

تشخیص و تعیین فراوانی جهش های بتا و آلفا تالاسمی و سایر هموگلوبینی های شایع S و D و C در بیماران داوطلب اهوازی

خدا مراد زندیان^{۱*}، محمد پدram^{*}، بیژن کیخانی^{**}

چکیده

هدف: استان خوزستان به علت موقعیت جغرافیائی و تاریخی دارای ذخیره ژنی کلان و متنوع از بتا و آلفا تالاسمی و هموگلوبینوپاتی های S و D و C و سایر انواع هموگلوبینوپاتی های دیگر است. هدف این تحقیق تجزیه و تحلیل تنوع فراوانی جهش های شایع موجود در میان مراجعه کنندگان داوطلب برای پیشگیری قبل از تولد می باشد.

روش بررسی: بدین منظور در این مطالعه آینده نگر که به مدت ۴ سال (۱۳۸۴-۱۳۸۰) ۹۳ نفر داوطلب اهوازی را با هزینه شخصی برای انجام آزمایش های لازم تشخیص قبل از تولد، تعیین جهش در والدین ناقل و جنین های مبتلا به مراکز خصوصی ژنتیک پزشکی تهران اعزام گردیدند. نتایج بدست آمده از جهش های موجود مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. آزمایش ها بر حسب موارد پیش آمده انجام شده است هیچگونه انتخاب خاصی در کار نبوده بنابراین می توان ادعا کرد که الگوی فوق (به علت هزینه نسبتاً بالای آن) الگوی افرادی است که توان پرداخت هزینه ها را به نحوی داشته اند.

یافته ها: جمع جنین های بیمار ۱۱ نفر (بتا تالاسمی ۴ نفر سیکل تالاسمی ۲ نفر سیکل هموگلوبین D ۲ نفر سیکل هموگلوبین C ۱ نفر به بیماری (هموگلوبین H) ۱ نفر بودند. نتایج فراوانی تنوع جهش در این تحقیق نشان داد بتا تالاسمی ماژور با ۵۵ درصد هموگلوبین S با ۱۶ درصد، آلفا تالاسمی با ۹ درصد، هموگلوبین D با ۳ درصد و هموگلوبین C ۱ درصد در این مجموعه هستند ۱۸ درصد نامشخص باقی ماندند که تحقیقات برای تعیین آنها باید ادامه یابد.

نتیجه گیری: نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که درصد کمی از مادران آبستن، حامل جنین تالاسمی ماژور هستند (بدیهی است اکثریت حدود ۷۵ درصد جنین های حاصل از جنین آبستنی هایی نیاز به سقط درمانی ندارند) با توجه به بعد مسافت تهران تا اهواز زمینه آزمایش های پیشگیری قبل از تولد تالاسمی باید در شهر اهواز راه اندازی گردد. ضمناً وجود ۱۸ درصد ژنهای ناشناخته در حاملین بیماری تالاسمی نیاز بیشتری را می طلبد.

کلید واژه گان: فراوانی تشخیص قبل از تولد، بتا و آلفا تالاسمی هموگلوبین های S، D، C اهواز.

مقدمه

استان خوزستان و شهر پرجمعیت اهواز بدلیل وجود جمعیت عرب و بختیاری و دیگر اقوام موقعیت جغرافیائی آن در کنار خلیج فارس و شرایط آب و هوای گرمسیری نزدیک به خط استوا و اپیدمی مالاریا در گذشته با راه های آبی و خشکی ارتباطی با دنیای خارج بدلیل ورود و سبب اختلاط و امتزاج اقوام مختلف شده است بعلاوه وقوع

*استاد گروه کودکان فوق تخصص خون و سرطان، مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
**استادیار گروه کودکان فوق تخصص خون و سرطان، مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز
۱- نویسنده مسؤل

باروش^۱ / PCR ARMS^۲ آزمایشگاههای ژنتیک مختلف مورد تأیید تهران (۴-۲) جمع آوری گردید. حدود ۱۸۶ کروموزوم از بیماران مراجعه کننده آزمایش شد.

نتایج

تنوع فراوانی جهش های شایع تالاسمی و سایر هموگلوبینوپاتی های این گزارش در جدولهای (۱ و ۲) آمده اند. از مجموع ۴۴ جنین آزمایش شده ۱۰ نفر سالم ۱۱ نفر بیمار در جدول ۳ و ۲۳ ناقل در جدول ۴ آمده است. جدول ۱: تفکیک تنوع انواع جهش های تالاسمی و سایر هموگلوبینوپاتی های حاصل از تجزیه ۹۳ نمونه بیماران

انواع جهش	جهش ها	درصد
HbS	۳۰	۱۶/۲
IVSII-I	۲۹	۱۵/۵
3.7a	۱۷	۹/۱
Fr8/9	۱۵	۸
Fr36/37	۱۵	۸
IVI-110	۱۳	۶/۱
C8	۶	۳/۲
Hb-D	۶	۳/۲
IVSI-II	۳	۱/۶
IVSI-25	۳	۱/۶
IVSI-30	۳	۱/۶
Hb-C	۲	۱
C 39	۲	۱
C5	۲	۱
C44	۲	۱
IVSI-I	۲	۱
Med/aa	۱	۰/۶
نامشخص	۳۵	۱۸
جمع	۱۸۶	۱۰۰

2-Polymerase Chain Reaction
3- Amplification Refractory Mutation System

وقوع جنگهای متعدد در این محدوده سبب گشته است که خوزستان مخزن ژنی کلان و متنوعی از انواع تالاسمی سایر هموگلوبینوپاتی های دیگر شود (۳-۲-۱) انواع جهش های آسیائی، هندی، مدیترانه ای، عرب و ژنهای خاص ایرانی در آن وجود دارند (۳، ۴، ۵). بدیهی است و تعیین ناقلین شایع منطقه از اصول اصلی و کلی پیشگیری قبل از تولد در بهداشت است برای مناطقی که انتشار و تکرار تالاسمی بالا است غربالگری همگانی نیازمند پلان و نقشه های دقیق تشکیلاتی با تکنولوژی کامل و منابع مالی کافی است که تاکنون به اندازه لازم در اختیار بهداشت خوزستان نبوده است (۶) بنابراین در غیبت تشکیلات و امکانات و بودجه بنا به درخواست عده ای از مردم مراجعه کننده و داوطلب در طول حدود ۴ سال (۱۳۷۹ تا ۱۳۸۳ بر حسب نیاز و ضرورت افراد مراجعه کننده به مراکز خصوصی یا دولتی، آنان به مراکز ژنتیک خصوصی تهران برای تعیین انواع جهش های ژنی هموگلوبین با هزینه شخصی یا به کمک بیمه های موجود راهنمایی شدند تعدادی از افراد شرکت کننده برای مرحله اول پیشگیری و مادران ناقل در خانواده های مبتلا برای مرحله دوم پیشگیری و (CVS) از جنین های بتا تالاسمی و سایر هموگلوبینوپاتی های شایع بوده است. نتایج جمع آوری شده و تجزیه و تحلیل آماری گردیدند. با توجه به فراوانی ناقلین بتا تالاسمی (۷-۱۰) درصد (۲) و ناقلین سیکل سل (۳-۱ درصد) (۱) در منطقه لزوم سرمایه گذاری قابل توجه در بهداشت برای پیشگیری از ابتلاء به بیماری تالاسمی و سایر هموگلوبینوپاتی ها توصیه می شود.

روش بررسی

روش مطالعه آینده نگر با کار آزمائی بالینی و پیگیری آزمایشگاهی بوده است. و نتیجه های آزمایش های ارسالی

1-Chronic Villus Sampling

مجله علمی پزشکی، دوره ۵، شماره ۳، پاییز ۱۳۸۵

جدول ۲: مقایسه نسبی تنوع جهش های بیمار تالاسمی و هموگلوبینوپاتی

انواع بیماریها	تعداد نسبی جهش ها	درصد
بتا تالاسمی	۹۴	۵۳درصد
سیکل سل	۳۰	۱۶درصد
آلفا تالاسمی	۱۸	۹درصد
هموگلوبین D	۶	۳درصد
هموگلوبین C	۲	۱درصد
نامشخص	۳۵	۱۸درصد
جمع	۱۸۶	۱۰۰درصد

جدول ۳: انواع جنین های شناسائی شده بیمار

انواع جنین ها	انواع بیماریهای مشخص شده
۴	بتا تالاسمی مازور
۲	سیکل - بتا تالاسمی
۲	سیکل - هموگلوبین D
۱	سیکل - هموگلوبین C
۱	آلفا تالاسمی بیماری هموگلوبین (H)
۱	بیماری سیکل سل (SS)
۱۱	جمع

جدول ۴: انواع جنین های شناسائی شده ناقل

انواع ناقل های مشخص شده	جنین ها
بتا تالاسمی مینور(ناقل)	۱۸
آلفا تالاسمی مینور(ناقل)	۳
سیکل سل (ناقل)	۲
جمع	۲۳

جدول ۵: درجه بندی شدت بیماری در هموگلوبین های هموزیگوت و هتروزیگوت

انواع جهش های هموزیگوت و هتروزیگوت از هموگلوبین های مختلف	درجات شدت علائم بالینی
AA, DD, AG, SG	بدون علامتند
EE	خفیف ^۱
CC, OO Arab	متوسط ^۲
SC, SD	متوسط تا شدید ^۳
	PND ^۴ توصیه شده است
SS, SO Arab	شدید ^۵ PND (sever) توصیه شده است

1-Mild

2-Moderate

3-Moderate- sever

4-Prenatal Diagnosis

5-Sever

بحث

از ازدواج یا قبل از بارداری تأیید می‌شود. مشاوره ژنتیک قبل از ازدواج در مناطق تالاسمی خیز دنیای مدرن به شکل قانون مدنی بهداشتی درآمده است (۱۰ و ۹ و ۸) قانون مذکور بوسیله شبکه بهداشت در ایران قبل از ازدواج اجراء می‌شود آزمایش تعیین نوع جهش تالاسمی یا هموگلوبینوپاتی در افراد ناقل یا مشکوک باید حتماً قبل از ازدواج یا قبل از بارداری انجام شود تا در سه ماه اول آبستنی فرصت برای پرداختن به شناخت جهش جنین مبتلا وجود داشته باشد اکنون در بسیاری از نقاط جهان با استفاده از تکنولوژی در بهداشت، این بیماری‌ها در حال کنترل شدن هستند (۲-۱) از جمله در ایران با رشد قابل توجه تکنولوژی و ژنتیک علمی و عملی جهش‌های شایع بررسی و ثبت شده اند کوشش برای شناختن ژنهای ناشناخته ادامه دارد. با رشد شاخص‌های بودجه‌های لازم در بهداشت دسترسی به رفع مشکلات عمومی آسانتر هم می‌شود (۱۳ و ۱۲ و ۱۱).

تشکر و قدردانی

در این گزارش مشاورین در آزمایشگاههای ژنتیک پزشکی تهران به ترتیب تعداد گزارش: دکتر حسین نجم آبادی، دکتر محمدحسن کریمی نژاد، دکتر محمدتقی اکبری، دکتر سیروس زینلی.

همانطوریکه جدول (۲) نشان می‌دهد در این بررسی اولین بیماری شایع بتا تالاسمی ماژور است دومین بیماری شایع بیماری سیکل سل و سومین آن آلفا تالاسمی است سایر هموگلوبینوپاتی‌های دیگر مثل D و C نیز در منطقه موجودند. بدیهی است اغلب آنها بیماریهای کمخونی مزمن مادرزادی در تمام طول عمر می‌باشند که دارای عوارض شدید و مشکل ساز برای خانواده و جامعه می‌باشند. بدلیل وجود تنوع در جهش‌های هموگلوبینوپاتی‌ها ترکیب هموزیگوت و هتروزیگوت‌های آنها را بر حسب درجات شدت بالینی بیماری مطابق جدول ۵ تقسیم بندی کرده‌اند. در انواع متوسط تا شدید و خیلی شدید آنها نظیر بتا تالاسمی ماژور قبل از ازدواج و قبل از بارداری با آزمایش PND و ختم آبستنی در صورت رضایت والدین توصیه شده است. بنابراین هر گونه اقدامهای بهداشتی، حقوقی، قانونی، بیمه‌گری که انجام می‌شود باید کارشناسی شده و بطور یکنواخت و همه‌گیر شامل کلیه بیماریهای تالاسمی و هموگلوبینوپاتی‌ها گردد. تالاسمی و هموگلوبینوپاتی‌های S و D و C و E و ... انواع اختلال‌های نقطه‌ای از ژن بتاگلوبین روی کروموزوم ۱۱ قرار دارند و به شکل اتوزومال مغلوب از والدین به فرزندان منتقل می‌شوند (۸ و ۷ و ۶) کسانی که ناقل بیماری هستند اغلب ظاهراً نظیر افراد سالم می‌باشند کما اینکه بیشترین آنان از ناقل بودن خود خبر ندارند. ناقل بودن آنان از طریق انجام آزمایش‌های لازم قبل

۱- سالها است که در قوانین موجود ایران تالاسمی بیماری خاص شناخته شد اما به سایر هموگلوبینوپاتی‌ها مثل سیکل سل (هموگلوبین‌های C و D و E و O عرب و غیره توجه نشده است در صورتیکه همه آنها از اختلالهای جهش نقطه‌ای ژن بتا تالاسمی روس کروموزوم ۱۱ هستند.

منابع

۱- سمر باف زاده ع. بررسی موتاسیون‌های شایع ژن بتاگلوبین در بیماران تالاسمی استان خوزستان. ۱۳۸۳. طرح تحقیقاتی شماره

۱۹۹، دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز. ص.۳۵.

2-Zandian K. Review of Yearly Ahwaz Thalassemia Center Referral Cases Registration as Pilot Study has shown Thalassemia become under Control in the Ahwaz Public Health Network. In:6th IEA Eastern Mediterranean Regional Scientific Meeting; 2003 9-11 Dec;Ahwaz- Iran:Ahwaz University of Medical Sciences;2003 9-11Dec. p. 3170.

3-Zandian K. Review and Evaluation of Beta- thalassemia Globine Gene Mutations. In: 6th IEA Eastern Mediterranean Regional Scientific Meeting; 2003 9- 11 Dec; Ahwaz- Iran: Ahwaz University of Medical Sciences; 2003. p. 313.

۴- غدیری ر، زندیان خ، زینلی س. بررسی موتاسیون‌های شایع ژن بناگلوبین در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور در استان خوزستان. اهواز: دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز؛ ۱۳۷۸.

5-Haghshenas M, Smaeil E, Beigi F, Clegg J. Sickle Cell Anemia in Iran is Associated with High Levels of Fetal Hb. J Med Genetic 1977;14:168.

6-Elfetheriou A. About Thalassemia. Nicosia Cyprus: TIF; 2003.

7-Galanello R, Elfetheriou A, Synodinos JT, Old J, Petrou M, Angastiniotis M. Prevention of Thalassemia and Other Hemoglobin Disorders: Nicosia Cryptosis. TIF; 2003.

8-Old J. Hemoglobinopathies. Prenatal Diagnosis 1996;16:1181-6.

9-Anganstinotis M, Hadji M. SMG Prevention of Thalassemia in Cyprus. Lancet 1981;1:369-71.

10-Weatherall D, Clegg J. The Thalassemia Syndromes. Oxford: Blackwell Sciences; 2001.

11-Pedrou M, Modell B. Prenatal Screening for Hemoglobin Disorders. Prenatal Diagnosis 1995;15:1275-95.

12-Modell B, Petron M. The Problem of Hemoglobinopathies in India. India J of Hemat 1983;Volume 3(1-5).