

تحقیقی

شیوع هموگلوبینوپاتی در متقاضیان ازدواج مراجعه کننده به مرکز بهداشت شهرستان بابلسر (۸۸-۱۳۸۵)

دکتر فرزانه ولی زاده^۱، سیدعلی موسوی^۲، دکتر سیدمحمدباقر هاشمی سوته^{۳*}

۱- پزشک مشاوره ژنتیک شهرستان بابلسر، مرکز بهداشت بابلسر، معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی مازندران.

۲- کارشناس مسؤول بیماری‌های غیرواگیر شهرستان بابلسر، مرکز بهداشت بابلسر، معاونت بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی مازندران.

۳- دکتری ژنتیک انسانی، استادیار مرکز تحقیقات سلولی - مولکولی و دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران.

چکیده

زمینه و هدف: حداقل ۵/۲ درصد از جمعیت دنیا ناقل یک نقص عمده هموگلوبین هستند. این مطالعه به منظور تعیین شیوع هموگلوبینوپاتی‌های مختلف متقاضیان ازدواج در مراجعین به مرکز بهداشت شهرستان بابلسر طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۵ انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه توصیفی روی ۸۵۰۰ متقاضی ازدواج (۴۲۰۰ زن و ۴۳۰۰ مرد) از شهرستان‌های بابلسر و فریدونکنار مراجعه کننده به مرکز بهداشت شهرستان بابلسر طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۵ انجام شد. پس از انجام آزمایش CBC، در مواردی که افراد دارای MCV کمتر از ۸۰ و MCH کمتر از ۲۷ بودند؛ اندازه‌گیری هموگلوبین A2 به روش کروماتوگرافی ستونی انجام شد. برای شناسایی انواع تالاسمی آلفا، بتا و یا انواع نادرتر از الکتروفورز قلیایی و اسیدی هموگلوبین و آزمایشات تکمیلی ژنتیک بهره گرفته شد.

یافته‌ها: از ۸۵۰۰ فرد مورد مطالعه، ۱۲۰۰ نفر (۱۴/۱۱ درصد) دارای مقادیر کاهش یافته شاخص‌های خونی بودند. ۴۷۴ نفر (۵/۵۷ درصد) دارای هموگلوبین A2 افزایش یافته (بیش از ۳/۵) بودند که به عنوان ناقلین بتاتالاسمی دسته‌بندی شدند. ۴۵ نفر (۰/۵۲ درصد) دارای مقادیر بالاتر از ۷ بودند که به عنوان ناقل تالاسمی بتا یا انواع دیگر مانند هموگلوبین C، O، عرب در نظر گرفته شدند. همچنین ۷۲۶ نفر شاخص‌های کاهش یافته با هموگلوبین A2 طبیعی (۸/۵۴ درصد) داشتند که به عنوان افراد آلفاتالاسمی دسته‌بندی شدند. در آزمایشات تکمیلی برای ۲۵۰ زوج از ۱۲۰۰ نفر، ۶ نفر (۱/۲ درصد) هموگلوبین F بالاتر از ۱۰ داشتند که به عنوان افراد ناقل انواع حذف‌های خانواده ژنی بتا دسته‌بندی شدند. همچنین ۱۶ نفر دارای هموگلوبین E، ۱۶ نفر هموگلوبین S (۳/۲ درصد در ۱۲۰۰ نفر و ۰/۱۹ درصد در ۸۵۰۰ نفر)، ۴ نفر دارای هموگلوبین D و ۴ نفر دارای هموگلوبین H (۰/۳۳ درصد در ۱۲۰۰ نفر و ۰/۰۴۷ درصد در ۸۵۰۰ نفر) بودند. بررسی ژنتیک روی ۳۱۷ نفر از ناقلین بتا و انواع واریانت‌های هموگلوبین بتا و ۱۴۵ نفر از ناقلین آلفاتالاسمی صورت گرفت و دسته‌بندی‌های اولیه در مورد این افراد مورد تأیید قرار گردید. از موتاسیون‌های ژن بتا، IVSII-1 G>A (۷۴/۵ درصد) و از موتاسیون‌های آلفا، حذف ژنی ۳/۷ (۴۷/۵ درصد) به عنوان شایع‌ترین موتاسیون‌ها در این بررسی شناخته شدند.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان‌دهنده میزان بیشتر ناقلین آلفاتالاسمی (۸/۵ درصد) نسبت به بتاتالاسمی (۵/۵۷ درصد) بود. همچنین وجود واریانت‌های دیگر هموگلوبین (HbS، HbE، HbD) یا انواع حذف خانواده ژن بتا نیز در منطقه قابل توجه است.

کلید واژه‌ها: واریانت هموگلوبین، آلفاتالاسمی، بتاتالاسمی، کم‌خونی داسی شکل، شیوع تالاسمی، حذف ژنی بتا

* نویسنده مسؤول: دکتر سیدمحمدباقر هاشمی سوته، پست الکترونیکی hashemisoteh@gmail.com

نشانی: ساری، کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، دانشکده پزشکی ساری، تلفن ۳-۰۱۵۱-۳۵۴۳۰۸۱، نمابر ۳۵۴۳۰۸۷

وصول مقاله: ۸۹/۱۲/۱، اصلاح نهایی: ۹۰/۷/۲۴، پذیرش مقاله: ۹۰/۸/۱۸

مقدمه

هر ساله حدود ۷ میلیون نوزاد با نقص‌های مادرزادی یا ژنتیک در دنیا متولد می‌شوند که حدود ۹۰ درصد آن در کشورهای با درآمد پائین یا متوسط است (۱). بیماری‌های هموگلوبین یا هموگلوبینوپاتی‌ها یک مشکل عمده بهداشتی در ۷۱ درصد از ۲۲۹ کشور جهان به حساب می‌آیند که خود ۸۹ درصد از تمام تولدهای دنیا را شامل می‌شوند (۲) و از اختلالات شایع ارثی در اغلب مناطق دنیا به شمار می‌آیند و سهم قابل توجهی از بیماری‌های ارثی را به خود اختصاص داده‌اند (۱).

بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی حداقل ۵/۲ درصد از جمعیت دنیا ناقل یک نقص عمده هموگلوبین هستند که فرم S حدود ۴۰ درصد آنها را تشکیل می‌دهد (۲) و حدود ۲۰ درصد از جمعیت دنیا واجد آلفا تالاسمی (+ α) می‌باشند (۴-۲). بر همین اساس تخمین زده می‌شود سالانه حدود ۳۳۲ هزار نوزاد مبتلا به انواع هموگلوبینوپاتی در سراسر دنیا متولد می‌شوند که از این رقم، حدود ۲۷۵ هزار (۸۳ درصد) دارای کم‌خونی داسی شکل و حدود ۵۶ هزار نفر (۱۷ درصد) واجد تالاسمی ماژور می‌باشند (۲ و ۵) و مرگ و میر ناشی از نقص‌های هموگلوبین حدود ۳/۴ درصد مرگ‌های زیر ۵ سال را تشکیل می‌دهد (۲).

تاکنون بیش از ۷۰۰ نوع واریانت هموگلوبین در دنیا گزارش شده است که تنها ۳ نوع آن (HbC، HbS، HbE) پراکندگی و انتشار جهانی دارند (۲ و ۴). فراوانی بالای انواع نقص‌های هموگلوبین و ارتباط آن با شیوع و اندمیک بودن مالاریا در آن منطقه و فراوانی ژن‌های ناقص در اثر پدیده انتخاب طبیعی مدت زمان زیادی است که به اثبات رسیده است (۴ و ۷). اگرچه حالت‌های هموزیگوت و شدید در صورت فقدان امکانات پزشکی و درمانی از دنیا خواهند رفت؛ ولی افراد ناقل یا هتروزیگوت برای بتا تالاسمی و انواع دیگر واریانت‌های هموگلوبین و نیز فرم‌های کم‌خطرتر آلفا تالاسمی که به بیماری مالاریا مقاوم‌تر از افراد طبیعی هستند؛ در مناطق با شیوع بالاتر مالاریا دارای شانس بقای بالاتر و شانس داشتن فرزندان بیشتر بوده‌اند. بدین سبب فراوانی ژنی تا جایی افزایش یافته است که با از دست رفتن ژن‌های ناقص در افراد بیمار و

هموزیگوت از آن جمعیت به تعادل رسیده است (۲ و ۴ و ۶).

در یک بررسی در ایران در سال ۱۹۹۵ از ۱۴۸۹۶ بیمار تالاسمی ثبت شده در کشور، استان‌های مازندران و گیلان به ترتیب با ۷۳/۲۹ و ۷۵/۶۱ در هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت به ترتیب در شمال کشور و در حاشیه دریای خزر و استان‌های هرمزگان و خوزستان به ترتیب با ۵۰/۲ و ۴۸/۷۹ در هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت به ترتیب در جنوب کشور دارای بیشترین مقدار بیمار در کشور گزارش شده‌اند (۸). این مطلب همچنین اصل ارتباط بیماری تالاسمی با شیوع مالاریا در مناطق خاص را تایید می‌نماید. استان‌های آذربایجان و خراسان به ترتیب با ۲/۲۱ و ۱/۲۳ در هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت به ترتیب دارای کمترین میزان شیوع بوده‌اند (۸). با توجه به عدم تفکیک انواع کم‌خونی‌ها در گذشته و این که تقریباً تمامی موارد به عنوان بتا تالاسمی در نظر گرفته شده‌اند؛ ضرورت بازنگری و تعیین و تفکیک انواع مختلف هموگلوبینوپاتی‌ها در هر منطقه به خوبی احساس می‌گردد.

بر اساس آمارهای انجمن تالاسمی، در ایران تعداد ۱۸۶۱۶ بیمار تالاسمی زندگی می‌کنند که استان مازندران با ۲۵۵۹ نفر دارای بیشترین و استان زنجان با ۵۸ نفر دارای کمترین تعداد است (۵). پیش‌بینی می‌شود حدود ۳ میلیون ناقل تالاسمی در ایران زندگی می‌کنند (۸). گزارشات متعدد رسمی و غیررسمی بیانگر فراوانی بیش از ۱۰ درصدی ناقلین بتا تالاسمی در استان مازندران می‌باشد (۹ و ۵) که با توجه به جمعیت ۳ میلیونی این استان در حال حاضر و قبول فراوانی ۱۰ درصدی تالاسمی، تعداد ناقلین این بیماری بیش از ۳۰۰ هزار نفر قابل پیش‌بینی است. هم‌زمان با شروع طرح کشوری غربالگری زوج‌ها قبل از ازدواج برای بیماری تالاسمی در شمال و دیگر مناطق کشور از سال ۱۳۷۶، علاوه بر ناقلین بتا تالاسمی، انواع دیگر هموگلوبینوپاتی مانند ناقلین کم‌خونی داسی شکل و هموگلوبین E، تالاسمی آلفا و موارد مشابه دیگر مشاهده می‌شوند؛ اما گزارشی از میزان شیوع این اختلالات در ناحیه شمال کشور در حال حاضر در دسترس نیست. لذا این مطالعه به منظور تعیین شیوع هموگلوبینوپاتی‌های مختلف متقاضیان ازدواج در مراجعین به مرکز بهداشت شهرستان بابلسر طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۵ انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی روی ۸۵۰۰ فرد (۴۲۰۰ زن و ۴۳۰۰ مرد) متقاضی ازدواج از شهرستان‌های بابلسر و فریدونکنار و توابع مراجعه کننده به آزمایشگاه و مرکز مشاوره برنامه تالاسمی مرکز بهداشت شهرستان بابلسر طی سال‌های ۸۸-۱۳۸۵ انجام شد. از شرکت کنندگان در مطالعه رضایت‌نامه آگاهانه کتبی اخذ گردید.

در نمونه‌گیری خون، میزان ۲ سی‌سی خون محیطی از هر کدام از مراجعین برای انجام آزمایشات شمارش سلولی (CBC) اخذ شد. پس از انجام CBC در آزمایشگاه به روش استاندارد (دستگاه سیسمکس kx21n، ساخت ژاپن)، در مواردی که افراد دارای MCV کمتر از ۸۰ و MCH کمتر از ۲۷ بودند؛ میزان هموگلوبین HbA₂ به روش کروماتوگرافی ستونی (دستگاه اسپکتروفتومتر unic2100، ساخت ژاپن) انجام گردید. براساس میزان HbA₂ کمتر یا بالاتر از ۳/۵ و با توجه به شاخص‌های دیگر خونی حاصله از آزمایش شمارش سلولی و میزان فریتین (روش الیزا با استفاده از کیت biosystem)، افراد طبیعی از افراد ناقل تالاسمی بتا و افراد مشکوک به کم‌خونی فقر آهن و یا تالاسمی آلفا و سایر هموگلوبینوپاتی‌ها تفکیک شدند. از بین افرادی که تمایل به همکاری و انجام آزمایشات تکمیلی داشتند؛ بررسی‌ها و آزمایشات بیشتر تکمیلی برای مشخص کردن انواع مختلف نقص‌های هموگلوبین انجام شد. برای این افراد از روش الکتروفورز قلیایی (دستگاه mindra، ساخت انگلستان) و در صورت مشاهده باندهای اضافی علاوه بر HbA، HbF و HbA₂ در روش قلیایی از روش الکتروفورز اسیدی (دستگاه mindra، ساخت انگلستان) نیز استفاده شد.

بعد از تولد، سه نوع هموگلوبین در گلبول‌های قرمز خون افراد طبیعی ساخته می‌شود که شامل ($\alpha^2\beta^2$) HbA، ($\alpha^2\delta^2$) HbA₂ و ($\alpha^2\gamma^2$) HbF می‌باشد. زمانی که تغییرات در ژن‌های سازنده زنجیره‌های هموگلوبین‌های فوق رخ دهد؛ تغییراتی در میزان یا نوع هموگلوبین ساخته شده ایجاد می‌گردد. این تغییرات با استفاده از روش الکتروفورز هموگلوبین و با مشاهده باندهای اختصاصی این

هموگلوبین‌های طبیعی و انواع غیرطبیعی بر روی ژل الکتروفورز، از هم قابل تشخیص و شناسایی است (۴). انواع هموگلوبین‌های تغییر یافته بسته به نوع تغییر اسید آمینه آن دارای تنوع بسیاری است و به شکل‌های مختلف مانند HbS، HbC، HbD و HbE نامگذاری می‌شود و یا بسته به مکان کشف آن به نام‌هایی نظیر HbD پنجاب، HbD ایران و HbJ پاریس نامگذاری می‌شود (۴).

برای افرادی که میزان شاخص‌های خونی آنان پس از آهن‌درمانی همچنان کمتر از مقادیر طبیعی بود؛ آزمایشات ژنتیک برای شناسایی انواع تالاسمی آلفا، بتا و یا انواع نادرتر دلتا یا گاما انجام شد. با توجه به مرکز مراجعه شده، از روش‌های مختلف PCR، تعیین توالی (DNA sequencing) و هضم آنزیمی (RFLP) نوع موتاسیون افراد مشخص گردید (۹۸). داده‌ها با استفاده از رسم جدول توصیف گردید.

یافته‌ها

از ۸۵۰۰ فرد مورد مطالعه، ۱۲۰۰ نفر (۱۴/۱۱ درصد) دارای مقادیر کاهش یافته شاخص‌های خونی MCV و MCH و پایین‌تر از طبیعی (میکروسیت و هیپوکروم) بودند. بررسی میزان هموگلوبین A₂ به روش کروماتوگرافی ستونی در این افراد نشان داد که ۴۷۴ نفر (۵/۵۷ درصد) دارای هموگلوبین A₂ افزایش یافته (بیشتر از ۳/۵) می‌باشند و به عنوان ناقلین بتا تالاسمی دسته‌بندی شدند (جدول یک). از این افراد، ۴۵ نفر (۵۳/۰ درصد) دارای هموگلوبین بالاتر از ۷ بودند. این افراد علاوه بر بتا تالاسمی، ممکن است شامل افرادی با انواع دیگر هموگلوبینوپاتی مانند هموگلوبین C و یا O عرب باشند که باند هموگلوبین تغییر یافته آنها در الکتروفورز، حرکت مشابه هموگلوبین A₂ دارد. همچنین از ۸۵۰۰ فرد مورد بررسی، ۷۲۶ نفر با کاهش شاخص‌های خونی، دارای هموگلوبین A₂ طبیعی یا کمتر از ۳/۵ بودند (۸/۵۴ درصد) که به عنوان افراد آلفا تالاسمی دسته‌بندی شدند (جدول یک).

از بین ۱۲۰۰ نفر اولیه با کاهش شاخص‌های خونی، تعداد ۵۰۰ نفر (۲۵۰ زوج) حاضر به انجام آزمایشات تکمیلی شدند. برای این افراد میزان هموگلوبین با استفاده از الکتروفورز قلیایی اندازه‌گیری شد. تعداد ۱۸۵ نفر دارای هموگلوبین A₂ بالاتر از ۳/۵ (تالاسمی بتا) و ۲۷۵ نفر دارای هموگلوبین A₂

شده با الکتروفورز، تعداد ۷ مورد HbE، ۲ مورد HbS و یک مورد HbD نیز مورد بررسی ژنتیک قرار گرفت و نتایج به دست آمده قبلی تایید گردید.

در بین افراد با هموگلوبین A2 طبیعی که افراد مشکوک به تالاسمی آلفا بودند؛ در ۱۴۵ مورد بررسی های ژنتیک صورت گرفت و در مجموع ۱۰ موتاسیون مختلف شایع ژن های آلفا-۱ و آلفا-۲ در این افراد گزارش شد. از این میان موتاسیون حذف یک ژن آلفا (۳/۷-) با فراوانی ۴۷/۵ درصد، موتاسیون نقطه ای 2 Polyadenylation (AATAAA > AATGAA) با فراوانی ۱۴/۷ درصد و موتاسیون دو حذفی MED -- با فراوانی ۹ درصد از جمله شایع ترین های این منطقه بودند.

همچنین موتاسیون های دیگر آلفا که در منطقه مشاهده گردید؛ شامل موتاسیون یک حذفی ۴/۲ (۴/۹ درصد)، Constant Spring 5 nucleotide deletion (۴/۹ درصد) دیده شد.

بحث

در مطالعه حاضر از ۸۵۰۰ فرد مورد مطالعه، ۱۲۰۰ نفر (۱۴/۱۱ درصد) دارای مقادیر کاهش یافته، شاخص های خونی بودند. ۴۷۴ نفر (۵/۵۷ درصد) با شاخص های خونی کاهش یافته، دارای هموگلوبین A2 افزایش یافته بودند که مبتلا به یکی از انواع مختلف بتا تالاسمی بودند. این میزان با پیش بینی های قبلی مبنی بر میزان ۱۰ درصدی ناقلین بتا تالاسمی در این منطقه مغایرت دارد (۹و۵). در یک بررسی در استان کرمان، از بین ۲۷۹۴۶ مورد از مراجعین قبل از ازدواج، فراوانی بتا تالاسمی مینور ۵/۷ درصد گزارش شد (۱۰) که با میزان حاصله در مطالعه ما برای منطقه بابلسر و فریدونکنار مشابهت دارد.

همچنین در مطالعه حاضر ۸/۵۴ درصد از افراد مورد مطالعه دارای شاخص های خونی کاهش یافته با میزان هموگلوبین طبیعی بودند. بررسی های ژنتیکی جداگانه انجام شده در تعدادی قابل توجهی از این افراد؛ نشان داده که بیش از ۹۵ درصد این موارد دارای نقص ژن های آلفا می باشند (۱۱ و ۱۲). البته تعیین دقیق میزان آلفا تالاسمی و افتراق آن از مواردی همچون کم خونی فقر آهن یا موارد بتا تالاسمی خاموش نیاز به بررسی های جداگانه و دقیق تری دارد. در یک

طبیعی بودند و تعداد ۶ نفر نیز دارای هموگلوبین F بالاتر از ۱۰ بودند که به عنوان افراد واجد یکی از انواع حذف (β، βδ یا βδγ) ژن بتا دسته بندی شدند (جدول ۲).

جدول ۱: میزان هموگلوبین A2 در ۱۲۰۰ فرد متقاضی ازدواج با شاخص های خونی کاهش یافته در مازندران طی سال های ۸۸-۱۳۸۵

HbA2 کروماتوگرافی ستونی	تعداد
کمتر از ۳/۵	۷۲۶
بیشتر از ۳/۵	۴۲۹
بیشتر از ۷	۴۵

جدول ۲: میزان هموگلوبین A2 با روش الکتروفورز قلیایی در ۵۰۰ فرد با شاخص های خونی کاهش یافته در مازندران طی سال های ۸۸-۱۳۸۵

الکتروفورز هموگلوبین قلیایی	تعداد
کمتر از ۳/۵	۲۷۵
بیشتر از ۳/۵	۱۸۵
دارای باند اضافه	۴۰

جدول ۳: انواع واریانت های مختلف هموگلوبین بر اساس الکتروفورز اسیدی (۴۰ فرد) در مازندران طی سال های ۸۸-۱۳۸۵

انواع واریانت هموگلوبین	تعداد (درصد)
HbE	۱۶ (۳/۲)
HbS	۱۶ (۳/۲)
HbD	۴ (۰/۳۳)
HbH	۴ (۰/۳۳)

همچنین از بین ۱۲۰۰ نفر اولیه با کاهش شاخص های خونی، ۴۰ نفر باندهای اضافی در الکتروفورز هموگلوبین را نشان دادند که در نهایت هموگلوبین این افراد با استفاده از الکتروفورز نوع اسیدی مورد بررسی قرار گرفت. ۱۶ نفر (۳/۲ درصد) در ۱۲۰۰ نفر و ۰/۱۹ درصد در ۸۵۰۰ نفر) دارای باند هموگلوبین E، ۱۶ نفر (۳/۲ درصد) در ۱۲۰۰ نفر و ۰/۱۹ درصد در ۸۵۰۰ نفر) واجد باند S، ۴ نفر (۰/۳۳ درصد) در ۱۲۰۰ نفر و ۰/۴۷ درصد از ۸۵۰۰ نفر) دارای هموگلوبین D و ۴ نفر دارای هموگلوبین H (۰/۳۳ درصد) در ۱۲۰۰ نفر و ۰/۴۷ درصد در ۸۵۰۰ نفر) بودند (جدول ۳).

بررسی های ژنتیک در ۳۱۷ مورد از ناقلین نقص ژن بتا و انواع هموگلوبین پاتی (HbD، HbE، HbS) صورت گرفته است که در مجموع از ۱۶ موتاسیون مختلف یافت شده در بین افراد بررسی شده؛ موتاسیون های IVSII-1 (۷۴/۳ درصد)، C30 (۶/۳۳ درصد)، C22/23/24 (۶/۳۳ درصد)، C8 (۳/۸ درصد) و IVSI-5 (۱/۲۶ درصد) به ترتیب شایع ترین موتاسیون های یافت شده بودند. همچنین از بین موارد گزارش

حدود ۲۰ درصد پیش‌بینی شد (۱۸). همچنین مطالعه انجام شده در تهران به منظور تشخیص افتراقی حاملین بتاتالاسمی از مبتلایان به آلفاتالاسمی، میزان ناقلین بتاتالاسمی ۹/۸ درصد و آلفاتالاسمی با شیوع ۵۵/۲ درصد در جمعیت مشکوک به تالاسمی را گزارش نمود (۱۹).

با توجه به این که مطالعه حاضر در سطح جمعیت یک شهرستان از ۱۶ شهرستان استان مازندران صورت گرفته است؛ قضاوت در مورد کل استان مازندران به مطالعات مشابه بیشتری روی جمعیت‌های بزرگ‌تر نیازمند است تا مقادیر به دست آمده در این مطالعه مورد مقایسه و ارزیابی دقیق‌تری قرار گیرند. اما از آنجایی که مطالعه و آمارهای تفصیلی مشابهی تاکنون در دست نیست؛ نتایج این تحقیق در نوع خود قابل توجه و اهمیت می‌باشد.

الگوریتم برنامه پیشگیری و غربالگری مورد استفاده در طرح غربالگری کشوری تالاسمی، در مواردی ممکن است قادر به تشخیص و شناسایی مواردی از قبیل نقص واریانت‌های HbS یا HbE نباشد که نیاز به بازنگری مجدد این الگوریتم احساس می‌شود.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که از ۸۵۰۰ نفر، ۱۴/۱۱ درصد کاهش شاخص‌های خونی را نشان دادند و از این تعداد، ۵/۰۵ درصد ناقلین قطعی بتاتالاسمی و ۸/۵۴ درصد با هموگلوبین A2 طبیعی به عنوان دارنده نقص‌های ژن آلفا شناخته شدند که افتراق آن از مواردی همچون کم‌خونی فقر آهن و بتاتالاسمی خاموش نیاز به بررسی‌های دقیق‌تری دارد. نتایج نشانگر میزان بیشتر ناقلین آلفاتالاسمی (۸/۵ درصد) نسبت به بتاتالاسمی (۵/۵۷ درصد) بود. همچنین وجود واریانت‌های دیگر هموگلوبین (HbS، HbE، HbD) یا انواع حذف خانواده ژن بتا) نیز در منطقه قابل توجه است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همه شرکت کنندگان در مطالعه و همچنین از کارکنان مرکز بهداشت شهرستان بابلسر که در اجرای این مطالعه ما را یاری نمودند؛ صمیمانه تشکر و قدردانی می‌کنیم.

بررسی انجام شده در استان مازندران در سال ۱۳۸۱، میزان کم‌خونی فقر آهن در دختران دانش‌آموز دوره راهنمایی حدود ۲/۵ درصد گزارش شد (۱۳).

از نتایج مطالعه حاضر می‌توان استنباط نمود که میزان ناقلین بتاتالاسمی در منطقه کمتر از میزان گزارش شده در گذشته می‌باشد. در عوض میزان ناقلین آلفاتالاسمی (۸/۵ درصد) بیشتر از افراد ناقل بتاتالاسمی (۵/۵۷ درصد) در بین افراد مورد مطالعه در این تحقیق بوده است. براساس یافته‌های مطالعه ما، هموگلوبین E و هموگلوبین S هر یک در ۱۶ نفر (۳/۲ درصد) در ۱۲۰۰ نفر و ۰/۱۹ درصد در ۸۵۰۰ نفر) مشاهده گردید. همچنین هموگلوبین D و هموگلوبین H هر یک در ۴ نفر (۰/۳۳ درصد) در ۱۲۰۰ نفر و ۰/۴۷ درصد در ۸۵۰۰ نفر) مشاهده گردید. اعداد و درصدهای حاصله منطقی به نظر می‌رسد. همچنین موتاسیون‌های به دست آمده در بررسی ژنتیکی در این تحقیق، چه در ناقلین آلفاتالاسمی و چه در افراد ناقل بتاتالاسمی، با موارد قبلی گزارش شده در استان مازندران شباهت داشت (۱۱ و ۱۲ و ۱۴ و ۱۵).

گزارشات کمی تا به حال در مورد فراوانی آلفاتالاسمی و دیگر موارد هموگلوبینوپاتی مانند HbE و HbS در مناطق مختلف، از جمله در شمال کشور موجود است. در تحقیقی که زندیان و همکاران به صورت یک مطالعه آینده‌نگر در استان خوزستان (اهواز) در مورد تشخیص و تعیین فراوانی جهش‌های بتا و آلفا و سایر هموگلوبینوپاتی‌ها انجام دادند؛ از مجموع ۹۳ نفر از ناقلین آزمایش شده، ۹ درصد ناقل آلفاتالاسمی، ۱۶/۲ درصد ناقل HbS، ۳ درصد ناقل HbD و یک درصد ناقل HbC گزارش شدند (۱۶). یک مطالعه روی ۴۹۸ دانش‌آموز پیش‌دانشگاهی در مدرسه‌ای در شهرستان بوشهر نشان داد که شیوع هموگلوبینوپاتی‌ها در ۲۸/۳ درصد (۱۳۸ نفر) از دانش‌آموزان وجود دارد. ۱۹/۷ درصد بتاتالاسمی و ۳/۳ درصد دارای باند S گزارش شد که دلالت بر وجود یکی از انواع هموگلوبین‌های HbS، HbG یا HbD در بین این افراد می‌نماید (۱۷). همچنین در مطالعه دیگری در استان خوزستان، میزان شیوع ژن سیکل سل در بین بیماران، چه به صورت کم‌خونی داسی شکل و یا سیکل-تالاسمی در منطقه

References

- Christianson A, Howson CP, Modell B. March of dimes global report on birth defects: the hidden toll of dying and disabled children. New York: White Plains. March of Dimes Birth Defects Foundation. 2006. Available from the March of Dimes at <http://www.marchofdimes.com/globalreport1>
- Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health Organ*. 2008 Jun;86(6):480-7.
- Chong SS, Boehm CD, Higgs DR, Cutting GR. Single-tube multiplex-PCR screen for common deletional determinants of alpha-thalassemia. *Blood*. 2000 Jan;95(1):360-2.
- Weatherall DJ, Clegg JB. *The Thalassemia Syndromes*. 4th. Oxford, United Kingdom: Blackwell Science. 2001.
- Ghotbi N, Tsukatani T. Evaluation of the national health policy of thalassaemia screening in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J*. 2005 May;11(3):308-18.
- Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*. 2010 Jun; 115(22): 4331-6.
- Weatherall DJ. Thalassaemia and malaria, revisited. *Ann Trop Med Parasitol*. 1997 Oct;91(7):885-90.
- Farhud DD, Sadighi H. Investigation of prevalence of beta thalassaemia in Iranian provinces. *Iran J Public Health*. 1997; 26(1-2):1-6.
- Habibzadeh F, Yadollahie M, Merat A, Haghshenas M. Thalassaemia in Iran, An Overview. *Arch Iranian Med*. 1998,1(1): 27-33.
- Hayatbakhsh Abbasi M, Bahram Pour A. [Determination of the rate of incidence of Thalassaemia minor among marriage candidates in Kerman]. *J Shaheed Sadoughi Univ Med Sci*. 2002;1(10):38-42. [Article in Persian]
- Tamaddoni A, Hadavi V, Nejad NH, Khosh-Ain A, Siami R, Aghai-Meibodi J, et al. alpha-Thalassaemia mutation analyses in Mazandaran province, North Iran. *Hemoglobin*. 2009;33(2): 115-23.
- Hashemi Soteh MB, Farazmand T, Mousavi SS, Golestani N, Jalali S H, Abedian S, et al. [Study of frequency of α -globin gene mutations using Multiplex-PCR method in suspected individuals in Mazandaran Province]. 11th Iranian Genetic Congress, Tehran, May 22-24, 2010. [Persian]
- Torabi Zadeh Zh, Naghshvar F, Kosarian M, Jahanbakhsh R. [The prevalence of Iron deficiency related anemia in guide school students in Sari, 2002-03]. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2004; 14(4):73-8. [Article in Persian]
- Hashemi Soteh MB, Akhavan Niaki H, Kowsarian M, Aliasgharian A, Banihashemi A. [Frequency of Beta-globin gene mutations in beta-thalassaemia patients from east of Mazandaran]. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2008;18(5): 17-25. [Article in Persian]
- Derakhshandeh-Peykar P, Hourfar H, Heidari M, Kheirollahi M, Miryounesi M. The Spectrum of β -thalassaemia Mutations in Isfahan Province of Iran. *Iran J Public Health*. 2008; 37(2):106-11.
- Zandian Kh, Keikhaie B, Pedram M, Kianpoor Ghahfarokhi F. Prenatal diagnosis and frequency determination of alpha and beta Thalassaemia, S, D, C, and H Hemoglobinopathies; Globin Mutational Genes. Aanalysis among Voluntary Couples from Ahvaz. *IJBC*. 2009; 1(3): 95-8.
- Movahed A, Obeidi N, Khamisi pour Gh. [Prevalence of hemoglobinopathies and their associations with different types of hemoglobin and mean cell volume in the preuniversity students of Bushehr, 2007]. *Iran South Med J*. 2009; 12(1):54-9. [Article in Persian]
- Zandian KM, Pedram M. [Iran Sickle cell and Thalassaemia screening program: A pilot study on 50 Sickle cell cases]. *Sci Med J Ahwaz Jundishapur Univ Med Sci*. 2002; (3): 40-4. [Article in Persian]
- Khatami Sh, Rouhi Dehboneh S, Sadeghi S, Saeidi P, Mirzazadeh R, Bayat P, et al. [Globin chain synthesis for Differential diagnosis of β thalassaemia from α thalassaemia carriers]. *Sci J Blood Transfus Organ*. 2008;4(4):239-46. [Article in Persian]

Original Paper

Prevalence of hemoglobinopathies in premarriage individuals referred to Babolsar, Iran (2006-09)

Valizadeh F (MD)¹, Mousavi A (BSc)², Hashemi-Soteh MB (PhD)^{*3}

¹Genetic Counselor, Babolsar Health Center, Deputy of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Babolsar, Iran. ²Manager of non-communicable disease, Babolsar Health Center, Deputy of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Babolsar, Iran. ³Assistant Professor, Department of Cellular and Molecular Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

Abstract

Background and Objective: According to world health organization statistics, at least 5.2% of world population is carrier for a main hemoglobin disorder. Previous reports showed that more than 10% of people are carrier for beta-thalassemia Northern Iran. This study was done to determine the prevalence of hemoglobinopathies in premarriage individuals referred to Babolsar, Iran.

Materials and Methods: This descriptive study was carried out on 8500 individuals (4200 women and 4300 men) whom were attended the thalassemia counseling program in Babolsar, North of Iran during 2006-09. After performing the CBC test, for those MCV and MCH were less than 80 and 27 respectively, Hemoglobin A2 was evaluated. Subjects whom were volunteers for more comprehensive tests, basic and acidic electrophoresis and genetic tests were applied, subsequently.

Results: 1200 (14.11%) subjects had low hematological indexes. 474 (5.57%) subjects had high HbA2 and were classified as beta-thalassemia carriers and 726 (8.54%) had normal HbA2 level and were classified as alpha-thalassemia carriers. 6 (1.2%) subjects were identified with HbF level more than 10 and were identified as carriers for beta-gene cluster deletion carrier. Also, 16 (3.2%) individuals had HbE, 16 (3.2%) had HbS, 4 had HbD and 4 had HbH (0.33% in 1200 and 0.047% in 8500 subjects). Genetic study of 317 individuals for beta carriers and 145 subjects for alpha-carriers showed IVSII-1G>A (74.5%) in beta-globin and single gene deletion of 3.7 (47.5%) in alpha-globin genes were the most frequent mutations.

Conclusion: This study showed that carriers for alpha - thalassemia (8.5%) are more frequent compared with beta- thalassemia (5.57%). Also other hemoglobin variants included HbS, HbE, HbD or different beta-gene cluster deletions in the region are considerable and should be screened.

Keywords: Hemoglobin Variant, Alpha-thalassemia, Beta-thalassemia, Sickle cell anemia, Thalassemia prevalence, Beta gene deletion

* Corresponding Author: Hashemi-Soteh MB (PhD), E-mail: hashemisoteh@gmail.com

Received 20 February 2011 Revised 16 October 2011 Accepted 9 November 2011