

## فراوانی انواع جهش های ژن بتاگلوبین در بیماران بتاتالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان شفای اهواز در سالهای ۱۳۹۰-۱۳۹۵

کاوه جاسب<sup>۱</sup>، حمید گله داری<sup>۲</sup>، معصومه احمدیان علمی<sup>۳\*</sup>، مریم احمدیان علمی<sup>۴</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** بتا تالاسمی از بیماری های تک ژنی رایج در ایران محسوب می شود. با توجه به جمعیت چند قومیتی ایران، انتظار می رود طیف وسیعی از موتاسیون ها در این کشور وجود داشته باشد. فراوانی ژن بتا تالاسمی در ایران بالا بوده و از نظر نوع نیز تفاوت های قابل ملاحظه ای با مناطق مختلف وجود دارد. به همین دلیل لازم است تا فراوانی و انتشار جهش ها در قسمت های مختلف کشور تعیین شود.

**روش بررسی:** با مطالعه پرونده های بیماران مبتلا به بتاتالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان شفای اهواز در سالهای ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۵ به بررسی انواع جهش های ژن بتاگلوبین در تمام بیماران بتاتالاسمی ماژور پرداختیم.

**یافته ها:** با مطالعه پرونده های ژنتیکی ۸۰۴ بیمار، جمعاً ۱۶۰۸ آلل بررسی شد، که جهش IVSII-1 با ۱۷٫۷۲ درصد فراوانی شایع ترین و جهش های CD36/37 با ۱۶/۲۹ درصد، IVSI-110 با ۱۱٫۱۱ درصد، CD6 با ۱۱/۱۹ درصد و CD8 با ۹/۹۵ درصد به ترتیب جهش های شایع بعدی بودند.

**نتیجه گیری:** یافته های این تحقیق نشان می دهد که جهش های بتاتالاسمی در جمعیت استان خوزستان تنوع و توزیع گسترده دارند و موفقیت در تشخیص قبل از تولد بیماری در صورت اطلاعات کافی از جهش های شایع این بیماری، با هزینه کمتر و سرعت بیشتر امکان پذیر است.

**واژگان کلیدی:** بتا تالاسمی ماژور، بتاگلوبین، جهش های ژنی، قومیت، تعیین توالی DNA

۱-استاد گروه خون و سرطان.

۲-استاد گروه ژنتیک.

۳-دکترای پزشکی.

۴-دانشجوی دکتری زیست شناسی - سلولی مولکولی.

۱- گروه خون و سرطان، مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۲-گروه ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

۳-کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

۴-گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه تهران، تهران.

\*نویسنده مسؤول:

معصومه احمدیان علمی؛ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۰۶۰۴۰۵۸۸

Email: m.ahmadian1212@gmail.com

## مقدمه

اسپیلیسینگ و ترجمه ژن را تحت تأثیر قرار دهد. مجموعه متداولی از جهش ها در انواع مختلف گروه های قومیتی گزارش شده است (۹-۱۲).

در بتاتالاسمی، یک عدم تعادل بین نسبت  $\beta/\alpha$ -گلوبین وجود دارد و  $\alpha$ -گلوبین احتمالاً موجب آسیب اکسیداتیو لیپیدهای غشایی و پروتئین های سلول قرمز به شکل غیر قابل برگشت در همی کروم ها می گردد و همچنین کلسیم درون سلولی را افزایش می دهد که موجب افزایش قابل توجه در تخریب RBCها و در نهایت آنمی می گردد. آنمی تولید اریتروپوئیتین و متعاقباً انقباضات شدید اما ناکارآمد مغز استخوان را (بیش از ۲۵ تا ۳۰ بار نسبت به حالت نرمال) تحریک می کند که در نهایت موجب بدفرمی های (بدشکلی های) معمول تشریح شده استخوان می گردد. آنمی طولانی مدت و شدید و افزایش فعالیت اریتروپوئیتین همچنین منجر به **extramedullary heptosplenomegaly** می گردد، آهن، اختلالات عملکردی ارگان های مختلف، ترمبوزیس، عفونت شدید و تأخیر در رشد را القا می کند (۷ و ۱۳).

یکی از مؤثرترین روش های پیشگیری از بتاتالاسمی، غربالگری در دوران حاملگی است. در این پژوهش ما به بررسی فرآوانی انواع جهش های ژن  $\beta$ -گلوبین در بیماران بتاتالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان شقای اهواز در سالهای ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۵ پرداختیم. این داده ها برای ارائه مشاوره ژنتیکی به خانواده های بتاتالاسمی مفید خواهد بود.

## روش بررسی

برای بررسی فرآوانی انواع جهش های ژن  $\beta$ -گلوبین در بیماران بتاتالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان شقای اهواز، پرونده های ۸۰۴ بیمار مبتلا به بتاتالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان شقای اهواز در

بتاتالاسمی یک اختلال هماتولوژیکی ارثی معمول می باشد که توسط بدتنظیمی سنتز زنجیره  $\beta$ -گلوبین مشخص می گردد، که یکی از اجزای اصلی هموگلوبین بالغ (HbA) می باشد (۱). پیش بینی می شود که سالیانه 60000-70000 نوزاد با انواع مختلف تالاسمی متولد می شوند و اغلب این نوزادان متأثر از فرم های شدید بتاتالاسمی می باشند (۲-۵). تعداد زیادی جهش در ژن  $\beta$ -گلوبین یا عناصر تنظیمی مرتبط با ژن  $\beta$ -گلوبین به عنوان دلیل این هموگلوبینوپاتی ژنتیکی شناخته شدند (۶). تاکنون ۳۰۰ ال بتاتالاسمی مشخص شده است. اکثر بتاتالاسمی ها توسط جهش هایی در یک (یا تعداد کمی نوکلئوتید) که در ژن بتاگلوبین یا مناطق مجاور آن اتفاق می افتد، ناشی می شوند. وقایعی که منجر به نقص در ال های بتاتالاسمی می گردند شامل جایگزینی یک باز، ورود تعداد کمی باز یا حذف آن ها در ژن یا توالی های مجاور آن می باشد که تقریباً بیان ژن را در هر مرحله ای شامل رونویسی، پردازش RNA یا ترجمه  $\beta$  mRNA-گلوبین تحت تأثیر قرار می دهد. عمده هموگلوبین دارای دو جفت زنجیره پلی پتیدی  $\alpha$  و  $\beta$  می باشد. ژن بتاگلوبین دارای سه اگزون می باشد که توسط دو اینترون یا توالی های مداخله گر (IVS) از هم جدا می شوند. سنتز هموگلوبین توسط LCR کنترل می شود که در بالادست ژن  $\beta$ -گلوبین قرار گرفته است (۷).

تاکنون بیش از ۸۰۰ واریانت از ژن بتاگلوبین (HBB) در سراسر دنیا منجر به بتاتالاسمی شده است. دونوع جهش از ژن بتاگلوبین مشخص شده است شامل  $\beta^0$  که در این حالت زنجیره بتاگلوبین سنتز نمی شود و  $\beta^+$  که در این حالت زنجیره بتاگلوبین به صورت جزئی تولید می شود (۸).

اکثر جهش های HBB یک تک نوکلئوتید را تحت تأثیر قرار می دهند (جهش نقطه ای). جهش ها در قسمت های دیگر HBB مانند پروموتور، اینترون، جایگاه های اسپلایس و اگزون ها می تواند رونویسی،

به صورت هموزیگوت و در ۳۲۴ مورد به صورت هتروزیگوت مرکب موجب بیماری شده بودند. ۲۶ نوع جهش شایع به ترتیب تعداد الل و درصد فراوانی آن گزارش شده است. بیشترین جهش یافت شده IVSII-1 در ۲۸۵ الل و با ۱۷/۷۲ درصد و سپس CD36/37 در ۲۶۲ الل و با ۱۶/۲۹ درصد مشخص شده است. در دو جهش شایع اختلاف معناداری بین بیماران هموزیگوت و هتروزیگوت مرکب بر اساس آزمون کای اسکوئر ( $X^2$ ) مشاهده نشد ( $P=0/464$ ).

در بررسی فراوانی انواع جهش‌های ژن بتاگلو بین در بیماران بتا تالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به بیمارستان شفای اهواز بر اساس قومیت در سال‌های ۹۰-۱۳۹۵ همان‌طور که در جدول ۵ مشاهده می‌گردد در مجموع ۳۰۴ بیمار (۶۰۸ الل) عرب بررسی و تعیین توالی شدند. جهش‌ها در ۲۰۱ مورد به صورت هموزیگوت و در ۱۰۳ مورد به صورت هتروزیگوت مرکب موجب بیماری شده بودند. ۱۳ جهش شایع به ترتیب تعداد الل و درصد فراوانی آن گزارش شده است. بیشترین جهش یافت شده به ترتیب CD6 در ۹۷ الل با ۱۵/۹۵ درصد و IVSII-1 در ۹۰ الل و با ۱۴/۸ درصد مشخص شده است.

و همان‌طور که در جدول ۶ مشاهده می‌گردد در مجموع ۸۲ بیمار (۱۶۴ الل) فارس بررسی و تعیین توالی شدند. جهش‌ها در ۳۷ مورد به صورت هموزیگوت و در ۴۵ مورد به صورت هتروزیگوت مرکب موجب بیماری شده بودند. ۱۳ جهش شایع به ترتیب تعداد الل و درصد فراوانی آن گزارش شده است. بیشترین جهش یافت شده به ترتیب IVSII-1 در ۳۵ الل با ۲۱/۳۴ درصد و CD36.37 در ۳۳ الل و با ۲۰/۱۲ درصد مشخص شده است.

همان‌طور که در جدول ۷ مشاهده می‌گردد در مجموع ۵۶ بیمار (۱۱۲ الل) لر بررسی و تعیین توالی شدند. جهش‌ها در ۳۳ مورد به صورت هموزیگوت و در ۲۳ مورد به صورت هتروزیگوت مرکب موجب بیماری شده بودند. ۱۱ جهش شایع به ترتیب تعداد الل و درصد

سالهای ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۵ را مطالعه و به بررسی فراوانی انواع جهش‌های ژن  $\beta$ -گلوبین پرداختیم.

باتوجه به این‌که تمام پرونده‌های بیماران تالاسمی ماژور بیمارستان شفای اهواز شامل ۸۰۴ پرونده طی سالهای ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۵ بررسی شد، لذا نیاز به تعیین حجم نمونه نبود.

جهت توصیف داده‌ها از فراوانی و درصد متغیرهای کیفی و از میانگین و انحراف استاندارد در متغیرهای کمی استفاده شد. جهت تحلیل داده‌ها از آزمون کای اسکوئر و در صورت لزوم آزمون تی مستقل و آزمون ANOVA (یا کروسکال والیس) استفاده شد. کلیه آنالیزها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام گردید.

#### یافته‌ها

یافته‌های جمعیت شناختی بر حسب جنسیت، سن و قومیت مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌گردد نمونه مورد مطالعه ۸۰۴ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی بودند که ۴۹ درصد آن‌ها مرد، ۴۳ درصد زن و ۸ درصد جنین بودند.

همان‌طور که در جدول ۲ مشاهده می‌گردد ۲۲/۳ درصد بیماران بین ۰-۵ سال، ۱۰ درصد بین ۵-۱۰ سال، ۱۴ درصد بین ۱۰-۱۵ سال، ۲۹/۵ درصد بیشتر از ۲۰ سال و در ۱۱/۲ درصد سن بیماران گزارش نشده بود.

همان‌طور که در جدول ۳ مشاهده می‌گردد ۳۷/۸ درصد نمونه مورد مطالعه عرب، ۱۰/۲ درصد فارس، ۷ درصد لر، ۵/۶ درصد بختیاری بودند. در ۳۹/۴ درصد سایر قومیت‌ها بودند.

در بررسی فراوانی انواع جهش‌های ژن بتاگلو بین در بیماران بتا تالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به بیمارستان شفای اهواز در سال‌های ۹۰-۱۳۹۵ همان‌طور که در جدول ۴ مشاهده می‌گردد در مجموع ۸۰۴ بیمار (۱۶۰۸ الل) بررسی و تعیین توالی شدند. جهش‌ها در ۴۸۰ مورد

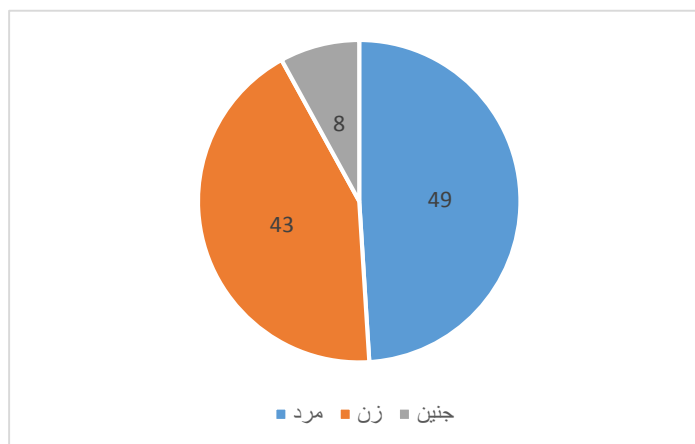
مشخص شده بود ۳۰۴ بیمار عرب، ۸۵ بیمار فارس، ۵۶ بیمار لر و ۴۵ بیمار بختیاری بودند. از ۳۰۴ بیمار عرب ۶۶/۱ درصد جهش هموزیگوت و ۳۳/۹ درصد جهش هتروزیگوت مرکب داشتند، در بیماران فارس ۴۳/۵ درصد جهش هموزیگوت و ۵۶/۵ درصد جهش هتروزیگوت مرکب، در بیماران لر ۵۸/۹ درصد جهش هموزیگوت و ۴۱/۱ درصد جهش هتروزیگوت مرکب و در بیماران بختیاری ۵۷/۸ درصد جهش هموزیگوت و ۴۲/۲ درصد جهش هتروزیگوت مرکب داشتند. به منظور مقایسه جهش های هموزیگوت و هتروزیگوت مرکب بر اساس قومیت از آزمون کای اسکوار ( $X^2$ ) استفاده شد. با توجه به درصدهای مشاهده شده نتایج آزمون خی دو ( $2 \text{ khi}$ ) نشان داد که جهش های هتروزیگوت در بیماران عرب به طور معناداری بیشتر از سایر قومیت ها بود در حالی که جهش هموزیگوت به طور معناداری کمتر از سایر قومیت ها بود ( $P < 0.01$ ).

فرآوانی آن گزارش شده است. بیشترین جهش یافت شده به ترتیب IVSII-1 در ۳۶ الل با ۳۲/۱۴ درصد و Cd36/37 در ۱۹ الل و با ۱۶/۹۶ درصد مشخص شده است.

همان طور که در جدول ۸ مشاهده می گردد در مجموع ۴۵ بیمار (۹۰ الل) بختیاری بررسی و تعیین توالی شدند. جهش ها در ۲۶ مورد به صورت هموزیگوت و در ۱۹ مورد به صورت هتروزیگوت مرکب موجب بیماری شده بودند. ۱۱ جهش شایع به ترتیب تعداد الل و درصد فرآوانی آن گزارش شده است. بیشترین جهش یافت شده به ترتیب Cd36/37 در ۲۹ الل و با ۳۲/۲۲ درصد و IVSII-1 در ۱۴ الل با ۱۵/۵۶ درصد مشخص شده است. در بررسی مقایسه جهش های هموزیگوت و هتروزیگوت مرکب در بیماران مورد مطالعه بر اساس قومیت همان طور که در جدول ۹ مشاهده می گردد در ۴۹ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی ماژور که قومیت آن ها

جدول ۱: توزیع فرآوانی نمونه مورد مطالعه بر حسب جنسیت

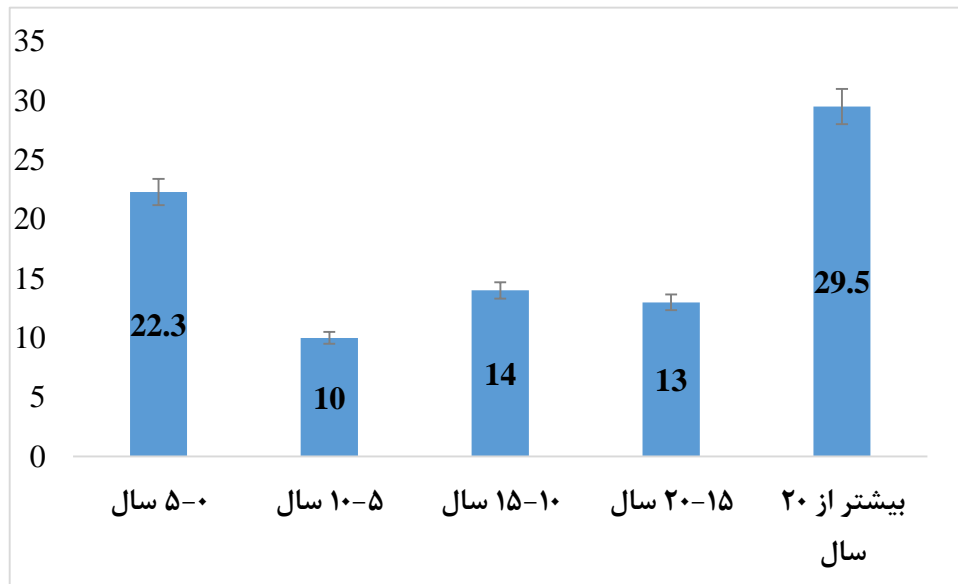
متغیر	جنسیت	تعداد	درصد
	مرد	۳۹۴	۴۹
	زن	۳۴۴	۴۳
	جنین	۶۶	۸
	کل	۸۰۴	۱۰۰



نمودار ۱: توزیع درصد نمونه مورد مطالعه بر حسب جنسیت

جدول ۲: توزیع فراوانی نمونه مورد مطالعه برحسب سن

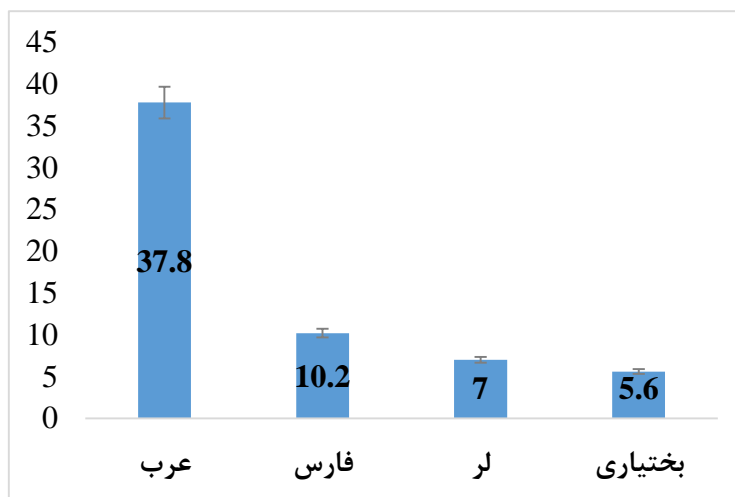
متغیر	رده سنی	تعداد	درصد
سن	۵-۰ سال	۱۷۹	۲۲/۳
	۱۰-۵ سال	۸۰	۱۰
	۱۵-۱۰ سال	۱۱۲	۱۴
	۲۰-۱۵ سال	۱۰۵	۱۳
	بالاتر از ۲۰	۲۳۷	۲۹/۵
	گزارش	۹۱	۱۱/۲
	کل نمونه	۸۰۴	۱۰۰



نمودار ۲: توزیع درصد نمونه مورد مطالعه برحسب سن

جدول ۳: توزیع فراوانی نمونه مورد مطالعه برحسب قومیت

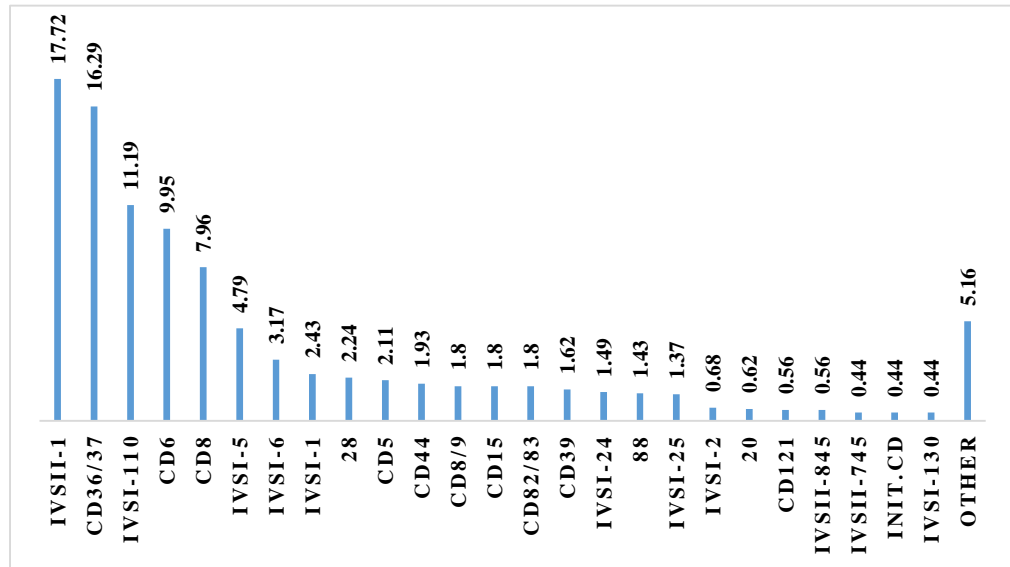
قومیت	تعداد	درصد
عرب	۳۰۴	۳۷/۸
فارس	۸۲	۱۰/۲
لر	۵۶	۷
بختیاری	۴۵	۵/۶
سایر	۳۱۷	۳۹/۴
کل نمونه	۸۰۴	۱۰۰



نمودار ۳: توزیع درصد نمونه مورد مطالعه برحسب قومیت

جدول ۴: جهش های به دست آمده پس از غربالگری ۸۰۴ بیمار مبتلابه بتا تالاسمی ماژور

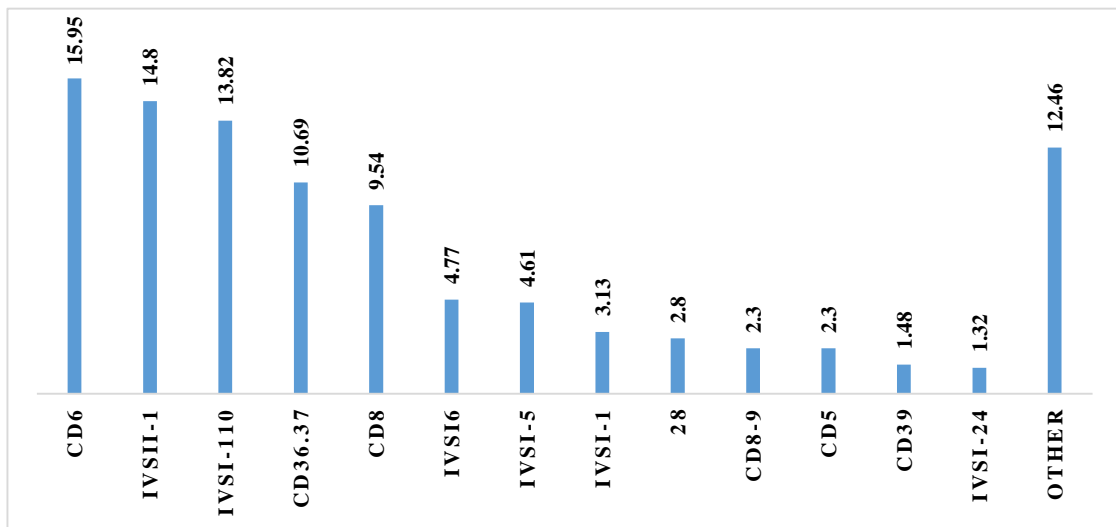
ردیف	جهش	تعداد الل	درصد
1	IVSII-1	285(1608)	17.72
2	Cd36/37	262(1608)	16.29
3	IVSI-110	180(1608)	11.19
4	Cd6	160(1608)	9.95
5	Cd8	128(1608)	7.96
6	IVSI-5	77(1608)	4.79
7	IVSI-6	51(1608)	3.17
8	IVSI-1	39(1608)	2.43
۹	۲۸	36(1608)	2.24
10	CD5	34(1608)	2.11
11	Cd44	31(1608)	1.93
12	Cd8/9	29(1608)	1.80
13	Cd15	29(1608)	1.80
14	Cd82/83	29(1608)	1.80
15	Cd39	26(1608)	1.62
16	IVSI-24	24(1608)	1.49
17	88	23(1608)	1.43
18	IVSI-25	22(1608)	1.37
19	IVSI-2	11(1608)	0.68
20	20	10(1608)	0.62
21	CD121	9(1608)	0.56
22	IVSII-845	9(1608)	0.56
23	IVSII-745	7(1608)	0.44
24	INIT.CD	7(1608)	0.44
25	IVSI-130	7(1608)	0.44
Other		83(1608)	5.16
Total		1608	100



نمودار ۴: جهش‌های مشاهده شده به ترتیب فراوانی درصد آن‌ها در بیماران مبتلا به بتا تالاسمی ماژور

جدول ۵: جهش‌های به دست آمده پس از غربالگری ۳۰۴ بیمار عرب مبتلا به بتا تالاسمی ماژور

ردیف	جهش	تعداد ال	درصد
1	Cd6	97(608)	15.95
2	IVSII-1	90(608)	14.80
3	IVSI-110	84(608)	13.82
4	Cd36/37	65(608)	10.69
5	Cd8	58(608)	9.54
6	IVSI-6	29(608)	4.77
7	IVSI-5	28(608)	4.61
8	IVSI-1	19(608)	3.13
9	28	17(608)	2.80
10	Cd8/9	14(608)	2.30
11	CD5	14(608)	2.30
12	Cd39	9(608)	1.48
13	IVSI-24	8(608)	1.32
	Other	76(608)	12.46
	Total	608	100

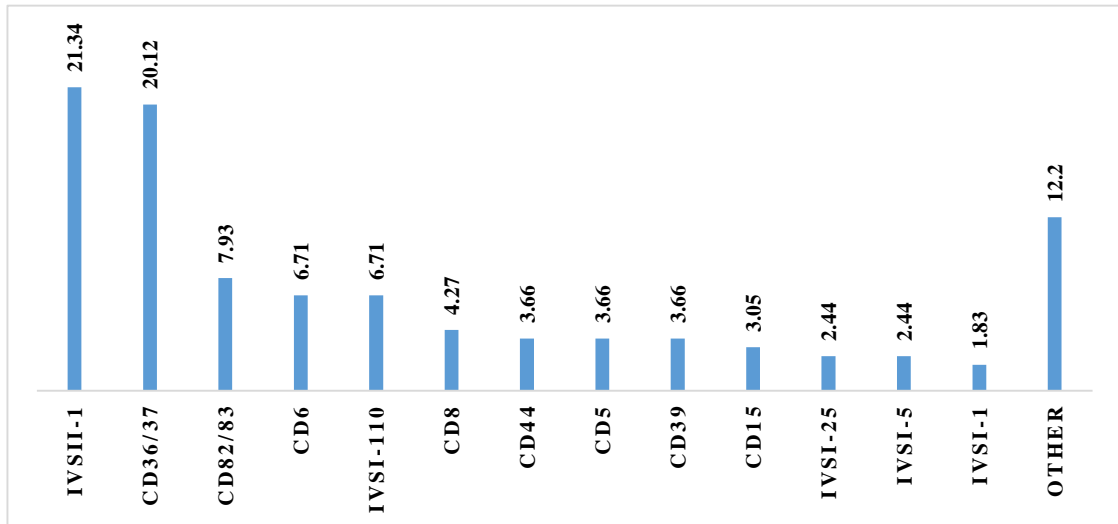


نمودار ۵: جهش‌های مشاهده شده به ترتیب فراوانی درصد آن‌ها در بیماران عرب مبتلا به بتا تالاسمی ماژور

جدول ۶: جهش‌های به دست آمده پس از غربالگری ۸۲ بیمار فارس مبتلا به بتا تالاسمی ماژور

ردیف	جهش	تعداد الل	درصد
1	IVSII-1	35(164)	21/34
2	Cd36/37	33(164)	20/12
3	Cd82/83	13(164)	7/93
4	Cd6	11(164)	6/71
5	IVSI-110	11(164)	6/71
6	Cd8	7(164)	4/27
7	Cd44	6(164)	3/66
8	CD5	6(164)	3/66
9	Cd39	6(164)	3/66
10	Cd15	5(164)	3/05
11	IVSI-25	4(164)	2/44
12	IVSI-5	4(164)	2/44
13	IVSI-1	3(164)	1/83
	Other	20(164)	12/20
	Total	164	100

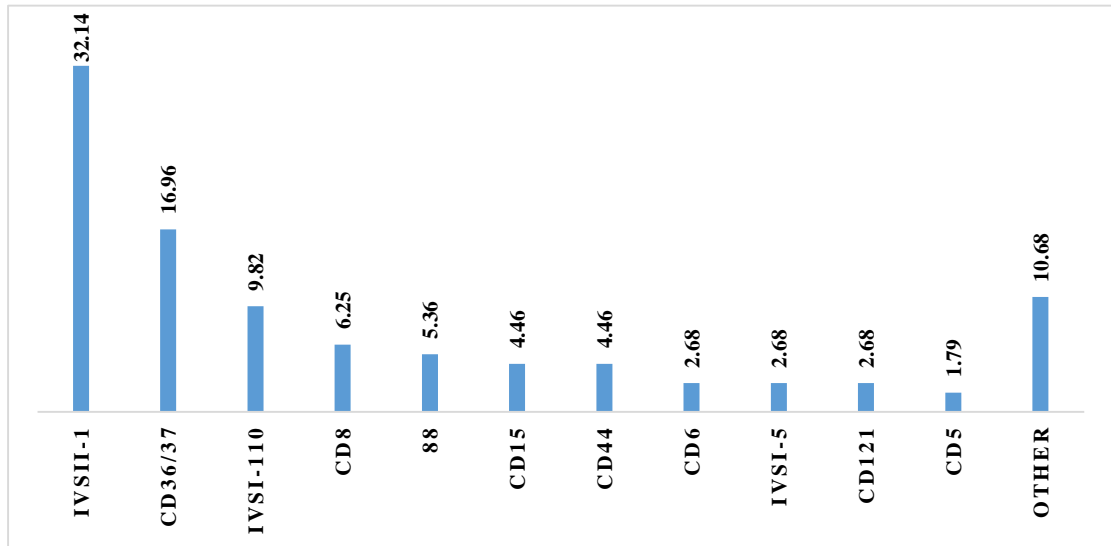




نمودار ۶: جهش‌های مشاهده‌شده به ترتیب فراوانی درصد آن‌ها در بیماران فارس مبتلابه بتاتالاسمی ماژور

جدول ۷: جهش‌های به‌دست‌آمده پس از غربالگری ۵۶ بیمار لر مبتلا به بتاتالاسمی ماژور

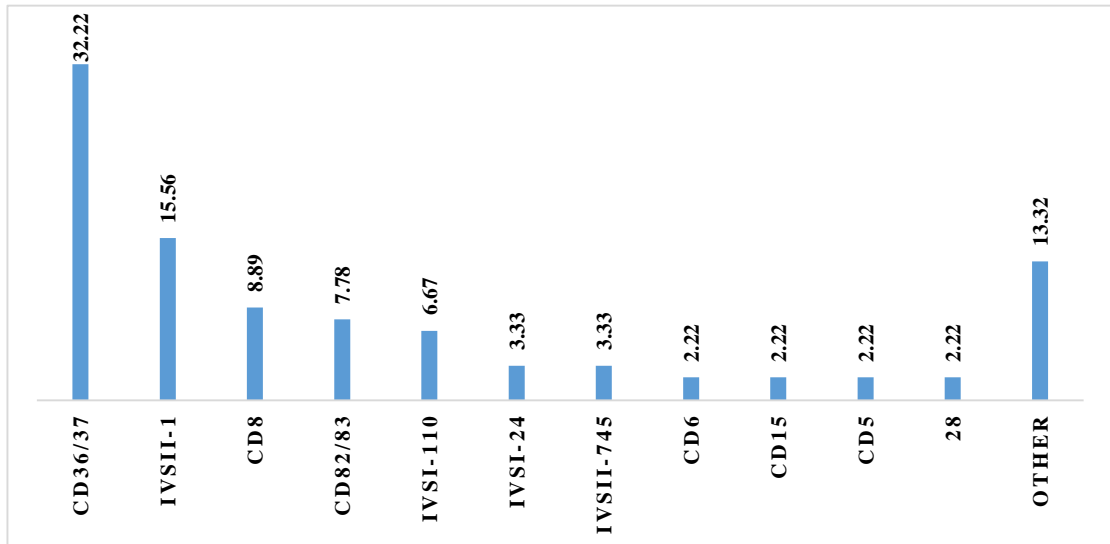
ردیف	جهش	تعداد الل	درصد
1	IVSII-1	36(112)	32.14
2	Cd36/37	19(112)	16.96
3	IVSI-110	11(112)	9.82
4	Cd8	7(112)	6.25
5	88	6(112)	5.36
6	Cd15	5(112)	4.46
7	Cd44	5(112)	4.46
8	Cd6	3(112)	2.68
9	IVSI-5	3(112)	2.68
10	CD121	3(112)	2.68
11	CD5	2(112)	1.79
	Other	12(112)	10.68
	Total	112	100



نمودار ۷: جهش های مشاهده شده به ترتیب فراوانی درصد آن ها در بیماران لر مبتلا به بتاتالاسمی ماژور

جدول ۸: جهش های به دست آمده پس از غربالگری ۴۵ بیمار بختیاری مبتلا به بتاتالاسمی ماژور

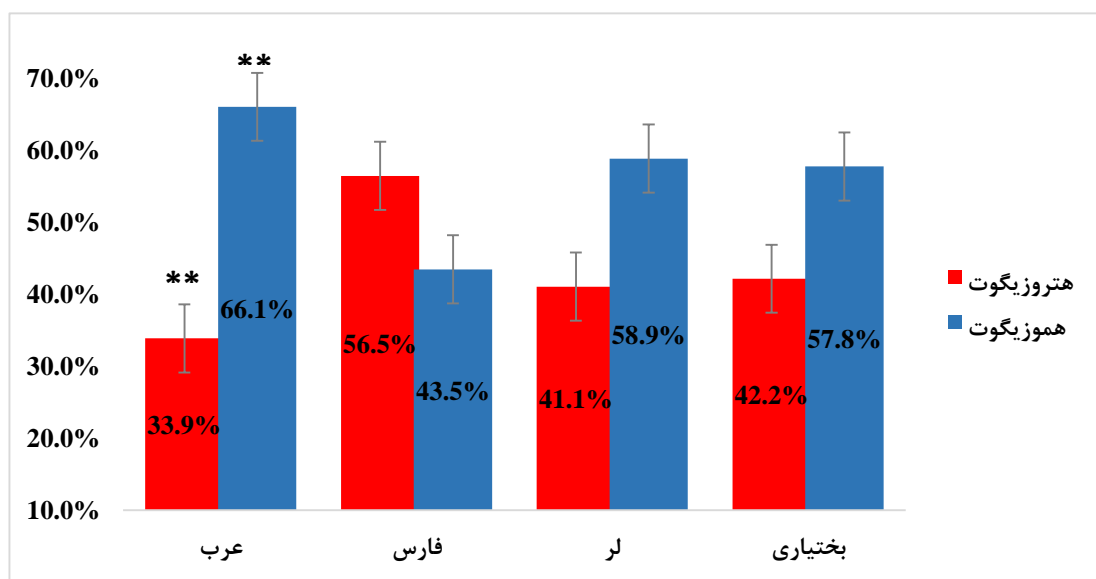
ردیف	جهش	تعداد الل	درصد
1	Cd36/37	29(90)	32.22
2	IVSII-1	14(90)	15.56
3	Cd8	8(90)	8.89
4	Cd82/83	7(90)	7.78
5	IVSI-110	6(90)	6.67
6	IVSI-24	3(90)	3.33
7	IVSII-745	3(90)	3.33
8	Cd6	2(90)	2.22
9	Cd15	2(90)	2.22
10	CD5	2(90)	2.22
11	28	2(90)	2.22
	Other	12(90)	13.32
	Total	90	100



نمودار ۸: جهش‌های مشاهده‌شده به ترتیب فراوانی درصد آن‌ها در بیماران بختیاری مبتلابه بتاتالاسمی ماژور

جدول ۹: مقایسه جهش‌های هموزیگوت و هتروزیگوت مرکب بر اساس قومیت

P.value	کل		هتروزیگوت		هموزیگوت		قومیت
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
۰/۰۰۲	۱۰۰	۳۰۴	۳۳/۹	۱۰۳	۶۶/۱	۲۰۱	عرب
	۱۰۰	۸۵	۵۶/۵	۴۸	۴۳/۵	۳۷	فارس
	۱۰۰	۵۶	۴۱/۱	۲۳	۵۸/۹	۳۳	لر
	۱۰۰	۴۵	۴۲/۲	۱۹	۵۷/۸	۲۶	بختیاری
	۱۰۰	۴۹۰	۳۹/۴	۱۹۳	۶۰/۶	۲۹۷	کل



نمودار ۹: مقایسه جهش‌های هموزیگوت و هتروزیگوت مرکب بر اساس قومیت

## بحث

مطالعه‌های صورت گرفته در اصفهان جهش IVSII-1 بیشترین شیوع را داشته و IVSI-1 در موارد کمی مشاهده شده است. در مطالعه‌های صورت گرفته در هرمزگان، بیشترین جهش IVSI-5 و سپس IVSII-1 بود و جهش IVSI-110 مشاهده نشد، که برخلاف مطالعه حاضر می‌باشد (۱۵).

با توجه به تنوع جمعیتی و قومیتی که در ایران وجود دارد، پراکندگی جهش‌های بتاتالاسمی در نقاط مختلف ایران نیز متفاوت بوده و دانستن این اطلاعات، برای اقدامات پیشگیرانه حائز اهمیت می‌باشد. بر اساس مطالعات گزارش شده تاکنون بیش از ۱۶۰۰۰ آلل در افراد مبتلای ماژور و مینور تالاسمی بررسی و گزارش شده‌اند (۴،۵).

در مجموع، بیش از ۹۰ جهش در جمعیت‌های ایرانی گزارش شده است که حدود ۱۵ جهش از بقیه جهش‌ها شایع‌تر می‌باشند. بنابراین شناسایی این جهش‌ها در اولویت قرار دارد.

## نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج به دست آمده، با دانستن شیوع جهش‌های مولکولی موجود در استان خوزستان، انجام غربالگری قبل از تولد می‌تواند راهنمای مفیدی جهت پیشگیری از تالاسمی و برنامه ریزی برای کنترل و تشخیص قبل از تولد باشد.

## قدردانی

لازم می‌دانیم از همکاری معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اهواز و کارکنان آزمایشگاه ژنتیک بیمارستان شفای اهواز صمیمانه تشکر کنیم.

بتاتالاسمی تقریباً در تمام اقوام و نژادهای گوناگون گزارش شده است. بر اساس آمارها، به طور کلی ۳٪ جمعیت جهان (۱۵۰ میلیون نفر) ناقل جهش‌های تالاسمی می‌باشند که بیش از ۲ میلیون نفر آن‌ها در ایران زندگی می‌کنند. مطالعات نشان می‌دهند که فرآوانی ناقلین در بعضی از مناطق کشور تا ۱۰٪ می‌رسد. همچنین، در شمال و جنوب کشور نسبت به سایر مناطق از شیوع بیشتری برخوردار می‌باشد. با یک حساب ساده و با توجه به آمارهای ذکر شده می‌توان دریافت که احتمال تولد نوزاد مبتلا به تالاسمی در ایران به طور متوسط بیش از یک مورد در ۳۰۰ زایمان برآورد می‌شود که تقریباً ۳ برابر بیشتر از بالاترین فرآوانی در بیماری‌های وراثتی یعنی سندرم داون با شیوع حداکثر ۱/۱۰۰۰ در هر تولد است. با توجه به اهمیت فراوان تالاسمی و نیز میزان بالای آن در کشور ما، مطالعات بسیار زیادی در زمینه‌های مختلف مربوط به این بیماری صورت گرفته است (۴،۵).

شیوع جهش‌های مسبب تالاسمی در نقاط مختلف دنیا متفاوت است. به عنوان مثال، در حوزه مدیترانه جهش IVSI-110 با فرآوانی ۳۲٪ و Non senses CD39 با فرآوانی ۲۶٪ و در هندوهای آسیایی جهش‌های IVSI-5 و IVSI-I به ترتیب با فرآوانی‌های ۲۲٪، ۱۹٪ و ۱۳٪ بیشتر از انواع دیگر در بیماران دیده می‌شود (۱۵).

در این مطالعه فرآوانی جهش‌های CD36/37 ، IVSII-1 ، IVSI-110 در استان خوزستان به ترتیب ۱۷،۷٪، ۱۶،۲٪، ۱۱،۱٪ بدست آمد که با مناطق دیگر از جمله مدیترانه تفاوت دارد که احتمالاً عوامل نژادی و جغرافیایی در ایجاد آن دخیل می‌باشد و تظاهرات بیماری را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

جالب این‌که نتایج بدست آمده حاضر با بعضی از نتایج داخل کشور تطابق و اختلاف دارد؛ از جمله در

- 1-S. Rivella, “ $\beta\beta$ -thalassemias: paradigmatic diseases for scientific discoveries and development of innovative therapies,” *Haematologica*, vol. 100, no. 4, pp. 418–430, 2015.
- 2-H. Abolghasemi *et al.*, “Thalassemia in Iran: epidemiology, prevention, and management,” *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 29, no. 4, pp. 233–238, 2007.
- 3-R. Galanello and R. Origa, “Beta-thalassemia,” *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 5, no. 1, p. 11, 2010.
- 4-B. Modell *et al.*, “A national register for surveillance of inherited disorders: beta thalassaemia in the United Kingdom,” *Bull. World Health Organ.*, vol. 79, pp. 1006–1013, 2001.
- 5-N. E. Cousens, C. L. Gaff, S. A. Metcalfe, and M. B. Delatycki, “Carrier screening for beta-thalassaemia: a review of international practice,” *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 18, no. 10, p. 1077, 2010.
- 6-B. E. E. G. D. Huisman THJ Carver MFH, “[http://globin.bx.psu.edu/hbvar/ menu.html](http://globin.bx.psu.edu/hbvar/menu.html). [(A database of human hemoglobin variants and thalassemias),” 2014.
- 7-S. L. Thein, “The molecular basis of  $\beta\beta$ -thalassemia,” *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 3, no. 5, p. a011700, 2013.
- 8-N. Mahdih and B. Rabbani, “Beta thalassemia in 31,734 cases with HBB gene mutations: pathogenic and structural analysis of the common mutations; Iran as the crossroads of the Middle East,” *Blood Rev.*, vol. 30, no. 6, pp. 493–508, 2016.
- 9-P. Parikh, M. Cotton, C. Boehm, and H. Kazazian, “Ethnic distribution of  $\beta\beta$ -thalassaemia in Indian subcontinent,” *Lancet*, vol. 336, no. 8721, p. 1006, 1990.
- 10-H. Galehdari, B. Salehi, M. Pedram, and M. O. Kohshour, “High prevalence of rare mutations in the Beta globin gene in an ethnic group in Iran,” *Iran. Red Crescent Med. J.*, vol. 13, no. 5, p. 356, 2011.
- 11-I. C. Verma *et al.*, “Multicenter study of the molecular basis of thalassemia intermedia in different ethnic populations,” *Hemoglobin*, vol. 31, no. 4, pp. 439–452, 2007.
- 12-F. Rahim and M. Abromand, “Spectrum of  $\beta\beta$ -Thalassemia mutations in various Ethnic Regions of Iran,” *PAKISTAN J. Med. Sci.*, vol. 24, no. 3, p. 410, 2008.
- 13-D. J. Weatherall, “Phenotype-genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias,” *Nat. Rev. Genet.*, vol. 2, no. 4, p. 245, 2001.

## Mutation Frequency of $\beta$ -Globin Gene among $\beta$ -thalassemia Major Patients Referred to the Shafa Hospital of Ahvaz between 2011-2015

Kaveh Jaseb<sup>1</sup>, Hamid Galehdari<sup>2</sup>, Masoumeh Ahmadian Elmi<sup>3\*</sup>, Maryam Ahmadian Elmi<sup>4</sup>

1-Professor of Blood and Cancer.

2-Professor of Genetics.

3-Doctor of Medicine.

4-PhD Student in Molecular-Cell Biology.

1-Health Research Institute, Thalassemia & Amp; Hemoglobinopathy Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

2-Department of Genetics, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

3-Student Research Committee Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

4-Department of Cell and Molecular Biology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran.

\*Corresponding author:

Masoumeh Ahmadian Elmi; Student Research Committee Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Tel: +989106040588

Email: m.ahmadian1212@gmail.com

### Abstract

**Background and Objectives:**  $\beta$ -thalassemias are monogenic disorders characterized by defective synthesis of the  $\beta$ -globin chain. Because of a wide variation in the ethnic population in Iran, it is expected that a concurrent incidence of a range of mutations exist. The objective if this study was to estimate this variation among patients referred to our center in Khuzestan province, Iran.

**Subjects and Methods:** We studied the frequency of  $\beta$ -thalassemic mutations in all patients with  $\beta$ -thalassemia major referring to Ahvaz's Shafa Hospital from 2011 to 2015.

**Results:** The mutations in 1608 alleles were detected by studying the genetic records of 804 patients. The IVSII-1 mutation with 17.72% frequency was the most common mutation. CD36/37 with 16.29%, IVSI-110 mutations with 11.1%, CD6 mutation with 11.19%, and CD8 mutation with 9.95% were the other most commonly occurring mutations, respectively.

**Conclusion:** The findings of this study indicate that  $\beta$ -thalassemia mutations in the population of Khuzestan province have a wide-spread and distribution. Success in pre-natal diagnosis of disease require sufficient knowledge on the common mutations of this disease.

**Key words:**  $\beta$ -globin,  $\beta$ -thalassemia-major, Gene mutation, DNA sequencing.

►Please cite this paper as:

Jaseb K, Galehdari H, Ahmadian Elmi M, Ahmadian Elmi M. Mutation Frequency of  $\beta$ -Globin Gene among  $\beta$ -thalassemia Major Patients Referred to the Shafa Hospital of Ahvaz between 2011-2015. *Jundishapur Sci Med J* 2018; 17(4):387-400.

Received: Aug 7, 2018

Revised: Nov 12, 2018

Accepted: Nov 14, 2018