

## Relationship between $\beta$ -globin gene mutations and blood factors in Beta- Thalassemia carriers

Hossein Hatami<sup>1</sup>, Soheila Khodakarim<sup>2</sup>, Fereydoon Faghani<sup>\*3</sup>, Sedigheh Rastgar<sup>4</sup>

1- MD-MPH, Department of Public Health, School of Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- PhD, Department of Public Health, School of Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- MSPH-MPH, Department of Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- MD-MPH, Department of Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

### ABSTRACT

**Background:** Iran, located in Eastern Mediterranean region, is one of the noteworthy centers for the prevalence of Beta-Thalassemia genetic disorder. The aim of this study was to investigate the relationship between Beta-globin gene mutations and blood factors in the carriers of Beta-Thalassemia.

**Materials and Methods:** This descriptive study was to investigate the relationship between beta-globin gene mutations and the average volume of red blood cells in Beta-Thalassemia carriers referred to the health network. The study was conducted in Pakdasht and Varamin from 1997 to 2013. Ethical issues such as confidentiality of studied community were all considered.

**Results:** In the present study, the relationship between some blood parameters of red blood cells, such as the mean volume of red blood cells (MCV), and the type of mutation in the beta-globin was analyzed. MCV was statistically related to the type of mutation ( $p=0.05$ ). The mean and standard deviation values of MCV were 62.1 and 3.9, respectively.

**Conclusion:** The amount of MCV can be used as a guide for quick access to genetic mutations in Beta-Thalassemia carrier couples referred to Genetic centers before and during the pregnancy.

**Keywords:** Thalassemia, Genetic disease, Mutation, Blood factors, Iran

**\*Corresponding Author:** Department of Health, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Hafez Street, Tehran, Iran.

**Tel:** 021-66727698

**Email:** ffaghani@hbi.ir

**Received:** 06 June 2015

**Accepted:** 17 Jan 2016

## بررسی ارتباط جهش‌های ژن بتاگلوبین با فاکتورهای خونی در ناقلان بتاتالاسمی

حسین حاتمی<sup>۱</sup>، سهیلا خداکریم<sup>۲</sup>، فریدون فغانی<sup>۳\*</sup>، صدیقه رستگار<sup>۴</sup>

۱. استاد گروه بهداشت عمومی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. استادیار گروه اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. کارشناس ارشد آموزش بهداشت و بهداشت عمومی (MPH)، معاونت بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴. دکتری حرفه‌ای و بهداشت عمومی (MPH)، معاونت بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

### چکیده

**زمینه و هدف:** ایران در منطقه مدیترانه شرقی، یکی از مراکز مهم برای شیوع بیماری ارثی بتاتالاسمی است. هدف از انجام این مطالعه بررسی ارتباط نوع جهش با فاکتورهای خونی در ناقلان بتاتالاسمی بوده است.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه از نوع توصیفی است که به بررسی ارتباط نوع جهش‌های بیماران مبتلا به بتاتالاسمی با میزان متوسط حجم گلبول قرمز در ناقلان بتاتالاسمی مراجعه کننده به شبکه‌های بهداشتی درمانی پاکدشت و ورامین از سال ۱۳۷۶ تا ۱۳۹۲ پرداخته است. روش‌های آماری مورد استفاده، آزمون آنالیز واریانس و آزمون کای دو بوده است. در طول انجام مطالعه، موازین اخلاقی نظیر محرمانه بودن نام بیماران مورد پژوهش، رعایت گردید.

**یافته‌ها:** در پژوهش حاضر ارتباط برخی شاخص‌های خونی گلبول‌های قرمز نظیر حجم متوسط گلبول‌های قرمز (MCV) با نوع جهش در بتاگلوبین، مورد بررسی قرار گرفت که از لحاظ آماری، مقدار MCV، با نوع جهش، نزدیک به سطح معنی داری ( $P=0/05$ ) بوده است. میانگین و انحراف معیار MCV نمونه، به ترتیب ۶۲/۱ و ۳/۹ بوده است.

**نتیجه گیری:** مقدار MCV می‌تواند به عنوان یک راهنما جهت امکان دسترسی سریع به جهش برای زوجین ناقل بتاتالاسمی مراجعه کننده به مراکز ژنتیکی در مراحل پیش از بارداری و در زمان بارداری به کار آید.

**کلید واژه‌ها:** بتاتالاسمی، بیماری ژنتیکی، جهش، فاکتورهای خونی، ایران

\* آدرس نویسنده مسئول:

تهران، خیابان جمهوری، تقاطع خیابان حافظ، معاونت بهداشت دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تلفن ۶۶۷۲۷۶۹۸-۰۲۱

Email: ffaghani@hbi.ir

تاریخ دریافت: ۹۴/۳/۱۶

تاریخ پذیرش: ۹۴/۱۰/۲۷

## مقدمه

نارسایی مزمن کلیه، تالاسمی، هموفیلی، ام اس و سرطان در شمار این بیماری ها قرار دارند. پراکندگی بیماری تالاسمی در جهان همگن نبوده و در برخی کشورها منجمله کشور ما، شیوع بالایی (۴ الی ۱۰ درصد) دارد [۱].

بیماری تالاسمی یکی از مشکلات جامعه امروزی ما و بسیاری از کشورهای جهان است. عواملی نظیر شیوع بالا، کشنده بودن برخی گونه‌های آن نظیر تالاسمی ماژور، ایجاد عوارض جسمی و روحی، گرانی هزینه نگهداری بیماران تالاسمی و در نهایت قابل پیشگیری بودن آن، اهمیت توجه به این بیماری را مضاعف می‌نماید. از سوی دیگر افزایش تعداد بیماران تالاسمی در هر جامعه، به معنی صرف هزینه فراوان و تحمل صدمه‌های جبران ناپذیر روحی است [۵].

تالاسمی در نواحی دریای مدیترانه، نواحی استوایی و مناطق نزدیک استوا در قاره‌های آفریقا و آسیا بیشترین شیوع را دارد. شیوع اختلال ژنتیکی مربوط به تالاسمی در این مناطق از ۵/۲ تا ۱۵ درصد است. حدود ۳ درصد از جمعیت جهان ناقل ژن بتاتالاسمی بوده که این ناقلین ژن بخصوص در ایتالیا و یونان بیشتر دیده می‌شوند [۱]. ۴/۸۳ درصد از جمعیت جهان نیز دارای انواع جهش‌های بتاتالاسمی هستند [۶] و حدود ۶۰۰۰۰ کودک مبتلا به بیماری تالاسمی در سال به دنیا می‌آیند [۷].

ایران در بین کشورهای منطقه مدیترانه شرقی، یکی از مراکز مهم برای شیوع بتاتالاسمی است و تخمین زده می‌شود که بین دو تا سه میلیون نفر حامل بتاتالاسمی و ۲۵ هزار مبتلا در ایران وجود داشته باشد. ژن بتاتالاسمی دارای شیوع زیادی است و در بین مناطق و اقوام مختلف متفاوت است [۸] و مطالعات اخیر، حضور بیش از ۴۷ جهش در ژن بتاگلوبین‌های بتاتالاسمی در ایران را نشان داده‌است [۹].

این بیماری عمدتاً در نواحی دریای خزر، خلیج فارس، دریای عمان، خوزستان، فارس و جنوب کرمان دارای شیوع بیشتری می‌باشد [۱۰]. در گلستان و مازندران ۱۰ تا ۱۳ درصد جمعیت، ناقل ژن تالاسمی هستند. استان‌های گیلان، هرمزگان و خوزستان با شیوع ناقلین ۷ تا ۱۰ درصد و استان‌های فارس، کهگیلویه و بویراحمد، بوشهر و سیستان و بلوچستان هم با شیوع ۵ تا ۷ درصد ناقلین ژن بتا، در مقام‌های بعدی قرار دارند [۱].

در مطالعه آنتوناراکیس (Antonarakis) مشخص گردیده که ژن بتاتالاسمی در میان سیاه پوستان آمریکایی رایج است [۱۱]. در مطالعه دیگری در شمال آمریکا، در ۷۴ درصد بیماران بتاتالاسمی ماژور، ژنوتیپ بتاگلوبین گزارش گردید [۱۲]. در مطالعه‌ای در چین نیز تالاسمی، شایع ترین اختلال اتوزومال در جنوب چین گزارش شده است [۱۳].

بیماری تالاسمی (Thalassemia) یک کم خونی ارثی است که به علت اختلال در میزان تولید زنجیره‌های گلوبینی در ساختمان هموگلوبین ایجاد می‌شود. این بیماری را باید سندرم تالاسمی نامید [۱].

واژه تالاسمی برای اولین بار در سال ۱۹۲۵ توسط یک پزشک متخصص کودکان بنام توماس کولی (Thomas cooley) مطرح شد. او متوجه کودکانی از خانواده‌های ایتالیایی و مهاجرانی از اطراف دریای مدیترانه شد که دچار کم خونی شدید بودند. دکتر کولی این بیماری را تالاسمی نامید. تالاسمی از دو جزو مشتق شده است Thalassa به معنی دریا و emia به معنی خون یعنی یک بیماری خونی که از دریا بر می‌خیزد [۱،۲].

واژه تالاسمی در فرهنگ های پزشکی این گونه آمده است: " گروه هتروژنی از آنمی‌های همولیتیک ارثی هستند که وجه اشتراک آنها کاهش میزان سنتز یک یا چند زنجیره پلی‌پپتید گلوبینی است." نامگذاری این بیماری براساس همان زنجیره معیوب صورت می‌گیرد (انواع آلفا، بتا، دلتا بتا ...). آلفاتالاسمی و بتاتالاسمی شایع ترین انواع بیماری تالاسمی هستند و از این دو گونه اخیر، بتاتالاسمی در کشورهای اطراف مدیترانه و ایران رایج است [۱]. بیماری تالاسمی جزو شایع ترین بیماری‌های مونوزنیک انسان است [۳].

بتاتالاسمی شدیدترین گونه بیماری تالاسمی می‌باشد که کمبود شدید پروتئین بتا در هموگلوبین، منجر به یک کم خونی تهدید کننده حیات می‌شود و بیمار به انتقال خون منظم و مراقبت‌های طبی فراوانی نیازمند می‌گردد. بتاتالاسمی شامل تالاسمی ماژور (شدید) و تالاسمی مینور (خفیف) می‌باشد. اگر دو فرد تالاسمی مینور با هم ازدواج کنند به احتمال ۲۵٪ فرزندشان دچار تالاسمی شدید ماژور، ۵۰٪ فرزندشان تالاسمی مینور خواهد بود. در افراد مبتلا به تالاسمی مینور، یک ژن بتا موتاسیون وجود داشته و ژن دیگر بتا نرمال است و لذا ناقل بیماری تالاسمی محسوب می‌شوند [۱،۲].

در بتاتالاسمی، بر خلاف آلفا گلوبین، زنجیره‌های بتا فقط در دوره پس از تولد اهمیت دارند. لذا تا چندین ماه پس از تولد که بتاگلوبین به صورت طبیعی جایگزین گاماگلوبین (به عنوان زنجیره اصلی غیر آلفا) می‌شود، شروع بتاتالاسمی مشخص نمی‌گردد و صرفاً میزان تولید هموگلوبین اصلی بالغین (هموگلوبین A) کاهش می‌یابد [۴]. پیشرفت علوم پزشکی و تغییر شیوه زندگی باعث گردید تا بیماری‌های غیرواگیر، امروزه از معضلات جدی در کشور تلقی گردد. در این میان بیماری‌های مزمن و دیر درمان، سهم مهمی از بیماری‌های غیرواگیر را به خود اختصاص می‌دهند. بیماری‌های

منظور نیل به اهداف مورد نظر، تجزیه و تحلیل داده‌ها با روش آزمون آنالیز واریانس و آزمون کای‌دو (Chi-squared test) و با استفاده از نرم افزار SPSS (نسخه ۱۸) صورت گرفت.

### یافته‌های پژوهش

در مطالعه حاضر، ارتباط بین چهار نوع جهش شایع مورد تحقیق (IVSII-1، IVSI-5، IVSI-110 و C36/37) و متغیرهای خونی (MCV، MCH، HG، HBA2 و جنس)، سنجیده شد و مشخص گردید از لحاظ آماری بین نوع جهش و متغیر خونی MCV ارتباط نزدیک به سطح معنی‌داری برخوردار است ( $P=0.05$ ). سایر متغیرها نظیر MCH، HG، HBA2 و جنس با نوع جهش ارتباط معنی‌داری نداشتند.

در بین چهار جهش مورد مطالعه این پژوهش (IVSII-1، IVSI-5، IVSI-110 و C36/37)، بیشترین فراوانی جهش مربوط به جهش IVSII-1 با فراوانی ۴۲/۴ درصد، در مجموع دو شهر پاکدشت و ورامین می‌باشد. کمترین فراوانی جهش‌ها متعلق به جهش نوع C36/37، با فراوانی ۱۴/۱ درصد است. توزیع فراوانی مطلق (تعداد) و نسبی بر حسب نوع جهش در جدول شماره یک مشهود است.

جدول شماره ۱- فراوانی مطلق (تعداد) و نسبی بر حسب نوع جهش

نوع جهش	فراوانی (تعداد)	فراوانی نسبی
IVSII-1	۳۹	٪۴۲/۴
IVSI-5	۲۳	٪۲۵
IVSI-110	۱۷	٪۱۸/۵
C36/37	۱۳	٪۱۴/۱
جمع	۹۲	٪۱۰۰

میانگین و انحراف معیار متغیرهای خونی ناقلان بتاتالاسمی بر حسب نوع جهش در این مطالعه بررسی گردید و بیشترین مقدار میانگین MCV با عدد ۶۳/۹ در مبتلایان به جهش نوع IVSI-5 و کمترین مقدار میانگین MCV با عدد ۶۰/۹ در مبتلایان به جهش نوع IVSII-1 مشاهده می‌گردد (جدول شماره ۲).

در بین چهار جهش مورد مطالعه و ۹۲ بیمار بتاتالاسمی، بیشترین

با توجه به اهمیت بیماری تالاسمی از نظر جسمی و روانی و همچنین شیوع بالای آن در کشور و نظر به این که مقدار فاکتورهای خونی می‌تواند رابطه‌ای با نوع جهش ژن بتا گلوبین در بیماران بتاتالاسمی داشته باشد. از سوی دیگر نشانه‌های اصلی ناقلین بتاتالاسمی، کاهش شاخص‌های خونی گلوبول قرمز و گاهماً الگوی هموگلوبین آنهاست و این یافته‌ها می‌تواند در مراحل پیش و حین بارداری این گونه بیماران به کار آید، لذا پژوهش حاضر با هدف بررسی ارتباط بین جهش و فاکتورهای خونی ناقلان بتاتالاسمی انجام پذیرفت و نتایج آن در این مقاله ذکر گردید.

### مواد و روش‌ها

این بررسی از نوع مطالعه توصیفی بوده که به بررسی ارتباط انواع جهش‌ها با میزان متوسط حجم گلوبول قرمز و میزان هموگلوبین در ناقلان بتاتالاسمی مراجعه کننده به شبکه‌های بهداشتی درمانی پاکدشت و ورامین از سال ۱۳۷۶ تا ۱۳۹۲ پرداخته است.

نمونه‌های این مطالعه، ناقلان بتاتالاسمی مراجعه کننده به شبکه‌های بهداشتی درمانی پاکدشت و ورامین از سال ۱۳۷۶ تا ۱۳۹۲ بودند که پرونده کاملی در مراکز مشاوره تالاسمی شبکه‌های پاکدشت و ورامین داشتند. روش نمونه‌گیری، روش تمام شماری پرونده مبتلایان به بیماری بتاتالاسمی بود.

در مجموع اطلاعات ۱۶۰ نمونه با ۲۶ نوع جهش بتاتالاسمی، جمع آوری و وارد نرم افزار SPSS شد که با توجه به استفاده از روش آماری آنالیز واریانس (Anova) جهت بررسی ارتباط جهش‌های ژن بتا گلوبین با فاکتورهای خونی و محدودیت این روش آماری، جهش‌های با فراوانی بیشتر از عدد ۹، مورد استفاده قرار گرفت و اطلاعات ۹۲ مورد بیمار مبتلا به بتاتالاسمی با دارا بودن ۴ نوع جهش شایع (IVSII-1، IVSI-5، IVSI-110 و C36/37) مورد استفاده قرار گرفت. ۶۸ پرونده نیز به دلیل دارا نبودن چهار جهش اخیر، به عنوان ضوابط خروج از مطالعه (missing)، کنار گذاشته شدند.

به منظور رعایت موازین اخلاقی در این تحقیق، صرفاً از اطلاعات دموگرافیکی و نتایج آزمایش متغیرهای خونی مندرج در فرم‌های جمع‌آوری مشخصات ناقلین بتاتالاسمی (PND= Prenatal Diagnosis) استفاده شد و محرمانه بودن نام بیماران در تمام مراحل تحقیق رعایت گردید. در مطالعه حاضر، ارتباط بین چهار نوع جهش شایع مورد تحقیق (IVSII-1، IVSI-5، IVSI-110 و C36/37) و متغیرهای خونی (MCV، MCH، HG، HBA2 و جنس) در ناقلان بتاتالاسمی سنجیده شد. در این مطالعه  $p < 0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد. به

جدول ۲- توزیع میانگین و انحراف معیار برحسب نوع جهش و متغیرهای خونی ناقلان بتا تالاسمی

ردیف	نوع جهش	میانگین- انحراف معیار MCV	میانگین- انحراف معیار MCH	میانگین- انحراف معیار HG	میانگین- انحراف معیار HBA2
۱	IVSII-1	۳/۶-۶۰/۹	۱/۲-۱۹/۵	۱/۴-۱۱/۷	۱/۰-۵/۰
۲	IVSI-5	۴/۵-۶۳/۹	۱/۶-۰۲	۱/۸-۱۱/۹	۰/۸-۴/۷
۳	IVSI-110	۳/۷-۶۲/۶	۱/۶-۲۰	۱/۲-۱۱/۸	۱/۰-۴/۵
۴	C36/37	۳/۵-۶۱/۲	۰/۹-۱۸/۶	۱/۰-۱۱/۷	۰/۷-۴/۵

### بحث

برای تشخیص اولیه در بیماران مبتلا به تالاسمی از بررسی متغیرهای خونی نظیر MCV، MCH و HB و جهت تایید تشخیص اولیه نیز از شناسایی نوع جهش استفاده می‌شود. سایر روش‌های تشخیص مولکولی شامل PCR-RFLP، ARMSPCR و Multiplex PCR می‌باشد. در حال حاضر بیش از ۲۰۰ نوع جهش در ژن گلوبین جمعیت‌های مختلف جهان گزارش شده است که منجر به فنوتیپی از بتاتالاسمی می‌گردند [۱۴].

در مطالعات انجام گرفته در دنیا ارتباط بین جهش ناقلان بتاتالاسمی و شاخص‌های خونی به صورت پراکنده و اندک بررسی شده است و دلالت بر این داشته است که شدت جهش می‌تواند در تغییر میزان شاخص‌های خونی موثر باشد [۱۵]. در تحقیق حاضر ارتباط بین چهار نوع جهش IVSII-1، IVSI-5، IVSI-110 و C36/37 و متغیرهای MCV، MCH، HG، HBA2 و جنس سنجیده شد و مشخص گردید شاخص خونی MCV، با نوع جهش بیماران مبتلا به بتاتالاسمی مورد تحقیق از ارتباط نزدیک به سطح معنی‌داری برخوردار بوده است.

در مطالعه راند (Rund) و همکاران، رابطه بین حجم متوسط گلبول قرمز (MCV) و شدت جهش بیماران بتاتالاسمی مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه مذکور که بر روی ۱۱۳ بیمار با ۱۸ نوع جهش صورت گرفت، نتایج ارتباط مستقیم و معنی‌دار بین میزان کاهش MCV و شدت جهش بتاتالاسمی را نشان داد و نیز نتایج MCV را بعنوان پارامتری با ارزش برای شناسایی سریع جهش، به ویژه در زمینه تشخیص پیش از تولد معرفی نمود (۱۶) نتایج این مطالعه در راستای پژوهش حاضر می‌باشد.

در مطالعه بهفر، با استفاده از روش‌های ژنتیک مولکولی، جهش‌های ژن بتا گلوبین در ۱۲۰۶ ناقل بتاتالاسمی مورد بررسی قرار گرفت. در مطالعه مذکور ۳۰ نوع متفاوت جهش، در ژن بتا گلوبین ناقلان شناسایی شده که ۱۶ مورد از این جهش‌ها که از فراوانی عدد ۱۰ و بیشتر در جمعیت مورد مطالعه برخوردار بود انتخاب و از آنان استفاده گردید. در این مطالعه میزان

مقدار انحراف معیار فاکتور خونی MCV متعلق به مبتلایان به جهش نوع IVSI-5 با عدد ۴/۵ و کمترین مقدار انحراف معیار با عدد ۳/۵ متعلق به مبتلایان به جهش نوع C36/37 می‌باشد. اطلاعات کامل توزیع میانگین و انحراف معیار برحسب نوع جهش و متغیرهای خونی ناقلان بتاتالاسمی در جدول شماره ۲ ذکر شده است.

در بین زنان نمونه، بیشترین فراوانی مربوط به جهش نوع IVSII-1 با فراوانی نسبی ۴۵/۸ درصد و فراوانی مطلق (تعداد) ۲۲ و کمترین فراوانی جهش با عدد ۱۴/۶ درصد و فراوانی مطلق (تعداد) ۷ مربوط به جهش نوع C36/37 و IVSI-110 می‌باشد. در بین مردان نمونه، بیشترین فراوانی جهش با عدد ۳۸/۶ درصد و فراوانی مطلق (تعداد) ۱۷ مربوط به جهش نوع IVSII-1 و کمترین فراوانی جهش با عدد ۱۳/۶ درصد و فراوانی ۶ مربوط به جهش نوع C36/37 می‌باشد. توزیع فراوانی مطلق (تعداد) و نسبی، برحسب نوع جهش و جنس در جدول شماره ۳ آورده شده است.

با توجه به جدول شماره ۳، الگوی بیشترین و کمترین فراوانی در زنان و مردان یکسان می‌باشد، طوری که در هر دو جنس، جهش نوع IVSII-1 از بیشترین فراوانی و جهش نوع C36/37 از کمترین فراوانی برخوردار است. ضمناً در آزمون کای دو، از لحاظ آماری، بین جنس و نوع جهش، ارتباط معنی‌داری وجود نداشته است ( $P=0/7$ ).

جدول شماره ۳- توزیع فراوانی مطلق و نسبی برحسب نوع جهش و جنس

نوع جهش	زن		مرد	
	فراوانی نسبی (درصد)	فراوانی (تعداد)	فراوانی نسبی (درصد)	فراوانی (تعداد)
IVSII-1	۴۵/۸	۲۲	۳۸/۶	۱۷
IVSI-5	۲۵	۱۲	۲۵	۱۱
IVSI-110	۱۴/۶	۷	۲۲/۷	۱۰
C36/37	۱۴/۶	۷	۱۳/۶	۶
جمع	۱۰۰	۴۸	۱۰۰	۴۴

سریع نوع جهش در جمعیت ایران به کار برده شود. در تحقیق مذکور به علت عدم تنوع در طیف جهش‌های بیماران، امکان اثبات ارتباط بین نوع جهش و کاهش میزان MCV میسر نبود [۱۸] با توجه به این که تحقیق حاضر در مورد ناقلین بتاتالاسمی می‌باشد، لذا قابل مقایسه با بررسی ابراهیم زاده که در ناقلان آلفاتالاسمی صورت گرفت نمی‌باشد. ولی اهمیت فاکتورهای خونی نظیر MCV و MCH در بیماران مبتلا به تالاسمی را نشان می‌دهد که در تحقیق حاضر نیز به این امر اشاره شده است.

### نتیجه گیری

در این مطالعه، مقدار MCV بیماران بتاتالاسمی با جهش، ارتباط نزدیک به سطح معنی داری از نظر آماری داشته است و این در حالی است که نوع جهش، با متغیرهای دیگر ارتباط معنی داری نداشته است. با توجه به نتایج تحقیق، مقدار MCV می‌تواند به عنوان یک راهنما جهت امکان دسترسی سریع به جهش به کار آید و همچنین می‌تواند راهنمایی برای شناسایی جهش زوجین ناقل تالاسمی مراجعه کننده به مراکز ژنتیکی در مراحل پیش و در زمان بارداری باشد.

### تشکر و قدردانی

از استادان ارجمند دانشکده بهداشت دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، معاون محترم امور بهداشتی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مدیریت و کارکنان شبکه بهداشت و درمان ورامین، مدیریت و کارکنان شبکه بهداشت و درمان پاکدشت، آقای بیژن مقیمی، دکتر اکرم نجات بخش و آقای ابراهیم بابایی که در اجرای این تحقیق، یاری گر بوده‌اند تشکر و قدردانی می‌گردد.

میانگین دو شاخص خونی MCV و MCH از نظر آماری بطور معنی‌دار، در رابطه نوع جهش اعم از  $\beta^0$  (شدید) و  $\beta^+$  (ضعیف) در جمعیت مورد مطالعه در تغییر بود. ارتباط بین شدت جهش و میانگین شاخص‌های خونی دیگر معنی‌دار نبود. شایع‌ترین جهش IVSII-1 با فراوانی ۴۰ درصد گزارش شد و جهش‌های IVSI-5 و Fr8-9، فراوانی ۸/۶ درصد داشت. در مطالعه مذکور، بین ۱۶ جهش مورد تحقیق اعم از شدید تا ضعیف، با میانگین هشت شاخص خونی، به صورت کم یا زیاد با جهش‌های متفاوت بتاگلوبین در تغییر بود که در راستای مطالعات قبلی نظیر مطالعه ویدرال (Weatherall) گزارش گردید [۹].

تحقیق حاضر نیز در راستای مطالعه بهفر می‌باشد، به طوری که در تحقیق حاضر متغیر خونی MCV با نوع جهش بیماران بتاتالاسمی مورد پژوهش ارتباط داشته‌است و شایع‌ترین جهش تحقیق حاضر نیز، جهش IVSII-1 با فراوانی ۴۲/۴ درصد بود. البته در تحقیق حاضر متغیر MCH با جهش‌های متفاوت بتاگلوبین ارتباط معنی داری نداشت که این امر می‌تواند دلیل حجم کم نمونه باشد. در تحقیق شریفی در ایلام [۱۶] و تحقیق تفضلی در قزوین نیز شایع‌ترین جهش، جهش نوع IVSII-1 به ترتیب با فراوانی ۲۶ و ۵۰ درصد، گزارش گردید [۱۷] که هم راستا با تحقیق حاضر می‌باشد.

در تحقیق ابراهیم زاده، ارتباط بین شاخص‌های خونی ناقلان آلفاتالاسمی با نوع جهش‌های ژنی در ۳۳ ناقل آلفاتالاسمی استان خوزستان و ۷۱ ناقل آلفاتالاسمی استان خراسان بررسی شد و نتایج حاکی از آن بود که ارتباط مستقیم بین MCV و MCH با شدت جهش ( $a^0$  و  $a^+$ ) وجود داشت و میزان MCV و MCH در ناقلان آلفاتالاسمی می‌تواند بعنوان یک الگوی با ارزش، جهت تشخیص

## REFERENCES

1. Azarkeyvan A. Comprehensive package of care in patients with thalassemia. Ministry of Health and Medical Education. Available from: <http://medcare.behdasht.gov.ir>. Accessed June 22, 2015 (In Persian).
2. Ministry of Health and Medical Education. Comprehensive national program guidelines and instructional texts prevention of beta-thalassemia. Department of Genetics, Deputy of Health, Center for Disease Control 2004 (In Persian).
3. Muncie Jr HL, Campbell J. Alpha and beta thalassemia. American family physician 2009; 80(4):339-44.
4. Nussbaum R, McInnes R, Willard H, Hamosh A. Genetics of common disorders with complex inheritance: Thompson & Thompson Genetics in Medicine. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier 2007:151-74.
5. Ministry of Health and Medical Education. Thalassemia, treatment and prevention. Available from: <http://fdo.behdasht.gov.ir>. Accessed June 22, 2015 (In Persian).

6. Rund D, Rachmilewitz E.  $\beta$ -Thalassemia. *New England Journal of Medicine* 2005; 353(11):1135-46.
7. Rezaee AR, Banoei MM, Khalili E, Houshmand M. Beta-Thalassemia in Iran: new insight into the role of genetic admixture and migration. *The Scientific World Journal* 2012; 2012.
8. Najmabadi H, Pourfathollah A, Neishabury M, Sahebjam F, Krugluger W, Oberkanins C. Rare and unexpected mutations among Iranian  $\beta$ -Thalassemia patients and prenatal samples discovered by reverse-hybridization and DNA sequencing. *Haematologica* 2002; 87(10):1113-14 (In Persian).
9. Behfar M, Ehsani M, Salamati P. Associations of red blood corpuscle mean volume and hematocrit with severity of beta-globin gene mutations in beta-thalassemia carriers. *Journal of School of Public Health and Institute of Public Health Research* 2011; 8(4):41-9 (In Persian).
10. Najmabadi H, Karimi-Nejad R, Sahebjam S, Pourfarzad F, Teimourian S, Sahebjam F. The  $\beta$ -thalassemia mutation spectrum in the Iranian population. *Hemoglobin* 2001; 25(3):285-96 .
11. Antonarakis SE, Irkin SH, Cheng T-C, Scott AF, Sexton JP, Trusko SP. beta-Thalassemia in American Blacks: novel mutations in the "TATA" box and an acceptor splice site. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1984; 81(4):1154-58.
12. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of  $\beta$ -thalassemia major in North America. *Blood* 2004; 104(1):34-9.
13. Li Z, Li F, Li M, Guo R, Zhang W. The prevalence and spectrum of thalassemia in Shenzhen, Guangdong Province, People's Republic of China. *Hemoglobin* 2006; 30(1):9-14.
14. Huisman TH. Frequencies of common betathalassaemia alleles among different populations: variability in clinical severity. *British Journal of Haematol* 1990; 75(4): 454-57.
15. Rund D, Filon D, Strauss N, Rachmilewitz EA, Oppenheim A. Mean corpuscular volume of heterozygotes for beta-thalassemia correlates with the severity of mutations. *Blood* 1992;79(1):238-43.
16. Sharifi A, Aminzadeh M, Pourmoghadam Z, Mahdih N. Frequency of the Common  $\beta$ -thalassemia Mutations among the Referents of Ilam Health Centers during a Five Year Period. *Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences* 2014; 22(2):17-23 (In Persian).
17. Tafazoli M. Beta-globin gene mutations in thalassemia patients in Qazvin. *Journal of Semnan University of Medical Sciences* 2005 ;4(6):255-58 (In Persian).
18. Ebrahimzadeh R, Shahgholi E, Derakhshandeh-Peykar P. Association between hematological indices and types of gene mutations in alpha thalassemia carriers. *Journal of School of Public Health and Institute of Public Health Research* 2009; 7(2):15-23 (In Persian).