مجله دانشکده بهداشت و انستیتو تحقیقات بهداشتی
دوره ۷ شماره ۲ تابستان ۱۳۸۸ ، صفحات : ۲۳- ۱۵

ارتباط بین شاخص های خونی ناقلان آلفا تالاسمی با نوع جهش های ژنی

رضا ابراهیم زاده وصال: دانشجو دوره کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
دکتر الهام شاهقلی: استادیار، گروه کودکان، بخش خون، بیمارستان بهرامی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
دکتر پوپک درخشنده پیکر: استادیار، گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران تهران، ایران
نویسنده رابط : derakhshandeh@tums.ac.ir

تاریخ دریافت : ۱۳۸۷/۱۲/۲۶ تاریخ پذیرش : ۱۳۸۸/۵/۲۷

چکیده

زمینه و هدف : تالاسمی به عنوان یکی شایعترین بیماری تک ژنی در ایران و جهان به حساب می آید. این بیماری در سطح مولکولی هتروژن بوده و تا کنون علاوه بر حذف‌های بزرگ ، بیش از پنجاه جهش نقطه‌ای مختلف برای این بیماری در سراسر دنیا شناخته شده است. در این تحقیق ارتباط بین شاخص‌های خونی ناقلان آلفا تالاسمی ونوع جهش انان مورد بررسی قرار گرفت .

روش کار: با توجه به اینکه شاخص اصلی خونی ناقلان آلفا تالاسمی نسبت به افراد سالم ، کاهش میزان MCV وMCH می‌باشد این تحقیق و برروی ۲۰۸ کروموزم (به ترتیب ۳۳ ناقل آلفا تالاسمی استان خوزستان و ۷۱ ناقل آلفا تالاسمی استان خراسان) انجام گرفت. ناقلان بین ۲۰ تا ۴۰ سال سن داشته‌اند و با هم وابستگی فامیلی نداشتند.

نتایج: تنها یک نوع جهش α° بدست آمد (MED). این جهش در ۲/۹٪ جمعیت مورد مطالعه دیده شد. ناقلان این جهش از متوسط MCV معادل ۶۳/۹۰ fL برخوردار بودند. این در حالی بود که ناقلان آلفا تالاسمی با سایر هشت جهش یافت شده α^{+} (درمجموع ده ژنوتیپ)، دارای MCV بالاتری نسبت به گروه قبلی بودند (۷۷/۲>MCV>۶۸/۴).

نتیجه‌گیری : نتایج تعیین کننده ارتباط مستقیم بینMCV و MCH با شدت جهش (α^{+} و α°) میباشد علاوه برآن میزان MCV و MCH در ناقلان آلفا تالاسمی می‌تواند بعنوان یک الگوی با ارزش، جهت تشخیص سریع نوع جهش در جمعیت ایران به کار برده شود.

واژگان کلیدی : آلفا تالاسمی، جهش ژنی ، اندکس های خونی، ایران

مقدمه

آلفا و بتا تالاسمی به عنوان یکی شایعترین بیماری تک ژنی در جهان و ایران به حساب می آیند. ایران در کمربند تالاسمی واقع شده است؛ به طوری که ۴ تا ۱۰ درصد از جمعیت ایران ناقل تالاسمی می‌باشند.این بیماری ها در سطح مولکولی هتروژن می باشند و تا کنون برای بتا تالاسمی، بیش از ۷۰ نوع جهش و برای آلفا تالاسمی (که از شیوع کمتری نسبت به نوع بتا تالاسمی برخوردار است) تعداد زیادی حذف‌های بزرگ و بیش از پنجاه جهش نقطه‌ای مختلف در ایران و سراسر دنیا گزارش شده است (Derakhshandeh-Peykar et al. 2007; Hadavi et al. 2007; Harteveld et al. 2003).

یکی از علایم اصلی ناقلان آلفا تالاسمی کاهش شاخص‌های خونی گلبول‌های قرمز و بعضا الگوی هموگلوبین شان است این شاخص‌ها بصورت میکروستیوز یا پایین بودن MCV (Mean corpuscular Volume) و هیپوکرومیا یا پایین بودن (MCH ، Mean corpuscular Hemoglobin) بدون یا با اندکی تغییر محسوس در میزان HbF وHbA , HbA2 می باشند

[Downloaded from sjsph.tums.ac.ir on 2026-03-26]

Weatheral and Cleg 1981; Model and) (Berdoukas 1984).

میزان MCV در ناقلان آلفا تالاسمی نوع خاموش باژنوتیپ ($\alpha/\alpha\alpha$) از حدود fl ۶/۹ ± ۸۱/۲۰ تا fl ۴/۱ ± ۷۱/۶۰ در ناقلان آلفا تالاسمی از نوع مینور و با ژنوتیپ سسیس ($--/\alpha\alpha$) یا ترانس ($-\alpha/-\alpha$) کاهش می یابد. این در حالی ست که میزان MCH بر حسب پیکو گرم در دو حالت بالا به ترتیب از ۲/۳ ± ۲۶/۲۰ تا ۱/۳ ± ۲۶/۹۰ در حال تغییر می باشد(Higges and Forget 2001).

با روش های ژنتیک مولکولی می توان به ارتباط نوع جهش و تغییراتی که در شاخص های خونی رخ می-دهد دست یافت. البته شاخص های خونی ذکر شده در نوعی آلفاتلاسمی شدیدتر، به نام بیماری HbH که سه زنجیره از چهار زنجیره آلفا در آن درگیر است، متفاوت از موارد ذکر شده در بالا می باشد. در این حالت ژنوتیپ فرد بیمار بصورت ($-\alpha/--$) می باشد و بنابر نوع جهش بوجود آمده بیمار دارای فنو تیپ ظاهری ملایم تا شدید می باشد (از نظر کم خونی). کاهش میزان شاخص های خونی در MCV (۴/۰۰ ± ۶۱/۰۰) ودرMCH (۱/۲۰ ± ۱۸/۴۰) نسبت به دو حالت بالا کاملا محسوس می باشد (Cao et al.1998). در شدیدترین حالت، بیمار ملزم به خونگیری مرتب، جهت جبران کاهش میزان Hb خود می گردد علاوه برشاخص های خونی گلبول قرمز، این افراد کاهش محسوسی نیز در الگوی هموگلوبین خود بصورت کاهش HbA به میزان ۶۰. تا ۹۰ درصد در مقایسه یا حالت نرمال (بین ۹۶ تا ۹۸ درصد) و افزایش و حضور نوع دیگری از هموگلوبین بنام HbH یا انگلوژن H یا H-body در خون به میزان ۰/۸ تا ۴۰ درصد (براساس شدت بیماری HbH) نیز می-باشند (Galanello et al.1998).

در مطالعات قبلی احتمال ارتباط بین تنوع جهش β° و β^{+}، و بروز شاخص خونی خاص (فنوتیپ)، بصورت پراکنده بررسی شده است. همگی این تحقیقات براین عقیده بوده اند که شدت نوع جهش در تغییر میزان اندکس های خونی موثر می باشد(Dimovski et al. 1991; Oner et al. 1990; Petkov et al. 1990). در ایران و سایر نقاط جهان بیش از ۲۰ جهش حذفی مختلف و تعداد قابل توجهی جهش های نقطه ای و غیر حذفی برای ژن آلفا گلوبین شناخته شده است (Rahimi etal. 2009; Hadavi etal. 2007; Harteveld et al. 2003; Neishabury et al. 2003; Galanello and Cao 1998).

تشخیص جهش، پیش از بارداری در زوجین ناقل آلفا تالاسمی مانع از تولد نوزادان با بیماری HbH و هیدروپس فتالیس (نوع شدیدتر نقص در چهار آلفا گلوبین --/--) می گردد. با توجه به هتروژن بودن جمعیت ایرانی از نظر تنوع جهش و قومیت، هر روشی که بتوانند در جهت تسریع تعیین جهش به یاری متخصصین ژنتیک بشتابد، این محققان را به هدفشان که تشخیص وضعیت ژنتیکی افراد قبل از ازدواج یا قبل از بارداری می باشد، نزدیک تر می کند. در تحقیق حاضر فرضیه همبستگی برخی از اندکس های خونی با نوع جهش(α° و α^{+}) مطرح می شود که صورت صحت این فرضیه به دو هدف، نزدیک می شویم درابتدا ارتباط بین اندکس های خونی با نوع جهش مشخص می گردد ودر قدم دوم با در دست داشتن اندکس خونی امکان دسترسی سریعتر به نوع جهش تسهیل می یابد.

روش کار

این تحقیق برروی ۱۰۴ ناقل آلفا تالاسمی غیر وابسته، از استان خراسان (۷۱ نفر) و از استان خوزستان (۳۳ نفر) انجام گرفت. در هر دو جمعیت در ابتدا آزمایش های CBC والکتروفورز هموگلوبین آنان جهت تایید قطعی ناقل بودنشان مورد بررسی قرار گرفت. ناقلان آلفا تالاسمی هر دو جمعیت از میزان MCV و MCH پائینتر ازنرمال برخوردار بودند. علاوه بر این دارای،HbF طبیعی تا کمی افزایش یافته بودند. نمونه های استان خراسان علاوه بر مشخصات بالا، توسط بخش تحقیقاتی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی استان خراسان برای جهش های شایع استان مذکور نیز مورد

[Downloaded from sjsph.tums.ac.ir on 2026-03-26]

آزمایش قرار گرفته بودند و نمونه هایی که از این طریق جهت تحقیقات در اختیار قرار گرفته بود فاقد جهش بتا تالاسمی بودند و احتمال ناقلی آلفا تالاسمی در آنان، مجددا تایید گردید. با توجه به شیوع نسبتا بالای آلفا تالاسمی در کشورمان و باتوجه به گزارش های قبلی ازجهش های ژنی در این بیماری تعداد بیش از یکصد نفر بعنوان حجم نمونه جوابگوی موتاسیون های نادر ژن آلفا گلوبین در این دو استان در مجموع می باشد. پس از دریافت رضایتنامه از ناقلان، مقدار ۵ CC خون EDTA دار ازآنان گرفته شد و از روش استاندارد استخراج، DNA آنان استفاده گردید (Liebhaber etal. 1981). نمونه های DNA توسط روش Multiple –PCR (Polymerase chain reaction) Gap جهت دست یافتن به جهش های حذفی شایع در ایران تکثیر یافت(Chong et al. 2000). جهش‌های نقطه‌ای، پس از PCR وتخلیص، توسط روش تعیین سکانس مشخص شدند (Sanger et al. 1997).

آنالیز آماری بصورت زیر انجام گرفت.

روش t test (independent–sample) جهت مقایسه میانگین MCV بین گروه های ناقلان آلفا تالاسمی که دارای جهش α° و α^{+} بودند مورد استفاده قرار گرفت. برای تعیین تشابه میزان متوسط MCV در جهش‌های مختلف از آنالیز واریانس استفاده شد. روش-های تفکیک کننده این آنالیز می تواند در صورت کافی بودن حجم نمونه، بین عملکرد جهش α° و α^{+} تفاوت قائل شود. روش تفکیکی آماری جهت بررسی cut point (نقطه قطع) میزان MCV و MCH در رابطه با جهش α° در مقابل جهش های α^{+} بکار گرفته شد. آنالیز آماری توسط نرم افزار موجود در سایت کامپیوتری دانشگاه علوم پزشکی تهران مورداستفاده قرار گرفت.

نتایج

ناقلان آلفاتالاسمی باجهش α° نسبت به α^{+} از متوسط MCV پایین تری بر خوردارند.

مطالعه حاضر بروی ۱۰۴ ناقل آلفا تالاسمی غیر وابسته، از استان خوزستان و خراسان انجام گرفت. تنها جهش α° بدست آمده (MED)، در ۳ ناقل از استان خوزستان مشاهده شد و فراوانی آن در جمعیت مورد مطالعه ۲/۹٪ گزارش گردید. ناقلان این جهش از متوسط MCV معادل ۶۳/۹۰ برخوردار بودند (SD = ۲/۸۸). این در حالی بود که ناقلان آلفا تالاسمی با سایر هشت جهش یافت شده α^{+} (درمجموع ده ژنوتیپ)، دارای متوسط MCV بالاتری نسبت به گروه قبلی بودند (۶۸/۴<MCV<۷۷/۲). علاوه بر آن، برخی از جهش‌های α^{+} نسبت به معدودی از جهش دیگر همگروه خود دارای متوسط MCV منحصر به فردی نسبت به سایرجهشهای دیگر α^{+} بودند. تصویر ۱ منحنی پراکندگی MCV مربوط به ۱۰۴ ناقل آلفاتالاسمی، برحسب ۹ جهش α° و α^{+} و ۱۱ ژنوتیپ مختلف را نشان می دهد. ارزش متوسط MCV برای جهش α° و سایر جهش های α^{+} با فراوانی بیش از ۳ نفر در جدول ۱ آمده است. جای یادآوری دارد که تفاوت بین ارزش متوسط MCV در دو گروه جهشی α° وα^{+} از نظر آماری با ارزش می باشد *($p=۰/۰۰۱$)*.

آیا این فرضیه که جهش α° می تواند در مقابل α^{+} به منظور پیشگویی میزان ارزش MCV مورد استفاده قرار بگیرد از نظر آماری قابل تایید است؟ جواب بصورت مشروط و در رابطه با ارزش متوسط MCV مثبت است. چرا که با استفاده از عملکرد تفکیک کننده نرم افزار مورد استفاده در SPSS توانستیم به نقطه مرزی (Cut point) که متوسط MCV جهش های α^{+} را از α° جدا می کند دست بیابیم (تصویر ۱). ناقلان آلفاتالاسمی باجهش α° نسبت به α^{+} از متوسط MCV پایین تری بر خوردار بودند. اما در صورتیکه فقط به حداقل و حداکثر MCV افرادی که دارای جهش های متفاوت α^{+} بودند اکتفا بشود این فرضیه از نظر آماری دارای اهمیت معنی داری نمی باشد و نهایتا رد می شود.

ناقلان آلفاتالاسمی با جهش α° نسبت به جهش α^{+} از متوسط MCH پایین تری برخوردارند.

[Downloaded from sjsph.tums.ac.ir on 2026-03-26]

تصویر ۲ پراکندگی شاخص MCH در ۱۰۴ ناقل آلفاتالاسمی را براساس جهش های α° و α^{+} آنان نشان می دهد. این تصویر نیز همچون نمودار ۱ نشان دهنده یک شاخص خونی می باشد، در اینجا MCH که با جهش های α° و α^{+} مقایسه می شود. ارزش متوسط MCH برای تنها جهش α° (MED) معادل ۲۱/۲۶ و SD = ۱/۰۷ می باشد این درحالی است که ارزش متوسط MCH برای سایر جهش ها ی α^{+} که شامل بیش از ۳ فرد ناقل بودند، همگی بالاتر از این مقدار بود (جدول ۱).

در راستای فرضیه قبلی، این فرضیه که آیا جهش α° می تواند در مقایسه α^{+} به پیشگویی از ارزش MCH بپردازد؟ مجددا جواب بصورت مشروط و در رابطه با ارزش متوسط MCH مثبت است. چرا که نرم افزار SPSS توانست به نقطه مرزی که متوسط MCH جهش های α^{+} را از α° جدا می کند دست بیابد *($p<۰/۰۰۱$)*. ناقلان آلفاتالاسمی باجهش α° نسبت به α^{+} از متوسط MCH پایین تری بر خوردار بودند. این در حالی ست که اگر تنها به حداقل و حداکثر MCV افرادی که دارای جهش های متفاوت α^{+} بودند اکتفا بشود، این فرضیه از نظر آماری دارای اهمیت معنی داری نمی باشد ومانند بالا مجددا رد میشود. چرا که حداقل و حداکثر MCH افراد ناقلی که دارای جهش های متفاوت α^{+} بودند مابین ۱۸/۱۰ تا ۲۸/۰۰ بود (با در نظر گرفتن موارد زیر سه ناقل جهش +α). این درحالتی است که حداقل و حداکثر MCH جهش α° بین ۲۲/۵۰ تا ۲۰/۵۰ بود. که با همپوشانی با جهش های α^{+} همراه می باشد و فرضیه ما رد می شود. با دو مقایسه قبلی، شاخص متوسط MCH نسبت به MCV، جهت افتراق نوع جهش α° از α^{+} از حساسیت کمتری برخوردار می باشد.

بحث

در زمینه ارتباط بین انواع جهش های α^{+} و α° و کاهش میزان متوسط MCV و MCH و ارتباط مستقیم بین طیف های مختلف جهش های α^{+} و کاهش دو شاخص خونی ذکر شده مطالعات محدودی انجام گرفته است. این در حالی است که به مطالعات قابل توجهی دررابطه با نوع جهش β^{+} و β° کاهش مستقیم میزان متوسط MCV در آنهابر می خوریم(Rund et al. 1992; Weatheral and Cleg 1981).

درمطالعه حاضر، همانند مطالعه Rund و همکارانش در سال ۱۹۹۲ (در رابطه با جهش های β^{+} و β° و ارتباط آنها با کاهش MCV)، ما نیز به هتروژن بودن جهش های α^{+} بر خوردیم و تا حدودی توانستیم اثبات بکنیم که این طیف پراکنده از جهش های α^{+}، با قدرت تفکیک پذیری قابل قبولی از نظر آماری در رابطه مستقیم با میزان متوسط MCV و MCH می باشد*($p<۰/۰۰۱$)*.

به علت عدم تنوع در طیف جهش های α° امکان استفاده از این آزمون جهت اثبات ارتباط مشابه تقریبا غیر ممکن گردید.

اما در همین راستا و در مجموع یک نقطه قطعی بین میزان ارزشهای MCV و MCH و جهش های α^{+} و α° که بیش از دو نفر از ناقلان را در گیر کرده بود بدست آمد. البته جای توضیح دارد که جهش ۳/۷ در تناقضی آشکار نسبت به سایر جهشها می باشد و از این نقطه قطع تبعیت نمی کند (تصویر ۱ و۲). جای تعجب نمی باشد چرا که هر فرد ناقل آلفا تالاسمی می تواند دارای یک تا دو جهش باشد. در اینصورت دارای اندکس خونی با مشخصات آلفا تالاسمی معرفی می گردد،در حالی که از نظر ژنتیکی می تواند یکی از دو حالت خاموش ($\alpha/\alpha\alpha$) یا مینور($\alpha-/\alpha-$ و$--/\alpha\alpha$)را دارا باشد. در این صورت مشکلی برای ناقلانی که در قسمت انتهایی سمت راست نقطه قطع قرار می گیرند پیش نمی آید، زیرا آنان همانند دیگر ناقلان جهش α^{+} با داشتن یک جهش شناخته شده ۳/۷ ، در سمت راست نقطه قطع و با کاهش نسبتا کمی (نسبت به جهش α°)ازارزشهای MCV و MCH روبرو هستند. این در حالی است که ماباقیمانده ناقلان جهش ۳/۷ (α^{+}) این تحقیق در سمت چپ نقطه قطع قرار دارندو این موارد مشاهده شده با دو دلیل توجیه

[Downloaded from sjsph.tums.ac.ir on 2026-03-26]

بشود.احیانا و با عنایت به مطالبی که در رابطه باانواع ژنوتیپ مختلف آلفا تالاسمی نافل ذکر شد (خاموش و مینور) ماباقی ناقلان جهش ۳/۷ (α^+) این تحقیق دچار جهش نقطه ای یا حذفی با نوع α^+ یا/و α° نا شناخته دیگر شده اند، که در این تحقیق دستیابی به آنان مقدور نبوده است. به عنوان علت دوم می توان کم بودن حجم نموده ناقلان جهش α° را عنوان کرد (سه مورد از ۱۰۴ ناقل) که احیانا نقطه قطع کاملا دقیقی برای این تحقیق ارائه نمی دهد.

پنج جهش دیگر α^+ هر کدام درمنتهی علیه سمت راست نقطه قطع نسبت به جهشهای α° جای می گیرند که از نظر آماری نیز جایگاهشان کاملا با ارزش می باشد *($p<۰/۰۰۱$)*. علاوه بر آنها پنج جهش دیگر α^+ نیز بدست آمده که از مطالعات آماری این تحقیق، بعلت کم بودن ناقلان آن حذف شدند (کمتر از سه ناقل در کل). این پنج جهش نیزدر حیطه جهش های ملایم بوده (جهش هایα^+) و در محدوده سمت راستMCV قرار گرفته اند. علت کاهش مجدد حداقل متوسط MCV در دو تا از آن جهش ها همانند بالا به دلیل همراهی با جهش ناشناخته دیگر و یاعدم آگاهی از عملکرد صحیح این جهش ها باشد [IVSII-24 و(delC) 59-] .

در رابطه با این مطلب می توان توضیح داد که این تغییرات می توانند حتی یک نوع پلی مورفیسم بدون خطر برای ناقلان آن باشند و فرد مذکور از جهش حذفی/نقطه ای ناشناخته و نسبتا قوی دیگری به آلفا تالاسمی مبتلا گردیده است که از محققان این مطالعه مخفی مانده است. دو جهشα^+ دیگر که در قسمت سیگنال پلی آدنیلاسیون و با تعداد کمتر از سه نفر بوده اند و از محاسبات آماری خارج گشته اند، نیز جزو جهشهای ملایم بوده اند. علیرغم تفاوت در جایگاه دو جهش ذکر شده، هردو با ارزش MCV معادل ۷۷/۲۰ و ۷۷/۹۰ را به خود اختصاص داده اند. جای مقایسه دارد که این جهش در ژن بتا تالاسمی نیز به عنوان جهش α^+ .ایجاد کاهش کمی در میزان MCV میکند(Rund et al. 1992).

یکی از مهمترین عوامل کاهش دهنده میزان متوسط MCV نوع جهش ژنی می باشد ولی عوامل دخالت کننده دیگر نیز می توانند باعث کاهش این میران بشوند که این عوامل شامل مصرف الکل و فقر آهن می باشند. البته مورد اول در کشور ما خیلی نادر می باشد. در مورد دوم و با توجه وضعیت تغذیه شرکت کنندگان در تحقیق حاضر امکان هر گونه فقرآهنی نیر در تحقیق حاضر به حداقل می رسد. اما مسئله ای که می تواند مبحث آماری ما را در این تحقیق کمی به چالش بکشاند، همانطور که اشاره شد، جهش های حذفی و غیر حذفی به هر دو صورت α^+ وα° می باشد که هنوز در ناقلان شرکت کننده دراین تحقیق به تائید نرسیده اند. در صورت آشکار شدن جهش های احتمالی کشف نشده در این ناقلان می تواند با دقت بالاتری به ارتباط مستقیم نوع جهش و میزان کاهش MCV و MCH دست بیابیم.

برخی از تحقیقات دیگر در سراسر دنیا به مقایسه خون شناسی بیماران HbH با ژنوتیپ α-/-- نسبت به جهش-های حذفی و غیرحذفی پرداخته اند (Fucharoen et al. 1988; Galanello et al. 1992; Galanello et al. 1983).

درمجموع همگی این مطالعات بر این اتفاق نظر بودند که اشکالی از بیماری HbH که دارای جهش حذفی نوع α° بودند از سطوح شاخص های خونی هموگلوبین، MCV و MCH پائین تری نسبت به همان بیماران باجهش α^+ برخوردار بودند.

به رغم مشکلات زیادی که در همبستگی بین شاخص خونی و نوع جهش وجود دارد این دو شاخص می توانددر برنامه ریزی سریعتر دستیابی به نوع جهش در راستای تعیین جهش پیش از بارداری به زوجین ناقل کمک بسزایی بکند. ارزش تفکیکی متوسط MCH تا حدودی نسبت به ارزش متوسط MCV در رابطه باتشخیص نوع موتاسیون α^+ وα° کمک کننده به نظر میآید. اما وقتی که α^+ های مختلف با هم و بصورت دو به دو مقایسه می شوند MCH دارای ارزش افتراقی کمتری می شود*($p>۰/۰۰۱$)*. این مطالعه مخالف مطالعه قبلی است که Berdkas و Modell در

[Downloaded from sjsph.tums.ac.ir on 2026-03-26]

سال 1984 به آن اشاره کردند (Model and Berdoukas 1984). علت این تفاوت می تواند در تفاوت حجم نمونه مطالعه ذکر شده نسبت به این تحقیق باشد.

نتیجه گیری

با التفات به نتایج و بحث به عمل آمده میتوان اذعان داشت که مشکلات ناشی از هتروژن بودن جمعیت ایرانی همراه با جهشهای نادر ویا نامشخصی که در ژن آلفا گلوبین قراردارد امکان تعیین جهش و تشخیص پیش از تولد را برای متخصصان ژنتیک مشکل می کند. علاوه بر مساله بالا، قرار گرفتن کشور ایران درمسیر مناطق مدیترانه ای و آلفا تالاسمی خیز بودن این کشور ، دلیلی بر شیوع این بیماری می باشد. دسترسی به روش هایی که بتواند راه سریع تری را برای تعیین جهش، در زمان پیش از ازدواج یا حدالامکان پیش از زایمان،ارایه دهد، می‌تواند جلوی تولد نوزادانی با بیماری HbH و هیدروپس فتالیس را بگیرد و رسیدن به هدف را تسهیل کند. در این تحقیق ارتباط بین شاخص‌های خونی ناقلان آلفا تالاسمی ونوع جهش آنان مورد بررسی قرار گرفت . نتایج تعیین کننده ارتباط مستقیم بین MCV وMCH با شدت جهش میباشد علاوه بر آن میزان این دو شاخص خونی در ناقلان آلفا تالاسمی می‌تواند به عنوان یک الگوی اصلی جهت تشخیص سریع نوع جهش در جمعیت ایران به کار برده شود. نتایج تحقیق حاضر انتخاب MCV و MCH را بر سایر شاخص های خونی کاهش یافته در تافلان آلفا تالاسمی، در جهت انتخاب نوع جهش پیشنهاد می‌کند.

تشکر و قدر دانی

نگارندگان این مقاله از کلیه ناقلان آلفا تالاسمی شرکت کننده در این طرح تشکر می نمایند واز حمایت مالی دانشکده پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی تهران از طرح پژوهشی (۴۳۶۴) سپاسگزاری می نمایند. همچنین دست اندرکاران این مقاله از سرکار خانم دکتر روح انگیز جمشیدی متخصص آمار دانشگاه علوم پزشکی ایران، به جهت راهنمائی ها و تصحیحات آماری ایشان، کمال قدر دانی را دارند.

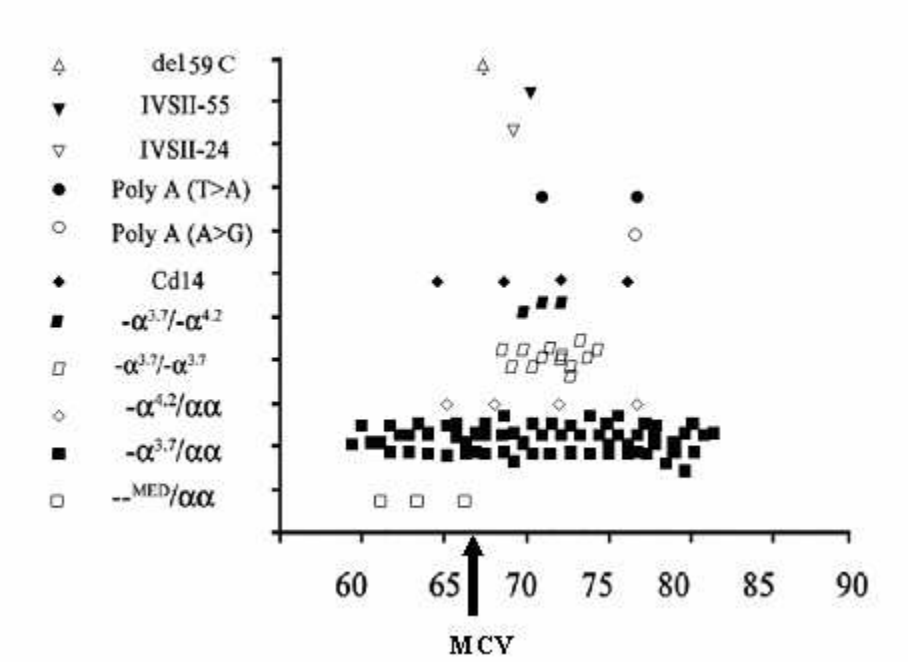
جدول ۱ - متوسط ارزش MCV/MCH در مقابل شدت و نوع جهش های α° و α^{+} ($p<۰/۰۰۱$)

جهش های α° و α^{+}

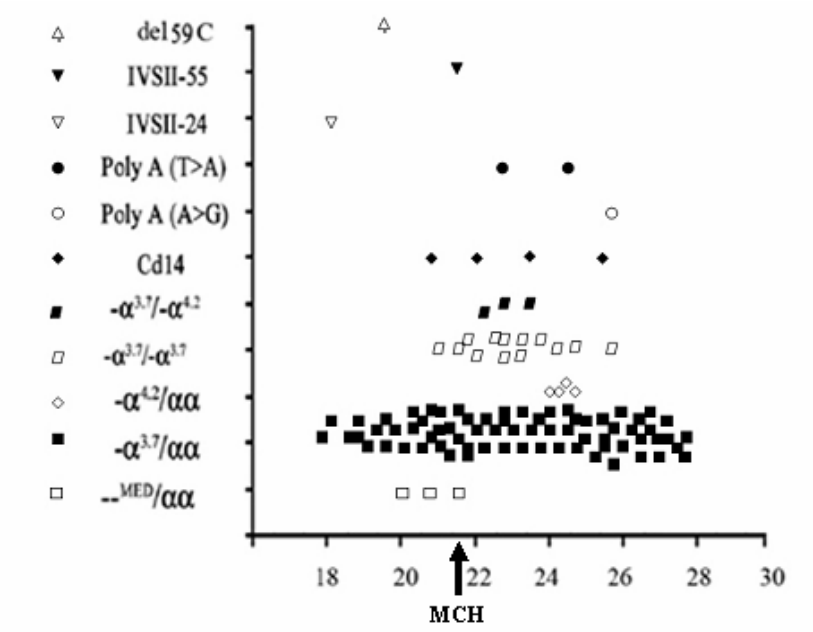
ارزش متوسط	MED (α°)	Cd14 (G>A) (α^{+})	3.7/4.2 (α^{+})	4.2 (α^{+})	3.7/3.7 (α^{+})	3.7 (α^{+})
MCV	۶۳/۹۰ ± ۲/۸۸	۷۳/۹۵ ± ۶/۱۱	۷۱/۲۰ ± ۲/۸۸	۷۵/۹۰ ± ۴/۴۹	۷۰/۶۶ ± ۳/۶۳	۷۴/۲۹ ± ۴/۵
MCH	۲۱/۲۶ ± ۰/۰۵	۲۴/۵۲ ± ۲/۸۹	۲۳/۴۶ ± ۰/۷۵	۲۴/۹۵ ± ۰/۵۹	۲۲/۹۶ ± ۰/۵۵	۲۴/۷۸ ± ۰/۷۵

(اطلاعات مربوط به سایر جهشهای با تعداد کمتر از ۳ ناقل حذف شده است.)

[Downloaded from sjsph.tums.ac.ir on 2026-03-26]



شکل ۱ - منحنی پراکندگی MCV مربوط به ۱۰۴ ناقل آلفاتالاسمی، برحسب ۹ جهش α° و α^{+} و ۱۱ ژنوتیپ مختلف



شکل ۲ - منحنی پراکندگی MCH مربوط به ۱۰۴ ناقل آلفاتالاسمی، برحسب ۹ جهش α° و α^{+} و ۱۱ ژنوتیپ مختلف

[Downloaded from sjsph.tums.ac.ir on 2026-03-26]

References

Cao, A., Galanello, R. and Rosatelli, M.C., 1998. Prenatal diagnosis and screening of the haemoglobinopathies. *Baillieres Clin Haematol,* **11**(1), pp.215-38.

Chong, S.S., Boehm, C.D., Cutting, G.R. and Higgs, D.R., 2000. Single tube multiplex_PCR Screen for common deletional determinants of alpha thalassemia. *Clin Chem*. **46**(10), pp.1692-5.

Derakhshandeh-Peykar, P., Akhavan-Niaki, H., Tamaddoni, A., Ghawidel-Parsa, S., Naieni, K.H., Rahmani, M., Babrzadeh, F., Dilmaghani-Zadeh and M., Farhud D.D., 2007. Distribution of beta-thalassemia mutations in the northern provinces of Iran. *Hemoglobin.* **31**(3), pp.351-6.

Derakhshandeh-Peykar, P., Hourfar, H., Heidari, M., Kheirollahi, M. and Miryounesi M., 2008. The Spectrum of β -thalassemia Mutations in Isfahan Province of Iran. *Iranian J Publ Health.* **37**(2), pp.106-111.

Dimovski, A.J., Oner, C., Agarwal, S., Gu, Y.C., Gu, L.H., Kutlar F., Lanclos K.D. and Huisman T.H., 1991. Certain mutations observed in the 5' sequences of the G gamma- and A gamma-globin genes of beta S chromosomes are specific for chromosomes with major haplotypes. *Acta Haematol,* **85**(2), pp.79-87.

Fucharoen S., Winichagoon P., Thonglairuam V. and Wasi P., 1988. Bart's disease: interaction of the abnormal alpha- and beta-globin genes. *Eur J Haematol.* **40**(1), pp.75-8.

Galanello, R. and Cao, A., 1998. Relationship between genotype and phenotype. Thalassemia intermedia. *Ann N Y Acad Sci.* **30**(1), pp.325-33.

Galanello, R., Aru, B., Dessì, C., Addis, M., Paglietti, E., Melis, M.A., Cocco, S., Massa, P., Giagu, N. and Barella, S., 1992. HbH disease in Sardinia: molecular, hematological and clinical aspects. *Acta Haematol.* **88**(1), pp1-6.

Galanello, R., Pirastu, M., Melis M.A., Paglietti E., Moi P., Cao A. and 1983. Phenotype-genotype correlation in haemoglobin H disease in childhood. *J Med Genet.* **20**(6), pp.425-9.

Hadavi, V., Taromchi, A.H., Malekpour, M., Gholami, B., Law, H.Y., Almadani, N., Afroozan, F., Sahebjam, F., Pajouh, P., Kariminejad, R., Kariminejad, M.H., Azarkeivan, A., Jafroodi, M., Tamaddoni, A., Puehringer, H., Oberkanins, C. and Najmabadi, H., 2007. *Elucidating the spectrum of alpha-thalassemia mutations in Iran. Haematologica.* **92**(7), pp.992-3.

Harteveld, C.L., Yavarian, M., Zorai, A., Quakkelaar, E.D., van Delft, P. and Giordano P.C., 2003. Molecular spectrum of alpha thalassemia in the Iranian population of hormozgan: three novel point mutation defects. *Am j hematol* **74**(2), pp.99-103.

Higges, D.R. and Forget, P.G., 2001. Molecular mechanisms of alpha thalassemia. Cambridge Universy Press. Cambridge, *UK*, pp. 405-30.

Liebhaber, S.A., Goossens, M. and Kan, Y.W., 1981. Homology and concerted evolution at the alpha 1 and alpha 2 loci of human alpha-globin. *Nature*, **29**(1), pp.26-9.

Model, B. and Berdoukas, V., 1984. The Clinical Approach to Thalassemia, Grune & Startton, *Philadephia, PA.*

Neishabury, M., Oberkanins, C., Moheb, L.A., Pourfatholuah, A.A., Kahrizi, K., Keyhany, E., Krugluger, W. and Najmabadi, H., 2003. High prevalence of the -alpha3.7 deletion among thalassemia patients in Iran. *Hemoglobin*, **27**(1), pp.53-5

Oner, R., Altay, C., Gurgey, A., Aksoy, M., Kilinç, Y., Stoming, T.A., Reese, A.L., Kutlar, A., Kutlar, F. and Huisman, T.H., 1990. Beta-thalassemia in Turkey. *Hemoglobin*, **14**(1), pp.1-13.

[Downloaded from sjsph.tums.ac.ir on 2026-03-26]

Petkov, G.H., Efremov, G.D., Efremov, D.G., Dimovski, A., Tchaicarova, P., Tchaicarov, R., Rogina, B., Agarwal, S., Kutlar, A. and Kutlar, F., 1990. *Beta-thalassemia in Bulgaria. Hemoglobin*, **14**(1), pp.25-33.

Rahimi Z, Muniz A., Akramipour R., Tofieghzadeh F. and Mozafari H., Vaisi-Raygani A. and Parsian A., 2009. Haplotype analysis of beta thalassemia patients in Western Iran. *Blood Cells Mol Dis*, **42**(2), pp.140-3.

Rund, D., Filon, D., Strauss, N., Rachmilewitz, E.A. and Oppenheim, A., 1992. Mean corpuscular volume of heterozygotes for beta-thalassemia correlates with the severity of mutations. *Blood*, **79**(1), pp.238-43.

Sanger, F., Nicklen, S. and Coulson, A.R., 1992. DNA Sequencing with chain_terminating inibitors. *Procnatl acad sci*, **24**(2), pp.104-8.

Weatheral, D.J. and Cleg, J.B., 1981. The Thalassemia Syndromes. Blackwell Scientific, Oxford, England.

[Downloaded from sjsph.tums.ac.ir on 2026-03-26]