مجله علمی
ادراک

فراوانی موتاسیون های آلفا تالاسمی در داوطلبین ازدواج مراجعه کننده به مرکز بهداشت شهید بلندیان (۱۳۷۷-۸۷)

*مهدیه مهرپوری *ساناز کشاورز *راضیه عبدالوهابی *زهرا خلفی **مجید آسیابانها رضایی ***دکتر محمد رضا ساروخانی

چکیده

مقدمه: **آلفا تالاسمی یکی از شایع ترین اختلال های هموگلوبین در دنیاست. اساس مولکولی آلفا تالاسمی حاصل حذف قطعه های متغیری از یک یا دو ژن آلفا یا تغییرهای نوکلئوتیدی در مجموعه ژنی آلفا گلوبولین است. نوع و فراوانی جهش های آلفا تالاسمی از منطقه ای به منطقه دیگر تفاوت دارد.**

هدف: **مطالعه به منظور تعیین فراوانی موتاسیون های آلفا تالاسمی در داوطلبین ازدواج مراجعه کننده به مرکز بهداشت شهید بلندیان قزوین طی ده سال گذشته و پراکندگی این موتاسیون ها در بین نژاد های مختلف انجام شد.**

مواد و روش ها: **در این مطالعه توصیفی پرونده تمام کسانی که جهت آزمایش های ازدواج طی سال های ۱۳۷۷ تا ۱۳۸۷ به مرکز بهداشت شهید بلندیان قزوین مراجعه کرده بودند (۱۲۰ هزار نفر) بررسی شد. اطلاعات جمعیتی، اندکس های خونی و نوع موتاسیون های زنجیره آلفای افراد مشکوک به آلفای تالاسمی در پرسش نامه ثبت شد. در کل ۲۲ نفر موتاسیون آلفا داشتند.**

یافته ها: **موتاسیون حذفی $\alpha^{-3.7}$ بیش ترین فراوانی (۲۷/۲۷٪) و موتاسیون غیر حذفی Codone ۵۹ کم ترین فراوانی (۴/۵۴٪) را داشت. بیش ترین موتاسیون های آلفا تالاسمی (۴۰/۹٪) مربوط به نژاد کرد و کم ترین میزان آن (۴/۵۴٪) مربوط به نژاد گیلک بودند. فراوانی موتاسیون ها بین افرادی که نسبت پسر عمو- دختر عمو و پسر خاله – دختر خاله داشتند، بیشترین فراوانی (۱۸/۸٪) و در افرادی که نسبت پسر دایی- دختر عمه داشتند کم ترین فراوانی (۹/۱٪) را داشت.**

نتیجه گیری: **فراوانی کم موتاسیون ها و اختلال های ژنومی آلفا گلوبین در این منطقه حضور و توانایی ایجاد خطر آن ها، به ویژه در ازدواج های فامیلی باید جدی تلقی شود. به نظر می رسد در موتاسیون های آلفا گلوبین موضوع مهاجرت و انتشار ژنی نقشی نداشته باشد.**

واژه های کلیدی: **آلفا تالاسمی، مراجعین ازدواجی، موتاسیون**

* دانشجوی کارشناسی علوم آزمایشگاهی، دانشکده بهداشت و پیراپزشکی؛ دانشگاه علوم پزشکی قزوین
** مربی و عضو هیئت علمی بیوشیمی بالینی، دانشکده بهداشت و پیراپزشکی؛ دانشگاه علوم پزشکی قزوین
*** دانشیار بیوتکنولوژی، دانشکده بهداشت و پیراپزشکی؛ دانشگاه علوم پزشکی قزوین

مقدمه

تالاسمی ها یکی از شایع ترین اختلال های هموگلوبین در دنیا هستند (۲). این بیماری عموماً در آفریقا، خاورمیانه، هند و جنوب شرقی آسیا و جنوب چین و گاهی در منطقه مدیترانه یافت می شود (۱۳،۱،۱۱،۱۲).

مجموعه ژنی آلفا گلوبین انسانی با طولی در حدود ۳۰ کیلو باز با ترتیب $5'\varsigma 2-\Psi\alpha 1-\alpha 2-\alpha 1\ 3'$ بر کروموزوم شماره ۱۶ قرار دارد (۱،۳). در آسیای جنوبی ۶۰ تا ۹۰ درصد از هیدروپس فتالیس مربوط به هموزیگوتی آلفا تالاسمی است (۴،۵،۶،۷). آلفا تالاسمی تقریباً همواره بر اثر تغییرهایی ایجاد می شود که در آنها یک یا چند مکان زنجیره آلفا بر روی کروموزوم ۱۶ حذف می شوند. چهار مکان مربوط به زنجیره آلفا شناسایی شده اند که دو تا از آنها نسخه های تقریباً هم سان ژن گلوبین آلفا بر روی کروموزوم هستند. بنابراین طیف آلفا تالاسمی شامل حذف یک، دو، سه و یا چهار ژن گلوبین آلفاست.

به طور کلی تظاهر های بالینی آلفا تالاسمی به دو دلیل خفیف تر از بتا تالاسمی است. وجود ۴ ژن آلفا امکان آن را فراهم می آورد که به جز در موارد ۳ یا ۴ مکان ژنی در سایر موارد حذف ژنی، زنجیره آلفا به میزان کافی تولید شود. دیگر این که تترامرهای زنجیره بتا حلالیت بیش تری نسبت به آلفا دارند و همولیز ایجاد نمی کنند. بر خلاف بتا تالاسمی که در آن جهش های غیر حذفی غالب هستند، بیش از ۹۵ درصد موارد شناخته شده آلفا تالاسمی به علت حذف در یک یا دو ژن آلفا گلوبولین از کروموزوم ۱۶ است (۸).

الگوی پراکندگی بیماری در مناطق مختلف، متفاوت است. به عنوان مثال در ایران بیش ترین فراوانی موتاسیون های آلفا تالاسمی، $\alpha^{-3.7}$ با میزان ۹/۴۴ درصد در مازندران بوده و موتاسیون های بعدی به Poly A2 (Turkish Type) و α2 gene مربوط است (۱۱).

در تحقیقی در گیلان برای بررسی موتاسیون های آلفا تالاسمی انجام شد، بیشترین میزان فراوانی و شیوع به $\alpha^{-3.7}$ ۴۲/۵ درصد، Poly A2 ۱۲/۴ درصد و Hb ۱۰/۶ درصد Constant Spring بود (۱۲).

و در تحقیقی مشابه در خوزستان، از بین ۱۳ موتاسیون شناسایی شده، بیشترین فراوانی $\alpha^{-3.7}$ ۶۲/۶ درصد تعیین گردید (۱۳).

در تحقیق دیگری در ایران بر روی ۶۷ نفر با اندیکس های گلبولی کاهش یافته (MCV,MCH,...) در ۴۳ نفر موتاسیون α دیده شد که در بین موتاسیون های شناسایی شده، در ۲۳ نفر $\alpha^{-3.7}/\alpha\alpha$ و در ۹ نفر $\alpha^{-3.7}/\alpha^{-3.7}$ و Med/αα-- بوده است (۱۶). نیشابوری و همکاران در سال ۲۰۰۱ میزان فراوانی جهش $\alpha^{-3.7}$ را در افراد ایرانی با کم خونی کاهش یافته ۳۱/۶ درصد تعیین نمودند و جهش $\alpha^{-4.2}$ مشاهده نکردند (۹).

اما در خارج از کشور وضعیت متفاوت است. به طور مثال در تحقیقی که در سنگاپور انجام شد، بیشترین میزان حذف ژنی مربوط به SEA-- بود و این در حالی بود که حذف ژن های مربوط به FIL -- و THAI -- از نسبت کم تری برخوردار بودند (۱۴،۱۵). در تحقیق دیگر که در سال ۲۰۰۹ در برزیل انجام شد، ۱۰۳ بیمار مبتلا به آنمی، ۲۰ نفر (۱۹/۴ درصد) هتروزیگوت ($\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$) بودند. و ۱ درصد هموزیگوت ($\alpha^{3.7}/\alpha^{-3.7}$) بودند. از بین ۱۱ فرد بدون آنمی، ۱ نفر هتروزیگوت ($\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$) شناسایی شد که به این ترتیب، بیش ترین فراوانی مربوط به $\alpha^{-3.7}$ بود (۱۷).

در تحقیق دیگری در برزیل بر روی ۳۳۹ نفر، بیش ترین موتاسیون ها به ترتیب $\alpha^{-3.7}$، $\alpha^{-4.2}$، MED– و $\alpha^{-20.5}$ بودند (۱۸). در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۹ بر روی ۵۱ نفر در عراق انجام شد، بیش ترین فراوانی موتاسیون های آلفا تالاسمی ($\alpha^{3.7}/\alpha\alpha$)، (MED)/αα– – و ($\alpha^{-3.7}/\alpha^{-3.7}$) بودند (۱۹).

در تحقیقی مشابه در تونس در سال ۲۰۰۸، شایع ترین موتاسیون های آلفا تالاسمی، شامل $\alpha^{-3.7}$، MED– و alpha (TSaudi) بودند (۲۰).

در بعضی ترکیب های متفاوت آلل های جهش یافته آلفا گلوبولین، امکان به وجود آمدن بچه های Hb H Disease و هیدروپس فتالیس وجود دارد (۲۱).

به علاوه مادر حامل این نوع بچه ها در معرض خطر است و نگهداری از افراد مبتلا به تالاسمی از لحاظ اقتصادی و روانی برای خانواده و جامعه بسیار مشکل است. برای تشخیص آلفا تالاسمی، حتماً باید از تجزیه ژن آلفا استفاده کرد ولی در موارد مشکوک به توارث هم زمان آلفا و بتا تالاسمی، باید آزمایش سنتز زنجیره ای گلوبین توأم

با تجزیه ژن گلوبین انجام شود تا به تشخیص قطعی رسید (۲۱).

اگر نوع جهش در فرد حاصل به طور دقیق مشخص نشود، پی بردن به نحوه توارث و چگونگی انتقال آن به نسل های بعدی مشکل خواهد بود و در نتیجه توصیه هایی که به این افراد می شود عاری از خطا نخواهد بود (۱).

ترکیب آلفا و بتا تالاسمی می تواند عوارض هر دو بیماری را تشدید یا تضعیف کند به طور کلی تغییر دهد. برای مثال ترکیب یک جهش (تریپلت شدن ژن α) می تواند علائم بتا تالاسمی ماژور تبدیل کند یا حذف یک ژن آلفا می تواند علائم بتا تالاسمی ماژور را تعدیل کند (۲۲).

بر اساس همین ضرورت ها، مطالعه حاضر با هدف تعیین فراوانی موتاسیون های آلفا تالاسمی در داوطلبین ازدواج مراجعه کننده به مرکز بهداشت شهید بلندیان قزوین طی ده سال گذشته و پراکندگی این موتاسیون ها در بین نژاد های مختلف انجام شد.

➢مواد و روش ها

پس از کسب مجوز از مدیریت مرکز بهداشت شهید بلندیان قزوین، تمام پرونده های مراجعه کنندگان مشکوک به تالاسمی مرکز که طی سال های ۱۳۷۷ تا ۱۳۸۷ مورد بررسی مولکولی موتاسیون های تالاسمی قرار گرفته بودند، مطالعه شدند.

مشخصه های پرونده افراد مورد مطالعه، در پرسش نامه ای که شامل اطلاعات مربوط به سن، جنس، نژاد، تاریخ مراجعه زوج به آن مرکز، نام پزشک معالج و هم چنین اندکس های گلبولی شامل WBC، Hb، HCT، MCV، MCH، MCHC، PLT، HbA2 بود، منظور گردید و نوع موتاسیون آلفا مشخص شد پس از جمع آوری اطلاعات از پرونده افراد، فراوانی نوع موتاسیون بین افرادی که تالاسمی آن ها آلفا بین نژاد های موجود در استان و میانگین اندکس های خونی افراد با نرم افزار SPSS 16 محاسبه شد.

➢یافته ها

از بین ۱۲۰ هزار نفر مراجعه کننده به مرکز مذکور جهت ازدواج، فقط ۱۴ زوج (۲۸ نفر) بودند که در بعضی، هر دو و در بعضی فقط یکی از آن ها پس از بررسی های تشخیص مولکولی، آلفا تالاسمی تشخیص داده شدند. در کل ۲۲ نفر موتاسیون آلفا داشتند و بقیه یا بتا تالاسمی آتیپیک یا موتاسیون آلفای خفیف و فاقد تشخیص دقیق مولکولی نهایی تشخیص داده شده بودند. بین نژاد های مختلفی که در استان شناسایی شدند، نژاد کرد بیش ترین فراوانی آلفا تالاسمی را ۴۰/۹ درصد داشت (جدول شماره ۱).

نژاد	درصد	تعداد
کرد	٤٠/٩	٩
ترک	٣٨/٨١	٧
فارس	٩/٠٩	٢
گیلک	٤/٥٤	١
نا مشخص	١٣/٦٣	٣
جمع	١٠٠	٢٢

جدول ۱: فراوانی آلفا تالاسمی در افراد مورد مطالعه بر حسب نژاد

در بررسی نسبت خانوادگی، ۳۶/۳۶ درصد از زوجینی که دارای آلفا تالاسمی بودند، هیچ گونه رابطه خویشاوندی با یک دیگر نداشتند و همچنین کم ترین میزان فراوانی ۹/۱ درصد مربوط به پسر عمه- دختر دایی بود. (جدول شماره ۲).

نسبت خانوادگی	درصد	تعداد
پسر عمو- دختر عمو	١٨/١٨	٤
پسر دایی- دختر عمه	٩/١	٢
پسر خاله- دختر خاله	١٨/١٨	٤
نسبت ندارد	٣٦/٣٦	٨
نسبت دور	١٨/١٨	٤

جدول ۲: فراوانی آلفا تالاسمی در افراد مورد مطالعه بر حسب نسبت خانوادگی

در بررسی نوع درگیری زنجیره آلفا، ۳۱/۸۱ درصد افرادی که بدون تعیین قطعی نوع موتاسیون منصرف شده بودند؛ زیرا زوج این افراد سالم بوده و مشکلی از نظر ازدواج وجود نداشته است. در بین موتاسیون های شناخته شده آلفا تالاسمی، بیش ترین فراوانی مربوط به $\alpha^{-3.7}$ بود ۲۷/۲۷ درصد (جدول شماره ۳).

نوع موتاسیون	درصد	تعداد
Alpha 3.7	۲۷/۲۷	٦
Alpha 20.5	۱۳/٦٤	۳
Alpha 05nt	۱۳/٦٤	۳
Alpha med	۹/۰۹	۲
Codone 59	٤/٥٤	۱
Alpha Non detect	۳۱/۸۱	۷
جمع کل	۱۰۰	۲۲

جدول ۳: فراوانی انواع موتاسیون هـای آلفـا تالاسـمی در افـراد مورد مطالعه

میانگین اندکس های خونی افراد آلفا تالاسـمی در جـدول شماره ۴ آمده است.

اندکس	میانگین	میانگین طبیعی
WBC	٦/۷۱	٥-۱۰
Hb	۱۳/۳٤	۱۲-۱۷/٥
HCT	٤۳/۳۲	۳۸-٥٤
MCV	۷۲/۲۰	۸۰-۹٦
MCH	۲۲/۱۲	۲۷-۳۱
MCHC	۳۰/۷۳	۳۰-۳٦
PLT	۲۳۷/۱٦	۱٥۰-٤۰۰
HbA2	٪ ۲/۸۲	۱/٥-۳/٥

جدول ۴: اطلاعات هماتولوژیک افراد دارای موتاسـیون هـا آلفـا تالاسمی در مراجعین ازدواجی استان قزوین

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد (از سال ۱۳۷۷ تا ۱۳۸۷) از بـین ۱۲۰ هزار نفر مراجعه کننـده جهـت ازدواج بـه مرکـز بهداشـت شهید بلندیان قزوین، ۲۲ نفـر (حـدود ۲ در هـزار) داشـتند. اگر چه تعداد افراد دارای موتاسیون هـای آلفـا کـه در ایـن تحقیق شناسایی شدند کم بود، اما با توجه با جمعیـت کـم استان، این تعداد با سایر استان های کـشور قابـل مقایـسه است. شایع ترین موتاسیون های آلفای به دسـت آمـده در استان، جهش حذفی $\alpha^{-3.7}$ بود که هم راستا با شایع ترین موتاسـیون هـای آلفـا در ایـران اسـت (۹،۱۱،۱۲،۱۳،۱۶). همچنین نکته جالب توجه این که، این موتاسـیون، مـشابه شایع ترین موتاسیون های آلفای دو استان هم جوار یعنـی گیلان و مازندران است (۱۱،۱۲). در این زمینه می توان به انتشار ژنی موتاسیون های آلفـا، قومیـت گیلکـی نبـود. در خصوص موتاسیون های بتا، مسأله انتشار ژنی استان هـای مجـاور و بـه ویـژه گـیلان و مازنـدران در مطالعـه هـای ساروخانی و احمدی به اثبات رسیده است (۲۳،۲۴). امـا بـر خلاف استان هـای گـیلان و مازنـدران، موتاسـیون هـای حذفی $\alpha^{-4.2}$ در استان قزوین مشاهده نشد.

همچنـین موتاسـیون هـای حـذفی $\alpha^{-20.5}$ دومـین شـیوع جهش های آلفا را در استان قزوین داشـتند.(۱۳/۶ درصـد) در حالی که شیوع آن ها در (گیلان ۱/۹ درصد و مازنـدران ۱/۵ درصد) بود (۱۱،۱۲). و جالب تر اینکه موتاسیون حذفی $\alpha^{-20.5}$ در اسـتان پهنـاور خوزسـتان مـشاهده نـشده است (۱۳). بنابراین الگوی کلی و طیف موتاسیون های آلفا تالاسمی با استان هـای شـمالی و جنـوبی کـشور انطبـاق نداشت و دارای برخی ویژگی های انحـصاری بـود. شـیوع موتاسیون های نقطـه ای 5nt- و Codon 59 در اسـتان قزوین تشابه بیش تـری بـا شـیوع آن هـا در کـل کـشور (۹،۱۱،۱۲،۱۳،۱۶).

در مطالعـه حاضـر از میـان ۱۴ زوج متقاضـی ازدواج دارای موتاسیون های آلفا، در ۷ مـورد ۵۰ درصـد در هـر دو زوج، موتاسیون های آلفـا مـشاهده شـد کـه در ۵ مـورد ۳۵/۷ درصد انتساب فامیلی مشاهده شد که دارای جهـش آلفـای یکـسان نیـز بودنـد. ایـن امـر حکایـت از انتـشار ژن در دودمان های این افراد دارد زنـگ خطـری جـدی در بـروز شکل های شدید و خطرناک آلفا تالاسـمی جنـین در ایـن گونه ازدواج ها است. به طوری که در نتـایج مـشاهده شـد حـدود ۶۴ درصـد ازدواج هـای مراجعـه کننـدگان از نـوع فامیلی و با بیش ترین انتساب پسر عمو- دختر عمو یا پسر خاله – دختر خاله بودند. شایان ذکر اسـت کـه ازدواج فـرد دارای جهش آلفا با فرد دارای جهش بتا که به طور معمول در ازدواج های غیر فامیلی انجام می شود، مشکلی را ایجاد نمی کند. به طور معمول از یافته های خونی، به ویژه یافته های گلبول هـای قرمـز جهـت شناسـایی و غربـال گـری سندرم های تالاسمی استفاده مـی شـود و قطعـاً وضـعیت میکروسیتری و هیپوکرومی (کاهش MCV و MCH) در آلفا تالاسمی ها وجود دارد که نتایج این تحقیق نیز حکایت از همین موضوع داشت. اما مسأله مهم، عدم کاهش شـدید این اندکس ها نسبت به وضعیت بتا تالاسمی مینور تیپیک است. مقادیر Hb و Hct نیز در افراد آلفا تالاسـمی نـسبت به حالت بتا تالاسمی مینور، اندکی کاهش دارند. از طرفـی

با توجه به طبیعی بودن مقدار HbA2 در این دسته از تالاسمی ها، امکان اشتباه گرفتن آنها با حالت طبیعی یا آنمی فقر آهن وجود دارد. در این تحقیق به علت کم بودن افراد دارای موتاسیون های آلفا و در نتیجه کم بودن هر یک از انواع جهش های مربوطه، نمی توان ارتباط هر یک از انواع خاص موتاسیون های آلفا را با اندکس ها و مقادیر خونی به دست آورده و مقایسه ای در این خصوص انجام داد. اما تحقیق های مختلفی که در این زمینه انجام شده، به علت داشتن جمعیت کافی از بیماران آلفا تالاسمی ناشی از داشتن جمعیت بزرگتر مورد مطالعه یا طول مدت بیش تر بررسی، توانسته اند ارتباط هر یک از انواع این موتاسیون ها را با شاخص های خونی به ویژه گلبول های قرمز و اندکس ها به دست آورند. در این تحقیق ها، اندکس های MCV و MCH دامنه بسیار وسیعی را در آلفا تالاسمی ها در بر داشته اند که از مقادیر حدود MCV =۵۹ و MCH =۱۷ تا مقادیر حدود طبیعی (MCV=۷۹ و MCH =۲۵) را به دست آورده اند (۱۱،۱۲،۱۳). این امر نشان می دهد که حتی با اندکس های نزدیک طبیعی و مرز هم نباید موضوع حضور جهش های آلفا تالاسمی را نادیده گرفت. به نظر می رسد تفاوت های جالبی در اندکس ها و شاخص های گلبولی بین موتاسیون های حذفی و غیر حذفی آلفا تالاسمی به چشم می خورد.

منابع

۱- کیانی شیرازی ر، زینلی س، کریمی پور م. استفاده از مولتی پلکس PCR در شناسای حذف های شایع زن آلفا گلوبین در حاملین آلفا تالاسمی. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران. دوره ۶۴ شماره ۲. اردیبهشت ۱۳۸۵، ۹۹- ۹۵.

2. Elhamzi MA, Warsy AS, Alswailem AR. The frequency of 14 beta thalassemia among a rabs, babrain medical bulletion, 1995; (10) 1: 14-18.

3. Bow Den Dk,Vickers MA ,Higgs DR. PCR based strategy to detect the common severe determinants of a thalassemia .Br J Hematol 1992;81:104-108.

4. Chien-Feng Sun, Chien-Hong Lee, Shue-Wei Cheng, Mei-Hui Lin. Real-time quantitative PCR analysis for α-thalassemia-1 of Southeast Asian type deletion in Taiwan. Clinical Genetics 2001; 60: 305-309.

5. Thumasathit B, Nondasuta A, Silpisornkosol S, Lousuebskul B, Unchalipongse P, Mangkornkanok M. Hydrops fetalis associated with Bart's hemoglobin in northern Thailand. J Pediatr 1968;73:132–138.

6. Tan SL, Tseng AMP, Thong PW. Hydrops fetalis: clinical presentation and management: an analysis of 25 cases. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1989;3:233–237.

7. Ko TM, Hsieh FJ, Hsu PM, Lee TY. Molecular characterization of severe alpha- thalassemias causing hydrops fetalis in Taiwan. Am J Med Genet 1991;39: 317–320.

8. Chong SS, Bochm CD, Higgs DR. Simplified multiplex PCR diagnosi of common southeast asian deletional determinants of thalassemia. Clinical Chemistry 2000; (46) 10:1692-1695.

9. Nesihabury Ml, Abbasi M, Nanjma Badi H. Alpha thalassemia deletion analysis in IRAN. Archieves of Iranian medicine: 2001;4(4):160-164.

10. Harisons Principles of Internal Medicine. translated by: hooman oktai MD 1994.

11. Tamaddoni A, Hadavi V, Hafezi-Nejad N, Khoshain A. α-thalassemia mutation analyses in mazandaran province, North Iran. Memoglobin 2009;33(2):115–123.

12. Hadavi V, Jafroodi M, Hafezi-Nejad N, dehnadi S. Alpha thalassemia mutations in Gilan province, north Iran. Hemoglobin, 2009; 33 (3-4):235–241.

13. Zandian Kh, Nateghi J, Keikhaie B, Pedram M. α-thalassemia mutations in khuzestan province, southwest Iran. hemoglobin 2008;32 (6):546–552.

14. Martina WV, Martijn EG, van der Molen M, Schermer JG, Muskiet FAJ. N-Terminal glycohemoglobin in subjects with common hemoglobinopathies: relation with fructosamine and mean erythrocyte age. Clin Chem 1993;39:22.59-65.

15. Garshasbi M. Alpha globin gen deletion and point mutation analysis among Iranian patient with microcytic hypochromic anemia. Hematologica 2003;88:1196-1197.
16. Souza AE, Cardoso GL, Takanashi SY, Guerreiro JF. Alpha-thalassemia (3.7 kb deletion) in a population from the Brazilian Amazon region: Santarém, Pará State. Genet Mol Res. 2009;28(2):477-481.
17. Costa FF, Saad STO, Gervásio S, deJorge SB, E.Alpha-Globin genes: thalassemic and structural alterations in a Brazilian population.Brazilian JMBR 2000; 33: 1041-1045.
18. Allawi NA. Molecular characterization of alpha-thalassemia in the Dohuk region of Iraq. Hemoglobin 2009;33(1):37-44.
19. Alpha Thalassaemia in Tunisia: some epidemiological and molecular data. Siala H J Genet 2008;87(3): 229-34.
20. Shaji RV, Srivastava A, Krishnamoorthy R. A single tube multiplex PCR method to detect the common Alpha thalassemia allels Blood 2000:95(5).
21. Weatherall DJ, Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ, Litchtman MA. The Thalassemias Syndrom. Hematology, 4th edn. New York: McGraw-Hill 1991:510–539.
22. Sarookhani MR, Ahmadi MH, Amirizadeh N. Molecular Spectrum of Beta-Globin Mutations in Transfusion-Dependent Patients with Thalassemia in Qazvin Province, Iran. Iran J Med Sci 2009; 34(1): 17-22.
23. Sarookhani MR, Ahmadi MH, Rare and Unexpected beta Thalassemic Mutations in Qazvin Province of Iran, African Journal of Biotechnology 2010; 9(1): 95-101.