



دانشکده علوم پایه
پایان نامه کارشناسی ارشد

بررسی فراوانی ویروس هپاتیت C به روش RT-PCR
در مبتلایان به تالاسمی

از:

خدیجه ملک محمدپور

استادان راهنما:

دکتر فرزام عجمیان

دکتر حیدر اسماعیلی

خرداد ۱۳۹۲

صلى الله عليه وسلم

دانشکده علوم پایه
گروه زیست شناسی
(گرایش ژنتیک)

بررسی فراوانی ویروس هپاتیت C به روش RT-PCR در مبتلایان به تالاسمی

از:

خدیجه ملک محمدپور

استادان راهنما:

دکتر فرزام عجمیان

دکتر حیدر اسماعیلی

استاد مشاور:

دکتر کاظم قهرمان زاده

خرداد ۱۳۹۲

تقدیم به:

مادر و پدرم

انان که ناتوان شدند تا ما به توانایی برسیم،

مویشان سپید شد تا ما رو سپید کردیم،

و عاشقانه سوختند تا ما رو سنگر را همان باشند.

امیدوارم با این هدیه حقیرم بتوانم جوایگویی

ذره ای از محبت‌های صادقانه شان باشم.

تقدیر و تشکر

سپاس خدای را که اریکه قدرتش زبردنیاست، بلکه بردهاست. و سلام و دور در محمد و خاندان پاک او، طاهران معصوم، هم آنان که وجودان و مدار وجودشان است؛ از پدر و مادر عزیزم، که سجده ایثارشان گل محبت داد و وجودم پروراند و دلمان گهربارشان نقطه های مهربانی را به من امونست و چشم هایم را از برق و شوق ایشان محبتی های این راه را به امید روشنی تبدیل کرد. از استاد با کمالت و شایسته؛ جناب آقای دکتر فرزام عجمیان و جناب آقای دکتر حیدر اسماعیلی که زحمت راهنمایی این پایان نامه را بر عهده گرفتند؛ از جناب آقای دکتر کاظم قربان زاده، که زحمت مشاوره این پروژه را بر عهده گرفتند؛ نهایت تشکر و قدر دانی را دارم. از اساتید محترم؛ جناب آقای دکتر حمید رضا ویزی و سرکار خانم دکتر زیور صالحی که زحمت داوری این پایان نامه را متقبل شدند؛ کمال تشکر و قدر دانی را دارم. از زحمات بی دریغ برادران و خواهران عزیزم که در تدوین پایان نامه بهت خالصانه داشتند بی نهایت سپاسگزارم.

خدیجه ملک محمدپور

خرداد ماه سال ۱۳۹۲

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
چکیده فارسی	ط
چکیده انگلیسی	ی
فصل اول: مقدمه	
۱-۱- بیماری تالاسمی	۱
۱-۱-۱- تاریخچه و شیوع تالاسمی	۱
۱-۱-۲- سبب شناسی بیماری تالاسمی	۱
۱-۱-۳- هموگلوبین	۲
۱-۱-۴- علایم بیماری تالاسمی	۳
۱-۱-۵- انواع تالاسمی	۳
۱-۱-۶- تالاسمی الفا	۳
۱-۱-۷- مبانی جهشی تالاسمی الفا	۵
۱-۱-۸- تالاسمی بتا	۵
۱-۱-۹- مبانی جهشی تالاسمی بتا	۶
۱-۱-۱۰- دیگر اشکال تالاسمی	۷
۱-۱-۱۱- تشخیص تالاسمی	۷
۱-۱-۱۲- درمان تالاسمی	۸
۱-۱-۱۳- نحوه وراثت	۹
۱-۱-۱۴- پیشگیری و مشاوره ژنتیک	۱۰
۲-۱- بیماری هموفیلی	۱۰
۲-۱-۱- تاریخچه هموفیلی	۱۱
۲-۲-۱- چگونه لخته ایجاد می شود؟	۱۱
۲-۲-۳- مکانیسم انعقاد	۱۱
۲-۲-۴- فیبرینولیز طبیعی	۱۲
۲-۲-۵- مهارکننده های طبیعی انعقاد	۱۳
۲-۲-۶- شرح بیماری	۱۳
۲-۲-۷- نحوه وراثت	۱۳
۲-۲-۸- علایم بیماری هموفیلی	۱۴
۲-۲-۹- انواع هموفیلی	۱۵
۲-۲-۱۰- علایم بالینی هموفیلی	۱۶
۲-۲-۱۱- تشخیص هموفیلی	۱۶
۲-۲-۱۲- درمان هموفیلی	۱۷
۲-۲-۱۳- درمان جایگزینی	۱۷

۱۸ خطر توارث	۱۴-۲-۱
۱۹ احتیاطات دارویی	۱۵-۲-۱
۱۹ منابع فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده	۱۶-۲-۱
۲۰ درمان جایگزینی فاکتورهای انعقادی برای پیشگیری از خونریزی	۱۷-۲-۱
۲۰ درمان جایگزینی فاکتورهای انعقادی برای متوقف نمودن خونریزی در صورت خونریزی	۱۸-۲-۱
۲۱ انٹی بادی بر علیه فاکتورهای انعقادی	۱۹-۲-۱
۲۱ ویروسهای منتقل شونده از طریق فاکتورها	۲۰-۲-۱
۲۲ سایر درمانها	۲۱-۲-۱
۲۲ ویروس هپاتیت C و بررسی فراوانی آن	۱-۳-۱
۲۳ ویژگیهای ویروسی	۲-۳-۱
۲۴ تاریخچه کشف ویروس هپاتیت C	۳-۳-۱
۲۵ خطر گسترش بیماری	۴-۳-۱
۲۵ نشانه ها و علائم بیماری	۵-۳-۱
۲۵ سیروز و سرطان کبد	۶-۳-۱
۲۶ آیا سیروز همان هپاتیت مزمن است؟	۷-۳-۱
۲۶ سیروز یعنی چه؟	۸-۳-۱
۲۶ سیروز چگونه تشخیص داده می شود؟	۹-۳-۱
۲۷ علائم بالینی سیروز چیست؟	۱۰-۳-۱
۲۷ راههای انتقال ویروس هپاتیت C	۱۱-۳-۱
۲۸ سایر راههای انتقال ویروس هپاتیت C	۱۲-۳-۱
۲۹ راههای انتقال ویروس هپاتیت C در کشورهای صنعتی	۱۳-۳-۱
۲۹ یافته های پاتولوژیک	۱۴-۳-۱
۳۰ پاتوفیزیولوژی	۱۵-۳-۱
۳۳ تشخیص ویروس هپاتیت C	۱۶-۳-۱
۳۳ انواع آزمایشهای تشخیص	۱۷-۳-۱
۳۳ سندرم های مرتبط با هپاتیت C	۱۸-۳-۱
۳۴ بیماریهای مرتبط	۱۹-۳-۱
۳۵ ویژگیهای غالب بالینی در تشخیص ویروس هپاتیت C	۲۰-۳-۱
۳۶ بالا بودن آنزیم ها در آزمایش کبد	۲۱-۳-۱
۳۶ تستهای دیگر جهت تشخیص ویروس هپاتیت C	۲۲-۳-۱
۳۷ فواید غربالگری خونهای اهدایی	۲۳-۳-۱
۳۷ الگوریتم نحوه بررسی افراد مبتلا به هپاتیت C بدون علامت بالینی	۲۴-۳-۱
۳۸ وضعیت ژنوتایپهای ویروس هپاتیت C	۲۵-۳-۱
۳۸ همه گیر شناسی	۲۶-۳-۱
۳۸ پیشگیری و درمان	۲۷-۳-۱

- ۳-۱-۲۸- آیا بعد از درمان امکان عود مجدد بیماری وجود دارد؟ ۴۰
- ۳-۱-۲۹- عدم درمان به موقع این بیماری چه عواقبی دارد؟ ۴۰
- ۳-۱-۳۰- هدف از این تحقیق ۴۱

فصل دوم: مواد و روشها

- ۳-۱- نحوه جمع آوری داده ها ۴۳
- ۳-۲- وسایل و تجهیزات لازم که به وفور در آزمایشگاه مورد استفاده قرار می گیرند: ۴۳
- ۳-۳- مواد و وسایل مورد نیاز جهت نمونه گیری ۴۴
- ۳-۴- آرتی _ پی سی آر (PCR) ۴۴
- ۳-۵- مکانیسم و کاربرد RT-PCR و منبع آنزیم Reverse transcriptase ۴۵
- ۳-۶- انجام RT-PCR ۴۶
- ۳-۷- الکتروفورز ۴۷
- ۳-۸- محلول ها و بافرهای مورد نیاز برای الکتروفورز آگارز ۴۸
- ۳-۹- روش کار ۴۹

فصل سوم: نتایج

- ۳-۱- بیماران تالاسمی از گروههای در معرض خطر بالای ابتلا به ویروس هپاتیت C ۵۲
- ۳-۱-۱- بررسی فراوانی بیماران تالاسمی استان اذربایجان شرقی ۵۲
- ۳-۱-۲- داروی مصرفی بیماران تالاسمی ۵۵
- ۳-۱-۳- بررسی فراوانی ویروس هپاتیت C در بیماران تالاسمی ۵۶
- ۳-۱-۴- چرا ویروس هپاتیت C در بیماران تالاسمی کمتر از بیماران هموفیلی است؟ ۵۷
- ۳-۲-۵- فراوانی ژنوتایپهای ویروس هپاتیت C در بیماران تالاسمی ۵۷
- ۳-۲-۶- درمانهای دارویی ضد ویروسی ۵۷
- ۳-۲-۲- بیماران هموفیلی از گروههای در معرض خطر بالای ابتلا به ویروس هپاتیت C ۵۸
- ۳-۲-۱- بررسی فراوانی بیماران هموفیلی استان اذربایجان شرقی ۵۸
- ۳-۲-۲- بررسی فراوانی ویروس هپاتیت C در بیماران هموفیلی ۵۹
- ۳-۲-۳- فراوانی ژنوتایپهای ویروس هپاتیت C در بیماران هموفیلی ۶۳

فصل چهارم: بحث

- ۴-۱- محدودیتهای روشهای سرولوژی ۶۶
- ۴-۲- مزایای روشهای NAT ۶۷
- ۴-۳- بحثی در مورد غربالگری خونهای اهدایی ۶۸
- ۴-۴- شیوع هپاتیت C در ایران ۶۸
- ۴-۵- مقایسه فراوانی ویروس هپاتیت C در استان اذربایجان شرقی با کشورهای غربی ۶۹
- ۴-۶- مقایسه ویروس هپاتیت C در کشورهای مختلف جهان ۶۹

۷۰	۷-۴- آیا واکسنی برای هیپاتیت C وجود دارد؟.....
۷۰	۸-۴- چرا به امکان تولید واکسن هیپاتیت C امیدواریم؟.....
۷۱	۹-۴- هیپاتیت C معضل آینده جامعه جهانی.....
۷۱	۱۰-۴- پیشنهادات.....
۷۳	منابع.....
۷۷	پیوست.....

فهرست جدول‌ها

صفحه	عنوان
۵۰	جدول ۱-۲- قدرت جداسازی مولکولهای DNA توسط غلظت‌های مختلف آگارز
۵۳	جدول ۱-۳- تعداد بیماران تالاسمی
۵۴	جدول ۲-۳- تعداد بیماران تالاسمی استان اذربایجان شرقی برحسب گروه سنی
۵۵	جدول ۳-۳- بررسی فراوانی ویروس هپاتیت C در بیماران تالاسمی استان اذربایجان شرقی برحسب گروه سنی
۵۵	جدول ۴-۳- نوع داروی مصرفی بیماران تالاسمی
۵۶	جدول ۵-۳- بررسی فراوانی ویروس هپاتیت C در بیماران تالاسمی
۵۶	جدول ۶-۳- تعداد بیماران تالاسمی دارای ویروس هپاتیت C
۵۷	جدول ۷-۳- فراوانی ژنوتایپ‌های ویروس هپاتیت C در بیماران تالاسمی
۶۱	جدول ۸-۳- تعداد بیماران هموفیلی دارای ویروس هپاتیت C
۶۲	جدول ۹-۳- فراوانی ویروس هپاتیت C در بیماران هموفیلی استان اذربایجان شرقی
۶۳	جدول ۱۰-۳- فراوانی ویروس هپاتیت C در بیماران هموفیلی برحسب گروه سنی
۶۴	جدول ۱۱-۳- نوع ژنوتیپ‌های ویروس هپاتیت C در بیماران هموفیلی استان اذربایجان شرقی

فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۱- نحوه وراثت بیماری تالاسمی از والدین ناقل	۱۰
شکل ۲-۱- نحوه وراثت بیماری هموفیلی	۱۴
شکل ۳-۱- شکلی از ویروس هپاتیت C انسانی	۲۴
شکل ۴-۱- شکلی از چگونگی سیروز کبد	۲۶
شکل ۵-۱- سیر طبیعی ویروس هپاتیت C همراه با بهبودی	۳۲
شکل ۶-۱- سیر طبیعی ویروس هپاتیت C همراه با سیر مزمن	۳۲
شکل ۷-۱- پاسخ ویرولوژیک هپاتیت C مزمن به رژیم های دارویی مختلف	۳۹
شکل ۸-۱- پاسخ هپاتیت C مزمن به رژیم های دارویی مختلف برحسب نوع ژنوم و تراکم ویروس	۴۰

بررسی فراوانی ویروس هپاتیت C در مبتلایان به تالاسمی

خدیجه ملک محمدپور

ویروس هپاتیت C یکی از ویروسهای منتقل شونده از طریق انتقال خون می باشد. این ویروس ۶ ژنوتیپ ماژور و زیرگروههای متعدد دارد. هرچند جزو خانواده فلاوی ویریده طبقه بندی می شود ولی با تمامی فلاوی ویروس های شناخته شده و پستی ویروس ها تفاوت دارد و لذا به عنوان تنها عضو جنس هپاسی ویروس (Hepacivirus) از خانواده فلاوی ویریده، طبقه بندی می شود. این ویروس یکی از ۶ ویروس شایع هپاتوتروپ می باشد که تا سالهای اخیر nonA-nonB خوانده می شد. واگیری بیماری از راه خون الوده انجام می گیرد و در بیماران که پیشینه بکارگیری مواد مخدر تزریقی، انتقال خون الوده یا خالکوبی یا سوزن الوده را دارند، بیشتر دیده می شود. از دیگر راههای انتقال، ارتباط جنسی است که درصد کمتری را به خود اختصاص می دهد. اغلب کارسینوم دریاخته های کبدی، پیامد این هپاتیت است. بیماران تالاسمی نیاز مکرر به تزریق خون دارند، پس در واقع از گروههای در معرض خطر بالای ابتلا به ویروس هپاتیت C می باشند چراکه ویروس هپاتیت C یکی از ویروسهای منتقل شونده از طریق خون محسوب می شود. HCV عامل اصلی هپاتیت های پس از طریق خون و بیماری مزمن کبدی در بیماران تالاسمی است که بارها خونهای غربال نشده از نظر ویروس هپاتیت C رادریافت کرده اند. بیماران هموفیلی به علت کمبود فاکتورهای انعقادی، در طول عمر خود نیاز همیشگی به فاکتورهای انعقادی دارند و در نتیجه یکی از بزرگترین مصرف کننده های فراورده های خونی و یکی از گروههای مهم الودگی به ویروس HCV محسوب می شوند. بیماران هموفیلی و تالاسمی در معرض خطر بالای ابتلا به ویروس هپاتیت C هستند. در این مطالعه الودگی به HCV در بیماران هموفیلی و تالاسمی ANTI HCV مثبت استان اذربایجان شرقی به روش جستجوی RNA بازمایش RT-PCR بررسی می کنیم. روش کار این بود که سرم خون بیماران تالاسمی و هموفیلی ANTI HCV مثبت با روش RT-PCR از نظر حضور HCV RNA آزمایش می گردد. یافته هایی که بدست آوردیم به این قرار است: شیوع هپاتیت C در بیماران تالاسمی استان ۳/۸۷٪ و در بیماران هموفیلی ۱۳/۰۰۲٪ بدست آمد. و نتیجه گیری شد که فراوانی نسبی نتایج مثبت PCR در بیماران استان اذربایجان شرقی کمتر از فراوانی در کشورهای غربی بود که می تواند به علت مصرف زیاد فاکتورهای کنسانتره ویروس زدایی نشده در این کشورها باشد.

کلیدواژه: ویروس هپاتیت C، تالاسمی، هموفیلی، تزریق خون.

Abstract

Study of hepatitis C virus frequency in thalassemia patients with RT-PCR assay.

Khadijeh malek mahamad pour

Hepatitis C virus (HCV) infection is a significant health problem throughout the world. Chronic form of the disease is found in about 75% to 85% of the newly infected individuals. The chronic infection may lead to severe forms including chronic liver disease, cirrhosis and with a higher mortality rate, hepatocellular carcinoma. Since no vaccine has yet been developed against HCV, there is an increasing need to take measures to control the spread of the infection. Hepatitis C virus (HCV) is an enveloped, single-stranded RNA virus with positive polarity. This virus is one of the most important pathogens of the human and is able to cause mild to severe liver diseases. The virus is a member of the hepaciviruses genus in the Flaviviridae family. Hepatitis C virus is present in all regions of the world and about 170 million, which accounts for more than 3% of the world's population, are infected. The virus can remain in the host for a long period. In 80% to 85% of the individuals infected with the chronic form of the disease the infection may lead to cirrhosis or hepatocellular carcinoma. Because of the high prevalence of HCV in the world, it is critical to study the prevalence of the viral infection in each population to more effectively help health policy makers implementing programs to reduce the prevalence rate. Hemophilia and Thalassemia patients are in danger of catching to Hepatitis C virus. In this study, impurity to HCV is investigated in Hemophilia and Thalassemia patients with positive anti- HCV by searching RNA and RT-PCR in East Azarbijan. Hemophilia and Thalassemia patients's blood serum with positive anti-HCV tested according to RT-PCR by presence of HCV-RNA. Prevalence of Hepatitis C among Thalassemia patients in East Azarbijan was 3/87% and in the Hemophilia patients was 13/002%. The rampancy of positive PCR results in East Azarbijan patients is less than the rampancy of western countries due to the high use of Consantrate Factors that they are without remove virus in these countries.

Key words: Hepatitis C, thalassemia, hemophilia, blood transfusion.

فصل اول مقدمه

۱-۱- بیماری تالاسمی

تالاسمی^۱ از بیماریهای ژنتیکی است که در اثر آن هموگلوبین^۲ ساختار طبیعی خود را از دست داده و بنابراین پدیده تولید هموگلوبین غیر موثر در بدن ایجاد می شود، در نتیجه هموگلوبین معیوب قادر به اکسیژن رسانی مطلوب به اعضای بدن نیست، پس در واقع کمبود کلی هموگلوبین وجود ندارد بلکه هموگلوبین غیر طبیعی افزایش یافته است.

هموگلوبین جزو انتقال دهنده اکسیژن در سلولهای قرمز خونی می باشد. هموگلوبین شامل دو پروتئین مختلف به نام الفا و بتا می باشد. اگر بدن توانایی تولید کافی از هر نوع پروتئین را نداشته باشد، سلولهای خونی به طور کامل شکل نگرفته، توانایی انتقال اکسیژن کافی را ندارند و نتیجه یک نوع کم خونی است که در طفولیت آغاز شده و تا پایان عمر به طول می انجامد (Busch et al., 2000).

۱-۱-۱- تاریخچه و شیوع تالاسمی

تالاسمی یک واژه یونانی و مرکب از دو واژه تالاسا به معنی دریا و امیا به معنی خون است. اولین بار در سال ۱۹۲۵ میلادی دو دانشمند بنام های کولی و لی نوعی کم خونی گزارش کردند که با بزرگی طحال و تغییرات استخوانی همراه بود و به دلیل شیوع زیاد این بیماری در اطراف مدیترانه تالاسمی نامگذاری شد. این بیماری در مناطق مختلف کشور ممکن است بنام های تالاسمی ماژور، خون سوزی، کولیزو... شناخته شود. تالاسمی یک بیماری مغلوب اتوزومی است و شیوع آن در زن و مرد یکسان است. این بیماری می تواند تمام افراد را از نژادها و ملیتهای مختلف مبتلا کند. شیوع آن در ایران بر حسب منطقه جغرافیایی متفاوت است. در نواحی حاشیه ای دریای خزر، نواحی حاشیه ای خلیج فارس و دریای عمان، استان سیستان و بلوچستان، خوزستان و فارس از سایر نقاط کشور شایعتر است شیوع تالاسمی در ایران ۵٪ می باشد (Maleknejad et al., 2002).

۱-۱-۲- سبب شناسی بیماری تالاسمی

همانطور که گفتیم، گلبولهای قرمز خون مسئول انتقال اکسیژن به بافتها هستند و این عمل را از طریق پروتئینی بنام هموگلوبین انجام می دهند، هموگلوبین از دو بخش تشکیل شده است:

۱- قسمت غیر پروتئینی به نام "هم"

۲- بخش پروتئینی به نام گلوبین

1. Thalassemia

2. Hemoglobin

گلوبین شامل چهار زنجیره است که بطور معمولی دو به دو با یکدیگر جفت هستند. در انسان چهار نوع زنجیره الف، بتا، دلتا و گاما وجود دارد. در بیماری تالاسمی نقص در سنتز یک یا بیشتر از یک زنجیره گلوبین وجود دارد.

در بیماران بتا تالاسمی کاهش یا فقدان زنجیره بتا و در بیماران الف تالاسمی کاهش یا فقدان سنتز زنجیره الف وجود دارد (Maleknejad *et al.*, 2002).

۱-۳- هموگلوبین

هموگلوبین مولکول اصلی داخل گویچه‌های قرمز است که از هم و زنجیره‌های پروتئینی یا گلوبین تشکیل شده است. در هر زنجیره گلوبین یک مولکول هم وجود دارد که اکسیژن را توسط آهن خود حمل می‌کند. پس تولید هموگلوبین نیاز به تامین آهن و ساخت هموگلوبین دارد. بر اساس نوع زنجیره پروتئینی چند نوع هموگلوبین وجود دارد :

هموگلوبین A : هموگلوبین طبیعی در بالغین عمدتاً هموگلوبین A می‌باشد که تقریباً حدود ۹۸٪ از هموگلوبین جریان خون را تشکیل می‌دهد و از زنجیره ۴ تایی حاوی دو زنجیره آلفا و دو زنجیره بتا ساخته می‌شود ($\alpha_2\beta_2$) .

HGbA2: هموگلوبین A₂ از ۲ زنجیره آلفا و ۲ زنجیره دلتا تشکیل می‌شود ($\alpha_2\delta_2$). که بطور طبیعی ۱-۲٪ هموگلوبین در بالغین را تشکیل می‌دهد .

HGbF: هموگلوبین F که هموگلوبین اصلی دوران جنینی است و کمتر از ۱٪ هموگلوبین در بالغین را نیز شامل می‌شود، از زنجیره ۴ تایی ۲ تا آلفا و ۲ تا گاما ($\alpha_2\delta_2$) تشکیل گردیده است و هموگلوبین های H , C و ... که در بعضی بیماریها بوجود می‌آید.

برای ساخت زنجیره بتا هر فرد از هر والد خود (پدر و مادر) یک ژن سازنده این زنجیره را دریافت می‌کند و برای زنجیره‌های δ, α از هر والد ۲ ژن دریافت می‌کند. و بر اساس جهش^۱ یا حذف^۲ هر کدام از این ژنها ساخت و زنجیره مربوطه مختل شده و انواع بیماری تالاسمی را خواهیم داشت .

هموگلوبین نه تنها برای حمل و تحویل طبیعی اکسیژن لازم است، بلکه در شکل و اندازه و بدشکلی گلبول قرمز دخالت دارد. مقدار کل هموگلوبین خون بطور طبیعی در خانها ۱۲±۲ و در آقایان ۱۴±۲ گرم در دسی‌لیتر می‌باشد (Chen *et al.*, 1995).

¹.Mutation

².Deletion

۱-۱-۴- علائم بیماری تالاسمی

کودکان مبتلا به تالاسمی، در هنگام تولد کاملاً سالم به نظر می‌رسند ولی به تدریج با افزایش سن علائم آشکار می‌شود. از سن شش ماهگی به بعد بیماری به صورت کم‌خونی متوسط تا شدید و رنگ‌پریدگی در کودک ظاهر می‌شود که ناشی از کاهش ساخته شدن هموگلوبین طبیعی و در نتیجه کوتاهی عمر گلبولهای قرمز خون می‌باشد. سایر علائم شامل: ضعف و بی‌قراری، عدم قدرت شیر خوردن، بی‌خوابی و بی‌اشتهایی، عدم افزایش وزن، بزرگی شکم به دلیل رشد بی‌رویه کبد و طحال، تغییر رنگ پوست، تغییرات استخوانی به ویژه کلفتی استخوانهای صورت، جمجمه مکعبی شکل، پیشانی بلند و برجسته، ریشه بینی فرورفته و بالاخره گونه و فک فوقانی پهن و... می‌باشد (Chen et al., 1995).

۱-۱-۵- انواع تالاسمی

تالاسمی دو نوع می‌باشد: تالاسمی الفا و تالاسمی بتا

۱-۱-۶- تالاسمی الفا

افرادی که در آنها هموگلوبین به اندازه کافی پروتئین الفا تولید نمی‌کند به تالاسمی الفا مبتلا می‌گردند. این بیماری به طور شایع در آفریقا، خاورمیانه، هند، آسیای جنوبی، جنوب چین و نواحی مدیترانه یافت می‌شود.

۴ گونه تالاسمی الفا وجود دارد که با توجه به آثارشان در بدن از خفیف تا شدید تقسیم بندی می‌شوند:

۱- مرحله حامل خاموش

۲- صفت تالاسمی الفا یا تالاسمی الفای خفیف

۳- بیماری هموگلوبین H

۴- هیدروپس جنینی یا تالاسمی الفای ماژور

مرحله حامل خاموش

در این مرحله عموماً فرد سالم است زیرا کمبود بسیار کم پروتئین الفا بر عملکرد پروتئین تائیر نمی‌گذارد. به علت تشخیص مشکل، این مرحله حامل خاموش نامیده می‌شود.

هنگامی که فرد به ظاهر طبیعی صاحب یک فرزند با بیماری هموگلوبین H یا صفت تالاسمی الفای می گردد، مرحله حامل خاموش تشخیص داده می شود.

هموگلوبین کنستانت اسپرینگ

یک فرم غیر معمول از مرحله حامل خاموش که به واسطه جهش در هموگلوبین الفای رخ می دهد. علت نامگذاری بدین صورت، کشف این موضوع در منطقه ای در جامائیکا به نام کنستانت اسپرینگ می باشد. همانند مرحله خاموش فرد هیچ گونه مشکلی را تجربه نمی کند.

صفت تالاسمی الفای یا تالاسمی الفای خفیف

در این مرحله کمبود پروتئین الفای بیشتر است. بیماران در این مرحله سلولهای قرمز خونی کمتر و کوچکتری دارند، اگرچه بسیاری از بیماران علائمی از بیماری را تجربه نمی نمایند.

پزشکان اغلب تالاسمی الفای خفیف را با کم خونی فقر آهن اشتباه نموده برای بیمار آهن تجویز می کنند. آهن هیچ تاثیری بر درمان کم خونی تالاسمی الفای ندارد.

بیماری هموگلوبین H

در این مرحله کمبود پروتئین الفای به حدی است که منجر به کم خونی شدید و بروز مشکلاتی نظیر طحال بزرگ، تغییرات استخوانی و خستگی می گردد. نامگذاری به علت هموگلوبین H غیر طبیعی است که سلولهای قرمز خون را تخریب می کند.

هموگلوبین H کنستانت اسپرینگ

این حالت بسیار شدید تر از بیماری هموگلوبین H می باشد. بیماران در این مرحله، از کم خونی شدید، بزرگی طحال و عفونت های ویروسی رنج می برند.

هموزیگوس H کنستانت اسپرینگ

این حالت یک نوع از هموگلوبین H کنستانت اسپرینگ است. هنگامی که دو فرد حامل کنستانت اسپرینگ ژنها را به فرزند منتقل سازند این نوع بیماری بروز می نماید. این حالت عموماً خفیف تر از هموگلوبین H کنستانت اسپرینگ و تقریباً مشابه بیماری هموگلوبین H است.

هیدروپس جنینی یا تالاسمی الفای ماژور

در این حالت در بررسی DNA فرد، ژنهای الفا وجود ندارد. این اختلال باعث می شود که گلوبین گامای تولیدی در جنین یک هموگلوبین غیر طبیعی بارت (Barts) ایجاد نماید. بسیاری از این بیماران قبل یا در فاصله کوتاهی بعد از تولد می میرند در موارد بسیار نادری که بیماری قبل از تولد تشخیص داده می شود، تزریق خون داخل رحمی منجر به تولد کودکی با هیدروپس جنینی می گردد. این نوزاد در سرتاسر زندگی خود به تزریق خون و مراقبتهای پزشکی نیازمند می باشد (Alavian *et al.*, 2002).

۱-۱-۷- مبانی جهشی تالاسمی الفای

معین شده که شکلهای متنوع تالاسمی الفای، از حذفهایی در یک یا بیشتر، از این ژنهای ساختاری ناشی می شود. دلیل حذف ژنها هم کراسینگ اور^۱ نابرابر در میوز می باشد. برای مثال شکلهای ملایم تالاسمی الفای ناشی از حذف یک یادو ژن گلوبین الفای ناشی می شوند (Iwasa *et al.*, 2008).

۱-۱-۸- تالاسمی بتا

در افرادی که هموگلوبین پروتئین بتا کافی تولید نمی کند ایجاد می گردد. این بیماری در مردم نواحی مدیترانه نظیر یونان و ایتالیا، ایران، شبه جزیره عربستان، آفریقا، جنوب آسیا و جنوب چین یافت می شود.

۳ گونه تالاسمی بتا وجود دارد که با توجه به اثرشان بر بدن از خفیف تا شدید تقسیم بندی می شوند:

۱- تالاسمی مینور یا صفت تالاسمی

۲- تالاسمی بینابینی

۳- تالاسمی ماژور یا کم خونی Cooley, s Anemia یا تالاسمی بزرگ

تالاسمی مینور^۲ یا صفت تالاسمی

در این حالت کمبود پروتئین به حدی نیست که باعث اختلال در هموگلوبین گردد. یک فرد با این بیماری حامل صفت ژنتیکی تالاسمی

¹. Crossing over

². Minor thalassemia

می باشد. این فرد به جزیک کم خونی خفیف در برخی موارد، مشکل دیگری را تجربه نخواهد کرد.

همانند تالاسمی الفای خفیف، پزشکان اغلب سلولهای قرمز خونی فرد مبتلا به تالاسمی بتا مینور را به عنوان علامتی از کم خونی فقر آهن با تجویز نادرست مکمل آهن درمان می نمایند.

تالاسمی بینابینی^۱

در این حالت کمبود پروتئین بتا در هموگلوبین به اندازه ای است که منجر به کم خونی نسبتاً شدید و اختلالات قابل ملاحظه ای در سلامت فرد نظیر برخی فرمهای استخوانی و بزرگی طحال می گردد. به دلیل وابستگی بیمار به تزریق خون، فرد را در گروه تالاسمی ماژور قرار می دهند. بیماران مبتلا به تالاسمی بینابینی برای بهبود کیفیت زندگی و نه برای نجات یافتن، به تزریق خون نیازمند می باشند.

تالاسمی ماژور یا کم خونی Cooley,s Anemia یا تالاسمی بزرگ

این مرحله شدید ترین فرم تالاسمی بتا می باشد که کمبود شدید پروتئین بتا در هموگلوبین منجر به یک کم خونی تهدید کننده حیات می شود و فرد به انتقال خون منظم و مراقبتهای طبی فراوانی نیازمند می گردد. انتقال خون مکرر در طول عمر منجر به تجمع بیش از حد آهن می گردد که باید توسط تجویز عوامل Chelator (کمک کننده در دفع جهت جلوگیری از مرگ و نارسایی ارگانها) درمان شوند (Keyvani et al., 2007).

۱-۱-۹- مبانی جهشی تالاسمی بتا

همانطور که گفتیم، این تالاسمی در اثر سنتز کم زنجیره بتا از میزان طبیعی رخ می دهد. نکته مهم این است که تالاسمی بتا به خاطر انواع جهشهای متفاوتی رخ می دهد که منجر به کاهش یا فقدان تولید زنجیره بتا می گردد. از انجایی که تولید زنجیره بتا پس از تولد رخ می دهد، تالاسمی بتا در اثر کاهش تولید HbA پس از تولد ایجاد می شود.

بیش از ۱۰۰ جهش متفاوت شناسایی شده که تالاسمی بتا را ایجاد می کنند. این جهش ها هم در نواحی coding و هم non coding رخ می دهند و در شش گروه عمده دسته بندی می شوند:

۱- جهش های رونویسی

۲- جهش های پیرایش mRNA

¹. Intermediate thalassemia