



بتا تالاسمی در ایران

مهدی حق^۱، ناصر پولادی^۲، محمدعلی حسینپورفیضی^{۳*}، عباسعلی حسینپورفیضی^۴

- ۱- کارشناس ارشد ژنتیک، گروه زیست شناسی - دانشگاه پیام نور واحد تبریز
- ۲- کارشناس ارشد سلولی و مولکولی، گروه زیست شناسی دانشکده علوم دانشگاه تربیت معلم آذربایجان
- ۳- استاد رادیوبیولوژی، گروه زیست شناسی دانشکده علوم طبیعی دانشگاه تبریز
- ۴- دانشیار هماتولوژی انکولوژی، مرکز تحقیقات هماتولوژی انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۱۲/۶

تاریخ دریافت: ۱۳۸۸/۶/۱۵

چکیده

بتا تالاسمی یکی از شایع ترین بیماری های ژنتیکی در ایران است، بیش از دو میلیون حامل بتا تالاسمی در ایران وجود دارد. در دو دهه اخیر، جهش های ژن بتا گلوبین در چندین استان مورد بررسی قرار گرفته است. ناهمگنی ژنتیکی - قومی در ایران، باعث ظهور انواع متفاوت جهش ها، در این ژن شده است. مقایسه ی بین استان های مختلف نشان می دهد که پراکندگی جهش ها به طور قابل ملاحظه ای در نوع و فراوانی متفاوت است. تا کنون حدود ۶۰ نوع جهش مختلف در بیماران ایرانی گزارش شده است. آشنایی مراکز تشخیصی با جهش های ایران و نحوه پراکندگی آنها می تواند کمک مؤثری در تشخیص های ژنتیکی در مناطق مختلف ایران باشد. این مقاله با مروری بر یافته ها به بررسی مطالعات مختلف در مورد توزیع پراکندگی جهش های بتا تالاسمی در ایران می پردازد.

واژه های کلیدی: بتا تالاسمی - جهش - ایران

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۴۱۱-۳۳۶۲۲۸۰ - ۰۴۱۱-۳۳۶۲۲۸۲، نمابر: ۰۴۱۱-۳۳۶۲۲۸۲، پست الکترونیکی: pourfeizi@eastp.ir

مقدمه

بتا تالاسمی، اختلالی رایج با توارث اتوزومی مغلوب می باشد که در اثر جهش های مختلف در ژن بتا گلوبین ایجاد و منجر به کاهش تولید زنجیره بتا گلوبین (β^+ تالاسمی) یا عدم تولید آن (β^0 تالاسمی) می شود. بتا گلوبین توسط ژن ساختاری بیان می شود که در بازوی کوتاه کروموزوم ۱۱ (11p,15.4) قرار دارد. توالی ژن شامل حدود ۱۶۰۰ bp است که ۱۴۶ اسید آمینه را کد می کند و شامل ۳ اگزون است که توسط دو اینترون از هم جدا شده اند. بیش از ۹۵٪ کل جهش های بتا تالاسمی در جهان از نوع جهش های نقطه ای در ژن بتا گلوبین و در صد کمی نیز از نوع حذف ژنی می باشند. جهش های نقطه ای شامل جابه جایی تک نوکلئوتیدی، اضافه شدگی یا حذف شدگی کوچک در حد چند نوکلئوتید است که روی بیان ژن در مراحل نسخه برداری، پردازش RNA و یا ترجمه RNA تأثیر می گذارد. تا کنون بیش از ۲۰۰ نوع جهش مؤثر بر ژن بتا گلوبین شناسایی شده که موجب بروز فنوتیپ بتا تالاسمی می شوند. انواع معمول از این جهش ها در مناطق مالاریا خیز اطراف استوا شایع می باشند. فراوانی تعدادی از این جهش ها به دلیل مقاومت افراد ناقل در برابر بیماری مالاریا افزایش یافته است. پراکندگی جهش های بتا تالاسمی در جهان تصادفی نیست و هر جمعیت و قومی، ال ها و پراکندگی جهش های ویژه خود را دارد که شامل تعداد کمی از جهش های شایع می باشد و اکثراً ۵-۴ جهش مسئول ۹۰ درصد بیماران است و تعداد زیادی جهش نادر وجود دارد که درصد کمتری از کل جهش های هر جمعیت را شامل می شود (۱).

ایران کشوری در مرکز خاورمیانه و در مسیر تاریخی جاده ی ابریشم قرار گرفته که محلی برای تلاقی تمدن های شرق و غرب و یکی از قدیمی ترین خاستگاه تمدن های بشری بوده است. تاریخ اجتماعات شهری به ۴۰۰۰ سال قبل از میلاد می رسد. در طول این تاریخ طولانی، ایران به دفعات توسط مهاجمان اشغال شده است و بسیاری از آنها در این منطقه سکنی گزیده اند. طبق گزارش اخیر سازمان ملل، در طول دو دهه ی اخیر، ایران میزبان آوارگان بسیاری بوده که اغلب از عراق و افغانستان وارد این کشور شده اند. از آنجایی که ایران دارای جمعیت بالا با ترکیبی از گروه های قومی

مختلف می باشد تعیین فراوانی و چگونگی توزیع جهش ها در بخش های مختلف کشور ضروریه نظر می رسد.

در طول بیست سال، دانشمندان ایرانی برای گسترش یک برنامه ی ملی پیشگیری از تالاسمی، تلاش نموده اند و اساس مولکولی بتا تالاسمی در مناطق مختلفی از ایران مطالعه شده است (۲۲-۲) در اینجا با مروری بر این یافته ها، به بررسی فراوانی و منشاء جهش های مختلف در ایران می پردازیم.

ایران، نیز مانند دیگر کشورهای منطقه، بیماران تالاسمی مازور بسیاری دارد. بیش از دو میلیون حامل در ایران زندگی می کنند و فراوانی بتا تالاسمی بطور قابل ملاحظه ای از یک منطقه تا منطقه ی دیگر متفاوت است، بیشترین فراوانی (۱۰٪) در حاشیه های دریای خزر و خلیج فارس می باشد. شیوع بیماری در مناطق دیگر بین ۸-۴ درصد می باشد. در جنوب ایران، در استان فارس، فراوانی ژن بالا بوده و حدود ۱۰-۸ درصد می باشد. به دلیل نسبت بالای ازدواج های فامیلی و پیامد آن در خزانه ی ژنی، نرخ اشکال شدید این بیماری افزایش یافته است. نسبت ازدواج های فامیلی در ایران ۳۸٪ است که ۲۷/۹٪ آنها بین عموزاده ها، عمه زاده ها و (زاده های نخست) می باشد. به همین علت حتی غربالگری و آشنایی با جهش های نادر نیز در جمعیت ما از اهمیت بالایی برخوردار است (۷-۲).

اگر چه از نظر تاریخی سقط جنین در ایران غیر قابل پذیرش بوده است، اما مذاکرات پیگیرانه محققان با عالمان دینی منجر به تصویب قانون سقط جنین در مواردی با بتا تالاسمی مازور در سال ۱۹۹۷ گردید و یک برنامه ی مدون در سطح ملی برای غربالگری، مشاوره، تشخیص قبل از تولد و سقط درمانی گسترش یافت. طبق قانون، ختم حاملگی باید قبل از ۹۰ روزگی (۱۲ هفته) انجام گیرد. تشخیص قبل از تولد با استفاده از نمونه هایی از قبیل پرزهای کوریونی و مایع آمنیوتیک، به وسیله ی چندین روش مولکولی انجام می گیرد (۱۳).

در ایران جهش های ژنی متعددی مسئول بتا تالاسمی است. این

جهش‌ها منشأ ایرانی، مدیترانه‌ای، کردی، ترکی، مصری، تونسی، آسیایی- هندی، هندی و آفریقایی- آمریکایی دارند. کلاً ۶۰ جهش در استان‌ها و قومیت‌های مختلف گزارش شده است (جدول ۱) که منعکس کننده‌ی هتروژنیته (ناهمگنی) جمعیت آنها می‌باشد. همانطور که انتظار می‌رفت هر قوم پراکندگی جهش‌های ویژه‌ی خود را (با تعدادی از جهش‌های شایع و چند جهش نادر) داراست (شکل ۱). فراوانی جهش‌های مختلف از قومی به قوم دیگر متفاوت است البته به اندازه‌ی جمعیت مطالعه شده نیز بستگی دارد. در حالی که تعدادی از جهش‌ها در اغلب اقوام ظاهر می‌شود (برای مثال IVSII-1(G→A) به نظر می‌رسد تعدادی دیگر ویژه‌ی یک منطقه باشند (۱۲)، برای مثال Codon (G→C) 30 ویژه‌ی شمال ایران است، این منطقه توسط دریای خزر از شمال و کوه‌های البرز از جنوب، از سایر مناطق جدا شده است و یا Codon 36/37 (-T) که فراوانی بالایی (۳۳/۸) در جمعیت لر در استان لرستان دارد (۱۸). Codon 39 (C→T) غالب‌ترین جهش گزارش شده از جزیره‌ی قشم و خلیج فارس (حدود ۷۱ درصد) می‌باشد (۵).

تعدادی از جهش‌هایی که تنها در بیماران ایران گزارش شده‌اند:
 IVS-II-2,3(+11,-2) (۱۰، ۱۷، ۲۰) کدون شروع (ATG→ATT) (۶)، codon 19 (A→G) (۶)، (-C)، codon 80/81 (۸، ۱۵) IVS-II-1 (G→C) (۳) و codon 44 (+A) (۱۴).

با توجه به این اطلاعات در مورد منشأ جهش‌ها و تأثیر مهاجرت روی پراکندگی آنها می‌توان چند نظریه داد:

به طور کلی IVS-II-1(G→A) شایع‌ترین جهش در ایران است (۳۳/۹٪) این جهش مدیترانه‌ای در ایران فراوانی بالاتری از کشورهای مدیترانه‌ای دارد و شیب کاهشی شرق به غرب پیشنهاد می‌کند که ممکن است منشأ این جهش باشد (۱۲).

FSC8/9 (+G) یک جهش β_0 تالاسمی هندی آسیایی است که در همسایگان شرقی ایران یعنی پاکستان و هند شایع و در مناطق مدیترانه‌ای نادر است. حضور این جهش در جمعیت آذری و کرد در شمال غرب و غرب کشور ممکن است به تجارت در مسیر جاده‌ی ابریشم مربوط باشد یا با مهاجم‌های مغول

(1220AD) و تاتار (87AD-1380) ارتباط داشته باشد (۲۲، ۲۱). همچنین این جهش می‌تواند یک جهش آذربایجانی- کردی باشد و زمانی که هندوستان بین قرن‌های دهم و هجدهم تحت نفوذ ایرانیان بوده است این جهش به سایر مناطق گسترش یافته است (۲۱). همچنین ممکن است فراوانی جهش FSC8/9(+G) کمتر از آن باشد که در گزارش‌ها آمده است و فراوانی FSC8(-AA) بیشتر از فراوانی گزارش شده در بعضی مطالعات باشد، زیرا مطابق با مقاله‌ی چاپ شده‌ی ما، هنگامی که روش PCR-ARMS برای شناسایی جهش FSC8/9 (+G) به کار می‌رود FSC8(-AA) به راحتی پوشیده باقی می‌ماند و اشتباهاً به عنوان جهش FSC8/9(+G) گزارش می‌شود. بنابراین ضروری است در مطالعات مربوطه این اشتباه تصحیح شود (۲۳).

IVS-I-110 (G→A) یکی از شایع‌ترین آلل‌های بتا تالاسمی در کشورهای مدیترانه‌ای است و همانطور که انتظار می‌رفت این جهش با فراوانی بالا در جمعیت آذری در شمال غرب ایران که نزدیک ترکیه قرار دارد پیدا شده است (۲۱) و فراوانی آن در جنوب شرق ایران کاهش می‌یابد. از طرف دیگر IVS-I-5 (G→C) رایج‌ترین جهش در شبه قاره‌ی هند است که با فراوانی بالا در جنوب و جنوب شرق ایران پیدا شده است (۹) که در نزدیکی پاکستان قرار دارد. در حالی که این جهش در منطقه‌ی شمال غرب کشور با فراوانی پایینی یافت شده است (۲۱). حضور جهش‌های فراوان و نامشابه در دسته‌ی ژنی گلوبین در جمعیت ایرانی به طور قطع می‌تواند به عنوان شاهی از نحوه‌ی شکل‌گیری این جمعیت در گذشته باشد

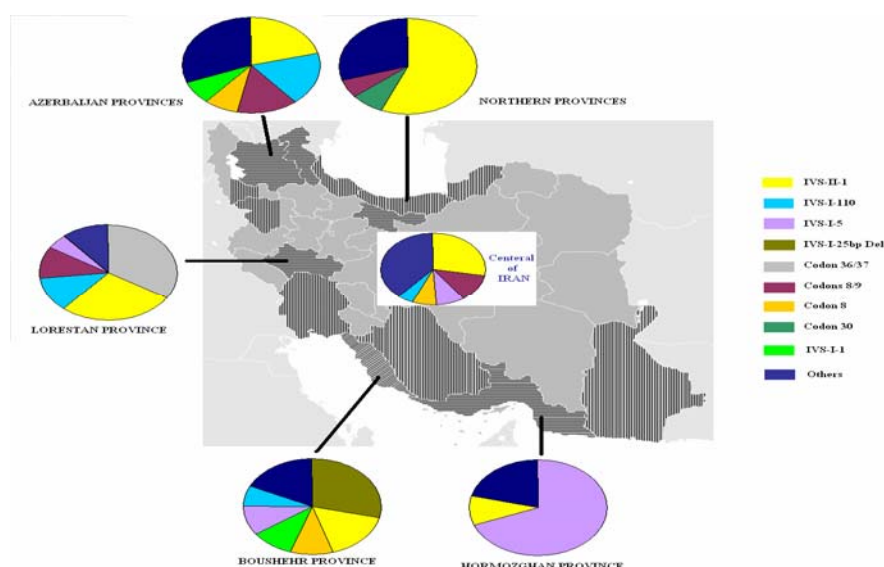
جهش‌های نادر در ایران

برخی از جهش‌ها به خصوص جهش‌های نادر وجود دارد که زمینه‌ی ژنی متفاوتی با دیگر کشورها دارد، برای مثال Codon 25/26 (+T) جهش بسیار نادری است که تنها در تونس گزارش شده بود که سبب β_0 بتا تالاسمی می‌باشد و اخیراً در شمال غرب ایران گزارش گردید، با این تفاوت که این جهش یک زمینه‌ی ویژه‌ی ژنتیکی دارد که سبب فنوتیپ بتا تالاسمی خیلی خفیف می‌شود (۲۴).

جدول ۱: جهش‌های گزارش شده‌ی ژن بتا گلوبین در ایران

منبع (مکان اولین گزارش یا بافر اوانی بالا)	جهش (ها)	مرجع
مدیترانه ای	-101 (C→T)	۱۵
مدیترانه ای	-87 (C→G)	۹،۱۵
کردی/ایرانی	-88 (C→A)	۱۰،۱۵،۱۷،۲۰
مدیترانه ای	-30 (T→A)	۱۵،۱۷
کردی یهودی	-28 (A→C)	۱۵،۱۷،۲۱
ایرانی	-26 (A→C)	۱۶
مدیترانه ای	+22UTR (G→A)	۱۰،۲۲
-	+20UTR (C→T)	۹،۱۶
آسیایی هندی	Cap site +1 (A→C)	۱۰
یوگسلاویایی	Initial codon (ATG→ACG)	۹
ایرانی	Initial codon (ATG→ATT)	۶
مدیترانه ای	Codon 5 (-CT)	۹،۱۲،۱۷،۱۸،۲۰،۲۱،۲۲
آذربایجانی	Codon 8 (-AA)	۹،۱۲،۱۷،۲۰،۲۱،۲۲
آسیایی هندی	Codon 8/9 (+G)	۲۲،۹،۱۲،۱۷،۱۸،۲۰،۲۱
-	Codon 15 (-T)	۹،۱۲
آسیایی هندی	Codon 15 (TGG→TAG)	۱۵،۲۲
پرتغالی	Codon 15 (TGG→TGA)	۱۵،۲۱
آسیایی هندی	Codon 16 (-C)	۱۰،۱۵،۲۱
ایرانی	Codon 16 (+A)	۱۶
ایرانی	Codon 19 (A→G)	۶
ایرانی	Codon 22/23 (-AAGT)	۱۶
ترکی	Codon 22/23/24 (-AAGTTGG)	۱۲،۱۷
ژاپنی	Codon 24/25 (-GGT)	۱۰
ایرانی	Codon 25/26 (-GTG)	۱۶
تونس	Codon 25/26 (+T)	۱۵،۲۱
ایتالیایی	Codon 30 (AGG→ACG)	۹،۱۲،۱۶،۱۷
آسیایی هندی/مدیترانه ای	IVS-I-1 (G→A)	۹،۱۲،۱۷،۲۰،۲۱،۲۲
ایتالیایی	IVS-I-2 (T→C)	۱۰،۱۷
آسیایی هندی	IVS-I-5 (G→C)	۹،۱۲،۱۷،۱۸،۲۰،۲۱،۲۲
مدیترانه ای	IVS-I-6 (T→C)	۹،۱۲،۱۷،۲۱،۲۲
مدیترانه ای	IVS-I-110 (G→A)	۹،۱۲،۱۷،۱۸،۲۰،۲۱،۲۲
عربستان سعودی	IVS-I-128 (T→G)	۱۵،۲۲
ژاپنی	IVS-I-130 (G→C)	۱۰،۱۲،۱۵
ترکی	IVS-I-130 (G→A)	۲۰
خاور میانه	IVS-I-25bp deletion	۹،۱۲،۱۷،۱۸،۲۰،۲۱
کردی/ایرانی	Codon 36/37 (-T)	۹،۱۲،۱۷،۱۸،۲۰،۲۱،۲۲
-	Codon 37 (TGG→TAG)	۱۵،۱۷
ترکی	Codon 37/39 (-GACCCA)	۱۵
مدیترانه ای	Codon 39 (C→T)	۵،۹،۲۰
آسیای شرقی	Codon 41/42 (-TTCT)	۹،۱۲
ژاپنی	Codon 42/43 (+T)	۱۰
کردی یهودی	Codon 44 (-C)	۹،۱۲،۱۵،۱۸،۲۰،۲۱،۲۲
ایرانی	Codon 44 (+A)	۱۴
ایرانی	Codon 67 (T→G)	۱۰
ایرانی	Codon 72 (-C)	۱۶

Codon 80/81 (-C)	ایرانی	۸،۱۵
Codon 82/83 (-G)	آذربایجان	۱۰،۱۵،۲۰
Codon 95 (A→T)	ایرانی	۱۰
IVS-II-1 (G→A)	ایرانی	۱۷،۱۸،۲۰،۲۱،۲۲،۲۹،۱۲
IVS-II-1 (G→C)	ایرانی	۳
IVS-II-2,3(+11,-2)	ایرانی	۱۰،۱۷،۲۰
IVS-II-654 (C→T)	آسیای شرقی	۱۰
IVS-II-745 (C→G)	مدیترانه ای	۹،۱۲،۱۷،۱۸،۲۰،۲۱
IVS-II-848 (C→A)	ایرانی/مصری/سیاه	۲،۱۵،۲۱
IVS-II-850 (G→T)	ژاپنی	۱۰،۱۵
IVS-II-850 (G→C)	یوگوسلاویایی	۱۵
AATAAA→AATAAG	کردی یهودی	۱۹
Indian GAγδβ-Thal (inversion)	آسیایی هندی	۱۹
Sicilian (-13,377 bp)	مدیترانه ای	۱۹
Hb Lepore	-	۱۹



شکل (۱): پراکندگی جهش‌های ژن بتاگلوبین در مناطق مختلف ایران (در ارائه این جدول از منابع ۹ و ۱۲ و ۱۷ و ۱۸ و ۲۱ استفاده شده است)

نتیجه گیری

کاهش فراوانی IVS-I-5(G→C) از جنوب و شرق به غرب و افزایش فراوانی IVS-I-110 (G→A) از شرق به غرب و حقایق تاریخی که جاده‌ی ابریشم از جنوب شرق به شمال غرب ایران گسترش یافته است می‌تواند الگویی از حرکت جمعیت و مهاجرت را نشان دهد.

الگوی دیگر نشان می‌دهد که جهش‌های خاصی در تعدادی از اقوام، منزوی شده‌اند برای مثال Codon30 (G→C) در شمال (۱۷) و Codon36/37 (-T) در استان لرستان (۱۸) و Codon 39 (C→T) در

این مقاله تا حدی الگوهای متفاوت توزیع جهش‌های مختلف در ایران را نشان می‌دهد و می‌تواند مثال خوبی در مورد قوانین ژنتیک جمعیت باشد. در هر منطقه پراکندگی جهش‌ها می‌تواند با ملاحظه‌ی جایگاه جغرافیایی، تاریخچه‌ی ویژه‌ی آن در جنگ‌ها، تهاجم‌ها، مهاجرت‌ها و استقرارها به خوبی توضیح داده شود. برای دستیابی به منشاء قوی جهش‌ها آنالیزهای هاپلو تایپ مورد نیاز است، البته ازدواج‌های فAMILI و هموزیگوسیتی جمعیت نیز باید در این تحلیل‌ها مورد توجه قرار گیرد.

سیاسگزاری

جزیره‌ی قشم (۵).

نویسندگان مقاله از آقای فرید ساداتی دانشجوی کارشناسی علوم سلولی و ملکولی بدلیل تایپ و سرکار خانم نرگس زینالزاده دانشجوی دکترای ژنتیک جهت ویرایش مقاله کمال تشکر و قدردانی را دارند.

در نهایت اینکه تعیین اساس مولکولی بتا تالاسمی در همه جای ایران دانش ما را از شیوع جهش‌های نقطه‌ای شایع، جهش‌های نادر و نیز حذف‌های ژنی در کشور بهبود خواهد داد، همچنین شناسایی سریع هتروزیگوت‌های ترکیبی و کیفیت مشاوره‌های ژنتیکی را افزایش خواهد داد.

منابع:

- 1- Weatherall DJ, Clegg JB, Higgs DR, Wood WG. *The hemoglobinopathies*. In: Scriver CR, ed. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed. New York: McGraw-Hill. 2001; 4571-636.
- 2- Merat A, Haghshenas M, Mostafavi Pour Z, Plonczynski MW, Harrell AN, Coleman MB, et al. *β -Thalassemia in southwestern Iran*. Hemoglobin 1993; 17(5):427-37.
- 3- Nozari G, Rahbar S, Rahmanzadeh S, Golshaiyan A. *Splicejunction [IVS-II-1(G $\rightarrow$ C)] thalassemia; a new mutation detected in an Iranian patient*. Hemoglobin. 1993;17(3):279-83.
- 4- Rahbar S, Nozari G. *A novel initiation codon mutation (ATG $\rightarrow$ ATT) in a beta-thalassemia patient*. Hemoglobin. 1993;17(6):557-62.
- 5- Noori-Dalooi MR, Moazami N, Farhangi S, Atalay A, Geren IN, Akar L, et al. *b-Thalassemia in Iran: a high incidence of the nonsense codon 39 mutation on the island of Queshm*. Hemoglobin 1994, 18 (6), 449-53.
- 6- Nozari G, Rahbar S, Golshaiyza A, Rahmandzadeh S. *Molecular Analyses of β -Thalassemia in Iran*. Hemoglobin 1995; 19(6): 425-31.
- 7- Habibzadeh F, Yadollahie M, Merat A, Haghshenas M. *Thalassemia in Iran; an overview*. Arch Irn Med 1998;1:27-33.
- 8- Felek X, Najmabadi H, Karimi-Nejad R, Christopoulos G, Kleanthous M. *Identification of a novel beta0-thalassemia mutation, codons 80/81 (-C), in an Iranian family*. Hemoglobin 2000; 24(4):319-21.
- 9- Yavarian M, Harteveld CL, Batelaan D, Bernini LF, Giordano PC. *Molecular spectrum of β -thalassemia in the Iranian Province of Hormozgan*. Hemoglobin 2001; 25(1):35-43.
- 10- Sahebjam F, Oberkenins C, Tabarroki A, Neishabouri M, Moritz A, Taimourian S, et al. *Poster no;0605, New Beta-thalassemia mutations in Iranian population*. European human genetics conference 2002 May: 25-8.
- 11- Asadi-Pooya AA, Doroudchi M. *Thalassemia major and consanguinity in Shiraz city, Iran*. Turk J Haematol 2004;21(3): 127-30.
- 12- Najmabadi H, Karimi-Nejad R, Sahebjam S, Pourfarzad F, Teimourian S, Sahebjam F, et al. *The β -thalassemia mutation spectrum in the Iranian population*. Hemoglobin 2005; 25(3):285-96.
- 13- Najmabadi H, Ghamari A, Sahebjam F, Kariminejad R, Hadavi V, Khatibi T, et al. *Fourteen-Year Experience of Prenatal Diagnosis of Thalassemia in Iran* Community Genet 2006;9:93-7.

- 14- Salehi R, Salehi M, Hoorfar H, Amini G; *First report of CD44 (+A) mutation in a β -Thalassemia patient from Isfahan province, central Iran*. 10th International Conference on Thalassaemia and the Haemoglobinopathies and 12th International TIF Conference for thalassaemia patients and parents. January 7-10, Dubai ;2006:189.
- 15- Azimifar SB, Eram SM, Masrouri M, Lotfi V, Fouladi P, Hosseini M, et al. *Rare beta-globin gene mutations detected in 1256 prenatal diagnosis cases in Iran*. 10th International Conference on Thalassaemia and the Haemoglobinopathies and 12th International TIF Conference for thalassaemia patients and parents. January 7-10, Dubai; 2006:200.
- 16- Akbari MT, Karimipour M, Moradmand A, Milani M, Zare Karizi SH. *Molecular screening of β -Thalassemia mutation in Iran*. 10th International Conference on Thalassaemia and the Haemoglobinopathies and 12th International TIF Conference for thalassaemia patients and parents. January 7-10, Dubai; 2006:171.
- 17- Derakhshandeh-Peykar P, Akhavan-Niaki H, Tamaddoni A, Ghawidel-Parsa Sh, Holakouie Naieni K, Rahmani M, et al. *Distribution of β -Thalassemia Mutations in the Northern Provinces of Iran*. Hemoglobin, 2007; 31:3, 351- 6.
- 18- Kiani AA, Mortazavi Y, Zeinali S, Shirkhani Y. *The molecular analysis of beta-thalassemia mutation in Lorestan province, Iran*. Hemoglobin. 2007; 31(3): 343-9.
- 19- Esteghamat F, Imanian H, Azarkeivan A, Pourfarzad F, Almadani N, Najmabadi H. *Screening of Iranian Thalassemic Families for the Most Common Deletions of the β -Globin Gene Cluster*. Hemoglobin, 2007; 31:4, 463-9.
- 20- Rahimi F, Keikhani B, Aberumand M. *Prenatal Diagnosis (PND) of β -Thalassemia in the Khuzestan Province, Iran*. Journal of Clinical and Diagnostic Research. 2007; 1(6):454-9.
- 21- Hosseinpour Feizi MA, Hosseinpour Feizi AA, Pouladi N, Haghi M, Azarfam P. *Molecular spectrum of β -thalassemia mutations in Northwestern Iran*. Hemoglobin 2008; 32(3): 255-61.
- 22- Haghi M, Khorshidi Sh, Hosseinpour Feizi MA, Pouladi N, Hosseinpour Feizi AA. *-thalassemia mutations in the Iranian Kurdish population of Kurdistan and West Azerbaijan provinces*. Hemoglobin 2009; 33(2): 109-14.
- 23- Haghi M, Hosseinpour Feizi AA, Hosseinpour Feizi MA, Pouladi N, BasakNA. *Is the Frameshift Codon 8/9 (+G) [FSC8/9 (+G)] β -thalassemia mutation detected by PCR-ARMS, really FSC8/9 (+G)?* to Hemoglobin 2009;33(3):279-282.
- 24- Haghi M, Hosseinpour Feizi AA, Hosseinpour Feizi MA, Harteveld CL, Pouladi N, *Detection of a rare β^0 -thalassemia mutation [FSC 25/26 (+T)] in an Iranian family*. Hemoglobin 2009;33(1):75-80.