Medical Journal
of
Tabriz University of Medical Sciences and Health Services

Original Article

Genetic mutations of Cystic Fibrosis disease in North West in Iran based on Registry Center of Cystic Fibrosis

Mandana Rafeey[1], Morteza Jabarpoor-Bonyadi[2], Vahedi Amir[3], Leila Vahedi[2*]

[1]Tabriz Children's Hospital, Liver & Gastrointestinal Diseases Research Center, Registry Center of Cystic Fibrosis, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
[2]Liver & Gastrointestinal Diseases Research Center, Registry Center of Cystic Fibrosis, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran.
[3]Department of Pathology, Liver & Gastrointestinal Disease Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
*Corresponding author; E-mail: vahedi.l49@gmail.com

Received: 9 September 2016 Accepted: 13 September 2016 First Published online: 22 September 2018
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 October-November; 40(4):31-37

Abstract

Background: Cystic Fibrosis is an authosomal resessive disease with the involment of multi-system. The aim of this study was to investigate the genetic mutations in the cystic fibrosis disease in North West of Iran.

Methods: This cross-sectional study was conducted on patients with cystic fibrosis from 2001 to 2015 in Tabriz University of Medical Sciences based on Registry Center of Cystic Fibrosis. Studied variables were the history of consanguineous marriage of parents and genetic mutations.

Results: Of 263 cases, 162 cases (61.6%) had positve consanguineous marriage and 101 (38.4%) cases had negative consanguineous marriage. A total of 438 mutant alleles and 32 kinds of mutation were found that more types were disease-causing mutations. The highest frequency related to Δ F508 38 (31/5 %).

Conclusion: It is necessary to design educationalprograms for prevention of consanguineous marriages, regarding to the high rate of consanguineous marriage in this region and the impact on the genetic diseases. Planning for the diagnosis and screening cystic fibrosis can be also useful.

Keywords: Cystic fibrosis, Genetic mutations, Consanguineous marriage

How to cite this article: Rafeey M, Jabarpoor-Bonyadi M, Vahedi A, Vahedi L. [Genetic mutations of Cystic Fibrosis disease in North West in Iran based on Registry Center of Cystic Fibrosis]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2018 October-November;40(4):31-37. Persian.

© 2018 The Author(s). This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

مقاله پژوهشی

جهش های ژنتیکی بیماری سیستیک فیبروزیس در شمال غرب ایران بر اساس واحد ثبت بیماری سیستیک فیبروزیس

ماندانا رفیعی[۱]، مرتضی جبارپور بنیادی[۲]، امیر واحدی[۳]، لیلا واحدی[۲*]

[۱]بیمارستان کودکان، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، واحد ثبت بیماری سیستیک فیبروزیس، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۲]مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، واحد ثبت بیماری سیستیک فیبروزیس، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۳]گروه پاتولوژی، مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[*]نویسنده مسؤول؛ ایمیل: vahedi.l49@gmail.com

دریافت: ۱۳۹۵/۶/۱۹ پذیرش: ۱۳۹۵/۶/۲۳ انتشار برخط: ۱۳۹۷/۶/۳۱
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. ۱۳۹۷ مهر و آبان؛ ۴۰(۴):۳۱-۳۷

چکیده

زمینه: بیماری سیستیک فیبروزیس یک بیماری اتوزومال مغلوب با گرفتاری چند سیستمی بوده و هدف از این مطالعه بررسی جهش های ژنتیکی در بیماری سیستیک فیبروزیس در منطقه شمال غرب کشور بود.

روش کار: مطالعه حاضر یک مطالعه مقطعی–توصیفی بود که بر روی بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس در بازه زمانی ۱۳۸۰ تا ۱۳۹۴به روش تمام شماری در دانشگاه علوم پزشکی تبریز و بر اساس نتایج واحد ثبت بیماری سیستیک فیبروزیس انجام گرفته است. متغیرها شامل سابقه ازدواج فامیلی والدین و نتایج ژنتیکی بود و برای آنالیز داده ها از آمارهای توصیفی و نرم افزار SPSS استفاده شد. $P<0.05$ از لحاظ آماری معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: از ۲۶۳ مورد، ۱۶۲ مورد (۶۱/۶ درصد) حاصل ازدواج فامیلی بودند و ۱۰۱ مورد (۳۸/۴ درصد) سابقه خانوادگی ازدواج فامیلی نداشتند و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود. از نظر ژنتیکی، ۴۳۸ آلل جهش یافته و ۳۲ نوع جهش مشخص شد که بیشتر جهش ها از نوع بیماری زا بودند. بیشترین فراوانی مربوط به جهش ΔF508 و ۳۸ مورد (۳۱/۵ درصد) بود.

نتیجه گیری: با توجه به بالابودن فراوانی سابقه ازدواج فامیلی والدین و نقش آنها در ظهور بیماری های ژنتیکی بالاخص از نوع مغلوب، بایستی آموزش های لازم در جهت پیشگیری از ازدواج های فامیلی به عمل آورد. برنامه ریزی برای تشخیص و غربالگری بیماری سیستیک فیبروزیس با توجه به مشخص شدن انواع جهش ها و فراوانی آنها در این منطقه کمک کننده می باشد.

کلید واژه ها: سیستیک فیبروزیس، جهش های ژنتیکی، ازدواج فامیلی

نحوه استناد به این مقاله: رفیعی م، جبارپور بنیادی م، واحدی ا، واحدی ل. جهش های ژنتیکی بیماری سیستیک فیبروزیس در شمال غرب ایران بر اساس واحد ثبت بیماری سیستیک فیبروزیس. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز. ۱۳۹۷؛ ۴۰(۴):۳۱-۳۷

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.
این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تبریز تحت مجوز کریتیو کامنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

بیماری سیستیک فیبروزیس (CF; OMIM 219700) یک بیماری ژنتیکی اتوزومال مغلوب است که سیستم های مختلفی را گرفتار می کند و با عفونتهای تنفسی راجعه، عوارض گوارشی، تست عرق غیر طبیعی و ناباروری در مردان مشخص می شود (۱و۲). بیشتر در سفید پوستان اروپایی به خصوص اروپای شمالی دیده می شود (۳). در کشور ایرلند از ۱۳۵۳ تولد زنده ۱ نفر به این بیماری مبتلا می شوند و از نظر بروز بیماری، در سطح دنیا رقم بالاتری را دارد (۴و ۵). بروز بیماری از اروپای شمالی و غربی به طرف شرق کمتر می شود (۶). این وضعیت در آسیا نیز مشاهده می شود و بروز بیماری در آسیای غربی (۱ نفر در۹۲۰۰-۶۵۰۰ تولد زنده) بیشتر از آسیای شرقی (۱ نفر در ۱۰۰۰۰۰-۴۰۰۰۰ تولد زنده) است (۷و ۸). در مورد شیوع و بروز بیماری آمار دقیقی در ایران گزارش نشده است. بیماری سیستیک فیبروزیس بر اثر جهش در ژن *CFTR* (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) یا تنظیم کننده هدایت بین غشایی فیبروز کیستیک که بر روی بازوی بلند کروموزوم شماره ۷ قرار دارد بوجود می آید (۷و ۸). آلل طبیعی این ژن مسئول تولید نوع خاصی از پروتئین است که در واقع یک کانال پروتئینی برای یون کلراید بوده و به عنوان انتقال دهنده یون کلر بین سلول های خاص و مایع خارج سلولی عمل می کند (۹). در صورت ابتلای فرد به بیماری، تعادل یون ها و آب در مخاط سلول ها بهم خورده و موکوس چسبنده تر از حالت طبیعی می شود که متعاقباً اضافه شدن التهاب و عفونت رخ داده و نهایتاً آسیب سلول های مخاطی پانکراس، دستگاه گوارش، ریه ها و سایر اندام ها روی می دهد (۱۰و ۱۱). تا کنون بیش از ۱۵۰۰ جهش برای بیماری گزارش شده است ولی شایع ترین جهش مربوط به deltaF508(ΔF508) است که به علت حذف سه بازنوکلئوتیدی در ژن *CFTR* که منجر به حذف اسید آمینه فنیل آلانین در موقعیت ۵۰۸ زنجیره پروتئین می شود بوجود می آید (۱۲). فراوانی این جهش در مناطق مختلف دنیا، متفاوت است و از ۱۷ درصد تا ۹۰ درصد متغیر است. هر چقدر از شمال غربی اروپا به سمت جنوب شرقی اروپا و غرب آسیا نزدیک شویم فراوانی این جهش کمتر می شود (۱۴-۱۲)؛ با این وجود جهش ΔF508 همچنان در کشورهای غرب آسیا بالاترین شیوع را دارد هر چند که میزان آن در مقایسه با کشورهای اروپای غربی کمتر است. تخمین زده می شود که فراوانی این جهش در کشورهای عربی، هندی و ترک ما بین ۴۴-۱۳ درصد باشد (۱۵-۱۳).

چهار جهش G542X، N1303K، G551D و W1282X تقریباً ۱ درصد از کل جهش های بیماری سیستیک فیبروزیس را در بین سفید پوستان تشکیل می دهند (۱۲).

از نظر نوع جهش ها، جهش هایی که منجر به این بیماری می شوند بیشتر بر روی یک یا چند نوکلئوتید اثر می گذارند. Castellani و همکاران طی مطالعه ای در سال ۲۰۰۸ میلادی، ترتیب جهش ها را بر اساس فراوانی به صورت جهش های بی معنی (Nonsense)، جهش های تغییر در چهارچوب خواندن، جهش های پیرایشی، جهش های بد معنی (Missense)، حذف و اضافه شدن های چهارچوبی و بزرگ و نهایتا جهش های موجود در پروموتورها بیان نمودند (۱۶).

تعیین نمودن انواع جهش ها در مناطق مختلف در پیشبرد برنامه های تشخیص بیماری و غربالگری نقش اساسی دارد؛ لذا این مطالعه در راستای اهداف فوق به منظور بررسی جهش های موجود برای بیماری سیستیک فیبروزیس در شمالغرب کشور انجام گرفته است.

روش کار

این مطالعه از نوع مطالعه مقطعی توصیفی بود که بر روی بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس که بین سالهای ۱۳۸۰ تا ۱۳۹۴ در مرکز آموزشی درمانی کودکان و آزمایشگاه ژنتیک پزشکی در تبریز- ایران تشکیل پرونده داده بودند به روش تمام شماری وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت بودند از: بیماران مبتلا به بیماری سیستیک فیبروزیس موجود در مراکز و بازه زمانی ذکر شده و مطابق با راهنمای بالینی تشخیصی بیماری سیستیک فیبروزیس (Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis (Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report))(۱۷) و مواردی که جهش های ژنتیکی آنها ذکر شده بوده و این جهش های ژنتیکی مطابق با اطلاعات جهش های شناخته شده سیستیک فیبروزیس(Cystic Fibrosis Mutation Database) (۱۸) بودند. جهش های ژنتیکی توسط روش های single-stranded conformational polymorphism/heteroduplex analysis (SSCP/HD) و یا روش تعیین توالی سنگر (Sequencing Sanger) مشخص شده بودند. این جهش ها مورد توافق سه ارزیاب خبره قرار گرفته بود. از روش های آماری توصیفی فراوانی (Frequency) و درصد (Percentage) و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS.21 برای توصیف و تحلیل داده ها استفاده شد. مقدار P<0.05 از لحاظ آماری معنی دار در نظر گرفته شد. نکات اخلاقی در این مطالعه رعایت شده بود. کلیه اطلاعات بیماران محرمانه باقی مانده و انتشار نتایج مطالعه بدون ذکر نام و نشانی از شرکت کنندگان در مطالعه بود. قابل ذکر است که این مطالعه به تایید کمیته اخلاقی پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت شماره ۵/۴/۱۷۷۵ رسیده است.

یافته ها

از ۲۶۳ پرونده مورد بررسی، سابقه ازدواج فامیلی والدین بیماران مورد بررسی قرار گرفت، که ۱۶۲ مورد (۶۱/۶ درصد) حاصل ازدواج فامیلی بودند و ۱۰۱ مورد (۳۸/۴ درصد) سابقه خانوادگی ازدواج فامیلی نداشتند و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود (P=۰/۰۰۱). در این مطالعه، ژنوتیپ ۲۶۳ مراجعه کننده در دسترس بود که از این تعداد، ۴۳۸ آلل جهش یافته و ۳۲ نوع واریانت (۴۵/۵ درصد جزو CF-Causing، ۳۱/۵ درصد پلی مورفیسم، ۱۵/۵ درصد Missense، ۷/۵ درصد Splicing) مشخص شد. ۱۶ واریانت (تقریباً نصف) فراوانی کمتر از ۱ درصد داشتند. در بین ۲۶۳ مراجعه کننده، ۱۶۴ نفر (۶۲/۴ درصد) هتروزیگوت و ۹۹ نفر (۳۷/۶ درصد) هموزیگوت و ۶۲ نفر (۲۳/۶ درصد) هتروزیگوت مرکب بودند. بیشترین فراوانی مربوط به آلل Delta F508 و کمترین فراوانی مربوط به آلل های ۳۱۳۰delA، R1158X، P111L، F1052V، I148T و G85E بودند. جدول ۱ نتایج جهش ها و توزیع فراوانی آلل ها ی هر واریانت را در بین مراجعین نشان می دهد. توضیحات مربوط به هر جهش بر اساس سایت Cystic FibrosisMutation Database است (۱۷).

جدول ۱: نتایج جهش ها و توزیع فراوانی آلل‌های هر واریانت در بین مراجعین.

جهش ها	توضیحات	اللها-فراوانی (درصد)
Delta F508	حذف سه bp ما بین ۱۶۵۲ و ۱۶۵۵	۳۸ (۳۱/۵)
c.1540G>A	–	۹۰ (۲۰/۵)
M470V	A یا G در ۱۵۴۰	۴۲ (۹/۶)
1677delTA	حذف TA از ۱۶۷۷	۲۳(۵/۳)
1525- 61A/G	A یا G در ۶۱-۱۵۲۵	۲۲(۵)
2183AA>G (2184delA)	A یا G در ۲۱۸۳ و حذف A در ۲۱۸۴	۱۴ (۳/۲)
c.2789G>A	–	۱۱ (۲/۵)
G542X	G به T در ۱۷۵۶	۱۰ (۲/۳)
2789+ 5G>A	G به A در ۵+۲۷۸۹	۷(۱/۶)
S466X(TAG)	C به G در ۱۵۲۹	۷(۱/۶)
K1302R	A به G در ۴۰۳۷	۷(۱/۶)
2043delG	(AAA >AGA) حذف Gدر ۲۰۴۳	۷(۱/۶)
2184insA	اضافه شدن A بعد از ۲۱۸۴	۶(۱/۴)
3601- 65C/A	C به A در ۶۵-۳۶۰۱	۶ (۱/۴)
R334W	C به T در ۱۱۳۲	۶ (۱/۴)
A120T	G به A در ۴۹۰	۵ (۱/۱)
E92k	–	۴ (۰/۹)
3849+ 5G >A	A به G در ۵+۳۸۴۹	۳ (۰/۷)
4096- 283T/C	T یا C در۲۸۳-۴۰۶۹	۳ (۰/۷)
1248+ 1G >A	G به A در ۱+۱۲۴۸	۲ (۰/۵)
1716+ 1G >A	G به A در ۱+۱۷۱۶	۲ (۰/۵)
1525- 1G> A	G به A در ۱-۱۵۲۵	۲ (۰/۵)
406-6T>C	–	۲ (۰/۵)
D110H	G به C در ۴۶۰	۲ (۰/۵)
1717- 2A >G	Aبه G در۲-۱۷۱۷	۲ (۰/۵)
K1177X	A به Tدر ۳۶۶۱	۲ (۰/۵)
3130delA	حذف A در ۳۱۳۰	۱ (۰/۲)
R1158X	T به C در ۳۶۰۴	۱ (۰/۲)
P111L	C به T در ۴۶۴	۱(۰/۲)
F1052V	T به G در ۳۲۸۶	۱(۰/۲)
I148T	T به C در ۵۷۵	۱ (۰/۲)
G85E	G به A در ۳۸۶	۱(۰/۲)
–	–	۷ (۱/۶)
–	–	۴۳۸ (۱۰۰)

بحث

این مطالعه به صورت مقطعی توصیفی، برای بررسی جهش های ژن *CFTR* انجام گرفته است. در این مطالعه همچنین سابقه ازدواج فامیلی والدین نیز مورد بررسی قرار گرفت که میزان بالایی از ازدواج فامیلی با یک اختلاف معنی دار در بین مراجعین وجود داشت. Al-Mahroos و همکاران در بحرین در بین سالهای ۱۹۷۸–۱۹۹۵ مطالعه ایی را بر روی ۲۵ بیمار مبتلا به سیستیک فیبروزیس انجام داده اند، که در این مطالعه فراوانی ازدواج فامیلی والدین بیماران ۸۰ درصد بود (۱۹).

در یک مطالعه دیگر که توسط Mohammad و همکاران در کشور عربستان سعودی انجام گرفته است. فراوانی ازدواج های فامیلی در کشورهای اردن (۵۱/۳ درصد)، قطر (۵۴ درصد)، امارات (۵۰/۵ درصد)، یمن (۴۰ درصد) و عربستان سعودی (۵۷ درصد) گزارش نموده اند، که بیشترین مقدار مربوط به کشور عربستان بود که این رقم در بین خاندان سعودی در بالاترین میزان بوده است. در این مطالعه فراوانی بیماری سیستیک فیبروزیس را بدنبال ازدواج های فامیلی ۸۹ درصد گزارش نموده اند (۲۰).

زمانیکه فراوانی ازدواج فامیلی در بین کشورها و مذاهب مختلف بررسی شد، فراوانی آن در کشورهای اروپای غربی، آمریکای شمالی، استرالیا و روسیه در حد پایینی و در حدود ۱ درصد بود. در مقابل سابقه ازدواج فامیلی در کشورهای آمریکای جنوبی، آفریقا، ژاپن و بالاخص خاورمیانه، به میزان بیش از ۱۰ درصد بود و کشورهای خاورمیانه به تنهایی ۵۰–۲۰ درصد ازدواج های فامیلی را تشکیل می دادند و این موضوع را مرتبط با مسائل فرهنگی و مذهبی می دانند (۲۱).

ازدواج فامیلی یکی از متداولترین بحث های اجتماعی است که بعضی مواقع می تواند سیستم های سلامتی را تحت تأثیر قرار دهد؛ چرا که در نتیجه ازدواج فامیلی فراوانی بیماری های ژنتیکی، به خصوص اتوزومال مغلوب و نادر افزایش می یابد و از آنجائیکه که در کشور ما تعداد زیادی از بیماری های ژنتیکی تحت پوشش برنامه ثبت بیماری و غربالگری دوره نوزادی قرار نمی گیرند (۲۱) این مسئله پر رنگ تر می شود.

در بررسی جهش های ژنتیکی، در یک مطالعه مروری که در سال ۲۰۱۵ توسط Singh و همکاران در مورد جهش های ژن *CFTR* در آسیا انجام شده است در کشور هندوستان از ۶۸۰ آلل، فراوانی آلل های جهش یافته به ترتیب ΔF508 (۳۱/۱۷)، S549N (۱/۱۷)، 3849 + 10kbC > T (۲/۰۵)، 1161delC (۰/۸۸)، S549R (۰/۴۴) R1162X، (۰/۷۳) -1G > A۱۵۲۵، (۰/۲۹) V456A، (۰/۱۴) + 1G > A۳۱۲۰، (۰/۲۹) N1303K و (۰/۱۴) R117H، (۰/۲۹)، در کشور لبنان از ۸۴ آلل، فراوانی آلل های جهش یافته به ترتیب ΔF508 (۳۶/۳)، S549N (۱/۳)، N1303K (۲۰)، R117H (۲/۵)، W1282X (۱۳/۸)، delG۲۰۴۳ (۲/۵)، M952I (۱/۳)، E672del (۱/۳)، ۴۰۱۰ del4 (۷/۵)، ۲۷۸۹ + 5G > A (۲/۵)، 4096-28G > A (۲/۵)، G542X (۱/۳) و S4X (۶/۳)، در کشور ترکیه از ۴۲۳ آلل، فراوانی آلل های جهش یافته به ترتیب ΔF508 (۲۲/۴۶)، S549N (۰/۲۳)، ۳۱۲۰ + 1G > A (۰/۴۷)، N1303K (۴/۲۵)، W1282X (۲/۱۲)، delG۲۰۴۳ (۰/۷۱)، M952I (۰/۲۳)، A۲۷۸۹ + 5G > R75X (۱/۶۵)، c.2183-2184delAAinsG (۳/۷۸)، S466X (۰/۲۳)، G542X (۴/۲۵)، R334W (۰/۹۴)، ۳۱۲۰ delA (۰/۲۳)، Delexon2 (۰/۲۳)، Delexon15-16 (۰/۴۷)، G85E (۰/۷۱)، delTA ۱۶۷۷ (۵/۹۱)، F1052V (۱/۸۹)، ۲۱۸۴ InsA (۱/۶۵)، -1G > A ۱۵۲۵ (۱/۴۱)، D110H (۰/۹۴)، E92K (۰/۹۴)، A46D (۰/۷۱)، L571S (۰/۷۱)، L732X (۰/۷۱)، R1070Q (۰/۷۱)، ۲۱۸۴ delA (۰/۷۱) و Delexon1-4 (۰/۷۱) و نهایتا در کشور ایران از ۹۱۴ آلل، فراوانی آلل های جهش یافته به ترتیب ΔF508 (۱۹/۱۴) ، ۳۱۲۰ + 1G > A (۰/۵۴)، N1303K (۱/۶۴)، W1282X (۰/۴۳)، A۲۷۸۹ + 5G > A (۰/۶۵)، c.2183-2184delAAinsG (۲/۰۷)، S466X (۱/۳۱)، G542X (۰/۹۸)، R334W (۰/۶۵)، ۳۱۲۰ delA (۰/۴۳)، K1177X (۰/۳۲) و 1677delTA (۱/۴۲)بوده است. لازم به ذکر است که تمامی اعداد به درصد می باشد (۸).

در یک مطالعه ایی که توسط Mehdizadeh و همکاران در شهر مشهد بر روی ۵۶ فرد مبتلا به سیستیک فیبروزیس انجام گرفته است از ۱۱۲ آلل جهش یافته، فراوانی جهش ها به صورت ΔF508 (۱۰/۷۱ درصد)، delTA ۱۶۷۷ (۳/۵۷ درصد)، S466X (۳/۵۷ درصد)، N1303K (۰/۸۹ درصد)، G542X (۰/۸۹ درصد)، R334W (۰/۸۹ درصد) و L467F (۰/۸۹ درصد) بود که از این تعداد ۸ نفر هموزیگوت و ۸ نفر هتروزیگوت بوده اند (۲۲).

در مطالعه دیگری که توسط Sahami و همکاران در کرمانشاه صورت گرفته است، از ۲۷ بیمار مبتلا، ۶۷ درصد حاصل ازدواج فامیلی بوده و در بین ۵۴ آلل، فراوانی آلل های جهش یافته شامل؛ ΔF508 (۱۴/۸۱ درصد)، S466X (۱/۸۵ درصد)، T1036I (۱/۸۵ درصد) و M470V (۷۴/۱ درصد) بوده است (۲۳).

مطالعات دیگری در خصوص جهش های ژنتیکی در تهران در بیمارستان های مختلف انجام گرفته است که در یک مطالعه ایی که توسط زمانی و همکاران در تهران بر روی ۷۰ بیماری که تقریباً ۶۰ درصد بیماران حاصل ازدواج فامیلی بوده اند انجام شده است، که فراوانی آلل های جهش یافته به ترتیب ΔF508 (۱۷/۸درصد)، N1303K (۴/۳درصد) و G542X (۳/۶درصد) گزارش شده است (۲۴). در یک مطالعه دیگر که توسط Bakhshi و همکاران در تهران بر روی ۶۹ بیمار، صورت گرفته است از ۳۷ آلل جهش یافته، فراوانی جهش ها به ترتیب ΔF508 (۱۸/۱ درصد)،

۲۱۸۳ AA-G (۶/۵ درصد)، S466X (۵/۸ درصد)، N1303K (۴/۳ درصد)، c.2789+5GNA (۴/۳ درصد)، G542X (۶/ درصد ۳)، R334W (۳/۶ درصد)، ۳۱۲۰+1G-A (۳/۶ درصد) و c.3130delA (۲/۹ درصد) بوده اند (۲۵).

زمانی که سایر مطالعات در مورد جهش های ژنتیکی ژن *CFTR* در قاره های دیگر بررسی شد بعد از جهش ΔF508, جهش G542X از نظر شیوع در مقام دوم قرار می گیرد؛ طوریکه در مطالعه Watson MS و همکاران در آمریکا فراوانی ΔF508 ۳۱/۱۷ درصد و در مقام دوم فراوانی G542X به ۲/۶ درصد می رسد (۲۶). در مطالعه Xavier Estivill و همکاران در ۲۹ کشور اروپایی و ۳ کشور آفریقای شمالی، فراوانی جهش ΔF508 (۶۶/۸ درصد) و در مقام دوم G542X (۲/۶ درصد) تعیین شده است. در این مطالعه، بیشترین فراوانی جهش ΔF508، مربوط به کشور دانمارک (۸۷/۲ درصد) و کمترین مربوط به کشور الجزایر (۲۶/۳ درصد) بوده است (۲۷).

طبق آمار گزارش شده توزیع جهش G542X بیشتر در کشورهای حاشیه مدیترانه با متوسط فراوانی ۶/۱ درصد، N1303K در کشورهای غرب و حاشیه مدیترانه و بیشتر در کشور تانزانیا با فراوانی تقریباً ۱۷ درصد، G551D در کشورهای شمال غربی و مرکزی اروپا، W1282X در کشورهای اسرائیل، کشورهای حاشیه مدیترانه و شمال آفریقا، delTT۳۹۴ در ارپای شمالی، R117H در اروپای شمال غرب، R553X در اروپای مرکزی، delTA۱۶۷۷ در جنوب ترکیه و بلغارستان، G85E در جنوب یونان و AA-G۲۱۸۳ در ایتالیا و یونان دیده می شوند (۲۷).

در این مطالعه بیماری سیستیک فیبروزیس از نظر نوع جهش ها و ژنوتیپ ها از تنوع بالایی برخوردار بودند و بیشتر این واریانت ها از نوع بیماری زا بودند و واریانت های مربوط به پلی مورفیسمی و پیرایشی نیز مشاهده شده بود. بیشترین فراوانی واریانت ها به ترتیب مربوط به واریانت های ΔF508، 1540G>A، M470V، delTA۱۶۷۷، 61A/G۱۵۲۵ -، delA۲۱۸۴، G542X، ۲۷۸۹ + 5G>A، S466X، K1302R، delG۲۰۴۳ و... بودند و بیشترین فراوانی ژنوتیپی مربوط به ژنوتیپ های ΔF508/ΔF508، ΔF508، G>A۱۵۴۰، ΔF508/1540G>A، ΔF508 /1540G>A، M470V 2183AA>G , M470V/ M470V و.... بودند. انواع و فراوانی جهش ها در این منطقه در مقایسه با سایر کشورها و حتی سایر استان ها بیشتر به کشور ترکیه شباهت داشت (۶). الل ΔF508 و ژنوتیپ ΔF508 / ΔF508 شایعترین بودند. در بین کشورهای اطراف، لبنان و ترکیه نیز بیشترین فراوانی را نشان داده بودند (۶). در مورد پلی مورفیسم ها M470V به کرات مشاهده شده است. نکته ایی که قابل ذکر است وجود پلی مورفیسم ها به تنهایی در بیماران علامت دار است که نشانگر این مسئله است که جهش های شناخته شده این بیماری در این افراد یافت نشده است که در صورت مشخص شدن این جهش ها بررسی نقش پلی مورفیسم ها در بروز و ظهور علایم بالینی قابل ارزیابی خواهد بود.

نتیجه گیری

در مطالعه حاضر، بیماری سیستیک فیبروزیس در این منطقه ماهیتی کاملاً هتروژن داشت و ما شاهد انواعی از جهش ها و ژنوتیپ ها بودیم. از ۴۳۸ آلل جهش یافته، ۳۲ نوع واریانت مشاهده شده بود که از تنوع بالایی برخوردار بودند و بیشتر این واریانت ها از نوع بیماری زا بودند و واریانت های مربوط به پلی مورفیسم و پیرایشی نیز مشاهده شده بود. ΔF508 همچنان شایع ترین جهش در این منطقه بود هر چند که از فراوانی کمتری نسبت به کشورهای اروپایی برخوردار بود.

قدردانی

در خاتمه بر خود لازم می داریم که از مدیریت و کارکنان مرکز تحقیقات بیماری های گوارش و کبد و مرکز آموزشی درمانی کودکان تبریز سپاسگزاری نماییم. شماره پایان نامه ۲۰۳ می باشد.

ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز استان آذربایجان شرقی به شماره مرجع ۵/۴/۱۷۷۵ به تایید رسیده است.

منافع متقابل

مؤلف اظهار می دارد که منافع متقابلی از تالیف و یا انتشار این مقاله ندارد.

مشارکت مؤلفان

م رفیعی، ل واحدی و همکاران طراحی، اجرا و تحلیل نتایج مطالعه را بر عهده داشتند همچنین مقاله را تالیف نموده و نسخه نهایی آن را خوانده و تایید می نمایند

References

1. Clement A, Tamalet A, Leroux E, Ravilly S, Fauroux B, Jais J-P. Long term effects of azithromycin in patients with cystic fibrosis: a double blind, placebo controlled trial.*Thorax 2006*; **61**: 895:–902. doi: 10.1136/thx.2005.057950

2. Vahedi L, Jabarpoor-Bonyadi M, Ghojazadeh M, Hazrati H, Rafeey M. Association Between Outcomes and Demographic Factors in an Azeri Turkish Population With Cystic Fibrosis: A Cross-Sectional Study in Iran From 2001 Through 2016. *IRCMJ* 2015; **18(4)**:PMC4893412.

3. Vahedi L, Jabarpoor-Bonyadi M, Ghojazadeh M, Vahedi A, Rafeey M. Gender differences in clinical presentations of cystic fibrosis patients in Azeri Turkish population. *Tuberculosis and respiratory diseases* 2016;79(4):267-73. doi.org/10.4046/trd.2016.79.4.267
4. Farrell P, Joffe S, Foley L, Canny G, Mayne P , Rosenberg M. Diagnosis of cystic fibrosis in the Republic of Ireland: epidemiology and costs. *Ir Med J* 2007; **100(8)**:557.
5. Jabarpoor-Bonyadi M, Rafeey M, Vahedi A, Vahedi L. Genetic pattern of cystic fibrosis patients in Azeri Turkish population. *ROMJ* 2017;6(1):1-6. DOI: 10.15275/rusomj.2017.0101
6. Driscoll KA, Montag-Leifling K, Acton JD, Modi AC. Relations between depressive and anxious symptoms and quality of life in caregivers of children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2009;**٤٤ (8)**:784-92. doi: 10.1002/ppul.21057
7. Bradley GM, Blackman SM, Watson CP, Doshi VK, Cutting GR. Genetic modifiers of nutritional status in cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2012; **96(6)**: 1299-308. doi: 10.3945/ajcn.112.043406
8. Singh M, Rebordosa C, Bernholz J, Sharma N. Epidemiology and genetics of cystic fibrosis in Asia: In preparation for the next-generation treatments. *Respirology* 2015; **20(8)**: 1172-81. doi: 10.1111/resp.12656
9. Taylor-Cousar JL, Zariwala MA, Burch LH, Pace RG, Drumm ML, Calloway H, et al. Histo-blood group gene polymorphisms as potential genetic modifiers of infection and cystic fibrosis lung disease severity. *PloS one* 2009; **4(1)**: e4270. doi: 10.1371/journal.pone.0004270
10. Dooki MRE, Tabaripour R, Rahimi R, Akhavan-Niaki H. Mutation and new polymorphismsinsight in introns 11 to 14a of CFTR gene of northern Iranian cystic fibrosis patients. *Gene* 2015; **564(2):** 193-6.
11. Flume PA, Liou TG, Borowitz DS, Li H, Yen K, Ordoñez CL, et al. Ivacaftor in subjects with cystic fibrosis who are homozygous for the F508del-CFTR mutation. *CHEST* 2012; **142(3):** 718-24.
12. Luciani A, Villella VR, Esposito S, Gavina M, Russo I, Silano M, et al. Targeting autophagy as a novel strategy for facilitating the therapeutic action of potentiators on ΔF508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Autophagy* 2012; **8(11):** 1657-72. doi: 10.4161/auto.21483
13. Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations—correlation with incidence data and application to screening. *Human mutation* 2002; **19(6)**: 575-606. doi: 10.1002/humu.10041
14. Kabra S, Kabra M, Lodha R, Shastri S, Ghosh M, Pandey R, et al. Clinical profile and frequency of delta f508 mutation in Indian children with cystic fibrosis. *Indian pediatrics* 2003;40(7):612-9. PMID: 12881616.
15. Johansen HK, Nir M, Koch C, Schwartz M, Høiby N. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous for ΔF508 mutation. *The Lancet* 1991;337(8742):631-4. doi: 10.1016/0140-6736(91)92449-C.
16. Castellani C, Cuppens H, Macek M, Cassiman J, Kerem E, Durie P, et al.Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008; **7(3)**:179-96. doi: 10.1016/j.jcf.2008.03.009
17. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: CysticFibrosis Foundation consensus report. *J pediatr* 2008; **153(2)**: S4-S14. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.05.005
18. Cystic Fibrosis Mutation Database. www.genet.sickkids.on.ca
19. Al-Mahroos F. Cystic fibrosis in Bahrainincidence, phenotype, and outcome. *J Trop Pediatr* 1998; **44(1)**: 35-9. doi: 10.1093/tropej/44.1.35
20. El Mouzan M, Al Salloum A, Al Herbish A, Qurachi M, Al Omar A. Consanguinity and major genetic disorders in Saudi children :a community-based cross-sectional study. *Ann Saudi Med* 2008; **28(3)**: 169.
21. Bittles AH. Consanguineous marriage and childhood health. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2003, 45: 571–576 https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2003.tb00959.x
22. Mehdizadeh Hakkak A, Keramatipour M, Talebi S, Brook A, TavakolAfshari J, Raazi A, et al. Analysis of CFTR gene mutations in children with cystic fibrosis, first report from North-East of Iran. *Iran J Basic Med Sci* 2013; **16(8)**: 917-21.
23. Sahami A, Alibakhshi R, GhadiriK, Sadeghi H. Mutation analysis of exons 10 and 17a of CFTR gene in patients with cystic fibrosis in Kermanshah province, western Iran. J *Reprod Infertil* 2014; **15(1)**: 49-56.
24. Zamani RAM. Mutation analysis of CFTR gene in 70 Iranian cystic fibrosis patients. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 2006; **5(1)**: 3-8.
25. Alibakhshi R, Kianishirazi R, Cassiman J-J, Zamani M, Cuppens H.Analysis of the CFTR genein Iranian cystic fibrosis patients: identification of eight novel mutations. *J Cyst Fibros* 2008; **7(2)**: 102-9. doi: 10.1016/j.jcf.2007.06.001
26. Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, Klinger K, Mennuti M, et al. *Cysticfibrosis population carrier screening*: 2004 revi doi: 10.1097/01.gim.0000139506.11694.7c
27. Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. *Hum mutat* 1997; **10(2)**: 135. doi: 10.1002/(sici)1098-1004(1997)10: