مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۰، شماره ۲، اردیبهشت ۱۴۰۲ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

# پلی‌مورفیسم TMPRSS6rs2111833 در مبتلایان به فقر آهن؛ یک مطالعه مورد – شاهدی

**مهسا امیری حسینی:** کارشناس ارشد بیوشیمی، گروه زیست شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

**فاطمه کشاورزی:** دانشیار، گروه زیست شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران (* نویسنده مسئول) f.keshavarzi@iausdj.ac.ir

**ناهید حق نظری:** استادیار، گروه زیست شناسی، واحد سنندج، دانشگاه آزاد اسلامی، سنندج، ایران

## چکیده

**زمینه و هدف:** آهن یک ماده معدنی ضروری برای زندگی ا ست و تقریباً هر سازمان زنده‌ای به آهن نیاز دارد. فقر آهن شایع‌ترین کم خونی در سراسر جهان با پیامدهای مهم بالینی است. این بیماری ناشی از در دسترس نبودن آهن کافی برای تولید هموگلوبین به دلایلی از جمله فقر آهن در رژیم غذایی ،جذب ناکافی آهن، خونریزی مزمن و عوامل ژنتیکی اســت. چندین پلی مورفیســم ژنتیکی مرتبط با وضــعیت آهن با اســتفاده از مطالعات مرتبط با ژنوم شــناســایی شــده اســت. هدف از این مطالعه بررســی پلی‌مورفیســم‌های *TMPRSS6*rs2111833 در مبتلایان به فقرآهن در غرب ایران است.

**روش کار:** تحقیق حا ضر یک مطالعه مورد – شاهدی ا ست. نمونه‌گیری در یک فا صله زمانی ۳ ماهه در زم ستان ۱۳۹۹ و با همکاری آزمایشگاه‌های خصوصی در سطح شهر سنندج، دهگلان و کرمانشاه انجام شد. در مجموع ۹۱ نفر با رضایت شخصی انتخاب شده و در این مطالعه قرار گرفتند. از این تعداد براســاس نتایج فریتین و همچنین توجه به پارامترهای RBC، WBCها و پلاکت‌ها ۴۳ نفر افرادی با فقر آهن و ۴۸ نفر کنترل سالم انتخاب شدند. از هر شرکت کننده ۵ میلی لیتر خون اخذ شد و به لوله‌های CBC حاوی ماده ضد انعقاد انتقال یافت. بعد از استخراج DNA؛ فراوانی آللی پلی مورفیسم مورد نظر افراد با استفاده از تکنیک ARMS-PCR بررسی شد. در انتها آزمون آماری برای مقایسه فراوانی آللی در نمونه‌های شاهد و افرادی با فقر آهن با استفاده از ابزار SPSS ویندوز انجام شد و مقدار $p < ۰/۰۵$ از نظر آماری توصیف شد.

**یافته‌ها:** افرادی با فقر آهن ۴۷/۲۵ و افراد سالم ۵۲/۷۵ در صد افراد مورد برر سی را ت شکیل دادند. در مجموع فراوانی GG، AG و AA در کل شــرکت کنندگان بترتیب ۴۵، ۲۲ و ۳۳ درصــد بود. از این میزان ســهم افرادی با فقر آهن و ســالم برای ۳ ترادف آللی به ترتیب۴۷ و ۴۴ در صد، ۲۳ و ۲۱ در صد و ۳۰ و ۳۵ در صد بود. همچنین از مجموع ۱۸۲ آلل، ۱۰۲ آلل معادل ۵۶ در صد آللها G و ۸۰ آلل معادل ۴۴ در صد آلل A بود. سهم آلل G در افرادی با فقر آهن و گروه کنترل به ترتیب ۵۸ و ۵۴ در صد و سهم آلل A ۴۲ و ۴۶ درصد بود. همچنین آزمون هاردی–وینبرگ نشان داد که جمعیت مورد ارزیابی در این تجزیه و تحلیل متعادل است. تمام مدل‌های ممکن هم بارز، بارز، مغلوب و فوق بارز بررسی شد و در تمام موارد میزان Pv بزرگ‌تر از ۰/۰۵ بود که نشان از عدم وابستگی این پلی مورفیسم با فقر آهن در جمعیت مورد بررسی داشت.

**نتیجه‌گیری:** پلی مورفیسم rs2111833 ارتباط معنی‌داری با فقر آهن در جمعیت مورد برر سی نشان نداد. علاوه بر این، هیچ ارتباط معنی‌داری بین این پلی مورفیسم و پارامترهای بالینی هموگلوبین، آهن، فریتین، RBCها، WBCها و پلاکت‌ها مشاهده نشد.

**تعارض منافع:** گزارش نشده است.

**منبع حمایت‌کننده:** حامی مالی ندارد.

**کلیدواژه‌ها**

فقر آهن،

کم خونی،

TMPRSS6،

rs2111833

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۱۳

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۲/۱۶

**شیوه استناد به این مقاله:**

Amiri Hosseini M, Keshavarzi F, Haghnazari N. TMPRSS6rs2111833 Polymorphism in Iron Deficiency Patients; A Case-Control Study. Razi J Med Sci. 2023;30(2):183-193.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-06-29 ]

Razi Journal of Medical Sciences. 2023;30(2):183-193. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

# TMPRSS6rs2111833 Polymorphism in Iron Deficiency Patients; A Case-Control Study

**Mahsa Amiri Hosseini:** MSc, Department of Biology, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran
**Fatemeh Keshavarzi:** Associate Professor, Department of Biology, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran (* Corresponding Author) f.keshavarzi@iausdj.ac.ir
**Nahid Haghnazari:** Assistant Professor, Department of Biology, Sanandaj Branch, Islamic Azad University, Sanandaj, Iran

## *Abstract*

**Background & Aims:** Iron deficiency anemia is the most common anemia worldwide with significant clinical consequences. The disease is caused by not having enough iron to produce hemoglobin for reasons such as dietary iron deficiency, insufficient iron absorption, chronic bleeding, and genetic factors. Hepcidin protein is the main regulator of systemic iron homeostasis hormone ferroportin. The role of hepcidin is to control the expression of iron-releasing ferroportin levels in duodenal cells and macrophages, modulating iron uptake and recycling. Hepcidin inactivation causes severe iron overload, while increased hepcidin causes anemia. Several factors regulate hepcidin synthesis, including matriptase-2, which reduces hepcidin synthesis. Matryptase-2 is a type 2 membrane serum proteinase, encoded by the TMPRSS 6 gene. This gene is located on the long arm of chromosome 22 and is mainly expressed in the liver. In humans, inactivation of this protein leads to a rare autosomal recessive disease called IRIDA. Several genetic polymorphisms related to iron status have been identified using genome-related studies. The aim of this study was to investigate the polymorphism of TMPRSS6rs2111833 in patients with iron deficiency anemia in the west of the country.
**Methods:** The present study is a case-control study. Using the sample size determination method available, sampling was performed at a time interval of 3 months with the cooperation of private laboratories in Sanandaj, Dehgolan and Kermanshah. A total of 91 people were randomly included with respect personal consent. Of these, according to the results of ferritin, hemoglobin, red blood cells, white blood cells and platelets 43(47.25%) with iron deficiency anemia and 48(52.75%) healthy controls were enrolled. Five ml of blood sample was collected from all participants and placed in CBC tubes containing anticoagulant and after inverting several times, it was placed in freezer -20. DNA extraction was performed using the extraction kit of Kwsar Company and according to the kit instructions. The quantity and quality of the extracted DNAs were determined using light absorption in spectrophotometer and electrophoresis on 1% agarose gel. The isolated DNA was stored in separate microtubes at -20 ° C until PCR. Then the genotype of individuals was obtained using ARMS-PCR technique and primer sequences used in previous studies. Amplification of the desired fragment was performed using Sinagene Company PCR kit by Rotor-Gene Q (Corbett Life Science) cyclotron device according to the protocol and the PCR product was loaded on 1.8% agarose gel and the quantity and quality were determined. Finally, a statistical test was performed to compare the frequency of genotypes in all samples using Windows SPSS tool and the value of $p < 0.05$ was statistically described.
**Results:** The results showed that the frequency of GG, AG and AA in all participants were 45%, 22% and 33%, respectively, and so for sick and healthy individuals were 47 and 44, 23 and 21 and 30 and 35, respectively. Also, out of 200 alleles, 120(56%) and 80(44%) alleles were G and A, respectively. The portion of G allele in patients and controls group was 58 and 54% and the share of A allele was 42 and 46%, respectively.

**Keywords**
Iron Deficiency,
Anemia,
TMPRSS6,
rs2111833

Received: 04/03/2023
Published: 06/05/2023



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-06-29 ]

Hardy Weinberg and heterozygosity equilibria were also examined for the two groups. The Hardy-Weinberg test showed that the assessed population was balanced. Heterozygosity for a gene locus is defined as the frequency of heterozygous individuals for that locus relative to the total population. A gene locus is polymorphic if its heterozygosity is greater than 0.1, and if it is greater than 0.7, it is highly polymorphic. Based on the results of this study, it was seen that the difference between observed and expected heterozygosity in the studied polymorphism is less than 0.1, so the gene position is not polymorphic. Also, co-dominant, dominant, recessive and super-dominant models were examined and in all cases, the Pv value was greater than 0.05. On the other hand, Sixty-nine percent of participants had normal hemoglobin, 41% normal iron, 51% normal ferritin, 83% normal red blood cells, 92% normal platelets and 82% normal white blood cells. On the other hand, 22% of participants had abnormal hemoglobin, 65% abnormal iron, 54% abnormal ferritin, 22% abnormal red blood cells, 2% abnormal platelets and 26% abnormal white blood cells. rs 2111833 showed no significant association with decreased serum hemoglobin, serum iron, serum ferritin, platelets, red and white blood cells.

**Conclusion:** This results showed that the rs2111833 polymorphism were not significantly associated iron deficiency anemia in the studied population. In addition, no significant association was found between rs2111833 and hemoglobin, iron, ferritin, platelets, RBCs and WBCs clinical parameters. Beutler and colleagues investigated the role of TMPRSS6 gene polymorphisms in adults with iron deficiency anemia. Their observations highlighted the role of matriptase-2 in controlling iron metabolism and erythrocyte parameters. Sylvester et al. Reported the association of TMPRSS6 mutations with iron deficiency anemia. Previously, Feinberg et al. reported several mononucleotide polymorphisms associated with iron deficiency anemia, including rs 869320724, rs 767094129, rs 786205059, rs 137853120 and rs 137853119.7

Several studies have shown that the polymorphism rs 2111833 is associated with decreased iron and hemoglobin levels therefore, it related with an increased risk in iron deficiency anemia. In 2015, Gichohi-Wainaina et al. Identified some changes in the partial frequencies of the rs 2111833 alleles in Asian populations compared to the Caucasian population, which matched our findings. Anemia remains a widespread and significant global health problem that needs to be adequately addressed. Although iron deficiency anemia is the leading cause of anemia in most areas, recent research shows that the cause of anemia is complex and specific to each region. To better understand how to help the underlying causes of anemia, including iron deficiency anemia and other nutritional deficiencies, diseases, and hemoglobin disorders, efforts need to be made to make appropriate interventions work under certain conditions. Further studies on a larger patient scale are also necessary to identify potential haplotypes and polymorphisms responsible for the low response to oral iron therapy and may be useful for planning a proper iron supplementation.

There were some limitations to this study, such as an insufficient total number of participants. However, these results could enhance our understanding of the role of genetics, particularly single nucleotide polymorphisms, in increasing susceptibility to a variety of diseases.

**Conflicts of interest:** None
**Funding:** None

**Cite this article as:**

Amiri Hosseini M, Keshavarzi F, Haghnazari N. TMPRSS6rs2111833 Polymorphism in Iron Deficiency Patients; A Case-Control Study. Razi J Med Sci. 2023;30(2):183-193.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-06-29 ]

## مقدمه

آهن برای زندگی ضروری است و فاکتور مهمی برای چندین واکنش آنزیمی دخیل در فیزیولوژی انسان است (۲ و ۱). زیادی آهن می‌تواند با گونه‌های اکسیژن واکنش داده و رادیکال‌های آزاد فعال ایجاد کند که به ماکرومولکول‌ها و اندامک‌های سلولی آسیب می‌رساند (۳). در مقابل کم خونی فقر آهن (Iron deficiency anemia(IDA)) شایع‌ترین کم خونی در سراسر جهان با پیامدهای مهم بالینی است (۴). این بیماری ناشی از در دسترس نبودن آهن کافی برای تولید هموگلوبین به دلیل عوامل مختلفی از جمله، کمبود آهن در رژیم غذایی، جذب ناکافی آهن و خونریزی مزمن است. همچنین، عوامل ژنتیکی شناسایی شده اند که ممکن است نقش مهمی در پاتوژنز بیماری داشته باشند. به همین دلایل، در بدن انسان هموستاز آهن دقیقاً تنظیم می شود تا از کمبود و سمیت ناشی از مصرف بیش از حد آهن جلوگیری شود.

هپسیدین تنظیم کننده اصلی هموستاز سیستماتیک آهن است. نقش هپسیدین کنترل بیان سطح فروپورتین انتقال دهنده آهن در سلول‌های روده اثنی عشر و ماکروفاژها، تعدیل جذب و بازیافت آن است (۵). غیرفعال سازی هپسیدین باعث اضافه بار شدید آهن می شود، در حالی که افزایش هپسیدین باعث کم خونی می‌گردد (۶). چندین فاکتور تنظیم سنتز هپسیدین را به عهده دارند از جمله: پروتئین های مورفوژنتیکی استخوان، هموجوولین[۶] (۷)، مبدل سیگنال اینترلوکین (۶) و فعال کننده مسیر رونویسی که سنتز هپسیدین را افزایش می‌دهند، در حالی که ماتریپتاز- ۲ (Matriptase-2 (MT-2)) تنظیم سنتز هپسیدین را کاهش می‌دهد.

ماتریپتاز - ۲ یک نوع پروتئیناز سرم غشایی نوع ۲ است که توسط ژن ۶ *TMPRSS* (Transmembrane serine protease 6) که روی مکان کروموزومی q12-۲۲۱۳ ، قرار دارد، رمزگذاری می شود. این ژن به طور عمده در کبد بیان می‌شود (۱۲– ۸ ). در انسان، غیرفعال سازی *TMPRSS6* باعث نوعی بیماری به نام IRIDA(OMIM #206200, ORPHA209981) می‌گردد. IRIDA یک بیماری اتوزومی مغلوب نادر است که با کم خونی میکروسیتیک، هیپوکرومیک، آهن پلاسمائی پایین، ترانسفرین اشباع کم و میزان فریتین معمولاً در محدوده طبیعی مشخص می شود. علاوه بر این، در این شرایط میزان هپسیدین می تواند در حد طبیعی یا زیاد باشد و لذا، در این کم خونی افراد به درمان خوراکی آهن پاسخ نمی دهند و فقط تا حدی به مکمل آهن تزریقی پاسخ می‌دهند (۹، ۱۳ - ۱۷). شیوع IRIDA تخمین زده می‌شود ۱ در ۱،۰۰۰،۰۰۰ است.

تاکنون ۵۳ مورد از ۳۵ خانواده با منشا قومی مختلف گزارش شده است و ۴۳ مورد جهش در ژن *TMPRSS6* شناسایی شده است (۱۸ و ۱۹). اگرچه جهش‌ها بسیار نادر هستند، اما نگرش های های اخیر نشان داده است که چند شکلی *TMPRSS6* ممکن است بر جذب آهن تأثیر بگذارد (۲۰). چندشکلی نوکلئوتیدی (SNP) به موقعیت‌های جفت بازها در DNA اشاره دارد که در آن آلل های مختلف وجود دارد. مطالعات مرتبط با ژنوم، چند شکلی‌های ژنتیکی رایج را در *TMPRSS6* مرتبط با وضعیت آهن، سطح هموگلوبین و حجم گلبول های قرمز شناسایی کرده است (۲۸-۲۱). قوی‌ترین ارتباط با rs۸۵۷۹۱ بود. مطابق با این فرضیه که rs۸۵۷۹۱ بر روی هموستاز آهن تنظیم شده با هپسیدین تأثیر می گذارد (۲۱). بترل و همکارانش، نقش چندشکلی ژن‌های *TMPRSS6* را در بزرگسالان با فقر آهن بررسی کردند (۲۸). مشاهدات آن ها نقش ماتریپتاز - ۲ را در کنترل متابولیسم آهن و پارامترهای گلبول قرمز برجسته نمود. اخیراً، موارد گزارش شده تأکید می‌کنند که چندشکلی های خاص، در ترکیب با جهش *TMPRSS6*هتروزیگوت، می‌تواند نمایانگر مشکلات بالینی آشکار باشد (۲۶و۲۱و۲۷و۲۹ ). چندین مطالعه نشان داده است که rs ۲۱۱۱۸۳۳ با کاهش سطح آهن و هموگلوبین و با خطر IDA همراه است (۱۹). لذا، در این مطالعه با بررسی فراوانی آللی پلی مورفیسم *TMPRSS6*rs2111833 در مبتلایان به فقر آهن در غرب کشور، به بررسی نقش این SNP در استعداد پذیری به بیماری پرداخته می‌شود. این نوع مطالعات می تواند در روند اهمیت به پزشکی شخصی در کشور ما تاثیر گذار باشد.



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-06-29 ]

## روش کار

تحقیق حاضر یک مطالعه مورد – شاهدی است و پروتکل آن در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج به شماره مرجع IR.IAU.SDJ.REC.1400.050 تایید شده است.

نمونه گیری در یک فاصله زمانی ۳ ماه و با همکاری آزمایشگاه های خصوصی در سطح شهر سنندج، دهگلان و کرمانشاه انجام شد. تشخیص کم خونی فقر آهن بر اساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی (۳۰) یعنی آزمایش‌های CBC، اندازه گلبول‌های قرمز (MCV<80 & MCH<27)، هماتوکریت، هموگلوبین(برای مردان بالغ کمتر از ۱۳ گرم بر دسی لیتر و برای زنان بالغ کمتر ۱۲ گرم بر دسی لیتر) و آزمایش فریتین (فریتین <۱۵ نانوگرم بر میلی لیتر با حساسیت ۵۹٪ و ویژگی ۹۹٪)صورت می گیرد. سطوح فریتین < ۱۵ نانوگرم بر میلی لیتر و هموگلوبین < ۱۲ گرم بر دسی لیتر به عنوان کم خونی فقر آهن تعریف می‌شود، در حالی که سطوح فریتین < ۱۵ نانوگرم بر میلی لیتر با یا بدون هموگلوبین طبیعی به عنوان فقر آهن تعریف می شود. لذا، با توجه به نتایج آزمایش ها و بر اساس تایید پزشک در مجموع ۹۱ نفر با رضایت شخصی در این مطالعه قرار گرفتند. از این تعداد ۴۳ نفر افرادی با فقر آهن(فریتین < ۱۵ نانوگرم بر میلی لیتر با یا بدون هموگلوبین طبیعی) و ۴۸ نفر کنترل سالم (فریتین و هموگلوبین طبیعی) بودند. ۵ میلی لیتر نمونه خون از همه شرکت کنندگان جمع آوری شد و در لوله‌های CBC حاوی ماده ضدانعقاد قرار گرفت و بعد از چند بار اینورت کردن در فریزر ۲۰ – سانتی گراد قرار گرفت.

***استخراج DNA:*** استخراج DNA از خون با استفاده از متد DNAfast انجام شد. ابتدا ۹۰۰ میکرولیتر از محلول DNAfast را در لوله میکروفیوژ (۱/۵ میلی لیتر) ریخته و سپس ۱۰۰-۲۰۰ µl میکرولیتر خون به آن اضافه شد و به مدت یک دقیقه این مخلوط ورتکس گردید. در ادامه نمونه به مدت ۱۰ دقیقه در حرارت آزمایشگاه قرار داده شد. سپس ۴۰۰ میکرولیتر کلروفرم به نمونه اضافه شد و لوله به مدت ۱۵ ثانیه به آرامی تکان داده شد و برای ۳ دقیقه در حرارت آزمایشگاه قرار داده شد، و بعد با دور ۱۲۰۰۰ به مدت ۱۵ دقیقه و در دجه حرارت ۴ سانتی گراد در میکروسانتریفیوژ، سانتریفیوژ شد. بعد از سانتریفیوژ محلول رویی(فازبالایی) به آرامی جدا گردید و به یک لوله جدید منتقل شد. هم حجم جدا شده، محلول ایزوپروپانل (حدوداً ۵۰۰-۶۰۰ میکرولیتر) اضافه شد و به خوبی ورتکس گردید. سپس نمونه به مدت ۱۵ دقیقه بر روی یخ خرد شده قرار داده شد. در ادامه نمونه با دور ۱۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه در ۴ سانتی گراد سانتریفیوژ گردید. محلول رویی خارج شد و به رسوب حاصل در ته لوله ۱ اتانل ۷۵ میلی لیتر اضافه شد و لوله را به آرامی تکان داده شد. نمونه با دور ۷۵۰۰ rpm به مدت ۵ دقیقه در ۴ سانتی گراد سانتریفیوژ گردید. به آرامی مایع رویی خارج شد و فقط رسوب DNA در ته لوله ماند. حال لوله به مدت ۵ دقیقه در حرارت آزمایشگاه قرار گرفت تا رسوب DNA کمی خشک گردید. رسوب DNA در ۲۰ میکرو لیتر آب مقطر استریل حل شد. برای اطمینان از کیفیت DNA مقدار ۳ میکرو لیتر از نمونه بر روی ژل آگاروز ۱ ٪ ران شد و با استفاده از رنگ آمیزی اتیدیوم بروماید و اشعه UV ملاحظه گردید. در ادامه با استفاده از جذب نوری نمونه DNA در اسپکتروفتومتر در طول موج های ۲۶۰ و ۲۸۰ نانومتر و الکتروفورز بر روی ژل آگارز ۱٪ تعیین کمیت و کیفیت DNAهای استخراج شده، صورت گرفت. DNA جداسازی شده در میکروتیوب‌های جداگانه در دمای ۲۰ –سانتی گراد تا زمان انجام PCR نگهداری شد.

***PCR:*** توالی پرایمرها (جدول ۱)، بعد از انجام بلاست تایید و به شرکت سیناژن سفارش داده شد. فرایند PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرو لیتر با استفاده از کیت PCR شرکت سیناژن و توسط دستگاه سیکلوترون Rotor-Gene Q(Corbett Life Science) انجام شد. بر اساس دستورالعمل کیت ۱۲/۵ میکرو لیتر مسترمیکس، ۸/۵ میکرو لیتر آب مقطر۲ بار تقطیر، ۱ میکرو لیتر پرایمر فوروارد و ۱ میکرو لیتر پرایمر ریورس و ۲ میکرولیتر DNA در یک میکروتیوب ریخته شد و به آرامی پیپتینگ گردید. یک نمونه کنترل هم تهیه شد.



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-06-29 ]

**جدول ۱**- سکانس و مشخصات پرایمرها ی مورد استفاده

| SNP | System | Primer sequence (5'-3') | Allele | Tm |
|---|---|---|---|---|
| rs2111833 | Forward1 (A allele) | 5' CCCGTACTTCCCCAGCTACTACTCA 3' | A | 61 |
| | Reverse | 5' ACCCTGGCAGGATGTGTACCCA 3' | G | |
| | Forward2 (G allele) | 5' CCCGTACTTCCCCAGCTACTACTCG 3' | | |
| | Reverse | 5' ACCCTGGCAGGATGTGTACCCA3' | | |

**جدول ۲**- برنامه PCR دستگاه سیکلوترون جهت تکثیر rs2111833 در نمونه های مورد بررسی

| Cycling condition | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| SNP | Initial denaturation | Denaturation | Annealing | Extension | Final Extension |
| rs2111833 | 95°C | 94°C | 61°C | 72°C | 72°C |
| | 1 Min | 55 Sec | 40 Sec | 60 Sec | 5 min |
| | | Repeated for 35 Cycles | | | |

سپس نمونه‌ها با استفاده از دستگاه (میکرواسپین) یک اسپین کوچک شده و در داخل دستگاه PCR قرار داده شدند. چرخه‌های PCR به تفکیک مرحله در جدول ۲ آورده شده است. برای اطمینان از تکثیر در ست قطعه مورد نظر، محصول PCR بر روی ژل آگارز ۱/۸ درصد بارگذاری و تعیین کیفیت گردید.

## یافته‌ها

***آنالیز آماری نتایج:*** با استفاده از آزمون $\chi 2$ و نرم افزار آماری SPSS ورژن ۲۰,۰، تفاوت های معناداری تعیین شد. داده‌ها از نظر مقدار $p < ۰/۰۵$ از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شد . OR و ٪۹۵ CI ها با استفاده از آزمون مجذور کای برای تعیین تنوع ژنتیکی در گروه‌های افرادی با فقر آهن و سالم محاسبه شد.

***نتایج توزیع پلی‌مورفیسم rs2111833*** نتایج در جدول ۳ آمده است. رده سنی هر دو گروه ۶ الی ۲۸ سال و نسبت پسر و دختر در هر دو گروه برابر بود. همچنین دو گروه سالم و کنترل از لحاظ جنسیتی و قومی با هم مطابقت دا شتند. فراوانی آللی GG ، AG و AA در کل شرکت کنندگان بترتیب ۴۵، ۲۲ و ۳۳ درصد بود. از این میزان سهم افرادی با نقص آهن و سالم برای هر ۳ ترادف آللی به ترتیب۴۷ و ۴۴ در صد، ۲۳ و ۲۱ درصد و ۳۰ و ۳۵ درصد بود. همچنین از مجموع۱۸۲ آلل، ۱۰۲ آلل معادل ۵۶ درصد آللها G و ۸۰ آلل معادل ۴۴ درصد آلل A بود. سهم آلل G در افرادی با نقص آهن و گروه کنترل به ترتیب ۵۸ و ۵۴ درصد و سهم آلل A ۴۲ و ۴۶ درصد بود.

همچنین تعادل هاردی واینبرگ و هتروزیگوسیتی نیز برای دو گروه مورد بررسی قرار گرفت. آزمون هاردی-وینبرگ نشان داد که جمعیت مورد ارز یابی متعادل است و تفاوت معنی داری بین افرادی با نقص آهن و افراد کنترل وجود داشت (جدول ۴) (P =۰/۰۰۰).

با توجه به نتایج جدول ۵ تمام مدل‌های ممکن هم بارز، بارز، مغلوب و فوق بارز بررسی شد و در تمام موارد میزان Pv بزرگ تر از ۰/۰۵ بود که نشان از عدم ارتباط این پلی مورفیسم با فقر آهن در جمعیت مورد بررسی داشت (جدول ۵).

از ۹۱ شرکت کننده ۴۸ نفر سالم بودند و همگی سطح هموگلوبین طبیعی داشتند. از ۴۳ نفر، همگی فقر آهن داشتند ولی همگی کم خونی نداشتند. ۲۸ نفر از آن‌ها هم هموگلوبولین کمتر ۱۲ گرم بر دسی لیتر و هم فریتین کمتر از ۱۵ نانو گرم بر میلی لیترداشتند ولی در ۱۷ نفر هموگلوبولین بیشتر از ۱۲ گرم بر دسی لیتر و فریتین کمتر از ۱۵ نانو گرم بر میلی لیتر بود. لذا، تعداد کل افرادی با هموگلوبین طبیعی (٪۶۹)۶۳ نفر بود. توزیع پلی مورفیسم rs2111833 برای ا ندکس های خونی هموگلوبین، آهن، فریتین، RBC، WBCها و پلاکت ها مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نتایج این بررسی در جدول ۶ مشاهده می‌شود. در این بررسی هیچ ارتباط معنی‌داری بین این پلی مورفیسم و



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-06-29 ]

**جدول ۳-** توزیع آللی پلی مورفیسم rs2111833 در دو گروه افرادی با فقر آهن و سالم مورد بررسی

| پلی مورفیسم rs ۲۱۱۱۸۳۳ | (٪) کل شرکت کنندگان ۹۱ (۱۰۰) | (٪) افرادی با فقر آهن ۴۳(۴۷/۲۵) | (٪) کنترل ۴۸ (۵۲/۷۵) |
|---|---|---|---|
| GG | ۴۱ (۴۵) | ۲۰(۴۷) | ۲۱(۴۴) |
| GA | ۲۰ (۲۲) | ۱۰(۲۳) | ۱۰(۲۱) |
| AA | ۳۰ (۳۳) | ۱۳(۳۰) | ۱۷(۳۵) |
| آلل ها | | | |
| G | ۱۰۲ (۵۶) | ۵۰(۵۸) | ۵۲(۵۴) |
| A | ۸۰ (۴۴) | ۳۶(۴۲) | ۴۴ (۴۶) |

**جدول ۴-** مطالعه تعادل هاردی وایتبرگ و هتروزیگوسی برای دو گروه افرادی با فقر آهن و سالم مورد بررسی

| | N11 | N12 | N22 | N1 | N2 | P-value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| All subjects | ۴۱ | ۲۰ | ۳۰ | ۱۰۲ | ۸۰ | <۰/۰۰۰۱ |
| Status=Case | ۲۰ | ۱۰ | ۱۳ | ۵۰ | ۳۶ | ۰/۰۰۰۶۱ |
| Status=Control | ۲۱ | ۱۰ | ۱۷ | ۵۲ | ۴۴ | <۰/۰۰۰۱ |

**جدول ۵-** ارتباط بین پلی مورفیسم rs2111833 و شرایط فقر آهن، در شش مدل مختلف

| مدل | توزیع آللی | افرادی با نقص آهن | کنترل | توزیع آللی | P-value |
|---|---|---|---|---|---|
| هم بارز | *G/G* | ۲۰(۴۵/۶٪) | ۱۷(۳۵/۴٪) | ۱ | ۰/۸۷ |
| | *G/A* | ۱۰(۲۳/۳٪) | ۱۰(۲۰,۸٪) | ۰/۹۵( ۰/۳۳ – ۲/۷۷) | |
| | *A/A* | ۱۳(۳۰/۲٪) | ۲۱(۴۳/۸٪) | ۱/۲۵(۰/۴۸ –۳/۲۱) | |
| بارز | *G/G* | ۲۰(۴۶/۵٪) | ۱۷(۳۵/۴٪) | ۱ | ۰/۶ |
| | *GA + AA* | ۲۳(۵۳/۵٪) | ۲۷(۵۶/۲٪) | ۱/۲۷(۰/۵۳ – ۳/۵۰) | |
| مغلوب | *GG + GA* | ۳۰(۶۹/۸٪) | ۳۱(۶۴/۶٪) | ۱ | ۰/۷۹ |
| | *A/A* | ۱۳(۳۰,۲٪) | ۲۱(۴۳/۸٪) | ۱/۱۲(۰/۴۹ – ۲/۶۵) | |
| فوق بارز | *G/G-A/A* | ۳۳(۷۶/۷٪) | ۳۸(۷۹/۲٪) | ۱ | ۰/۷۸ |
| | *G/A* | ۱۰(۲۳,۳٪) | ۱۰(۲۰/۸) | ۰/۸۷(۰/۳۲ – ۲/۳۴) | |
| ورود به سیستم افزودنی | - | | - | ۱/۱۱(۰/۶۹ – ۱/۷۸) | ۰/۶۷ |

**جدول ۶-** توزیع آللی پلی مورفیسم rs2111833 با توجه به اندکس‌های خونی در کل شرکت کنندگان

| اندکس‌های خونی | N=91 | n(%) | AA(۳۰) | GA(۲۰) | GG(۴۱) | P value |
|---|---|---|---|---|---|---|
| هموگلوبین | نرمال | ۶۳(۶۹) | ۲۴ | ۱۸ | ۲۱ | ۰,۱۶۹ |
| | غیر نرمال | ۲۸(۳۱) | ۶ | ۲ | ۲۰ | |
| آهن | نرمال | ۳۷(۴۱) | ۱۸ | ۶ | ۱۳ | ۰,۹۶۸ |
| | غیر نرمال | ۵۴(۵۹) | ۱۲ | ۱۴ | ۲۸ | |
| فریتین | نرمال | ۴۵(۵۱) | ۱۵ | ۸ | ۲۲ | ۰,۴۵۸ |
| | غیر نرمال | ۴۶(۴۹) | ۱۵ | ۱۲ | ۱۹ | |
| گلبول‌های قرمز | نرمال | ۷۶(۸۳) | ۱۵ | ۱۵ | ۲۷ | ۰,۳۸۷ |
| | غیر نرمال | ۱۵(۱۷) | ۱۵ | ۵ | ۱۴ | |
| گلبول‌های سفید | نرمال | ۷۵(۸۲) | ۱۴ | ۱۶ | ۲۲ | ۰,۴۲۶ |
| | غیر نرمال | ۱۶(۱۸) | ۱۶ | ۴ | ۱۹ | |
| پلاکت‌ها | نرمال | ۸۴(۹۲) | ۲۸ | ۱۹ | ۳۷ | ۰,۸۱۷ |
| | غیر نرمال | ۷(۸) | ۲ | ۱ | ۴ | |

پارامترهای بالینی هموگلوبین، آهن، فریتین، RBCها، WBCها و پلاکت‌ها مشاهده نشد.



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-06-29 ]

## بحث

آهن یک ماده معدنی ضروری برای زندگی است و تقریباً هر سازمان زنده‌ای به آهن نیاز دارد. در انسان، این ترکیب شیمیایی برای بسیاری از عملکردهای متابولیکی حیاتی است و برای سلامت پوست، ناخن‌ها، موها و گلبول‌های قرمز بدن مهم است. با این حال، کاهش سطح آهن در بدن باعث بیماری به نام فقر آهن می‌شود و می‌تواند منجر به کم خونی شود که آنمی فقر آهن نامیده می‌شود (۳۱). سازمان بهداشت جهانی گزارش داده، آنمی فقر آهن؛ ۲۷۳۰۰۰ مرگ را در سراسر جهان به خود اختصاص داده است (۳۲). شیوع بالای این آنمی در میان افرادی که رژیم غذایی ضعیفی دارند، به ویژه در دانشجویان دختر که صبحانه را حذف می کنند، آشکار شده است (۳۴ و ۳۳).

به طور واضح، عوامل ژنتیکی یک عامل اساسی آنمی فقر آهن است (۹). چندین مطالعه نشان داده است که rs ۲۱۱۱۸۳۳ با کاهش سطح آهن و هموگلوبین همراه هستند و با خطر آنمی فقر آهن ارتباط دارد (۳۵). مکانیسم متابولیکی ژن *TMPRSS6* طبیعی و اینکه چگونه ژن *TMPRSS6* جهش یافته منجر به آنمی فقر آهن می شود، مهم است. هپسیدین نقشی اساسی در تنظیم متابولیسم آهن دارد و میزان آهن در گردش خون را کاهش می دهد. در سال ۲۰۰۸ ، فین برگ و همکارانش دلایل افزایش سطح هپسیدین را توضیح دادند. آن ها دریافتند که به طور معمول *TMPRSS6* پروتئین های موجود در سلول های کبدی را برای تولید و ترشح هپسیدین اصلاح می کند. بر این اساس، *TMPRSS6*جهش یافته تنظیم کننده ای منفی برای رونویسی هپسیدین است (۹)، باعث کم خونی به دلیل نقص در جذب آهن در رژیم غذایی است.

نتایج این بررسی که افرادی با فقرآهن۴۷/۲۵ و افراد سالم ۵۲/۷۵ در صد شرکت کنندگان را تشکیل دادند، نشان داد در مجموع فراوانی آللی GG، AG و AA در کل شرکت کنندگان به ترتیب ۴۵، ۲۲ و ۳۳ درصد بود. از این میزان سهم افرادی با فقر آهن و سالم برای ۳ ترادف آللی به ترتیب۴۷ و ۴۴ در صد، ۲۳ و ۲۱ در صد و ۳۰ و ۳۵ درصد بود. همچنین از مجموع ۲۰۰ آلل، ۱۲۰ آلل معادل ۵۶ درصد آلل ها G و ۸۰ آلل معادل ۴۴ درصد آلل A بود. سهم آلل G در افرادی با فقر آهن و گروه کنترل به ترتیب ۵۸ و ۵۴ در صد و سهم آللA ۴۲ و ۴۶ درصد بود (جدول ۳). همچنین آزمون هاردی-وینبرگ نشان داد که جمعیت مورد ارزیابی در این تجزیه و تحلیل متعادل است (جدول ۴). هتروزیگو سیتی برای یک جایگاه ژنی به صورت فراوانی افراد هتروزیگوس برای آن جایگاه نسبت به کل افراد جمعیت تعریف می شود. یک جایگاه ژنی اگرهتروزیگو سیتی آن بیشتر از ۰/۱ با شد چند شکل بوده و اگر این مقدار بیش از ۰/۷ باشد، به شدت چند شکل است. بر اساس نتایج این مطالعه دیده شد که اختلاف بین هتروزیگوسیتی مشاهده شده و مورد انتظار در مورد پلی مورفیسم بررسی شده کمتر از ۰/۱ می‌باشد بنابراین جایگاه ژنی این مطالعه چند شکل نیست. همچنین تمام مدل‌های ممکن هم بارز، بارز، مغلوب و فوق بارز بررسی شد و در تمام موارد میزان Pv بزرگ تر از ۰/۰۵ بود که نشان از عدم وابستگی این پلی مورفیسم با آنمی فقر آهن در جمعیت مورد بررسی داشت (جدول ۵ ).

سیلوستری و همکارانش در سال ۲۰۰۹ ارتباط جهش‌های *TMPRSS6* را با کم خونی ضعف آهن گزارش کردند (۱۵). به علاوه چندین مطالعه مرتبط با ژنوم چندین پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (SNP) را در *TMPRSS6* شناسایی کرده‌اند که از نظر آهن تأثیر دارند.

پیش از این، فینبرگ و همکاران در سال ۲۰۰۸ چندین پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی (Single nucleotide polymorphism(SNP) مرتبط باکم خونی فقر آهن را گزارش کردند؛ از جمله rs ۸۶۹۳۲۰۷۲۴، rs ۷۶۷۰۹۴۱۲۹، rs ۷۸۶۲۰۵۰۵۹، rs ۱۳۷۸۵۳۱۲۰ وrs ۱۳۷۸۵۳۱۱۹. چندین مطالعه نشان داده است که rs ۲۱۱۱۸۳۳ با کاهش سطح آهن و هموگلوبین همراه هستند و با خطر آنمی فقر آهن ارتباط دارد (۳۵،۳۶،۳۷).

جیچوهی و همکاران در سال ۲۰۱۵ برخی از تغییرات در فرکانس های جزئی آلل های rs ۲۱۱۱۸۳۳ را در



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-06-29 ]

جمعیت‌های آسیایی در مقایسه با جمعیت قفقاز شناسایی کردند (۳۷) که یافته‌های مطالعه حاضر با یافته‌های آن‌ها مطابقت داشت.

برخی از محدودیت‌ها در این مطالعه وجود داشت، مانند تعداد ناکافی کل شرکت کنندگان. با این حال، این نتایج می‌تواند درک ما از نقش ژنتیک، به طور خاص SNPها، در افزایش حساسیت به انواع مختلف بیماری را افزایش دهد.

کم خونی همچنان به عنوان یک مشکل بهداشتی جهانی گسترده و قابل توجه باقی مانده است که باید به طور کافی مورد بررسی قرار گیرد. اگرچه فقر آهن در اکثرمناطق دلیل اصلی کم خونی است، اما تحقیق های اخیر نشان

می دهد که علت کم خونی پیچیده و مختص به هر منطقه ای است. برای درک بیشتر چگونگی کمک به دلایل اصلی کم خونی، از جمله فقر آهن و سایر کمبودهای تغذیه‌ای، بیماری‌ها و اختلالات Hb ، در کم خونی لازم است تلاش شود تا مداخلات مناسب در شرایط خاص قابل اجرا باشد.

## نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که پلی‌مورفیسم rs2111833 با کمبود آهن در جمعیت مورد مطالعه ارتباط معنی‌داری ندارد. علاوه بر این، هیچ ارتباط معنی‌داری بین rs2111833 و پارامترهای بالینی هموگلوبین، آهن، فریتین، پلاکت‌ها، گلبول‌های قرمز و WBC مشاهده نشد. لذا، مطالعات بیشتری در زمینه افرادی با فقر آهن جهت شناسایی هاپلوتیپ های بالقوه و چند شکلی های مسئول پاسخ کم به درمان خوراکی آهن ضروری است و این امر ممکن است برای برنامه ریزی یک مکمل صحیح آهن مفید باشد.

## تقدیر و تشکر

مقاله حاضر منتج از پایان نامه دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج می‌باشد، بدین وسیله نویسندگان از کلیه افراد شرکت کننده در این مطالعه شرکت نموده اند.

## ملاحظات اخلاقی

پروتکل این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج به شماره مرجع IR.IAU.SDJ.REC.1400.050 تایید شده است.

## References

1. Beutler E. Hepcidin mimetics from microorganisms? A possible explanation for the effect of helicobacter pylori on iron homeostasis. Blood Cells Mol Dis. 2007;38:54–55.
2. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: Molecular control of mammalian iron metabolism. Cell. 2004; 117:285–297.
3. Britton RS, Leicester KL, Bacon BR. Iron toxicity and chelation therapy. Int J Hematol. 2002;7:219–228.
4. Rabindrakumar MSK, Pujitha Wickramasinghe V, Gooneratne L, Arambepola C, Senanayake H, Thoradeniya T. The role of haematological indices in predicting early iron deficiency among pregnant women in an urban area of Sri Lanka. BMC Hematol. 2018;18:37.
5. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. Science. 2004;306:2090–2093.
6. Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of mammalian iron metabolism. Cell. 2010;142:24–38.
7. Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, Xia Y, Sidis Y, Samad TA, et al. Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. Nat Genet. 2006;38:531–539.
8. Du X, She E, Gelbart T, Truksa J, Lee P, Xia Y, et al. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. Science. 2008;320:1088–1092.
9. Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, Aydinok Y, Pearson HA, Hartman KR, et al. Mutations in TMPRSS6 cause iron-refractory iron deficiency anemia (IRIDA). Nat Genet. 2008;40:569–571.
10. Velasco G, Cal S, Quesada V, Sánchez LM, López-Otín C. Matriptase- 2, a membrane-bound mosaic serine proteinase predominantly expressed in human liver and showing degrading activity against extracellular matrix proteins. J Biol Chem. 2002;277:37637–37646.
11. Silvestri L, Pagani A, Nai A, Domenico ID, Kaplan J, Camaschella C. The serine protease matriptase-2 (TMPRSS6) inhibits hepcidin activation



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-06-29 ]

by cleaving membrane hemojuvelin. Cell Metab. 2008;8:502–511.

12. Finberg KE, Whittlesey RL, Fleming MD, Andrews NC. Down-regulation of bmp/smad signaling by Tmprss6 is required for maintenance of systemic iron homeostasis. Blood. 2010;115:3817–3826.

13. Melis MA, Cau M, Congiu R, Sole G, Barella S, Cao A, et al. A mutation in the TMPRSS6 gene, encoding a transmembrane serine protease that suppresses hepcidin production, in familial iron deficiency anemia refractory to oral iron. Haematologica. 2008;93:1473–1479.

14. Guillem F, Kannengiesser C, Oudin C, Lenoir A, Matak P, Donadieu J, et al. Inactive matriptase-2 mutants found in IRIDA patients still repress hepcidin in a transfection assay despite having lost their serine protease activity. Hum Mutat. 2012;33:1388–1396.

15. Silvestri L, Guillem F, Pagani A, Nai A, Oudin C, Silva M, et al. Molecular mechanisms of the defective hepcidin inhibition in TMPRSS6 mutations associated with iron-refractory iron de- ficiency anemia. Blood. 2009;113(22):5605–8.

16. Ramsay AJ, Quesada V, Sanchez M, Garabaya C, Sardà MP, Baiget M, et al. Matriptase-2 mutations in iron-refractory iron deficiency anemia patients provide new insights into protease activation mechanisms. Hum Mol Genet. 2009;18:3673–3683.

17. De Falco L, Totaro F, Nai A, , Girelli D, Silvestri L, Piscopo C, et al. Novel TMPRSS6 mutations associated with ironrefractory iron deficiency anemia (IRIDA). Hum Mutat. 2010;31:1390–1405.

18. Yilmaz-Keskin E, Sal E, de Falco L, Bruno M, Iolascon A, Koçak U, et al. Is the acronym IRIDA acceptable for slow responders to iron in the presence of TMPRSS6 mutations? Turk J Pediatr. 2013;55:479–484.

19. De Falco L, Sanchez M, Silvestri L, Kannengiesser C, Muckenthaler MU, Iolascon A, et al. Iron refractory iron deficiency anemia. Haematologica. 2013;98:845–853

20. An P, Wu Q, Wang H, Guan Y, Mu M, Liao Y, et al. TMPRSS6, but not TF, TFR2 or BMP2 variants are associated with increased risk of iron-deficiency anemia. Hum Mol Genet. 2012;21:2124–2131.

21. Benyamin B, Ferreira MA, Willemsen G, Gordon S, P S Middelberg R, P McEvoy B, et al. Common variants in TMPRSS6 are associated with iron status and erythrocyte volume. Nat Genet. 2009;41:1173–1175.

22. Tanaka T, Roy CN, Yao W, Matteini A, D Semba R, Arking D, et al. A genomewide association analysis of serum iron concentrations. Blood. 2010;115:94–96.

23. Traglia M, Girelli D, Biino G, Campostrini N, Corbella M, Sala C, et al. Association of HFE and TMPRSS6 genetic variants with iron and erythrocyte parameters is only in part dependent on serum hepcidin concentrations. J Med Genet. 2011;48:629–634.

24. Soranzo N, Sanna S, Wheeler E, Gieger C, Radke D, Dupuis J, et al. Common variants at 10 genomic loci influence hemoglobin A1(C) levels via glycemic and nonglycemic pathways. Diabetes. 2010;59:3229–3239.

25. Oexle K, Ried JS, Hicks AA, Tanaka T, Hayward C, Bruegel M, et al. Novel association to the proprotein convertase PCSK7 gene locus revealed by analysing soluble transferrin receptor (sTfR) levels. Hum Mol Genet. 2011;20:1042–1047.

26. Pellegrino RM, Coutinho M, D'Ascola D, M Lopes M, Palmieri A, Carnuccio F, et al. Two novel mutations in the tmprss6 gene associated with iron-refractory iron-deficiency anaemia (irida) and partial expression in the heterozygous form. Br J Haematol. 2012;158:668–672.

27. Chambers JC, Zhang W, Li Y, Sehmi J, N Wass M, Zabaneh D, et al. Genomewide association study identifies variants in TMPRSS6 associated with hemoglobin levels. Nat Genet. 2009;41:1170–1172.

28. Beutler E, Van Geet C, te Loo DM, Crain K, Truksa J, et al. Polymorphisms and mutations of human TMPRSS6 in iron deficiency anemia. Blood Cells Mol Dis. 2010;44:16–21.

29. Delbini P, Vaja V, Graziadei G, Lorena D, Isabella N, Chiara R, et al. Genetic variability of TMPRSS6 and its association with iron deficiency anaemia. Br J Haematol. 2010;151:281–284.

30. Karakochuk CD, Hess SY, Moorthy D, Namaste S, Parker ME, Rappaport AI, et al. Hemoglobin MEasurement (HEME) Working Group. Measurement and interpretation of hemoglobin concentration in clinical and field settings: a narrative review. Ann N Y Acad Sci. 2019;1450(1):126-146

31. Abdalla Sana E, Abdelgader Enaam A, Diab Tayseer A, Omer Ilham M, Kordofani AA. Iron deficiency anaemia in pregnancy and the new born child. Merit Res J Microbiol Biol Sci. 2013;1(2):021-029.

32. Pasricha SR, Drakesmith H, Black J, Hipgrave D, Biggs BA. Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries. Blood. 2013;121 (14):2607–2617.

33. Hassan NN. The prevalence of iron deficiency anemia in a Saudi university stu- dents. J Microsc Ultrastruct. 2015;3(1):25–28.

34. Shill KB, Karmakar P, Kibria MG, Das A, Rahman MA, Hossain MS, et al. Prevalence of iron-deficiency anaemia among university students in Noakhali region, Bangladesh. J Health Popul Nutr. 2014;32(1):103–110.

35. Gichohi-Wainaina WN, Towers GW, Swinkels DW, Zimmermann MB, Feskens EJ. Melse-Boonstra A. Inter-ethnic differences in genetic variants within the transmembrane protease, serine 6 (TMPRSS6) gene associated with iron status in- dicators: a



[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-06-29 ]

systematic review with meta-analyses. Genes Nutr. 2015;10(1):442.

36. Danquah I, Gahutu JB, Zeile I, Musemakweri A, Mockenhaupt FP. Anaemia, iron deficiency and a common polymorphism of iron-regulation, TMPRSS6 rs855791, in Rwandan children. Trop Med Int Health. 2014;19(1):117–122.

37. Pelusi S, Girelli D, Rametta R, Campostrini N, Alfieri C, Traglia M. et al. The A736V TMPRSS6 polymorphism in- fluences hepcidin and iron metabolism in chronic hemodialysis patients: TMPRSS6 and hepcidin in hemodialysis. BMC Nephrol. 2013;14:48.

[ Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-06-29 ]