

**AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI**

*Əlyazması hüququnda*

**AZƏRBAYCANDA TALASSEMİYA VƏ DİGƏR  
HEMOQLOBİNOPATİYALARA SƏBƏB OLAN  
MUTASİYALARIN YAYILMA TEZLİYİ VƏ  
PRENATAL DİAQNOSTİKASI**

İxtisas: 2409.01 Genetika

Elm sahəsi: Tibb

İddiaçı: **Günay Zirəddin qızı Əliyeva**

Fəlsəfə doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün  
təqdim edilmiş dissertasiyanın

**AVTOREFERATI**

**Bakı – 2024**

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Səhiyyə Nazirliyi Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzində yerinə yetirilmişdir.

**Elmi Rəhbər:**

Tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent  
**Çingiz Daşdəmir oğlu Əsədov**

**Elmi Məsləhətçi:**

Biologiya elmləri doktoru, professor  
**Ellada Mirəli qızı Axundova**

**Rəsmi Opponentlər:**

REA-nın müxbir üzvü, tibb elmləri  
doktoru, professor  
**Rəna Əbülfəz qızı Zinçenko**

Prof. dr. **Volkan Necati oğlu Baltacı**

Biologiya elmləri doktoru, professor  
**Ramiz Tağı oğlu Əliyev**

Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının  
Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən BFD 4.27  
Birdəfəlik Dissertasiya şurası

Dissertasiya Şurasının sədri:

AMEA-nın müxbir üzvü,  
tibb elmləri doktoru, professor  
**Elmar Mustafa oğlu Qasimov**

Dissertasiya Şurasının elmi katibi:

tibb üzrə fəlsəfə doktoru, dosent  
**Elnur Elman oğlu İbrahimov**

Elmi seminarın sədri:

biologiya elmləri doktoru, dosent  
**Günay Hafiz qızı Əkbərova-Ben-Tzvi**

## İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

### Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi.

Hemoqlobinopatiyalar dünyada ən geniş yayılmış autosom resessiv tək gen xəstəlikləridir.<sup>1</sup> Onlar hemoqlobinin tərkib hissəsi olan qlöbin zülallarını kodlaşdıran genlərdə rast gəlinən mutasiyalar nəticəsində meydana gəlir.<sup>2</sup> Bu mutasiyalar müvafiq genlər üzərində yerləşmə mexanizmindən asılı olaraq qlöbin zəncirinin sintezini azalda bilər və ya anomal zəncirin sintezinə gətirib çıxara bilər. Birinci halda talassemiyalar, ikinci halda isə hemoqlobinin struktur variantları meydana gəlir. Autosom resessiv yolla ötürüldüklərinə görə, yalnız homoziqot və ya genetik kompond vəziyyətlərdə klinik əhəmiyyətli fenotip meydana gəlir. Heteroziqot daşıyıcılar isə asimptomatikdirlər və ancaq hematoloji göstəricilərində cüzi dəyişikliklər müşahidə edilir ki, bu da onların identifikasiyasına imkan verir.<sup>3-4</sup> Talassemiyalar regional spesifikdirlər və hər bir populyasiyanın xarakterik mutasiya spektri var.<sup>5</sup> Talassemiyaların geniş yayıldığı populyasiyalarda xarakterik mutasiya spektrinin və mutasiyaların yayılma tezliyinin öyrənilməsi elmi və klinik-diaqnostik əhəmiyyət daşıyır. Talassemiyalar yüksək molekulyar heterogenliyə malikdirlər və bu gün talassemiyaya səbəb olan 500-dən artıq mutasiya məlumdur.<sup>6</sup>

---

<sup>1</sup> Modell, B., Darlison, M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. // Bulletin of the World Health Organization, – 2008. 86 (6), – p. 480–487.

<sup>2</sup> Thein, S.L. Molecular basis of  $\beta$  thalassemia and potential therapeutic targets // Blood Cells, Molecules, and Diseases, – 2018. 70, – p. 54–65.

<sup>3</sup> Aliyeva, G., Asadov, C., Mammadova, T., et al. Thalassaemia in the laboratory: pearls, pitfalls, and promises // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), – 2018. 57 (2), – p. 165–174.

<sup>4</sup> Taher, A.T., Weatherall, D.J., Cappellini, M.D. Thalassaemia // The Lancet, – 2018. 391 (10116), – p. 155–167.

<sup>5</sup> Williams, T.N., Weatherall, D.J. World distribution, population genetics, and health burden of the hemoglobinopathies. // Cold Spring Harbor perspectives in medicine, – 2012. 2 (9), – p. a011692.

<sup>6</sup> Kountouris, P., Lederer, C.W., Fanis, P., et al. IthaGenes: Database for Haemoglobin Variations and Epidemiology // PLoS ONE, – 2014. 9 (7), – p. e103020.

Bu mutasiyalar müvafiq gen üzərindəki lokalizasiyasından, strukturundan və transkripsiya mexanizmindən asılı olaraq müxtəlif fenotipik təzahürə və klinik mənzərəyə malik ola bilər.<sup>7</sup> Məhz buna görə də, yerli populyasiya üçün xarakterik mutasiyaların öyrənilməsi müvafiq ölkədə talassemiya xəstəliyinə nəzarət proqramlarının təşkilində, xəstəliyin diaqnostikasında və optimal müalicə taktikasının seçilməsində çox vacibdir.

Hemoqlobin variantları əsasən qlobin zəncirinin amin turşu ardıcılığının dəyişilməsinə səbəb olan tək nukleotid polimorfizmləri, kiçik həcmli inzersiyalar, delesiyalar və ya bəzi hallarda 'fyujn genlərin' əmələ gəlməsi nəticəsində meydana gəlir. İlk kəşf olunan hemoqlobin variantları əlifba ardıcılığına əsasən hərflərlə adlandırılsa da, bu gün artıq onların 700-dən çox növü məlumdur və hal-hazırda onlar artıq ilk dəfə aşkar olunduğu yerin adı ilə adlandırılırlar.

Hemoqlobin variantları bir-biri ilə və ya müxtəlif talassemik mutasiyalarla yanaşı ötürülə bilər ki, bu da onların fenotipik təzahürünün və klinik mənzərəsinin yüksək heterogenliyinə gətirib çıxarır. Məhz buna görə də, yerli populyasiya üçün xarakterik hemoqlobin variantlarının heteroziqot, homoziqot və talassemik mutasiyalarla kompond formalarının genotip-fenotip korrelyasiyasının tədqiqi diaqnostik və terapevtik əhəmiyyət daşıyır.

Profilaktik məqsədlərlə klinik əhəmiyyətli hemoqlobinopatiyaların geniş yayıldığı ərazilərdə dövlət tərəfindən tənzimlənən kütləvi skrininglər tətbiq olunur.<sup>8</sup> Bu skrininglərin obyektinə ya yenidoğulmuşlar, ya da hamiləlik baş tuta biləcək potensial cütlüklərdir. Yenidoğulmuşların skrinqi xəstə uşaqların vaxtında aşkarlanıb müvafiq müalicə ilə təmin olunmasını təşkil etməkdən ibarət olduğu halda, cütlükərin skrinqi daha radikal üsul olub, xəstə uşağın doğulmasının qarşısını alaraq məsələni kökündən həll edir. Belə ki, hər ikisi daşıyıcı olaraq aşkarlanmış cütlüklər

---

<sup>7</sup> Thein, S.L. The Molecular Basis of  $\beta$ -Thalassemia // Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, – 2013. 3 (5), – p. a011700.

<sup>8</sup> Cao, A., Kan, Y.W. The prevention of thalassemia // Cold Spring Harbor perspectives in medicine, – 2013. 3 (2), – p. a011775.

genetik konsultasiya və hamiləliyin müvafiq həftəsində prenatal diaqnostikaya cəlb edilərək, dölün genotipinin hamiləliyin ikinci trimestrində müəyyən edilməsinə və hər iki valideynin razılığı əsasında xəstə döl aşkarlanmış hamiləliklərin sonlandırılmasına imkan verir.<sup>9</sup>

Ölkəmizdə də 2015-ci ildən etibarən “Talassemiya ilə mübarizəyə dair 2015-2020-ci illər üçün Dövlət Proqramı” çərçivəsində hər iki fərdi daşıyıcı olan potensial risk daşıyan cütlüklər genetik konsultasiya olunub və onların hər növbəti hamiləliyinə prenatal diaqnostika tətbiq olunmuşdur. Dövlət nəzarəti altında kütləvi şəkildə tətbiq olunan praktikanın nəticələrinin təhlili Azərbaycanda prenatal diaqnostikanın talassemianın profilaktikasında nə dərəcədə effektiv olmasını aşkar etməyə imkan verəcəkdir.

**Tədqiqatın obyektı və predmeti.** Tədqiqatın obyektı Elmi Tədqiqat Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunun Eritronun İrsi Patologiyası Laboratoriyasına və Talassemianın Profilaktikası Şöbəsinə müayinə üçün müraciət edən 1719 nəfər hemoqlobinopatiyanın müxtəlif növlərinin daşıyıcıları olmuşdur. Tədqiqat qrupundan əlavə 100 nəfərdən ibarət kontrol qrupu təşkil olunmuşdur. Bu 1719 tədqiqat iştirakçısı öz növbəsində 4 qrupa stratifikasiya olunmuşdur:  $\beta$ -talassemiya daşıyıcılarından ibarət 1-ci tədqiqat qrupu ( $n=1413$ ),  $\beta$ -talassemiya xəstələrindən ibarət 2-ci tədqiqat qrupu ( $n=42$ ),  $\alpha$ -talassemiya xəstə və daşıyıcılarından ibarət 3-cü tədqiqat qrupu ( $n=96$ ), və variant hemoqlobin fraksiyası aşkar edilmiş 4-cü tədqiqat qrupu ( $n=168$ ). Tədqiqat iştirakçılarının hər birində molekulyar-genetik üsullarla müvafiq qlobin geni mutasiyaları müəyyən edilmiş və bu mutasiyaların fenotipik təzahürü öyrənilmişdir.

**Tədqiqatın məqsədi.** Azərbaycanda talassemiya və digər hemoqlobinopatiyalara səbəb olan mutasiyaların aşkarlanması və onların respublikanın bütün regionları ilə coğrafi assosiasiyasının müəyyən edilməsi, həmçinin Azərbaycanda talassemianın

---

<sup>9</sup> Angastiniotis, M.A., Hadjiminias, M.G. Pevention of Thalassaemia in Cyprus // The Lancet, – 1981. 317 (8216), – p. 369–371.

profilaktikasında prenatal diaqnostikanın effektivliyinin öyrənilməsidir.

### **Tədqiqatın vəzifələri:**

1. Azərbaycanda yalnız populyasion skrining yolu ilə aşkarlanmış daşıyıcılardan ibarət qrupda  $\beta$ -talassemiyaya səbəb olan mutasiyaların geniş əhatəli spektrinin müəyyən edilməsi;
2. Azərbaycan populyasiyasında rast gəlinən  $\beta$ -talassemiya mutasiyalarının respublikanın bütün regionları ilə coğrafi və etnik assosiasiyasının tədqiqi;
3. Azərbaycan populyasiyasında  $\alpha$ -talassemiyanın mutasiya spektrinin müəyyən edilməsi və genotip-fenotip korrelyasiyasının tədqiqi;
4. Azərbaycan populyasiyasında rast gəlinən hemoqlobin variantlarına səbəb olan mutasiyaların təyini və bu variantların genotip-fenotip korrelyasiyasının tədqiqi;
5. Azərbaycanda talassemiyanın profilaktikası məqsədi ilə tətbiq olunan prenatal diaqnostikanın nəticələrinin retrospektiv təhlili və effektivliyinin öyrənilməsidir.

**Tədqiqatın metodları.** Nəticələrin əldə edilməsi üçün HPLC və kapilyar elektroforez biokimyəvi metodlarından, DNT-nin lütsatit absorpsiyasına əsaslanan ekstraksiyası, PZR, əks dot-blot hibridizasiya və sekvensləmə molekulyar-genetik metodlarından istifadə olunmuş, əldə edilən verilənlər Past3 statistik proqramı vasitəsilə emal edilmiş, coğrafi xəritələr QGIS 3.2 Bonn kartoqrafiya proqramı vasitəsilə tərtib edilmiş, illüstrasiyalar Inkscape vektor qrafik redaktoru vasitəsilə hazırlanmışdır.

### **Müdəfiyə çıxarılan əsas müddəalar.**

1. Azərbaycan populyasiyasında əvvəl məlum olmayan 3 yeni  $\beta$ -talassemiya mutasiyası aşkar edilmiş (-92 [C>T], Codon 15 [TGG>TAG] və IVS-II-848 [C>A]) və yerli əhali üçün unikal olan Codon 14 [+T] mutasiyasının fenotipik təzahürü təsvir edilmişdir.
2. Yalnız populyasion skrining yolu ilə aşkarlanmış  $\beta$ -talassemiya daşıyıcılarından ibarət tədqiqat qrupunun mutasiya spektrində

- əvvəlki qruplarla müqayisədə ağır fenotipik təzahürlü  $\beta^0$  mutasiyalar daha çox öz əksini tapmışdır.
3. B-talassemiya mutasiyalarının respublikanın bütün bölgələrində coğrafi paylanması tədqiq edilərək regionlar arasında molekulyar-genetik müxtəliflik aşkar edilmişdir.
  4. Azərbaycan populyasiyasında  $\alpha$ -talassemiyanın mutasiya spektri tədqiq edilərək 9 mutasiya aşkar edilmiş və spektrin 80%-nin yüngül klinik gedişli delesiyalardan ibarət olması müəyyən edilmişdir.
  5. Azərbaycan populyasiyasında klinik əhəmiyyətli variant hemoqlobinlərə səbəb olan 4  $\beta$ -qlobin mutasiyası aşkar edilmişdir: Codon 6 [A>T] HbS, Codon 121 [G>C] HbD Punjab, Codon 26 [G>A] HbE və Codon 6 [G>A] HbC.
  6. Hər ikisi klinik əhəmiyyətli hemoqlobinopatiyaların daşıyıcısı olan cütlüklərə prenatal diaqnostika və selektiv abortun tətbiqi yüksək profilaktik effektivlik göstərmişdir.

**Tədqiqatın elmi yeniliyi.** Azərbaycanda bugünədək  $\alpha$ -talassemiyanın molekulyar əsasları,  $\beta$ -talassemik mutasiyaların bütün ölkə ərazisində paylanması və yerli populyasiya üçün xarakterik olan hemoqlobin variantlarının genotip-fenotip korrelyasiyası daha öncə tədqiq olunmamış, dövlət proqramı çərçivəsində tətbiq olunan prenatal diaqnostika nəticələrinin effektivliyi əhatəli təhlil olunmamışdır. Buna görə də, tədqiqat işi orijinaldır.

**Tədqiqatın nəzəri və praktik əhəmiyyəti.** Tədqiqat nəticəsində yerli əhaliyə xarakterik hemoqlobinopatiya mutasiyaları aşkar olunaraq populyasiya-spesifik molekulyar-genetik diaqnostika alqoritmləri təklif olunmuşdur. Həmçinin, mutasiya spektrinin regional müxtəlifliyinin tədqiqi hər coğrafi bölgəyə uyğun optimal diaqnostik alqoritm tərtib edilməsinə imkan vermişdir. Aşkar edilən müxtəlif hemoqlobinopatiya genotiplərinin fenotipik təzahürlərinin tədqiqi, bundan sonra da müvafiq genotipli xəstələrə müalicə taktikası və transfuzion rejim təyin edərkən mühüm proqnostik əhəmiyyət daşıyacaqdır. Həmçinin, hər ikisi klinik əhəmiyyətli hemoqlobinopatiyaların daşıyıcısı olan cütlüklərə prenatal

diaqnostika və selektiv abortun tətbiqinin yüksək profilaktik effektivlik göstərdiyi müəyyən edilmişdir.

**Tədqiqatın tibb elminin problem planı ilə əlaqəsi.**

Dissertasiya işinin mövzusu Elmi Tədqiqat Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunun elmi-tədqiqat işlərinin tematik planının bir hissəsi olmuşdur (Dövlət qeydiyyat № 01144058).

**Dissertasiya işinin aprobasiyası və tətbiqi.** Dissertasiya işinin əsas müddəaları aşağıdakı elmi konfrans və tədbirlərdə məruzə edilmişdir:

- “14th International Conference on Thalassaemia and other Haemoglobinopathies” (*Thessaloniki, 2017*)
- “IX International Eurasian Hematology-Oncology Congress” (*Istanbul, 2018*)
- “World Immune Regulation Meeting XII” (*Davos, 2018*)
- “60th American Society of Hematology Annual Meeting” (*San Diego, 2018*)
- “Müasir Biologiyanın Aktual Problemləri elmi-praktik konfransı” (*Bakı, 2019*)
- “International Conference Erythropoiesis Control and Ineffective Erythropoiesis: from bench to bedside” (*Budapest, 2019*)
- “Human Genome and Health 2nd International Conference Translational Medicine in the Era of Omics” (*Tbilisi, 2019*)
- “1-ci Azərbaycan Beynəlxalq Hematologiya Mütəxəssisləri Konqresi” (*Bakı, 2019*)
- “ET Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunun 75 İllik Yubileyinə Həsr Olunmuş Hematologiyanın Aktual Problemləri Beynəlxalq Konfransı” (*Bakı, 2019*)
- “24th Congress of European Hematology Association” (*Amsterdam, 2019*)
- “International Society of Laboratory Hematology 2019 Conference” (*Vancouver, 2019*)
- “8th Sardinian International Summer School - From Genomic discoveries to therapeutic targets” (*Sardinia, 2019*)
- “10th Eurasian Hematology-Oncology Congress” (*Istanbul, 2019*)



Bunlardan 2 yerli konfransda panel çıxışı, 2 beynəlxalq konfransda oral, digərləri isə poster şəklində məruzə edilmişdir. İşin ilkin müzakirəsi Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzinin Elmi Şurasının iclasında aparılmışdır. Dissertasiya işinin elmi nəticələri və praktik tövsiyələri Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzi və Respublika Perinatal Mərkəzinin gündəlik klinik praktikasında geniş tətbiq edilir.

**Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı.** Tədqiqat Milli Hematologiya və Transfuziologiya Mərkəzində (*eo nom.* Elmi Tədqiqat Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutu) həyata keçirilmişdir.

**Dissertasiya işinin əsas nəticələrinin dərc olunması.** Tədqiqatın nəticələrinə dair cəmi 28 nəşr olmaqla 14 elmi məqalə və 14 tezis dərc olunmuşdur. 2 məqalə həmmüəllifsiz, 5 məqalə və 8 tezis isə iddiaçı 1-ci müəllif olmaqla dərc edilmişdir. Bunlardan 19-u beynəlxalq nəşrlərdə, 11-i Thomson Reuters İmpakt Faktorlu jurnallarda dərc edilmişdir. Müəllifin Scopus və Web of Science indeksləmə sistemlərində olan elmi işlərinə bugünədək yüzlərlə istinad olunmuş, h-indexi bugün üçün 5 olaraq müəyyən edilmişdir.

**Dissertasiyanın həcmi və strukturu.** Dissertasiya 178 A4 formatlı səhifədə yığılmış (199762 işarə), giriş (6 səh., 11166 işarə), ədəbiyyat icmalı (47 səh., 75987 işarə), material və metodlar (17 səh., 23541), tədqiqatın nəticələri (42 səh., 35093 işarə), yekun (17 səh., 34168 işarə), nəticələr və praktik tövsiyələr (4 səh., 5972 işarə) və ixtisarların siyahısından (2 səh., 1245 işarə) ibarətdir. Ədəbiyyat siyahısı cəmi 390 mənbəni (38 səh.) əhatə etmiş, dissertasiya 12 cədvəl və 28 şəkillə əyaniləşdirilmişdir.

## **TƏDQIQATIN MATERIAL VƏ METODLARI**

Tədqiqatın iştirakçıları Elmi Tədqiqat Hematologiya və Transfuziologiya İnstitutunun Eritronun İrsi Patologiyası Laboratoriyasına və Talassemianın Profilaktikası Şöbəsinə müayinə üçün müraciət edən şəxslər arasından seçilmişdir. Tədqiqat kontrol və tədqiqat qruplarından təşkil olunmuşdur (Şək. 1). Kontrol qrup heç bir

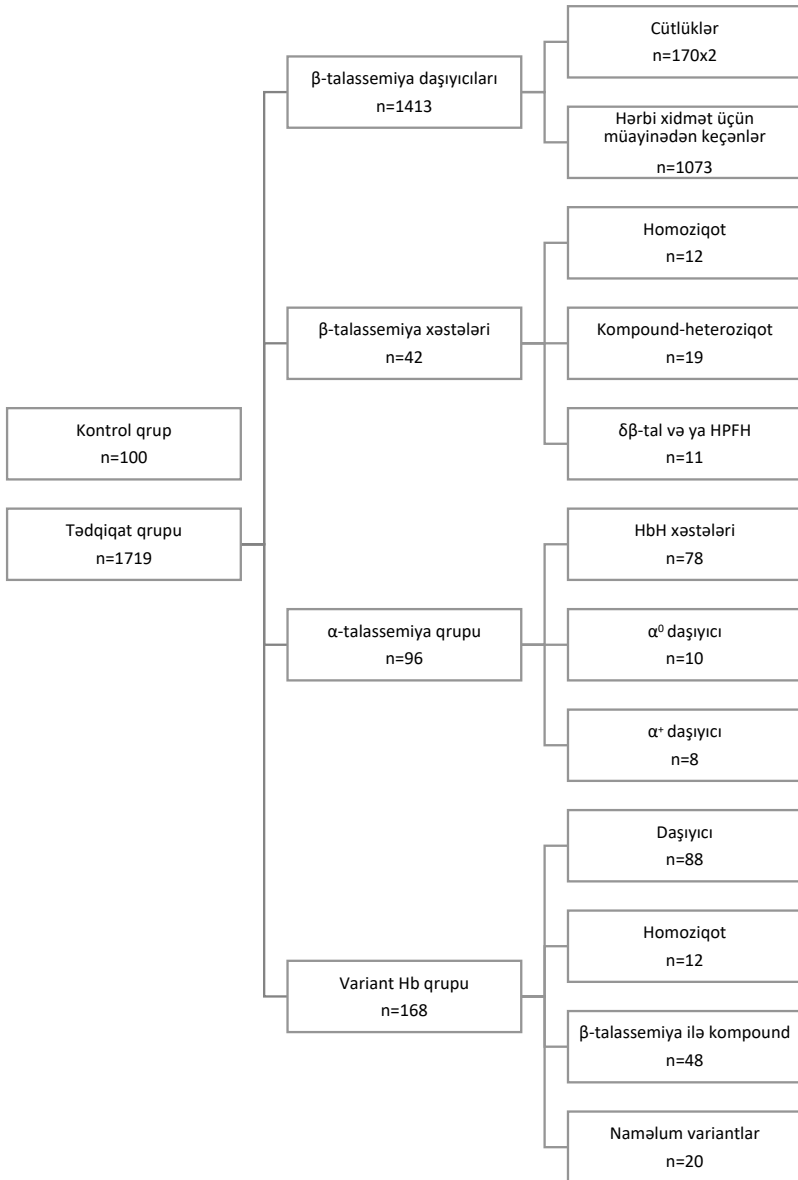
hemoqlobinopatiya aşkarlanmayan sağlam şəxslərdən ibarət olmuş, tədqiqat qrupu isə öz daxilində 4 qrupa stratifikasiya olunmuşdur (Şək. 1). B-talassemiya daşıyıcılarından ibarət 1-ci tədqiqat qrupuna  $HbA_2 > 3,4\%$  olan,  $\beta$ -talassemiya xəstələrindən ibarət 2-ci tədqiqat qrupuna  $HbF$  miqdarı  $> 8\%$  və ona müvafiq dərin anemiya müşahidə olunan,  $\alpha$ -talassemiya qrupuna (3-cü tədqiqat qrupu)  $HbH$  fraksiyası aşkarlanan və ya yanaşı  $\alpha$ -talassemiya daşıyıcılığı ehtimal olunan digər hallar, 4-cü tədqiqat qrupuna isə xromotoqrafik və elektroforetik metodlar vasitəsilə istənilən səviyyədə ayrılan anomal hemoqlobin fraksiyası aşkar edilən nümunələr daxil edilmişdir (Şək. 1).

1-ci tədqiqat qrupunun nümunələri rəsmi nikaha girən şəxslərin skrining müayinəsi və hərbi xidmətə çağırılan şəxslərin tibbi müayinəsi nəticəsində aşkarlanmış şəxslərdən təşkil olunmuşdur. Tədqiqatın aparıldığı müddət ərzində cəmi 1819 nümunə molekulyar-genetik müayinə olunaraq  $\alpha$  və  $\beta$ -qlobin gen mutasiyaları təyin olunmuşdur.

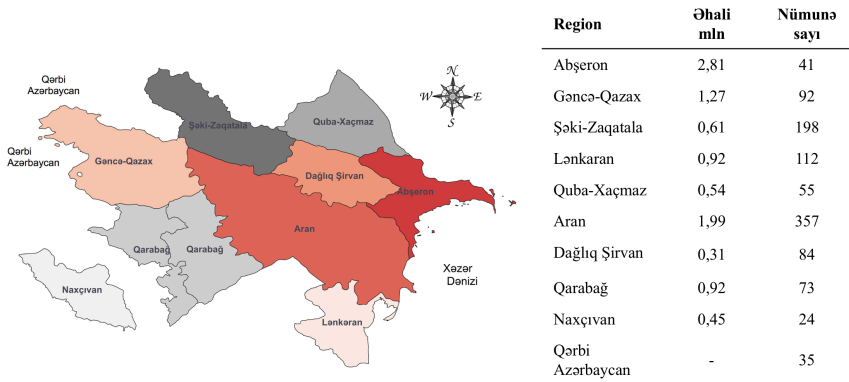
Nümunələrin toplanması zamanı tədqiqatın iştirakçılarının coğrafi mənşəyi barədə məlumat əldə olunmuş və buna əsasən  $\beta$ -talassemiya daşıyıcıları respublikanın iqtisadi rayonları əsasında tərtib olunmuş 10 qrupa stratifikasiya olunmuşdur – Abşeron, Gəncə-Qazax, Şəki-Zaqatala, Lənkəran, Quba-Xaçmaz, Aran, Dağlıq Şirvan, Qarabağ, Naxçıvan, və Qərbi Azərbaycan (Şək. 2).

Müvafiq qrupa daxil edilmiş iştirakçının hər iki valideyn xətti ən azı son iki nəsil həmin regionda məskunlaşmalı idi. Qarışıq mənşəli iştirakçılar coğrafi tədqiqata daxil edilməmiş və beləliklə, 1413  $\beta$ -talassemiya daşıyıcısından 1071-i şəkil 2-də göstəriləyi kimi mutasiyaların coğrafi assosiasiyası qrupları arasında paylanmışdır.

Müayinə üçün əsasən EDTA (etilendiamintetraasetat turşusu) tərkibli qan götürülmüş, qanın ümumi analizi və eritrosit indekslərinin təyini tam avtomat hematoloji analizator vasitəsilə həyata keçirilmiş (XT-2000i. Sysmex Corporation, Yaponiya),  $Hb$  fraksiyalarının təyini isə əsasən HPLC (Variant II. Bio-Rad, ABŞ) və bəzi hallarda kapilyar elektroforez (CAPILLARYS 2. Sebia, Fransa) və asetat-sellüloz elektroforez (Hospitex, İtaliya) metodları vasitəsilə aparılmışdır.



**Şəkil 1. Kontrol və tədqiqat qruplarının tərtibatı**



**Şəkil 2. Azərbaycanın coğrafi regionları əsasında tərtib olunmuş tədqiqat qrupları, əhali sayı və müvafiq qrupa allokasiya edilmiş nümunə sayı**

DNT ekstraksiyası lütsatit (lat. *silica*) absorbsiyasına əsasən aparılmış (ViennaLab Spin Micro DNA Extraction System:REF-2-020; QIAamp DNA Blood Mini Kit: Cat.No.51106),  $\beta$ -qlobin gen mutasiyalarının təyini əks dot-blot hibridizasiya (ƏDB) reaksiyası metodu ilə əvvəlki tədqiqatların nəticələri əsasında Azərbaycan populyasiyasına xarakterik dizayn olunmuş  $\beta$ -Globin StripAssay AZE1 və  $\beta$ -Globin StripAssay AZE2 (REF:4-170, ViennaLab Diagnostics GmbH) kitləri vasitəsilə həyata keçirilmişdir. A-qlobin mutasiyaları isə universal  $\alpha$ -Globin StripAssay (REF:4-160, ViennaLab Diagnostics GmbH) kiti vasitəsilə aparılmışdır. ƏDB ilə müvafiq kauzativ mutasiyanın aşkar edilməsi mümkün olmayan nümunələrdə növbəti mərhələdə boya terminatorlu tsikl sekvensləmə metodu vasitəsilə *HBB* genin tam ardıcılığı təyin edilmişdir.

Əldə edilən verilənlər Past3 statistik proqramı vasitəsilə emal edilmiş, coğrafi xəritələr QGIS 3.2 Bonn kartoqrafiya proqramı vasitəsilə tərtib edilmiş, illüstrasiyalar Inkscape vektor qrafik redaktoru vasitəsilə hazırlanmışdır. İki qrupun verilənlərinin müqayisəsi Styudentin T testi vasitəsilə analiz olunmuş, qrupların

fenotipləri ilə bağlı əldə olunan verilənlər nonparametrik deskriptiv statistik metod olan box-and-whisker diaqramları vasitəsilə təsvir olunmuşdur. B-talassemiya mutasiyalarının regionlarla assosiasiyasına dair verilənlər ehtimal cədvəli (contingency table) vasitəsilə analiz olunmuş və hər bir xana üçün Pearsonun qalıq ədədi (ri) hesablanmışdır. Azərbaycanın geospatial vektor verilənləri shp formatında DIVA-GIS databazasından əldə edilmişdir.

## TƏDQIQATIN NƏTİCƏLƏRİ VƏ MÜZAKİRƏSİ

**Azərbaycanda  $\beta$ -talassemiyanın mutasiya spektri.** Əvvəlki tədqiqatlarda Azərbaycan əhalisində rast gəlinən  $\beta$ -talassemiya mutasiyaları tədqiq olunsa da, bu tədqiqatların hər birində tədqiqat qrupunun böyük əksəriyyəti  $\beta$ -talassemiya xəstələrindən ibarət idi<sup>10-13</sup>. Lakin belə xəstələrin müvafiq qan və xelyator terapiya ilə vaxtaşırı təmin olunmaması ağır fenotipik təzahürə malik olan mutasiyaları daşıyan xəstələrin həyatın ilk illərində tələf olmasına və nəticədə tədqiqat qrupunda yüngül fenotipli mutasiyaların üstünlük təşkil etməsinə gətirib çıxara bilərdi. Məhz buna görə də yerli əhalidə rast gəlinən  $\beta$ -talassemiya mutasiyalarının daha dolğun və səlis spektrini aşkar etmək məqsədilə bizim tədqiqat qrupumuza ancaq populyasiyon skrining yolu ilə aşkarlanmış daşıyıcılar daxil edildi.

Daha öncə aparılmış 4 tədqiqat işinin nəticələri də daxil olmaqla bugünədək Azərbaycan əhalisində cəmi 33  $\beta$ -talassemiya mutasiyası aşkar edilmişdir (Cədvəl 1). Bunlardan 32-si bizim tədqiqat qrupunda aşkar edilmiş, yalnız Çürük və həmkarları tərəfindən müəyyən edilmiş Səudiyyə Ərəbistanı mənşəli IVS-I-128 [T>G]  $\beta^+$  mutasiyasına bizim

---

<sup>10</sup> Cürük, M., Yüregir, G., Asadov, C., et al. Molecular characterization of  $\beta$ -thalassemia in Azerbaijan // Human Genetics, – 1992. 90 (4), – p. 417–419.

<sup>11</sup> Tagiev, A.F., Surin, V.L., Gol'tsov, A.A., et al. The spectrum of  $\beta$ -thalassemia mutations in Azerbaijan // Human Mutation, – 1993. 2 (2), – p. 152–154.

<sup>12</sup> Kuliev, A.M., Rasulov, I.M., Dadasheva, T., et al. Thalassaemia in Azerbaijan. // Journal of medical genetics, – 1994. 31 (3), – p. 209–212.

<sup>13</sup> Məmmədova, T., Abduləlimov, E., Əsədov, Ç. Azərbaycanda beta-talassemiyanın molekulyar əsasları // Azərbaycan Təbabətinin Müasir Nailiyyətləri, – 2015. 5, – s. 58–62.

**Cədvəl 1. Azərbaycan populyasiyasında  $\beta$ -talassemiyanın mutasiya spektri**

№	Mutasiya	HGVS Nomenklaturası	Fenotip	Mənsəvi	Bizim Nəticə		Çümrək 1992	Tagiev 1993	Kuliev 1994	Mammadova 2015
					N	%				
1	Codon 8 [-AA]	HBB:c.25_26delAA	$\beta^0$	Mediterranean	494	34.96	21.2	32.7	32.6	25.1
2	IVS-II-1 [G>A]	HBB:c.315+1G>A	$\beta^0$	Mediterranean, African-American	231	16.35	21.2	7.5	21.5	10.7
3	IVS-1+110 [G>A]	HBB:c.93-21G>A	$\beta^+$	Mediterranean	143	10.12	20.2	4.7	12.6	6.7
4	Codon 8/9 [+G]	HBB:c.27_28insG	$\beta^0$	Asian Indian	69	4.88	2	12.1	4.4	2.5
5	Codon 36/37 [-T]	HBB:c.112delT	$\beta^0$	Kurdish	58	4.10	2	0.9	0.7	1
6	IVS-II-745 [C>G]	HBB:c.316-106C>G	$\beta^+$	Mediterranean	50	3.54	3			1
7	Codon 82/83 [-G]	HBB:c.250delG	$\beta^0$	<b>Azerbaijan</b>	47	3.33	3	2.8	3.7	
8	IVS-4+6 [T>C]	HBB:c.92+6T>C	$\beta^+$	Mediterranean	39	2.76	7.1	0.9	5.9	8.5
9	Codon 44 [-C]	HBB:c.135delC	$\beta^0$	Kurdish	35	2.48	3	2.8		1.5
10	Codon 39 [CAG>TAG]	HBB:c.118C>T	$\beta^0$	Mediterranean	34	2.41	2	3.7	1.5	2.7
11	IVS-4-5 [G>C]	HBB:c.92+5G>C	$\beta^0$	Asian Indian, SE Asian	34	2.41	1	2.8		1.7
12	Codon 5 [-CT]	HBB:c.17_18delCT	$\beta^0$	Mediterranean	25	1.77			0.7	1.7
13	IVS-1-1 [G>A]	HBB:c.92+1G>A	$\beta^0$	Mediterranean	24	1.70	2	4.7		1.7
14	Codon 16 [-C]	HBB:c.51delC	$\beta^0$	Asian Indian	20	1.42	2			1.2
15	Codon 15 [TGG>TGA]	HBB:c.48G>A	$\beta^0$	Asian Indian	16	1.42		2.8	2.2	0.5
16	-30 [T>A]	HBB:c.-80T>A	$\beta^+$	Mediterranean, Bulgarian	14	0.99	2		1.5	1.2
17	Codon 41/42 [-TTCT]	HBB:c.124_127delTTCT	$\beta^0$	Chinese, SE Asian, Indian	12	0.85				0.2

## Cədvəl 1. Davamı

18	5'UTR +22 [G>A]	HBB:c.29G>A	β <sup>++</sup>	Mediterranean, Turkish	11	0.78	1	1.5		
19	-28 [A>C]	HBB:c.78A>C	β <sup>+</sup>	Kurdish	10	0.71	1	0.7		
20	IVS-1+5 [G>T]	HBB:c.92+5G>T	β <sup>+</sup>	Mediterranean	10	0.71	1			
21	Codon 29 [C>T]	HBB:c.90C>T	β <sup>o</sup>	Lebanese	8	0.57	3			
22	Codon 22 [-7bp del]	HBB:c.68_74delAAGTTGG	β <sup>o</sup>	Turkish	6	0.42	0.9	0.5		
23	IVS-1+30 [G>C]	HBB:c.93-1G>C	β <sup>o</sup>	Italian, UAE, Japanese	5	0.35	1	1		
24	Codon 30 [G>C]	HBB:c.92G>C	β <sup>o</sup>	Mediterranean, Kurdish	5	0.35	1	0.9		
25	Codon 37 [TGG>TGA]	HBB:c.114G>A	β <sup>o</sup>	Saudi Arabian	2	0.14		0.7		
26	-101 [C>T]	HBB:c.151C>T	β <sup>++</sup>	Mediterranean	2	0.14		0.5		
27	IVS-1 [25bp del]	HBB:c.93-21_96del	β <sup>o</sup>	Asian Indian, UAE	2	0.14		0.5		
28	Codon 14 [T>I]	HBB:c.44_45insT	β <sup>o</sup>	<b>Azerbaijan</b>	2	0.14	0.9			
29	Codon 15 [TGG>TAG]*	HBB:c.47G>A	β <sup>o</sup>	Asian Indian	2	0.14				
30	IVS-1+848 [C>A]*	HBB:c.316-3C>A	β <sup>+</sup>	Iran, Egypt	1	0.07				
31	-92 [C>T]*	HBB:c.142C>T	β <sup>++</sup>	Mediterranean	1	0.07				
32	-88 [C>A]	HBB:c.138C>A	β <sup>+</sup>	Kurdish	1	0.07		1.5		
33	IVS-1+128 [T>G]	HBB:c.93-3T>G	β <sup>+</sup>	Saudi Arabian	1					
<b>Total xromosom (N)</b>					<b>1413</b>		<b>99</b>	<b>107</b>	<b>135</b>	<b>402</b>
<b>Heteroziqotlar (N)</b>					<b>1413</b>		<b>66</b>	<b>0</b>	<b>41</b>	<b>142</b>
<b>Total mutasiyalar (N)</b>					<b>32</b>		<b>20</b>	<b>15</b>	<b>14</b>	<b>22</b>

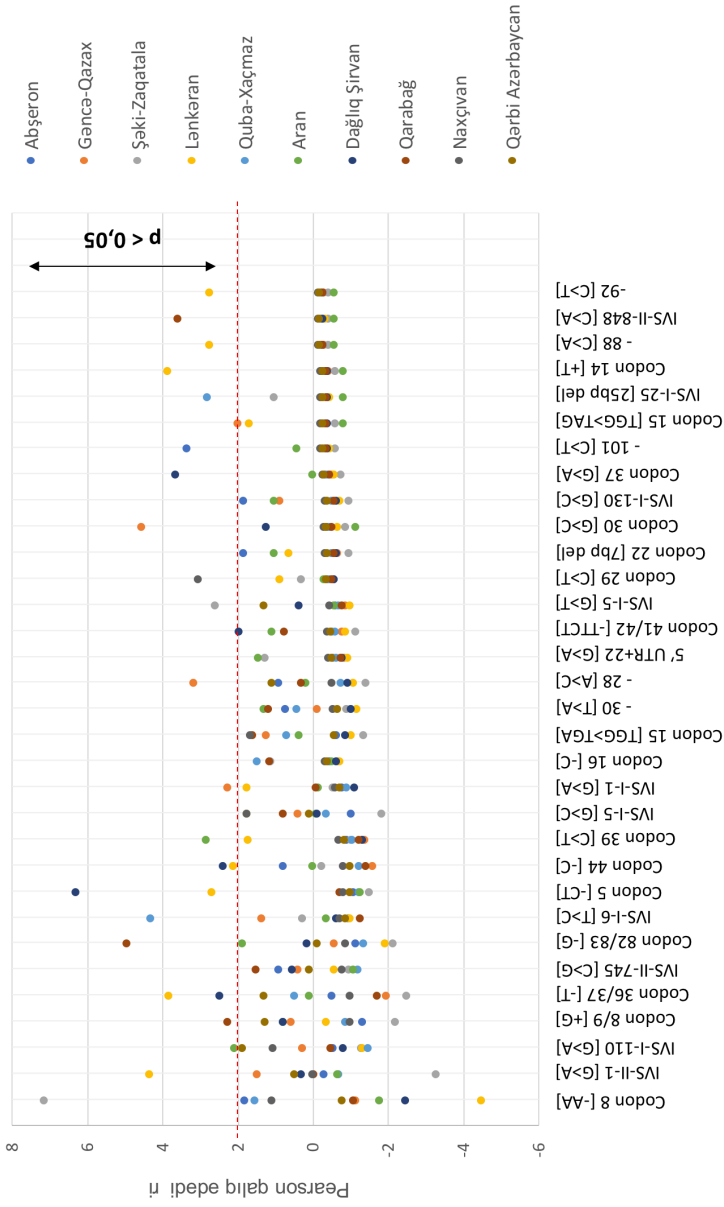
tədqiqat qrupunun üzvlərində (və digər heç bir tədqiqatda) rast gəlinməmişdir. Aşkarlanan mutasiyalar daha çox ağır fenotipli olub, spektrin 80%-i  $\beta^0$  mutasiyalardan təşkil olunmuşdur. Aşkar olunan mutasiyalar molekulyar mexanizmlərinə görə çox heterogen olub, transkripsional, RNT prosessinq mutasiyaları, post-transkripsional və həmçinin translyasion mutasiyalar qeydə alınmışdır.

Tədqiqatı və müvafiq tədqiqat qrupunun daxiletmə kriteriyalarını tərtib edərkən nəzərdə tutduğumuz kimi, əvvəlki işlərlə müqayisədə tədqiqat qrupumuzun ancaq skrining yolu ilə aşkar edilmiş daşıyıcılardan ibarət olması yüngül və ağır fenotipli mutasiyaların nisbətində öz əksini tapmışdır. Belə ki, xüsusilə yüngül fenotipli  $\beta^+$  mutasiya IVS-I-6 [T>C]-nin misalında gördüyümüz kimi Çürük, Kuliev və Məmmədovanın nəticələrində müvafiq olaraq spektrin 7,1%, 5,9% və 8,5%-ni təşkil etdiyi halda, yalnız daşıyıcılardan ibarət tədqiqat qrupumuzda xeyli az – 2,76% tezliklə müşahidə edilmişdir. Ümumilikdə,  $\beta^0$  mutasiyalar bizim tədqiqat qrupumuzda spektrin 80,3%-ni təşkil etdiyi halda, Çürük, Tagiev, Kuliev və Məmmədovanın nəticələrində müvafiq olaraq spektrin 63,4%, 75,5%, 67,3% və 53,7% təşkil etmişdir. Beləliklə, bu nəticələr onu göstərir ki, yalnız populyasion skrining yolu ilə aşkar edilmiş daşıyıcılardan ibarət tədqiqat qrupumuzda  $\beta^0$  fenotipli mutasiyalar daha yüksək nisbətdə müşahidə olunmuşdur.

Tədqiqat çərçivəsində 3 mutasiya Azərbaycan əhalisində ilk dəfə aşkar edilmişdir: -92 [C>T], IVS-II-848 [C>A], Codon 15 [TGG>TAG]. Bununla yanaşı, daha öncə Tagiev və əməkdaşları tərəfindən cəmi bir xromosomda aşkar edilmiş və sonra ədəbiyyatda bir daha təsvir edilməmiş Codon 14 [+T] mutasiyası tədqiqat qrupumuzda homoziqot və heteroziqot formada aşkar edilmiş və fenotipləri təsvir edilmişdir.

**Azərbaycanda  $\beta$ -talassemiya mutasiyalarının coğrafi paylanması və etnik assosiasiyası.** Codon 8 [-AA] bütün populyasiyada ən çox rast gəlinən mutasiya olub spektrin təxminən 35%-ni təşkil etsə də, Şəki-Zaqatala istisna olmaqla digər regionlar arasında bərabər paylanıb, tezliyi ümumi populyasiyadakı göstəricidən çox olmamışdır (Şək. 3).





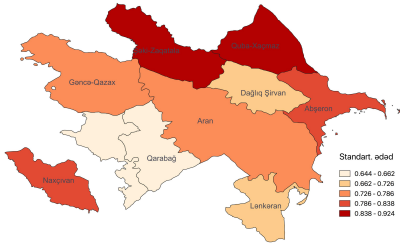
**Şəkil 3. B-talassemiya mutasiyalarının respublikanın regionlarını ilə assosiasiyası. Assosiasiyanın tərmini üçün ehtimal cədvəli tərtib olunmuş və Pearson qalıq ədədi hesablanmış,  $r_i > 2,00$  statistik əhəmiyyətli assosiasiya kimi qəbul olunmuşdur ( $p < 0,05$ )**

Gözlənilən nəticələrdən (yəni ümumi populyasiya spektrindən) ən çox fərq aşkarlanan isə Lənkəran regionu olub, IVS-II-1 [G>A], Codon 36/37 [-T], Codon 14 [+T], Codon 5 [-CT], -88 [C>A], -92 [C>T] və Codon 44 [-C] mutasiyaları ilə statistik əhəmiyyətli assosiasiyası müşahidə edilmişdir ( $r_i > 2,00$ ).

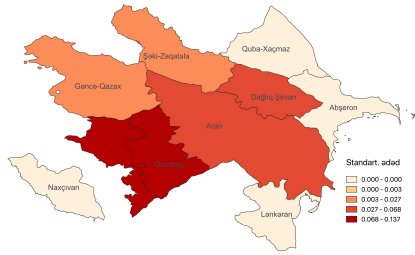
Mutasiyalardan ən yüksək assosiasiya Codon 8 [-AA] ilə Şəki-Zaqatala, və Codon 5 [-CT] ilə Dağlıq Şirvan regionları arasında müşahidə edildi ( $r_i > 6,00$ ). Aşkar edilən mutasiyalar onların geniş məlum olan etnik mənşələrinə görə qruplaşdırılaraq yerli əhalinin etnik tərkibinin regionlarla assosiasiyası araşdırılmışdır. Mutasiyalar Aralıq dənizi və türk, Qafqaz və Avropa, Asiya, ərəb, və kürd mənşəli olmaqla 5 qrupa paylanmış və onların 10 regionda yayılması tədqiq edilmişdir (Şək. 4). Yerli əhalidə rast gəlinən mutasiyaların böyük əksəriyyəti Aralıq dənizi və türk mənşəli olsa da, bu mutasiyalar respublikanın şimal regionlarında daha yüksək tezliklə müşahidə edilmişlər (Şəki-Zaqatala – 0,924; Quba-Xaçmaz – 0,872). Aralıq dənizi və türk mənşəli mutasiyaların nisbətən aşağı tezliyinə isə Qarabağ (0,643) və Dağlıq Şirvan (0,666) regionlarında rast gəlinmiş, Lənkəran, Aran, Gəncə-Qazax, Naxçıvan və Abşeronda isə müvafiq olaraq, 0,714–0,829 arası tezliklə müşahidə edilmişdir. Aşkar edilən nəticələr yerli populyasiyanın etnik tərkibinin yüksək heterogenliyə malik olub, tarixən bir sıra millətlərlə etnik assimilyasiya və interbridinqini əks etdirir.

### **B-talassemiya mutasiyalarının fenotipik təzahürü.**

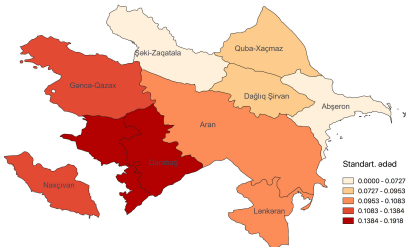
Promoter mutasiyaları -30 [T>A], -28 [A>C], 5' UTR+22 [G>A], -88 [C>A], -92 [C>T], -101 [C>T] və konsensus splayns sahəsi mutasiyaları IVS-I-6 [T>C] və IVS-II-848 [C>A] istisna olmaqla, digər mutasiyaların demək olar ki, bütün fenotipik göstəricilərində kontrol qrupla müqayisədə statistik əhəmiyyətli fərq aşkar edilmişdir ( $p < 0,05$ ). Məlumdur ki, bu mutasiyalar yüngül fenotipli  $\beta^+$  və ya  $\beta^{++}$  olaraq təsnif olunurlar və adətən, çox yüngül fenotipik təzahürə malik olurlar. Buna baxmayaraq, bu mutasiyaların HbA<sub>2</sub> göstəriciləri  $\beta^0$  mutasiyalara nisbətən az olsa da, kontrol qrupla müqayisədə əhəmiyyətli dərəcədə yüksək olmuşdur ( $p < 0,05$ ).



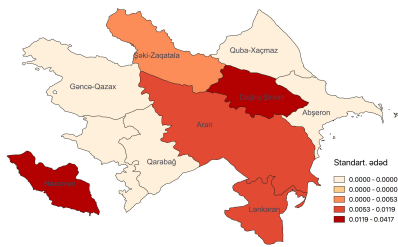
Aralq dənizi və türk mənşəli



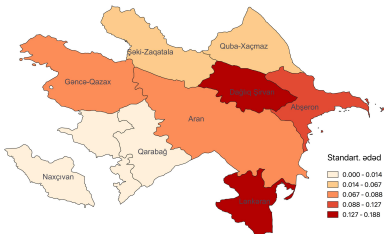
Qafqaz və Avropa mənşəli



Asiya mənşəli



Ərəb mənşəli



Kürd mənşəli

Qərbi Azərbaycanlılar	
Aralq dən. və türk	0.742
Qafqaz və Avropa	0.028
Asiya	0.114
Ərəb	0
Kürd	0.114

**Şəkil 4. Azərbaycanın müxtəlif regionlarında  $\beta$ -talassemiya mutasiyalarının etnik mənşəyinə görə paylanması. Hər bir coğrafi qrupda aşkar edilmiş mutasiya sayı həmin qrupun ümumi nümunə sayına bölünərək verilən ədədlər standartlaşdırılmışdır.**

### **B-talassemiya xəstələrinin genotip-fenotip korrelyasiyası.**

Tədqiqat çərçivəsində həmçinin 22 böyük talassemiya və 9 aralıq talassemiya olmaqla cəmi 31  $\beta$ -talassemiya xəstəsinin genotipi təyin olunmuş və fenotipik göstəriciləri ilə əlaqəli şəkildə təhlil olunmuşdur. Birincili xəstələrdən  $\beta^{IVS-I-6 [T>C]}/\beta^{IVS-I-6 [T>C]}$  və  $\beta^{codon8 [-AA]}/\beta^{IVS-II-1 [G>A]}$  genotipli xəstələrdə total Hb <7 g/dL,  $\beta^{codon8 [-AA]}/\beta^{IVS-I-110 [G>C]}$  və  $\beta^{codon 36/37 [-T]}/\beta^{codon 36/37 [-T]}$  genotipli xəstələrdə isə 7-9 g/dL intervalı arasında olmuşdur.

### **Yüksək HbF miqdarı ilə assosiasiya olunan digər hallar.**

Tədqiqat çərçivəsində həmçinin dərin anemiya ilə müşayiət olunmayan yüksək HbF (>8%) göstərici qeyd olunan 11 xəstənin *HBB* genləri ƏDB metodu ilə tədqiq olunmuş və müvafiq gendə heç bir mutasiya aşkar edilməmişdir. Bu xəstələrdən 2-ində HbF 8-10% arası, 8-ində isə 10-25% arası müşahidə edilmişdir. Müvafiq qrupdakı bütün xəstələrin total Hb-ni >11 g/dL olmuş və anomal hemoqlobin fraksiyası aşkar edilməmişdir. Xəstələrin anemiya üçün xarakterik olmayan total Hb və norma çərçivəsində olan HbA<sub>2</sub> göstəriciləri onların talassemiya daşıyıcısı və ya xəstəsi olma ehtimalını istisna etmişdir. Müvafiq fenotipin  $\delta\beta$ -talassemiya və ya fetal hemoqlobinin irsi persistensiyasına (HPFH) xarakterik olması müəyyən edilmişdir.

**Azərbaycanda  $\alpha$ -talassemiyanın mutasiya spektri və genotip-fenotip korrelyasiyası.** A-talassemiya qrupuna daxil edilən cəmi 177 xromosomun müayinəsi nəticəsində 9 mutasiya aşkar edilmişdir (Cədvəl 2).

Ən çox rast gəlinən mutasiya Aralıq dənizi mənşəli 20.5 kb ikili gen delesiya və bütün dünyada yayılan 3.7 kb tək gen delesiya olmuşdur. Bu iki mutasiya birlikdə spektrin 74%-ni təşkil etmişlər. Aşkarlanan mutasiyalar əsasən Aralıq dənizi, Orta Şərqi, ərəb, İran, türk və Cənub-şərqi Asiya mənşəli olmuşdur. HbH xəstələri arasında 9 fərqli genotip müşahidə edilmişdir. Ən çox rast gəlinən genotip  $\alpha^{3.7/-20.5}$  olub 42 xəstədə aşkar edilmişdir. Ümumiyyətlə,  $\alpha$ -talassemiyaya səbəb olan nöqtəvi mutasiyalar (xüsusilə də Hb Constant Spring,  $\alpha 2$  Codon 142 [T>C]) delesiylarla müqayisədə daha dərin anemiya və ağır klinik gedişatla müşahidə edilsə də, yerli populyasiyada belə mutasiyalar nisbətən az rast gəlinib, çox hallarda

## Cədvəl 2. Azərbaycanca $\alpha$ -talassemiyanın mutasiya spektri

Mutasiyalar	HGVS nomenklaturası	Mənşəyi	n	%
1 20.5 kb DEL	NG_000006.1:g.15164_37864del22701	Mediterranean	70	39.5
2 3.7 kb DEL	NG_000006.1:g.34164_37967del3804	Worldwide	61	34.4
3 $\alpha 2$ Poly A-1 [AATAAA>AATAAG]	HBA2:c.*94A>G	Arab, Middle East, Mediterranean	12	6.7
4 $\alpha 2$ IVS-1 5nt DEL	HBA2:c.95+2_95+6delTGAGG	Mediterranean, Middle East	9	5.0
5 MED DEL	NG_000006.1:g.24664_41064del16401	Mediterranean	7	3.9
6 $\alpha 2$ Poly A-2 [AATAAA>AATGAA]	HBA2:c.*92A>G	Mediterranean, Turkish, Cypriot, Arab, Iranian	7	3.9
7 $\alpha 2$ Codon 142 [T>C]	HBA2:c.427T>C	Southeast Asian	6	3.3
8 4.2 kb DEL	N/A	Worldwide	4	2.2
9 $\alpha 2$ Codon 19 [-G]	HBA2:c.56delG	Iranian	1	0.5
Cəmi			177	

delesiylarla kompond şəkində müşahidə edilmişdir. Nöqtəvi mutasiyalar arasında çox rast gəlinən poliadenilləşmə mutasiyaları ( $\alpha 2$  Poly A-1,  $\alpha 2$  Poly A-2) isə gen üzərindəki lokasiyası ilə əlaqədar olaraq yüngül fenotiplə assosiasiya olunurlar.

Həmçinin, 6 xəstədə *HBA* və *HBB* gen mutasiyalarının yanaşı ötürülməsi aşkar edilmiş və belə halların xəstəliyin xarakterik klinik gedişatını dəyişərək diaqnozu çətinləşdirməsi müşahidə edilmişdir.

**Azərbaycanda variant hemoqlobinlər və onların genotipləri.** Müvafiq qrupa daxil edilmiş cəmi 165 xromosomun müayinəsi nəticəsində 4 variant hemoqlobin mutasiyası aşkar edilmişdir – Codon 6 [A>T] HbS, Codon 121 [G>C] HbD Punjab, Codon 26 [G>A] HbE və Codon 6 [G>A] HbC (Cədvəl 3). Variant hemoqlobinlər gözlənilirdi kimi homoziqot formadan daha çox  $\beta$ -talassemiya ilə kompond şəkində aşkar edilmişdir. Bunlarla yanaşı 20 xəstədə biokimyəvi metodlarla variant hemoqlobin fraksiyası aşkar edilsə də, müvafiq tədqiqatın metodları xəstənin genotipini aşkar etməyə imkan verməmiş və onların Hb Lepore, D-Iran, J, Russ və O-Arab olması ehtimal edilmişdir.

### Cədvəl 3. Azərbaycanca aşkar olunan variant hemoqlobin mutasiyaları

Mutasiyalar	HGVS nomenklatura	N
Codon 6 [A>T] <i>HbS</i>	HBB:c.20A>T	118
Codon 121 [G>C] <i>HbD</i>	HBB:c.364G>C	28
Codon 26 [G>A] <i>HbE</i>	HBB:c.79G>A	17
Codon 6 [G>A] <i>HbC</i>	HBB:c.19G>A	2

165

**2015-2019-cu illərdə talassemianın profilaktikası proqramı çərçivəsində aparılmış prenatal diaqnostika nəticələrinin təhlili.** 2015-ci ilin iyun ayından 2019-cu ilin mart ayına qədər 170 cütlük genetik konsultasiya edilmiş və onların genotipi təyin edilmişdir. Bu cütlüklərdə transabdominal amniosentez yolu ilə əldə edilmiş 115 fetal nümunə molekulyar-genetik müayinə edilərək dölnün genotipi aşkarlanmışdır. 2016-cı ildə 20, 2017-ci ildə 24, 2018-ci ildə 57, və 2019-cu ilin mart ayının sonunadək 14 prenatal diaqnostika aparılmışdır. Bunlardan 9 cütlükdə prenatal diaqnostika iki ardıcıl hamiləliyə və 1 cütlükdə 4 ardıcıl hamiləliklərə tətbiq edilmişdir. Müayinə edilən hamiləliklər arasında 1 monoziqot əkiz (sağlam), 1 diziqot əkiz (1 xəstə döl) və 1 üçəm hamiləlik (2 xəstə döl) olmuşdur. Cütlüklərin 29%-i qohum nikahda, 16% isə məhz 3-cü dərəcə qohum (kuzen) nikahda olmuşlar. Prenatal diaqnostika üçün müraciət edən cütlüklər arasında qohum nikahlar ən çox Aran (40,7%), Lənkəran (14,8%), Şəki-Zaqatala (14,8%) və Abşeron (11,1%) regionlarında qeydə alınmış, Quba-Xaçmaz və Naxçıvanda isə müşahidə edilməmişdir. Müayinə edilən 115 fetal nümunədən 61-i heteroziqot, 28-i homoziqot və ya kompond-heteroziqot olaraq müəyyən edilmiş, 26 döldə isə valideynlərin mutasiyaları aşkar

edilməmişdir. Çoxdöllü hamiləliklər istisna olmaqla, xəstə döl aşkarlanmış bütün hamiləliklər Azərbaycan Respublikası qanunvericiliyinə uyğun selektiv abort yolu ilə sonlandırılmışdır. Talassemiya ilə mübarizəyə dair Dövlət Proqramı çərçivəsində aparılan skrining, prenatal diaqnostika və dölün xəstə olduğu hamiləliklərin sonlandırılması öz təsirini göstərmiş və ölkədə birincili xəstələrin sayı 2014-cü ildən etibarən ilbəlil azalmışdır. Azərbaycan əhalisinin hər 100 min nəfərinə düşən böyük və aralıq talassemiya xəstələrinin sayı 2014-cü ildə 1,76, 2017-ci ildə 1,11, və 2018-ci ildə 0,89 olmuşdur. Ümumilikdə proqram fəaliyyətə başladığı müddətdən etibarən birincili xəstələrin sayı əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır (IRR=0,6285,  $p<0,005$ , 95% CI [0,4928, 0,7993]; PF=18,92%).

## NƏTİCƏLƏR

1. Azərbaycanda ilk dəfə yalnız populyasion skrining yolu ilə aşkarlanmış daşıyıcılardan ibarət qrupda  $\beta$ -talassemiyanın mutasiya spektri təyin edilərək cəmi 32 mutasiya müəyyən edilmiş, bunlardan 3-ü yerli populyasiyada ilk dəfə aşkar edilmiş (-92 [C>T], Codon 15 [TGG>TAG] və IVS-II-848 [C>A]) və yalnız Azərbaycanda rast gəlinən Codon 14 [+T] mutasiyasının fenotipik təzahürü ilk dəfə təsvir edilmişdir.
2. B-talassemik mutasiyaların respublikanın regionları arasında coğrafi paylanması ilk dəfə tədqiq edilərək Codon 8 [-AA] mutasiyası ilə Şəki-Zaqatala və Codon 5 [-CT] mutasiyası ilə Dağlıq Şirvan regionları arasında yüksək assosiasiya ( $r_i>6,00$ ,  $p<0,05$ ) müəyyən edilmişdir. Lənkəran regionu mutasiya spektrinə görə respublikanın digər regionlarından ən çox fərqlənən populyasiya olmuş, (Codon 36/37 [-T], -88 [C>A], və Codon 44 [-C];  $r_i>2,00$ ,  $p<0,05$ ), Codon 8/9 [+G] mutasiyası ilə Qarabağ regionu, IVS-I-6 [T>C] ilə Quba-Xaçmaz və Codon 39 [C>T] ilə Aran, Codon 36/37 [-T] və Codon 44 [-C] mutasiyaları ilə Dağlıq Şirvan regionu arasında statistik əhəmiyyətli assosiasiya aşkar edilmişdir ( $r_i>2,00$ ,  $p<0,05$ ).

3. B-talassemik mutasiyaların spektrinin böyük əksəriyyətini Aralıq dənizi və türk mənşəli mutasiyalar təşkil etmiş, bununla yanaşı, Asiya mənşəli mutasiyaların ölkənin qərb regionlarında, Qafqaz və Avropa mutasiyalarının qərb, şimal-qərb və mərkəzi regionlarda, ərəb mənşəli mutasiyaların mərkəzi və cənub regionlarda və həmçinin Naxçıvanda, kürd mənşəli mutasiyaların isə respublikanın şərq regionlarında geniş yayılması müşahidə edilmişdir.
4. Azərbaycanda  $\alpha$ -talassemianın mutasiya spektri ilk dəfə tədqiq edilərək yerli əhalidə cəmi 9 mutasiya aşkar edilmişdir. Ən çox rast gəlinən  $\alpha$ -talassemik mutasiya Aralıq dənizi mənşəli 20.5 kb ikili gen delesiyası və bütün dünyada geniş yayılan 3.7 kb tək gen delesiyası olub, ikisi birlikdə spektrin 74%-ni təşkil etmişlər. Aşkarlanan mutasiyalar əsasən Aralıq dənizi, Orta Şərq, Ərəb, İran, Türk və Cənub-şərqi Asiya mənşəli olmuşlar.
5. Azərbaycan populyasiyasında  $\beta$ -talassemianın mutasiya spektrinin 80%-nin ağır fenotipik təzahürə malik  $\beta^0$  mutasiyalardan,  $\alpha$ -talassemianın mutasiya spektrinin 80%-nin isə əksinə yüngül kliniki gedişli delesiyalardan ibarət olması müəyyən edilmişdir.
6. Variant hemoqlobin fraksiyası aşkar edilmiş cəmi 165 xromosomda 4 variant hemoqlobin mutasiyası müəyyən edilmişdir: Codon 6 [A>T] HbS, Codon 121 [G>C] HbD Punjab, Codon 26 [G>A] HbE və Codon 6 [G>A] HbC. Bunlardan son üç mutasiya yerli əhalidə ilk dəfə aşkar olunmuş, bununla yanaşı mutasiyası müəyyən edilməyən 6 naməlum hemoqlobin variantı aşkar edilmişdir. Variant hemoqlobinlərin homoziqot formadan daha çox  $\beta$  və  $\alpha$ -talassemiya ilə yanaşı ötürülməsi müşahidə edilmişdir.
7. Talassemiyanın profilaktikası məqsədi ilə aparılan prenatal diaqnostika nəticələrinin retrospektiv təhlili nəticəsində genetik konsultasiya edilmiş 170 cütlüyün 29%-nin qohum nikahda olması müəyyən edilmişdir. Prenatal diaqnostika aparılan 115 fetal nümunədən 61-i heteroziqot, 28-i homoziqot və ya kompond-heteroziqot olaraq müəyyən edilmiş, 26 döldə isə



valideynlərin mutasiyaları aşkar edilməmişdir. Çoxdöllü hamiləliklər istisna olmaqla, xəstə döl aşkarlanmış bütün hamiləliklər selektiv abort yolu ilə sonlandırılmış və nəticədə respublikada birincili xəstələrin sayı əhəmiyyətli dərəcədə azalmışdır (IRR=0.6285,  $p < 0.005$ , 95% CI [0.4928, 0.7993]; PF=18.92%).

## PRAKTİK TÖVSIYƏLƏR

1. Populyasion skrining yolu ilə aşkarlanmış  $\beta$ -talassemiya daşıyıcılarının mutasiya spektri əvvəllər yerli populyasiyada aparılmış araşdırmaların tədqiqat qrupları ilə müqayisədə daha etibarlı olduğuna görə, Azərbaycanda  $\beta$ -talassemiyanın molekulyar-genetik diaqnostikasını həyata keçirən laboratoriyaların müayinə alqoritmini müvafiq tədqiqatın nəticələrinə əsasən tərtib etməsi məqsədəuyğundur.
2. Yerli əhalidə  $\beta$ -talassemiyanın mutasiya spektri geniş olub 30-dan çox mutasiyadan təşkil olunsa da, ən çox rast gəlinən 5 mutasiya (Codon 8 [-AA], IVS-II-1 [G>A], IVS-I-110 [G>A], Codon 8/9 [+G], Codon 36/37 [-T]) birlikdə spektrin 70%-ni təşkil edir. Buna görə də,  $\beta$ -talassemiyanın molekulyar-genetik analizi zamanı ilkin mərhələdə bu mutasiyaların multipleks skriningini aparmaq və əgər bu 5 mutasiyadan heç biri aşkar edilməzsə növbəti mərhələdə *HBB* genini sekvens analiz etməklə ümumi laboratoriya işində vaxt və maddi vəsaitə qənaət etmək məqsədəuyğundur.
3. Həmçinin, regional laboratoriyalarda ilkin mərhələ multipleks testin tərkibinin müvafiq bölgənin xarakterik mutasiyaları əsasında tərtib olunması və növbəti mərhələdə *HBB* geninin sekvens analizinin ölkə üzrə mərkəzi referens laboratoriyada aparılması məqsədəuyğundur.
4.  $\beta$ -talassemiyanın yerli əhalidə aşkar edilmiş mutasiya spektrini nəzərə alaraq, *HBB* geninin sekvens analizinin -101 promoter bölgə, translyasiya olunmayan nahiyyə (5'UTR), 1, 2 və 3-cü ekzonlar, 1-ci intronun 110-cu, 2-ci intronun isə 745-ci pozisiyası

- da daxil olmaqla ekzonlarla kəsişən splayns nahiyyələrini əhatə etməsi tövsiyə olunur.
5. Yerli əhalidə ən çox rast gəlinən  $\alpha$ -talassemiya mutasiyaları delesiya tipli olub, 4 delesiya birlikdə (20.5kb, 3.7kb, MED, 4.2kb) spektrin 80%-ni təşkil edir. Buna görə də,  $\alpha$ -talassemiyanın molekulyar-genetik analizi zamanı ilkin mərhələdə bu mutasiyaların GAP-PZR metodu ilə multipleks skrininqinin aparılması və əgər bu 4 mutasiyadan heç biri aşkar edilməzsə mərhələli şəkildə *HBA1* və *HBA2* genlərinin sekvens analiz edilməsi və iri həcmli delesiyaların MLPA metodu ilə araşdırılması tövsiyə olunur.
  6. Yerli əhalidə rast gəlinən klinik əhəmiyyətli hemoqlobin variantlarının (Codon 6 [A>T] HbS, Codon 121 [G>C] HbD Punjab, Codon 26 [G>A] HbE və Codon 6 [G>A] HbC) molekulyar-genetik analizinin multipleks PZR vasitəsilə aparılması məqsədəuyğundur.
  7. Praktiki hematoloqların müvafiq xəstələrin müalicə taktikasını və transfuzion rejimi təyin edərkən, yerli əhalidə rast gəlinən  $\beta$ -talassemiya mutasiyalarının böyük əksəriyyətinin ağır klinik gedişli,  $\alpha$ -talassemiya mutasiyalarının isə əksinə yüngül klinik gedişli olmasını nəzərə almaları tövsiyə olunur. Diaqnostik kriteriyaların səliss olmadığı xəstələrdə aidiyyati genlərin molekulyar-genetik analizi aparılmalı və  $\alpha$  ilə  $\beta$ -talassemiyanın yanaşı ötürülməsi istisna edilməlidir.
  8. Profilaktika proqramı çərçivəsində aparılan prenatal diaqnostikanın bugünədək ölkə üzrə olan effektiv nəticələrini nəzərə alaraq, müvafiq praktikanın növbəti illərdə də davam etdirilməsi məqsədəuyğundur.
  9. Yerli əhalidə  $\alpha$ -talassemiyanın ikili gen delesiyalarının geniş yayılması nəzərə alınaraq, öncəki hamiləliklərdə *hydrops fetalis* müşahidə olunmuş, həmçinin bir fərdi HbH xəstəsi olan cütlüklərdə  $\alpha$ -talassemiyanın molekulyar-genetik analizinin aparılması və Hb Bart's sindromu olan döl aşkarlanarsa hamiləliyin ağırlaşmasının qarşısını almaq məqsədi ilə erkən sonlandırılması tövsiyə olunur.

## DISSERTASIYANIN MÖVZUSUNA DAİR DƏRC OLUNMUŞ ELMİ ƏSƏRLƏRİN SİYAHISI

1. **Aliyeva, G.**, Abdulalimov, E., Asadov, C., et al. First report of thalassemia intermedia in a patient compound-heterozygous for -92 [C>T] and codon 36/37 [-T] mutations // Hemoglobin, – 2020. 45(6), – p. 347-348.  
*PubMed ID: 29893155; Impact Factor: 0.462*
2. **Aliyeva, G.**, Asadov, C., Mammadova, T., et al. Molecular and geographical heterogeneity of hemoglobinopathy mutations in Azerbaijanian populations // Annals of Human Genetics, – 2020. 84 (3), – p. 249–258.  
*PubMed ID: 31755088; Impact Factor: 1.319*
3. **Əliyeva, G.Z.** Azərbaycanca Alfa Talassemiyanın Mutasiya Spektri və Genotip-Fenotip Korrelyasiyası // Azərbaycan Tibb Jurnalı, – 2019. 3, – s. 104–110.
4. **Əliyeva, G.Z.** Hemoqlobinopatiya və Onun Öyrənilməsinin Tarixi İnkişafı // Sağlamlıq, – 2019. 24 (5), – s. 44–50.
5. **Aliyeva, G.**, Asadov, C., Mammadova, T., et al. Spectrum and Geographical Distribution of  $\beta$ -Thalassemia Mutations in Azerbaijan // Leukemia Research, – 2019. 85 (Suppl 1), – p. S24.  
*Impact Factor: 2.066*
6. **Aliyeva, G.**, Asadov, C., Mammadova, T., et al. Geographical Distribution of  $\beta$ -Thalassemia Mutations in Azerbaijan // 8th Sardinian International Summer School ‘From Genomic discoveries to therapeutic targets,’ – Pula, Italy: – 2019. – p. 8.
7. **Aliyeva, G.**, Asadov, C., Mammadova, T., et al. Prenatal Diagnosis and Selective Abortion in Thalassemia Prevention: Experience of Azerbaijan // International Journal of Laboratory Hematology, – 2019. 41 (Suppl 2), – p. 11.  
*Impact Factor: 2.073*
8. **Aliyeva, G.**, Asadov, C., Mammadova, T., et al. Large-Scale Genotyping of Hemoglobinopathies in Azerbaijan // International Journal of Laboratory Hematology, – 2019. 41 (Suppl 2), – p. 11.  
*Impact Factor: 2.073*

9. **Əliyeva, G.Z.**, Əsədov, Ç.D., Məmmədova, T.M., et al. Azərbaycanca Talassemiyanın Prenatal Diaqnostikası // Azərbaycan Pediatriya və Perinatologiya Jurnalı, – 2019. 5 (1), – s. 35–41.
10. Asadov, C., **Aliyeva, G.**, Mikayilzadəh, A., et al. Phenotypes and Genotypes of Hemoglobinopathies in Azerbaijan: PB2405 // Hemasphere, – 2019. 3 (S1), – p. 1069.
11. **Əliyeva, G.Z.**, Əsədov, Ç., Məmmədova, T., et al. Azərbaycanca Talassemiya və Digər Hemoqlobinopatiyalara Səbəb Olan Mutasiyaların Molekulyar, Etnik və Coğrafi Heterogenliyinin Tədqiqi // ET Hematologiya Transfuziologiya İnstitutunun 75 İllik Yubileyinə Həsr Olunmuş “Hematologiyanın Aktual Problemləri” Beynəlxalq Konfransının Materialları, – Bakı, Azərbaycan: – 2019. – s. 215–231.
12. Əlimirzəyeva, Z.X., Əsədov, Ç.D., Məmmədova, T.M., **Əliyeva, G.Z.** Aralıq Talassemiya: Patofiziologiyadan Müalicəyə Qədər Panoram Baxış // ET Hematologiya Transfuziologiya İnstitutunun 75 İllik Yubileyinə Həsr Olunmuş “Hematologiyanın Aktual Problemləri” Beynəlxalq Konfransının Materialları, – Bakı, Azərbaycan: – 2019. – s. 181–193.
13. Məmmədova, T.M., Əsədov, Ç.D., Abdüləlimov, E., **Əliyeva, G.Z.**, et al. Azərbaycanca Hemoqlobinopatiyalar // ET Hematologiya Transfuziologiya İnstitutunun 75 İllik Yubileyinə Həsr Olunmuş “Hematologiyanın Aktual Problemləri” Beynəlxalq Konfransının Materialları, – Bakı, Azərbaycan: – 2019. – s. 194–202.
14. Абдулалимов, Э., **Алиева, Г.** Спектр Наиболее Распространённых Мутаций в Азербайджане и их Фенотипическое Проявление // ET Hematologiya Transfuziologiya İnstitutunun 75 İllik Yubileyinə Həsr Olunmuş “Hematologiyanın Aktual Problemləri” Beynəlxalq Konfransının Materialları, – Bakı, Azərbaycan: – 2019. – c. 235.
15. Farzaliyeva, G., **Aliyeva, G.**, Asadov, C., et al. Phenotypic manifestation of the coinheritance of  $\alpha$  and  $\beta$  globin gene mutations // Human Genome and Health 2nd International

- Conference Translational Medicine in the Era of Omics, – Tbilisi, Georgia: – 2019. – p. 25.
16. **Aliyeva, G.**, Asadov, C., Mammadova, T., et al. Genotype-Phenotype Correlation of S, D and E Variants Coinherited with Thalassemia Mutations // International Conference Erythropoiesis Control and Ineffective Erythropoiesis: from bench to bedside, – Budapest, Hungary: – 2019. – p. 27.
  17. Fərzəliyeva, G., **Əliyeva, G.**, Rəsulova, M., et al. İnsan alfa (HBA1, HBA2) və beta (HBB) qlobin gen mutasiyalarının yanaşı ötürülməsi hallarında fenotipik təzahür // “Müasir Biologiyanın Aktual Problemləri” mövzusunda elmi-praktiki konfransın materialları, – Bakı, Azərbaycan: – 2019. – s. 26–27.
  18. **Aliyeva, G.**, Asadov, C., Mammadova, T., et al. Thalassemia in the laboratory: pearls, pitfalls, and promises // Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), – 2018. 57 (2), – p. 165–174. *PubMed ID: 30138112; Impact Factor: 3.556*
  19. **Aliyeva, G.**, Asadov, C., Mammadova, T., et al. First Report of  $\alpha$ -Thalassemia Genotypes from Transcaucasia // Blood, – 2018. 132 (Suppl 1), – p. 4899. *Impact Factor: 15.132*
  20. Asadov, C., **Aliyeva, G.**, Mikayilzadeh, A., et al. Thalassemia prevention in Azerbaijan: what have we achieved so far? // Leukemia Research, – 2018. 73 (S1), – p. S70. *Impact Factor: 2.319*
  21. **Aliyeva, G.**, Asadov, C., Mammadova, T., et al. Codon 14 (+T) (HBB: c.44\_45insT): a Rare  $\beta$ -Thalassemia Mutation Reported Only in Azerbaijan // Hemoglobin, – 2018. 42 (4), – p. 276–277. *PubMed ID: 30422720; Impact Factor: 0.462*
  22. Asadov, C., Alimirzoeva, Z., Mammadova, T., **Aliyeva, G.**, et al.  $\beta$ -Thalassemia intermedia: a comprehensive overview and novel approaches // International Journal of Hematology, – 2018. 108 (1), – p. 5–21. *PubMed ID: 29380178; Impact Factor: 1.942*
  23. Nasrullayeva, G., Ibrahimova, S., **Aliyeva, G.**, et al. Identification of Louis-Bar syndrome in a family with beta-

- thalassemia // Abstract Book of World Immune Regulation Meeting XII, – Davos, Switzerland: – 2018. – p. 85–86.
24. Asadov, C., Alimirzoeva, Z., Mammadova, T., **Aliyeva, G.**, et al. Thalassemia prevention program in Azerbaijan: preliminary report // 14th International Conference on Thalassemia and other Haemoglobinopathies, – Thessaloniki: – 2017. – p. 140.
25. Asadov, C., Gafarova, S., **Aliyeva, G.** Bone Abnormalities in  $\beta$ -Thalassemia Intermedia // Blood Research & Transfusion Journal, – 2017. OABTJ.MS.I, – p. 555551.
26. Asadov, C., Abdulalimov, E., Mammadova, T., **Aliyeva, G.**, et al. Genotype-Phenotype Correlations of  $\beta$ -Thalassemia Mutations in an Azerbaijani Population. // Turkish journal of haematology: official journal of Turkish Society of Haematology, – 2017. 34 (3), – p. 258–263.  
*PubMed ID: 28120779; Impact Factor: 0.650*
27. Асадов, Ч., Мамедова, Т., Абдулалимов, Э., **Алиева Г.**, et al. Фенотипические проявления талассемических мутаций в Азербайджане // Georgian medical news, – 2016. 12 (261), – с. 74–80.  
*PubMed ID: 28132047*
28. **Aliyeva, G.**, Shahverdiyeva, I. Application of Genetic Methods in Prenatal Diagnosis of Thalassemias // Abstract Book of International Youth Forum on “Integration Processes of the World Science in the 21st Century,” – Ganja, Azerbaijan: – 2016. – p. 191–192.

Dissertasiyanın müdafiəsi “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2024-cü il tarixində saat \_\_\_\_\_ Azərbaycan Tibb Universitetinin nəzdində fəaliyyət göstərən BFD 4.27 Dissertasiya şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ1022, Bakı ş., A.Qasımzadə küç., 14 (konfrans zal).

Dissertasiya ilə Azərbaycan Tibb Universitetinin kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları Azərbaycan Tibb Universitetinin rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir ([www.amu.edu.az](http://www.amu.edu.az)).

Avtoreferat “\_\_\_\_\_” \_\_\_\_\_ 2024-cü il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 21.06.2024

Kağızın formatı: 60 x 84 1/16

Həcm: 39908

Tiraj: 100