مقاله پژوهشی

بررسی ژنتیکی پلی‌مرفیسم پروترومبین G20210A به عنوان عامل ژنتیکی ایجاد بیماری‌های قلبی-عروقی در جمعیت ایران

مریم رستمی[۱]، واله هادوی[۱]، آریانا کریمی نژاد[۱]، فریبا افروزان[۱]، هاشم ایمانیان[۱]، کریستین آبرکانینز[۲]، حسین نجم آبادی*[۳و۱]

۱- مرکز پاتولوژی و ژنتیک کریمی‌نژاد-نجم‌آبادی، تهران، ایران
۲- آزمایشگاه تشخیصی ViennaLab، وین، اتریش
۳- مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، تهران، ایران

چکیده

در این بررسی ۲۰۸ فرد بدون علائم بالینی بیماریهای قلبی-عروقی و سابقه ترومبوز وریدی از نقاط مختلف ایران با نژادهای متفاوت مورد مطالعه قرار گرفتند. جهت ارزیابی توزیع پلی مرفیسم پروترومبین G20210A، عامل ژنتیکی ایجاد بیماری‌های قلبی عروقی (CVD)، در جمعیت ایران از روش هیبریداسیون معکوس برای تشخیص سریع و دقیق استفاده شد. اساس تست بروش Multiplex PCR و هیبریداسیون برروی نوار تست است که این نوار شامل خطوط موازی حاوی پروب‌های الیگونوکلئوتیدی خاص آللی است. فرکانس آللی جهش پروترومبین G20210A (۰/۰۰۵) در این بررسی کمتر از ارقام منتشر شده پیشین در جمعیت تهران (۱/۵) بود. در این مطالعه نحوه توزیع آلل موتانت PT G20210A در نژادهای مختلف جمعیت ایران بررسی شده و نتایج آن با مطالعات صورت گرفته مورد مقایسه قرار گرفته است. پژوهش اخیر جامع‌ترین مطالعه‌ای است که تاکنون بر روی پلی‌مرفیسم ژنی ترومبوفیلی در ایران انجام شده است.

واژه‌های کلیدی: ترومبوز وریدی؛ پلی‌مرفیسم ژنی؛ پروترومبین؛ فراوانی ژنی؛ ایران.

مقدمه

بیماری‌های قلبی-عروقی (CVD)[1] به گروهی از نارسایی‌های چندگانه اطلاق می‌شود که در آنها قلب، سرخرگ‌ها و سیاهرگ‌ها عملکرد طبیعی خود را از دست می‌دهند. از میان این دسته از بیماری‌ها ترومبوز وریدی (VTE)[2] سومین عارضه قلبی-عروقی شایع در دنیاست که سالیانه ۱ در ۱۰۰۰ نفر را درگیر می‌سازد (۱). آبشار انعقادی مکانیسم اصلی محافظی است که با تنظیم واکنش‌های دقیق بین اجزاء دیواره عروق، پلاکت‌ها و

* حسین نجم‌آبادی، Ph.D
استاد دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی
تهران، اوین، بلوار دانشجو، خیابان کودکیار، دانشگاه علوم بهزیستی و توانبخشی، مرکز تحقیقات ژنتیک/ مرکز پاتولوژی و ژنتیک کریمی نژاد- نجم آبادی / E.mail: hnajm2@yahoo.com
تاریخ دریافت: ۸۸/۱۲/۲۲ تاریخ پذیرش: ۸۹/۳/۲۵

1. Cardiovascular disease
2. Venous thromboembolism

Archive of SID
www.SID.ir

پروتئین‌های پلاسما باعث محدودیت در از دست رفتن خون می‌شود (۲). عدم تنظیم فعالیت این آبشار می‌تواند منجر به تشکیل ترومبوز وریدی و سرخرگی گردد که زندگی فرد را به خطر می‌اندازد. ترومبوز وریدی می‌تواند حاصل اختلالات ژنتیکی باشد یا بر اثر تغییرات ایجاد شده در مکانیسم لخته شدن خون یا در اثر تعامل بین این دو ایجاد گردد (۳). این عارضه یکی از علل عمده مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته عامل اصلی بیماری و مرگ و میر در دوران بارداری و کودکی و در بدخیمی‌هاست (۴). پروترومبین (F2; 11p11-q12) دومین جهش مهم پس از FV Leiden است که توارث آن منجر به افزایش خطر ابتلا به ترومبوز وریدی می‌گردد و شیوع ۸ تا ۱۰ درصدی در میان قفقازی‌های مبتلا به بیماری ترومبوز دارد (۵). این جهش باعث جانشینی نوکلئوتید G به جای A در ناحیه ۲۰۲۱۰ از انتهای ´۳ ژن فاکتور II می‌شود. این منطقه در ناحیه‌ای از ژن قرار گرفته است که ترجمه نمی‌شود و بر روی کروموزوم ۱۱ در نزدیکی سانترومر قرار دارد (۶). جانشینی تک بازی G20210A خطر بروز ترومبوز وریدی را از طریق بالا بردن سطح پروترومبین (PT) در خون افزایش می‌دهد (۵، ۷ و ۸). افزایش ۲/۸ برابری در خطر بروز ترومبوز وریدی در ناقلان هتروزیگوت و هموزیگوت این پلی‌مرفیسم گزارش شده است (۵).

معمول‌ترین تکنیکی که برای تشخیص پلی‌مرفیسم‌های PTG20210A مورد استفاده قرار می‌گیرد، روش RFLP [3] است که با تأثیرگذاری آنزیم محدود *Hind*III بر روی محصولات PCR تکثیر یافته قطعات خاص حاصل می‌گردد (۵). پلی‌مرفیسم‌ها را نیز می‌توان از طریق تکثیر خاص آللی [4] (۹ و ۱۰) شناسایی کرد، یا بوسیله تکنیک‌های postamplification که بر اساس پروب الیگونوکلئوتیدی خاص آللی می‌باشند و در آنها پروب‌های نشاندار شده با بیوتین مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۱). اخیرا» به کمک روش‌هایی مثل FRET [5] و LightCycler PCR با رسم منحنی‌های پروب‌ها تعیین ژنوتیپ Factor II G20210A نیز انجام می‌گردد (۱۴-۱۲).

ارتباط بین فاکتورهای محیطی و بیماری‌های قلبی-عروقی در ایران به خوبی مورد بررسی قرار گرفته است، اما نقش مارکرهای ژنتیکی به عنوان عامل مهم در بروز اینگونه بیماری‌ها هنوز در ایران ناشناخته باقی مانده است. مطالعات اندکی در زمینه شیوع جهش Prothrombin G20210A در جمعیت ایران انجام شده است که نتایج آن نیز متناقض بوده است. هدف از این بررسی تعیین فرکانس پلی‌مرفیسم یاد شده در جمعیت ایران می‌باشد که بتواند عوامل ژنتیکی تاثیرگذار بر ایجاد بیماری‌های قلبی-عروقی را در ایران مشخص نموده و نیز اطلاعات اپیدمیولوژیکی را برای مطالعات آتی فراهم نماید.

مواد و روش‌ها

در پژوهش اخیر ۲۰۸ نفر سالم و بدون علائم بیماری‌های قلبی-عروقی و سابقه ترومبوز وریدی شامل ۱۰۳ مرد و ۱۰۵ زن در محدوده سنی بین ۱۸ تا ۵۵ سال از افراد مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات ژنتیک دانشگاه بهزیستی و توانبخشی تهران مورد بررسی قرار گرفتند. افراد به گونه‌ای انتخاب شدند که کلیه نژادهای مختلف ایرانی را در برگیرد و در ضمن کلیه مناطق جغرافیایی کشور را پوشش دهد. در مورد کلیه افرادی که در مطالعه شرکت کردند در ابتدا مشاوره ژنتیک توسط مشاور با تجربه یا متخصص ژنتیک بالینی انجام شد و افراد رضایت خود را با پر کردن فرم رضایتنامه جهت انجام مراحل مختلف طبق دستورالعمل اخلاقی دانشگاه اعلام کردند. نخست نمونه‌های خون محیطی مخلوط با سدیم EDTA از افراد تهیه شد. با استفاده از روش فنل-کلروفرم و جداسازی بوسیله اتانل DNA ژنومی استخراج شد.

شناسایی ناقلان به روش هیبریداسیون معکوس انجام شد که در آن از کیت CVD StripAssay (ViennaLab, Austria) استفاده شد که بتازگی جهت تشخیص جهش‌های شایع در جمعیت‌های مختلف طراحی شده است. در این روش می‌توان چند جهش ژنی را بطور همزمان بررسی نمود، توالی‌های مختلف ژنی توسط Multiplex PCR تکثیر پیدا می‌کنند و با یک فرآیند تکثیر به بیوتین متصل می‌شوند. واکنش PCR شامل ۰/۱ میلی گرم DNA ژنومی است که به ۱۵ میلی لیتر مخلوط تکثیر یافته PCR که قبلاً آماده سازی شده اضافه می‌گردد. این مخلوط شامل پرایمرهایی که توالی‌های مورد نظر را توالی یابی می‌کنند، dNTPs و یک واحد آنزیم Taq پلیمراز می‌باشد. شرایط تکثیر عبارت بود از: مرحله denaturation اولیه در دمای ۹۴° C به مدت ۲ دقیقه، و به دنبال آن ۳۵ چرخه تکثیر (۱۵ ثانیه denaturation در دمای ۹۴° C، ۳۰ ثانیه annealing در دمای ۵۸° C و ۳۰ ثانیه extension در دمای ۷۲° C) و extension نهایی آن ۳ دقیقه در دمای ۷۲° C. سپس محصولات تکثیر یافته دناتوره شدند و بصورت جداگانه به نوار آزمایش هیبرید شدند. این نوار حاوی پروب‌های الیگونوکلئوتیدی خاص آللی (نوع وحشی [6] و موتانت) بوده که در خطوط موازی برروی نوار تثبیت شده‌اند. توالی‌های متصل شده به بیوتین به کمک روش استرپتوآویدین-آلکالین فسفاتاز [7] و سویستراهای رنگی تشخیص داده شدند. تعادل هاردی-واینبرگ بوسیله تست دقیق موجود در برنامه Arlequin مورد ارزیابی قرار گرفت (۱۵).

3. Restriction Length Fragment Polymorphism
4. Allele-specific amplification
5. Fluorescence Resonance Energy Transfer
6. Wild type
7. Streptoavidine-alkalinephosphatase

Archive of SID
www.SID.ir

یافته‌ها

دویست و هشت نفر از نقاط مختلف ایران با نژادهای مختلف مورد بررسی قرار گرفتند. ژنوتیپ و فرکانس آللی پلی‌مرفیسم در نقاط مختلف ایران و نژادهای مختلف در جدول ۱ و ۲ ذکر شده است. جدول ۳ بیانگر شیوع پلی‌مرفیسم در جمعیت‌های مختلف طبق آمارهای گزارش شده از محققان مختلف در مقایسه با ایران است. شایع‌ترین آلل دیده شده در بررسی اخیر متعلق به PT ۲۰۲۱۰G با فرکانس ۰/۹۹ بوده است. هاپلوتیپ FII ۲۰۲۱۰A بسیار نادر و با فرکانس آللی ۰/۰۰۵ یافت شد. هیچیک از افراد مورد بررسی از نظر پلی‌مرفیسم PT G۲۰۲۱۰A هموزیگوت نبودند. از میان نژادهای مختلف فارس، لر، کرد، گیلک، بلوچ، آذری و عرب مورد بررسی آلل جهش یافته A تنها در نژاد فارس با فرکانس ۰/۰۱۳ دیده شد (جدول ۲). بطورکلی شیوع آلل موتانت A در مرکز و شمال غرب کشور با فرکانسی تقریبا» مشابه، به ترتیب ۰/۰۱۶ و ۰/۰۱۴ تعیین شد (جدول ۱). جمعیت مورد بررسی از تعادل هاردی–واینبرگ برخوردار بود.

جدول ۱: ژنوتیپ‌ها (٪) و فرکانس آللی پلی‌مرفیسم FII 20210G/A در نقاط مختلف ایران

ژنوتیپ	مرکز	شمال	شمال شرق	شمال غرب	جنوب	جنوب شرق	جنوب غرب	غرب	جمع
GG	۹۶/۸	۱۰۰	۱۰۰	۹۷/۱	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۹۹/۰
GA	۳/۲	–	–	۲/۹	–	–	–	–	۱/۰
آلل G	۰/۹۸۴	۱	۱	۰/۹۸۵	۱	۱	۱	۱	۰/۹۹۵
آلل A	۰/۰۱۶	–	–	۰/۰۱۵	–	–	–	–	۰/۰۰۵

جدول ۲: ژنوتیپ‌ها (٪) و فرکانس آللی پلی‌مرفیسم FII 20210G/A در نژادهای مختلف جمعیت ایران

ژنوتیپ	فارس	آذری	لر	کرد	بلوچ	گیلک	عرب	جمع
GG	۹۷/۳	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰	۹۹/۰
GA	۲/۷	–	–	–	–	–	–	۱/۰
آلل G	۰/۹۸۶	۱	۱	۱	۱	۱	۱	۰/۹۹۵
آلل A	۰/۰۱۳	–	–	–	–	–	–	۰/۰۰۵

جدول ۳: فرکانس آللی پلی‌مرفیسم PT G20210A در جمعیت‌های مختلف در مقایسه با ایران

جمعیت [رفرانس]	فرکانس آللی G	فرکانس آللی A
یونان [۲۰]	۰/۹۷	۰/۰۳
لبنان [۳۱]	۰/۹۹۳	۰/۰۰۷
ترکیه [۳۴]	۰/۹۹	۰/۰۱
آذربایجان [۳۵]	۰/۹۸	۰/۰۲
ایران [بررسی حاضر]	۰/۹۹۵	۰/۰۰۵
ایران (یهودیان) [۳۶]	۰/۹۹	۰/۰۱
عراق (یهودیان) [۳۶]	۰/۹۸	۰/۰۲
عربستان سعودی [۳۱]	۰/۹۸	۰/۰۲
بحرین [۳۱]	۰/۹۹	۰/۰۱
هند [۳۶]	۰/۹۹	۰/۰۱
شرق آسیا [۲۸ و ۳۶]	>۰/۹۹۵	<۰/۰۰۵

8. Genetic drift
9. Natural selection

www.SID.ir

بحث و نتیجه‌گیری

بیماری‌های قلبی–عروقی سریع و ناگهانی بروز کرده و یکی از عمده ترین مشکلات بهداشتی کشورهای در حال توسعه مثل ایران است. این دسته از بیماری‌ها با شیوع ۳۹ درصدی نخستین علت مرگ و میر در ایران محسوب می‌گردند (۱۶). تنها در آمریکا سالیانه بیش از ۳۰۰/۰۰۰ نفر بطور ناگهانی به علل عوارض قلبی می‌میرند. با اینکه شیوه‌های درمانی بیماری‌های قلبی–عروقی توسعه و بهبود یافته است اما شیوع آن همچنان از روند صعودی برخوردار است (۱۶).

پروترومبین G20210A، فاکتور ۵ لایدن، و MTHFR C677T با فراوانی ۳، ۵ و ۱۰ درصدی ناقلان هتروزیگوت، سه پلی‌مرفیسمی هستند که بیشترین عامل ایجاد ترومبوفیلی در جمعیت قفقازی‌ها شناخته شده‌اند. این سه پلی‌مرفیسم از زمان اشتقاق گونه‌ای جمعیت قفقازی از آسیایی‌ها یعنی در حدود ۲۰/۰۰۰ تا ۳۴/۰۰۰ سال پیش شکل گرفته‌اند. شیوع جهش FV در جمعیت‌های عادی ۲ تا ۱۴ درصد گزارش شده است و بر اساس تفاوت‌های نژادی و منطقه جغرافیایی که حاصل رانش ژنی[8]، مهاجرت جمعیت‌ها یا انتخاب طبیعی[9] است متفاوت می‌باشد (۱۷).

تشخیص جهش ژن Prothrombin G20210A برای اولین بار به سال ۱۹۹۶ بر می‌گردد، هنگامی که توالی‌یابی ژن‌های پروترومبین برای اعضای مبتلای ۲۸ خانواده با سابقه ترومبوفیلی انجـــام شد (۵). جهش PT G20210A در جمعیت‌های اروپایی شایع و در جنوب آسیا بسیار نادر، مرکز و جنوب شرق آسیا تقریبا» فاقد این نوع جهش می‌باشند (۷ و ۸). نتایج حاصل از مطالعات انجام شده در اروپا و ترکیه در جدول ۳ مقایسه شده است. ایتالیایی‌ها و یونانی‌ها نیز بالاترین فرکانس‌های این جهش را دارند (۲۰–۱۸). در مقایسهٔ جمعیت‌های اروپایی با یکدیگر برای ایرلند، هلند، انگلیس، استرالیا و کروواسی فرکانس ۱ تا ۱/۹٪ گزارش شده است (۵، ۲۱، ۲۲ و ۲۵–۲۳). در مقابل پلی‌مرفیسم PT G۲۰۲۱۰A در سیاهپوستان آمریکا (۲۶) نادر است و بطور کلی جمعیت برزیل، ژاپن و کره فاقد این جهش هستند (۲۹–۲۷).

بر اساس اطلاعات موجود شیوع پلی‌مرفیسم PT G۲۰۲۱۰A در جمعیت ایران بین ۰/۵ تا ۱/۵٪ است که از مقادیر گزارش شده از شرق آسیا (۰/۵٪>) و هندوستان (۰/۵٪)، کشورهای عربی نظیر لبنان (۰/۷٪)، تونس (۱/۲٪)، بحرین (۰/۵ تا ۱٪) و عربستان سعودی (۰/۰ تا ۰/۲٪) بالاتر است (۳۲–۳۰). در میان همسایگان ایران شیوع PT G۲۰۲۱۰A در آذربایجان و ترکیه با جمعیت‌های اروپایی یکسان است (۳۳ و ۳۴). گزارشات موجود از کردهای ایران بیانگر شیوع ۰/۸ درصدی این پلی‌مرفیسم در غرب ایران است که در مقایسه با کردهای کشور آذربایجان (۲/۵٪) از مقادیر کمتری برخوردار است (۳۵). آذری‌های آذربایجان دارای شیوع ۱/۲ درصدی بوده (۳۵) در حالی که در این بررسی هیچ جهشی برای آذری‌ها و نیز کردهای ایران یافت نشد. طبق گزارشات موجود یهودیان ایران با فرکانس آللی ۰/۰۱ از شیوع کمتری نسبت به یهودی‌های عراق (۰/۰۲) برخوردار هستند (۳۶).

طبق اطلاعات گزارش شده در این بررسی و اطلاعات موجود از کشورهای همسایه ایران مثل ترکیه، آذربایجان، پاکستان و کشورهای عربی بنظر می‌رسد که کاهش فرکانسی از غرب به شرق وجود داشته باشد. در نهایت، بررسی پلی‌مرفیسم‌های دخیل در ایجاد ترومبوز وریدی می‌تواند اساسی برای تحقیقات آتی در جمعیت ما باشد.

References

1. Menon J, Salman MM, Md GH. Venous thrombolysis: current perspectives. Curr Treat Options Cardiovasc Med 2004;6:159-68.

2. Konkle BA. Bleeding and thrombosis. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Editors. Harrison's principles of internal medicine. 17th ed. New York: McGraw Hill;2008.P.363-9.

3. Cardiovascular disease: prevention and control [Internet]. World Health Organization. Avwilable from: http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/Fact/cvd/en.

4. Reitsma PH, Rosendaal FR. Past and future of genetic research in thrombosis. J Thromb Haemost 2007;Suppl 1:264–9.

5. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, et al. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. Blood 1996;88:3698-703.

6. Royle NJ, Irwin DM, Koschinsky ML, et al. Human genes encoding prothrombin and ceruloplasmin map to 11p11–q12 and 3q21–24, respectively. Somat Cell Mol Genet 1987;13:285.

7.Rees DC, Chapman NH, Webster MT, et al. Born to clot: the European burden. Br J Haematol 1999;105:564-6.

8.Rosendaal FR, Doggen CJ, Zivelin A, et al. Geographic distribution of the 20210 G to A prothrombin variant.

Archive of SID
www.SID.ir

Thromb Haemost 1998;79:706-8.
9.Kirschbaum NE, Foster PA. The polymerase chain reaction with sequence specific primers for the detection of the factor V mutation associated with activated protein C resistance. Thromb Haemost 1995;74:874–8.
10.Hezard N, Cornillet-Lefebvre P, Gillot L, et al. Multiplex ASA PCR for a simultaneous determination of factor V Leiden gene, G-A 20210 prothrombin gene and C-T 677 MTHFR gene mutations. Thromb Haemost 1998;79:1054–5.
11.Saiki RK, Chang CA, Levenson CH, et al. Diagnosis of sickle cell anemia and beta-thalassemia with enzymatically amplified DNA and nonradioactive allele-specific oligonucleotide probes. N Engl J Med 1988;319:537–41.
12.Nauck M, Marz M, Weiland H. Evaluation of the Roche diagnostics LightCycler-Factor V Leiden mutation detection kit and the LightCycler-Prothrombin mutation detection kit. Clin Biochem 2000;33:213–6.
13.von Ahsen N, Schutz E, Armstrong VW, et al. Rapid detection of prothrombotic mutations of prothrombin (G20210A), factor V (G1691A), and methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) by real-time fluorescence PCR with the LightCycler. Clin Chem 1999;45:694–6.
14.Lay MJ, Wittwer CT. Real-time fluorescence genotyping of factor V Leiden during rapid-cycle PCR. Clin Chem 1997;43: 2262–7.
15.Excoffier L, Laval G, Schneider S. Arlequin (version 3.0): an integrated software package for population genetics data analysis. Evolutionary Bioinformatics Online 2005;1:47-50.
16.Khosravi A, Rao C, Naghavi M, et al. Impact of misclassification on measures of cardiovascular disease mortality in the Islamic Republic of Iran: a cross-sectional study. Bulletin WHO 2008;86:688–96.
17.Lerman A, Suwaidi JA, Velianou JL. L-Arginine. A novel therapy for coronary artery disease? Expert Opin Investig Drugs 1999;8:1785-93.
18.Cattaneo M, Chantarangkul V, Taioli E, et al. The G20210A mutation of the prothrombin gene in patients with previous first episodes of deep-vein thrombosis: prevalence and association with factor V G1691A, ethylenetetrahydrofolate reductase C677T and plasma prothrombin levels. Thromb Res 1999;93:1–8.
19.Antoniadi T, Hatzis T, Kroupis C, et al. Prevalence of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR C677T mutations in a Greek population of blood donors. Am J Hematol 1999;61:265–7.
20.Gialeraki A, Politou M, Rallidis L, et al. Prevalence of Prothrombotic Polymorphisms in Greece. Genetic Testing 2008;12(4):541-7.
21.Cumming AM, Keeney S, Salden A, et al. The prothrombin gene G20210A variant: prevalence in a UK anticoagulant clinic population. Br J Haematol 1997;98:353-5.
22.Hillarp A, Zoller B, Svensson PJ, et al. The 20210 A allele of the prothrombin gene is a common risk factor among Swedish outpatients with verified deep vein thrombosis. Thromb Haemost 1997;78:990-2.
23.Keenan C, Livingstone WJ, White B, et al. Prevalence of the prothrombin G20210A mutation in the Irish populations: use of a novel polymerase chain reaction approach. Blood Coagul Fibrinolysis 2000;11:669–72.
24.Renner W, Koppel H, Hoffmann C, et al. Prothrombin G20210A, factor V Leiden, and factor XIII Val34Leu: common mutations of blood coagulation factors and deep vein thrombosis in Austria. Thromb Res 2000;99:35–9.
25.Coen D, Zadro R, Honovic´ L, et al. Prevalence and association of the factor V Leiden and prothrombin G20210A in healthy subjects and patients with venous thromboembolism. Croat Med J 2000;42:488–92-8.
26.Dilley A, Hooper WC, Austin H, et al. The prevalence of the prothrombin 20210 G/A variant in African Americans. Blood 1997;90:652a.
27.Franco RF, Elion J, Tavella MH, et al. Heterogeneous distribution of the 20210G/A prothrombin and 677C/T methylenetetrahydrofolate reductase mutations in different human populations: relevance for vascular disease risk. Blood 1997;90:3130a.
28.Isshiki I, Murata M, Watanabe R, et al. Frequencies of prothrombin 20210 G/A mutation may be different among races studies on Japanese populations with various forms of thrombotic disorders and healthy

Archive of SID
www.SID.ir

subjects. Blood Coagul Fibrinol 1998;9:105-6.
29. Hessner MJ, Luhm RA, Pearson SL, et al. Prevalence of prothrombin G20210A, factor V G1691A (Leiden), and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T in seven different populations determined by multiplex allele-specific PCR. Thromb Haemost 1999;81:733–8.
30. Dzimiri N, Meyer B. World distribution of factor V Leiden. Lancet 1996;347:481-2.
31. Ameen G, Irani-Hakime N, Fawaz NA, et al. An Arab selective gradient in the distribution of factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T. J Thromb Haemost 2005;3:2126–7.
32. Bertina RM. The prothrombin 20210 G to A variation and thrombosis. Curr Opin Hematol 1998;5:339–42.
33. Almawi WY, Keleshian SH, Borgi L, et al. Varied prevalence of factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A single nucleotide polymorphisms among Arabs. J Thromb Thrombolysis 2005;20(3):163-8.
34. Ayyildiz O, Kalkanli S, Batun S, et al. Prothrombin G20210A gene mutation with LightCycler polymerase chain reaction in venous thrombosis and healthy population in the southeast of Turkey. Heart Vessels 2004;19:164–6.
35. Togrul J, Rustamov R, Gurgey A, et al. Prevalence of the Prothrombin gene G20210A mutation in Azerbaijan. British J Haematol 2000;108:883-8.
36. Zivelin A, Rosenberg N, Faier S, et al. A single genetic origin for the common prothrombotic G20210A polymorphism in the prothrombin gene. Blood 1998;92:1119–24.

Archive of SID

www.SID.ir