مقـاله مروری

نقص گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز: مروری بر مطالعات انجام شده در ایران

امیر مشایخی[۱]، سیدرضا کاظمی‌نژاد*[۱]

۱. دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم، گروه ژنتیک

چکیده/ کمبود آنزیم گلوکز- ۶- فسفات دهیدروژناز یکی از شایعترین بیماریهای انسان می‌باشد که بیش از ۴۰۰ میلیون نفر را در سراسر جهان مبتلا کرده است. محصول ژن g۶pd دارای نقش اساسی در سم زدایی رادیکالهای آزاد و سایر عوامل اکسیدانت را در سلولها به عهده دارد زیرا اولین آنزیم چرخه پنتوز فسفات است که مسیر تهیه NADPH مورد نیاز برای سم زدایی توسط مکانیزم‌هایی از جمله چرخه گلوتاتیون می‌باشد. این ژن در تمامی بافتهای بدن بیان می‌شود ولی عوارض عمده نقص آن فقط در اریتروسیت‌ها مشاهده می‌گردد چون این سلولها منبع تولید آنزیم جدید را نداشته و تنها منبع NADPH آنها چرخه پنتوز فسفات است در نتیجه این سلولها به استرس اکسیداتیو حساسیت بالایی دارند. عوارض بالینی عمده نقص این آنزیم عبارتند از آنمی همولیتیک غیر اسفروسیتیک مزمن، یرقان نوزادی و آنمی همولیتیک حاد وابسته به عفونت، مصرف باقلا (فاویسم) و برخی از داروها. ژن g۶pd درانتهای بازوی بلند کروموزوم X واقع شده است و با طولی حدود ۱۸ کیلو باز دارای ۱۳ اگزون و ۱۲ اینترون می‌باشد. این ژن دارای پلی‌مورفیسم بالایی است به طوری که برای آن حدود ۴۰۰ واریانت بیوشیمیایی و حدود ۱۷۰ جهش مختلف تاکنون گزارش شده است. طبق مطالعات انجام شده شایعترین جهش‌های این ژن در ایران شامل Mediterranean، Chatham و Cosenza می‌باشند. در این مقاله مروری علاوه بر توضیح نقش و اهمیت ژن و آنزیم G۶PD به بررسی مطالعات انجام شده بر روی شیوع نقص G۶PD و موتاسیون‌های شایع در ایران نیز پرداخته خواهد شد.

واژگان کلیدی: گلوکز- ۶- فسفات دهیدروژناز؛ پلی مرفیسم؛ مدیترانه؛ چاتام؛ کاسنزا؛ ایران.

مقدمه

آنزیم گلوکز-۶-فسفات دهیدروژناز (G۶PD)[۱] یکی از آنزیم‌های مهم بسیاری از موجودات از جمله انسان است که در تمام بافتهای بدن بیان می‌شود و برای واکنشهای اکسیداسیون- احیاء، سم زدایی عوامل اکسیدانت و در مسیرهای بیوسنتزی، NADPH لازم را فراهم می‌نماید. تشخیص نقص این آنزیم اولین بار پس از مشاهده پدیده‌های همولیتیک غیر عادی در افرادی بود که داروی ضد مالاریای پریماکین[۲] دریافت کرده بودند. کمبود G۶PD شایعترین آنزیموپاتی در دنیا می‌باشد که موجب طیفی از علایم بالینی شامل افزایش سطح بیلی روبین[۳] و همولیز حاد یا مزمن می‌شود (۱). با وجود اینکه این آنزیم در تمام بافتها بیان می‌شود اما عوارض کلینیکی اصلی آن مربوط به اریتروسیت‌ها می‌باشد. اریتروسیت‌های انسان برای حفظ تمامیت و عملکرد سلولی نیاز به آدنوزین تری فسفات و عوامل ردوکس تولید شده توسط گلیکولیز و مسیر اکسیاتیو چرخه پنتوز فسفات دارند. نقایصی که منجر به کاهش ظرفیت بار اکسیداتیو گلبول‌های قرمز می‌شوند اغلب با همولیز ناگهانی مشخص می‌شوند (۲).

* سیدرضا کاظمی‌نژاد، PhD
دانشگاه شهید چمران، دانشکده علوم، گروه ژنتیک اهواز ـ ایران
پست الکترونیک: kazemi_reza@yahoo.de
تاریخ دریافت: ۹۱/۰۲/۰۳ • تاریخ پذیرش: ۹۱/۰۴/۱۲

1. Glucose-6-phosphate dehydrogenase
2. primaquine
3. hyperbilirubinemia

Archive of SID
www.SID.ir

نقش و خصوصیات بیوشیمیایی آنزیم G۶PD

G۶PD اولین واکنش در مسیر پنتوز فسفات را که شامل تبدیل گلوکز به قندهای پنتوز لازم برای واکنش‌های بیوسنتتیک بدن می‌باشد کاتالیز می‌کند. علاوه براین، مسیر پنتوز فسفات نیروی احیاء کنندگی را در قالب NADPH برای سلول تامین کرده و NADPH تولید شده به عنوان یک دهنده الکترون در واکنشهای بیوسنتز احیایی به خصوص تولید کلسترول و اسید چرب و سنتز اکسید نیتریک عمل می‌کند (۳) چون اریتروسیت‌ها فاقد میتوکندری اند، درنتیجه مسیر پنتوز فسفات تنها منبع تولید NADPH در آنها است. وجود این کوآنزیم برای حفاظت اکسیداتیو که در واقع مهمترین نقش مسیر پنتوز فسفات است ضروری می‌باشد (۴). همولیز سلولهای دارای نقص G۶PD به دلیل افزایش استعداد به تخریب اکسیداتیو می‌باشد زیرا آنها قادر به احیاء NADP به NADPH در نرخ نرمال نمی‌باشند. یکی از اعمالNADPH حفظ نسبت فرم احیاء شده گلوتاتیون GSH به فرم دی سولفید GSSG آن به میزان ۵۰۰ برابر می‌باشد (۴). گلوتاتیون احیاء شده نقشی اساسی در سم زدایی و خنثی سازی پراکسید هیدروژن و سوپر اکسیدهای آلی دارد، همچنین در حفظ باقیمانده‌های سیستئین هموگلوبین و دیگر پروتئین‌های اریتروسیت‌ها نیز مؤثر است (۶و۵). آنزیم گلوکز ۶- فسفات دهیدروژناز انسان بین اشکال دایمر و تترامر در تعادل می‌باشد. pH بالا (< ۵) تعادل را به سمت دایمر تغییر می‌دهد در حالی که pH پائین (< ۶) تعادل را به سمت تترامر جابجا می‌کند (۷). منومر آنزیم وزن ملکولی ۵۹ کیلو دالتون داشته و دارای ۵۱۴ اسید آمینه است. فعالیت کاتابولیک آنزیم زمانی آغاز می‌شود که تعادل بین ایزوفرم های دیمر و تترامر برقرار باشد. آنزیم فعال به صورت دیمر است (۸). این آنزیم دارای یک NADP با اتصال قوی به عنوان جزئی ساختاری و یک NADP با اتصال ضعیف است که طی واکنش به NADPH احیاء می‌گردد. تجمع منومرهای فعال به صورت دایمرهای فعال و اشکال بالاتر نیازمند وجود NADP است (۹). با استفاده از همین ویژگی آنزیم در رابطه با اتصال به NADP و تولید NADPH آزمایشی ساده با مبنای بیوشیمیایی به نام لکه فلئورسانت[4] برای تشخیص نقص G۶PD ابداع شده است که در آن به کمک معرف‌های خاص و نور فرابنفش نقص آنزیم به راحتی تشخیص داده می‌شود(۱۰).

علایم بالینی نقص G۶PD

اکثر افراد مبتلا به نقص این آنزیم در شرایط عادی کاملا بی‌علامت هستند و علایم را فقط در مواجهه با استرس اکسیداتیو بروز می‌دهند. این نقص عموما بر طول عمر افراد مبتلا تاثیر ندارد. علایم بالینی نقص به چنددسته تقسیم می‌شوند که به طور خلاصه در زیر آورده شده‌اند:

• همولیز ناشی از مصرف دارو: بیماران مبتلا به این نقص آنزیمی پس از مصرف برخی داروها از جمله سولفونامیدها، آنتی بیوتیک‌ها، نیتروفوران‌ها و داروهای ضد مالاریا مانند پریماکوئین و کلروکوئین دچار تب، هماچوری، آنمی و زردی می‌شوند (۱۱).

• همولیز ناشی از عفونت: شاید عفونت رایجترین علت همولیز در افراد G۶PDD باشد. تعداد زیادی از عفونت‌های باکتریایی نظیر سالمونلا، اشریشیا، استرپتوکوک بتا همولیتیک، ریکتزیا و عفونتهای ویروسی به عنوان علت شناخته شده‌اند. اما مهمترین این عفونتها عبارتند از هپاتیت عفونی، پنومونی و تب تیفوئید (۱۲). مکانیزم این نوع عفونت کاملا مشخص نشده است اما یکی از پیشنهادات این است که طی فاگوسیتوز، لوکوسیت‌ها با انتشار انواع گونه‌های اکسیژن فعال، سلول‌های اطراف خود را مصدوم می‌سازند؛ احتمالا اکسید نیتریک چنین تاثیری را بر جای می‌گذارد (۱۳).

• آنمی همولیتیک غیر اسفروسیتیک مزمن: در این بیماری فعالیت آنزیم G۶PD به قدری اندک است که آفراد دائما حتی در غیاب فاکتورهای خطر دچار آنمی همولیتیک می‌باشند (۴).

• زردی نوزادی: نقص G۶PD رایجترین آسیب آنزیمی است که موجب زردی و همولیز نوزادی می‌شود. خطرناکترین نتیجه نقص این آنزیم زردی نوزادی است که در صورت عدم درمان به موقع می‌تواند کرنیکتروس یا انسفالوپاتی هایپربیلیروبینمی ایجاد کند که به علت رسوب بیلیروبین غیر کونژوگه در گانگلیون‌های قاعده‌ای و هسته‌های ساقه مغز برون می‌کند و موجب علایم عصبی از جمله MR یا مرگ می‌گردد (۱۴).

• فاویسم[5]: این بیماری که برای عموم مردم شناخته شده است شامل وقوع آنمی حاد پس از مصرف باقلا[6] است که رنگ پریدگی، زردی و وجود هموگلوبین در ادرار شاخص‌های این بیماری می‌باشند. علت وقوع چنین آنمی وجود ترکیباتی در باقلا از جمله ویبن، کانویسین، آسکوربات و L-Dopa است که به عنوان توکسین‌های کاندیدا در نظر گرفته می‌شوند (۱۵).

در تمام موارد نامبرده همولیز حاد خود محدود شونده است اما می‌تواند شدید بوده و برای درمان نیاز به تزریق خون داشته باشد در هایپر بیلیروبینمی نوزادی نیز برای جلوگیری از عوارض عصبی درمان با فتوتراپی یا تعویض خون مورد نیاز است (۱۶).

4. Fluorescent spot
5. favism
6. Fava bean

Archive of SID
www.SID.ir

ژنتیک G۶PD

این ژن در Xq۲۸ نقشه برداری شده است و همانند سایر ژنهای وابسته به X بیماری‌های وابسته به آن غالبا در مردان دیده می‌شوند. این ژن با طولی در حدود ۱۸ کیلو باز، دارای ۱۳ اگزون و ۱۲ اینترون می‌باشد که اگزون شماره ۱ آن غیر کد کننده بوده و در ساخت پروتئین شرکت ندارد (۱۳). به خاطر نقش بیوشیمیایی و حضور آن در تمام بافتها این ژن را به عنوان یک ژن ساختاری در نظر می‌گیرند.در انتهای ۵' این ژن یک جزیره CpG واقع است که متیلاسیون افتراقی برخی از دی نوکلئوتیدهای CG در آن با بیان ژن در کروموزوم X فعال در ارتباط است. علاوه بر این ژن g۶pd دارای بیان افتراقی در بافتهای مختلف نیز می‌باشد (۱۷)، وجود یک فرم پیرایش تمایزی در این ژن ثبت شده است اما مقدار این mRNA که ۱۳۸ نوکلئوتید از انتهای ۳' اینترون ۷ را بدون از دست دادن چهارچوب دارا می‌باشد بسیار اندک است (۱۸). در این ژن تاکنون ۱۶۲ جهش بدمعنی[7]، ۹ حذف کوچک و یک حذف بزرگ شناسایی شده است. در حال حاضر فقط یک جهش پیرایشی یافت شده و در ناحیه پروموتر نیز هیچ جهشی گزارش نشده است. اکثر حذفها کوچک و با حفظ چهارچوب[8] می‌باشند و عدم وجود حذف کامل ژنی و جهش‌های تغییر چهارچوب[9] حاکی از آن است که فقدان کامل این آنزیم با حیات منافات دارد (۴).

واریانتهای مختلف G۶PD بر اساس میزان فعالیت آنزیمی، نوع جهش و عوارض به ۵ دسته تقسیم می‌شوند:

کلاس I: واریانتهایی که با آنمی همولیتیک غیر اسفروسیتیک مزمن[10] همراهند. این واریانتها کمیاب بوده و دارای نقص آنزیمی بسیار شدید می‌باشند.

کلاس II: واریانتهایی که دارای نقص شدید آنزیمی می‌باشند (کمتر از ۱۰٪ فعالیت نرمال) و معمولا با آنمی همولیتیک حاد همراهند.

کلاس III: واریانتهای دارای نقص متوسط (دارای ۱۰ تا ۶۰٪ فعالیت نرمال) می‌باشند.

کلاس IV: شامل واریانتهای نرمال یا دارای نقص بسیار خفیف (بیش از ۶۰٪ فعالیت نرمال) می‌باشد که اغلب بدون عوارض بالینی هستند.

کلاس V: واریانتهایی هستند که با افزایش فعالیت آنزیمی و افزایش حرکت الکتروفورزی همراهند. در این کلاس تا کنون فقط یک واریانت به نام G۶PD Hektoen شناسایی شده است (۱۹).

واریانتهای شایع و مطالعات انجام شده در ایران

شایعترین واریانتهای معیوب آنزیم G۶PD در ایران عبارتند از واریانت مدیترانه‌ای (C۵۶۳T)، واریانت چاتام (G۱۰۰۳A) و واریانت کاسنزا (G۱۳۷۶C) که در این بین واریانت مدیترانه‌ای شایعترین و سپس چاتام و کاسنزا قرار دارند. این نتایج حاصل مطالعات گسترده‌ای است که در استانهای مختلف ایران بر روی این آنزم صورت گرفته است که خلاصه نتایج آنها در زیر آورده شده است.

جهش مدیترانه‌ای یک جایگاه برش برای آنزیم MboII در اگزون ۶ ایجاد می‌کند که در شرایط نرمال چنین جایگاه برشی وجود ندارد. به شکل مشابهی جهش کاسنزا جایگاه برش جدیدی برای Eco۸۱I و جهش چاتام نیز جایگاه برشی برای آنزیم BstXI به وجود می‌آورد درنتیجه می‌توان هر کدام از این سه جهش را می‌توان به طور جداگانه توسط تکنیک PCR-RFLP و به کمک آنزیم‌های ذکر شده شناسایی کرد. فراوانی آلل مدیترانه ای، کاسنزا و چاتام در استانهای ایران به کمک تکنیک PCR-RFLP به ترتیب جدول شماره ۱ می‌باشد.

جدول۱: فراوانی واریانتهای مختلف آنزیم G۶PD در استان‌های ایران

استان	فراوانی جهش مدیترانه‌ای	فراوانی جهش چاتام	فراوانی جهش کاسنزا	مجموع	منبع
مازندران	%۶۶/۲	%۲۷	%۶/۷۵	%۹۹/۹۵	۲۰
گلستان	%۶۹	%۲۶/۸	۰	%۹۵/۸	۲۲
فارس	%۸۴/۶	%۱۳/۵	۰	%۹۸/۱	۲۷
	%۴۶/۷۰	%۸/۸۲	۰	%۸۸/۲۸	۳۷
خراسان	%۶۶	%۱۲	۰	%۷۸	۲۴
گیلان	%۸۶/۴	%۹/۷	۰	%۹۶/۱	۲۷
هرمزگان	%۷۹/۴	%۸/۲	%۱۲/۳۳	%۹۹/۹۳	۲۶
کرمانشاه	%۹۱/۲	%۷/۳	%۱/۵	%۱۰۰	۲۵
سیستان و بلوچستان	%۸۰/۴	%۲/۱۷	۰	%۸۲/۵۷	۲۳
خوزستان	%۷۳/۲	%۸/۶۶	%۲/۶	%۸۴/۴۶	۳۰-۲۹-۲۸
زاهدان	%۸۴/۲	--	--	--	۳۶
اصفهان	%۸۳/۸۷	%۸/۰۶	۰	%۹۱/۹۳	۳۷

7. Missense 8. In-frame 9. Frameshift 10. Chronic non-spherocytic hemolytic anemia

Archive of SID
www.SID.ir

به علاوه به کمک روش لکه فلئورسنت غربالگری نمونه‌های خون تصادفی مذکر از سازمان انتقال خون در استان خوزستان فراوانی نقص G6PD را به میزان ۷/۶٪ تخمین زد (۳۰). در گزارشاتی دیگر با استفاده از همین روش فراوانی این نقص در تهران ۲٪ (۳۱)، در شهرستان آمل ۵/۳٪ (۳۲) در رشت ۶/۴٪ (۳۳)، در کرمانشاه ۵/۳٪ (۲۵) در استان فارس۶٪ (۳۴) و زاهدان ۷٪ (۳۶) بدست آمده است.

همچنین جهش مدیترانه‌ای (C563T) دارای همراهی با یک پلیمورفیسم خاموش به صورت C1311T می‌باشد که در نقاط مختلف جهان و از جمله ایران برای بررسی همراهی آنها با هم مطالعاتی صورت گرفته است. این مطالعات در ایران در استانهای خوزستان و کرمانشاه انجام شد که نتایجی بدین صورت بدست آمد: در خوزستان ۹۲/۸٪ از نمونه‌های دارای واریانت مدیترانه‌ای همراهی با پلیمورفسیم C1311T نشان دادند که در مقایسه با گروه شاهد (همراهی ۱۵/۷٪ با C1311T) نشان دهنده ارتباط معنی دار آلل مدیترانه‌ای با آلل C1311T چند شکلی و وجود عدم تعادل پیوستگی بین آنها می‌باشد (۳۵).در استان کرمانشاه نیز به همین ترتیب بین آلل مدیترانه‌ای و آلل C1311T همراهی ۹۰/۳٪ بدست آمده است (۲۵) لازم به ذکر است که این مطالعات نیز به کمک تکنیک PCR-RFLP انجام گردیدند.

بحث و نتیجه‌گیری

با توجه به خطرات بالقوه نقص G6PD که سلامت افراد را تهدید می‌کند و با توجه به فراوانی بالای این ناهنجاری انجام تست غربالگری برای نوزادان تازه متولد شده ضروری به نظر میرسد، به خصوص چون مشخص شده است که علت زمینه‌ای درصد بالایی از نوزادان دارای زردی و هایپربیلی روبینمیا نقص G6PD می‌باشد. امروزه در اکثر نقاط جهان و برخی از استان‌های ایران (فارس، تهران و مازندران) این غربالگری به صورت روتین به کمک تست لکه فلئورسنت انجام می‌شود. این روش به علت سرعت و حساسیت بالا درحصول نتایج، هزینه کم، سهولت انجام و نتایج قابل اطمینان دارای محبوبیت می‌باشد.

با انجام مطالعات گسترده همراهی در استانهای ایران می‌توان در مورد منشا جهش‌های g6pd و الگوی جمعیتی آن اطلاعات مفیدی بدست آورده و ارتباط جمعیت‌های مختلف ایران با یکدیگر و با سایر نقاط جهان را بررسی کرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از کلیه افرادی که در اجرای این طرح ما را یاری رساندند قدردانی می‌کنیم. همچنین از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز جهت حمایت مالی (Grant) کمال تشکر و قدردانی می‌گردد.

منابع/ References

1. Carson PE, Flanagan CL, Ickes CE, et al. Enzymatic deficiency in primaquine sensitive erythrocytes. Science 1956;124: 484-5.
2. Jacobasch G. Biochemical and genetic basis of red cell enzyme deficiencies. Bailliere's Clil. Haematol. 2000;13(1): 1-20.
3. Tsai KJ, Hung IJ, Chow CK, et al. Impaired production of nitric oxide, superoxide, and hydrogen peroxide in glucose 6-phosphate-dehydrogenase-deficient granulocytes. FEBS Letters. 1998; 436: 411-414.
4. Mehta A, Mason PJ, Vulliamy TJ: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Bailliere's Clin. Haematol. 2000;13(1): 21-38.
5. Gaetani GF, Galiano S, Canepa L. Catalase and glutathione peroxidase are equally active in detoxifcation of hydrogen peroxide in human erythrocytes. Blood 1989;73: 334-339.
6. Gaetani GF, Rolfo M, Arena S, et al. Active involvement of catalase during hemolytic crises of favism. Blood 1996;88: 1084-1088.
7. Cohen P, Rosemeyer MA. Subunit interactions of glucose-6-phosphate dehydrogenase from human erythrocytes. Eur J Biochem. 1969;8: 8-15.
8. Kirkman HN, Hendrickson EM. Glucose-6-phosphate dehydrogenase from human erythrocytes. II. Subactive states of the enzyme from normal persons. J Biol Chem 1962;237: 2371-2376.
9. Hirono A, Kuhl W, Gelbart T, et al. Identifcation of the binding domain for NADP of human glucose- 6-phosphate dehydrogenase by sequence analysis of mutants. Proc Natl Acad Sci. 1989;86: 10015-10017.
10. Beutler B, Blume KG, Kaplan JC, Lohr GW, Ramot B, Valentine WN. International committee for standardization in Haematology: Recommended screening test for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. British J Haematol. 1979;43: 465-67.
11. Bonilla JF, Sanches MC, Chuaire L. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD). Response of the human erythrocyte and another cell to the decrease in their activity. Colomb Med 2007;38: 76-83.
12. Chan TK, Chesterman CN, McFadzean AJ, et al. The survival of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient erythro-

Archive of SID

www.SID.ir

cytes in patients with typhoid fever on chloramphenicol therapy. J Lab Clin Med 1971;77: 177-184.
13. Beutler E. G6PD Deficiency. Blood 1994;84: 363-3636.
14. Kaplan M, Hmmerman C. Underestanding severe hyperbilirubinemia and preventing kernicterus: adjunts in the interpretation of neonatal serum bilirubin. Clin Chim Acta 2005;356: 9-21.
15. Pannacciulli I, Tizianello A, Ajmar F, et al. The course of experimentally induced hemolytic anemiian a primaquine-sensitive Caucasian. Blood 1965;25: 92-105.
16. Jennifer E. Diagnosis and management of G6PD deficiency. Am Fam Physician 2005;72(7): 1277-1282.
17. Battistuzzi G, D'Urso M, Toniolo D. Tissue-specific levels of human glucose-6-phosphate dehydrogenase correlates with methylation of specific sites at the 3' end of the gene. Proc. Natl. Acad. Sci. 1985;82(5): 1465–1469.
18. Hirono A, Beutler E. Molecular cloning and nucleotide sequence of cDNA for human glucose-6-phosphate dehydrogenase variant A(-). Proc. Natl. Acad. Sci. 1988;85: 3951.
19. Dern RJ, McCurdy PR, Yoshida A. A new structural variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase with a high production rate (G6PD Hektoen). J Lab Clin Med. 1969;73: 283-290.
20. Mesbah-Namin SA, Sanati MH, Mowjoodi AR, et al. Three major G6PD deficient polymorphic variants identified in Mazandaran state of Iran. Br J Haematol. 2002;117: 763-764.
21. Noori-Daloii MR, Hajerahimi Z, Najafi L, et al. Molecular identification of the most prevalent mutation of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) gene in deficient patients in Gilan province. J Sci I R Iran 2003;14: 327-331.
22. Noori-Daloii MR, Najafi L, Mohammad Ganji S, et al. Molecular identification of mutations in G6PD gene in patients with fauvism in Iran. J Physiol Biochem 2004;60: 273-278.
23. Noori-Daloii MR, Yousefi A, Mohammad Ganji S, et al. Molecular identification of the most prevalent mutation of glucose-6-phosphate dehydrogenase gene in deficient patients in Sistan and Balochestan province of Iran. J Sci I R Iran 2005;16: 321-325.
24. Noori-Daloii MR, Soltanian S, Mohammad Ganji S, et al. Molecular identification of the most prevalent mutations of glucose-6-phosphate dehydrogenase gene in deficient patients in Khorasan province of Iran. J Sci I R Iran 2006;17: 103-106.
25. Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Nagel RL. Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Kurdish population of Western Iran. Blood 2006;37: 91-94.
26. Noori-Daloii MR, Hejazi SH, Yousefi A, et al. Identification of mutations in G6PD gene in patients in Hormozgan province of Iran. J Sci I R Iran 2006;17: 313-316.
27. Karimi M, Montemuros FM, Danielli MG, et al. Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Fars province of Iran. Hematologica 2003;88: 346-347.
28. Ghaderi Gandomani M, Khatami SR, Kazemi Nezhad SR, et al. Molecular Identification of G6PD Chatham (G1003A) in Khuzestan Province of Iran. Journal of Genetics 2011;90(1): 143-145.
29. Kazemi Nezhad SR, Fahmi F, Khatami SR, et al. Molecular Characterization of Cosenza Mutation among Patients with Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Khuzestan Province, Southwest Iran. Iran J Med Sci 2011;36(1): 40-44.
30. Kazemi Nezhad SR, Mashayekhi A, Khatami SR, et al. Prevalence and Molecular Identification of Mediterranean Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Khuzestan Province, Iran. Iranian J Publ Health 2009;38(3): 127-131.
31. Amini E, Oloumi Z, Zamani A, Ghasemi M. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in newborns. Iran J Pediatr 2006;16(2): 189-194. (In Persian)
32. Hashemi SA, Zahed pasha Y, haji ahmadi M, Babak A. prevalence of G6PD deficiency in elementaty school students in Amol. Journal of Babol university of medical sciences 2004;1(25): 52-56(in persian)
33. Khalili D, Jafroodi M, Sajedi SA, et al. Survey of the Prevalence of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase Deficiency in Rasht-Iran. Journal of Guilan University of Medical Sciences 2007;63: 51-56. (In Persian)
34. Amoozegar H, Mirshakeri M, Paishva N. Prevalence of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency among male donors in Shiraz, southern Iran. Iran J Med Sci 2005;30(2): 94-96.
35. Kazemi Nezhad SR, Asoodeh Sarshoori M, Daneshmand S. Association study between C1311T silent polymorphism and Mediterranean glucose-6-phosphate dehydrogenase in deficient Males in Khuzestan Province, Southwest Iran. Biosci Biotechnol Res Asia 2010; 7(1): 15-20.
36. Nakhaee AR, Salimi S, Zadehvakili A, et al. The Prevalence of Mediterranean Mutation of Glucose-6-Phosphat Dehydrogenase (G6PD) in Zahedan. Zahedan J Res Med Sci 2012; 14(3): 39-43
37. Noori-Daloii MR, Hashemi-Gorji F, Alivand MR. Molecular Identification of the Most Prevalent Mutations of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) in Fars and Isfahan of Iran. J. Sci. I. R. Iran 2009 20(3): 221-225

Archive of SID

www.SID.ir