# فراوانی پلی‌مرفیسم‌های ژن‌های ترومبوفیلی: فاکتور پنج لیدن، پروترومبین G20210A، متیلن تتراهیدرو فولات ردوکتاز و آنتی‌ژن PLA2 پلاکتی در شهرکرد

بتول پورقیصری [۱*]، عفت فرخی [۲]، مجتبی ساعدی [۳]

**خلاصه:**

**سابقه و هدف:** پلی‌مرفیسم‌های ارثی ژن‌های ترومبوفیلی با پاتوژنز ترومبوآمبولی وریدی و سایر پیامدهای جانبی آن ارتباط دارد. از آن‌-جایی‌که اطّلاعات محدودی از فراونی این پلی‌مرفیسم‌ها در جمعیّت‌های ایرانی در دست است، هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی آنها در جمعیّت سالم بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه مقطعی ۳۰٤ فرد سالم اهداکننده خون در شهرکرد که سابقه‌ای از ترومبوآمبولی وریدی نداشتند، در مطالعه شرکت کردند. تعیین ژنوتیپ با خون وریدی گرفته شده با EDTA برای پلی‌مرفیسم‌های فاکتور V لیدن، پروترومبین G20210A، MTHFR C677T و PLA2 با روش PCR-RFIP انجام شد.

**نتایج:** در بین افراد شرکت کننده ٦ مورد (۱/۹۷ درصد) هتروزیگوت فاکتور V لیدن و یک نفر هموزیگوت مشاهده شد. ۹٤ نفر (۳۰/۹۲ درصد) و ۱۱ نفر (۳/٦۲ درصد) به‌ترتیب هتروزیگوت و هموزیگوت MTHFR C677T بودند. ۲ مورد (۰/٦ درصد) هتروزیگوت پروترومبین G20210A بودند و موردی از هموزیگوت وجود نداشت. ۲۸ نفر (۹/۲ درصد) و ۲ مورد (۰/٦ درصد) مورد به‌ترتیب هتروزیگوت و هموزیگوت PLA2 بودند. ٤٤/٦ درصد افراد و با حذف MTHFR C677T، ۱٤/۵ درصد افراد مورد مطالعه حامل حداقل یکی از پلی‌مرفیسم‌های مورد بحث بودند.

**نتیجه‌گیری:** فراوانی این پلی‌مرفیسم‌ها متفاوت از نتایج منتشر شده قبلی در نژاد قفقازی و نیز نتایج محدود موجود از کرمانشاه است. چنین یافته‌هایی می‌تواند به تفاوت‌های ژنتیکی بین نژادهای مختلف و نیز نوع انتخاب نمونه نسبت داده شود.

**واژگان کلیدی:** فاکتور پنج لیدن، متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز، پروترومبین G20210A، آنتی‌ژن PLA2، ترومبوفیلی

دو ماه‌نامه علمی– پژوهشی فیض، دوره شانزدهم، شماره ۲، خرداد و تیر ۱۳۹۱، صفحات ۱٦۸-۱٦۳

**مقدمه**

ترومبوفیلی محدوده‌ی گسترده از تغییراتی است که شرایط را برای ترومبوز عروقی فراهم می‌سازد. این اصطلاح عوامل ارثی و اکتسابی هر دو را در بر می‌گیرد. عوامل ارثی شامل تغییرات ژنتیکی است که در عوامل مؤثّر بر هموستاز رخ می‌نماید و استعداد لخته سازی را افزایش می‌دهد. وجود چنین عوامل ژنتیکی همیشه همراه با ترومبوز نیست و معمولا با افزایش سن، امکان تاثیر چنین عواملی بیشتر می‌شود [۱].

در بین عوامل ارثی ترومبوفیلی، جهش لیدن فاکتور ۵ انعقادی G1691A (FVL)، جهش G20210A در پروترومبین (FII)، جهش G677T در متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) و گونه‌ی PLA2 از گلیکوپروتئین IIb/IIIa پلاکتی (GP IIb/IIIa) از اهمیت ویژه‌ای برخوردارند [۲]. جهش لیدن فاکتور ۵ باعث تغییر Arg506Gln می‌گردد و حساسیت فاکتور ۵ را نسبت به غیرفعال شدن نسبت به پروتئین C کم می‌کند. پروترومبین پیش‌ساز غیرفعال ترومبین است و پلی‌مرفیسم G20210A منجر به تولید مقادیر بیشتری پروترومبین و بنابراین افزایش سطح آن در خون می‌گردد. آنزیم MTHFR همراه با اسید فولیک و ویتامین $B_{12}$ یک نقش اساسی در حفظ سطح هموسیستئین خون دارد و پلی‌مرفیسم C677T منجر به تولید آنزیم‌های حساس به حرارت می‌گردد که فعالیت کمتر داشته و باعث افزایش سطح هموسیستئین می‌شود. افزایش هموسیستئین همراه با افزایش ترومبوز وریدی است [۳]. میزان شیوع هر یک از این جهش‌ها در جمعیت‌های مختلف و گزارش‌های مختلف متفاوت است [۷-٤]. توارث این ژن‌ها هرچند یک امتیاز ماندگاری به‌علّت کاهش احتمال خونریزی ایجاد می-کند، اما به‌علّت افزایش تمایل به انعقاد، خطر ترومبوز را به‌همراه دارد. مطالعه‌ی فراوانی چنین جهش‌ها و پلی‌مرفیسم‌ها، هم از نظر

[۱] استادیار، گروه پاتولوژی و هماتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

[۲] دانشجوی دکتری تخصصی، مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

[۳] کارشناس، مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

*نشانی نویسنده مسئول:

شهرکرد، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، گروه پاتولوژی

تلفن: ۰۹۱۳ ۳۰۳۱۳۸۱ دورنویس: ۰۳۸۱ ۳۳۳۶۷۲۰

پست الکترونیک: pourgheysari@skums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۰/۲/۲۴ تاریخ پذیرش نهایی: ۹۰/۸/۲۸



Archive

www.SID.ir

مطالعات بالینی و هم از نظر ژنتیک جمعیت‌ها اهمیت دارد. این مطالعه با هدف بررسی فراوانی هر یک از موارد فوق در جمعیّت طبیعی شهرکرد، از مناطق مرکزی ایران، صورت گرفته است.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی نمونه‌های خون از ۳۰٤ نفر از افراد سالم غیرخویشاوند در لوله‌های حاوی EDTA پس از کسب رضایت کتبی از آن‌ها از مهر تا اسفند سال ۱۳۸۹ جمع‌آوری گردید و DNA از خون کامل با روش فنل کلروفرم استخراج، با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر Unico 2100 تعیین مقدار و سپس استاندارد سازی شد. سپس، جهش‌های مورد نظر با روش واکنش زنجیره پلی‌مراز–پلی‌مرفیسم طولی زنجیره محدود (PCR-RFLP) مورد بررسی قرار گرفت. تکثیر ژن مورد نظر توسط دستگاه ترموسایکلر ASTEC, PC818 Japan صورت گرفت. پرایمرهای مورد استفاده برای بررسی هر یک از جهش‌های مورد مطالعه در جدول شماره ۱ دیده می‌شود [۸]. آنزیم‌های محدودگر مورد استفاده شامل Mn1*I* برای FVL، Hin*dIII* برای FIIG20210A، Hin*fI* برای MTHFR C677T و MsP*I* برای PLA2 بودند. آنزیم‌های محدودگر مورد استفاده از شرکت سیناژن و پرایمرها از شرکت ژن فن آوران تهیه گردید. از هر پلی-مرفیسم دو مورد جهت تایید نتایج تعیین توالی گردید. برنامه دمایی مورد استفاده برای پلی‌مرفیسم‌های مورد نظر به‌صورت زیر در نظر گرفته شد:

جهش FVL: ۹٦ $^{o}$C ۹٦ درجه ٤ دقیقه، ٦ سیکل شامل ۹٦$^{o}$C به‌مدت ٦۰ ثانیه، ۵۸ $^{o}$C به‌مدت ٦۰ ثانیه و ۷۲ $^{o}$C به‌مدت٦۰ ثانیه، سپس ۲۸ سیکل شامل: دمای ۹٦ $^{o}$C به‌مدت ۳۰ ثانیه، ۵٦ $^{o}$C به‌مدت ۳۰ ثانیه و ۷۲ $^{o}$C به‌مدت ۳۰ ثانیه، و در نهایت ۷۲ درجه به‌مدت ۵ دقیقه.

پلی‌مرفیسم PLA2: ۹٦ $^{o}$C درجه ۳ دقیقه، سپس ۵ سیکل شامل: دمای ۹۵ $^{o}$C به‌مدت ٦۰ ثانیه، ۵٦ $^{o}$C به‌مدت ٦۰ ثانیه و ۷۲ $^{o}$C به‌مدت٦۰ ثانیه، سپس ۳۱ سیکل شامل: دمای ۹٤ $^{o}$C به‌مدت ٤۰ ثانیه، ۵۵ $^{o}$C به‌مدت ٤۰ ثانیه و ۷۲ $^{o}$C به‌مدت٤۰ ثانیه و در نهایت ۷۲ درجه به‌مدت ۵ دقیقه.

جهش FII20210: ۹٤ $^{o}$C ۵ دقیقه، سپس ۳۳ سیکل شامل: دمای ۹٤ $^{o}$C به‌مدت ۳۰ ثانیه، ٦۰ $^{o}$C به‌مدت ٤۵ ثانیه و ۷۲ $^{o}$C به‌مدت٦۰ ثانیه، و در نهایت ۷۲ درجه به‌مدت ۵ دقیقه.

پلی‌مرفیسم MTHFRC677T: ۹٤ درجه ۵ دقیقه، سپس ۵ سیکل شامل: دمای ۹٤ $^{o}$C به‌مدت ٦۰ ثانیه، ۵۹ $^{o}$C به‌مدت ٦۰ ثانیه و ۷۲ $^{o}$C به‌مدت٦۰ ثانیه، سپس ۲۵ سیکل شامل: دمای ۹٤ $^{o}$C به‌مدت ۳۰ ثانیه، ۵۹ $^{o}$C به‌مدت ۳۰ ثانیه و ۷۲ $^{o}$C به‌مدت۳۰ ثانیه و در نهایت ۷۲ درجه به‌مدت ۱۰ دقیقه. با استفاده از پرایمرهای لازم برای شناسایی جهش G1691A، قطعه‌ای به‌طول ۲٦۷ جفت باز تکثیر گردید. در نوع بدون جهش دو سایت برش آنزیم Mn1*I* وجود دارد و به این ترتیب در این افراد سه قطعه به طول ۱٦۳ و ٦۷ و۳۷ جفت بازی تشکیل می‌گردد. در صورت وجود جهش مورد نظر با تبدیل G به A در نقطه ۱٦۹۱ ژن مربوطه یک سایت آنزیم حذف می‌گردد و دو قطعه ۲۰۰ و ٦۷ جفت بازی تشکیل می‌گردد. برای شناسایی جهش G20210A، قطعه‌ای به طول ۳٤۵ جفت باز با استفاده از پرایمرهای لازم تکثیر گردید. در نوع بدون جهش سایتی برای برش آنزیم Hin*dIII* وجود ندارد و به این ترتیب در این افراد قطعه‌ای به‌طول ۳٤۵ جفت باز باقی می‌ماند. در صورت وجود جهش مورد نظر، در قطعه ۳٤۵ جفت بازی با تبدیل G به A در نقطه ۲۰۲۱۰ ژن مربوطه یک سایت آنزیم تشکیل می-گردد و قطعه ۳٤۵ به دو قطعه ۳۲۲ و ۲۳ جفت بازی تبدیل می-گردد. با استفاده از پرایمرهای لازم برای شناسایی پلی‌مرفیسم MTHFRC677T، قطعه‌ای به‌طول ۱۹۸ جفت باز تکثیر گردید. در نوع بدون جهش سایتی برای برش آنزیم Hin*fI* وجود نداشته و به این ترتیب در این افراد قطعه به طول ۱۹۸ جفت بازی باقی می‌ماند. در صورت وجود جهش مورد نظر، در قطعه ۱۹۸ جفت بازی با تبدیل C به T در نقطه ٦۷۷ ژن مربوطه یک سایت آنزیم تشکیل می‌گردد و قطعه ۱۹۸ به دو قطعه ۱۷۵ و ۲۳ جفت بازی تبدیل می‌گردد. برای شناسایی پلی‌مرفیسم‌های PLA، قطعه‌ای به طول ۲٦٤ جفت باز تکثیر گردید. در پلی‌مرفیسم PLA1 یک سایت برش آنزیم Msp*I* وجود دارد و در نتیجه در این افراد دو قطعه به طول ۲۲۲ و ٤۲ جفت بازی تشکیل می‌گردد. در صورت وجود پلی‌مرفیسم PLA2 یک سایت جدید برای آنزیم ایجاد می-گردد و سه قطعه ۱۷۳، ٤۲ و ٤۹ جفت بازی تشکیل می‌گردد. نتایج با استفاده از آمار توصیفی با نرم افزار SPSS ویرایش ۱۸ آنالیز گردید.

جدول شماره ۱- توالی پرایمرهای مورد استفاده در بررسی جهش‌های مورد مطالعه

| اختلال ژنتیکی | پرایمرها |
|---|---|
| FVL | F 5′ TGC CCA GTG CTT AAC AAG ACC A 3′<br>R 5′ TGT TAT CAC ACT GGT GCT AA 3′ |
| MTHFR C677T | F 5′ TGA AGG AGA AGG TGT CTG CGG GA 3′<br>R 5′ AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG 3′ |
| FIIG20210A | F 5′ TCT AGA AAC AGT TGC CTG GC 3′<br>R 5′ ATA GCA CTG GGA GCA TTG AAG C 3′ |
| PLA2 | F 5′ TTC TGA TTG CTG GAC TTC TCT T 3′<br>R 5′ TCT CTC CCC ATG GCA AAG AGT 3′ |

Archive of SID



www.SID.ir

## نتایج

تعداد ۳۰٤ نمونه‌ی جمع‌آوری شده برای پلی مرفیسم‌های مورد نظر تعیین ژنوتیپ گردید که نتایج آن در جدول شماره ۲ دیده می‌شود. از نمونه‌های مورد بررسی، ۱۳٦ نفر (٤٤/۷٤ درصد) حداقل یکی از پلی‌مرفیسم‌های مورد مطالعه را به‌صورت هموزیگوت یا هتروزیگوت دارا بودند. پس از حذف پلی-مرفیسم MTHFR C667T (هموزیگوت و هتروزیگوت) ۱٤/۵ درصد از افراد مورد مطالعه ناقل حداقل یکی از پلی‌مرفیسم‌ها بودند. هیچ یک از شرکت‌کنندگان در مطالعه ناقل ۳ یا ٤ پلی-مرفیسم نبود. با در نظر گرفتن نتایج موجود در جدول شماره ۲، از افراد مورد بررسی ۲/۲۷ درصد ناقل FVL، ۳٤/٦٤ درصد ناقل MTHFR C677T، ۰/٦ درصد ناقل FII20210A و ۹/۸ درصد ناقل PLA2 به‌صورت هموزیگوت یا هتروزیگوت بودند. ۱۳ نفر (٤/۲۸ درصد) از افراد مورد مطالعه ناقل پلی‌مرفیسم MTHFR C677T همراه با یکی دیگر از جهش‌های مورد بررسی بودند که ۲ مورد از آن‌ها به‌صورت هموزیگوت بود. در ٤ نفر (۱/۲ درصد) از گروه مورد بررسی جهش FVL همراه با MTHFR C677T وجود داشت که یک مورد آن به‌صورت هموزیگوت FVL بود. هتروزیگوت PLA2 در ۷ مورد (۲/۳ درصد) و FII20210A در دو مورد (۰/٦ درصد) همراه با پلی-مرفیسم MTHFR C677T دیده شد. هیچ‌گونه موردی از همراهی سایر جهش‌های مورد مطالعه با یک دیگر مشاهده نگردید.

جدول شماره ۲- فراوانی پلی مرفیسم‌های ژن‌های ترومبوفیلی در افراد مورد مطالعه

| اختلال ژنتیکی | | تعداد | (فاصله اطمینان) ٪ فراوانی |
|---|---|---|---|
| Factor V Leiden | هموزیگوت | ۱ | ۰/۳ (۰-۰/۹۷) |
| | هتروزیگوت | ٦ | ۱/۹۷ (۰-۳/۵۳) |
| MTHFR | هموزیگوت | ۱۱ | ۳/٦۲ (۱/۵۲ -۵/۷۲) |
| | هتروزیگوت | ۹٤ | ۳۰/۹۲ (۲۵/۷۲ -۳٦/۱۲) |
| Prothrombin G20210A | هموزیگوت | ۰ | ۰ |
| | هتروزیگوت | ۲ | ۰/٦ (۰-۱/۵۷) |
| PLA2 | هموزیگوت | ۲ | ۰/٦ (۰-۱/۵۷) |
| | هتروزیگوت | ۲۸ | ۹/۲ (۵/۹٦-۱۲/٤٦) |

## بحث

مطالعه فراوانی پلی‌مرفیسم‌های مختلف ترومبوفیلی در جمعیت‌های مختلف هم از نظر پیش‌بینی‌های بالینی و هم از نظر مطالعات ژنتیکی و جمعیتی اهمیت داشته و میزان وفور آنها در جمعیت‌های مختلف متفاوت است. روش‌های مولکولی مختلف برای بررسی پلی‌مرفیسم‌های ژنتیکی مورد استفاده قرار می‌گیرند که روش PCR-RFLP با توجه به‌ویژگی و حساسیت بالای آن مورد توجه ویژه قرار گرفته است. در این روش در صورت رعایت شرایط واکنش، احتمال بروز نتیجه مثبت یا منفی کاذب نادر است. FVL و FII20210A یک منشأ واحد را نشان داده‌اند و مؤلفین پیدایش آن را از خاورمیانه می‌دانند [۱۲-۹]. منشا مشابهی نیز برای MTHFR C677T بیان شده است [۱۲]. ما میزان فراوانی FVL را ۲/۳ درصد یافتیم که ۱/۹۷ درصد آن به‌صورت هتروزیگوت بود. در مطالعه انجام شده در جمعیت کرد ایران در کرمانشاه این فراوانی ۲/۹۷ درصد بوده است که تفاوت چندانی با گزارش ما ندارد [۱۳]. در مطالعه انجام شده در استرالیا میزان فراوانی این ژن ۵/۳۷ درصد بوده است که تا حدی بیش از فراوانی یافته شده در ایران است. با این حال، جهش هموزیگوت تنها در ۰/۰۵ درصد یافت شده است [۱٤]. در مطالعه انجام شده در لبنان بر روی جمعیت عرب زبان با منشاء تونسی، لبنانی، بحرینی و سعودی میزان فراوانی FVL بین ۱٤/۸-۲ درصد متفاوت بوده است که افراد لبنانی الاصل از همه بیشتر و در افراد سعودی الاصل از همه کمتر بوده است [۱۵]. شیوع این پلی‌مرفیسم ظاهرا در نژاد قفقازی بیشتر است. در مطالعه انجام شده در بلغارستان فراوانی آن ۷/۱ درصد گزارش شده است [۱٦]. در همین مطالعه میزان فراوانی فاکتور FIIG20210A ۲ درصد بوده است. فراوانی این پلی-مرفیسم در گروه مورد مطالعه ما ۰/٦ درصد بود و هیچ مورد هموزیگوت یافت نشد. در دو مورد مطالعه انجام شده در غرب ایران فراوانی این پلی‌مرفیسم در کردهای کرمانشاه ۳ درصد و ۱/٦ درصد گزارش گردیده است [۱۸،۱۳-۱۷] که تا حدی متفاوت از نتایج به‌دست آمده در مطالعه حاضر است و با توجه به این که روش مشابهی برای بررسی انتخاب شده است، می‌تواند تفاوت‌های نژادی در این مورد را مطرح نماید؛ هرچند ممکن است به نوع انتخاب افراد مورد مطالعه نیز تا حدی ارتباط داشته باشد. در جمعیت لبنان این فراوانی ۲-۱ درصد بوده است [۲۰،۱۹] که شباهت بیشتری به نتایج مطالعه ما داشته است. در مطالعه انجام

Archive of SID



www.SID.ir

شده در استرالیا در زنان این فراوانی ۲/۴۳ درصد گزارش گردیده است [۲۱]. پلی‌مرفیسم دیگر مورد مطالعه، MTHFRC677T، به‌صورت هموزیگوت یا هتروزیگوت در کلیه جمعیت‌های مطالعه شده فراوانی بیشتری نسبت به ۲ مورد قبلی مورد بحث داشته است. در مطالعه ما فراوانی آن به‌صورت هموزیگوت و هتروزیگوت به‌ترتیب ۳/۶۲ درصد و ۳۰/۹۲ درصد بوده است. در لهستان میزان هموزیگوت آن ۱۱/۳ درصد [۱۶]، در نژاد عرب بین ۱۱-۲ درصد با بیشترین فراوانی در لبنانی‌ها بوده است [۱۵]؛ در همین مطالعه فراوانی هتروزیگوت CT بین ۴۰-۲۰ درصد گزارش گردیده است. در جمعیت کرد کرمانشاهی ایران فراوانی ناقلین این پلی‌مرفیسم ۴۸/۳ درصد بوده است [۱۸] که از سایر مطالعات بیشتر است. با توجه به اینکه روش مورد استفاده در این مطالعات مشابه است، این تفاوت‌ها می‌تواند مجددا به تفاوت‌های ژنتیکی بین جمعیت‌های مختلف و نیز نحوه انتخاب جمعیت مورد مطالعه بستگی داشته باشد. پلی‌مرفیسم دیگری که در مطالعه حاضر مورد بررسی قرار گرفته است یکی از گلیکوپروتئین‌های پلاکتی یعنی GPIIb/IIIa بوده است که جهش نقطه‌ای در ژن β اینتگرین با جایگزینی سیتوزین با تیمیدین در اگزون ۲ رخ می‌دهد و این پلی-مرفیسم تحت عنوان $PLA_2$ نام گذاری گردیده است. در مطالعه ما میزان فراوانی PLA1/A2، ۹/۲ درصد و هموزیگوت PLA2/A2-، ۰/۶ درصد بود. در گزارش موجود از مجارستان این فراوانی ژن به‌ترتیب ۲۴/۳ درصد و ۲ درصد بوده است [۲۱]. در لهستان فراوانی ژن ۱۴/۳ درصد، در اروپا ۲۹-۲۶ درصد، در آمریکا ۲۰ درصد، در ژاپن ۰/۳ درصد، در کره ۲ درصد و در چین کمتر از ۰/۱۵ درصد بوده است [۲۲،۸]. فراوانی این پلی‌مرفیسم در جمعیت نرمال ما به‌نظر می‌رسد شباهت بیشتری به نتایج یافت شده در اروپا و آمریکا تا نتایج موجود از شرق آسیا داشته باشد. مقایسه بین نتایج حاصل از این مطالعه و سایر گزارش‌های موجود نشان می-دهد که کلیه پلی‌مرفیسم‌های مورد مطالعه شیوع کمتری در جمعیت ما نسبت به نژاد قفقازی دارد. MTHFR C667T و FII20210A نسبت به نتایج به‌دست آمده در کرمانشاه بر روی نژاد کرد نیز فراوانی کمتری را نشان می‌دهد. فراوانی PLA2 در مطالعه‌ی ما بیش از نتایج موجود از شرق آسیا و کمتر از اروپا بوده است. در این مورد مطالعه‌ای از سایر مناطق ایران جهت مقایسه وجود نداشته است. ارتباط بین میزان بروز حوادث ترومبوتیک در یک جمعیت و فراوانی پلی‌مرفیسم‌های ترومبوفیلی به‌وضوح مشخص نیست، اما از آنجایی که اکثر این پلی‌مرفیسم‌ها در نژاد قفقازی شایع‌تر هستند و بروز ترومبوآمبولی وریدی نیز در سفید پوستان بیش از آسیایی‌ها و بومیان آمریکا بوده است [۳]، به‌نظر می‌رسد شیوع این رویدادها با فراوانی جهش‌ها ارتباط داشته باشد. در بیماران مبتلا به ترمبوآمبولی وریدی در جمعیت مورد مطالعه ما نیز فراوانی این پلی مرفیسم‌ها در حال بررسی است.

## نتیجه‌گیری

با توجه به تفاوت چشم‌گیر بین بررسی‌های انجام گرفته در مناطق مختلف و تنوع جمعیتی در ایران، داده‌های مطالعه‌ی ما ممکن است نتواند بیان‌گر فراوانی هریک از پلی‌مرفیسم‌ها در همه مناطق ایران باشد و مطالعات گسترده‌تری در این زمینه لازم است. نتایج مطالعه‌ی حاضر می‌تواند زمینه‌ای برای بررسی تأثیر این پلی-مرفیسم‌ها بر ترومبوز وریدی و عواقب آن مانند ترومبوآمبولی و سقط جنین‌های مکرّر در منطقه مورد مطالعه باشد.

## تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد در مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی انجام گرفته است که بدین وسیله از پشتیبانی و همکاری آن‌ها سپاس-گزاری می‌گردد. این مقاله از طرح شماره ۶۳۸/۱۸/پ مصوب دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد استخراج گردیده است.

## References:

[1] Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JA. Thrombosis and antithrombotic therapy in: Essential Haematology. 5th ed. Blackwell Publishing; 2006. p. 303-19.

[2] Varga EA. Genetics in the context of thrombophilia. ***J Thromb Thrombolysis*** 2008; 25(1): 2-5.

[3] Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. ***Arterioscler Thromb Vasc Biol*** 2008; 28(3): 370-2.

[4] Biswas A, Bajaj J, Ranjan R, Meena A, Akhter MS, Yadav BK, et al. Factor V Leiden: Is it the chief contributor to activated protein C resistance in Asian-Indian patients with deep vein thrombosis? ***Clin Chim Acta*** 2008; 392(1-2): 21-4.

[5] Nizankowska-Mogilnicka E, Adamek L, Grzanka P, Domagala TB, Sanak M, Krzanowski M, et al. Genetic polymorphisms associated with acute pulmonary embolism and deep venous thrombosis. ***Eur Respir J*** 2003; 21(1): 25-30.

[6] Lu Y, Zhao Y, Liu G, Wang X, Liu Z, Chen B, Hui R. Factor V gene G1691A mutation, prothrombin gene G20210A mutation, and MTHFR gene C677T mutation are not risk factors for

Archive of SID



www.SID.ir

pulmonary thromboembolism in Chinese population. ***Thromb Res*** 2002; 106(1): 7-12
[7] Kader HA, Berman WF, Al-Seraihy AS, Ware RE, Ulshen MH, Treem WR. Prevalence of factor V G1691A (Leiden), prothrombin G20210A, and methylene tetrahydrofolate reductase C677T thrombophilic mutations in children with inflammatory bowel disease. ***J Pediatr Gastroenterol Nutr*** 2002; 35(5): 629-35.
[8] Ivanov P, Komsa-Penkova R, Kovacheva K, Ivanov Y, Stoyanova A, Ivanov I, et al. Impact of thrombophilic genetic factors on pulmonary embolism: early onset and recurrent incidences. ***Lung*** 2008; 186(1): 27-36.
[9] Zivelin A, Griffin JH, Xu X, Pabinger I, Samama M, Conard J, et al. A single genetic origin for a common Caucasian risk factor for venous thrombosis. ***Blood*** 1997; 89(2): 397–402.
[10] Zivelin A, Mor-Cohen R, Kovalsky V, Kornbrot N, Conard J, Peyvandi F, et al. Prothrombin 20210G >A is an ancestral prothrombotic mutation that occurred in whites approximately 24,000 years ago. ***Blood*** 2006; 107(12): 4666–8.
[11] Cox MJ, Rees DC, Martinson JJ, Clegg JB. Evidence for a single origin of factor V Leiden. ***Br J Haematol*** 1996; 92(4): 1022-5
[12] Rosenberg N, Murata M, Ikeda Y, Opare-Sem O, Zivelin A, Geffen E, et al. The frequent 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with a common haplotype in whites, Japanese, and Africans. ***Am J Hum Genet*** 2002; 70(3): 758–62.
[13] Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Mozafari H, Kharrazi H, Rezaei M, Nagel RL. Prevalence of factor V Leiden (G1691A) and prothrombin (G20210A) among Kurdish population from Western Iran. ***J Thromb Thrombolysis*** 2008; 25(3): 280-3.
[14] Said JM, Brennecke SP, Moses EK, Walker SP, Monagle PT, Campbell J, et al. The prevalence of inherited thrombophilic polymorphisms in an asymptomatic Australian antenatal population. ***Aust N Z J Obstet Gynaecol*** 2008; 48(6): 536-41
[15] Ameen G, Irani-Hakime N, Fawaz NA, Mahjoub T, Almawi WY. An Arab selective gradient in the distribution of factor V G1691ALeiden, prothrombin G20210A, and methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T. ***J Thromb Haemost*** 2005; 3(9): 2126-7
[16] Esmon CT. Basic mechanisms and Pathogenesis of Venous Thrombosis. ***Blood Rev*** 2009; 23(5): 225-9.
[17] Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Mozafari H, Kharrazi H, Rezaei M, Nagel RL. Prevalence of factor V Leiden (G1691A) and prothrombin (G20210A) among Kurdish population from Western Iran. ***J Thromb Thrombolysis*** 2008; 25(3): 280-3.
[18] Rahimi Z, Ghaderi M, Nagel RL, Muniz A. Prevalence of thrombotic risk factors among beta-thalassemia patients from Western Iran. ***J Thromb Thrombolysis*** 2008; 26(3): 229-33.
[19] Kreidy R, Irani-Hakime N. Is thrombophilia a major risk factor for deep vein thrombosis of the lower extremities among Lebanese patients? ***Vasc Health Risk Manag*** 2009; 5: 627-33.
[20] Torresan M, Machado TF, Siqueira LH, Ozelo MC, Arruda VR, Annichino-Bizzacchi JM. The impact of the search for thrombophilia risk factors among antiphospholipid syndrome patients with thrombosis. ***Blood Coagul Fibrinolysis*** 2000; 11(7): 679-82.
[21] Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. ***Lancet*** 2009; 353(9159): 1167–73.
[22] Kiechle FL. DNA technology, the clinical laboratory, and the future. ***Arch Pathol Lab Med*** 2001; 125(1): 72-6.

Archive of SID


www.SID.ir