مقاله پژوهشی

جهش ژنتیکی G>A۱۶۹۱ ژن فاکتور ۵ انعقادی در جمعیت سالم استان آذربایجان شرقی

امیر منفردان[۱]، دکتر کریم شمس اسنجان[۲]*، دکتر مجید فرش دوستی حق[۳]، ناهیده کریمیان فتحی[۴]، دکتر علی اکبر موثق‌پوراکبری[۵]*

تاریخ دریافت: 1391/12/19 تاریخ پذیرش: 1392/02/04

چکیده

پیش زمینه و هدف: جهش ژنتیکی 1691G>A یکی از پلی‌مورفیسم‌های شایع در ژن فاکتور ۵ انعقادی بوده که توارث آن با افزایش خطر ترومبوز همراه است. بررسی این جهش در جمعیت‌های مختلف می‌تواند در پیش آگهی ابتلا به اختلالات ترومبوتیک، بیمارهای قلبی عروقی، سقط مکرر سایر عوامل ترومبوتیک مفید باشد. بررسی‌هایی همانند مطالعه حاضر با استفاده از راهکارهای درمانی مناسب و همچنین ارائه اطلاعات اپیدمیولوژیکی برای مطالعات آینده کمک کننده خواهند بود. بدین منظور در این تحقیق فراوانی جهش 1691G>A در ژن فاکتور ۵ انعقادی در جمعیت سالم استان آذربایجان شرقی بررسی شد.

مواد و روش کار: ۲۰۰ فرد سالم بدون سابقه بیماری‌های قلبی عروقی و اختلالات ترومبوتیک، به عنوان نمونه‌ای از جمعیت سالم استان آذربایجان شرقی وارد مطالعه گردید و پس از اخذ خون محیطی و انجام ARMS-PCR نسبت به تعیین میزان فراوانی الل نرمال و جهش دارG1691A فاکتور ۵ انعقادی اقدام گردید.

یافته‌ها: میزان فراوانی الل Gدر جنس مؤنث ۸۶ درصد و در جنس مذکر ۹۱ درصد بود، در حالی که این میزان فراوانی الل Aدر جنس مؤنث ۱۴ و در جنس مذکر ۹ درصد بود.میزان فرکانس اللی در جمعیت استان آذربایجان شرقی برای ژنوتیپ‌های GG، GA و AA به ترتیب ۰/۹۴، ۰/۰۶, ۰ به دست آمد.

بحث و نتیجه گیری: در مطالعه حاضر میزان فراوانی جهش فاکتور ۵ لیدن مورد ارزیابی قرار گرفته است و الگوی به دست آمده حاکی از آن است که میزان فراوانی ژنوتیپی با سایر نقاط ایران همسانی نسبی دارد.

کلیدواژه‌ها: جهش نقطه‌ای، فاکتور ۵ لیدن، فراوانی آللی، G1691A

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و چهارم، شماره سوم، ص ۲۲۵-۲۱۹، خرداد ۱۳۹۲

آدرس مکاتبه: تبریز، خیابان گلگشت، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تلفن: ۰۹۱۲۶۳۸۹۴۷۵

Email: movassaghpour@tbzmed.ac.ir

مقدمه

هموستاز نرمال به تنظیم تعادل بین فاکتورهای پیش انعقادی و ضدانعقادی نیاز دارد(۱). فاکتور ۵ انعقادی یکی از فاکتورهای پیش انعقادی مهم بوده که با نام‌های دیگری مانند پرواکسیلرین[۶] و فاکتور ناپایدار[۷] نیز شناخته می‌شود(۱). ژن سازندهٔ آن بر روی کروموزوم ۱ قرار داشته که اندازه آن ۸۰ کیلو باز و شامل ۲۵ اگزون می‌باشد(۲،۳). گلیکوپروتئین فاکتور ۵ به عنوان کوفاکتور کمپلکس پروترومبیناز عمل کرده و پروترومبین را به ترومبین تبدیل می‌کند تا در ادامه با تولید فیبرین از فیبرینوژن شبکه پلیمریزه ایجاد و لخته اولیه تشکیل شود(۴). طی تحقیقات انجام شده سه پلی مورفیسم شایع برای این فاکتور شناسایی شده است که عبارتند از: A5279G، A4070G، G1691A که واریانت G1691A که بنام فاکتور ۵ لیدن شناخته می‌شود شایع‌ترین اختلال

[۱] کارشناس ارشد هماتولوژی آزمایشگاهی و بانک خون، بخش هماتولوژی و بانک خون، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

[۲] استادیار گروه هماتولوژی، مرکز تحقیقات انتقال خون ایران

[۳] استادیار بخش هماتولوژی آزمایشگاهی و بانک خون، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

[۴] کارشناس ارشد ژنتیک پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

[۵] استادیار هماتولوژی آزمایشگاهی و بانک خون، مرکز تحقیقات هماتولوژی و انکولوژی دانشگاه علوم پزشکی تبریز (نویسنده مسئول)

[۶] proaccelerin

[۷] Labile Factor

هر سه نوع این واریانت‌ها با افزایش حالت انعقاد پذیری همراه بوده و خطر بروز ترومبوز را در عروق وریدی بافت‌های مختلف افزایش می‌دهد اما تنها در مورد فاکتور ۵ لیدن نتایج مطالعات وسیعی در دسترس می‌باشد. پلی‌مورفیسم A4070G که منجر به جابجایی هیستیدین با آرژنین گشته با افزایش خطر ترومبوز در سطوح پایین‌تری از فاکتور ۵ لیدن همراه است(۴). واریانت A5279G منجر به جایگزینی یک اسید آمینه در جایگاه ۱۷۰۲ شده که در این حالت پروتئین با پایداری کمتری تولید می‌شود. همراهی A4070G با فاکتور ۵ لیدن بیشتر بوده است(۵).

پلی‌مورفیسم فاکتور ۵ لیدن توارث اتوزومال غالب دارد(۱) و در اثر جابجایی یک نوکلئوتید بروز پیدا می‌کند. جهش G>A در نوکلئوتید ۱۶۹۱ در اگزون ۱۰ ژن فاکتور ۵ باعث تغییر اسید آمینه آرژنین به گلوتامین شده که باعث حذف محل اصلی شکست در جایگاه ۵۰۶ گشته و منجر به مقاومت فاکتور ۵ فعال به عملکرد پروتئین C می‌شود(۶،۱). در افراد نرمال بعد از ایجاد لخته، بقایای فاکتور ۵ فعال توسط پروتئین C فعال شده در محل آرژنین ۵۰۶ شکسته و غیرفعال می‌گردد، ولی در افراد دارای فاکتور ۵ لیدن، فاکتور ۵ به شکستن و تجزیه مقاوم شده و مدت زمان بیشتری را فعال باقی می‌ماند که با افزایش خطر ترومبوز همراه است. عمل شکستن فاکتور ۵ فعال بوسیله پروتئین C فعال شده و کوفاکتوری پروتئین S انجام می‌شود(۷).

در این افراد افزایش تولید ترومبین منجر به تولید فیبرین اضافی گشته و لخته بیشتری تولید می‌شود(۶). بسته به اندازه و محل تشکیل لخته نوع علایم بروز یافته متفاوت است (۵). خطر ایجاد لخته در یک رگ خونی منوط بر این است که فرد یک کپی یا دو کپی از ژن جهش یافته از فاکتور ۵ لیدن را داشته باشد. توارث تنها یک کپی از ژن جهش دار (فرم هتروزیگوت) احتمال ایجاد لخته را ۴ تا ۸ برابر و توارث دو کپی از ژن موتانت (هموزیگوت) تا ۸۰ برابر حالت معمول، افزایش می‌دهد(۳-۷). ۹۰ الی ۹۵ درصد افراد دارای جهش به صورت هتروزیگوت و سایر موارد به صورت هموزیگوت هستند (۸،۴). برخی از ریسک فاکتورهای محیطی مانند سیگار کشیدن، حاملگی، چاقی، کاهش تحرک و مصرف قرص‌های ضدبارداری افزایش شانس بروز لخته را دارند. اگر چه جهش فوق همراه با افزایش خطر ترومبوز است ولی افزایش وقوع ترومبوز عروقی در ناقلین جای بحث دارد(۱۰،۹،۲).

ضمن اینکه توارث همزمان سایر جهش‌ها با فاکتور ۵ لیدن مانند جهش C677T در ژن MTHFR و پروترومبین 20210 و کمبود proC افزایش بروز ترومبوز را به دنبال دارد، عوارض کلینیکی دیده شده در فاکتور ۵ لیدن به دنبال افزایش حالت انعقاد پذیری یا همان ترومبوفیلیک با موارد افزایش یافته وقوع DVT(ترومبوز ورید عمقی)، انفارکتوس میوکارد وآترواسکلروز کرونری، انسداد عروق ریه و آمبولیسم ریه مشخص می‌شود (۶،۱). این افراد ۲۰درصد خطر بروز DVT را دارند که در افراد نرمال حدود ۵ درصد است(۱۸).مادران بارداری که جهش فاکتور ۵ لیدن را دارند، با افزایش احتمال بروز پری اکلامپسی، سقط جنین مکرر یا حتی مرده زایی مواجه هستند. ترومبوز در مویرگ‌های جفت، باعث اختلال در روند گردش خون مادر وجنین شده و نهایتا منجر به سقط جنین می‌شود(۵،۴).

لذا با توجه به اهمیت و نقش فاکتور ۵ در هموستاز خون و اثرات پلی‌مورفیسم های آن و ارتباط نزدیک با عوارض کلینیکی متعدد به خصوص در پلی‌مورفیسم فاکتور ۵ لیدن، میزان شیوع فاکتور ۵ لیدن در جمعیت استان آذربایجان شرقی مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

۲۰۰ فرد سالم بدون سابقه ابتلا به بیماری‌های قلبی عروقی و اختلالات ترمبوتیک به آزمایشگاه تشخیص طبی پلاسمای تبریز، ارجاع داده شدند. برای تعیین تعداد مناسب نمونه جهت این بررسی از نرم افزار محاسبهٔ حجم نمونه PS و با به کار بردن ضرایب e، R و Z در فرمول محاسباتی $n=Z^2 R / E^2$، فاصله اطمینان ۹۵ درصد استفاده شد. از افراد مراجعه کننده به مرکز آزمایشگاهی در تبریز رضایت نامه کتبی مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز اخذ شد. افرادی که سابقه بیماری‌های ترومبوتیک داشتند به عنوان فاکتورهای مداخله گر از روند مطالعه حذف شدند. به دلیل مرکزی بودن آزمایشگاه مورد مراجعه و حضور بیشتر از ۳۰۰ مراجعه کننده در روز، از استان آذربایجان شرقی، افرادی انتخاب شدند که بتوانند الگویی از جمعیت آذربایجان شرقی را ارائه کنند. از این افراد با سیستم وکیوم شرکت تریمو ژاپن خونگیری وریدی به عمل آمد. DNA ژنومیک از گلبول‌های سفید به صورت مستقیم با استفاده از کیت QIAamp DNA Blood Mini Kit (کیاژن) طبق پروتکل کیت استخراج شد.

واکنش زنجیره‌ای پلی مراز با استفاده از ۱۰۰ نانوگرم DNA ژنومیک در محیط حاوی ۱۰ میلی مول مخلوط dNTP شرکت تاکارای ژاپن، ۰/۳ میکرومول از پرایمرهای تکثیر دهندهٔ قطعه DNA مدنظر شامل پرایمرF و R (جدول ۱)، ۱ واحد از آنزیم Taq Polymerase تاکارای ژاپن با شماره کاتالوگ A6101A، ۲/۵ میکرولیتر از بافر ۱۰X محتوی۲۵ میلی مول TAPS، ۵۰ میلی مول کلرید پتاسیم، ۱ میلی مول ۲-مرکاپتواتانول و ۱/۵ میکرولیتر از کلرید منیزیم ۵۰ میلی مول در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر انجام گرفت.روش مورد استفاده برای بررسی جهش فاکتور ۵ لیدن روش ARMS(Amplification Refractory Mutation System)-PCR در نظر گرفته شد.

برای واکنش‌های نرمال و موتانت تمام اجزای واکنش کاملاً یکسان در نظر گرفته شد به غیر از پرایمر های نرمال (NP) و موتانت (MP)که هر کدام به همراه پرایمر معمول (CP) به کار رفت (جدول ۱)(۱۹).

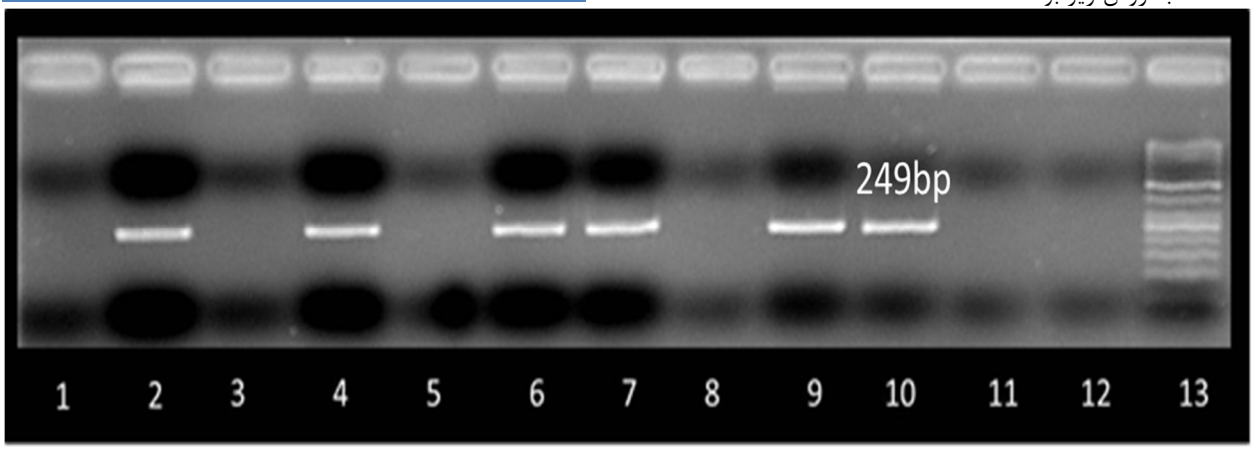
برنامه دمایی استفاده شده برای انجام این واکنش برای بررسی حالت‌های نرمال و جهش یافته G1691Aبه روش ARMS به روش زیر بود:

۹۵درجه سانتی‌گراد به مدت ۲ دقیقه، ۱۰ سیکل به ترتیب ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۲۰ ثانیه، ۶۵ درجه، ۳۰ ثانیه (اتصال و تکثیر) ۲۰ سیکل به ترتیب ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۱۵ ثانیه، ۶۲ درجه، ۵۰ ثانیه و ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۴۵ ثانیه(۱۸).

محصولات حاصل از تکثیر بر روی ژل آگاروز شرکت اینویتروژن که به صورت ۳درصد تهیه شده بود، در کنار سایز مارکر ۵۰ جفت بازی شرکت فرمنتاز لیتوانی الکتروفورز گردید و الگوی به دست آمده مورد بررسی قرار گرفت (شکل۱). پس از آنالیز نتایج به دست آمده میزان فراوانی الل جهش یافته G1691Aفاکتور ۵ انعقادی در جمعیت سالم شمالغرب ایران محاسبه شد.

یافته‌ها

بررسی دو واریانت آللی ژن فاکتور ۵ انعقادی یعنی واریانتهای G و A پس از انجام PCR و الکتروفورز در شکل ۱ آورده شده است:



شکل شماره (۱): ستون‌های۱و۲) محصولات PCR جهش یافته(MP+CP) و نرمال(NP+CP) (فرد بدون جهش)، ستون‌های ۳و۴) محصولات PCR جهش یافته و نرمال(فرد بدون جهش)، ستون‌های ۵ و ۶) محصولات PCR جهش یافته و نرمال (فرد بدون جهش)، ستون‌های ۷ و ۸) محصولات PCR جهش یافته و نرمال (فردباجهش هموزیگوت)(کنترل مثبت)، ستون‌های ۹و۱۰) محصولات PCR جهش یافته و نرمال (فرد با جهش هتروزیگوت)، ستون‌های ۱۱، ۱۲) محصولات PCR جهش یافته و نرمال بدون الگوی DNA (NTC)، ستون ۱۳) سایز مارکر ۵۰ جفت بازی

فراوانی پلی‌مورفیسم های آللی Gو A در دو گروه مؤنث و مذکر بدون سابقه بیماری‌های قلبی- عروقی با تست χ^2 مورد ارزیابی قرار گرفت (جدول ۲) از ۲۰۰ فرد شرکت کننده در مطالعه، ۱۰۵ نفر مؤنث و ۹۵ نفر مذکر بودند. میزان فراوانی الل G در جنس مؤنث ۸۶ درصد و در جنس مذکر ۹۱ درصد بود، در حالی که این میزان فراوانی در الل A در جنس مؤنث ۱۴ و در جنس مذکر ۹ درصد بود.

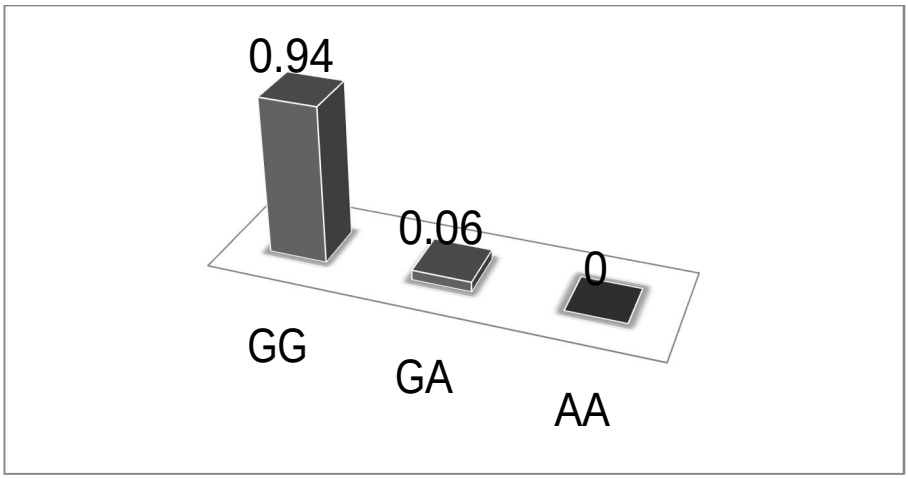
جدول شماره (۱): آغاز گرهای اختصاصی به کارگرفته شده در این مطالعه

نام پرایمر	توالی
G1691A.NP	CAGATCCCTGGACAGGCG
G1691A.MP	CAGATCCCTGGACAGGCA
G1691A.CP	ATCACACTCTAGACTTGCCTTCGG

NP: Normal primer, MP: Mutant primer ,CP: Common primer

جدول شماره (۲): مقایسه میزان فراوانی ژنوتیپ‌های مورد بررسی در دو گروه مؤنث و مذکر

	تعداد(نفر)	فراوانی الل G(%)	فراوانی الل A(%)
جنس مؤنث	۱۰۵	۸۶	۱۴
جنس مذکر	۹۵	۹۱	۹



نمودار شماره (۱): فرکانس اللی جهش فاکتور ۵ لیدن در استان آذربایجان شرقی

بحث

عوامل ارثی و اکتسابی متعددی منجر به بروز حالت ترومبوفیلی و عوارض ناشی از آن می‌شوند که از دلایل ارثی می‌توان به کمبود پروتئین C وS، جهش ژن پروترومبین و فاکتور ۵ لیدن اشاره کرد که بر اساس اطلاعات موجود فاکتور ۵ لیدن شایع‌ترین علت اختلال ترومبوتیک ارثی است که افراد، دارای فاکتور ۵ مقاوم به شکسته شدن توسط پروتئین C فعال هستند(۱۱،۵). جهشG1691A که منجر به جابجایی یک تک نوکلوتید در سطح ژن می‌شود، باعث تغییر یک اسید آمینه در فاکتور ۵ شده و علت اصلی مقاومت فاکتور ۵ فعال به شکسته شدن توسط پروتئین C است. پلی مورفیسم فاکتور ۵ لیدن تقریباً در ۵ درصد جمعیت قفقازی‌ها(سفید پوستان)(۱۲،۲) ۳ الی ۸ درصد مردم اروپا و ۴ الی ۷ درصد مردم امریکا وجود داشته و وقوع آن در بین جمعیت آسیایی کمتر است(۲).

فرکانس اللی فاکتور ۵ لیدن در اروپایی‌ها ۱تا ۸/۵ درصد بوده و در مقابل در بین جمعیت افریقایی، چینی، ژاپنی، مردم شمال و جنوب آمریکا کمتر دیده می‌شود(۹). در بین جمعیت اسرائیلی که دارای اقوام متعدد مهاجر هستند میزان فرکانس اللی متغیر بوده ولی بیشترین میزان آن در بین یهودیان ترک و یونانی در حدود ۰/۰۸۷ گزارش شده است(۳). فاکتور ۵ لیدن در بین جمعیت افراد سالم اروپایی نسبتاً شایع بوده و فرکانس اللیک آن به طور متوسط ۲/۷درصد بیان شده است(۹،۲). در بین اقوام عرب بیشترین فرکانس اللی گزارش شده در بین مردم لبنان ۷/۸۸درصد مردم تانزانیا ۳/۵درصد، مردم بحرین ۱/۵درصد، مردم عربستان سعودی ۱درصد

بوده(۱۰،۲) در میان مردم مصر(۷) ۰/۰۹درصد و در مردم شمال هند فرکانس اللی در حدود ۱/۹درصد می‌باشد(۱۶-۱۳).

در ایران با توجه به وجود اقوام متعدد و گروه‌های بومی متنوع که شامل فارس، ترک، کرد، لر، بلوچ، عرب، بختیاری، ترکمن و ارمنی هستند، فرکانس اللی برای فاکتور ۵ لیدن تا حدودی نسبت به منطقه زندگی و نوع قومیت متفاوت است. دربین جمعیت مردم تهران به عنوان پایتخت ایران که دارای قومیت‌های متنوع است، شیوع فاکتور ۵ لیدن ۵/۵درصد و فرکانس اللی ۲/۷درصد گزارش شده است(۱۱،۲). در بین اقوام کرد در غرب ایران مانند کرمانشاه میزان متوسط شیوع ۲/۹۷درصد وفرکانس اللی۱/۶درصد بوده(۲)، در جنوب ایران میزان شیوع ۴/۱درصد وفرکانس اللیک برای فاکتور ۵ از ۰/۰۲۰۷ تا ۰/۰۲۰۹ متفاوت است(۱، ۱۸،۱۷).

میزان فرکانس اللیک به دست آمده در مطالعه حاضر در منطقه شمال‌غرب ایران که معادل ۰/۹۴و ۰/۰۶ برای دو ژنوتیپ GG و GA بود با قومیت‌های مختلف ساکن ایران الگویی گاه مشابه و گاه متفاوت از خود نشان می‌دهد. با وجود اینکه در مناطق مختلف کشور عزیزمان میزان فرکانس اللیک به تفکیک جنسیت کمتر گزارش شده است، ولی با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان گفت حضور جهش فاکتور ۵ لیدن در شمالغرب ایران نسبت به جنوب کشور بیشتر است($p<0.05$).اما این میزان تفاوت اختلاف معنی داری با غرب ایران ندارد($p>0.05$). بررسی الگوی ژنوتیپیک فاکتورهای ترومبوفیلیک و به دست آمدن فرکانس اللی فاکتور جهش یافته دخیل، در بروز ترومبوز در قومیت‌های مختلف می‌تواند الگوی درمان پذیری متفاوت درمان‌های ضد انعقاد را هدایت کند و دیدگاه روشنی از انتخاب پروتوکل درمانی مناسب در جوامع مختلف، ارائه کند(۲۰،۱۹).

علت شیوع متفاوت این واریانت به عنوان شایع‌ترین اختلال ترومبوتیک ارثی می‌تواند به دلیل تفاوت در اندازه نمونه، تفاوت در نژاد یا قومیت و جمعیت انتخاب شده باشد، به هر حال فرکانس اللی کشور ما از کشورهای همسایه مثل ترکیه که فرکانسی معادل ۰/۱ در برخی مطالعات نشان می‌دهد، کمتر است(۲۱).

References:

1. Karimi M, Panahandeh Shahraki GR, Yavarian M, Afrasiabi A, Dehbozorgian J, BordbarM, et al. Frequency of Factor V Leiden and Prothrombin Polymorphism in South of Iran. Iran J Med Sci 2009; 34: 2.
2. Rahimi Z, Vaisi-RayganiA, Mozafari H , Kharrazi H , Rezaei M, Nagel Ronald L. Prevalence of factor V Leiden (G1691A) and prothrombin (G20210A) among Kurdish population from Western Iran. J Thromb Thrombolysis 2008; 25(3): 280-3.
3. Zoossmann-Diskin A, Gazit BE, Peleg L, Shohat M, Turner D. Thrombophilic polymorphisms in Israel. Blood Cells Mol Dis 2008; 41: 230-3.
4. Torabi R, OstadKarampour M, Mohammadzadeh A, Arefi S, Keramatipour M, Zarei S. The relationship between polymorphisms of blood coagulation factor V gene and recurrent pregnancy losses. J Reprod Infertil 2009;9(4): 305-16.
5. DE Stefano V, Tomasso Z. Inherited thrombophilia and obstetric complications. Haematol Rep 2005; 1(10): 18-21.
6. Wang X, McCredie RM, Wilcken D. Polymorphisms of factor V, factor VII, and fibrinogen genes in Chinese. Am J Cardiol 1997; 17: 246-51.
7. Ulu A, Elsobky E, Elsayed M, Yıldız Z, Tekin M, Akar N. Frequency of five thrombophilic polymorphisms in the Egyptian population. Turk J Hematol 2006; 23: 100-3.
8. Nowak-Göttl U, Sträter R, Heinecke A, Junker R, Georg Koch H, Schuierer G. Spontaneous ischemic stroke in childhood. Blood 2001; 22: 211-15.
9. Lucotte G, Mercier G. Population genetics of factor V Leiden in Europe. Blood Cells Mol Dis 2001; 27: 362-7.
10. Almawi WY, Keleshian SH, Borgi L. Varied prevalence of factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A single nucleotide

polymorphisms among Arabs. J Thromb Thrombolysis 2005; 20: 163-8.

11. Zeinali S, Duca F, Zarbakhsh B, Tagliabue L, Mannucci PM. Thrombophilic mutations in Iran. Thromb Haemost 2000; 83: 351-2.
12. Endler G, Mannhalter C. Polymorphisms in coagulation factor genes and their impact on arterial and venous thrombosis. Clin Chim Acta 2003; 330: 31-55.
13. Strey RF, Siegemund A, Siegemund T, Schubert C, Schuster G, Wulff K, et al. Influence of factor V HR2 on thrombin generation and clinical manifestation in rare bleeding disorders. Pathophysiol Haemost Thromb 2005; 34(6): 279-83.
14. Garewal G, Das R, Trehan U. Factor V Leiden: prevalence in the indigenous population and cases of thrombosis in north India. Br J Haematol 1997; 97: 940.
15. Goodman CS, Coulam CB, Jeyendran RS, Acosta VA, Roussev R. Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? Am J Reprot Immune 2006; 56(4): 230-6.
16. Ridker PM, Golhaber SZ, Danielson E. Long warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003; 348: 1425-34.
17. Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, Briët E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. Lancet 1993; 342: 1503-6.
18. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369: 64-7.
19. Bertina RM, Koeleman BPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, De Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. Nature 1994; 369: 64-7.
20. Voorberg J, Roelse J, Koopman R, Buller H, Berends F, Ten Cate JW, et al. Association of idiopathic venous thromboembolism with single point-mutation at Arg506 of factor V. Lancet 1994; 343: 1535-6.
21. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. N Engl J Med 2003; 349: 631-9.

Original Article

POLYMORPHISM OF 1691G> A, V COAGULATION FACTOR GENE IN THE HEALTHY POPULATION OF EAST AZERBAIJAN PROVINCE OF IRAN

Monfaredan Amir[1], Farshdousti Hagh Majid[2], Shams Karim[3], Talebi Mehdi[4], Bargahi Nasrin[5], Movassaghpour Akbari Ali Akbar[6]

Received: 10 Feb, 2013; Accepted: 28 March, 2013

Abstract:

***Background & Aims*:** Genetic mutation, 1691G> A common polymorphism in a gene that is inherited coagulation Factor 5 is associated with increased risk of thrombosis. This mutation in different populations can develop in the prognosis of thrombotic disorders, cardiovascular disorders; recurrent miscarriage and other thrombotic factors are useful. Study using appropriate strategies such as review of medical and epidemiological information will be helpful for future studies.In this study, the frequency of the mutation 1691G> A in the gene for clotting factor 5 in a healthy population of East Azerbaijan province was investigated.

Materials & Methods: This study was conducted on 200 normal individuals with no history of cardiovascular disease by eliminating patients with a history, as an example of Northwest's population. After obtaining blood and ARMS-PCR to determine the frequency of alleles with G1691A, mutation of coagulation factor 5 was attempted.

Results: The frequency of G allele in 86% of females and males was 91%, while the A allele frequency in females and 14 males was 9%. Allelic frequency of G>A mutation in factor V for GG, GA and AA genotypes were 0.94, 0.06 and 0, respectively.

Conclusion: In our country, according to several ethnic members including a variety of native Persians, Turks, Kurds, Lors, Baluchis, Arabs, Bakhtiari, Turkmen, and Armenians, the allele frequencies for Factor 5 Leiden part of the region Ethnicity is a different disease.

***Keywords*:** Point mutation, Factor 5 Leiden, Allelic frequency, G1691A

Address: Laboratory Hematology and Blood Banking, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran, Tel: 0441-3377641

Email: movassaghpour@tbzmed.ac.ir

SOURCE: URMIA MED J 2013: 24(3): 225 ISSN: 1027-3727

[1] *MSc Student of Laboratory Hematology and Blood Banking, Division of Laboratory Hematology and Blood Banking, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*

[2] *ssistant Professor of Hematology and Blood Banking, Iranian Blood Transfusion Research Center*

[3] *Assistant Professor of Laboratory Hematology and blood banking, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*

[4] *MSc of Laboratory Hematology and blood banking, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran*

[5] *MSc. Genetic of Azad University Marand Branch, Marand, Iran*

[6] *Assistant Professor of Laboratory Hematology and Blood Banking, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (Corresponding Author)*