

بررسی فراوانی ناقلین سه جهش شایع ژن G6PD در نوزادان متولد استان مازندران، سال ۱۳۹۱

محمدرضا مهدوی: مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران. mahdavi899@gmail.com
 * مهرانوش کوثریان: مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران (نویسنده مسئول). mekowsarian@gmail.com
 پیام روشن: گروه آزمایشگاهی فجر ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران ساری، ایران. payam.roshan@gmail.com
 حسین کرمی: مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران. karami_oncologist@yahoo.com
 حسین جلالی: مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران. hossein.jalaliakerdi@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۱/۱۴ تاریخ پذیرش: ۹۲/۱۱/۷

چکیده

زمینه و هدف: نقص در عملکرد آنزیم گلوکز-۶- فسفات دهیدروژناز (G6PD) شایع‌ترین آنزیموپاتی در سرتاسر جهان است و بیش از ۴۰۰ میلیون نفر در سرتاسر جهان به آن مبتلا هستند. این بیماری در استان‌های شمالی ایران شیوع بالایی دارد (۸/۷٪ تا ۱۶/۴٪ از کل جمعیت) و اغلب این بیماران دارای یکی از سه جهش شایع در منطقه ژن G6PD به نام‌های مدیترانه‌ای، Chatham و Cosenza هستند. هدف از این بررسی تعیین فراوانی هر یک از این جهش‌های شایع در بین نوزادان متولد استان مازندران بود.

روش کار: در این تحقیق نمونه‌های خون بند ناف ۴۱۲ نوزاد جمع‌آوری شد و با استفاده از روش‌های استاندارد DNA ژنومی آنان استخراج گردید. به منظور شناسایی جهش‌های شایع ژن G6PD از روش PCR-RFLP استفاده شد.

یافته‌ها: پنجاه و سه نفر دارای جهش بودند (۱۲/۹٪). در مجموع حدود ۱۷٪ از نوزادان دختر و ۹٪ پسر ناقل حداقل یکی از سه موتاسیون شایع ژن G6PD بوده‌اند. جهش مدیترانه‌ای دارای بالاترین فراوانی ژنی در میان سه جهش بود.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان می‌دهد که در حدود ۱۷٪ از زنان جمعیت مازندران ناقل یکی از سه جهش شایع می‌باشند. در صورتی که زنی ناقل جهش باشد ۲۵٪ احتمال دارد تا فرزندی مبتلا به دنیا آورد؛ بنابراین توصیه می‌گردد تا تمامی زنان قبل از بارداری به منظور شناسایی موتاسیون‌های شایع ژن G6PD غربالگری گردند تا احتمال تولد نوزاد مبتلا مشخص گردد و آمادگی‌های لازم برای کنترل بیماری به وجود آید.

کلیدواژه‌ها: نقص در عملکرد آنزیم G6PD، جهش مدیترانه‌ای، جهش Chatham، جهش Cosenza

مقدمه

نقص در عملکرد آنزیم گلوکز-۶- فسفات دهیدروژناز فراوان‌ترین نقص آنزیمی در جهان می‌باشد که بیش از ۴۰۰ میلیون نفر در سرتاسر جهان به آن مبتلا هستند. این نقص آنزیمی به صورت وابسته به جنس مغلوب به ارث می‌رسد (۱ و ۲). افراد مبتلا به این بیماری معمولاً در حالت طبیعی فاقد علائم بالینی خاصی هستند اما در بعضی موارد، استرس‌های اکسیداتیو ممکن است منجر به همولیز حاد شود. علائم بالینی عمده در این بیماری عبارتند از: زردی در نوزادان و کم‌خونی همولیتیک حاد. بروز علائم ذکر شده معمولاً پس از مصرف دانه‌های باقلا، عفونت یا درمان با داروهای خاص از قبیل داروهای اکسیداتیو رخ می‌دهند (۳). ژنی که آنزیم G6PD را کد می‌کند بر روی

کروموزوم X و در جایگاه Xq28 قرار دارد که شامل ۱۳ اگزون می‌باشد و پروتئینی با ۵۱۵ اسید آمینه را کد می‌کند. تخمین زده می‌شود که در حدود ۷/۵٪ از جمعیت جهان دارای یک یا دو آلل جهش یافته در ژن G6PD می‌باشند که میزان آن از ۰/۱٪ در ژاپن و بعضی از کشورهای اروپایی تا ۳۵٪ در آفریقا متغیر است (۴ و ۵). ژن G6PD بسیار پلی مورفیک می‌باشد و تا کنون در حدود ۱۴۰ موتاسیون مختلف بر روی آن گزارش شده است (۱).

توزیع فراوانی جهش‌های ژن G6PD از یک ناحیه جغرافیایی خاص به ناحیه دیگر متفاوت است. جهش G6PD A- که مسئول بیش از ۹۰٪ از نقص آنزیم G6PD در جهان می‌باشد در ایتالیا، جزایر قناری، اسپانیا، پرتغال و بخشی از خاور میانه بسیار رایج است و جهش G6PD A- 202 (G→A) بسیار

(A→G) 376 / نیز در قاره آفریقا بسیار معمول است (۱، ۶-۸).

نقص در عملکرد آنزیم G6PD در بخش هایی از ایران شیوع بالایی دارد و در استان های مختلف با قومیت های مختلف میزان آن متفاوت است. در استان های شمالی ایران (گیلان، مازندران و گلستان) که باقلا به عنوان یک غذای مرسوم در وعده های غذایی مختلف مورد استفاده قرار می گیرد شیوع بالای بیماری (۸/۷٪ تا ۱۶/۴٪) گزارش شده است. بیشترین شیوع این نقص آنزیمی در ایران، در استان مازندران و در روستای چورت از توابع شهرستان ساری گزارش شده است (۴).

یک جهش در ژن G6PD که مدیترانه ای نام دارد در کشورهای مدیترانه ای و خاورمیانه تا شبه قاره هند توزیع گسترده و شیوع بالایی دارد. در بیماران مبتلا به نقص عملکرد آنزیم G6PD در شمال کشور، این جهش بیشترین فراوانی را دارا می باشد. پس از آن، جهش های Chatham و Cosenza به ترتیب بیشترین فراوانی را دارند (۵، ۹ و ۱۰).

از آن جایی که این نقص آنزیمی در شمال ایران شیوع بالایی دارد و تاکنون مطالعه جامعی بر روی جمعیت مازندران صورت نگرفته است، هدف از این مطالعه بررسی فراوانی سه جهش شایع در ژن G6PD در بین نوزادان و در استان مازندران بود.

روش کار

در این مطالعه ۴۱۲ نمونه از خون بند ناف نوزادانی که در بیمارستان امیر مازندرانی (ساری، ایران) متولد شده بودند بعد از جلب رضایت والدینشان به طور تصادفی جمع آوری گردیدند. این نمونه ها پس از جمع آوری تا زمان استخراج

DNA در دمای منهای ۸۰ درجه سانتیگراد نگهداری شدند.

DNA ژنومی از لوکوسیت های موجود در خون بند ناف نوزادان با استفاده از روش استاندارد فنل-کلروفرم استخراج گردید، سپس وجود سه جهش شایع در ژن G6PD با نام های مدیترانه ای (563) C→T، Chatham (1003 G→A) و (1376) Cosenza G→C) با استفاده از روش PCR و متعاقب آن هضم آنزیمی با استفاده از آنزیم های محدود کننده مورد بررسی قرار گرفتند. به منظور انجام PCR از سه جفت پرایمر اختصاصی که قطعاتی از ژن G6PD را تکثیر می کنند (جدول ۱) و از آنزیم های محدود کننده *BstXI*، *MboII* و *Bsu36I* به ترتیب به منظور شناسایی جهش های مدیترانه ای، Chatham و Cosenza استفاده شد (۱۱).

جهت شناسایی جهش مدیترانه ای قطعاتی از ژن G6PD به طول ۵۸۳ نوکلئوتید که توسط PCR تکثیر شده بودند تحت هضم آنزیمی با آنزیم محدودکننده *MboII* در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد قرار گرفتند و در نهایت قطعات تولید شده بر روی ژل آگارز ۳٪ بررسی شدند. در آلل سالم قطعه ۵۸۳ نوکلئوتیدی به قطعات ۳۷۹، ۱۲۰، ۶۰ و ۲۴ و در آلل دارای جهش قطعه ۳۷۹ نوکلئوتیدی نیز به دو قطعه کوچکتر به طول های ۲۷۶ و ۱۰۳ نوکلئوتید شکسته می شود (۱۱).

برای تشخیص جهش Chatham محصول PCR تکثیر شده که ۲۰۸ نوکلئوتید طول داشت تحت اثر آنزیم *BstXI* قرار گرفت. در آلل های سالم تحت اثر آنزیم قطعات ۱۳۰ و ۷۸ نوکلئوتیدی و در آلل های جهش یافته قطعات ۱۰۰، ۷۸ و ۳۰ نوکلئوتیدی ایجاد می شوند (۱۱). در نهایت از آنزیم *Bsu36I* جهت شناسایی

جدول ۱- توالی پرایمر های مورد استفاده به منظور تکثیر قطعاتی از ژن G6PD

Mediterranean	F 5'-CCC CGA AGA GGA ATT CAA GGG GGT-3'
	R 5'-GAA GAG TAG CCC TCG AGG GTG ACT-3'
Chatham	F 5'-CAA GGA GCC CAT TCT CTC CCT T-3'
	R 5'-TTC TCC ACA TAG AGG ACG ACG GCT GCC AAA GT-3'
Cosenza	F 5'-GCA GCC AGT GGC ATC AGC AAG-3'
	R 5'-GGG AAG GAG GGT GGC CGT GG-3'

بحث و نتیجه گیری

استان مازندران با جمعیتی در حدود چهار میلیون نفر، بیشترین میزان شیوع نقص عملکرد آنزیم G6PD را در ایران دارا است (۴).

نواقص عملکردی آنزیم G6PD دارای تنوع بیوشیمیایی و مولکولی فراوانی می باشد و نرخ شیوع آن در کشورهای خاورمیانه از ۱٪ در مصر تا ۱۱/۵٪ در ایران متفاوت است (۱۲). مطالعات قبلی نشان داد که از هر بیست و پنج نوزاد پسر متولد شده در استان مازندران یک نفر و از هر شصت و نه نوزاد دختر یک نفر دارای نقص آنزیمی ذکر شده هستند (۱۳). مطالعات مولکولی متعددی در ایران برای شناسایی جهش های موجود در ژن G6PD صورت گرفته و مشخص شده است که سه جهش مدیترانه ای، Cosenza و Chatham رایج ترین جهش ها در ایران می باشند (۱۱). اگرچه فراوانی جهش های شایع در ژن G6PD در بین مبتلایان به نقص آنزیمی در استان مازندران شناخته شده است ولی فراوانی دقیق این جهش ها در کل جمعیت ناشناخته بوده است. مطالعه حاضر اولین مطالعه ای است که به ارزیابی فراوانی سه جهش شایع ژن G6PD در نوزادان استان مازندران می پردازد که می تواند منعکس کننده فراوانی این جهش ها در کل جمعیت استان مازندران باشد.

مصباح نمین و همکاران به بررسی جهش های موجود در ژن G6PD در بین ۷۴ نفر از مبتلایان به نقص در عملکرد آنزیم G6PD در استان مازندران پرداختند و نتایج مطالعه نشان داد ۶۶/۲٪ آنان جهش مدیترانه ای، ۲۷٪ دارای جهش Chatham و ۶/۸٪ دارای جهش Cosenza می باشند. با این وجود این فراوانی ها بیانگر میزان

جهش Cosenza استفاده شد. در آلل های سالم قطعه ۵۴۸ نوکلئوتیدی تولید شده توسط PCR تحت تاثیر آنزیم فوق بدون تغییر باقی می ماند در حالی که در آلل های جهش یافته این قطعه به دو قطعه به طول های ۳۱۶ و ۲۳۲ شکسته می شود (۱۱).

یافته ها

در این تحقیق ۴۱۲ نوزاد شامل ۱۹۸ پسر (۴۸٪) و ۲۱۴ دختر (۵۲٪) که والدینشان نیز اهلیت مازندرانی داشتند مورد مطالعه قرار گرفتند. از ۶۲۶ کروموزوم X بررسی شده، ۳۸ کروموزوم (۲۵ کروموزوم در زنان و ۱۳ کروموزوم در مردان) دارای جهش مدیترانه ای بودند و فراوانی آللی این جهش در نوزادان مازندرانی ۰/۰۶۰۷ بدست آمد. ۱۰ کروموزوم X که ۷ مورد از آن در دختران و ۳ مورد آن در پسران دیده شد دارای جهش Chatham بوده اند، بنابراین فراوانی آللی این جهش ۰/۰۱۶۰ به دست آمد. ۵ کروموزوم نیز حامل جهش Cosenza بوده اند که فراوانی آللی این جهش ۰/۰۰۸۰ می باشد. مطالعه حاضر نشان داد که ۱۲/۹٪ از جمعیت مازندران (۱۶/۸٪ از دختران و ۸/۶٪ از پسران) حداقل دارای یکی از سه جهش شایع در ژن G6PD می باشند.

از ۶۲۶ کروموزوم X مطالعه شده ۵۳ کروموزوم دارای یکی از سه جهش شایع بودند و فراوانی آللی این جهش ها در مجموع ۰/۰۸۴۷ می باشد. قابل ذکر است که در این مطالعه هیچ دختری با جهش بر روی هر دو کروموزوم (حالت هموزیگوت) یافت نشد.

جدول ۲- توزیع جهش های موجود در ژن G6PD در میان نوزادان مازندرانی و فراوانی آللی هر یک از جهش ها

گروه	جهش	مدیترانه ای	Chatham	Cosenza
دختر (۲۱۴ نفر)		۲۵	۷	۴
پسر (۱۹۸ نفر)		۱۳	۳	۱
تعداد کل (۴۱۲)		۳۸	۱۰	۵
فراوانی آللی (در همه موارد بررسی شده)		۰/۰۶۰۷	۰/۰۱۶۰	۰/۰۰۸۰
فراوانی آللی (در آلل های دارای جهش)		٪۷۲	٪۱۹	٪۹

فراوانی جهش‌ها در کل جمعیت نیستند (۱۴). طبق بررسی صورت گرفته در آن مطالعه جهش Chatham در بین مبتلایان به نقص آنزیمی در استان مازندران بیشترین فراوانی را در سرتاسر جهان دارا می‌باشد. در مطالعه ما فراوانی آلی این جهش در جمعیت مازندران ۰/۰۱۶۰ برآورد شد.

سایر مطالعاتی که به بررسی فراوانی جهش‌های شایع ژن G6PD در مبتلایان به نقص آنزیمی در استان‌های مختلف ایران پرداختند نشان دادند که در میان مبتلایان به نقص آنزیمی، جهش مدیترانه‌ای شایع‌ترین جهش می‌باشد که فراوانی آن از ۶۳٪ در استان کرمان تا ۹۱/۲٪ در استان کرمانشاه متفاوت است و جهش Chatham دومین جهش شایع در ایران می‌باشد. اگرچه جهش Cosenza در بسیاری از استان‌ها دیده شده است ولی تا کنون این جهش در استان‌های متعددی از جمله فارس، اصفهان، هرمزگان، خراسان، کردستان، سیستان و بلوچستان، یزد، کرمان و گیلان گزارش نشده است (۱۴).

در تمامی مطالعاتی که به آن‌ها اشاره شد از یک پروتکل خاص به منظور شناسایی بیماران مبتلا به نقص آنزیمی و جهش‌های مربوطه استفاده شده است: در ابتدا به منظور شناسایی بیماران از تست‌های کیفی و کمی که به ترتیب تست فلورسانت نقطه‌ای و اندازه‌گیری کمی میزان فعالیت آنزیم می‌باشند استفاده می‌گردد. سپس با استفاده از روش‌های مولکولی جهش‌های موجود در بیماران شناسایی می‌گردد. واضح است با این رویکرد، زنان سالمی که حامل موتاسیون مربوطه درحالت هتروزیگوت هستند شناسائی نمی‌شوند و بنابراین این راهکار برای تعیین فراوانی جهش‌ها در جامعه مناسب نمی‌باشد. با در نظر گرفتن این موارد تمامی مطالعات قبلی تنها فراوانی جهش‌ها را در میان بیماران مرد و در موارد نادر زنان هموزیگوت بررسی کرده‌اند. در مطالعه حاضر فراوانی آلی سه موتاسیون شایع ژن G6PD در بین نوزادان بدون در نظر گرفتن نتایج تست‌های کمی و کیفی مورد استفاده در شناسایی بیماران بررسی شده‌اند. این روش اجازه می‌دهد تا تمامی افرادی که دارای یکی از سه جهش شایع هستند شناسایی شده و

بنابراین دانش بهتری از میزان فراوانی آلی این جهش‌ها در جمعیت به دست خواهد آمد.

در کویت ۲۷۸ کروموزوم مورد بررسی قرار گرفتند که جهش مدیترانه‌ای با فراوانی آلی ۰/۰۵۰۳ دارای بیشترین فراوانی در بین جهش‌های موجود در ژن G6PD بود و بعد از آن جهش‌های G→A 376A و 202G→A به ترتیب با فراوانی آلی ۰/۰۲۱۵ و ۰/۰۱۰۸ دارای بیشترین نرخ شیوع داشتند. در مقایسه با مطالعه حاضر فراوانی جهش مدیترانه‌ای در هر دو جمعیت نزدیک به یکدیگر می‌باشد اما دو جهشی که بعد از جهش مدیترانه‌ای در این جمعیت‌ها شایع می‌باشند در ایران و کویت متفاوت می‌باشند. در کویت بعد از جهش مدیترانه‌ای جهش‌های G→A 376A و 202G→A شایع‌اند در حالی که در این مطالعه جهش‌های Chatham و Cosenza بیشتر گزارش شده‌اند. سایر مطالعاتی که در ایران صورت گرفته‌اند نیز نشان دادند که جهش‌های G→A 376A و 202G→A که در کشورهای عرب حاشیه خلیج فارس به کرات مشاهده شده‌اند تا کنون در بین مبتلایان به نقص آنزیمی در ایران دیده نشده‌اند. بنابراین این مطالعه نتایج مطالعات قبلی را که احتمال می‌داده‌اند جهش‌های ژن G6PD در جمعیت‌های ایران و اعراب منشاء متفاوتی دارد تایید می‌کند (۱۵).

در مطالعه دیگری که در کشور مصر و بر روی ۷۰ نوزاد مبتلا به زردی صورت گرفت Settin و همکاران شیوع ۴/۳٪ (سه نفر شامل دو دختر و یک پسر) را برای جهش مدیترانه‌ای در ژن G6PD گزارش کردند. سایر مطالعاتی که در کشورهای شمال آفریقا صورت گرفتند نیز نشان دادند که جهش مدیترانه‌ای بیشترین فراوانی را در کشورهای لیبی و مصر دارد در حالی که در کشور الجزایر این جهش دومین جهش شایع (فراوانی ۰/۰۲۳) بعد از G6PD A- در میان مبتلایان به نقص آنزیمی می‌باشد. اگرچه فراوانی ۴/۳ درصدی جهش مدیترانه‌ای در بین نوزادان مصری نشان دهنده شیوع بالای این جهش می‌باشد ولی فراوانی این جهش در جمعیت مازندران تقریباً دو برابر مصریان (۰/۰۸/۵) می‌باشد (۱۶ و ۱۷).

داشتن فرزند مبتلا در آنان مشخص گردد و آمادگی های لازم برای کنترل بیماری ایجاد گردد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از کلیه همکاران بیمارستان امیر مازندرانی شهرستان ساری و مرکز بهداشت استان مازندران که در این طرح تحقیقاتی ما را یاری نمودند تقدیر و تشکر به عمل می آید.

منابع

1. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 2008; 371(9606):64-74.
2. Mehta A, Mason PJ, Vulliamy TJ. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol*. 2000; 13(1):21-38.
3. Taki M, Hirono A, Kawata M, Den M, Kurihara Y, Shimizu H, et al. A new glucose-6-phosphate dehydrogenase variant G6PD Sugao (826C-->T) exhibiting chronic hemolytic anemia with episodes of hemolytic crisis immediately after birth. *Int J Hematol*. 2001;74(2):153-6.
4. Noori-Dalooi MR, Hajebrahimi Z, Najafi L, Mesbah-Namin SA, Mowjoodi A, Mohammad Ganji S, et al. A comprehensive study on the major mutations in glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient polymorphic variants identified in the coastal provinces of Caspian Sea in the north of Iran. *Clin Biochem*. 2007;40(9-10):699-704.
5. Beutler E. G6PD deficiency. *Blood*. 1994; 84(11):3613-36.
6. Vulliamy TJ, D'Urso M, Battistuzzi G, Estrada M, Foulkes NS, Martini G, et al. Diverse point mutations in the human glucose-6-phosphate dehydrogenase gene cause enzyme deficiency and mild or severe hemolytic anemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988 Jul;85(14):5171-5.
7. Ruwende C, Khoo SC, Snow RW, Yates SN, Kwiatkowski D, Gupta S, et al. Natural selection of hemi- and heterozygotes for G6PD deficiency in Africa by resistance to severe malaria. *Nature*. 1995 Jul 20;376(6537):246-9.
8. Oppenheim A, Jury CL, Rund D, Vulliamy TJ, Luzzatto L. G6PD Mediterranean accounts for the high prevalence of G6PD deficiency in Kurdish Jews. *Hum Genet*. 1993 Apr;91(3):293-4.
9. Mesbah-Namin SA, Sanati MH, Mowjoodi A, Mason PJ, Vulliamy TJ, Noori-Dalooi MR. Three major glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient polymorphic variants identified in

در دو استان ساحلی مجاور استان مازندران (گلستان و گیلان) نیز فراوانی جهش های مدیترانه ای، Chatham و Cosenza در بین مبتلایان به نقص آنزیمی مورد مطالعه قرار گرفته اند که نتایج بیانگر آن است که بیشترین شیوع جهش مدیترانه ای در سواحل دریای خزر در استان گیلان (۸۶/۴٪) می باشد در حالی که هیچ فرد مبتلا با موتاسیون Cosenza در این استان یافت نشد. در استان گلستان فراوانی جهش Cosenza (۱۱٪) در مقایسه با دو استان دیگر بالاتر است. نتایج این مطالعات به همراه مطالعه ما نشان می دهد که در نوار ساحلی دریای خزر از غرب به شرق فراوانی جهش مدیترانه ای کاهش و فراوانی جهش Cosenza افزایش می یابد (۴ و ۱۴).

با توجه به نتایج تحقیق حاضر و سایر بررسی های مشابه مشخص می شود جهش مدیترانه ای در تمامی استان های ایران شایع ترین جهش موجود می باشد. این جهش همچنین در بسیاری از کشورهای خاورمیانه گزارش شده است. با در نظر گرفتن توزیع گسترده این جهش - برخلاف دو جهش بررسی شده دیگر- می توان نتیجه گیری کرد که احتمالاً این جهش قبل از سایر جهش ها به وجود آمده است و در گذر زمان در مناطق جغرافیایی گسترده ای پخش شده است. همانند سایر مطالعات صورت گرفته در ایران مطالعه حاضر نیز نشان داد که الگوی پراکندگی این جهش ها در مازندران شباهت بیشتری به کشور های مدیترانه ای تا کشورهای عرب حاشیه خلیج فارس دارد.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که ۱۲/۹٪ از جمعیت مازندران حداقل دارای یکی از سه جهش شایع در ژن G6PD می باشد که در مردان این مقدار ۸/۶٪ درصد می باشد و در زنان به ۱۶/۸٪ می رسد. از آن جایی که این نقص آنزیمی به صورت وابسته به جنس مغلوب به ارث می رسد شانس داشتن یک فرزند مبتلا در زنانی که ناقل جهش هستند ۲۵٪ می باشد. بنابراین توصیه می گردد تا تمامی زنان قبل از بارداری به منظور شناسایی سه جهش شایع دخیل در بروز بیماری نقص آنزیمی غربالگری گردند تا احتمال

Mazandaran state of Iran. *Br J Haematol.* 2002; 117(3): 763-4.

10. Beutler E, Vulliamy T. Hematologically important mutations: Glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Blood Cells Mol Dis.* 2002; 28(2):93-103.

11. Noori-Dalooi MR, Najafi L, Mohammad Ganji S, Hajebrahimi Z, Sanati MH. Molecular identification of mutations in G6PD gene in patients with favism in Iran. *J Physiol Biochem.* 2004; 60(4):273-7.

12. Usanga EA, Ameen R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Kuwait, Syria, Egypt, Iran, Jordan and Lebanon. *Hum Hered.* 2000; 50(3):158-61.

13. Kosaryan M, Nasehi MM, Karami H, Parsaii MR, Mahdavi MR, Zakizadeh R, et al. Neonatal Screening for G6PD Deficiency in Mazandaran Province, Iran 2007-2010. *IJBC.* 2011;3: 113-116.

14. Noori-Dalooi MR, Hajebrahimi Z, Najafi L. Molecular identification of the most prevalent mutation of glucose-6-phosphate dehydrogenase gene in deficient patients in Gilan province. *J Sci IR Iran.* 2003; 14(4): 327-31.

15. Samilchuk E, D'Souza B, Al-Awadi S. Population study of common glucose-6-phosphate dehydrogenase mutations in Kuwait. *Hum Hered.* 1999 Jan;49(1):41-4.

16. Settin A, Al-Haggar M, Al-Baz R, Yousof H, Osman N. Screening for G6PD Mediterranean mutation among Egyptian neonates with high or prolonged jaundice. *Haema* 2006; 9(1): 83-90.

17. Nafa K, Reghis A, Osmani N, Baghli L, Ait-Abbes H, Benabadji M, et al. At least five polymorphic variants account for the prevalence of glucose 6-phosphate deficiency in Algeria. *Hum Genet* 1994, 94:513-517.

Carrier frequency of three common G6PD gene mutations in neonates in province of Mazandaran, North of Iran, 2012

Mohammad Reza Mahdavi, Thalassemia Research Center, Sari, Iran Mazandaran University of Medical Sciences, mahdavi899@gmail.com

***Mehrnoush Kowsarian**, Thalassemia Research Center, Sari, Iran (*Corresponding author). mekowsarian@gmail.com

Payam Roshan, Fajre-Sari Laboratory, Sari, Iran. Mazandaran University of Medical Sciences payam.roshan@gmail.com

Hosein Karami, Thalassemia Research Center, Sari, Iran. karami_oncologist@yahoo.com

Hosein Jalali, Thalassemia Research Center, Sari, Iran. hossein.jalaliakerdi@gmail.com

Abstract

Background: Affecting more than 400 million people worldwide, glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) enzyme deficiency is the most common enzymopathy in the world. In Northern provinces of Iran high rates of incidence of the disease have been reported (8.7% to 16.4% of the whole population) and most of these patients carry one of the three common G6PD gene mutations: Mediterranean, Chatham or Cosenza. The aim of this study was to investigate prevalence of each of these mutations among neonates in Mazandaran – a Northern Province of Iran.

Methods: Four hundred and twelve blood samples were collected and using standard protocols DNA was extracted. In order to detect the above mutations PCR-RFLP method was applied.

Results: Fifty three of neonates had G6PD gene mutation (12.9%). About 17% of female and 9% of male newborns were carriers for one of the three common G6PD gene mutations. The Mediterranean type had the highest gene frequency (0.0607) among the three examined mutations.

Conclusion: Our study shows around 17% of Mazandarani female population is carrier for one the three common mutations, and since the likelihood of having an affected child in a carrier woman is 1 in every 4 child births, we recommended all women to be screened for the presence of three common G6PD gene mutations prior to pregnancy in order to estimate the possibility of having an affected child and preparation for management of the disease.

Keywords: G6PD enzyme deficiency, Gene mutation, Polymorphism, Mediterranean mutation, Chatham mutation, Cosenza mutation, Iran