

## بررسی همراهی پلیمورفیسم E155del ژن GSTO1 در بیماران مبتلا به سقط خودبه‌خودی مکرر در جمعیت شمال غرب ایران

مرتضی بنیادی<sup>\*</sup>, سپیده یساری<sup>۲</sup>, سیمین تقوی<sup>۳</sup>

تاریخ دریافت 1393/12/15 تاریخ پذیرش 1394/01/20

### چکیده

**پیش‌زمینه و هدف:** سقط مکرر دارای شیوع حدود ۱ درصد الی ۵ درصد در بین زوجین هست، این مسئله می‌تواند در زوجین اختلالات عمدۀ‌ای از قبیل مشکلات روحی، احساسی و حتی بالینی ایجاد کند. سقط مکرر یک بیماری چندعاملی می‌باشد و در نیمی از موارد توضیح بالینی مشخصی ندارد. مطالعات نشان می‌دهد که پلیمورفیسم‌های ژنی ممکن است فاکتور مستعدی برای سقط مکرر با دلایل ناشناخته باشد. آنزیم GSTO1 نقش مهمی در متابولیسم سمزدایی بر عهده دارد و پلیمورفیسم‌های موجود در این ژن می‌تواند در بروز سقط مکرر دخیل باشند. در این مطالعه پلیمورفیسم E155del (rs11509437) ژن GSTO1 موربدبررسی قرار گرفت و ارتباط آن با سقط مکرر خود به خودی در بیماران منطقه‌ی شمال غرب ایران و گروه کنترل سالم ارزیابی شد.

**مواد و روش‌ها:** ۵۵ بیمار با سابقه سقط حداقل سه بار به عنوان گروه بیمار و ۵۵ خانم سالم بدون سابقه سقط و حداقل دارای دو فرزند به عنوان گروه کنترل از منطقه‌ی شمال غرب ایران موربدبررسی قرار گرفتند. برای بررسی پلیمورفیسم E155del ژن GSTO1 واکنش زنجیره‌ای پلیمراز با دو جفت پرایمر-PCR (CTPP) طراحی شد.

**یافته‌ها:** از مجموع ۵۵ بیمار موربدبررسی فراوانی ژنتیکی del155 در ژن GSTO1 /۸۲ درصد (یک نفر) هموزیگوت می‌باشد ( $p=0.17$ ). فراوانی آللی del155 بین افراد کنترل و بیمار به ترتیب ۲/۷۲ درصد (۳ نفر) و ۹/۰۹ درصد (۱۰ نفر) می‌باشد ( $p=0.23$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهند که همراهی معنی‌داری بین فراوانی آللی del155 با استعداد ابتلا به سقط مکرر در زنان شمال غرب کشور وجود دارد در حالی که ژنتیک del155/del155 ارتباط معنی‌داری با بروز سقط مکرر در بین این گروه نشان نداد. مطالعه بر روی تعداد بیماران بیشتر و همچنین مطالعه بر روی جمعیت‌های متفاوت دیگر پیشنهاد می‌شود.

**کلید واژگان:** سقط مکرر خود به خودی، GSTO1، پلیمورفیسم E155del، منطقه‌ی شمال غرب ایران

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و ششم، شماره چهارم، ص 320-326، تیر ۱۳۹۴

آدرس مکاتبه: قطب علمی تنوع زیستی، دانشکده‌ی علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، تلفن: ۰۴۱۳۳۵۷۶۲۲

Email: jabbarpour@tabrizu.ac.ir

### مقدمه

چندعاملی بوده و عوامل متعددی نظیر عواملی مانند تاہنجاری‌های کروموزومی و متابولیسمی، نقص عملکرد اندوکراین، اختلالات ترومبوفیلی و نقص در سیستم ایمنی در ایجاد آن می‌تواند نقش داشته باشد؛ اما سقط مکرر خود به خودی در بیش از ۵۰ درصد موارد توضیح بالینی مشخصی ندارد (۱). مطالعات انجام‌گرفته نشان می‌دهد که پلیمورفیسم‌های ژنی ممکن است فاکتور مستعدی برای سقط مکرر با دلایل ناشناخته باشد (۲).

سقطجنین به ختم بارداری قبل از هفت‌های بیستم اطلاع می‌گردد که شایع‌ترین عارضه در سمهای اول و دوم حاملگی می‌باشد. زنانی که بیش از دو بار بهطور متوالی سقطجنین را تجربه می‌کنند مبتلا به بیماری سقط مکرر می‌باشند (۳). سقط مکرر دارای شیوع حدود ۱ درصد الی ۵ درصد در بین زوجین می‌باشد (۴)، این مسئله می‌تواند در زوجین اختلالات عمدۀ‌ای از قبیل مشکلات روحی و احساسی و حتی بالینی ایجاد کند (۵).

<sup>۱</sup> دکترا زنیک پزشکی، دانشیار دانشگاه تبریز، قطب علمی تنوع زیستی، دانشکده‌ی علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز (نویسنده مسئول)

<sup>۲</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد، قطب علمی تنوع زیستی، دانشکده‌ی علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

<sup>۳</sup> دانشیار، بیمارستان الزهراء، مرکز طب جنین، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

دومین نقش این زن در دفع سموه، دخالت آن در فرایند بیوتانسفورماسیون آرسنیک می‌باشد. پلیمورفیسم‌های موجود در زن GSTO1 می‌تواند با بیماری‌های مربوط به آرسنیک همراه باشد (۱۲). شواهد بهطور گستره ثابت کردند که یک رابطه قوی بین قرارگیری فرد در معرض آرسنیک و سقط وجود دارد. آزمایشات *in vivo* نشان داده‌اند که قرارگیری در معرض آرسنیک با اختلالات رشد جنبین، رگ زایی ناجای جفت و نارسایی جفت، همراه می‌باشد (۱۳، ۱۴).

پلیمورفیسم‌های موجود در زن GSTO1 در پایداری آنزیم گلوتاتیون-S-ترانسفراز امگا یک نقش مهمی دارد و ممکن است منجر به تغییر فعالیت آن شود. پلیمورفیسم E155del در قسمت کد کننده‌ی ناحیه‌ی اگزونی زن GSTO1 قرار داشته و سه جفت باز (GAG) در اثر بازآرایی‌ها در splice site اینtronون ۴/۴ اگزون ۴ حذف شده است. در اثر این حذف‌شدنی پایداری آنزیم گلوتاتیون-S-ترانسفراز کاهش می‌یابد (۱۰). در این مطالعه همراهی سقط‌های مکرر و پلیمورفیسم E155del در بیماران و گروه کنترل سالم از منطقه‌ی شمال غرب کشور بررسی گردید.

## مواد و روش‌ها

بیماران: در این مطالعه که به صورت کنترل-بیمار انجام شد از ۵۵ فرد مبتلا به سقط خود به خودی مکرر که توسط متخصصین زنان و زایمان به مرکز ژنتیک معرفی شده بودند به عنوان گروه بیمار که دارای سابقه‌ی حداقل سه سقط خوبخودی مکرر قبل از هفت‌ماهه ۲۰ بارداری بودند و ۵۵ خانم سالم بدون سابقه‌ی سقط و حداقل دارای دو فرزند به عنوان گروه کنترل خون‌گیری انجام گرفت. سوابق پزشکی و نتایج معاینات تمام افراد ثبت شد. در این مطالعه افراد شرکت‌کننده، هر دو گروه بیمار و کنترل زنان از منطقه‌ی شمال غرب ایران بودند. به عنوان نمونه‌گیری خون و انجام طرح، تمامی افراد موردمطالعه رضایت‌نامه‌ی تدوین شده را آگاهانه امضا کردند.

بررسی ژنتیک: برای بررسی پلیمورفیسم E155del زن GSTO1. ۴ میلی‌لیتر خون از افراد هر دو گروه دریافت شد. سپس تا زمان آزمایش در دمای ۲۰-۲۰ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد. DNA از خون محیطی با استفاده از روش استاندارد استخراج شد و واکنش زنجیره‌ای پلی مراز (PCR) با دو جفت پرایمر اختصاصی زن انجام شد. تعیین ژنتیپ نمونه‌ها با استفاده از تکنیک CTPP-PCR<sup>2</sup> انجام شد. این تکنیک امکان آنالیز SNP را به طور سریع، ساده، کم‌هزینه و با کارایی بالا فراهم می‌کند.

پلیمورفیسم‌های موجود در زن‌های مربوط به آنزیم‌های سمزدا مانند زن‌های گلوتاتیون-S-ترانسفراز منجر به ایجاد نقص در سیستم سمزدا می‌شود (۶). زنان باردار ممکن است در اثر مصرف دارو یا شرایط زندگی و شغلی خاص در معرض ترکیبات شیمیایی مختلفی قرار گیرند. سیستم سمزدا می‌شود (۶). زنان باردار ممکن است در اثر شیمیایی وارد شده به بدن مادر مانند زنوبوتیکها را قابل دفع می‌سازد. جفت نقش مهمی در تنظیم تبادلات مواد بین مادر و جنین بر عهده دارد. مطالعات نشان می‌دهند که معماری پیچیده‌ای در سیستم سمزدا می‌توسط جفت وجود دارد (۷). فرایند حاملگی القاکنده‌ی تغییراتی در بیان و فعالیت آنزیم‌های دخیل در سمزدا می‌باشد، بنابراین ناهنجاری‌های متابولیسمی می‌تواند در بروز سقط مکرر نقش مهمی ایفا کند (۸). پلیمورفیسم‌های زنی باعث ایجاد تنوع در سیستم سمزدا می‌افراد نسبت به یکدیگر می‌شوند. واریانتهای موجود در زن‌های کد کننده‌ی آنزیم‌های متابولیزه کننده، نسبت به یکدیگر دارای تفاوت‌های عملکردی در بیان و فعالیت پروتئین می‌باشند. وجود پلیمورفیسم‌های زنی در آنزیم‌های مربوط به سمزدا می‌تواند آنزیم GSTO1 ممکن است با خطر بروز بیماری‌های مختلف و افزایش حساسیت به ترکیبات سمی مانند آرسنیک همراه باشد (۹، ۱۰).

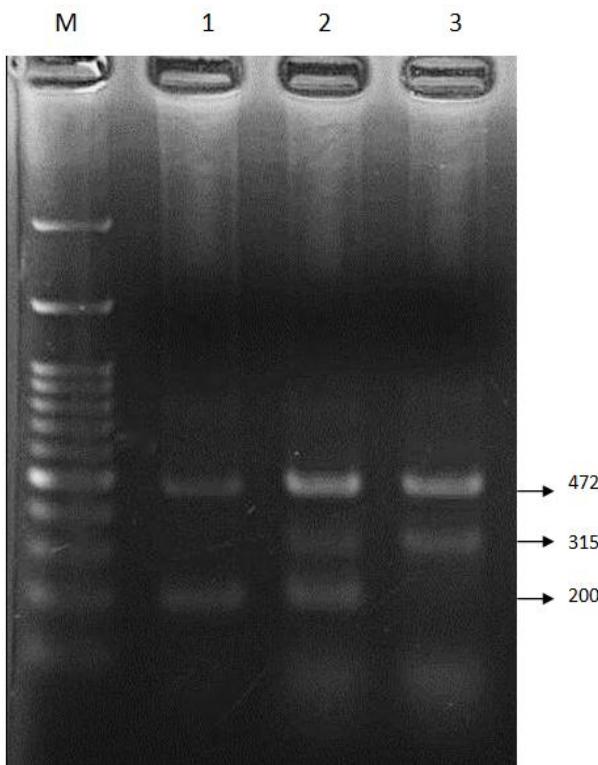
بررسی‌های مختلف بر روی زنان مبتلا به سقط مکرر و مطالعات همراهی ژنتیکی، رابطه‌ی مهمی را بین زن‌های سمزدا با بروز سقط مشخص کرده است. به دلیل نقش بسیار مهم آنزیم گلوتاتیون-S-ترانسفراز (GST) در سمزدا می‌باشد. بسیاری بر روی زن‌های کد کننده‌ی این آنزیم انجام گرفته است. آنزیم GST جزء آنزیم‌های فاز II سمزدا می‌باشد که کانزروگاسیون گلوتاتیون با ترکیبات الکترووفیلی را کاتالیز می‌کند تا این ترکیبات بتوانند از بدن دفع شوند.

زن GSTO1، دارای ۶ اگزون و طول ۱۲/۵ kb می‌باشد و بر روی کروموزوم 10q24.3 قرار گرفته است. یکی از عملکردهای بیولوژیکی آنزیم GSTO1 فعالیت آسکوربات ردوکتازی می‌باشد، نقش اکسیداتیو استرس‌ها<sup>۱</sup> به عنوان یک عامل خطر برای سقط مکرر ثابت شده است به طوری که محققان نشان داده‌اند، جذب ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان مانند آسکوربات ممکن است خطر سقط را کاهش دهد. بنابراین نقایص ژنتیکی در زن‌های دخیل در چرخه‌ی آسکوربات ممکن است با افزایش حساسیت به اکسیداتیو استرس‌ها همراه باشد (۱۱).

<sup>1</sup>. Oxidative stress

<sup>2</sup>. Confronting-two pair primer-polymerase chain reaction

بیماران با گروه کنترل تفاوت آماری معنی داری مشاهده نشد. متوسط تعداد سقط در ۵۵ بیمار مورد بررسی ۳ بار می باشد. در گروه بیماران، پلیمورفیسم هموزیگوت نرمال E155/E155 ۴۶ نفر (۸۳/۶۳ درصد) و در گروه کنترل ۵۲ نفر (۹۴/۵۴ درصد) مشاهده شد (P value=۰/۰۱۳). همچنین در گروه بیمار ژنتوپیپ هتروزیگوت E155/del155 ۸ نفر (۱۴/۵۴ درصد) و در گروه کنترل ۳ نفر (۵/۴۵ درصد) مشاهده شد (P value=۰/۰۱۶). هموزیگوت موتانت del155/del155 در گروه بیمار و کنترل به ترتیب ۱ نفر (۱/۸۲ درصد) و ۰ نفر (۰ درصد) به دست آمد (P value=۰/۱۷). نتایج حاصل از بررسی های آماری در جدول ۱ آورده شده است.



شکل (۱): نتایج الکتروفورز محصولات PCR برای

E155del پلیمورفیسم

- M: حاوی DNA ladder (100bp)
- ۱: هموزیگوت E155/E155
- ۲: هتروزیگوت E155/del155
- ۳: هموزیگوت del155/del155

یک جفت پرایمر برای تکثیر آلل E155del:

1F: 5-GACCAAGCCAGCATTCTAGG-3

1R: 5-GCTAGGAGAAATAATTACCTCTAGC-3

و یک جفت پرایمر دیگر برای تکثیر آلل E155 مورداستفاده قرار گرفت:

2F: 5-GAATTACCAAGCTAGAGGAGGT-3

2R: 5-GCAGGACAGCTTCTGCTTT-3

مواد مورداستفاده در هر واکنش شامل ۱ میکرو لیتر از هر چهار پرایمر جلوبرنده و معکوس (10PM)، ۲/۵ میکرولیتر بافر (10X)، ۰/۵ میکرولیتر dNTP ۱۰ میلی مولار، ۰/۸ میکرولیتر منیزیم کلرید ۵۰ میلی مولار، ۰/۱۸ میکرولیتر از آنزیم Taq DNA polymerase (10X) (شرکت سیناژن) و ۳/۵ میکرولیتر از DNA می باشد که با آب مقطر دوبار تقطیر به حجم نهایی ۲۵ رسانیده شد. برنامهی PCR به صورت زیر استفاده شد: واسرشت سازی اولیه<sup>۳</sup> به مدت ۵ دقیقه در دمای ۹۴°C و واسرشت سازی ثانویه<sup>۴</sup> به مدت ۳۰ ثانویه در دمای ۹۴°C ، دمای اتصال<sup>۵</sup> پرایمر، ۵۸°C و به مدت ۳۰ ثانیه، دمای طویل سازی<sup>۶</sup> ۷۲°C و به مدت ۴۵ ثانیه و طویل سازی نهایی برای ۵ دقیقه با دمای ۷۲°C انجام شد. محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز شده و پس از رنگ آمیزی با اتیدیوم بروماید در نور UV مشاهده شدند. افرادی که دارای ژنتوپی E155 بودند دو قطعه ۲۰۰ bp و ۴۷۲ bp را نشان دادند و افراد دارای ژنتوپ del155 دو قطعه ۴۷۲ bp و ۳۱۵ bp را نشان دادند. (شکل ۱)

تحلیل آماری: براساس نتایج به دست آمده بیماران از نظر پلیمورفیسم E155del زن GSTO1 به سه دسته تقسیم شدند: طبیعی، هتروزیگوت و هموزیگوت. تفاوت های ژنتوپی و آللی موجود در میان گروه بیمار و کنترل با استفاده از آزمون فیشر و کای دو، بر حسب نیاز مورد بررسی قرار گرفت. p value از ۰/۰۵ به صورت معنی دار در نظر گرفته شده است.

## یافته ها

همهی ۵۵ بیمار و ۵۵ نفر گروه کنترل برای پلیمورفیسم GSTO1 زن E155del بررسی شدند. میانگین سن بیماران و گروه کنترل به ترتیب ۲۸ سال و ۳۰ سال بود. در مورد سن

<sup>۳</sup>. Initial denaturation

<sup>۴</sup>. Secondary denaturation

<sup>۵</sup>. Annealing

<sup>۶</sup>. Extension

جدول (۱): توزیع فراوانی ژنوتیپی و آللی پلیمورفیسم E155del در بین گروه کنترل و بیمار

ژنوتیپ‌ها	کنترل (n=۵۵) تعداد درصد (%)	بیمار (n=۵۵) تعداد درصد (%)	OR (95%CI)	p-value
E155/E155	۹۴/۵۴ ۵۲	۸۳/۶۳ ۴۶	۰/۲۹۵	.۰/۰۱۳*
E155/del155	۵/۴۵ ۳	۱۴/۵۴ ۸	۲/۹۵۲	.۰/۰۱۶*
del155/del155	..	۱/۸۲ ۱	-	.۰/۱۷
<b>آلل‌ها</b>				
E155	۹۷/۲۷ ۱۰۷	۹۰/۹ ۱۰۰	۰/۲۸	.۰/۰۵۶
del155	۲/۷۲ ۳	۹/۰ ۹ ۱۰	۳/۵۷۶	.۰/۰۲۳*

\* مقادیر کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

در مطالعه‌ی حاضر ارتباط پلیمورفیسم E155del در زن GSTO1 با بروز سقط مکرر خود به خودی در زنان منطقه شمال غرب کشور موردنبررسی قرار گرفت. براساس نتایج حاصل از این مطالعه فراوانی آللی del155 ارتباط معنی‌داری با بروز سقط مکرر در زنان شمال غرب ایران دارد درحالی‌که ژنوتیپ del155/del155 ارتباط معنی‌داری با بروز سقط مکرر نشان نداد. احتمال می‌رود آلل del155 منجر به تغییر پایداری آنزیم گلوتاتیون S-ترانسفراز می‌شود. برای بررسی جامع این پلیمورفیسم مطالعات تکمیلی بر روی تعداد بیماران بیشتری در جوامع مختلف پیشنهاد می‌شود.

به‌طورکلی مطالعات محدودی بر روی پلیمورفیسم‌های موجود در زن GSTO1 در ارتباط با بروز سقط مکرر خود به خودی انجام گرفته است. در سال ۲۰۱۳ مطالعه‌ای بر روی جمعیتی از کشور ایتالیا انجام گرفت که در این مطالعه همراهی پلیمورفیسم‌های E155del و E208k در زن GSTO1 با بروز سقط مکرر به‌طور قابل توجهی معنی‌دار (به ترتیب  $p=۰/۰۳۴$  و  $p=۰/۰۰۸$ ) گزارش شده است (۷). این تفاوت نتایج را می‌توان با تفاوت‌های نزدیک زنان موردمطالعه در جمعیت‌های مختلف مرتبط دانست.

### نتیجه‌گیری

GSTO1 در متابولیسم سمزدایی سلولی نقش دارد. همچنین پیشنهاد شده است که پلیمورفیسم‌های موجود در زن GSTO1 در پایداری آنزیم گلوتاتیون-S-ترانسفراز امگا نقش مهمی را ایفا می‌کنند که در ایجاد تغییراتی در فعالیت آنزیم دخیل می‌باشند. این تغییر فعالیت به‌عنوان یک عامل خطر برای سقط مکرر خودبخودی ثابت شده است. نتایج حاصل از مطالعه‌ی پلیمورفیسم E155del زن GSTO1 در منطقه‌ی شمال غرب ایران نشان می‌

### بحث

سقط مکرر خود به خودی یک بیماری چندعاملی است که عوامل مختلفی در بروز آن می‌تواند نقش داشته باشد. در حالی‌که بیش از ۵۰ درصد موارد توضیح بالینی مشخصی ندارند، مطالعات انجام گرفته نشان می‌دهند که پلیمورفیسم‌های ژنتیکی ممکن است عامل مستعدی برای سقط مکرر خود به خودی با دلایل ناشناخته باشد (۵،۶). آنالیز پلیمورفیسم زن‌های مؤثر در سمزدایی سلولی باید به‌طور کامل موردمطالعه قرار گیرد و کشف ارتباط این پلیمورفیسم‌ها با سقط مکرر می‌تواند راهکار مؤثری جهت درمان ارائه نماید. آنزیم گلوتاتیون-S-ترانسفراز دارای فعالیت آسکوربات ردوکتازی بوده و در جذب ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان مانند آسکوربات که جزء ویتامین‌های ضروری در دوران بارداری می‌باشد، نقش مهمی در سمزدایی بر عهده دارد (۷). همچنین این آنزیم در فرایند بیوتانسفورماسیون آرسنیک نیز نقش دارد (۱۵). آزمایش‌های متعددی نشان داده است که قرارگیری در معرض آرسنیک با اختلالات رشد جنین، رگ زایی نابجای جفت و نیز نارسایی جفت همراهی نشان می‌دهد (۱۴،۱۳). در مطالعه صورت گرفته در جمعیت رژپنی پلیمورفیسم زن GSTM1 با خطر بروز سقط مکرر موردنبررسی قرار گرفته است، نتایج حاصل از این مطالعه نشان داده است که زنان دارای ژنوتیپ null در زن GSTM1 در معرض خطر بالای ابتلا به سقط مکرر قرار دارند (۱۶). همچنین در مطالعه‌ی دیگری بر روی زن GSTP1 مشاهده شده است که وجود ژنوتیپ P 1b-1b در این زن باعث کاهش فعالیت آنزیم GSTP1 و در نتیجه نقص در سیستم سمزدایی جفت می‌شود، بنابراین می‌تواند به‌عنوان یک عامل خطر در بروز سقط مکرر محسوب شود (۶).

ارتباط با همراهی این ژن در بروز سقط مکرر در جوامع گوناگون مؤثر خواهد بود تا راهکار عملیاتی جهت درمان ارائه شود.

### تشکر و قدردانی

نویسندها از تمامی شرکت‌کنندگان و خانواده آن‌ها برای همکاری سخاوتمندانه خود در اجرای این طرح تشکر و قدردانی می‌نمایند.

### References:

1. Aruna M, Nagaraja T, Anda T, arakeswari S, Thangaraj K, Singh L, et al. Role of Progesterone Receptor Polymorphisms in the Recurrent Spontaneous Abortions. PLoS ONE 2010;5(1):8712-5.
2. Su M, Lee M, Chen C, Kuo P. Association of progesterone receptor polymorphism with idiopathic recurrent pregnancy loss in Taiwanese Han population. J Assist Reprod Genet 2011; 28(3):239-43.
3. Baek KH, Lee EJ, Kim YS. Recurrent pregnancy loss: the key potential mechanisms. Trends Mol Med 2007; 13:310-7.
4. Bagheri M, Abdi rad I, Omrani M, Nanbakhsh F. The 4G/5G genetic variation in the promoter of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) gene in patients with recurrent miscarriage and healthy controls. J Urmia Med 2011; 22 (2):85-91.
5. Su MT, Lin SH, Chen YC. Genetic association studies of angiogenesis- and vasoconstriction related genes in women with recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2011;17(6): 803-12.
6. PL Zusterzeel, WL Nelen, HM Roelofs, WH Peters, HJ Blom, EA Steegers. Polymorphisms in biotransformation enzymes and the risk for recurrent early pregnancy loss. Mol Hum Reprod 2000; 6(5):474-8.
7. Polimanti R, Graziano ME, Lazzarin N, Vaquero E, Manfellotto D, Fuciarelli M. GSTO1 uncommon genetic variants are associated with recurrent miscarriage risk. Fertil steril 2013; 101(3):735-9.
8. Isoherranen N, Thumme KE. Drug metabolism and transport during pregnancy: how does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? Drug Metab Dispos 2013;41(2): 256-62.
9. Piacentini S, Polimanti R, Squitti R, Mariani S, Migliore S, Vernieri F, et al. GSTO1\*E155del polymorphism associated with increased risk for late-onset Alzheimer's disease: Association hypothesis for an uncommon genetic variant. Neurosci Lett 2011;506(2): 203-7.
10. Polimanti R, Piacentini S, De Angelis F, De Stefano GF, Fuciarelli M. Human GST loci as markers of evolutionary forces: GSTO1\*E155del and GSTO1\*E208K polymorphisms may be under natural selection induced by environmental arsenic. Dis Markers 2011;31(4):231-9.
11. Polimanti R, Piacentini S, Porreca F, Fuciarelli M. Gluthatione S-transferase Omega class (GSTO) polymorphisms in a sample from Rom(Central Italy). Ann Hum Biol 2010; 37(4): 585-92.
12. Rumbold A, Middleton P, Pan N, Crowther CA. Vitamin supplementation for preventing miscarriage. Cochrane Database Syst Rev 2011;(1):CD004073.
13. Aggarwal M, Wangikar PB, Sarker SN, Rao GS, Kumar D, Dwivedi P, et al. Effects of low- level arsenic exposure on the developmental toxicity of anilofos in rats. J Appl Toxicol 2007; 27:255-61.

دهد که فراوانی آللی del155 همراهی معنی‌داری با بروز سقط مکرر در بین زنان شمال غرب ایران دارد در حالی که فراوانی ژنتیپی del155/del155 ارتباط معنی‌داری با بروز سقط مکرر ندارد. مطالعات تکمیلی بر روی تعداد بیماران بیشتری پیشنهاد می‌شود همچنین بررسی سایر پلیمورفیسم‌های ژن GST در

14. He W, Greenwell RJ, Brooks DM, Calderón-Garcidueñas L, Beall HD, Coffin JD. Arsenic exposure in pregnant mice disrupts placental vasculogenesis and causes spontaneous abortion. *Toxicol Sci* 2007;99(1):244–53.
15. Meza M, Gandolfi AJ, Klimecki WT. Developmental and Genetic Modulation of Arsenic Biotransformation: A Gene by Environment Interaction? *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 222(3): 381–7.
16. Sata F, Yamada H, Kondo T, Gong Y, Tozaki S, Kobashi G, Kato E.H, Fujimoto S and Kishi R. Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod* 2003; 9(3): 165-9.

## ASSOCIATION STUDY OF GSTO1 GENE E155DEL POLYMORPHISM AMONG PATIENTS WITH RECURRENT MISCARRIAGE FROM NORTHWEST OF IRAN

*Mortaza Bonyadi<sup>1</sup>, Sepideh Yasari<sup>2</sup>, Simin Taghavi<sup>3</sup>*

*Received: 5 March, 2015; Accepted: 9 Apr, 2015*

### **Abstract**

**Background & Aims:** Recurrent miscarriage (RM) is a pathologic condition that occurs in 1- 5% of couples trying to conceive and has destructive psychological effects on family life of affected couples. RM is considered as a multi-factorial disease and nearly half of RM cases cannot currently be explained clinically. Several studies have indicated that genes polymorphisms could be factors for causing susceptibility of RM with unknown etiology. GSTO1 protein has a crucial role in detoxification metabolism and it is believed that GSTO1 genepolymorphism could be involved in RM. This study aimed to investigate the possible association of GSTO1 gene polymorphism [E155del(rs11509437)] with recurrent miscarriage from northwest of Iran was studied.

**Materials & Methods:** In this case-control study, fifty-five patients with a history of RM and fifty-five referent women, who had at least two live births without other pregnancy complications, were included. Glutathione S- transferase Omega 1 (*GSTO1*) gene polymorphism (i.e. E155del) was screened using polymerase chain reaction with confronting two-pair primers (PCR-CTPP).

**Result:** A total of 55 patients were studied and 1.82% (1) patient for del155/del155 genotype of *GSTO1* gene were homozygote ( $p=0.17$ ). Allelic frequency of del155 between patients and the control groups were 9.09% (10) and 2.72% (3), respectively ( $p=0.023$ ).

**Conclusion:** The result of this study shows association of del155 allele of *GSTO1* gene with susceptibility to develop recurrent miscarriage but there is no significant association between del155/del155 genotype and recurrent miscarriage in Northwest of Iran.

**Keywords:** Recurrent miscarriage, *GSTO1* gene, E155del polymorphism, Northwest of Iran

**Email:** bonyadim@yahoo.com

**Tel/Fax:** +984133357622

**Address:** Center of Excellence for Biodiversity, Faculty of Natural Sciences, Tabriz University, Tabriz, Iran

SOURCE: URMIA MED J 2015: 26(4): 326 ISSN: 1027-3727

---

<sup>1</sup> Associate Professor, Center of Excellence for Biodiversity, Faculty of Natural Sciences, Tabriz University, Tabriz, Iran (Corresponding Author)

<sup>2</sup> Master Student, Center of Excellence for Biodiversity, Faculty of Natural Sciences, Tabriz University, Tabriz, Iran

<sup>3</sup> Associate Professor, Alzahra Hospital and Maternal Fetal Medicine Unit, Obstetrics and Gynecology Department, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran