

بررسی ارتباط بین پلیمورفیسم *GSTP1 Ile105Val* و خطر اندومتریوز در یک جمعیت ایرانی

سید مرتضی سیفتی^{*}، احسان زارع مهرجردی^۲، محمدحسن شیخها^۳

مقاله پژوهشی

مقدمه: اندومتریوز یکی از اختلالات شایع زنان است و شیوع قابل توجهی به خصوص در مناطق صنعتی نشان می‌دهد. به نظر می‌رسد عوامل ژنتیکی در به روز این بیماری نقش داشته باشند. گلوتاتیون-S-ترانسفرازها (GSTs) آنزیم‌هایی هستند که در متابولیسم بسیاری از موთاژن‌ها و آلاینده‌های زیست محیطی که منجر به ایجاد بیماری در انسان‌ها می‌شوند، شرکت دارند. یک تغییر عملکردی A به G در کدون ۱۰۵ *GSTP1* می‌تواند منجر به تغییر فعالیت آنزیم شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی ارتباط پلیمورفیسم *GSTP1* و اندومتریوز در زنان ساکن مرکز و جنوب ایران است.

روش بررسی: در این مطالعه مورد-شاهدی، پس از کسب رضایت نامه، نمونه خون از ۱۰۱ بیمار اندومتریوز و ۱۲۶ فرد سالم گرفته شد. پس از استخراج DNA ژنومی از سلول‌های خون محیطی، بررسی پلیمورفیسم توسط واکنش زنجیره‌ای پلیمراز (PCR) و RFLP انجام شد. نتایج حاصل از مطالعه با آزمون‌های مربع کای (χ^2) و تعادل هاردی واینبرگ توسط نرم افزار SPSS ورژن ۲۰ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: نتایج به دست آمده ارتباط معنی‌داری بین پلیمورفیسم *GSTP1 Ile105Val* و استعداد ابتلا به اندومتریوز را نشان نداد ($P=0.370$). فراوانی ژنوتیپ‌های AA، AG و GG به ترتیب ۴۲/۶٪، ۴۷/۵٪ و ۹/۹٪ در بیماران و ۴۹/۲٪، ۴۵/۲٪ و ۵/۶٪ در گروه کنترل بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به بررسی ما، به نظر می‌رسد پلیمورفیسم *GSTP1 Ile105Val* با خطر ابتلا به اندومتریوز در جمعیت مورد مطالعه در ارتباط نیست. با این حال مطالعات بیشتر مخصوصاً با تعداد نمونه بیشتر برای تأیید این یافته ضرورت دارد.

واژه‌های کلیدی: اندومتریوز، ژن *GSTP1*, پلیمورفیسم *Ile105Val*, جمعیت ایرانی.

ارجاع: سیفتی سید مرتضی، زارع مهرجردی احسان، شیخها محمدحسن، بررسی ارتباط بین پلیمورفیسم *GSTP1 Ile105Val* و خطر اندومتریوز در یک جمعیت ایرانی. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۷؛ ۲۶(۱): ۶۳-۵۵.

- ۱- استادیار گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات زیست فناوری پزشکی، واحد اشکذر، دانشگاه آزاد اسلامی، اشکذر، یزد، ایران
- ۲- کارشناسی ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اشکذر، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، اشکذر، یزد، ایران
- ۳- استاد گروه ژنتیک، مرکز تحقیقاتی درمانی ناباروری، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد، ایران

نویسنده مسئول؛ تلفن: ۰۹۱۳۱۵۴۶۰۷۲، پست الکترونیکی: seifati@gmail.com کد پستی: ۸۹۴۱۶۷۳۱۵۵

مقدمه

عمومی می باشد که این مطلب نشان دهنده نقش مهم ژنتیک در بروز اندومتریوز است (۸، ۹).

مطالعات نشان می دهند اندومتریوز یک بیماری پیچیده چند ژنی و چند عاملی است که در ایجاد آن برهم کنش لوکوس های ژنی مختلف با یکدیگر و همچنین با عوامل محیطی نقش دارند (۱۰). تاکنون ارتباط ژن های متعددی با به روز اندومتریوز مورد بررسی قرار گرفته است که یکی از مهمترین آن ها، ژن های سیستم های سم زدایی هستند، گلوتاتیون S-تراسفرازها (GSTs) آنزیم های کلیدی فاز II سم زدایی هستند که با اتصال گلوتاتیون به تعداد زیادی از ترکیبات ژنو توکسیک بالقوه و به خصوص آلاینده های محیطی باعث خنثی شدن اثر این ترکیبات می شوند. انواع متفاوتی از آنزیم های GST در انسان وجود دارد. یکی از این آنزیم ها GSTP1 است که نقش مهمی در تغییر ماهیت زیستی Bioactivation و فعال سازی Zissti Bioactivation آلاینده های محیطی دارد (۱۱).

ژن **GSTP1** در موقعیت کروموزومی 11q13.2 قرار دارد و دارای ۷ اگزون می باشد. پلیمورفیسم *Ile105Val* در کدون ۱۰۵ (اگزون شماره ۵) که منجر به تغییر اسید آمینه والین به جای ایزو لوسین می شود و پلیمورفیسم *Ala114Val* در کدون ۱۱۴ (اگزون شماره ۶) که باعث جایگزینی والین به جای آلانین می گردد، از جمله مهم ترین پلیمورفیسم های ژن **GSTP1** هستند. با این حال فقط تغییر موجود در اگزون شماره ۵ به دلیل این که در جایگاه فعال آنزیم قرار گرفته است، منجر به تغییر میزان فعالیت آنزیم شده و می تواند با استعداد ابتلا به اندومتریوز در زنان در ارتباط باشد (۱۲). از این رو و با توجه به شیوع بیماری اندومتریوز در بین زنان و نقش آن در ایجاد ناباروری و از طرف دیگر اهمیت ژن **GSTP1** در سیستم سم زدایی، در این مطالعه به بررسی ارتباط اندومتریوز با ژنتیک های مختلف پلیمورفیسم *Ile105Val* ژن **GSTP1** به عنوان یک مارکر تشخیصی، در جمعیت زنان مرکز و جنوب ایران پرداختیم.

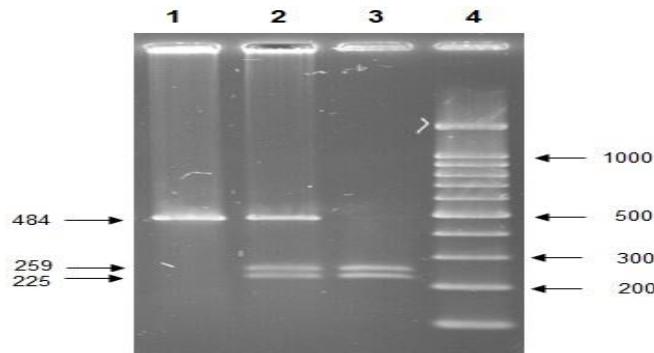
اندومتریوز Endometriosis یکی از اختلالات شایع مزمن زنان در سنین باروری است و بین ۷ تا ۱۰ درصد زنان و ۵ تا ۵۰ درصد زنان نابارور به این بیماری مبتلا هستند (۲). این بیماری به دلیل رشد و تکثیر بافت اندومتر در فضای بیرون رحم رخ می دهد (۳). از مهم ترین علائم و نشانه های اندومتریوز می توان به درد لگن، دیسمنوره (درد زمان قاعدگی)، دیسپارونی (درد در زمان مقاربت)، خون ریزی غیر طبیعی از رحم و ناباروری اشاره کرد. نوع و شدت علائم به وسعت بیماری، محل و ارگان های درگیر بستگی دارد (۴). بر اساس American Society for Reproductive Medicine (ASRM) اندومتریوز به ۴ حالت حداقل Minimal (حالت I)، ملایم Mild (حالت II)، متوسط Moderate (حالت III) و شدید Severe (حالت IV) تقسیم می شود. این تقسیم بندی بر اساس محل، وسعت و عمق ضایعات اندومتریوزی، شدت چسبندگی ها و سایز اندومتریوماهای تخدمان انجام می شود (۵). بهترین شیوه تشخیص اندومتریوز مشاهده مستقیم منطقه مشکوک به درگیری است. بنابراین از آنجایی که اندومتریوز عمدتاً در لگن جای دارد، لاپاروسکوپی تکنیک ارجح برای دستیابی به یک تشخیص دقیق است (۶).

چندین فرضیه در مورد منشأ اندومتریوز وجود دارد که از میان آن ها نظریه بازگشت خون قاعدگی از مقبولیت بیشتری برخوردار است (۵). با این حال، با توجه به اینکه این وضعیت در اکثریت زنان اتفاق می افتد ولی فقط تعداد کمی از آن ها دچار اندومتریوز می شوند، احتمال می رود عوامل دیگری نیز در به روز بیماری نقش داشته باشند (۷). شواهد و بررسی های متعددی نشان می دهند که عوامل ایمنولوژیکی، هورمونی، زیست محیطی و ژنتیکی می توانند باعث استعداد ابتلای فرد به این بیماری شوند. به علاوه نشان داده شده است که شیوع اندومتریوز در زنانی که دارای سابقه فامیلی ابتلا به این بیماری در خویشاوندان درجه یک خود هستند، چندین برابر جمعیت

روش بررسی

برگشت ۵'TCTCATCCTTCCACGCACATC3') و ۴۹۳ ۵'TGCTGGAGGTCTCTGTCCTTG3') جفت باز تکثیر شد. واکنش PCR به صورت زیر انجام شد: واسرشتی ابتدایی در ۹۴°C به مدت ۵ دقیقه، و سپس ۳۰ چرخه دمایی شامل واسرشتی در ۹۴°C به مدت ۴۵ ثانیه، اتصال پرایمر در ۶۳°C به مدت ۴۰ ثانیه، طویل سازی در ۷۲°C به مدت ۴۰ ثانیه و در نهایت طویل سازی نهایی در ۷۲°C به مدت ۱۰ دقیقه. پس از تکثیر ناحیه مورد نظر، واکنش هضم آنزیمی توسط آنزیم BsmaI (شرکت Fermentas، آلمان) بر اساس دستورالعمل شرکت سازنده، صورت گرفت. سپس محصولات هضم آنزیمی به روی ژل آگارز ۲% بارگذاری شدند. در صورتی که جایگاه برش آنزیم وجود داشته باشد قطعات ۲۵۹ و ۲۲۵ ۹ جفت بازی حاصل می‌گردد.

بر این اساس ژنوتیپ val/val قطعات ۲۵۹، ۲۲۵ و ۹ جفت بازی، ژنوتیپ ile/ile قطعات ۴۸۴ و ۹ جفت بازی و ژنوتیپ هتروزیگوت قطعات ۴۸۴، ۲۵۹، ۲۲۵ و ۹ جفت بازی را در ژل الکتروفورز نشان خواهد داد (قطعه ۹ جفت بازی معمولاً به دلیل اندازه کوتاه در ژل الکتروفورز قابل رویت نیست) (شکل ۱).



شکل ۱: الکتروفورز ژل آگارز محصولات PCR جهت بررسی ژنوتیپ های پلی‌مورفیسم Ile105Val موجود در ژن GSTP1. چاهک ۱ ژنوتیپ AA چاهک ۲ ژنوتیپ AG و چاهک ۳ ژنوتیپ GG را نشان می‌دهند. چاهک ۴ مارکر اندازه‌گیری DNA.

صورت گرفت. تمامی داده ها توسط نرم افزار SPSS 20.0 مورد بررسی قرار گرفت.

ملاحظات اخلاقی: مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد یزد مورد تأیید قرار گرفت (کد اخلاق:

در این مطالعه مورد- شاهدی، از ۱۰۱ نفر بیمار مبتلا به اندومتریوز که توسط پزشک متخصص زنان ماهر، از طریق لایپروسکوپی صورت گرفت و ۱۲۶ نفر از زنانی که به بیمارستان مادر، مرکز تحقیقاتی درمانی ناباوری یزد و بیمارستان شهید صدوqi یزد مراجعه کرده بودند، به عنوان گروه شاهد نمونه گیری انجام شد. در گروه اخیر، توسط پزشک متخصص حین سزارین یا هیسترکتومی معاینه انجام و از عدم وجود اندومتریوز اطمینان حاصل شد. از تمامی افراد شرکت کننده در این تحقیق پس از دریافت اطلاعات موجود در پرسشنامه طراحی شده، ۵ سی‌سی خون محیطی در لوله استریل حاوی EDTA گرفته و فوراً به آزمایشگاه منتقل و در دمای ۴°C نگهداری شد.

تعیین ژنوتیپ: برای بررسی پلی‌مورفیسم ۱۰۵ ایزولوسین به والین موجود در اگرون ۵، پس از استخراج DNA با استفاده از کیت استخراج DNA ژنومی AccuPrep (باپوئیر، کره جنوبی)، از روش PCR-RFLP استفاده شد. بدین منظور برای ناحیه مورد نظر ژن GSTP1، پرایمر توسط نرم افزار اختصاصی (Gene Runner version 5.1) طراحی و سپس سنتز گردید (ماکروژن، کره جنوبی). قطعه در بر دارنده پلی‌مورفیسم مورد نظر با استفاده از پرایمر رفت

تجزیه و تحلیل آماری: برای بررسی آماری، آزمون های χ^2 و رگرسیون لجستیک استفاده شد. $P \leq 0.05$ به عنوان سطح معنی دار انتخاب گردید. آنالیز تعادل هاردی- واینبرگ برای مقایسه فراوانی های مشاهده شده و مورد نظر توسط آزمون χ^2

BMIBody mass index برای بیماران (Kg/m^2) $24/1 \pm 3/73$ و برای افراد گروه شاهد (Kg/m^2) $26/17 \pm 4/79$ بود. بررسی آماری نشان داد که میانگین BMI در بیماران به طور معنی‌داری از گروه II کنترل کمتر است ($P=0.001$). در بیماران مورد بررسی، حالت بیماری بیشترین فراوانی ($38/6$ درصد) را داشت. در مجموع، ۵۲ نفر ($49/5$ درصد) از بیماران دارای حالت‌های اولیه بیماری (I و II) و نفر ($48/5$ درصد) از بیماران دارای حالت‌های پیشرفته بیماری (III و VI) بودند (جدول ۱).

جدول ۱: توزیع فراوانی ژنتیپ‌های پلیمورفیسم *Ile105Val* بر حسب حالت در بیماران اندومتریوز

حالات					
شدید	متوسط	ملایم	حداقل	ژنتیپ	
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)		
(۳۴/۸) ۸	(۳۸/۵) ۱۰	(۴۳/۵) ۱۷	(۶۱/۵) ۸	AA	
(۶۵/۲) ۱۵	(۳۸/۵) ۱۰	(۴۶/۲) ۱۸	(۳۸/۵) ۵	AG	
(۰) ۰	(۲۳) ۶	(۱۰/۳) ۴	(۰) ۰	GG	
(۱۰۰) ۲۳	(۱۰۰) ۲۶	(۱۰۰) ۳۹	(۱۰۰) ۱۳	جمع	

در هر دو گروه مورد مطالعه تعادل هاردی واینبرگ برای توزیع فراوانی ژنتیپ‌های پلیمورفیسم *Ile105Val* ژن *GSTP1* برقرار بود ($P=0.66$ و 0.27 به ترتیب برای بیماران اندومتریوز و گروه شاهد). فراوانی ژنتیپ AG در دو گروه تقریباً مشابه بود و به ترتیب در بیماران اندومتریوز و گروه شاهد $47/5$ و $45/2$ درصد بود (- OR= $0/82$; 95% CI 0.48 - 1.42). در بیماران اندومتریوز و گروه شاهد توزیع فراوانی ژنتیپ GG به ترتیب $9/9$ و $5/6$ درصد (OR= $0/49$; 95% CI 0.49 - $5/6$ درصد).

جدول ۲: نتایج مربوط به توزیع فراوانی ژنتیپ‌ها و آلل‌های پلیمورفیسم *Ile105Val* در بیماران اندومتریوز و گروه شاهد آن

P-VALUE	OR	شاهد	بیمار	ژنتیپ و آلل
		تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
		رفرانس	(۴۹/۲) ۶۲	(۴۲/۶) ۴۳ AA
0.82	$0.48-1/42$	(۴۵/۲) ۵۷	(۴۷/۵) ۴۸	AG
0.37	$0.49-0/17-1/38$	(۵/۶) ۷	(۹/۹) ۱۰	GG
		رفرانس	(۷۲) ۱۸۱	(۶۶) ۱۳۴ A
0.246	$0.869-0/7-1/107$	(۲۸) ۷۱	(۳۴) ۶۸	G

شرکت در این تحقیق، از هر دو گروه بیمار و شاهد دریافت شد.

نتایج

بررسی سن بیماران (۱۰۱ نفر) و گروه شاهد (۱۲۶ نفر) نشان داد که میانگین سنی بیماران $28/95 \pm 5/12$ سال و میانگین سنی گروه شاهد $29/82 \pm 8/72$ سال می‌باشد.

مقایسه میانگین سنی در دو گروه مشخص نمود که تفاوت آماری معنی‌داری بین آن‌ها وجود ندارد ($P=0.370$). میانگین

جدول ۱: توزیع فراوانی ژنتیپ‌های پلیمورفیسم *Ile105Val* بر حسب حالت در بیماران اندومتریوز

برای اولین بار در جمعیت زنان مرکز و جنوب ایران مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج مطالعه حاضر اختلاف معنی‌دار بین دو گروه مورد مطالعه از نظر میانگین BMI نشان داد. هماهنگ با این نتیجه، در مطالعات مشابه در جمعیت‌های دیگر نیز مشاهده گردیده است که BMI پائین باعث افزایش احتمال ابتلا به اندومتریوز می‌شود (۱۴-۱۸). در این تحقیق، در ۷۷/۲ درصد از بیماران در ناحیه تخدمان، در ۳۸/۶ درصد از بیماران در قسمت یوتروسکرال و در ۲۳/۸ درصد از بیماران در لگن ضایعه اندومتریوز مشاهده شد. در بررسی‌های دیگر نیز اندومتریوز تخدمانی به عنوان معمول‌ترین شکل اندومتریوز در زمان تشخیص ذکر شده است (۱۹).

در تحقیق حاضر، توزیع فراوانی به دست آمده برای ژنوتیپ‌های پلیمورفیسم Ile105Val در گروه کنترل قابل مقایسه با سایر نمونه‌های مطالعه شده در جمعیت ایرانی و در جمعیت سفید پوستان بود (۲۰-۲۳). تحلیل آماری نتایج بررسی ژنوتیپ‌های پلیمورفیسم مورد مطالعه در دو گروه نشان داد که در جمعیت مورد مطالعه بین این پلیمورفیسم و اندومتریوز ارتباط معنی‌داری وجود ندارد ($P=0/۳۷$). پیش از این ارتباط بین این پلیمورفیسم و اندومتریوز در چندین مطالعه مورد بررسی قرار گرفته و نتایج متفاوتی در برداشته است یعنی در بعضی از مطالعات این ارتباط مشاهده شده و در برخی دیده نشده است. مطابق با نتیجه ما در این تحقیق، در چندین مطالعه دیگر نیز ارتباطی بین پلیمورفیسم مورد مطالعه و اندومتریوز گزارش نشده است. Hur و همکاران (۲۰۰۴) در جمعیت کره ارتباط معنی‌داری بین پلیمورفیسم Ile105Val و ایجاد اندومتریوز مشاهده نکردند ($P=0/۳۸۸$) (۱۰). Jeon و همکاران (۲۰۱۰) در یک تحقیق مجزا در جمعیت کره گزارش کردند که ارتباط معنی‌داری بین پلیمورفیسم Ile105Val با حالت‌های پیشرفتی اندومتریوز (حالات‌های III و IV) وجود ندارد ($P=0/۹۷۷$) (۱۲). Vichi و همکاران (۲۰۱۲) در بررسی نحوه اثر متقابل ژن و محیط در جمعیت ایتالیا، برهمنکش بین پلیمورفیسم‌های ژن‌های

بررسی توزیع ژنوتیپ‌های مختلف پلیمورفیسم مورد مطالعه بر حسب حالت‌های I تا IV اندومتریوز نشان داد که در حالت I بیماری ژنوتیپ AA نسبت به بقیه ژنوتیپ‌ها بیشترین فراوانی را دارد (۶۱/۵ درصد). در افرادی که حالت IV بیماری را داشتند بیشترین فراوانی (۶۵/۲ درصد) مربوط به ژنوتیپ AG بود. در تمامی حالت‌های اندومتریوز، ژنوتیپ GG نسبت به بقیه ژنوتیپ‌ها کمترین فراوانی را داشت (۰، ۰/۳، ۰/۲۳ و ۰ درصد به ترتیب در حالت‌های I تا IV) (جدول ۱). بررسی آماری فراوانی این ژنوتیپ‌ها به کمک آزمون χ^2 نشان داد که بین ژنوتیپ‌های مذکور و حالت‌های مختلف بیماری ارتباط معنی‌داری وجود ندارد ($P=0/۳۵$). علاوه بر این افرادی که دارای حالت پیشرفته بیماری بودند به عنوان زیر گروهی از بیماران، با افراد دارای حالت اولیه و نیز با گروه شاهد مقایسه شدند که در هر دو مورد تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده نشد (به ترتیب $P=0/۱۱۵$ و $P=0/۵۳۳$).

بحث

با وجود بررسی‌های همه جانبی در چند دهه گذشته، علل و عوامل ابتلا به اندومتریوز هنوز به طور قطعی مشخص نشده است. آنچه مسلم است این که اندومتریوز یک صفت پیچیده با الگوی وراثتی چند عامی و پلیژنیک می‌باشد یعنی در ایجاد آن عوامل محیطی و ژنتیکی متعدد دخالت دارند و بر یکدیگر متقابلاً اثر می‌کنند (۱۳). با توجه به این که اندومتریوز شیوع قابل توجهی به خصوص در مناطق صنعتی دارد، اختلال عملکرد سمزدایی که به دلیل نقص در آنزیم‌های سیستم‌های مرتبط با سمزدایی اتفاق می‌افتد ممکن است یک عامل خطر در ایجاد این بیماری باشد. بنابراین بررسی ژن‌های دخیل در این سیستم‌ها، به خصوص ژن‌های خانواده GST و از جمله *GSTP1* که نقش مهمی در سمزدایی عوامل ژنوتوكسیک و آلاینده‌های محیطی دارد، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۱۰). علاوه بر این، ژن *GSTP1* می‌تواند توجیه کننده نحوه برهم کنش عوامل محیطی و ژنتیکی در ایجاد اندومتریوز باشد. بنابراین در این مطالعه ارتباط بین ژنوتیپ‌های مختلف پلیمورفیسم Ile105Val با استعداد ابتلا به بیماری اندومتریوز

زمینه ژنتیکی و محیطی خاصی دارند تظاهر یابد ولی این نتایج در جمعیت‌های دیگری که زمینه محیطی و ژنتیکی متفاوتی دارند تکرار نشود. عواملی چون عدم تعادل پیوستگی، linkage disequilibrium کنش‌های ژنی و بر هم کنش‌های محیط و ژن می‌توانند علت این عدم تکرار پذیری باشند (۲۶).

نتیجه‌گیری

در این مطالعه تفاوت آماری معنی‌داری در توزیع ژنوتیپ‌های پلیمورفیسم Ile105Val واقع در اگزون شماره ۵ ژن **GSTP1** در دو گروه بیماران اندومتریوز و گروه شاهد وجود نداشت. این یافته نشان می‌دهد که پلیمورفیسم مذکور جهت تشخیص استعداد ابتلا به اندومتریوز در جمعیت زنان مرکز و جنوب ایران عامل تعیین کننده‌ای نیست. بنابراین بررسی ژن‌های دیگر خانواده GST به تنها یا به صورت ترکیبی و همچنین بررسی در جامعه آماری با تعداد نمونه بیشتر و در قومیت‌های مختلف، جهت روشن ساختن نقش این خانواده از ژن‌ها در روند بیماری زایی اندومتریوز توصیه می‌شود.

سپاسگزاری

این تحقیق منتج از طرح پژوهشی بررسی ارتباط بین پلیمورفیسم ژن **GSTP1** و بیماری اندومتریوز در یک جمعیت ایرانی است که با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اشکذر به انجام رسیده است.

تعارض در منافع: وجود ندارد

GSTA1, GSTP1, GSTT1, GSTM1 و سطح پلیکلرید بی فنیل‌های (PCBs) موجود در سرم را در بیماران اندومتریوز مورد مطالعه قرار دادند و مشاهده کردند که پلیمورفیسم‌های **GSTP** تأثیری در ایجاد اندومتریوز ندارند. با این حال نتایج حاکی از این بود که ژنوتیپ *GSTP1* ile/ile و ژنوتیپ نول اثر PCBs را تعدیل می‌کنند (۲۴). در مطالعه‌ای Matsuzaka و همکاران (۲۰۱۲) در جمعیت ژاپن، پلیمورفیسم‌های چند ژن دخیل در سم‌زدایی دیوکسین‌ها از جمله **GSTP1** را بررسی کردند که بین ایجاد اندومتریوز و هیچ یک از ژن‌های مورد مطالعه ارتباط معنی‌داری وجود نداشت (۲۵). برخلاف مطالعات فوق در بررسی انجام شده توسط Ertunc و همکاران (۲۰۰۵) در جمعیت زنان ترکیه، پلیمورفیسم Ile105Val بررسی و گزارش شد که ژنوتیپ val/val باعث کاهش ریسک اندومتریوز ($P=0.009$) می‌شود (۱۱). در یک مطالعه در جمعیت ایرانی، Hassani و همکاران (۲۰۱۶) ارتباط آماری معنی‌داری بین پلیمورفیسم Ile105Val و بیماری اندومتریوز در بیماران مراجعه کننده به دو مرکز درمانی تهران، گزارش نمودند. در این مطالعه ژنوتیپ هتروزیگوت دارای اثر محافظتی بوده و با کاهش خطر ابتلا به بیماری همراه بود (۲۰). از آنجا که نمونه‌گیری برای مطالعه فوق در تهران صورت گرفته است، احتمالاً نمونه‌های مورد بررسی از نظر قومیتی با افراد مورد بررسی در مطالعه حاضر که ساکن مرکز و جنوب ایران بودند، متفاوت می‌باشند. این تفاوت نتایج در جمعیت‌های مختلف قابل انتظار است. ارتباط بین یک واریانت ژنی و یک بیماری ممکن است در جمعیت‌هایی که

References:

- 1- Ozkan S, Murk W, Arici A. *Endometriosis and infertility: epidemiology and evidence-based treatments*. Ann N Y Acad Sci 2008; 1127: 92-100.
- 2- Gibbs RS, Danforth DN, Ovid Technologies Inc, *Danforth's obstetrics and gynecology*, 2008 ,

Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, MD.

- 3- Missmer SA, Cramer DW. *The epidemiology of endometriosis*. Obstetrics and gynecology clinics of North America 2003; 30(1): 1-19.

- 4-** Schorge JO, JW Williams. *Williams gynecology*. McGraw-Hill Medical: New York 2008; 1189 p.
- 5-** DeCherney, A.H., Current diagnosis & treatment: *obstetrics & gynecology*. 10thed. Lange medical book. 2007, New York London: McGraw-Hill Medical; McGraw-Hill [distributor]. xvii, 1118 p.
- 6-** Speroff, L .and M.A. Fritz, *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th ed. 2005, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. x, 1334 p.
- 7-** Halme J, Hammond MG, Hulka JF, Raj SG, Talbert LM. *Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis*. Obstet Gynecol 1984; 64(2): 151-4.
- 8-** Seifati SM, Parivar K, Aflatoonian A, Firouzabadi RD, Sheikhha MH. *No association of GSTM1 null polymorphism with endometriosis in women from central and southern Iran*. Iranian J reproduct med 2012; 10(1): 23-8.
- 9-** Simpson JL, Bischoff FZ. *Heritability and molecular genetic studies of endometriosis*. Annals New York Academy Sci 2002; 955(1): 239-51.
- 10-** Hur SE, Lee JY, Moon HS, Chung HW. *Polymorphisms of the genes encoding the GSTM1, GSTT1 and GSTP1 in Korean women: no association with endometriosis*. Molecular Human Reproduct 2005; 11(1): 15-9.
- 11-** Ertunc D, Aban M, Tok E, Tamer L, Arslan M, Dilek S. *Glutathione-S-transferase P1 gene polymorphism and susceptibility to endometriosis*. Human Reproduct 2005; 20(8): 2157-61.
- 12-** Jeon MJ, Choi YM, Hong MA, Lee GH, Ku SY, Kim SH, et al. *No association between the GSTP1 exon 5 polymorphism and susceptibility to advanced stage endometriosis in the Korean population*. Am J Reproduct Immunol 2010; 63(3): 222-6.
- 13-** Hansen KA, Eyster KM. *Genetics and genomics of endometriosis*. Clinical Obstet gynecol 2010; 53(2): 403-12.
- 14-** Matalliotakis IM, Cakmak H, Fragouli YG, Goumenou AG, Mahutte NG, Arici A. *Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series*. Archives of gynecology and obstetrics 2008; 277(5): 389-93.
- 15-** Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, Barbieri RL, Marshall LM, Hunter DJ. *Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors*. American J epidemi 2004; 160(8): 784-96.
- 16-** Hemmings R, Rivard M, Olive DL, Poliquin-Fleury J, Gagné D, Hugo P, et al. *Evaluation of risk factors associated with endometriosis*. Fertility and sterility 2004; 81(6): 1513-21.
- 17-** Hediger ML, Hartnett HJ, Louis GMB. *Association of endometriosis with body size and figure*. Fertil steril 2005; 84(5): 1366-74.
- 18-** Nagle CM, Bell T, Purdie DM, Treloar S, Olsen CM, Grover S, et al. *Relative weight at ages 10 and 16 years and risk of endometriosis: a case-control analysis*. Hum Reproduct 2009; 24(6): 1501-6.
- 19-** Liu X, Yuan L, Shen F, Zhu Z, Jiang H, Guo S-W. *Patterns of and risk factors for recurrence in*

- women with ovarian endometriomas. *Obstet Gynecol* 2007; 109(6): 1411-20.
- 20- Hassani M, Saliminejad K, Heidarizadeh M, Kamali K, Memariani T, Khorshid HRK. *Association study of Glutathione S-Transferase polymorphisms and risk of endometriosis in an Iranian population.* Inter J Reproductive BioMed 2016; 14(4): 241-6.
- 21- Sharma A, Pandey A, Sharma S, Chatterjee I, Mehrotra R, Sehgal A, et al. *Genetic polymorphism of glutathione S-transferase P1 (GSTP1) in Delhi population and comparison with other global populations.* Meta Gene 2014; 2: 134-42.
- 22- Garte S, Gaspari L, Alexandrie A-K, Ambrosone C, Autrup H, Autrup JL, et al. *Metabolic gene polymorphism frequencies in control populations.* Cancer Epidemiol Biomark Prev 2001; 10(12): 1239-48.
- 23- Mostafavi Dehraisi SS, Mehdi Sadat S, Davari Tanha F, Aghasadeghi MRA, Safarpour M, Abbasi Ranjbar P, et al. *Association of Glutathione S-transferase P1 gene polymorphism (Ile105Val)* with uterine leiomyoma in Iranian population. *Tehran Uni Med J* 2014; 72(8): 508-14.[Persian]
- 24- Vichi S, Medda E, Ingelido AM, Ferro A, Resta S, Porpora MG, et al. *Glutathione transferase polymorphisms and risk of endometriosis associated with polychlorinated biphenyls exposure in Italian women: a gene-environment interaction.* *Fertil steril* 2012; 97(5): 1143-51.
- 25- Matsuzaka Y, Kikuti YY, Goya K, Suzuki T, Cai L-y, Oka A, et al. *Lack of an association human dioxin detoxification gene polymorphisms with endometriosis in Japanese women: results of a pilot study.* *Environ Health Prev Med* 2012; 17(6): 512-7.
- 26- Hirschhorn JN, Lohmueller K, Byrne E, Hirschhorn K. *A comprehensive review of genetic association studies.* *Genetics in Med* 2002; 4(2): 45-61.

Exploring relationships between *GSTP1 Ile105Val* polymorphism and endometriosis risk in an Iranian population

Seyed Morteza Seifati^{*1}, Ehsan Zare Mehrjardi², Mohammad Hasan Sheikhha³

Original Article

Introduction: Endometriosis is one of the most common gynecologic disorders and shows significantly elevated prevalence in industrial regions. Additionally, a possible genetic predisposition is assumed for the disease. Glutathione S-transferases (GSTs) are enzymes participated in the metabolism of many human disease-causing mutagens, carcinogens and environmental pollutants. A functionally significant A to G transition in *GSTP1* gene causes substitution of in the codon 105 can influence the enzyme activity. The aim of the present study was to investigate association of *GSTP1* polymorphism and endometriosis in women from central and southern Iran.

Methods: In this case-control study, after obtaining informed consent, samples were obtained from 101 endometriosis patients and 126 healthy controls. Genomic DNA was isolated from peripheral blood cells and genotyping was performed using polymerase chain reaction followed by restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) analysis. Data were compared in both groups by using Pearson chi-square and Hardy-Weinberg equilibrium tests.

Results: Results showed no significant association between *GSTP1 Ile105Val* Polymorphism and endometriosis susceptibility ($P = 0.370$). Frequencies of the AA, AG and GG genotype of *GSTP1* gene polymorphism in the patients were 42.6%, 47.5% and 9.9%, while the frequencies in the controls were 49.2%, 45.2% and 5.6%, respectively.

Conclusion: According to our study, *GSTP1 Ile105Val* polymorphism appears to be not associated with the risk of endometriosis in the studied population. However, additional studies, especially with larger sample size are needed to validate these findings.

Keywords: Endometriosis, *GSTP1*, *Ile105Val* Polymorphism, Iranian population

Citation: Seifati SM, Zare Mehrjardi E, Sheikhha MH. Exploring relationships between *GSTP1 Ile105Val* polymorphism and endometriosis risk in an Iranian population. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2018; 26 (1): 55-63.

¹Medical Biotechnology Research Center, Ashkezar Branch, Islamic Azad University, Ashkezar, Yazd, Iran.

²Young Researchers and Elite club, Ashkezar Branch, Islamic Azad University, Ashkezar, Yazd, Iran.

³Department of Medical Genetics, Research and Clinical Center for Infertility, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran.

*Corresponding author: Tel:09131546072, email: seifati@gmail.com