

## Evaluation of correlation of MTHFR C677T gene polymorphism and preeclampsia in Chaharmahal va Bakhtiari province

Jafari A<sup>1</sup>, Parchami Barjui S<sup>2</sup>, Reisi S<sup>3</sup>, Hashemzadeh Chaleshtori M<sup>2</sup>, Miraj S<sup>1\*</sup>

1- Department of Obstetrics and Gynecology, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

2-Cellular and Molecular Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

3- National Institute for Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran

Received: 11 Aug 2013, Accepted: 20 Nov 2013

### Abstract

**Background:** Preeclampsia is a serious problem with unknown etiology in pregnancy. The inheritance of preeclampsia is one of the theories regarding to the etiology of preeclampsia. Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) is a key enzyme in folate metabolism and C677T polymorphism of the MTHFR gene is associated with decrease in MTHFR activity, therefore blood levels of homocysteine increase which leads to vascular disease and also preeclampsia. The aim of this study was to evaluate the correlation between MTHFR gene C677T polymorphism and preeclampsia.

**Materials and method:** This case-control study was performed on 129 preeclamptic pregnant women and 125 control individuals. The C677T polymorphism of MTHFR gene was determined by PCR-RFLP method.

**Results:** Frequency of CC, CT and TT genotypes of MTHFR C677T gene polymorphism were respectively 57.4, 38.8 and 3.9 percent in preeclamptic women and 53.6, 40 and 6.4 percent in control group that showed no significantly difference ( $p=0.614$ ). However, the frequency of TT genotype was higher in control group ( $p=0.36$ ). There was not any significant difference in T allele distribution between preeclamptic women (23.3%) and control group (26.4%).

**Conclusion:** There was not any correlation between C677T polymorphism and preeclampsia but the TT genotype seems to have a protective role in preeclampsia.

**Keywords:** Methylenetetrahydrofolate Reductase, Polymorphism (Genetics), Pre-Eclampsia, Polymerase Chain Reaction, Restriction Fragment Length Polymorphism

\*Corresponding author:

Address: Department of Gynecology and Obstetrics, Hajar Hospital, Shahrekord, Iran

Email: afm\_5783@yahoo.com

## بررسی ارتباط پلی مورفیسم C677T ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز با بیماری پره اکلامپسی در استان چهارمحال و بختیاری

آذر جعفری<sup>1</sup>، شهربانو پرچی بر جویی<sup>2</sup>، سمیه رئیسی<sup>3</sup>، مرتضی هاشم زاده چالستری<sup>4</sup>، سپیده میرج<sup>5\*</sup>

1. دانشجوی دکترای تخصصی زنان و زایمان، گروه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
2. کارشناس پژوهشی، کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
3. دانشجوی دکتری ژنتیک، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فناوری، تهران، ایران.
4. استاد، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران.
5. استادیار، گروه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

تاریخ دریافت: 92/5/20 تاریخ پذیرش: 92/8/29

### چکیده

**زمینه و هدف:** پره اکلامپسی یک بیماری شایع بارداری با اتیولوژی ناشناخته می‌باشد. یکی از فرضیه‌ها در مورد اتیولوژی پره اکلامپسی، توارث پره اکلامپسی می‌باشد. متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز آنزیمی است که نقش کلیدی در متابولیسم اسیدفولیک دارد و جهش در ژن کد کننده این آنزیم باعث کاهش فعالیت این آنزیم می‌شود، بنابر این سطح هموسیستئین خون افزایش می‌یابد که باعث بیماری عروقی و در نتیجه پره اکلامپسی می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط پلی مورفیسم C677T ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز با بروز پره اکلامپسی می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** این مطالعه مورد-شاهدی بر روی 129 زن باردار مبتلا به پره اکلامپسی و 125 زن باردار سالم انجام گرفت. پلی مورفیسم C677T ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز به روش PCR-RFLP بررسی شد.  
**یافته‌ها:** فراوانی ژنوتیپ‌های CC، CT و TT پلی مورفیسم C677T ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز در بیماران به ترتیب 57/4، 38/8 و 3/9 درصد و در گروه کنترل 53/6، 40 و 6/4 درصد بود و اختلاف معنی داری با هم نداشتند (p>0/05). اما فراوانی افراد هموزیگوت برای آلل T (ژنوتیپ TT) در گروه کنترل بالاتر از گروه بیمار بود که البته از نظر آماری معنی دار نبود (6/4 درصد در مقابل 3/9 درصد، p=0/36). هم‌چنین فراوانی آلل نادر T در گروه پره اکلامپسی 23/3 درصد و در گروه کنترل 26/4 درصد بود.

**نتیجه گیری:** بین پلی مورفیسم C677T ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز و بروز پره اکلامپسی هیچ ارتباطی وجود نداشت ولی به نظر می‌رسد که ژنوتیپ TT یک نقش پیشگیری کننده از بروز پره اکلامپسی داشته باشد.

**واژگان کلیدی:** متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز، پلی مورفیسم، پره اکلامپسی، واکنش زنجیره‌ای پلیمرز، چند شکلی قطعات برش یافته (RFLP)

\*نویسنده مسئول: شهرکرد، بیمارستان هاجر، بخش زنان و زایمان

Email: afm\_5783@yahoo.com

## مقدمه

پره اکلامپسی نوعی سندرم اختصاصی حاملگی و یکی از انواع اختلالات افزایش فشار خون حاملگی است که خود را با فشار خون 140/90 یا بالاتر و پروتئینوری همزمان نشان می‌دهد و می‌تواند تقریباً تمام اعضای بدن را تحت تأثیر قرار دهد و باعث مرگ و میر مادر و جنین شود (1). در میان انواع هیپرتانسیون، سندرم پره اکلامپسی خطرناک‌ترین حالت محسوب می‌شود. پره اکلامپسی در 3/9 درصد تمام حاملگی‌ها تشخیص داده می‌شود و 16 درصد مرگ و میرهای مادران را در کشورهای توسعه یافته به خود اختصاص می‌دهد، در حالی که اتیولوژی آن هنوز نامشخص است و در واقع یکی از مهم‌ترین و بحث‌انگیزترین مسائل حل نشده در حوزه طب مامایی می‌باشد (1). در حال حاضر محققان به این نتیجه رسیده‌اند که میزان بروز پره اکلامپسی به شدت تحت تأثیر قومیت قرار می‌گیرد و در نتیجه زمینه ژنتیکی در آن نقش دارد ولی عوامل محیطی هم بر آن تأثیر می‌گذارد (2). وارد و همکاران (2009) در بررسی اخیر خود متوجه شدند که بیش از 70 ژن از نظر ارتباط احتمالی با پره اکلامپسی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند و خطر ابتلا به پره اکلامپسی را 20 تا 40 درصد در دختران مادران مبتلا، 11 تا 37 درصد در خواهران زنان مبتلا و 22 تا 47 درصد در دو قلوها گزارش داده‌اند (3، 4). در بررسی‌های انجام شده، ژن‌های زیادی از نظر ارتباط با پره اکلامپسی، مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. هفت مورد از این ژن‌ها، شامل: MTHFR (C677T)، انواع HLA، (Leiden)F5، (M235T)AGT، انواع HLA، (GLU 298ASP)eNOS، (G20210 A)F2، ACE در سطح گسترده‌تری بررسی شده‌اند و در کمتر از نیمی از آن مطالعات ارتباط مثبت معنی داری بین بیماری و ژن (یا ژن‌های) مورد بررسی وجود داشته است (1). با توجه به ناهمگونی سندرم پره اکلامپسی و به ویژه عوامل ژنتیکی و محیطی دیگری که در بروز فنوتیپی پیچیده آن دخالت دارند، این که یک ژن کاندیدا به عنوان مسئول این بیماری شناسایی شود غیر محتمل به نظر می‌رسد (1). ژن متیلن

تتراهیدروفولات ردوکتاز (Methylene Tetrahydro Folate Reductase-MTHFR) در موقعیت کروموزومی 1P 36.3 قرار گرفته است و پروتئین کد شونده توسط آن آنزیمی است به نام متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز که 5 و 10 متیلن تترا هیدروفولات را به 5 متیلن تترا هیدروفولات تبدیل می‌کند و این ماده هموسیستین را متیله کرده و به متیونین تبدیل می‌کند، این آنزیم نقش مهمی در تنظیم تعادل فولات و تبدیل هموسیستین به متیونین دارد، در نتیجه تغییر در فعالیت این آنزیم باعث افزایش میزان هموسیستین می‌شود که خود در آسیب اندوتلیوم عروقی و در نتیجه بروز پره اکلامپسی نقش دارد. واریاسیون‌های ژنتیکی در این ژن، استعداد ژنتیکی فرد را به بیماری‌های انسدادی عروق، نقایص لوله عصبی، کانسر کولون، لوسمی حاد و پره اکلامپسی افزایش می‌دهد (5-7). شایع‌ترین موتاسیون در ژن متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز (MTHFR)، جایگزینی سیتوزین توسط تیمین (C > T) در نوکلئوتید 677 می‌باشد که باعث تبدیل اسید آمینه آلانین به والین می‌شود و در نتیجه باعث کاهش فعالیت و افزایش مقاومت گرمایی MTHFR و کمبود آنزیم متیلن تترا هیدروفولات ردوکتاز و در نهایت افزایش سطح هموسیستین پلاسما می‌گردد (8).

پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR با افزایش بروز پره اکلامپسی در تعدادی از مطالعات گذشته مرتبط بوده است (9، 10)، در حالی که در موارد دیگری از بررسی‌ها هیچ‌گونه ارتباطی بین پلی مورفیسم این ژن با بروز بیماری پره اکلامپسی مشاهده نشده است (11-13) با توجه به نتایج متفاوت در مطالعات مختلف و با توجه به تأثیر عوامل محیطی در بروز فنوتیپ ناهمگون بیماری پره اکلامپسی، هم‌چنین با توجه به این که مطالعه‌ای در ارتباط با این بیماری در استان چهار محال و بختیاری صورت نگرفته است، به نظر می‌رسد بررسی فراوانی پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی و گروه کنترل و مطالعه میزان تفاوت بین این دو گروه در این استان، ضروری باشد.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه مورد-شاهدی بر روی 129 زن باردار مبتلا به پره اکلامپسی به عنوان گروه مورد و 125 زن باردار سالم به عنوان گروه کنترل انجام گرفت. کلیه زنان باردار با سن بین 28 تا 35 سال که از آبان ماه 90 تا مرداد ماه 91 به بیمارستان هاجر شهرکرد مراجعه کرده و تشخیص پره اکلامپسی در مورد ایشان داده شده بود به عنوان گروه مورد انتخاب شدند (فرد پره اکلامپتیک، فشار خون بیشتر یا مساوی 140/90 میلی‌متر بعد از هفته 20 بارداری و پروتئینوری +1 یا بیشتر در نمونه ادرار راندوم یا بیش از 300 میلی‌گرم در ادرار 24 ساعته). هم‌چنین خانم‌های باردار بدون عارضه فشار خون یا پره اکلامپسی که برای زایمان مراجعه کرده بودند و به لحاظ سن بارداری، سن مادر مشابه گروه مورد بودند به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. نحوه اندازه‌گیری فشار خون هم به این صورت است که پس از 10 دقیقه استراحت، بیمار روی صندلی می‌نشیند و در حالی که پاهای بیمار روی زمین آویزان است و بازو و دست در سطح قلب می‌باشد، فشارخون وی اندازه‌گیری می‌شود (1).

افراد مبتلا به هر گونه بیماری طبی یا مزمن مثل بیماری قلبی-عروقی، هایپرتانسیون، بیماری کبدی، کم کاری یا پرکاری تیروئید، بیماری عفونی، دیابت و بیماری کلیه و هم‌چنین چند قلوبی از مطالعه حذف شدند. پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد و پس از اخذ رضایت نامه از افراد مورد مطالعه و پس از پر کردن پرسش‌نامه، 2 میلی‌لیتر خون محیطی گرفته شد و داخل لوله فالتکون 15 میلی‌لیتری حاوی 60 میکرولیتر اتیلن دی آمین تتراسیتیک اسید 0/5 مولار (EDTA) منتقل شدند.

پس از جمع آوری کلیه نمونه‌ها با روش علمی و اختصاصی، مراحل مربوط به استخراج DNA به روش فتل و کلروفرم انجام گرفت و DNA استخراج شده جهت استفاده در مرحله PCR در دمای منهای 20 درجه

سانتی‌گراد نگهداری شد. سپس تعیین نوع پلی مورفیسم با روش PCR-RFLP انجام شد.

پرایمرهای مورد استفاده برای بررسی جهش‌ها، بر اساس مطالعه لیان - هوا و همکاران در سال 2010 به دست آمد (14).

پرایمر رفت: 5'-

CTTTGAGGCTGACCTGAAGC 3'

پرایمر برگشت: 5'-

TCACAAAGCGGAAGAATGTG-3'

شرایط واکنش PCR در این مطالعه به این ترتیب

بود که هر میکروتیوب PCR شامل 0/3 میکرولیتر (0/12 پیکومول) پرایمر رفت و 0/3 میکرولیتر (پیکومول) پرایمر برگشت، 0/1 میکرولیتر از آنزیم Taq پلیمرز، 1/2 میکرولیتر مخلوط نوکلئوتیدها، 2/5 میکرولیتر از بافر PCR، 2 میکرولیتر کلرید منیزیم، 1/2 میکرولیتر DNA و 18 میکرولیتر H<sub>2</sub>O (آب مقطر استریل) بود که با هم به حجم نهایی 25/6 میکرولیتر رسیدند. برنامه دمایی مورد استفاده برای تکثیر توالی هدف به صورت 6 دقیقه واسرشت اولیه در دمای 96 درجه سانتی‌گراد، سپس 30 چرخه دمایی شامل: 50 ثانیه در دمای 95 درجه سانتی‌گراد جهت واسرشت سازی مجدد، 50 ثانیه در 57 درجه سانتی‌گراد جهت اتصال پرایمرها به DNA هدف، 1 دقیقه در 72 درجه سانتی‌گراد جهت طول‌سازی و در نهایت 5 دقیقه در 72 درجه سانتی‌گراد جهت طول‌سازی نهایی بود. با استفاده از پرایمرهای لازم برای شناسایی پلی مورفیسم MTHFR(C677T)، قطعه‌ای به طول 109 جفت باز تکثیر گردید. آنزیم مورد استفاده در این مطالعه آنزیم hinf1 (فرمنتاس، لیتوانی) بود که با غلظت 1 واحد آنزیم برای برش 1000 نانوگرم DNA استفاده شد، لازم به ذکر است که محصول PCR در شرایط دمایی 37 درجه سانتی‌گراد در مدت زمان 1 ساعت هضم گردید (14). در ژنوتیپ CC جایگاه برشی برای این آنزیم وجود ندارد و به این ترتیب در این افراد قطعه به طول 109 جفت باز باقی می‌ماند. در صورت وجود پلی مورفیسم C677T در قطعه 109 جفت بازی، در اثر جا به جایی C با T یک جایگاه

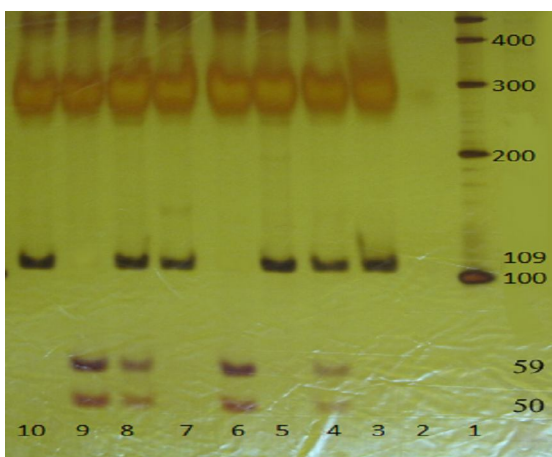
برش برای این آنزیم در نوکلئوتید 677 تشکیل می‌گردد (G□ATTTC) و در اثر برش این آنزیم، قطعه 109 جفت بازی به دو قطعه 50 و 59 جفت بازی تبدیل می‌شود.

قطعه‌ای که در PCR تکثیر شد:

```
GGGAGCTTTGAGGCTGACCTGAAGC
ACTTGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGG
AGCCG□ATTTCATCATCACGCAGCT
TTTCTTTGAGGCTGACACATTCTTCC
GCTTTGTGAAGGCATGCACCGACAT
GGGCATCACTTGCCC
```

پس از آن الکتروفورز محصولات PCR (قطعات

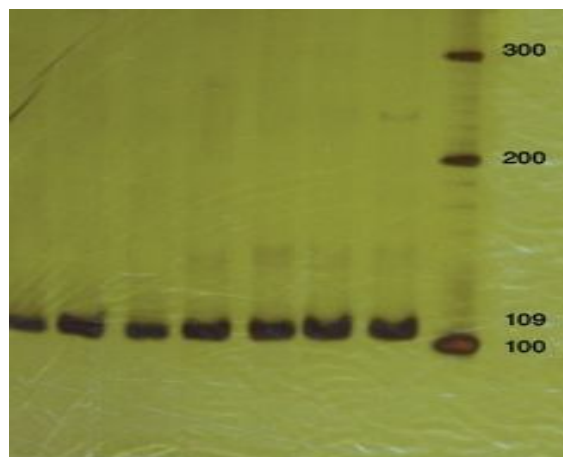
برش یافته) بر روی ژل پلی آکریل آمید (29:1 بیس آکریل آمید/آکریل آمید) 8 درصد با ولتاژ 200 ولت و شدت 40 میلی آمپر به مدت یک ساعت انجام شد. سپس ژل پلی آکریل آمید با روش نیرتات نقره رنگ آمیزی شد تا وجود باند با اندازه 109 جفت بازی برای شناسایی جهش C677T تایید گردد (شکل‌های 1، 2). در نهایت تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه 20 و توسط آزمون‌های تی تست و کای اسکوئر صورت گرفت.



شکل 2. محصول RFLP بر روی ژل پلی آکریل آمید: 1- Ladder (مارکر)، 2- کنترل منفی 3- uncut (کنترل مثبت)، 4، 8- هتروزیگوت CT، 6، 9- هموزیگوت CC، 5، 7، 10- هموزیگوت TT

#### یافته‌ها

در این مطالعه با توجه به جدول 1، فراوانی ژنوتیپ‌های CC، CT و TT پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی به ترتیب 57/4، 38/8 و 3/9 درصد و در گروه کنترل 53/6 و 40 و 6/4 درصد بود و اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند ( $p > 0/05$ ). اما فراوانی افراد هموزیگوت برای آلل T (ژنوتیپ TT) در گروه کنترل بالاتر از گروه بیمار بود ولی از نظر آماری معنی دار نبود (6/4 درصد در مقابل 3/9 درصد،  $p = 0/36$ ). هم‌چنین فراوانی آلل نادر T در گروه پره اکلامپسی 23/3 درصد و در گروه کنترل 26/4 درصد بود. در این مطالعه، OR به روش Logistic regression محاسبه گردید و نتیجه جالبی که به دست آمد این بود که ژنوتیپ CT نسبت به ژنوتیپ TT خطر ابتلا به پره اکلامپسی را 1/6 برابر و ژنوتیپ CC نسبت به ژنوتیپ TT خطر ابتلا به پره اکلامپسی را 1/76 برابر افزایش می‌دهد. در این مطالعه، بین پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR با شدت پره اکلامپسی و نیز با سن، ارتباط معنی‌داری وجود نداشت (به ترتیب  $p = 0/051$  و  $p = 0/79$ ).



شکل 1: محصول PCR اندازه باند تکثیر شده 109 جفت بازی

جدول 1. فراوانی ژنوتیپی و آلی پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR در بیماران و گروه کنترل

p	گروه بیمار n=129 (تعداد درصد)	گروه کنترل n=125 تعداد (درصد)	ژنوتیپ
>0/05			CC
	74(57/4)	67(53/6)	CT
	38(38/8)	50(40)	TT
	5(3/9)	8(6/4)	آل
	درصد	درصد	T
	23/3	26/4	C
	76/7	73/6	

### بحث

(20). در مطالعه دیگری که توسط ششن و همکاران در سال 2009 در چین انجام شد، این نتیجه به دست آمد که این پلی مورفیسم باعث پره اکلامپسی می‌شود و ژن مسبب آن T677 می‌باشد (12). در یک مطالعه متاآنالیز که در سال 2005 توسط لین و همکاران بر روی 32 مطالعه و 7522 نفر انجام گرفت، بین پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR و پره اکلامپسی ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (21). در مطالعه حاضر فراوانی آلل T در گروه بیمار 23/3 درصد و در گروه کنترل 26/4 درصد به دست آمد که در مقایسه با نتایج اکثر مناطق متفاوت می‌باشد به عنوان مثال فراوانی آلل نادر T در بیماران پره اکلامپسی و گروه کنترل به ترتیب در ژاپن 48 و 36 درصد، در استرالیا 33/3 و 33/5 درصد، در مکزیک 39/5 و 39/4 درصد، در برزیل 40 و 30 درصد، در ایتالیا 21/7 و 10/3 درصد و در زیمبابوه 8/8 و 8/7 درصد گزارش گردیده است (16). در نتیجه فراوانی آلل نادر T در گروه بیمار مورد مطالعه ما به فراوانی به دست آمده در ایتالیا نزدیک‌تر است. شاید بتوان نزدیک‌ترین نتایج را به مطالعه حاضر، در 2 مطالعه زیر پیدا کرد: یکی در مطالعه‌ای که در سال 2007 توسط کنتوو همکاران در مکزیک انجام شد و آنها بیان کردند که پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR در کاهش خطر ابتلا به پره اکلامپسی نقش دارد (11). دیگری مطالعه‌ای بود که توسط سراوانی و همکاران در سال 2011 در زاهدان انجام شد و نتایج بررسی آنها نشان داد که

در این مطالعه فراوانی ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR با توجه به نقش مؤثر آن در ایجاد و تشخیص بیماری با ضرب اطمینان 95 درصد تعیین گردید و این نتیجه به دست آمد که بین زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی و زنان باردار سالم اختلاف معنی‌داری از این نظر وجود ندارد، اما فراوانی افراد هموزیگوت برای آلل T (ژنوتیپ TT) در گروه کنترل، بالاتر از گروه بیمار بود (6/4 درصد در مقابل 3/9 درصد) و به نظر می‌رسد این ژنوتیپ در کاهش خطر پره اکلامپسی نقش داشته باشد، ولی این یافته در این مطالعه از نظر آماری معنی‌دار نبود (p=0/36). برای اولین بار سهدا و همکاران در سال 1997 در ژاپن بر خلاف مطالعه ما ارتباط معنی‌داری بین این پلی مورفیسم و پره اکلامپسی مشاهده نمودند (5). در این مطالعه 67 نفر بیمار و 98 نفر سالم مورد ارزیابی قرار گرفتند و فراوانی آلل T در گروه بیمار 48 درصد و در گروه شاهد 36 درصد به دست آمد ولی در مطالعه ما فراوانی آلل نادر T در گروه سالم بالاتر و برابر 26/4 درصد و در گروه بیمار 23/3 درصد به دست آمد (5). در سال 2000 در مطالعه‌ای که توسط لاووری و همکاران در فنلاند انجام شد، این نتیجه به دست آمد که ناقلین آلل T677 ژن MTHFR مستعد پره اکلامپسی نیستند (8). در چند مطالعه دیگر نیز، عدم ارتباط این پلی مورفیسم و پره اکلامپسی گزارش شد (15)-

پیدا کرد، شاید بتوان در آینده با ژن درمانی یا تجویز دوز بالاتر اسید فولیک از بروز این بیماری پیشگیری کرد یا از شدت آن کاست. در مطالعه ما، فراوانی ژنوتیپ‌های پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR در بین دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت ولی فراوانی ژنوتیپ هموزیگوت CC در گروه مبتلا بالاتر بود (57/4 درصد در مقابل 53/6 درصد) و فراوانی ژنوتیپ هتروزیگوت CT و ژنوتیپ TT در گروه سالم بالاتر بود (به ترتیب، 40 درصد در مقابل 38/8 درصد و 6/4 درصد در مقابل 3/9 درصد). با توجه به نتایج مذکور می‌توان نتیجه‌گیری کرد که احتمالاً آلل T در افراد ایرانی یک نقش محافظتی در برابر ابتلا به پره اکلامپسی بازی می‌کند. امید است با انجام مطالعات تکمیلی و مداخله‌ای در آینده و در نظر گرفتن موارد فوق، نتایج امید بخش‌تری در زمینه تشخیص و درمان به دست آوریم.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه با عنوان بررسی شیوع پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR (متیلن تراهییدروفولات ردوکتاز) و بررسی ارتباط آن با سطح سرمی اسیدفولیک و هموسیستین در خانم‌های باردار مبتلا به پره اکلامپسی مراجعه کننده به بیمارستان شهرکرد، می‌باشد. در پایان از تمام عزیزانی که در به انجام رساندن این پروژه با ما همکاری کردند، به ویژه مادران گرامی و کلیه مسئولین مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد تشکر و قدردانی می‌شود.

### منابع

1. Redman CW, Jacobson SL, Russell R. Hypertension in pregnancy. De Swiet's Medical Disorders in Obstetric Practice, Fifth Edition. 2010:153-81.
2. Stiefel P, Miranda ML, Bellido LM, Luna J, Jiménez L, Pamies E, et al. Genotype of the CYBA promoter-930A/G, polymorphism C677T of the MTHFR and APOE genotype in patients with hypertensive disorders of pregnancy: An observational study.

فراوانی ژنوتیپ‌های CC، CT و TT پلی‌مورفیسم C677T ژن MTHFR در دو گروه دارای اختلاف معنی‌داری نیست (17). از آن جایی که بیماری عروقی زمینه‌ای مادر، خطر پره اکلامپسی را افزایش می‌دهد، به نظر می‌رسد که تکرار آلل T677 در افراد پره اکلامپتیک بیشتر از افراد کنترل باشد (5). همان طور که در مطالعات گوناگون مشاهده گردید، نتایج به دست آمده در مناطق مختلف متنوع بوده و می‌توان علت این نا هم خوانی را به دلایلی مثل تفاوت‌های قومی و نژادی، عادات تغذیه‌ای، تفاوت در حجم نمونه و معیارهای انتخاب بیماران و همچنین تأثیر هم‌زمانی سایر تغییرات ژنی بر روی اثرات پلی مورفیسم تک نوکلئوتیدی در ژن MTHFR در بروز پره اکلامپسی نسبت داد (11). به عبارت دیگر، ممکن است وجود سایر پلی مورفیسم‌های تک نوکلئوتیدی در ژن MTHFR یا تنوع در سایر ژن‌ها بروز، ترجمه و اصلاحات پس از ترجمه این ژن را تحت تأثیر قرار داده و در نتیجه این شرایط را ایجاد کنند. لذا مطالعات بیشتری در خصوص اثر ژن‌های گوناگون بر بروز پره اکلامپسی شدید و زودرس مورد نیاز است. از آن جایی که بروز پره اکلامپسی به احتمال زیاد نتیجه تداخل عمل چندین ژن پلی‌مورفیک می‌باشد (1)، عدم وجود ارتباط معنی دار بین یک پلی مورفیسم ژنی به تنهایی با پدیده‌ای مانند پره اکلامپسی دور از انتظار نخواهد بود. بنابر این، روند منطقی برای بررسی دقیق‌تر نقش پلی مورفیسم در بروز پره اکلامپسی، بررسی هم‌زمان وضعیت پلی مورفیسم در ژن‌های مختلف خواهد بود. با این نوع بررسی می‌توان به ارزیابی بهتر و مطمئن‌تری از ارتباط بین جهش‌های ژنتیکی و پلی مورفیسم ژنی با پاتوژنز پره اکلامپسی دست پیدا کرد.

### نتیجه‌گیری

بیماری پره اکلامپسی یکی از علل عمده مرگ و میر و عوارض پری‌ناتال هم در مادران باردار و هم در نوزادان آنها می‌باشد. با توجه این که اکثر محققان به این نتیجه رسیده‌اند که یک زمینه ژنتیکی در بروز این بیماری نقش دارد، اگر بتوان ژن یا ژن‌های دخیل در این بیماری را

- reductase 677 C→ T polymorphism and preeclampsia in two populations. *Obstetrics & Gynecology*. 2002;99(6):1085-92.
11. Canto P, Canto-Cetina T, Juárez-Velázquez R, Rosas-Vargas H, Rangel-Villalobos H, Canizales-Quinteros S, et al. Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and Glutathione S-Transferase P1 A313G Are Associated with a Reduced Risk of Preeclampsia in Maya-Mestizo Women. *Hypertension Research*. 2008;31(5):1015-9.
12. Shen X, Huang Y, Tang S, Zhang C, Chen W. The relationship between the polymorphism of MTHFR gene and pre-eclampsia. *J Pract Obstet Gynecol*. 2009;25:236-8.
13. Jeddi-Tehrani M, Torabi R, Zarnani AH, Mohammadzadeh A, Arefi S, Zeraati H, et al. Analysis of Plasminogen Activator Inhibitor-1, Integrin Beta3, Beta Fibrinogen, and Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms in Iranian Women with Recurrent Pregnancy Loss. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2011;66(2):149-56.
14. Cui L-H, Shin M-H, Kweon S-S, Kim HN, Song H-R, Piao J-M, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in patients with gastric and colorectal cancer in a Korean population. *BMC cancer*. 2010;10(1):236-7.
15. Klai S, Fekih-Mrissa N, El Housaini S, Kaabechi N, Nsiri B, Rachdi R, et al. Association of MTHFR A1298C polymorphism (but not of MTHFR C677T) with elevated homocysteine levels and placental
- Medicina clínica*. 2009;133(17):657-61.
3. Victoria A, Mora G, Arias F. Perinatal outcome, placental pathology, and severity of discordance in monochorionic and dichorionic twins. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;97(2):310-5.
4. Delles C, McBride M, Graham D, Padmanabhan S, Dominiczak A. Genetics of hypertension. 2010;132:356-8.
5. Sohda S, Arinami T, Hamada H, Yamada N, Hamaguchi H, Kubo T. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and pre-eclampsia. *Journal of medical genetics*. 1997;34(6):525-6.
6. O'Shaughnessy KM, Fu B, Ferraro F, Lewis I, Downing S, Morris NH. Factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in an East Anglian preeclampsia cohort. *Hypertension*. 1999;33(6):1338-41.
7. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Cappucci G, Paladini D, Martinelli P, et al. Factor V Leiden, C>T MTHFR polymorphism and genetic susceptibility to preeclampsia. *Thrombosis and haemostasis*. 1997;77(6):1052.
8. Laivuori H, Kaaja R, Ylikorkala O, Hiltunen T, Kontula K. 677 C-> T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;96(2):277-80.
9. Rajkovic A, Mahomed K, Rozen R, Malinow MR, King IB, Williams MA. Methylenetetrahydrofolate Reductase 677 C→ T Polymorphism, Plasma Folate, Vitamin B12 Concentrations, and Risk of Preeclampsia among Black African Women from Zimbabwe. *Molecular genetics and metabolism*. 2000;69(1):33-9.
10. Prasmusinto D, Skrablin S, Hofstaetter C, Fimmers R, Van Der Ven K. The methylenetetrahydrofolate



- in a Brazilian population. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2006;37(2):107-10.
19. Hill LD, York TP, Kusanovic JP, Gomez R, Eaves LJ, Romero R, et al. Epistasis between COMT and MTHFR in maternal-fetal dyads increases risk for preeclampsia. *PloS one*. 2011;6(1):e16681-2.
20. Kaiser T, Brennecke SP, Moses EK. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms are not a risk factor for pre-eclampsia/eclampsia in Australian women. *Gynecologic and obstetric investigation*. 2000;50(2):100-2.
21. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: a meta-analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;105(1):182-92.
- vasculopathies. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2011;22(5):374-8.
16. Aggarwal S, Dimri N, Tandon I, Agarwal S. Preeclampsia in North Indian women: the contribution of genetic polymorphisms. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2011;37(10):1335-41.
17. Saravani M, Salimi S, Yaghmaei M, Mokhtari M, Jafari M. Association between methylene tetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with preeclampsia in south-east of Iran. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 2011;13(7):39-43.[Persian]
18. Dalmaz C, Santos K, Botton M, Tedoldi C, Roisenberg I. Relationship between polymorphisms in thrombophilic genes and preeclampsia