

ارتباط بین پلی مورفیسم C677T ژن متیلن تترای هیدرو فولات ردوکتاز با پره اکلامپسی در جنوب شرق ایران

محسن سراوانی^۱، سعیده سلیمی^۱، مینو یغمایی^۲، مژگان مختاری^۳، مهدی جعفری^۱

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، دانشکده پزشکی
۲. استادیار بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان
۳. دانشیار زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، دانشکده پزشکی

چکیده

زمینه و هدف: پره اکلامپسی یکی از اختلالات مهم دوران بارداری است که علت دقیق آن هنوز نامشخص است، اما نقش اختلالات عروقی در ایجاد این بیماری واضح می باشد. آنزیم متیلن تترای هیدروفولات ردوکتاز (MTHFR) یک آنزیم مهم در متابولیسم فولات می باشد و به نظر می رسد پلی مورفیسم C677T این آنزیم باعث کاهش فعالیت این آنزیم می گردد. هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم C677T ژن متیلن MTHFR و بروز پره اکلامپسی است.

مواد و روش کار: این مطالعه موردی - شاهدهی بروی ۱۰۶ زن باردار مبتلا به پره اکلامپسی و ۱۰۷ زن باردار سالم با روش نمونه گیری در دسترس انجام گرفت. جهت تعیین نوع پلی مورفیسم از روش PCR-RFLP استفاده گردید.

یافته ها: فراوانی ژنوتیپ های CC، CT و TT پلی مورفیسم C677T در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی به ترتیب ۷۷، ۲۲ و ۱ درصد و در گروه کنترل ۷۳، ۱۹/۵ و ۷/۵ درصد بوده و اختلاف معنی داری نشان ندادند، اما فراوانی ژنوتیپ TT در گروه کنترل به طور معنی داری بالاتر از گروه پره اکلامپسی بود (OR=8.5 (95% CI 1.1-). P=0.018، 71 هم چنین فراوانی آلل T در گروه کنترل ۱۷ و در گروه مورد ۱۲ درصد به دست آمد که هیچ اختلاف معنی داری بین این دو گروه مشاهده نگردید.

نتیجه گیری: بین پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR و بروز پره اکلامپسی هیچ ارتباطی وجود ندارد، اما ژنوتیپ TT می تواند به عنوان یک عامل محافظتی برای پره اکلامپسی عمل نماید. (M T C پ ز،):

کلیدواژه ها: پره اکلامپسی - پلی مورفیسم - متیلن تترای هیدرو فولات ردوکتاز

مقدمه

می گردد. کاهش فعالیت آنزیم منجر به افزایش غلظت پلاسمایی هوموسیستئین و کاهش غلظت پلاسمایی فولات می شود.^۶ در نتیجه در تعدادی از مطالعات پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR به عنوان فاکتور خطر برای ابتلا به پره اکلامپسی پیشنهاد شده است.^{۷، ۵} در حالی که در تعدادی از مطالعات دیگر ارتباطی بین این پلی مورفیسم با پره اکلامپسی مشاهده نشده است.^{۸، ۹} لذا در این مطالعه، ما فراوانی پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR را در زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی و گروه کنترل مورد بررسی قرار دادیم.

روش کار

این مطالعه مورد-شاهدهی بروی ۱۰۶ زن باردار مبتلا به پره اکلامپسی به عنوان گروه مورد و ۱۰۷ زن باردار سالم به عنوان گروه کنترل انجام گرفت. کلیه زنان باردار مراجعه کننده به بیمارستان علی بن ابیطالب زاهدان از مهر ۸۸ لغایت تیر ۸۹ که دارای شاخص های پره اکلامپسی بودند، وارد گروه بیمار و زنان باردار سالم وارد گروه کنترل گردیدند. معیار انتخاب بیماران پره-اکلامپسی فشار خون سیستولی ≤ 140 میلی متر جیوه یا فشار خون دیاستولی ≤ 90 میلی متر جیوه با دو بار تکرار و حداقل ۶ ساعت فاصله زمانی و هم چنین پروتئینوری ≥ 0.3 گرم در ادرار ۲۴ ساعته یا $\leq 1+$ در تست نواری ادرار بود. افرادی که دارای چند قلو یا هر گونه بیماری دیگر مانند فشارخون بالا، بیماری قلبی-عروقی، دیابت، بیماری کبدی، بیماری کلیوی و بیماری های عفونی بودند از مطالعه خارج شدند. پس از اخذ مجوز از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، از افراد مورد مطالعه ۲ میلی لیتر خون

پره اکلامپسی به عنوان یک اختلال مهم دوران بارداری شناخته شده است که تا ۱۰ درصد بارداری ها را در کشورهای در حال توسعه شامل می شود. این اختلال عامل مهمی در ناتوانی ها و مرگ و میر مادر و جنین می باشد.^۱ هر چند علت دقیق پره اکلامپسی نامشخص است، اما فاکتورهای ژنتیکی و محیطی متعددی در این خصوص مورد بررسی قرار گرفته اند. Ward و همکاران خطر ابتلا به پره اکلامپسی را ۲۰ تا ۴۰ درصد در دختران مادران مبتلا، ۱۱ تا ۳۷ درصد در خواهران زنان مبتلا و ۲۲ تا ۴۷ درصد در دوقلوها گزارش نموده اند.^۲ در نتیجه نقش فاکتورهای ژنتیکی در بروز پره اکلامپسی به ویژه ژن هایی که در ایجاد اختلالات اندوتلیال، سیستم انعقادی، استرس اکسیداتیو و رگرایی نقش دارند، در برخی مطالعات اثبات شده است.^{۳، ۴}

ارتباط بین بروز پره اکلامپسی و هیپر هوموسیستئینی نیز در تعدادی از مطالعات مورد تاکید قرار گرفته است.^{۵، ۶} هیپر هوموسیستئینی منجر به تغییرات متابولیکی و عروقی می گردد که این امر ریسک ابتلا به انسداد جفتی و سقط خودبه خودی جنین را افزایش می دهد.^۵ آنزیم متیلن تترای هیدرو فولات ردوکتاز (MTHFR) نقش مهمی در تنظیم تعادل فولات و تبدیل هوموسیستئین به متیونین دارد، در نتیجه تغییر در فعالیت این آنزیم با متاثر نمودن میزان هوموسیستئین به عنوان یک ریسک فاکتور ژنتیکی می تواند در بروز پره اکلامپسی نقش داشته باشد. جابجایی C با T در نوکلئوتید ۶۷۷ ژن MTHFR از جمله تغییراتی است که می تواند در فعالیت آنزیم موثر باشد. این جابجایی موجب تبدیل اسید آمینه آلانین به والین و کاهش فعالیت آنزیم

جدول ۱: مشخصات دموگرافیک بیماران مبتلا به پره اکلامپسی و گروه کنترل

P	گروه بیمار	گروه کنترل	
NS	۲۸/۴±۶/۴	۲۶/۴±۸/۲	سن (سال)
۰/۰۱۴	۲۵۶/۹±۳۷	۲۶۶/۱±۲۹	سن بارداری (روز)
NS	۲۸۰۵±۸۳۴	۲۹۵۲±۶۶۴	وزن نوزاد (گرم)
۰/۰۰۱	۹۶/۲±۸/۶	۶۹/۲±۹/۵	فشارخون دیاستولی (میلی متر جیوه)
۰/۰۰۰۱	۱۵۱/۹±۱۳/۲	۱۱۰/۷±۹	فشارخون سیستولی (میلی متر جیوه)
۰/۰۲۸	۴۵(۴۳)	۳۱(۲۹)	اولین بارداری (تعداد/درصد)
NS	۴۱(۳۹)	۳۳(۳۱)	سابقه خانوادگی
۰/۰۳۹			قومیت: (تعداد/درصد)
	۲۸(۲۶)	۴۳(۴۰)	فارس
	۴۴(۴۲)	۴۵(۴۲)	بلوچ
	۳۴(۳۲)	۱۹(۱۸)	افغان

همان طور که از اطلاعات جدول ۱ می توان نتیجه گرفت با توجه به این که دو گروه مورد مطالعه از لحاظ سن همسان سازی گردیده بودند، پس میانگین سنی در دو گروه اختلاف معنی داری نداشت. میانگین سن بارداری گروه بیماران پره اکلامپسی از گروه کنترل به طور معنی داری کمتر به دست آمد ($p=0/014$). میانگین فشار خون دیاستولیک و سیستولیک در گروه بیماران به طور قابل ملاحظه ای بیشتر از گروه کنترل بود ($p=0/001$). هر چند میانگین وزن نوزادان در هنگام تولد در گروه بیماران پره اکلامپسی کمتر به دست آمد، اما اختلاف معنی داری بین دو گروه مشاهده نگردید. هم چنین ۴۳ درصد از زنان مبتلا به پره اکلامپسی و ۲۹ درصد زنان سالم اولین بارداری خود را تجربه می کردند که به طور معنی داری متفاوت بود. ($p=0/028$).

جدول ۲، فراوانی ژنوتیپ و آللی پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR را در دو گروه نشان می دهد.

جدول ۲: فراوانی ژنوتیپ و آللی پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR در بیماران

گروه کنترل		گروه بیمار		OR(95%)	p	χ^2
گروه کنترل	گروه بیمار	گروه بیمار	گروه کنترل			
	n=106	n=107				
ژنوتیپ/تعداد(درصد)						
		۵/۶	۸۲(۷۷)	۷۸(۷۳)	۰/۰۶	
			۲۳(۲۲)	۲۱(۱۹/۵)		
			۱(۱)	۸(۷/۵)		
		۵/۶	۱۰۵(۹۹)	۹۹(۹۲/۵)	۰/۰۱۸	
آلل/درصد						
		۲/۶	۸۳	۸۸	۰/۰۷	
			۱۷	۱۲		

محیطی در لوله های حاوی EDTA جمع آوری گردید. نمونه DNA توسط کیت شرکت (روش -آلمان) استخراج گردید. جهت تعیین نوع پلی مورفیسم از روش PCR-RFLP استفاده شد. واکنش PCR توسط پرایمرهای زیر انجام گرفت.^{۱۰}

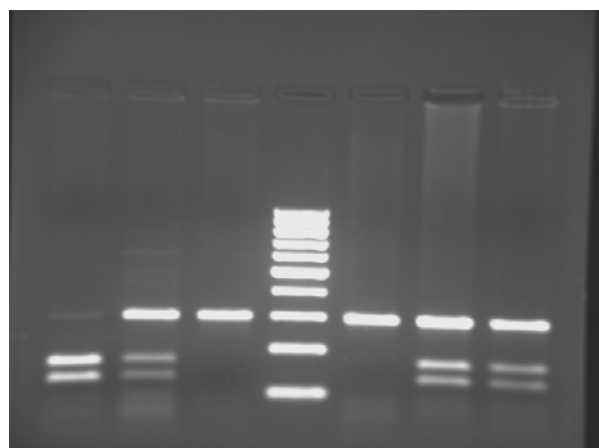
Forward: 5'-CCTTGAACAGGTGGAGGCCAG-3'

Reverse: 5'-GCGGTGAGAGTGGGGTGG-3'

واکنش PCR در حجم نهایی ۲۵ میکرولیتر شامل ۲۰ پیکومول از هر پرایمر، ۰/۱ میلی مولار dNTP (فرمنتاس، لیتوانی)، ۱ واحد از آنزیم Taq DNA polymerase (فرمنتاس، لیتوانی)، ۱/۵ میلی مول بر لیتر MgCl2 و ۲/۵ میکرولیتر بافر PCR با ۳۰۰ نانوگرم DNA ژنومیک تحت شرایط زیر انجام شد:

دمای ۹۵°C به مدت ۵ دقیقه جهت واسرشته سازی اولیه، سپس ۳۰ چرخه شامل: دمای ۹۵°C به مدت ۳۰ ثانیه جهت واسرشته سازی، دمای ۶۳°C به مدت ۳۰ ثانیه برای اتصال پرایمرها و دمای ۷۲°C به مدت ۱ دقیقه جهت طولیل سازی و در نهایت ۴ دقیقه در دمای ۷۲°C برای طولیل سازی نهایی.

سپس محصول PCR ۲۹۴ جفت بازی تحت اثر آنزیم *HinfI* (فرمنتاس، لیتوانی) قرار گرفت. در اثر جابجایی C با T در نوکلئوتید شماره ۶۷۷ یک جایگاه برش برای این آنزیم محدود کننده ایجاد می گردد. در نتیجه قطعه فوق به دو قطعه ۱۶۸ و ۱۲۶ جفت بازی شکسته می شود. قطعات برش یافته بر روی ژل آگارز ۲ درصد الکتروفورز و با استفاده از رنگ آمیزی اتیدیوم برآید مشاهده گردیدند (شکل ۱). در نهایت تجزیه و تحلیل داده ها توسط نرم افزار SPSS-11.5 انجام گرفت. برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون student t و برای مقایسه متغیرهای غیر کمی از آزمون χ^2 استفاده شد.



شکل شماره ۱- باندهای حاصل از تاثیر آنزیم *HinfI* بر روی محصول PCR:

از سمت چپ: Lane شماره ۱ سایز مارکر ۱۰۰bp، Lane شماره ۲ و ۳ هموزیگوت CC (قطعه ۱۶۸bp و ۱۲۶bp) در Lane شماره ۴، ۵ و ۶ هموزیگوت CT (قطعات ۱۶۸bp و ۱۲۶bp) و Lane شماره ۷ هموزیگوت TT (قطعات ۱۶۸bp و ۱۲۶bp)

یافته ها

در جدول شماره ۱ اطلاعات دموگرافیک بیماران و گروه کنترل مشاهده می گردد:

باردار پره اکلامپسی و ۶۲ کنترل انجام دادند نیز هیچ ارتباطی بین ژنوتیپ های پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR و پره اکلامپسی مشاهده نمودند. همچنین فراوانی ژنوتیپ TT بین دو گروه متفاوت نبود (۱۷/۷ و ۱۸/۲ درصد).

پس از آن مطالعات دیگری در این خصوص انجام گرفت که نتایج تحقیق انجام گرفته در چین ۱۴، ارتباط بین پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR را تأیید نموده و به عکس نتایج مطالعات در برزیل ۱۵ و ۱۶، آلمان ۱۷، آفریقای جنوب ۱۸، انگلستان ۱۹، استرالیا ۲۰، اسپانیا ۲۱ و فنلاند ۲۲ عدم ارتباط این پلی مورفیسم و بروز پره اکلامپسی را گزارش کردند.

در یک مطالعه متا آنالیز که در سال ۲۰۰۵ توسط Lin و همکاران بر روی ۳۲ مطالعه و ۷۵۲۲ نفر انجام گرفت پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR و پره اکلامپسی ارتباط معنی داری به دست نیاوردند. $OR = 1.01$ (95% CI 0.79-1.29)

در مطالعه حاضر فراوانی آلل T در گروه بیمار ۱۲ درصد و در گروه کنترل ۱۷ درصد به دست آمد، که در مقایسه با نتایج اکثر مناطق متفاوت می باشد. به عنوان مثال فراوانی آلل نادر T در بیماران پره اکلامپسی و گروه کنترل به ترتیب در ژاپن ۴۸ و ۳۶ درصد،^۷ در استرالیا ۳۳/۳ و ۳۳/۵ درصد،^{۲۰} در مکزیک ۳۹/۵ و ۳۹/۴ درصد،^۵ در برزیل ۴۰ و ۳۰ درصد،^{۱۵} در ایتالیا ۲۱/۷ و ۱۰/۳ درصد^{۱۱} و در زیمباوه ۸/۸ و ۸/۷ درصد^{۱۳} گزارش گردیده است. در نتیجه فراوانی آلل نادر در جامعه جنوب شرق ایران به فراوانی به دست آمده در ایتالیا و زیمباوه نزدیک تر می باشد.

شاید بتوان نزدیک ترین نتایج را به مطالعه حاضر گزارشی دانست که در سال ۲۰۰۸ توسط Canto و همکارانش در مکزیک برای اولین بار منتشر گردید و آن ها بیان داشتند که پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR در کاهش ریسک ابتلاء به پره اکلامپسی نقش دارد.^{۲۴}

همان طور که در مطالعات گوناگون مشاهده گردید نتایج به دست آمده در مناطق مختلف متنوع بوده و می توان علت این نا همخوانی را به دلایلی مثل تفاوت های قومی و نژادی، تفاوت در حجم نمونه و معیارهای انتخاب بیماران نسبت داد.^۶ لذا مطالعات بیشتری در خصوص اثر ژن های گوناگون بر بروز پره اکلامپسی، با حجم نمونه بیشتر و ترجیحا در افراد مبتلا به پره اکلامپسی شدید و زودرس مورد نیاز است.

فراوانی ژنوتیپ های CC، CT و TT پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی و گروه کنترل اختلاف معنی داری نشان نداده اند. اما فراوانی افراد هوموزیگوت برای آلل T (ژنوتیپ TT) در گروه کنترل به طور معنی داری بالاتر از گروه بیمار به دست آمد و احتمالاً این ژنوتیپ می تواند در کاهش ریسک ابتلاء به پره اکلامپسی نقش داشته باشد. هم چنین فراوانی آلل نادر T در گروه پره اکلامپسی و گروه کنترل اختلاف معنی داری نشان ندادند.

سپاسگزاری

این مقاله برگرفته از پایان نامه کارشناسی ارشد بیوشیمی بالینی به شماره ۲۱۶۱ مصوب دانشگاه علوم پزشکی زاهدان می باشد.

فراوانی ژنوتیپ های CC، CT و TT پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR در بیماران مبتلا به پره اکلامپسی به ترتیب ۷۷، ۲۲ و ۱ درصد و در گروه کنترل ۷۳، ۱۹/۵ و ۷/۵ درصد بوده و اختلاف معنی داری نشان نداده اند. اما فراوانی افراد هوموزیگوت برای آلل T (ژنوتیپ TT) در گروه کنترل به طور معنی داری بالاتر از گروه بیمار به دست آمد (۷/۵ درصد در مقابل ۱ درصد) و به نظر می رسد این ژنوتیپ در کاهش ریسک ابتلاء به پره اکلامپسی نقش داشته باشد ($OR = 0/12$ [95% CI, 0/14 to 1]; $P = 0.018$) هم چنین فراوانی آلل نادر T در گروه پره اکلامپسی ۱۲ درصد و در گروه کنترل ۱۷ درصد بوده که اختلاف معنی داری نشان نداده اند.

هم چنین در مطالعه حاضر فراوانی آلل ها و ژنوتیپ های پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR در سه قومیت بلوچ، فارس و افغان اختلاف معنی داری نشان ندادند ($p > 0/05$).

بحث

در مطالعه حاضر توزیع فراوانی ژنوتیپ ها و آلل های پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR بین زنان باردار مبتلا به پره اکلامپسی و زنان باردار سالم اختلاف معنی داری نشان ندادند، اما فراوانی افراد هوموزیگوت برای آلل T (ژنوتیپ TT) در گروه کنترل به طور معنی داری بالاتر از گروه کنترل بود و به نظر می رسد این ژنوتیپ در کاهش ریسک ابتلاء به پره اکلامپسی نقش داشته باشد.

پره اکلامپسی یکی از علل مهم مرگ و میر مادران و نوزادان در سر تا سر دنیا می باشد. هنوز علت بروز پره اکلامپسی بطور کامل مشخص نمی باشد، اما عواملی مانند فشار خون مزمن، دیابت قندی، سابقه بیماری کلیوی، حاملگی در سنین بالا، حاملگی به روش لقاح مصنوعی به همراه فاکتور ژنتیکی و عوامل دیگر پیشنهاد شده اند که در بروز پره اکلامپسی نقش دارند. ۱۱۱، برای اولین بار در سال ۱۹۹۷ Sohda و همکارانش در ژاپن فراوانی پلی مورفیسم C677T ژن MTHFR را در ۶۷ زن باردار مبتلا به پره اکلامپسی و ۹۸ زن باردار سالم مورد ارزیابی قرار دادند و ارتباط معنی داری بین این پلی مورفیسم و پره اکلامپسی مشاهده نمودند. در این مطالعه فراوانی آلل نادر T در گروه بیمار ۴۸٪ و در گروه شاهد ۳۶٪ به دست آمد، برخلاف نتایج مطالعه ژاپن در مطالعه حاضر ارتباطی بین این پلی مورفیسم و پره اکلامپسی مشاهده نگردید، همچنین فراوانی آلل نادر در جامعه مورد بررسی ما بسیار کمتر به دست آمد. در همان سال Grandone و همکاران در ایتالیا ارتباط بین این پلی مورفیسم و بروز پره اکلامپسی را مورد بررسی قرار دادند و برخلاف مطالعه حاضر نتایج مطالعاتشان نشان داد که فراوانی آلل T در بیماران نسبت به گروه کنترل بیشتر می باشد و آلل T را بعنوان ریسک فاکتور ابتلاء به پره اکلامپسی گزارش نمودند.^{۱۱} پس از آن Powers و همکاران در آمریکا و D'Elia و همکاران در ایتالیا نتایج متفاوتی را گزارش نمودند و بیان داشتند که این پلی مورفیسم هیچ ارتباطی با پره اکلامپسی ندارد.^{۹۸}

در سال ۲۰۰۰ در مطالعه ای مشابه Rajkovic و همکاران در زیمباوه نیز بین فراوانی این پلی مورفیسم و پره اکلامپسی ارتباط معنی داری مشاهده نکردند.^{۱۳} Davalos و همکاران در مطالعه ای که در مکزیک بر روی ۳۳ زن

References

1. Grill S, Rusterholz C, Zanetti-Dallenbach R, et al. Potential markers of preeclampsia. *Reprod Biol Endocrinol* 2009; 7: 70.
2. Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. *Williams Obstetrics*. 23th ed. New York: McGraw Hill; 2010: 712.
3. Dalmez CA, Santos KG, Botton MR, et al. Relationship between polymorphism thrombophilic genes and preeclampsia in Brazilian population. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 37(2): 107-110.
4. Hill LD, York TP, Kusanovic JP, et al. Epistasis between COMT and MTHFR in maternal-fetal dyads increase risk for preeclampsia. *PLoS One* 2011; 6(1): e16681.
5. Davalos IP, Moran MC, Martinez-Abundis E, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and factor V Leiden variant in Mexican women with preeclampsia/eclampsia. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 35(1): 66-69.
6. Kaiser T, Brennecke SP, Moses EK. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism are not a risk factor for preeclampsia/eclampsia in Australian women. *Gynecol Obstet* 2000; 50(2): 100-102.
7. Sohda SA, Annami TA, Hamad HI, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and preeclampsia. *Med Genet* 1997; 34(1): 525-526.
8. Powers RW, Minich LA, Lykins DL, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, folate, and susceptibility to preeclampsia. *J Soc Gynecol Invest* 1999; 6(2): 74-79.
9. D'Elia AV, Driul L, Giacomello R, et al. Frequency of factor V, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 53(2): 84-87.
10. Michael S, Qamar R, Akhtar F, et al. C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with primary closed angle glaucoma. *Mol Vis* 2008; 14: 661-665.
11. Rath WE, Fisher T. The diagnosis and treatment of hypertension disorders of pregnancy: New findings for antenatal and inpatient care. *Dtsch Arztebl Int* 2009; 106(45): 733-788.
12. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Factor V Leiden, C>T MTHFR polymorphism and genetic 20 susceptibility to preeclampsia. *Thromb Haemost* 1997; 77(6): 1052-1054.
13. Rajkovic AL, Mahomed KA, Rozen RI, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, plasma folate, vitamin B12 concentration, and risk factor preeclampsia among black African women from Zimbabwe. *Mol Genet Metab* 2000; 69(1): 33-9.
14. Li K, Zheng D, Xue Y, et al. The common C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with neural tube defects and preeclampsia. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi* 2000; 17(2): 76-78.
15. Dusse LM, Carvalho MG, Bragança WF, et al. Inherited thrombophilias and preeclampsia in Brazilian women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007; 134(1): 20-23.
16. Dalmez CA, Santos KG, Botton MR, et al. Relationship between polymorphisms in thrombophilic genes and preeclampsia in a Brazilian population. *Blood Cells Mol Dis* 2006; 37(2): 107-110.
17. Prasmusinto D, Skrablin S, Hofstaetter C, et al. The methylenetetrahydrofolate reductase 677 C->T polymorphism and preeclampsia in two populations. *Obstet Gynecol* 2002; 99(6): 1085-1092.
18. Pegoraro RJ, Chikosi A, Rom L, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in black South Africans and the association with preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(5): 449-454.
19. O'Shaughnessy KM, Fu B, Ferraro F, et al. Factor V Leiden and thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase gene variants in an East Anglian preeclampsia cohort. *Hypertension* 1999; 33(6): 1338-1341.
20. Kaiser T, Brennecke SP, Moses EK. C677T Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphism Is Not a Risk Factor for Pre-Eclampsia/Eclampsia among Australian Women. *Hum Hered* 2001; 51(1-2): 20-22.
21. Also-Rallo E, Lopez-Quesada E, Urreiziti R, et al. Polymorphisms of genes involved in homocysteine metabolism in preeclampsia and in uncomplicated pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; 120(1): 45-52.
22. Jaaskelainen E, Keski-Nisula L, Toivonen S, et al. MTHFR C677T polymorphism is not associated with placental abruption or preeclampsia in Finnish women. *Hypertens Pregnancy* 2006; 25(2): 73-80.
23. Lin J, August P. Genetic thrombophilias and preeclampsia: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005; 105(1): 182-92.
24. Canto P, Canto-Cetina T, Juarez-Velazquez R, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and glutathione S-transferase P1A313g are associated with a reduced risk of preeclampsia in 20 Maya-Mestizo women. *Hypertens Res* 2008; 31(5): 1015-1019.

Association between methylene tetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism with preeclampsia in south-east of Iran

Mohsen Saravani,¹ Saeedeh Salimi,² Minoo Yaghmaei,³ Mojgan Mokhtari,³ Mehdi Jafari¹

Background: Preeclampsia (PE) is a serious problem of pregnancy and its etiology is still unknown. There are some evidence that vascular complications play an important role in development of PE. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) is a key enzyme in folate metabolism and the C677T polymorphism of the MTHFR gene is associated with decreased MTHFR activity. The aim of this study was to evaluate the relationship between MTHFR gene C677T polymorphism with PE development in south-east of Iran.

Materials and method: This study was performed in 106 preeclamptic pregnant women and 107 control individuals. The C677T polymorphism of the MTHFR gene was determined by PCR-RFLP method.

Results: The CC, CT and TT genotypes frequency of C677T polymorphism of MTHFR gene were 77, 22 and 1 percent in preeclamptic women and 73, 19.5 and 7.5 percent in control group. They were not significantly different ($p=0.06$). However, the frequency of TT genotype was significantly higher in control group (OR=8.5; 95% CI 1.1-71; $p=0.018$). There was not any significant difference in T allele distribution between preeclamptic women (12%) and control group (17%).

Conclusion: Our results showed that there was not any correlation between the C677T polymorphism and PE but the TT genotype of C677T polymorphism seems to be a protective factor for preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia, methylenetetrahydrofolate reductase, polymorphism

1. MSc student of clinical biochemistry, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.
2. Assistant professor of clinical biochemistry, Cellular and Molecular Research Center, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.
3. Associated professor of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran.