پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال هجدهم، شماره ۴، پی در پی ۹۴، صفحات ۱۶۷ تا ۱۷۳
مهر و آبان ۱۳۹۲

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۶/۴
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۸/۲۵

بررسی ارتباط چند شکلی‌های C677T و A1298C ژن MTHFR با سقط مکرر جنین

فاطمه اسکندری[*1]، دکتر محمدتقی اکبری[**2,3]، شهره زارع کاریزی[4]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد زیست شناسی- ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران.
۲. استایار گروه ژنتیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران.
۳. آزمایشگاه ژنتیک پزشکی تهران- دکتر اکبری، خیابان طالقانی، پلاک ۲۵۱.
۴. استادیار گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پیشوا، ورامین.

چکیده

سابقه و هدف: پاتوژنز سقط مکرر جنین شامل عوامل متعدد ژنتیکی و محیطی می‌باشد. تغییر فاکتورهای انعقادی خون در طول بارداری، نقش مهمی در وقوع سقط مکرر جنین ایفا می‌کند. اخیراً، ترومبوفیلیاهای ارثی به عنوان عاملی برای سقط مکرر جنین شناخته شده‌اند. در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط چند شکلی‌های C677T و A1298C ژن MTHFR با سقط مکرر جنین، مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق، ۱۰۵ خانم با ۲ یا تعداد بیشتری سقط به عنوان مورد و ۹۸ نفر با حداقل ۲ تولد موفق به عنوان شاهد مطالعه شدند. DNA ژنومی هر فرد، از لکوسیت‌های خون محیطی استخراج شد. حضور یا عدم حضور چند شکلی‌های MTHFR (C677T) و MTHFR (A1298C) پس از تکثیر ناحیه‌ی اختصاصی طبق روش PCR-RFLP به ترتیب با استفاده از آنزیم‌های محدود اثر *Hinf*I و *Mbo*II بررسی شد.

یافته‌ها: داده‌ها با استفاده از آزمون مربع کای ارزیابی شد. نتایج این مطالعه نشان داد نسبت افراد واجد ژنوتیپ‌های 677TT/677CT در خانم‌های دارای سقط مکرر جنین، بیشتر از افراد شاهد می‌باشد (p=۰/۰۰۲)، همچنین، نتایج مشابهی برای ژنوتیپ‌های 1298CC/1298AC در مقایسه با جمعیت کنترل بدست آمد (p=۰/۰۰۱). علاوه بر این، فرکانس آللی برای هر واریانت، تفاوت مشخصی را میان دو گروه مورد و شاهد نشان داد.

نتیجه‌گیری: در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط معنی‌داری بین چندشکلی‌های A1298C و C677T ژن MTHFR و RPL مشاهده شد.

واژگان کلیدی: ترومبوفیلیا، MTHFR (C677T, A1298C)، سقط خودبه‌خودی جنین، هموسیستئین، چرخه‌ی فولات

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:
Eskandari F, Akbari MT, Zare Karizi Sh. Association of C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene with recurrent pregnancy loss. Pejouhandeh 2013;18(4):167-173.

مقدمه[1]

سقط مکرر جنین تقریبا در ۱ تا ۲ درصد کل بارداری‌ها اتفاق می‌افتد (۱). عوامل متعددی در ارتباط با سندرم سقط مکرر شناخته شده که از آن جمله می‌توان به مشکلات آناتومیکی رحم، مشکلات سیتوژنتیکی والدین، نارسایی‌های هورمونی، عوامل ایمونولوژیک و اختلالات اسپرم اشاره کرد (۲ و ۳). از میان خانم‌هایی که از سندرم سقط مکرر جنین رنج می‌برند تقریباً در ۵۰٪ موارد، علت سقط ناشناخته می‌باشد (۴). شواهد بسیاری وجود دارد که نشان می‌دهد ترومبوز در عروق باریک جفت می‌تواند دلیل بسیاری از سقط‌ها با علت نامشخص باشد (۵ و ۶). یک علت ترومبوفیلی، نقص در چرخه‌ی متابولیسم هموسیستئین و افزایش میزان هموسیستئین در پلاسما می‌باشد (۷). متیلن‌تتراهیدروفولات ردوکتاز یکی از آنزیم‌های کلیدی در متابولیسم هموسیستئین است که باعث کاتالیز ۵ و ۱۰ متیلن‌تتراهیدروفولات ردوکتاز

نویسندگان مسؤول مکاتبات:
[*] **فاطمه اسکندری**؛ گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران، تلفن: ۰۹۱۲۶۱۶۰۱۶۷؛ **پست الکترونیک:** Fatima.eskandari@gmail.com
[**] **دکتر محمدتقی اکبری**؛ تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه ژنتیک پزشکی، تلفن: ۰۹۱۲۱۵۹۸۴۰۷؛ **پست الکترونیک:** mtakbari@modares.ac.ir

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-24]

به ۵ متیل تتراهیدروفولات می‌شود (۸). موتاسیون در ژن MTHFR منجر به کاهش فعالیت آنزیم و افزایش غلظت خونی هموسیستئین می‌شود. همین امر سبب القای تجمع پلاکت‌ها و در نهایت، آسیب به اندوتلیال عروق خواهد شد (۹). اخیراً ۳۴ موتاسیون نادر و ۹ واریانت معمول در این ژن شناسایی شده است. شایع‌ترین چند شکلی‌های مورد مطالعه، C677T و A1298C است (۱۰). جهش C677T در اگزون ۴ این ژن اتفاق می‌افتد. این تغییر باعث تبدیل آلانین به والین در کدون ۲۲۲ در بخش N-Terminal قلمرو کاتالیتیکی و ایجاد یک پروتئین حساس به حرارت و کاهش فعالیت آنزیم می‌گردد (۱۱).

چند شکلی دیگر MTHFR، A1298C است. این تغییر موجب کاهش فعالیت آنزیم می‌شود، ولی موتاسیون حساس به حرارت نیست. این تغییر در اگزون ۷ اتفاق می‌افتد و باعث جابجایی گلوتامات با آلانین در کدون ۴۲۹ در C-Terminal قلمرو تنظیمی می‌گردد (۱۲). مطالعات زیادی به بررسی ارتباط چندشکلی‌های C677T و A1298C با سندرم سقط مکرر در زنان پرداخته‌اند (۱۰ و ۱۳). برخی از این مطالعات، ارتباط میان این عوامل با سندرم سقط مکرر جنین را نشان داده‌اند (۱۴-۱۰) ولی برخی دیگر، وجود چنین ارتباطی را نفی کرده‌اند (۱۵ و ۱۶). بنابراین، نقش چندشکلی‌های C677T و A1298C با سندرم سقط مکرر جنین، همچنان جای بحث دارد.

در این مطالعه، ارتباط چندشکلی‌های C677T و A1298C با سندرم سقط مکرر، با استفاده از PCR-RFLP در دو گروه مورد و شاهد مقایسه گردید.

مواد و روشها

در این مطالعه، ۱۰۵ خانم مبتلا به سقط مکرر جنین با میانگین و انحراف معیار سن ۵/۰۳±۲۷/۷ که حداقل ۲ یا تعداد بیشتری سقط قبل از هفته‌ی بیستم بارداری داشته و فاقد مشکلات آناتومیکی رحم، مشکلات سیتوژنتیکی، مشکلات هورمونی، مشکلات ایمونولوژیک و اختلالات اسپرم بوده‌اند، به عنوان مورد انتخاب شدند. انتخاب تعداد بیماران مورد مطالعه، بر اساس فروانی آللی و سایر تحقیقات انجام شده در این زمینه بوده است (۶، ۸ و ۱۳). این زنان در طی سالهای ۱۳۸۹ الی ۱۳۹۱ به آزمایشگاه ژنتیک پزشکی تهران مراجعه کرده بودند. در مقابل، ۹۸ خانم با حداقل ۲ تولد موفق بدون هیچ سابقه‌ای از سقط، به عنوان شاهد انتخاب شدند. میانگین و انحراف معیار سن این افراد ۴/۶۶±۳۰ بود. پس از دادن آگاهی و کسب رضایت‌نامه، ۵ میلی‌لیتر خون محیطی از افراد مورد و شاهد در لوله‌های حاوی EDTA گرفته شد.

بررسی ژنتیک:

با انجام روش استاندارد نمک اشباع (۱۷)، DNA ژنومیک از لکوسیت‌های خون، استخراج شد. در روش نمک اشباع، مراحل زیر انجام می‌شود:

۱- دو بار شستشوی خون با آب دو بار تقطیر استریل جهت لیز گلبول‌های قرمز

۲- شستشو با محلول شماره‌ی I (تریس-HCl، ساکاروز، $MgCl_2$، تریتون ۱۰۰×) جهت حذف گلبول‌های قرمز

۳- استفاده از محلول II+SDS+پروتئیناز K، جهت لیز گلبول‌های سفید

۴- استفاده از نمک اشباع جهت رسوب DNA

۵- آبگیری DNA با اتانول ۷۰٪ و ۹۰٪

سپس، واکنش زنجیره‌ی پلیمراز با استفاده از پرایمرهای اختصاصی ژن‌ها (جدول ۱) انجام گرفت.

واکنش PCR در حجم ۲۵ میکرولیتر حاوی ۵۰ نانوگرم DNA ژنومیک، ۲/۵ میکرولیتر PCR Buffer ×10، ۰/۲۵ میلی مولار از هر dNTPs، ۱/۵ میلی مولار $MgCl_2$، ۷-۵ پیکو مول از هر پرایمر و ۰/۵ واحد آنزیم Taq DNA polymerase (سیناژن، ایران)، صورت گرفت. تکثیر در ۳۲ سیکل، دمای ۹۴ درجه سانتیگراد به مدت ۱ دقیقه، ۶۳ درجه سانتیگراد به مدت ۱ دقیقه و ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۱ دقیقه انجام شد. دناتوراسیون اولیه به مدت ۵ دقیقه در ۹۴ درجه سانتیگراد و طویل‌سازی‌نهایی به مدت ۱۰ دقیقه در دمای ۷۲ درجه سانتیگراد صورت گرفت.

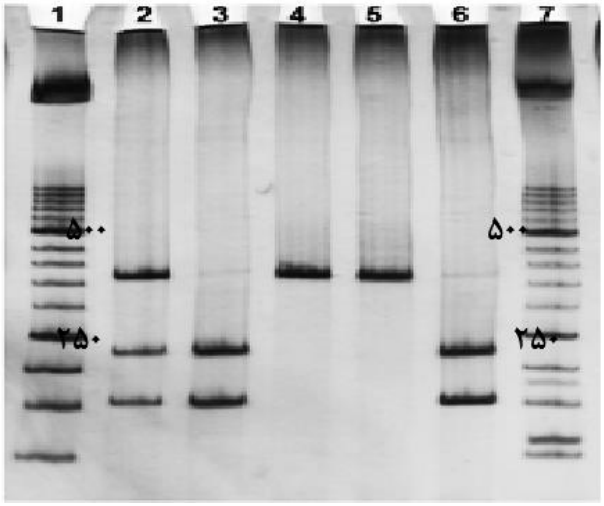
جدول ۱. توالی پرایمرهای مورد استفاده و طول محصولات PCR جهت بررسی چندشکلی C677T و A1298C.

نام پرایمر	توالی پرایمر	اندازه‌ی محصول (bp)
A1298C-F	5′-GCA AGT CCC CCA AGG AGG-3′	۱۴۵
A1298C-R	5′-GGT CCC CAC TTC CAG CAT C-3′	
C677T-F	5′-AGC TTT GAG GCT GAC CTG AAG-3′	۳۸۵
C677T-R	5′-AGG ACG GTG CGG TGA GAG TG-3′	

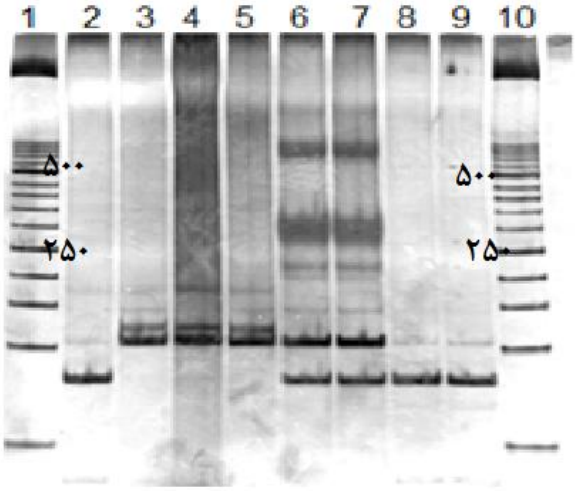
[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-24]

جهت شناسایی پلی‌مورفیسم‌های A1298C و C677T، محصول PCR مربوطه به ترتیب با استفاده از آنزیم‌های محدود اثر *Mbo*II و *Hinf*I مورد هضم آنزیمی قرار گرفت. محصول PCR جهت بررسی چند شکلی C677T، طولی معادل ۳۸۵ جفت باز داشت. برش آنزیمی با *Hinf*I در ژنوتیپ TT، دو قطعه‌ی ۲۳۰ و ۱۵۵ جفت بازی ایجاد نمود، در حالیکه آنزیم بر آلل C مؤثر نبوده و تنها یک باند ۳۸۵ جفت بازی روی ژل مشاهده گردید. طول محصول PCR پلی‌مورفیسم A1298C، ۱۴۵ جفت باز بود. در افراد دارای ژنوتیپ AA، محصول PCR در مجاورت آنزیم *Mbo*II، سه قطعه‌ی ۳۷، ۷۷ و ۲۹ جفت بازی ایجاد نمود، ولی در ژنوتیپ CC، دو قطعه‌ی ۱۰۸ و ۷۷ جفت بازی حاصل گردید.

محصولات PCR، قبل و پس از هضم آنزیمی، با الکتروفورز روی ژل پلی‌آکریل‌آمید (PAGE) ۱۲٪، از هم تفکیک شده و پس از رنگ‌آمیزی با نیترات نقره، طول دقیق آنها مورد بررسی قرار گرفت (شکل‌های ۱ و ۲).



شکل ۱. هضم آنزیمی قطعه‌ی C677T با آنزیم *Hinf*I. چاهک‌های شماره‌ی ۱ و ۷: مارکر اندازه‌گیری DNA (۵۰bp)، چاهک شماره‌ی ۲: هتروزیگوت CT، چاهک‌های شماره‌ی ۳ و ۶ هموزیگوت TT، چاهک‌های شماره‌ی ۴ و ۵: هموزیگوت CC.



شکل ۲. هضم آنزیمی قطعه‌ی A1298C با آنزیم *Mbo*II. چاهک‌های شماره‌ی ۱ و ۱۰: مارکر اندازه‌گیری DNA (۵۰bp)، چاهک‌های شماره‌ی ۶ و ۷: هتروزیگوت، چاهک‌های شماره ۲، ۸ و ۹: هموزیگوت نرمال و چاهک‌های شماره‌ی ۳، ۴ و ۵: هموزیگوت جهش یافته.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-24]

تحلیل آماری:

مشاهدات، وارد نرم افـزار SPSS (نگـارش ۱۸) شـد. توزیـع ژنوتیپ‌های هر موتاسیون، فرکانس هموزیگوت و هتروزیگـوت در دو گروه بیمار و شاهد با استفاده از مربع کای پیرسون مورد سنجش قرار گرفت. P-value کمتر از ۰/۰۵ به عنـوان سـطح معنی‌داری، در نظر گرفته شد. P-value و میزان نسبت خطـر (Odd's ratio) برای این افراد با سندرم سقط مکرر محاسـبه گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه، فراوانی چندشکلی‌های C677T و A1298C در ۱۰۵ خانم با سابقه‌ی سقط مکرر مورد بررسی قـرار گرفـت. نتایج حاصل از فراوانی چند شکلی C677T، در جدول ۲ ارایه شده است. فراوانی ژنوتیپی مشاهده شده در گـروه‌هـای مـورد مطالعـه، از تعـادل هـاردی- واینبـرگ (Hardy-Weinberg Equilibrium) تبعیت می‌نمود و این مقادیر به ترتیـب ذیـل بود: ۴۱٪ در مقابـل ۶۲٪ بـرای ژنوتیـپ CC، ۴۶٪ در مقابـل ۳۱٪ برای ژنوتیپ CT و ۱۳٪ در مقابل ۷٪ برای ژنوتیپ TT. فراوانی ژنوتیپی مشاهده شده برای این پلی‌مورفیسـم در گـروه مـورد و شـاهد، ارتبـاط معنـی‌داری را نشـان داد (p=۰/۰۰۲). همچنین، فراوانی آلل‌های C و T بین دو گروه مـورد و شـاهد، تفاوت معنی‌داری را نشان داد (p=۰/۰۰۲).

در مورد پلی مورفیسم A1298C، فراوانی‌هـا در زنـان دارای سندرم سقط مکرر و زنان گروه شاهد، به ترتیب ۲۵٪ در مقابل ۴۸٪ بـرای ژنوتیـپ AA، ۵۵٪ در مقابـل ۳۸٪ بـرای ژنوتیـپ AC و ۲۰٪ در مقابل ۱۴٪ برای ژنوتیپ CC بود. نتایج نشـان داد کـه در زنـان مبـتلا بـه سـندرم سـقط مکـرر، فراوانـی ژنوتیپ‌های CC و AC به طور معنی‌داری بیشتر از افراد شاهد می‌باشد (p=۰/۰۰۱). فراوانی آلـل C نیـز در زنـان مبـتلا بـه سندرم سقط مکرر، به طور معنی‌داری بیشتر از افراد شاهد بود (p=۰/۰۰۳) (جدول ۳). لازم به ذکر است که فراوانـی آللـی و ژنوتیپی در این گروه نیز از تعـادل هـاردی- واینبـرگ تبعیـت می‌نمود.

جدول ۲. فراوانی ژنوتیپی، آللی و بررسی سطح معنی‌داری برای چند شکلی C677T در گروه مورد و شاهد.

آلل	فراوانی آلل در گروه شاهد		فراوانی آلل در گروه بیمار		فراوانی آلل در کل افراد مطالعه شده		OR(95%CI)	P-value
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
C	٪۷۸	۱۵۲	٪۶۴	۱۳۴	٪۷۰	۲۸۶	۱/۹ (۱/۲۶-۳)	۰/۰۰۲
T	٪۲۲	۴۴	٪۳۶	۷۶	٪۳۰	۱۲۰		
ژنوتیپ	**فراوانی ژنوتیپ در گروه شاهد**		**فراوانی ژنوتیپ در گروه بیمار**		**فراوانی ژنوتیپ در کل افراد مطالعه شده**		**OR(95%CI)**	**P-value**
C/C	٪۶۲	۶۱	٪۴۱	۴۳	٪۵۱	۱۰۴	۲/۳ (۴/۴-۱/۳)	
C/T	٪۳۱	۳۰	٪۴۶	۴۸	٪۳۸	۷۸	۱/۹ (۱-۳/۳)	۰/۰۰۲
T/T	٪۷	۷	٪۱۳	۱۴	٪۱۱	۲۱	۲ (۰/۷-۵/۲)	

جدول ۳. فراوانی ژنوتیپی، آللی و بررسی سطح معنی‌داری برای چند شکلی A1298C در گروه مورد و شاهد.

آلل	فراوانی آلل در گروه شاهد		فراوانی آلل در گروه بیمار		فراوانی آلل در کل افراد مطالعه شده		OR(95%CI)	P-value
	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد		
A	٪۶۷	۱۳۱	٪۵۲	۱۱۰	٪۵۹	۲۴۱	۱/۸ (۲/۷-۱/۲)	۰/۰۰۳
C	٪۳۳	۶۵	٪۴۸	۱۰۰	٪۴۱	۱۶۵		
ژنوتیپ	**فراوانی ژنوتیپ در گروه شاهد**		**فراوانی ژنوتیپ در گروه بیمار**		**فراوانی ژنوتیپ در کل افراد مطالعه شده**		**OR(95%CI)**	**P-value**
A/A	٪۴۸	۴۷	٪۲۵	۲۶	٪۳۶	۷۳	۲/۸ (۵-۱/۵)	
A/C	٪۳۸	۳۷	٪۵۵	۵۸	٪۴۷	۹۵	۲ (۱/۱-۳/۵	۰/۰۰۱
C/C	٪۱۴	۱۴	٪۲۰	۲۱	٪۱۷	۳۵	۱/۵ (۰/۷-۳/۱)	

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-24]

بحث:

مطالعات متعددی در مورد اثر چندشکلی‌های آنزیم MTHFR بر فعالیت آنزیم و ارتباط آن به عنوان یک عامل خطر با سقط مکرر انجام شده است. از آنجا که نتایج واحدی از این مطالعات حاصل نشده است، لذا مطالعه‌ی این عامل و ارتباط آن با سقط مکرر جنین، همچنان یکی از موضوعات مورد علاقه‌ی پژوهشگران می‌باشد.

در مطالعه‌ی حاضر، فراوانی ژنوتیپ‌های جهش‌یافته (ژنوتیپ‌های CT و TT) چند شکلی C677T (جدول ۲) در گروه مورد به طور معنی‌داری بیشتر از گروه شاهد می‌باشد. نتایجی که از این مطالعه حاصل شده است، مشابه با نتایج مطالعات ترابی (۸) و بهجتی (۱۳) می‌باشد، ولی با نتایج مطالعات زنوزی که منحصراً روی جمعیت شمال غربی ایران انجام گرفته (۶)، متفاوت است. این تفاوت در نتایج، بر حسب منطقه‌ی جغرافیایی مورد مطالعه و سایر عوامل مؤثر که در ذیل به آنها اشاره خواهد شد، در مطالعات دیگر نیز مشاهده شده است.

در برخی مطالعاتی که در همین رابطه انجام گرفته، وجود ارتباط بین ژنوتیپ‌های مختلف و سندرم سقط مکرر، نشان داده شده است. به عنوان مثال، در اولین مطالعات که توسط Nelen (۱۹۹۷)، Quere (۱۹۹۸) و Sarig (۲۰۰۲) انجام گرفت، ارتباط میان ژنوتیپ TT و سندرم سقط مکرر نشان داده شد (۱۸). مطالعاتی که توسط Kumar (هند، ۲۰۰۳)، Glaninger (استرالیا، ۲۰۰۴)، Couto (برزیل، ۲۰۰۵)، Guan (چین، ۲۰۰۵) و Mukhopadhay (شمال هند، ۲۰۰۹) انجام شد نیز مؤید ارتباط ژنوتیپ های CC و CT با سندرم سقط مکرر جنین می‌باشد (۱۹ و ۲۰).

این در حالی است که در برخی مطالعات دیگر، ارتباط بین این پلی‌مورفیسم و سندرم سقط مکرر جنین، رد شده است. از جمله این مطالعات می‌توان به Vettriselvi (جنوب هند، ۲۰۰۸)، Makino (ژاپن، ۲۰۰۶) و Wiwanitkit (مطالعه‌ی متاآنالیز در تایلند، ۲۰۰۵) اشاره کرد (۲۱ و ۲۲).

لازم به ذکر است که در مطالعه‌ی حاضر نرخ آلل موتاسیون یافته ۳۰٪ برآورد شده که بسیار مشابه نرخ بدست آمده در شمال آمریکا، اروپا و برخی از جمعیت‌های آسیایی می‌باشد (۲). بیشترین میزان شیوع آلل T در جمعیت‌های جنوب مدیترانه و جمعیت‌های اسپانیایی و شمال آمریکا گزارش شده است. این موتاسیون، در کشورهای جنوب صحرای آفریقا و سیاه‌پوستان آمریکایی، نسبتاً نادر است (هوموزیگوسیتی ۱٪ یا کمتر) (۵-۳).

پلی‌مورفیسم A1298C، یکی دیگر از شایع‌ترین پلی‌مورفیسم‌های ژن MTHFR است که ارتباط آن با برخی بیماری‌های قلبی- عروقی، آنومالی‌های جفت، پره اکلامپسی و سقط مکرر جنین، بررسی شده است (۲۳). نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که چند شکلی A1298C نیز همانند C677T با سقط مکرر مرتبط می‌باشد. از میان مطالعات انجام شده در ایران، تنها در مطالعات زنوزی (جمعیت مورد بررسی ناحیه‌ی شمال غربی ایران) ارتباطی میان این چند شکلی و سقط مکرر جنین دیده نشد. مطالعات Nelen (۱۹۹۷)، Quere (۱۹۹۸) و Sarig (۲۰۰۲)، ارتباط این پلی‌مورفیسم را با سندرم سقط مکرر نشان دادند (۱۸). در مقابل، مطالعاتی که توسط Hohlagschwandtner (استرالیا، ۲۰۰۳)، Zetterberg (سودان، ۲۰۰۲) و Bae (کره جنوبی، ۲۰۰۷) انجام گرفت، ارتباط بین این پلی‌مورفیسم و سندرم سقط مکرر را رد کردند (۱، ۲۴ و ۲۵).

نرخ آلل موتاسیون یافته در مطالعه‌ی حاضر، ۴۱٪ برآورد شده که مشابه مطالعه‌ی انجام شده توسط شیخ‌ها در ناحیه‌ی یزد می‌باشد (۷). در مطالعات زنوزی و ترابی نیز این نرخ به ترتیب ۳۶٪ و ۲۰٪ گزارش شده است (۶ و ۸). نرخ بدست آمده در مطالعه‌ی حاضر و در ایران، تقریباً مشابه فرکانس آلل C1298 در اروپای مرکزی (۳۵-۲۸٪) است که در مقایسه با جمعیت‌های آفریقایی، بیشتر است. در مجموع، می‌توان گفت که مکزیک و کشورهای واقع در جنوب آفریقا، دو ناحیه‌ای هستند که کمترین فرکانس این آلل را به خود اختصاص داده‌اند.

اما این نتایج متضاد در خصوص فرکانس آلل در نواحی مختلف و ارتباط چند شکلی‌ها با سقط مکرر جنین، پیشنهاد می‌کند که نقش C677T و A1298C در سندرم سقط مکرر جنین، احتمالاً به وسیله جذب فولات در رژیم غذایی و عوامل ژئوگرافی و نژادی، تحت تأثیر قرار گرفته و فنوتیپ نهایی، حاصل برهم‌کنش این عوامل می‌باشد. در واقع، اثر SNP (single nucleotide polymorphism) بر فعالیت آنزیم MTHFR به وضعیت فولات وابسته است. جهش، احتمالاً در افرادی که غنی از فولات هستند تحمل می‌شود، ولی در افرادی که جذب فولات اندک می‌باشد، وقوع این جهش می‌تواند منجر به بروز فنوتیپ‌های بالینی یا بیوشیمیایی شود. بدین ترتیب، اختلاف میزان فولات در رژیم غذایی می‌تواند اختلاف در اثر چند شکلی‌های MTHFR بر سقط مکرر جنین در جوامع مختلف را توجیه کند (۵).

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-24]

مطالعات نشان می‌دهند که میزان کم فولات در رژیم غذایی هندی‌ها و جوامع آفریقایی در مقایسه با جوامع غربی و اروپایی، آنها را برای برخی مشکلات از قبیل نقایص لوله‌ی عصبی در دوران تکوین جنین، انباشته شدن هموسیستئین و نقص در سنتز و ترمیم DNA، بسیار مستعد می‌کند. این مشکلات را می‌توان با استفاده از مکمل اسید فولیک برای خانم‌ها برطرف نمود. از طرف دیگر، پراکنش SNPها در جوامع مختلف، متفاوت است. سومین عامل موثر در توجیه نتایج متناقض در جوامع مختلف و حتی نتایج حاصل از مطالعات مختلف در یک جمعیت، اندازه، ترکیب، پراکنش جغرافیایی و قومیت جمعیت مورد مطالعه می‌باشد.

در نهایت، اثرات فنوتیپی چندشکلی‌های ژنی، به وسیله‌ی سایر عوامل ژنتیکی یا زمینه‌ی ژنتیکی فرد و عوامل محیطی، متأثر می‌گردد که بهترین مثال از میان‌کنش بخش ژن- محیط در ایجاد یک فنوتیپ است. از این رو، این امر محتمل است که چند شکلی‌ها تنها در ارتباط با یک پیش‌زمینه‌ی ژنتیکی خاص و یا همراه با عوامل محیطی می‌توانند منجر به اختلال شوند (۷).

نتیجه‌گیری:

با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه، می‌توان گفت چند شکلی‌های C677T و A1298C در جمعیت مورد بررسی، ارتباط معنی‌داری با سندرم سقط مکرر جنین دارد. بنابراین با عنایت به این مطالعه و مطالعات پیشین در بررسی موتاسیون‌های مذکور در خانم‌های با سابقه‌ی سقط مکرر، می‌تواند راه گشا باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از زحمات فراوان سرکار خانم بهمنی، سرکار خانم صراحی، سرکار خانم فرحزادی و کارشناسان محترم آزمایشگاه ژنتیک پزشکی تهران- دکتر اکبری، به جهت همکاری صمیمانه در اجرای این طرح، تشکر و قدردانی می‌نمایند. این پروژه، با حمایت مالی آزمایشگاه ژنتیک پزشکی تهران، با شماره گرانت ۹۰۰۰۱ انجام شد.

REFERENCES

1. Zetterberg H, Zafiropoulos A, Spandidos DA, Rymo L, Blennow K. Gene-gene interaction between fetal MTHFR 677C>T and transcobalamin 776C>G polymorphisms in human spontaneous abortion. Hum Reprod 2003;18:1948–50.

2. Boto LD, Yang Q. 5,10 methylenetetrahydropholate reductase gene variants and congenital anomalies: review. Am J Epidemiol 2000;9:862–77.

3. Schneider JA, Rees DC, Liu YT, Clegg JB. Worldwide distribution of a common methylenetetrahydrofolate reductase mutation. Am J Hum Genet 1998;62(5):1258.

4. Stevenson RE, Schwartz CE, Du YZ, Adams Jr. Differences in methylenetetrahydrofolate reductase genotype frequencies, between Whites and Blacks. Am J Hum Genet 1997;60(1):229.

5. Pepe G, Comacho Vanegas O, Giusti B. Heterogenecity in word distribution of the thermolabile C677T mutation in 5,10-methylenetetrahydropholate reductase. Am J Hum Genet 1998;63:917–20.

6. Zonouzi PA, Chaparzadeh N, Asghari EM, Mehrzad SM, Farzadi L, Ghasemzadeh A, et al. Methylentetrahydropholate reductase C677T and A1298C mutation in women with recurrent spontaneous abortions in the Northwest of Iran. ISRN Obstet Gynecol 2012;2012:1–6.

7. Sheikhha MH, Kalantar SM, Ghasemi N, Soleimanian S. Association between MTHFR1298A>C polymorphism with RSA and IVF Failure. Iran J Pediatr Hematol Oncol 2012;2(3):109–13.

8. Torabi R, Zarei S, Zeraati H, Zarnani AH, Akhondi MM, Hadavi R, et al. Combination of thrombophilic gene polymorphisms as a cause of increased the risk of recurrent pregnancy loss. J Reprod Infertil 2012;13(2):89–94.

9. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardiocerebrovascular risk. J Appl Genet 2012;49(3):267–82.

10. Mtiraoui N, Zammiti W, Ghazouani L. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and changes in homocysteine concentrations in women with idiopathic recurrent pregnancy losses. Reproduction 2006;131(2):395–401.

11. Unfried G, Griesmacher A, Weismuller W, Nagele Fhuber JC, Tempfer CB. The C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and idiopathic recurrent miscarriage. Obstet Gynecol 2002;99(4):614–9.

12. Ananth CV, Peltier MR, De Marco C. Associations between 2 polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene and placental abruption. Am J Obstet Gynecol 2007;197(4):385.

13. Behjati R, Modarressi MH, Jeddi-Tehrani M, Dokoohaki P, Ghasemi J, Zarnani AH, et al. Thrombophilic mutations in Iranian patients with infertility and recurrent spontaneous abortion. Ann Hematol 2006;85:268-71.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-24]

14. Goodman CS, Coulam CB, Jeyendran RS, Acosta VA, Roussev R. Which thrombophilic gene mutations are risk factors for recurrent pregnancy loss? Am J Reprod Immun 2006;56(4):230–6.

15. Carp H, Salomon O, Seidman D, Dardik R, Rosenberg N, Inbal A. Prevalence of genetic markers for thrombophilia in recurrent pregnancy loss. Hum Reprod 2002;17(6):1633–7.

16. Kutteh WH, Park VM, Deitcher SR. Hypercoagulable state mutation analysis in white patients with early first-trimester recurrent pregnancy loss. Fertil Steril 1999;71(6):1048-53.

17. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure foe extracting DNA from human nucleated cells. Nucleic Acids Res 1988;16(3):1215.

18. Mtiraoui N, Zammiti W, Ghazouani L, Jmili Braham N, Saidi S, Finan RR, Almawi WY, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphism and changes in homocysteine concentrations in women with idiopathic recurrent pregnancy losses. Reproduction 2006;131:395–401.

19. Ren A, Wang J. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and the risk of unexplained recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. Fertil Steril 2006;86(6):1716–22.

20. Mukhopadhyay R, Saraswathy KN, Ghosh PK. MTHFR C677T and factor V Leiden in recurrent pregnancy loss: a study among an endogamous group in North India. Genet Test Mol Biomarkers 2009;13(6):861–5.

21. Bagheri M, Abdi Rad I, Omrani MD, Nanbakhsh F. C677T and A1298C Mutations in the Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene in Patients with Recurrent Abortion from the Iranian Azeri Turkish. Int J Fertil Steril 2010;4(3):134–9.

22. Wiwanitkit V. Roles of methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in repeated pregnancy loss. Clin Appl Thromb Hemost 2005;11(3):343–5.

23. Van der Molen EF, Arends GE, Nelen WL, Van der Put NJ, Heil SG, Eskes TK , et al. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene as a new risk factor for placental vasculopathy. Am J Obstet Gynecol 2000;182:1258–63.

24. Hohlagschwandtner M, Unfried G, Heinze G, Huber JC, Nagele F, Tempfer C. Combined thrombophilic polymorphisms in women with idiopathic recurrent miscarriage. Fertil Steril 2003; 79(5):1141–8.

25. Bae J, Shin SJ, Cha SH, Choi DH, Lee S, Kim NK. Prevalent genotypes of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR C677T and A1298C) in spontaneously aborted embryos. Fertil Steril 2007;87(2):351–5.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-11-24]