








Türk populasyonunda *MMP2* ve *MMP9* değişimlerinin spontan abortus etiolojisindeki rolü

The role of MMP2 and MMP9 variants in spontaneous abortions in Turkish population

Esra Ataman¹⁻²  İsmet Hortu³  Erhan Parıltay⁴  Özgür Kırbıyık⁵ 
Sermet Sağol³  Ferda Özkınay⁶  Özgür Çoğulu⁶ 

¹ DNA Laboratuvarları Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

² Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Moleküler Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁴ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁵ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Genetik Bölümü, İzmir, Türkiye

³ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

⁶ Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Genetik Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Embriyo implantasyonu ve plasental dolaşımın temel sorumlusu olan kapiller damarlardaki patolojilerin abortus etiolojisindeki mekanizmalar üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir. Matris metalloproteinaz (MMP) ailesinden *MMP2* ve *MMP9*'un ekstrasellüler matris organizasyonunda ve trofoblast implantasyonunda önemli görevleri vardır. Bu çalışmada, fonksiyonel olduğu bilinen *MMP2* -735 C>T, -1306 C>T ve *MMP9* -1562 C>T polimorfizmlerinin spontan abortus (SA) materyallerindeki genotip farklılıklarını belirlemek ve bu polimorfizmlerin SA etiolojisinde rolü olup olmadığına ışık tutabilmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Polimorfizmlerin genotiplerinin analizinde restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemi kullanılmıştır. Çalışma grubu 80 spontan abortus örneğinden, kontrol grubu 100 sağlıklı gönüllü bireyin periferik kan örneğinden oluşmaktadır.

Bulgular: *MMP2* -735 C>T ve *MMP9* -1562 C>T polimorfizmleri için SA örnekleri ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. *MMP2* -1306 C>T polimorfizminin heterozigot genotip sıklığı SA örneklerinde kontrol grubuna kıyasla 2,2 kat daha fazla bulundu (p=0.043). *MMP2* genindeki normal -735 C>T ve heterozigot -1306 C>T genotiplerinin birlikte görülme sıklığı SA örneklerinde kontrol grubuna göre 3,7 kat fazla idi (p=0.021).

Sonuç: *MMP2* -1306 C>T fonksiyonel polimorfizmi ile SA oluşması arasında bir ilişki bulunmuştur. Daha yüksek sayılardaki SA çalışmalarındaki ileri genetik çalışmalar ve ekspresyon analizleri *MMP2* ve *MMP9* polimorfizmlerinin SA üzerindeki potansiyel rollerini net olarak belirlemede katkıda bulunacaktır.

Anahtar Sözcükler: Spontan abortus, *MMP2*, *MMP9*, polimorfizm, implantasyon.

Sorumlu yazar: Esra Ataman

DNA Laboratuvarları Genetik Hastalıklar Değerlendirme Merkezi, Tıbbi Genetik Bölümü, İstanbul, Türkiye

E-posta: atamanesra81@gmail.com

Başvuru tarihi: 09.03.2023

Kabul tarihi: 11.09.2023

ABSTRACT

Aim: It is known that pathologies related to capillaries, which are responsible for maintenance of implantation and placental nutrition, have effects on mechanisms underlying abortion. Matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP2 and MMP9) 2, which are members of MMP family, having key roles at organization of extracellular matrix and endometrial trophoblast implantation. The aim of this study was to investigate the frequencies of functional MMP2 -735 C>T, -1306 C>T and MMP9 -1562 C>T polymorphisms in spontaneous abortion (SA) materials.

Materials and Methods: Restriction fragment length polymorphism (RFLP) was used to analyze the genotypes of these polymorphisms. Study group consisted of samples collected from 80 SA specimens, and control group consisted of peripheral blood samples collected from 100 healthy subjects.

Results: There was no significant difference between SA samples and control group for MMP2 -735 C>T and MMP9 -1562 C>T polymorphisms. Frequency of heterozygous MMP2 -1306 C>T genotype was 2.2-fold higher in SA samples compared to control group ($p=0.043$). Coexistence of normal MMP2 -735 C>T genotype and heterozygous -1306 C>T genotype was 3.7-fold higher in SA samples compared to control group ($p=0.021$).

Conclusion: MMP2 -1306 C>T functional polymorphism have a role in spontaneous abortion. Further genetic studies on a larger number of SA samples and expression analysis of the genes may contribute to determining potential roles of MMP2 and MMP9 polymorphisms in SA.

Keywords: Spontaneous abortion, MMP2, MMP9, polymorphism, implantation.

GİRİŞ

Gebeliğin görülebilen sık komplikasyonlardan birisi de spontan abortustur (SA) ve klinik olarak tanımlanmış gebeliklerin yaklaşık %10 kadarı SA ile sonuçlanır (1, 2). Kromozomal olarak normal olan embriyolarda abortusa neden olan desidual inflamatuvar reaksiyonu asıl tetikleyen mekanizma hala daha aydınlatılmayı beklemektedir ve etiyolojideki ana odak implantasyon sürecindeki adımlardır.

Endometriyal epitel hücrelerinin istilası ve sonrasında bu hücrelerin stromal kompartmana ulaşabilmesi için trofoblastik hücreler ekstrasellüler matriksin bazal membranını parçalamak durumundadır (3, 4).

Gelatinazlar olarak da bilinen MMP2 ile MMP9'nin desidua ve ekstrasellöz trofoblastlardaki ekspresyonu ve lokal aktivasyonu, erken gebelik döneminde gebeliğin devamı için oldukça önemli role sahiptir (5, 6, 7). Bu enzimler, erken gebelik döneminde özellikle sinsityotrofoblast invazyonunda görev yaparlar. İnsan trofoblast hücreleri, blastosistin endometriyuma implantasyonundan sonra MMP2 ve MMP9 üretir (8).

Daha önce yapılan çalışmalarda, erken spontan abortusu olan olgularda MMP2 ve MMP9 ekspresyon seviyelerinin farklı olduğu gözlenmiştir. Buradan yola çıkılarak da tekrarlayan spontan abortuslar ile bu enzimleri kodlayan genlerdeki fonksiyonel polimorfizmler arasında bir ilişkili olabileceği belirtilmiştir (9, 10, 11).

Tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) gen ekspresyonunu değiştirebilmektedir. MMP2 ve MMP9 genlerinin promotor bölgelerinde yer alan polimorfizmlerin genlerin transkripsiyonel aktivitesinde azalmaya yol açtığı bulunmuştur.

Çalışmamızda, ilk ve ikinci trimester SA örneklerinde MMP2 -735 C>T, MMP2 -1306 C>T ve MMP9 -1562 C>T polimorfizmlerinin genotip ve allel sıklıklarını araştırmayı hedefledik. Ayrıca bu araştırmada, literatürden farklı olarak, polimorfizmler direk olarak SA örneklerinde incelenmiş ve abortus ile sonuçlanmayıp sağlıklı doğumla sonuçlanmış kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Olgu grubuna Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı arşivinde yer alan ve karyotip sonuçları normal bulunmuş olan 80 SA örneği dahil edilmiştir. Kontrol grubu için 50 kadın, 50 erkekte oluşan 100 sağlıklı birey planlanmıştır. Her bir bireye bilgilendirilmiş onam formu okutulmuş ve gönüllüler çalışmaya dahil edilmiştir. Bu çalışma, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay almıştır (Karar no: 09-7.1/48).

DNA eldesi:

Abortus örneklerinin DNA eldesi için *High Pure PCR Template Preparation Kit (Roche Diagnostics)* kullanılmıştır. Kontrol grubundan EDTA'lı tüplere 2 ml periferik kan örneği alınıp

Magna Pure LC Robotic DNA Isolation Instrument (Roche Diagnostics) ile DNA eldesi yapılmıştır.

Polimorfizmlerin allel ve genotip analizleri:

Polimorfizmlerin genotiplerinin belirlenmesi için restriksiyon fragman uzunluk polimorfizmi (RFLP) yöntemi uygulanmıştır. Hedeflenen bölgelerin PCR ile amplifikasyonları sonrasında restriksiyon enzimleri ile kesim işlemleri yapılmıştır. PCR ürünleri *MMP2* -735 C>T polimorfizmi için *HinFI* enzimi ile 254 ve 46 bazlık fragmanlara, *MMP2* -1306 C>T polimorfizmi için *AccI* enzimi ile 103 ve 19 bazlık fragmanlara, *MMP9* -1562 C>T polimorfizmi için *SphI* enzimi ile 244 ve 192 bazlık fragmanlara kesilmiştir. Üç enzim de mutant allelleri kesmeye yönelik fonksiyona sahipti. Enzim kesimi işlemi takiben PCR ürünleri %4'lük agaroz jelde yürütülüp enzimlerin PCR ürünlerini kesip kesmediğine göre genotiplenmeler yapıldı.

İstatistiksel analiz:

Olgu ve kontrol grubu arasındaki genotip ve allel sıklık farklılıklarının istatistiksel analizi için *SPSS v.15.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)* programı kullanıldı ve ki-kare testi yapıldı. Odd oranı değerleri hesaplandı ve risk skor tahmininde kullanıldı. Bağlantı eşitsizliği ve Hardy-Weinberg eşitliği *Helix-Tree SNP ve Variation Suite v.5.0.9 (Golden Helix, Bozeman, MT, USA)* kullanılarak hesaplandı. Bulunan sonuçlarda 0,05'in altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Arşivden bulunan karyotip olarak normal spontan abortus örneklerinden 80 tanesi planlanan analiz için uygundu. Gebelik haftasına göre grupladığımızda, %85'i (68/80) ilk trimester, %15'i (12/80) ikinci trimester abortusu idi ve ortalama gebelik haftası 9,8 (6-20) hafta idi. Anne yaşı ortalaması 30,5 (20-44) yaş idi. Anne yaşının 35 yaş ve üzeri olduğu 65 (%81,3) ve 35 yaş altında olduğu 15 (%18,7) olgu vardı.

Polimorfizmlerin üçü de kontrol grubunda Hardy-Weinberg eşitliğine uyuyordu ($p>0.05$). Spontan abortusların 12'si (%15) yardımcı üreme teknikleri ile oluşmuş gebeliklerdi. Ailelerin 46'sında (%57,5) ilk abortus, 34'ünde (%42,5) tekrarlayan abortus (ikinci veya üstü) idi.

MMP2 -735 C>T polimorfizmi:

Abortus örneklerinde CC genotip sıklığı %61,3 (49/80); CT genotip sıklığı %35 (28/80); TT genotip sıklığı %3,7 (3/80) olarak bulundu.

Genotip dağılımları abortus örneklerinde ve kontrol grubunda benzerdi, istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$) (Tablo-1).

Allel sıklıklarına bakıldığında C alleli abortus örneklerinde %78,8 (126/160), kontrol grubunda %76 (152/200); T alleli ise sırasıyla %21,2 (34/160) ve %24 (48/200) oranında bulundu ve allel sıklıkları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo-2).

MMP2 -1306 C>T polimorfizmi:

Abortus örneklerinde CC genotip sıklığı %75 (60/80); CT genotip sıklığı %23,8 (19/80); TT genotip sıklığı %1,2 (1/80) olarak bulundu. Kontrol grubunda ise CC genotip sıklığı %86 (86/100); CT genotip sıklığı %12 (12/100); TT genotip sıklığı %2 (2/100) idi. Heterozigot genotip (CT) abortus örneklerinde kontrol grubuna kıyasla 2,3 kat daha fazlaydı ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.043$) (Tablo-1).

Allel sıklıklarına bakıldığında C alleli abortus örneklerinde %86,9 (139/160), kontrol grubunda %92 (184/200); T alleli ise sırasıyla %13,1 (21/160) ve %8 (16/200) oranında bulundu. T allel sıklığı abortus örneklerinde kontrol grubuna kıyasla 1,7 kat daha fazla görülmekteydi, ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-2).

MMP9 -1562 C>T polimorfizmi:

CC genotipi abortus örneklerinde %77,5 (62/80), kontrol grubunda %73 (73/100); CT genotipi ise sırasıyla %22,5 (18/80) ve %27 (27/100) bulundu. TT genotipine iki grupta da rastlanmadı. CC ve CT genotip sıklıkları iki grup arasında benzerdi ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (Tablo-1).

Allel sıklıklarına bakıldığında C alleli abortus örneklerinde %88,8 (142/160), kontrol grubunda %86 (172/200); T alleli ise sırasıyla %11,2 (18/160) ve %14 (28/200) oranında bulundu. Allel sıklıkları arasında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo-2).

Üç polimorfizm için genotip sıklıkları anne yaşı, abortusun haftası ve abortus sayısına göre ayrı ayrı gruplandı ve hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Kombine genotipler arasındaki ilişki:

MMP2 ve *MMP9* genlerindeki üç polimorfizm için birlikte görüme durumlarına bakıldığında, *MMP2* -735 C>T için normal genotip (CC), *MMP2* -1306 C>T için heterozigot (CT) genotip ve *MMP9* -1562 C>T için normal (CC) genotipin birlikte

olması abortus örneklerinde kontrole kıyasla 2,7 kat daha fazla; *MMP2* -735 C>T için normal genotip (CC), *MMP2* -1306 C>T için heterozigot (CT) genotip ve *MMP9* -1562 C>T için heterozigot (CT) genotipin birlikte olması 6,8 kat daha fazla; *MMP2* -735 C>T için homozigot genotip (TT), *MMP2* -1306 C>T için normal (CC) genotip ve *MMP9* -1562 C>T için normal (CC) genotipin birlikte olması 4,1 kat daha fazla görüldü. Ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo-3).

Üç polimorfizm için birleşik genotipler ve abortusun ICSI gebeliği olup olmadığı

karşılaştırıldığında, -1306 C>T polimorfizminin heterozigot, diğer iki polimorfizmin normal olduğu durumda ICSI gebeliği olanlarda abortus riski 8,3 kat artmış olarak saptandı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,023$).

Polimorfizmlerin birleşik genotiplerine ikili olarak baktığımızda, -735 C>T polimorfizminin normal, -1306 C>T polimorfizminin heterozigot olduğu durumda abortus riskinin 3,7 kat artmış olduğu gözlemlendi ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,021$).

Tablo-1. *MMP2* -735 C>T, -1306 C>T ve *MMP9* -1562 C>T polimorfizmlerinin abortus ve kontrol gruplarındaki genotip frekansları.

Polimorfizm	Genotip	Grup				p değeri	OR	%95 CI		p değeri
		Abortus		Kontrol				En alt Limit	En üst Limit	
		n	%	n	%					
<i>MMP2</i> -735 C>T	CC	49	61,3	56	56,0	0,774	1,000	-	-	-
	CT	28	35,0	40	40,0		0,857	0,432	1,482	0,845
	TT	3	3,7	4	4,0		0,875	0,183	4,019	0,495
	Toplam	80	100,0	100	100,0					
<i>MMP2</i> -1306 C>T	CC	60	75,0	86	86,0	0,111	1,000	-	-	-
	CT	19	23,8	12	12,0		2,269	1,026	5,022	0,043
	TT	1	1,2	2	2,0		0,717	0,064	8,084	0,788
Toplam	80	100,0	100	100,0						
<i>MMP9</i> -1562 C>T	CC	62	77,5	73	73,0	0,604	0,785	0,395	1,558	0,489
	CT	18	22,5	27	27,0					
	Toplam	80	100,0	100	100,0					

(MMP: Matriks metalloproteinaz; OR: Odd ratio)

Tablo-2. *MMP2* -735 C>T, -1306 C>T ve *MMP9* -1562 C>T polimorfizmlerinin abortus ve kontrol gruplarındaki allel frekansları.

Polimorfizm	Allel	Grup				p değeri	OR	%95 CI	
		Abortus		Kontrol				En alt	En üst
		n	%	n	%				
<i>MMP2</i> -735 C>T	C	126	78,8	152	76,0	0,613	0,854	0,519	1,407
	T	34	21,2	48	24,0				
	Toplam	160	100,0	200	100,0				
<i>MMP2</i> -1306 C>T	C	139	86,9	184	92,0	0,119	1,737	0,874	3,452
	T	21	13,1	16	8,0				
	Toplam	160	100,0	200	100,0				
<i>MMP9</i> -1562 C>T	C	142	88,8	172	86,0	0,526	0,779	0,414	1,466
	T	18	11,2	28	14,0				
	Toplam	160	100,0	200	100,0				

(MMP: Matriks metalloproteinaz; OR: Odd ratio).

Tablo-3. Tüm polimorfizmlerin abortus ve kontrol gruplarında kombine genotip frekansları.

-735 C>T/-1306 C>T/-1562 C>T	Grup				OR	%95 CI		p değeri
	Abortus		Kontrol		OR	En alt limit	En üst limit	
	n	%	n	%				
CC/CC/CC	28	37,3	38	38,0	1,000	-	-	-
CC/CC/CT	7	9,3	12	12,0	0,792	0,276	2,267	0,663
CC/CT/CC	8	10,7	4	4,0	2,714	0,743	9,917	0,131
CC/CT/CT	5	6,7	1	1,0	6,786	0,751	61,353	0,088
CC/TT/CC	1	1,3	1	1,0	1,357	0,081	22,643	0,832
CT/CC/CC	17	22,7	24	24,0	0,961	0,436	2,118	0,922
CT/CC/CT	5	6,7	8	8,0	0,848	0,251	2,871	0,791
CT/CT/CC	0	0,0	4	4,0	-	-	-	-
CT/CT/CT	1	1,3	3	3,0	0,452	0,045	4,581	0,502
CT/TT/CC	0	0,0	1	1,0	-	-	-	-
TT/CC/CC	3	4,0	1	1,0	4,071	0,402	41,232	0,235
TT/CC/CT	0	0,0	3	3,0	-	-	-	-
Total	80	100,0	100	100,0				

(OR: Odd ratio)

TARTIŞMA

Başarılı endometriyal implantasyon için proteolitik süreçlerin sorunsuz ilerlemesiyle başarılı embriyo invazyonu gerekir. Bu aşamalarda görevli olan matriks metalloproteinazlar (MMP'ler) ve plazminojen aktivatörleri, bazal membranın kollajen IV'ünü parçalamada ve maternal dolaşımdaki trofoblastlara nüfuz etmede oldukça önemlidir (5-8). Matriks metalloproteinazlar (MMP'ler), çinko bağımlı endopeptidaz ailesindedir ve jelatinazlar olarak adlandırılan MMP2 ve MMP9, embriyonel implantasyon ve hücre dışı matris (ECM) yeniden organizasyonu için hız sınırlayıcı enzimlerdir (8). Matriks metalloproteinazların aktivasyon ve inhibisyon dengesi değişirse reproduktif problemler ortaya çıkabilir. Çalışmalar, MMP2, MMP9 ve inhibitörlerinin (TIMP'ler) bozulmuş enzim seviyelerinin kısırılık, kendiliğinden düşük (SA) ve idiyopatik tekrarlayan kendiliğinden düşük (IRSA) gibi doğurganlık sorunlarına yol açabileceğini göstermiştir (9, 11, 12).

Nissi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, devam eden gebelikleri olan 129 hastada ve spontan erken düşüğü olan 89 hastada serum MMP9 ekspresyon seviyeleri bakılmıştır. Sonucunda, abortus olan hastalarda MMP9 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.0001$). Elde ettikleri sonuçların ışığında yazarlar, MMP9'un spontan erken düşüklüklerde rol

oynayabileceği konusunda görüş bildirmişlerdir (9). Takip eden yıllarda yapılan bir çalışmada, 30 erken spontan düşük ve 20 istenen düşük örneğinin villus dokularında MMP9 ve TIMP3 mRNA ekspresyonları incelenmiş; kendiliğinden düşük yapan grubun MMP9 mRNA ifade düzeyi ve MMP9/TIMP3 mRNA oranı diğer gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0.01$) (10). Bunun dışında, Chen ve arkadaşları, infertil kadınlarda MMP2 ve MMP9 aktivasyonunun fertil kadınlara göre daha yüksek olması nedeniyle MMP aktivitesinin endometriyal implantasyon için biyobelirteç olabileceğini göstermiştir (12).

Bazı fonksiyonel polimorfizmler enzim seviyelerini değiştirebilir. Örneğin MMP2 -735 C>T, MMP2 -1306 C>T ve MMP9 -1562 C>T polimorfizmleri genlerin promotör bölgelerinde yer alan, fonksiyonel oldukları bilinen polimorfizmlerdir. Bu polimorfizmlerin mutant genotipleri nedeniyle, işlevsiz MMP2 ve MMP9 proteinleri oluşabilir ve işlevi etkilenen proteinler kusurlu endometrial implantasyona yol açabilir.

Bu çalışmada, spontan abortus örnekleri ve sağlıklı kontroller arasında MMP2 -735 C>T, MMP2 -1306 C>T ve MMP9 -1562 C>T polimorfizmlerinin genotipik farklılıklarını belirlemeyi ve mutant genotiplerin abortus etiyojisi ile ilişkisi olup olmadığını saptamayı amaçladık. Çalışmamızın güçlü yanlarından biri doğrudan abortus örneklerinden bu

polimorfizmlerin genotiplerini araştıran ilk çalışma olmasdır.

Pereza ve arkadařları, idiyopatik tekrarlayan spontan dūřuk (IRSA) olgularında beř MMP gen promotör bōlge polimorfizmini (MMP1 -1607 1G/2G, MMP2 -735 C>T, MMP2 -1306 C>T, MMP3 -1612 5A/6A ve MMP9 -1562 C>T) analiz etmiřler ve en az ũc tekrarlayan dūřuk yapmıř 149 çift ve 149 fertil çift arasında MMP 2 -735 CT ve MMP9 -1562 CC genotip frekansları istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuřtur. Sonuç olarak arařtırmacılar MMP2 -735 C>T ve MMP9 -1562 C>T polimorfizmlerinin IRSA oluřumu ile iliřkili olabileceđini belirtmiřlerdir (11).

Li ve arkadařları, 129 tekrarlayan spontan dūřuk (RSA) vakasında ve 116 kontrolde MMP2 ve MMP9 promotör bōlge polimorfizmlerini incelemiřler ve sonuçlara gōre, MMP2 geni rs243865 (-1306 C>T) polimorfizminin CT genotipi ve T aleli, RSA riskinin artmasıyla anlamlı řekilde iliřkili bulunmuřtur. Ek olarak, MMP9 geninin rs3918242 (-1562 C>T) polimorfizmi RSA olgularında istatistiksel olarak daha yōksek saptanmıřtır. Sonuç olarak yazarlar, MMP2 rs243865 ve MMP9 rs3918242 polimorfizmlerinin in popōlasyonundaki RSA vakaları ile önemli ölçūde iliřkili olduđunu belirtmiřlerdir (13).

Ramu ve arkadaşlarının bulgularına gōre, IRSA çiftleri ile kontrol grubu arasında MMP2 -1306 C>T ve MMP9 -1562 C>T polimorfizmlerinin genotipleri açısından aksine bir fark bulunmamıştır (14). Çalışma az sayıda vaka (35 IRSA ifti) ve kontrol (35 fertil çift) grubunu içerdiğinden, vaka sayısının fazla olmasının sonuçları değiştirebileceğinden bahsedilmiştir.

Çalışmamızda, 80 SA örneği ve 100 sağlıklı kontrolü MMP2 -735 C>T, -1306 C>T ve MMP9 -1562 C>T polimorfizmleri açısından inceledik.

Abortus örnekleri ve kontrol grubu arasında ũc polimorfizmin genotipleri açısından anlamlı bir fark bulunmazken, MMP2 -1306 CT genotipi SA grubunda kontrole gōre 2,2 kat daha fazlaydı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgumuz, literatūrde tekrarlayan SA ve MMP polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi içeren çalışmalardaki verilerden MMP2 -1306 C>T polimorfizminin SA ile ilişkili olabileceğini desteklemektedir. Ayrıca, iki MMP2 gen polimorfizmi için yapılan kombine genotip analizlerine gōre SA örneklerinde MMP2 -735 CC ve MMP2 -1306 CT genotiplerinin birlikteliği kontrol grubuna gōre 3,7 kat daha fazlaydı ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu veri, literatūr verilerine paralel olarak, MMP2 -1306 C>T polimorfizminin abortus mekanizması üzerindeki etkisine işaret ediyor olabilir.

Gremlich ve arkadaşlarının in utero bōyüme geriliği (IUGR) olan 44 fetūs ve 98 sağlıklı fetüste yaptığı araştırmada, MMP2 -1306 C>T, MMP9 -1592 C>T ve MMP9 CA tekrar polimorfizmleri araştırılmış ve MMP2 -1306 C>T polimorfizmi IUGR'li olgular ile kontrol grubu arasında anlamlı olarak farklı bulunmuştur (15).

SONUÇ

Çalışmamızda, 80 SA'nın 12'si (%15) abortus destekli ũreme tekniği (YÜT) gebeliği ile sonuçlanmıştır ve MMP2 -735 CC, MMP2 -1306 CT ve MMP9 -1562 CC genotiplerinin birlikteliği bu grupta 8,3 kat daha fazla bulunmuştur. Bu bulgu MMP dōzeylerinin hem infertilite hem de SA üzerindeki önemini gōsteriyor olabilir.

MMP2 ve MMP9 genlerindeki fonksiyonel polimorfizmlerden MMP2 -1306 C>T polimorfizmi spontan abortuslar üzerinde daha fazla etki gōsteriyor olabilir.

ıkar atışması: Yazarlar, bu çalışma ile ilgili çıkar atışması bildirmemiştir.

Kaynaklar

1. Quenby S, Gallos ID, Dhillon-Smith RK, Podeseck M, Stephenson MD, Fisher J, Brosens JJ, ve ark. Miscarriage matters: the epidemiological, physical, psychological, and economic costs of early pregnancy loss. *Lancet*. 2021; 397 (10285): 1658-67.
2. Committee on Practice Bulletins—Gynecology. The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice Bulletin no. 150. Early pregnancy loss. *Obstet Gynecol*. 2015 May;125(5):1258-67.
3. Muter J, Lynch VJ, McCoy RC, Brosens JJ. Human embryo implantation. *Development*. 2023; 150 (10): dev201507.
4. Huang HY. The cytokine network during embryo implantation. *Chang Gung Med J*. 2006; 29 (1): 25-36.
5. Knapinska A, Fields GB. Chemical biology for understanding matrix metalloproteinase function. *ChemBiochem* 2012; 13 (14): 2002-20.

6. Hisamatsu Y, Murata H, Tsubokura H, Hashimoto Y, Kitada M, Tanaka S, Okada H. Matrix Metalloproteinases in Human Decidualized Endometrial Stromal Cells. *Curr Issues Mol Biol* 2021 ;43 (3): 2111-23.
7. Sharma S, Godbole G, Modi D. Decidual Control of Trophoblast Invasion. *Am J Reprod Immunol* 2016; 75 (3): 341-50.
8. Yılmaz F, Tekmen I. İmplantasyon Sürecinde Embriyo, Endometriyum Farklanması ve Moleküler Yolaklar. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2019; 39 (2): 212-20.
9. Nissi R, Talvensaari-Mattila A, Kotila V, Niinimäki M, Järvelä I, Turpeenniemi-Hujanen T. Circulating matrix metalloproteinase MMP-9 and MMP-2/TIMP-2 complex are associated with spontaneous early pregnancy failure. *Reprod Biol Endocrinol* 2013; 11: 2.
10. Jiang G, Qi Y. Detection of MMP-9 and TIMP-3 mRNA expression in the villi of patients undergoing early spontaneous abortion: A report of 30 cases. *Exp Ther Med* 2015; 9 (5): 1939-43.
11. Perez N, Ostojić S, Volk M, Kapović M, Peterlin B. Matrix metalloproteinases 1, 2, 3 and 9 functional single-nucleotide polymorphisms in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Reprod BioMed Online* 2012; 24 (5): 567–75.
12. Chen J, Khalil RA. Matrix metalloproteinases in normal pregnancy and preeclampsia. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017; 148: 87-165.
13. Li L, Liu J, Qin S, Li R. The association of polymorphisms in promoter region of MMP2 and MMP9 with recurrent spontaneous abortion risk in Chinese population. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (40): e12561.
14. Ramu D, Venkatesan V, Paul SFD, Koshy T. Genetic variation in matrix metalloproteinase MMP2 and MMP9 as a risk factor for idiopathic recurrent spontaneous abortions in an Indian population. *J Assist Reprod Genet.* 2017; 34 (7): 945-9.
15. Gremlich S, Nguyen D, Reymondin D, Hohlfeld P, Vial Y, Witkin SS, Gerber S. Fetal MMP2/MMP9 polymorphisms and intrauterine growth restriction risk. *Journal of Reproductive Immunology*, 2007, 23:143–51.