

MTHFR 677 C>T Polimorfizmi ile ilintili olduğu düşünülen hastalıklara dair Türk popülasyonundaki çalışmalar

The studies about diseases concerning with contemplated MTHFR 677 C>T polymorphism

Müzeyyen İzmirli¹, Özgür Aldemir², Bülent Gögebakan¹, Davut Alptekin³

ÖZET

5,10-Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) folik asit metabolizması için en önemli enzimlerden biridir. Bu proteinin geni 1 numaralı kromozomun kısa kolunda (1p36.3) haritalanmıştır. MTHFR enzimi, folik asit, nükleotid sentezi (DNA, RNA) gibi pek çok reaksiyonu içeren hücre metabolizmasında, kilit rol oynar. Polimorfizmler etnik kökene ve ırklara göre farklılık gösteren ve biyoçeşitlilikte rol oynayan bir faktördür. MTHFR 677 C>T polimorfizmi enzim aktivitesini azaltan bir polimorfizmdir. Çalışmanın amacı, Türkiye’de MTHFR C677T polimorfizmi ile ilgili olan çalışmaları derlemektir. Bu nedenle, Türkiye’de yapılmış MTHFR 677 C>T polimorfizmi ile ilgili PUBMED, Türk Biyokimya ve Klinik & Deneysel Araştırmalar dergisinde yayınlanmış bütün çalışmalar derlenmiştir. Araştırma yapılırken “MTHFR”, “Türk popülasyonu: Turkish population”, “677 C>T” “polimorfizm: polymorphism” anahtar kelimeleri kullanılmıştır. Bu çalışmalar, belli başlı hastalık gruplarına göre sınıflandırılmış ve tablolar halinde okuyucunun değerlendirmesine sunulmuştur.

Anahtar kelimeler: MTHFR, Türk popülasyonu, 677 C>T polimorfizmi

GİRİŞ

MTHFR enzimi, MTHF’in THF’a dönüşümünü katalize eden enzimdir. Bu reaksiyonun bulunduğu nokta, DNA metilasyonu, folik asit, homosistein ve nükleotid sentezini etkileyen kavşak bir noktadır. Bu yüzden ilgili metabolik yolları da etkilemekte ve bu mekanizmalar ile ilgili olan yollara da etki etmektedir [1]. DNA metilasyonu, epigenetik mekanizmalardan olup, gen ekspresyonunun dü-

ABSTRACT

5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is one of the most important enzymes for folic acid metabolism. This protein's gene is mapped on chromosome 1, which is located at the end of the short arm (1p36.3). MTHFR enzyme plays a key role in cell metabolism including folic acid and nucleotide synthesis (DNA, RNA). Polymorphism is also a factor in biodiversity, and is different according to ethnic heritage and racial. The 677 C>T is also MTHFR polymorphisms that decrease MTHFR enzyme activity. The aim of this study is to compile studies are associated with MTHFR C677T polymorphism. PUBMED, Turk Biochemistry and Journal of Clinical & Experimental Investigations were searched to develop an investigatory pursuit strategy. MTHFR, Turkish population, 677 C>T and polymorphisms were key words including “MTHFR”, “Türk popülasyonu: Turkish population”, “677 C>T” “polimorfizm: polymorphism” used to focus the search. The literature review included all published relevant Turkish population and MTHFR polymorphisms for that all of study. The data of selected polymorphism for Turkish population was listed in tables for easy access and retrieval.

Key words: MTHFR, Turkish population, 677 C>T polymorphism

zenlenmesinde hayati önem taşıyan bir işlemdir. Burada, DNA üzerindeki CpG adalarındaki sitozinin 5’ ucuna bir metil grubu takılır ve bu işlem gen ekspresyonunun kontrol edilmesi ya da susturulmasında görev yapar. Bu yolakta metil vericisi olarak normal memeli hücrelerinde önemli bir vitamin olan folik asit kullanılır. Folik asit çok önemli bir kavşak noktasında bulunmakta ve burada MTHFR, metionin, SAM ve DNA sentezi arasındaki dengeyi sağlamaktadır [2].

¹ Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., Hatay, Türkiye

² Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD., Hatay, Türkiye

³ Çukurova Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD., Adana, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Müzeyyen İzmirli,

Mustafa Kemal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, 31034, Hatay, Türkiye Email: muzeyyenizmirli@gmail.com

Geliş Tarihi / Received: 06.12.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 09.01.2014

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2014, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

MTHFR enzimini kodlayan gen 1p36.3 de haritalanmıştır. İlk kez insan MTHFR cDNA’sı 1994’te izole edilmiş ve cDNA sekansının yaklaşık 2.2 kb büyüklüğünde olduğu ve 11 ekzon içerdiği saptanmıştır [3]. Bu genin ürünü olan MTHFR enzimi, katalitik aktivitesi olan, 77 kD ağırlığında 656 aminoasitten oluşan bir proteindir ve yukarıda bahsettiğimiz yolaklarda görev yapmaktadır. Yapılan çalışmalar neticesinde, MTHFR’nin farklı varyantlarının olduğu tespit edilmiş ve bunlardan enzim aktivitesini en çok etkileyen polimorfizmlerin 677 C>T, 1298 A>C, 1059 T>C, 1317 T>C, 1793 G>A olduğu bildirilmiştir. Bu varyantlardan en çok çalışılmış olanı ve enzim aktivitesini en fazla etkileyen 677 C>T polimorfizmidir [4].

MTHFR 677 C>T polimorfizmi, genin 4. ekzonuna yerleşmiştir ve 222. kodondaki alaninin valine dönüşümüne neden olur. Bu bölge enzimin amino terminal katalitik bölgesini oluşturur ve tam da bu bölgeye MTHFR’nin kofaktörü olan flavin adenin dinükleotid (FAD) bağlanır. Bu bölgede normalde olması gereken alanin, bölgenin fiçı benzeri bir yapı oluşturmasını sağlamaktadır. Ancak, 677 C>T polimorfizmi sonucunda bu bölgede normalde olması gereken alanin aminoasiti yerine valin aminoasitinin geçmesi fiçı benzeri yapının olması gerektiği gibi olmadığı için FAD’ın enzime bağlanmasını etkilemekte ve MTHFR enzim aktivitesinin %55-65 arasında daha az olmasına neden olmaktadır. Aslında alanin ve valin amino asit gruplarının her ikisi de hidrofobik ve non polar aminoasitlerdir. Fakat, valin alaninden bir metil grubu fazla taşımaktadır ve hidropati indeksi (amino asitlerin hidrofobik olma eğilimini gösteren indeks) alaninden daha fazladır. Bu durum neticesinde ise reaksiyon ürünü olan 5,10-MTHF oluşamamakta, yolakta 5-MTHF’nin birikmesine, bu da homosistein birikmesine neden olmaktadır [5].

Sonuç olarak homosistein oluşumu, nükleotid sentezi (DNA ve RNA biyosentezi) ve metilasyon reaksiyonunun bulunduğu bir kaskatın kavşak noktasında bulunan MTHFR enzimi, stratejik bir noktada bulunmaktadır. Bu yüzdendir ki MTHFR enzim aktivitesinin azalması, çeşitli metabolik sorunlar ve klinik problemler ortaya çıkarmaktadır [6]. Bu durum ile ilişkili bulunan hastalıklar; kardiyovasküler hastalıklar, nörovasküler hastalıklar, kanser türleri, migren tipleri, şizofreni, preeklampsi, plasental yırtık ve spontan abortus gibi gebelik komplikasyon-

ları, nöral tüp defektleri, yarık damak, Down sendromu ve konjenital kalp defektleri gibi doğumsal anomaliler olarak sayılabilir [7-14].

Genetik polimorfizmler etnik farklılıklardan etkilenmekte ve bu yüzden popülasyondan popülasyona görülme sıklığı değişmektedir. MTHFR’nin önemi ve bu enzimin aktivitesine en çok etki eden polimorfizm 677 C>T olduğundan, bu derlemede biz, 677 C >T polimorfizminin Türkiye’de yapılan, PUBMED taramasında çıkan, Türk Biyokimya dergisinde ve Klinik & Deneysel Araştırmalar dergisinde yayınlanan bütün çalışmaları topladık. Çalışılmış olan bütün hastalık grupları için bu güne kadar olan bütün çalışmalar derlenmiştir ve Türkiye popülasyonunda yapılmış bütün çalışmaları içeren ilk derleme özelliğini taşımaktadır.

YÖNTEMLER

Bu çalışmada, PUBMED arama motoruna, Türk Biyokimya ve Klinik & Deneysel Araştırmalar dergisinin makale tarama bölümlerine “MTHFR”, “677 C>T polymorphism: 677 C>T polimorfizmi” ve “Turkish population: Türk popülasyonu” anahtar kelimeleri yazıldığında çıkan bütün çalışmalar kayıt edilmiştir. Bunun için bir zaman aralığı belirlenmemiş, şu ana kadar olan bütün çalışmalar derlemeye dâhil edilmiştir. Derlenen çalışmalar Türkiye’nin 7 coğrafik bölgesine göre gruplandırılmış ve çalışmalarda bulunan istatistiksel p değerleri de not edilmiştir. Çalışmaların total değerlendirmesi istatistiksel olarak bizim tarafımızdan yapılmamış olup, okuyucunun değerlendirmesine bırakılmıştır.

BULGULAR

Bu derlemede Türkiye’nin Marmara, Ege, Akdeniz, İç Anadolu, Karadeniz, Doğu Anadolu ve Güneydoğu Anadolu olmak üzere bütün coğrafi bölgelerinde MTHFR 677 C>T gen polimorfizmi ile ilgili olan 144 çalışma toplanmıştır. Çalışmalarda p değerinin 0,05’ten küçük ya da büyük olmasına göre istatistiksel olarak anlamlı ya da anlamsız olarak değerlendirilmiş ve bölgelerdeki hastalık gruplarında bulunan sonuçlar gösterilmiştir (Tablo 1-7). Çalışmalardaki istatistiksel değerlendirme hasta ve kontrol grupları arasında gerçekleştirilmiş ve MTHFR 677 C>T polimorfizminin hastalığa yatkınlığı oluşturup oluşturmadığı değerlendirilmiştir. Yalnızca genel tarama amaçlı yapılmış olan 3 yayında çalışma, hastaneye

Tablo 1. MTHFR 677 C>T polimorfizmi ve Marmara bölgesindeki çalışmalar

Hastalık Grupları	Çalışıldıkları Şehirler	Hastalık Adı	İstatistiksel Değerlendirme
Kanser	Çanakkale [15]	Tiroid Kanseri	p<0,05
	Kocaeli [16]	Meme kanseri	p<0,05
	İstanbul [17]	Meme kanseri	p<0,05
	İstanbul [18]	Prostat kanseri	p<0,05
	İstanbul [19]	Kondrosarkoma	p>0,05
	İstanbul [20]	Mide ve kolorektal kanseri	p>0,05
	İstanbul [21]	Meningioma, glioma	p>0,05
	İstanbul [22]	Lösemi	p>0,05
	İstanbul [23]	Meme kanseri	p>0,05
	Kocaeli [24]	Sporadik amitropik lateral siklerosis	p<0,05
Kardiyo	İstanbul [25]	Koroner arter hastalığı	p<0,05
	İstanbul [26]	Sol ventriküler hipertrofi	p<0,05
	Bolu [27]	Tromboemboli	p<0,05
Vasküler	Kocaeli [28]	Serebral enfarkt	p<0,05
Hastalıklar	İstanbul [29]	Koroner arter hastalığı	p>0,05
	İstanbul [30]	Koroner arter hastalığı	p>0,05
	İstanbul [31]	Tromboz	p>0,05
	İstanbul [32]	Diyabetik koroner arter hastalığı	p>0,05
	İstanbul [33]	Koroner arter hastalığı	p>0,05
	İstanbul [34]	Tekrarlayan düşükler	p<0,05
Kadın	İstanbul [35]	Preeklampsi	p<0,05
Doğum	İstanbul [35]	Preeklampsi	p<0,05
Hastalıkları	Çanakkale [36]	Tekrarlayan düşükler	p>0,05
İnflamatuvar	İstanbul [37]	Lemfoproliferatif hastalık	p<0,05
Hastalıklar	İstanbul [38]	Henoch Schonlein Purpura	p>0,05
Kan Hastalıkları	İstanbul [39]	Hemofili	p>0,05
	Kocaeli [40]	Dikkat eksikliği, hiperaktivite	p>0,05
Diğer	Çanakkale [41]	Diyabetik nefropati	p<0,05
	Çanakkale [42]	Hipertansiyon	p<0,05
	Kocaeli [43]	Şizofreni	p<0,05
	Kocaeli [44]	Şizofreni	p<0,05
	İstanbul [45]	Renal allograft	p<0,05
	İstanbul [46]	Migren	p<0,05
	Düzce [47]	Migren	p<0,05
	Kocaeli [48]	Esansiyel tremor	p<0,05
	İstanbul [49]	Bipolar	p>0,05
	Kocaeli [50]	Nonalkolik steatohepatit	p>0,05
	Bursa [51]	Genel tarama	p>0,05
	Kocaeli [52]	Genel tarama	p>0,05

herhangi bir nedenle başvuru yapan kişiler ile gerçekleştirilmiş ve bu çalışmalarda allel frekansları değerlendirilmiştir. Hastalıklar kanser, Kardiyovasküler hastalıklar (KVH: Kalp ve damar ile ilgili olan bütün hastalıklar serebral damarlar dâhil), Kadın Doğum hastalıkları (KDH), İnflamatuvar hastalıklar, kan hastalıkları ve diğer olarak gruplandırılmıştır.

Marmara bölgesinde yapılan çalışmalar Tablo 1’de gösterilmiştir. Buna göre, bu bölgede MTHFR 677 C>T polimorfizmi ile ilgili yapılan 38 çalışma vardır. Bunlardan 9 tanesi kanser 10 tanesi KVH 3 tanesi KDH 2 tanesi inflamatuvar hastalıklar ile 1 tanesi kan hastalıkları geri kalan da diğer tip hastalıklar ile ilgili bulunmuştur.

Tablo 2’de gösterildiği gibi Ege bölgesinde MTHFR 677 C>T polimorfizmi ile ilgili 18 çalışma vardır. Bunlardan 1’i kanser, 6’sı KVH, 4’ü KDH, 1’i inflamatuvar, 1’i kan hastalığı, 1’i doğumsal anomali geri kalanı da diğer gruptaki hastalıklar ile ilgili çalışmalardır.

MTHFR 677 C>T polimorfizmi için, Akdeniz bölgesinde 1 kanser, 4 KVH, 1 KDH, 2 inflamatuvar, 1 kan ve 1 diğer hastalık grubundan olmak üzere 10 çalışma mevcuttur (Tablo 3).

İç Anadolu bölgesinde MTHFR 677 C>T polimorfizmi ile ilgili 63 çalışma vardır. Bunlardan 11 tanesi kanser 19 tanesi KVH 5 tanesi KDH 7 tanesi inflamatuvar hastalıklar 8 tanesi doğumsal anomaliler ile geri kalanı da diğer gruptan hastalıklar ile ilgili yapılan çalışmalardır (Tablo 4).

Tablo 5’te gösterildiği gibi, MTHFR 677 C>T polimorfizmi üzerine Karadeniz bölgesinde toplam 6 çalışma vardır. Bunlardan 4 tanesi KVH üzerine olup 1 tanesi inflamatuvar hastalıklar, geri kalan 1 tanesinde diğer grup olarak gruplandırılmış hastalıklar üzerinedir.

Doğu Anadolu bölgesinde 3’ü KVH, 2’si KDH, 1 inflamatuvar, 1 de kan hastalığı olmak üzere MTHFR 677 C>T polimorfizmi ile ilgili yapılan toplam 7 çalışma vardır (Tablo 6).

Son olarak Güneydoğu Anadolu bölgesinde, MTHFR 677 C>T polimorfizmi ile ilgili olarak, yapılan çalışmalar tablo 7’de gösterilmiş olup, 2 tanedir. Bunlardan birisi inflamatuvar hastalık grubu ile ilgili olup ikinci çalışma dikkat eksikliği ve hiperaktivite hastaları ile yapılmış ve diğer grup altında sınıflandırılmıştır.

Tablo 2. MTHFR 677 C>T polimorfizmi ve Ege bölgesindeki çalışmalar

Hastalık Grupları	Çalışıldıkları Şehirler	Hastalık Adı	İstatistiksel Değerlendirme
Kanser	İzmir [53]	Akut lenfoblastik lösemi, Non-Hodkin Lenfoma	p<0,05
	Manisa [54]	Serebral venöz trombofilii	p<0,05
Kardiyo	İzmir [55]	Ateroskleroz	p>0,05
Vasküler Hastalıklar	Manisa [56]	Non diyabetik koroner arter hastalığı	
	Aydın [57]	Serebral enfarkt	p>0,05
	Manisa [58]	Tromboemboli	p>0,05
	Afyon [59]	Miyokardial enfarkt	p>0,05
Kadın	Burdur [60]	Tekrarlayan düşüklerde kalıtsal trombofilii	p>0,05
Doğum Hastalıkları	İzmir [61]	Polikistik over	p<0,05
	İzmir [62]	Tekrarlayan düşükler	p>0,05
	İzmir [63]	Tekrarlayan düşükler	
İnflamatuvar Hastalıklar	Aydın [64]	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	p>0,05
Kan Hastalıkları	Afyon [65]	B12 eksikliği	p<0,05
Doğumsal Anomaliler	Afyon [66]	Nöral tüp defekti	p>0,05
	Manisa [67]	Vitiligo	p>0,05
	Denizli [68]	Sağlıklı	p>0,05
Diğer	İzmir [69]	Tip II Diyabet	p<0,05
	İzmir [70]	Vasküler osteonekroz, renal allegraft	p>0,05

Tablo 3. MTHFR 677 C>T polimorfizmi ve Akdeniz bölgesindeki çalışmalar

Hastalık Grupları	Çalışıldıkları Şehirler	Hastalık Adı	İstatistiksel Değerlendirme
Kanser	Adana [71]	Mesane kanseri	p<0,05
Kardiyo	Antalya [72]	Kalıtsal tromboemboli	p>0,05
Vasküler	Adana [73]	Ateroskleroz	p>0,05
Hastalıklar	Adana [74]	Venöz tromboemboli	p>0,05
	Adana [75]	Koroner arter hastalığı	p<0,05
Kadın Doğum Hastalıkları	Adana [76]	Gebe kadınlarda konjenital trombofili	p>0,05
İnflamatuvar Hastalıklar	Antalya [77]	Lemfoproliferatif hastalık	p<0,05
	Adana [78]	Behçet hastalığı	p>0,05
Kan Hastalıkları	Isparta [79]	Beta Talasemi	p<0,05
Diğer	Adana [80]	Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı	p>0,05

Tablo 4. MTHFR 677 C>T polimorfizmi ve İç Anadolu bölgesindeki çalışmalar

Çalışıldıkları Şehirler	Hastalık Adı	İstatistiksel Değerlendirme
Sivas [81]	Meme kanseri	p<0,05
Kayseri [82]	Kanser	p<0,05
Ankara [83]	Ösafagus kanseri	p>0,05
Kayseri [84]	Akut lenfoblastik lösemi	p>0,05
Sivas [85]	Akciğer kanseri	p>0,05
Sivas [86]	Akciğer kanseri	p<0,05
Sivas [87]	Akciğer kanseri	p<0,05
Eskişehir [88]	Prostat kanseri	p>0,05
Ankara [89]	Kanser	p>0,05
Ankara [90]	Çocuklarda akut lösemi	p<0,05
Ankara [91]	Meme kanseri	p>0,05
Ankara [92]	Aterosklerosisli hastalarda anklosing spondilit	p>0,05
Sivas [93]	Venöz tromboz	p<0,05
Ankara [94]	Venöz tromboz ve pulmener emboli	p<0,05
Ankara [95]	Arteriyel tromboz	p>0,05
Ankara [96]	Çocukluk çağı trombozu	p<0,05
Ankara [97]	Pulmener tromboemboli	p<0,05
Ankara [98]	Tromboz	p<0,05
Ankara [99]	Çocukluk çağı serebral tromboz	p<0,05
Ankara [100]	İntrauterin iliofemoral arter trombozu	p>0,05
Eskişehir [101]	Akut strok	p>0,05
Ankara [102]	Vasküler akses tromboz	p>0,05
Ankara [103]	Pediyatrik strok	p>0,05
Ankara [104]	Prematür miyokardial infarkt	p<0,05

Tablo 4’ün devamı

Ankara [105]	Çocukluk çağı serebral trombozu	p<0,05
Ankara [106]	Derin ven trombozu	p>0,05
Ankara [107]	Pediyatrik serebral infarkt	p>0,05
Ankara [108]	Koroner arter hastalığı	p>0,05
Ankara [109]	Portal ven trombozu	p>0,05
Eskişehir [110]	Serebral sinovenöz tromboemboli	
Ankara [111]	Polikistik over	p<0,05
Ankara [112]	Protem labor	p>0,05
Ankara [113]	Down sendromu için maternal risk	p>0,05
Sivas [114]	Tekrarlayan düşüklükler	p<0,05
Ankara [115]	Tekrarlayan düşüklükler	p<0,05
Tokat [116]	Osteoartrit	p<0,05
Tokat [117]	Romatoid artrit	p<0,05
Ankara [118]	Romatoid artrit	p>0,05
Kayseri [119]	Behçet hastalığı	p<0,05
Ankara [120]	Behçet hastalığı	p>0,05
Ankara [121]	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	p>0,05
Tokat [122]	Osteoartrit	
Konya [123]	Spina bifida	p>0,05
Ankara [124]	Nonsendromik kleft lip ve palat	
Ankara [125]	Nöral tüp defekti	
Ankara [126]	Nöral tüp defekti	
Ankara [127]	Maternal trombofilik mutasyon	
Ankara [128]	Nöral tüp defekti	p>0,05
Ankara [129]	Kalp defekti	
Ankara [130]	Çocuklarda konjenital kardiyak cerrahi	p>0,05
Tokat [131]	Aft, oral ülser	
Konya [132]	Obstriktiv uyku apnesi	p>0,05
Ankara [133]	Hiperhomosisteinemia	
Ankara [134]	Pseudoexfoliation	p>0,05
Ankara [135]	Tip II diyabet	
Eskişehir [136]	Çocuklarda tip I diyabet	
Eskişehir [137]	Hipertansiyon, antifosfolipid sendromu	
Ankara [138]	Ani işitme kaybı	
Ankara [139]	Epilepsi	p>0,05
Tokat [140]	Diabetik retinopati	
Tokat [141]	Saçkıran	
Ankara [142]	Genel Tarama	p>0,05
Sivas [41]	Hipertansiyon	

Tablo 5. MTHFR 677 C>T polimorfizmi ve Karadeniz bölgesindeki çalışmalar

Hastalık Grupları	Çalışıldıkları Şehirler	Hastalık Adı	İstatistiksel Değerlendirme
Kardiyo	Trabzon [143]	Miyokardial enfarkt	p<0,05
Vasküler	Trabzon [144]	Mezenterik iskemi	p<0,05
Hastalıklar	Trabzon [145]	İskemik strok	p>0,05
	Trabzon [146]	Sol ventriküler tromboz	p>0,05
İnflamatuvar Hastalıklar	Samsun [147]	Behçet hastalığı	p<0,05
Diğer	Zonguldak [148]	B12 ve homosistein seviyesi	p>0,05

Tablo 6. MTHFR 677 C>T polimorfizmi ve Doğu Anadolu bölgesindeki çalışmalar

Hastalık Grupları	Çalışıldıkları Şehirler	Hastalık Adı	İstatistiksel Değerlendirme
Kardiyo	Elazığ [149]	Hipertansiyonlu koroner arter hastalığı	p<0,05
Vasküler	Erzurum [150]	İskemik strok	p>0,05
Hastalıklar	Diyarbakır [151]	Akut miyokardial enfarkt	p>0,05
Kadın Doğum	Diyarbakır [152]	Sheehan sendromu	p<0,05
Hastalıkları	Diyarbakır [153]	Preeklampsi	p>0,05
İnflamatuvar Hastalıklar	Diyarbakır [154]	İnflamatuvar bağırsak hastalığı	p>0,05
Kan Hastalıkları	Diyarbakır [155]	Doğal antikoagulant eksikliği	p<0,05

Tablo 7. MTHFR 677 C>T polimorfizmi ve Güneydoğu Anadolu bölgesindeki çalışmalar

Hastalık Grupları	Çalışıldıkları Şehirler	Hastalık Adı	İstatistiksel Değerlendirme
İnflamatuvar Hastalıklar	Gaziantep [156]	Çocukluk çağı membranöz glomerulonefrit	p<0,05
Diğer	Gaziantep [157]	Dikkat eksikliği, hiperaktivite	p>0,05

TARTIŞMA

MTHFR enzimi folik asit döngüsünü ve homosistein düzeyini etkileyen bir enzim olmasından dolayı onu kodlayan gende bulunan ve gen ürününe etki eden polimorfizmler tüm dünyada önemsenmiş ve çok çalışılmış bir konudur. Zira polimorfizm, ırka ve etnik kökene göre farklı etkiler gösteren yani kişisel farklılıkların ortaya çıkmasına neden olan bir faktördür [158]. Bu konu üzerinde folik asit metabolizmasının ve homosistein düzeyinin etkilediği ya da etkilendiği pek çok hastalık grubu ile çalışmalar yapılmış olup bizim ülkemizde de bu çalışmalara önem verilmiştir. Biz de bu yüzden Türkiye'nin farklı coğrafik bölgelerinde farklı hastalık grupları ile ilgili olarak MTHFR 677 C>T polimorfizmini araştıran çalışmaları toplayarak okuyucuya bir arada sunmayı amaçladık. Çalışma, MTHFR 677 C>T

allel sıklığının belirlenmesinden ziyade, hangi bölgede hangi hastalıkların çalışıldığının belirlenmesine yöneliktir.

Tablolarda da görüldüğü gibi, farklı hastalıklar ülkemizin farklı bölgelerinde çalışılmıştır. Fakat her bölgede her hastalıkta MTHFR 677 C>T polimorfizm çalışması yapılmamıştır. Çalışmalardaki istatistiksel değerlendirmede hasta ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırılmıştır. Aynı bölge içerisinde hatta aynı şehir örnekleme içerisinde aynı hastalığı taşıyan vakalar ile yapılan çalışmalarda bile farklı sonuçların çıktığı gözlenmektedir. Bunlara örnek olarak İstanbul'da yapılmış olan meme kanseri, Sivas'ta yapılmış olan akciğer kanseri çalışmaları verilebilir.

Polimorfizmler dünyada ırklara ve etnik topluluklara göre değişiklik gösterdiğinden [159], bu

konu ile ilgili olarak alınması gereken daha çok yol vardır. Diğer taraftan özellikle bizim ülkemiz için bu çalışmalarda en büyük handikap, kırsal alandan kente, doğudan batıya doğru olan göçtür. Bu durum çalışma popülasyonunun karışmasına neden olmaktadır. Türk popülasyonu için MTHFR 677 C>T polimorfizminin hastalıklar ile ilintisine dair yapılmış tüm çalışmalara dikkat edilecek olursa, bu çalışmaların üniversite hastanelerinin olduğu büyük yerleşim merkezlerinde olduğu görülmektedir. Bu çalışmalarda Türk popülasyonunun üniteleri olarak niteleyebileceğimiz şehir örneklemeleri temelinde yürütülmüştür.

Sonuç olarak, bu çalışma DNA tamir mekanizması ve homosistein düzeyi ile ilişkili olan folik asit metabolizmasında önemli rolü olan MTHFR’nin geni üzerindeki 677 C>T polimorfizmi için, Türkiye’deki popülasyonlarda çalışılmış bütün çalışmaları toplamayı ve Türkiye için bahsedilen polimorfizmin durumunun belirlenmesi için düzenlenmiştir. Fakat Türk popülasyonu için MTHFR 677 C>T polimorfizminin hastalıklara etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için vaka sayısının belirlenmesinde güç analizlerinin (power analizi) yapılması gerekmektedir. Diğer taraftan bütün şehir örneklemelerindeki genotip frekanslarının da bir istatistikçi tarafından belirlenmesi ülkemizdeki MTHFR geni ilintili hastalıklar için risk haritasının oluşturulmasında önemli bir yer tutacaktır. Bir diğer nokta ise, çalışma için kullanılan hasta ve kontrol grubunun kullandıkları ilaç spektrumlarının belirlenmesi ve kişilerin ilaca olan yanıtının çalışılan polimorfizmden etkilenip etkilenmediğinin araştırılmasıdır.

KAYNAKLAR

- Schwann B, Rozen R. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: clinical consequences. *Am J Pharmacogenomics* 2001;1:189-201.
- İzmirli M, Tufan T, Alptekin D. DNA metilasyonu. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2012;21:274-282.
- Goyette P, Pai A, Milos R, et al. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mamm Genome* 1998;9:571-582.
- Goyette P, Rozen R. The thermolabile variant 677C>T can further reduce activity when expressed in cis with severe mutations for human methylenetetrahydrofolate reductase. *Hum Mutat* 2000;16:132-138.
- Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, et al. Total homocysteine in plasma or serum: methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-1779.
- Yang QH, Botto LD, Gallagher M, et al. Prevalence and effects of gene-gene and gene-nutrient interactions on serum folate and serum total homocysteine concentrations in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey DNA Bank. *Am J Clin Nutr* 2008;88:232-246.
- Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-1057.
- Ozarda Y, Sucu DK, Hizli B, Aslan D. Rate of T alleles and TT genotype at MTHFR 677C>T locus or C alleles and CC genotype at MTHFR 1298A>C locus among healthy subjects in Turkey: impact on homocysteine and folic acid status and reference intervals. *Cell Biochem Funct* 2009;27:568-577.
- Robien K, Ulrich CM. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and leukemia risk: a HuGE minireview. *Am J Epidemiol* 2003;157:571-582.
- Yılmaz H, Agachan B, Isbir T, Akoglu E. Is there additional effect of MTHFR C677T mutation on lipid abnormalities in renal allograft recipients? *Transplant Proc* 2003;35:1390-1392.
- Sazci A, Ergul E, Guzelhan Y, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in patients with schizophrenia. *Brain Res Mol Brain Res* 2003;117:104-107.
- Kupfermanc MJ, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of genetic thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med* 1999;340:9-13.
- Mills JL, Kirke PN, Molloy AM, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase thermolabile variant and oral clefts. *Am J Med Genet* 1999;86:71-74.
- Wenstrom KD, Johanning GL, Johnston KE, DuBard M. Association of the C677T methylenetetrahydrofolate reductase mutation and elevated homocysteine levels with congenital cardiac malformations. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:806-812.
- Ozdemir S, Silan F, Hasbek Z, et al. Increased T-allele frequency of 677 C>T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene in differentiated thyroid carcinoma. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16:780-784.
- Ergul E, Sazci A, Utkan Z, Canturk NZ. Polymorphisms in the MTHFR gene are associated with breast cancer. *Tumour Biol* 2003;24:286-290.
- Hekim N, Ergen A, Yaylim I, et al. No association between methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and breast cancer. *Cell Biochem Funct* 2007;25:115-117.
- Küçüküseyin Ö, Kurnaz Ö, Akadam-Teker AB, et al. Effects of the MTHFR C677T polymorphism on prostate specific antigen and prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:2275-2278.
- Ozger H, Kilioglu O, Yılmaz H, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in osteosarcoma and chondrosarcoma patients. *Folia Biol (Praha)* 2008;54:53-57.
- Zeybek U, Yaylim I, Yılmaz H, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in patients

- with gastric and colorectal cancer. *Cell Biochem Funct* 2007;25:419-422.
21. Kafadar AM; Yılmaz H, Kafadar D, et al. C677T gene polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) in meningiomas and high grade gliomas. *Anticancer Res* 2006;26(3B):2445-2449.
 22. Deligezer U, Akisik E, Dalay N. Genotyping of the MTHFR gene polymorphism, C677T in patients with leukemia by melting curve analysis. *Mol Diagn* 2003;7:181-185.
 23. Deligezer U, Akisik EE, Dalay N. Homozygosity at the C677T of the MTHFR gene is associated with increased breast cancer risk in the Turkish population. *In Vivo* 2005;19:889-893.
 24. Sazci A, Ozel MD, Emel E, Idrisoglu HA. Gender-specific association of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms with sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16:716-721.
 25. Taymaz H, Erarslan S, Oner ET, et al. Sequence variations within the genes related to hemostatic imbalance and their impact on coronary artery disease in Turkish population. *Thromb Res* 2007;119:55-62.
 26. Yılmaz H, Agachan B, Ergen A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and left ventricular hypertrophy in Turkish patients with type II diabetes mellitus. *J Biochem Mol Biol* 2004;37:234-238.
 27. Tug E, Aydin H, Kaplan E, Dogruer D. Frequency of genetic mutations associated with thromboembolism in the Western Black Sea Region. *Intern Med* 2011;50:17-21.
 28. Sazci A, Ergul E, Tuncer N, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms are associated with ischemic and hemorrhagic stroke: Dual effect of MTHFR polymorphisms C677T and A1298C. *Brain Res Bull*. 2006;71:45-50.
 29. Yılmaz H, Isbir S, Agachan B, et al. C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase gene and serum homocysteine levels in Turkish patients with coronary artery disease. *Cell Biochem Funct* 2006;24:87-90.
 30. Agirbasli M, Guney AI, Ozturhan HS, et al. Multifactor dimensionality reduction analysis of MTHFR, PAI-1, ACE, PON1, and eNOS gene polymorphisms in patients with early onset coronary artery disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2011;18:803-809.
 31. Dölek B, Eraslan S, Eroğlu S, et al. Molecular analysis of factor V Leiden, factor V Hong Kong, factor II G20210A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T, and A1298C mutations related to Turkish thrombosis patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13:435-438.
 32. Kucukhuseyin O, Kurnaz O, Akadam-Teker AB, et al. The Association of MTHFR C677T Gene Variants and Lipid Profile sor Body Mass Index in Patients with Diabetic and Nondiabetic Coronary Heart Disease. *J Clin Lab Anal* 2013;27:427-434.
 33. Aydin M, Gokkusu C, Ozkok E, et al. Association of genetic variants in methylenetetrahydrofolate reductase and paraoxonase-1 genes with homocysteine, folate and vitamin B12 in coronary artery disease. *Mol Cell Biochem* 2009;325:199-208.
 34. Karata S, Aydin Y, Ocer F, et al. Hereditary thrombophilia, anti-beta2 glycoprotein I IgM, and anti-annexin V antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2012;67:251-255.
 35. Yılmaz H, Unlüçerçi Y, Gürdöl F, et al. Association of pre-eclampsia with hyperhomocysteinaemia and methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism in a Turkish population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:423-427.
 36. Ozdemir O, Yenicesu GI, Silan F, et al. Recurrent pregnancy loss and its relation to combined parental thrombophilic gene mutations. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16:279-286.
 37. Deligezer U, Akisik EE, Yaman F, et al. MTHFR C677 T gene polymorphism in lymphoproliferative diseases. *J Clin Lab Anal* 2006;20:37-41.
 38. Emre S, Sirin A, Ergen A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in patients with Henoch-Schönlein purpura. *Pediatr Int* 2011;53:358-362.
 39. Ar MC, Baykara O, Buyru AN, Baslar Z. The impact of prothrombotic mutations on factor consumption in adult patients with severe hemophilia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15:660-665.
 40. Ergul E, Sazci A, Kara I. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in Turkish children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012;16:67-69.
 41. Ukinc K, Ersoz HO, Karahan C, et al. Methyltetrahydrofolate reductase C677T gene mutation and hyperhomocysteinemia as a novel risk factor for diabetic nephropathy. *Endocrine* 2009;36:255-261.
 42. Demirel Y, Dogan S, Uludag A, et al. Combined effect of Factor V Leiden, MTHFR, and angiotensin-converting enzyme (insertion/deletion) gene mutations in hypertensive adult individuals: a population-based study from Sivas and Canakkale, Turkey. *Genet Test Mol Biomarkers* 2011;15:785-791.
 43. Sazci A, Ergül E, Güzelhan Y, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in patients with schizophrenia. *Brain Res Mol Brain Res* 2003;117:104-107.
 44. Sazci A, Ergul E, Kucukali I, et al. Association of the C677T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene with schizophrenia: association is significant in men but not in women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1113-1123.
 45. Yılmaz H, Agachan B, Isbir T, Akoglu E. Is there additional effect of MTHFR C677T mutation on lipid abnormalities in renal allograft recipients? *Transplant Proc* 2003;35:1390-1392.
 46. Kara I, Sazci A, Ergul E, et al. Association of the C677T and A1298C polymorphisms in the 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with migraine risk. *Brain Res Mol Brain Res* 2003;111:84-90.
 47. Bahadır A, Eroz R, Dikici S. Investigation of MTHFR C677T gene polymorphism, biochemical and clinical parameters in Turkish migraine patients: Association with allodynia and fatigue. *Cell Mol Neurobiol* 2013;33:1055-1063.

48. Sazci A, Ergul E, Bayulkem K. Association of the C677T and A1298C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene in patients with essential tremor in Turkey. *Mov Disord* 2004;19:1472-1476.
49. Ozbek Z, Kucukali CI, Ozkok E, et al. Effect of the methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on homocysteine, folate and vitamin B12 in patients with bipolar disorder and relatives. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:1331-1337.
50. Sazci A, Ergul E, Aygun C, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *Cell Biochem Funct* 2008;26:291-296.
51. Ozarda Y, Sucu DK, Hizli B, Aslan D. Rate of T alleles and TT genotype at MTHFR 677C>T locus or C alleles and CC genotype at MTHFR 1298 A>C locus among healthy subjects in Turkey: impact on homocysteine and folic acid status and reference intervals. *Cell Biochem Funct* 2009;27:568-577.
52. Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kara I. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell Biochem Funct* 2005;23:51-54.
53. Kantar M, Kosova B, Cetingul N, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C gene polymorphisms and therapy-related toxicity in children treated for acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2009;50:912-917.
54. Onur E, Kurdal AT, Tugrul B, et al. Is genetic screening necessary for determining the possibility of venous thromboembolism in cancer patients? *Med Princ Pract* 2012;21:160-163.
55. Alioglu E, Turk U, Cam S, et al. Polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase, vascular endothelial growth factor, endothelial nitric oxide synthase, monocyte chemoattractant protein-1 and apolipoprotein E genes are not associated with carotid intima-media thickness. *Can J Cardiol* 2009;25:e1-5.
56. Var A, Utük O, Akçali S, et al. Impact of hemostatic gene single point mutations in patients with non-diabetic coronary artery disease. *Mol Biol Rep* 2009;36:2235-2243.
57. Bolaman Z, Ozkul A, Kiylioglu N, et al. Hereditary thrombophilic factors in stroke due to cerebral infarct. *Am J Med Sci* 2009;337:11-13.
58. Onur E, Kurdal AT, Tugrul B, et al. Is genetic screening necessary for determining the possibility of venous thromboembolism in cancer patients? *Med Princ Pract* 2012;21:160-163.
59. Onrat ST, Akci O, Söylemez Z, et al. Prevalence of myocardial infarction polymorphisms in Afyonkarahisar, Western Turkey. *Mol Biol Rep* 2012;39:9257-9264.
60. Yildiz G, Yavuzcan A, Yildiz P, et al. Inherited thrombophilia with recurrent pregnancy loss in Turkish women a real phenomenon? *Ginekol Pol* 2012;83:598-603.
61. Karadeniz M, Erdogan M, Zengi A, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in Turkish patients with polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2010;38:127-133.
62. Habibovic Z, Zeybek B, Sanhal C, et al. Effects of inherited thrombophilia in women with recurrent pregnancy loss. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011;38:347-350.
63. Canda MT, Demir N, Sezer O. Impact of Factor V Leiden, prothrombin and methylenetetrahydrofolate reductase gene mutations on infant birth weight in women with recurrent fetal loss and women with successful pregnancies. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2012;39:359-361.
64. Yasa MH, Bolaman Z, Yukselen V, et al. Factor V Leiden G1691A, prothrombin G20210A, and MTHFR C677T mutations in Turkish inflammatory bowel disease patients. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1438-1442.
65. Sensoy N, Şoysal Y, Kahraman A, et al. Modulator effects of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism on response to vitamin B12 therapy and homocysteine metabolism. *DNA Cell Biol* 2012;31:820-825.
66. Erdogan MO, Yildiz SH, Solak M, et al. C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene does not affect folic acid, vitamin B12, and homocysteine serum levels in Turkish children with neural tube defects. *Genet Mol Res* 2010;9:1197-1203.
67. Yasar A, Gunduz K, Onur E, Calkan M. Serum homocysteine, vitamin B12, folic acid levels and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism in vitiligo. *Dis Markers* 2012;33:85-89.
68. Kabukcu S, Keskin N, Keskin A, Atalay E. The frequency of factor V Leiden and concomitance of factor V Leiden with prothrombin G20210A mutation and methylene tetrahydrofolate reductase C677T gene mutation in healthy population of Denizli, Aegean region of Turkey. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13:166-171.
69. Eroglu Z, Erdogan M, Tetik A, et al. The relationship of the methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:621-624.
70. Celik A, Tekis D, Saglam F, et al. Association of corticosteroids and factor V, prothrombin, and MTHFR gene mutations with a vascular osteonecrosis in renal allograft recipients. *Transplant Proc* 2006;38:512-516.
71. İzmirli M, İnandıklıoğlu N, Abat D, et al. MTHFR gene polymorphisms in bladder cancer in the Turkish population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:1833-1835.
72. Mendilcioglu I, Bilgen T, Arikan Y, et al. The association between inherited thrombophilias and pregnancy-related hypertension recurrence. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:837-841.
73. İzmirli M, Alptekin D, Topcuoglu MS, Guzel MD. Investigation of methylene tetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in coronary by-passed patients due to coronary atherosclerosis etiology. *Turkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2009;21:303-308.
74. Hanta I, Soydas Y, Karatasli M, et al. Plasma homocysteine level and 677C>T mutation on the MTHFR gene in patients with venous thromboembolism. *Bratisl Lek Listy* 2010;111:70-73.
75. Dundar-Yenilmez E, Tuli A, Bozkurt A, Acartürk E. The effects of factor V Leiden, prothrombin G20210A, MTHFR C677T, MTHFR A1298C, factor XIII A Val34Leu, factor

- XIIIB His95Arg and apolipoprotein E genotypes on coronary artery disease. *Turk J Biochem* 2012;37:424-430.
76. Demir SC, Evruke C, Ozgunen T, et al. The relationship between pregnancy induced hypertension and congenital thrombophilia. *Saudi Med J* 2006;27:1161-1166.
 77. Timuragaoglu A, Dizlek S, Uysalgil N, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in adult patients with lymphoproliferative disorders and its effect on chemotherapy. *Ann Hematol* 2006;85:863-868.
 78. Canataroglu A, Tanriverdi K, Inal T, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T mutation and plasma homocysteine level in Behçet’s disease. *Rheumatol Int* 2003;23:236-240.
 79. Sipahi T, Kara A, Kuybulu A, et al. Congenital thrombotic risk factors in beta-thalassemia. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009;15:581-584.
 80. Serin E, Güçlü M, Ataç FB, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2007;52:1183-1186.
 81. Ozen F, Erdis E, Sik E, et al. Germ-line MTHFR C677T, FV H1299R and PAI-1 5G/4G Variations in Breast Carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:2903-2908.
 82. Ozkan M, Sivgin S, Kocyigit I, et al. Do thrombophilic gene mutations have a role on thromboembolic events in cancer patients? *Asia Pac J Clin Oncol* 2012;8:e34-41.
 83. Ekiz F, Ormeci N, Coban S, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T-A1298C polymorphisms with risk for esophageal adenocarcinoma, Barrett’s esophagus, and reflux esophagitis. *Dis Esophagus* 2012;25:437-441.
 84. Torun YA, Patisroglu T, Ozdemir MA, et al. Inherited prothrombotic risk factors in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia: significance of concomitant genetic mutation. *Clin Appl Thromb Hemost* 2012;18:218-221.
 85. Arslan S, Manduz S, Epöztürk K, et al. Association of deep venous thrombosis with prothrombotic gene polymorphism identified in lung cancer cases. *Mol Biol Rep* 2011;38:2395-400.
 86. Arslan S, Karadayi S, Yildirim ME, et al. The association between methylene-tetrahydrofolate reductase gene polymorphism and lung cancer risk. *Mol Biol Rep* 2011;38:991-996.
 87. Ozen F, Polat F, Arslan S, Ozdemir O. Combined germline variations of thrombophilic genes promote genesis of lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14:5449-5454.
 88. Muslumanoglu MH, Tepeli E, Demir S, et al. The analysis of the relationship between A1298C and C677T polymorphisms of the MTHFR gene with prostate cancer in Eskisehir population. *Genet Test Mol Biomarkers* 2009;13:641-645.
 89. Eroglu A, Egin Y, Cam R, Akar N. The 19-bp deletion of dihydrofolate reductase (DHFR), methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T, Factor V Leiden, prothrombin G20210A polymorphisms in cancer patients with and without thrombosis. *Ann Hematol* 2009;88:73-76.
 90. Balta G, Yuksek N, Ozyurek E, et al. Characterization of MTHFR, GSTM1, GSTT1, GSTP1, and CYP1A1 genotypes in childhood acute leukemia. *Am J Hematol* 2003;73:154-160.
 91. Eroglu A, Karabiyik A, Akar N. The association of protease activated receptor 1 gene 506 I/D polymorphism with disease-free survival in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1365-1369.
 92. Geçene M, Tuncay F, Borman P, et al. Atherosclerosis in male patients with ankylosing spondylitis: the relation with methylenetetrahydrofolate reductase (C677T) gene polymorphism and plasma homocysteine levels. *Rheumatol Int* 2013;33:1519-1524.
 93. Yıldız OK, Cevik S, Cil G, et al. Cerebral venous sinus thrombosis presenting as transient ischemic attacks in a case with homozygous mutations of MTHFR A1298C and C677T. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:75-77.
 94. Kupeli E, Verdi H, Simsek A, et al. Genetic mutations in Turkish population with pulmonary embolism and deep venous thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:E87-94.
 95. Ozmen F, Ozmen MM, Ozalp N, Akar N. The prevalence of factor V (G1691A), MTHFR (C677T) and PT (G20210A) gene mutations in arterial thrombosis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009;15:113-119.
 96. Ozbek N, Alioglu B, Avci Z, et al. Incidence of and risk factors for childhood thrombosis: a single-center experience in Ankara, Turkey. *Pediatr Hematol Oncol* 2009;26:11-29.
 97. Küpeli E, Cengiz C, Cila A, Karnak D. Hyperhomocysteinemia due to pernicious anemia leading to pulmonary thromboembolism in a heterozygous mutation carrier. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008;14:365-368.
 98. Balta G, Gürgey A. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutation in Turkish patients with thrombosis. *Turk J Pediatr* 1999;41:197-199.
 99. Ozyurek E, Balta G, Degerliyurt A, et al. Significance of factor V, prothrombin, MTHFR, and PAI-1 genotypes in childhood cerebral thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13:154-160.
 100. Alioglu B, Ozyurek E, Tarcan A, et al. Heterozygous methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T gene mutation with mild hyperhomocysteinemia associated with intrauterine iliofemoral artery thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:495-498.
 101. Dikmen M, Ozbabalik D, Gunes HV, et al. Acute stroke in relation to homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms. *Acta Neurol Scand* 2006;113:307-314.
 102. Akman B, Afsar B, Ataç FB, et al. Predictors of vascular access thrombosis among patients on the cadaveric renal transplantation waiting list. *Transplant Proc* 2006;38:413-415.
 103. Akar N, Akar E, Ozel D, et al. Common mutations at the homocysteine metabolism pathway and pediatric stroke. *Thromb Res* 2001;102:115-120.
 104. Gülec S, Aras O, Akar E, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and risk of premature myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2001;24:281-284.
 105. Ozyürek E, Balta G, Degerliyurt A, et al. Significance of factor V, prothrombin, MTHFR, and PAI-1 genotypes in

- childhood cerebral thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13:154-160.
106. Akar N, Akar E, Akçay R, et al. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T, 1298 A-C, and 1317 T-C on factor V 1691 mutation in Turkish deep vein thrombosis patients. *Thromb Res* 2000;97:163-167.
107. Akar N, Akar E, Deda G, et al. Factor V1691 G-A, prothrombin 20210 G-A, and methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T variants in Turkish children with cerebral infarct. *J Child Neurol* 1999;14:749-751.
108. Tokgözoğlu SL, Alikashişoğlu M, Unsal-Atalar E, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase genotype and the risk and extent of coronary artery disease in a population with low plasma folate. *Heart* 1999;81:518-522.
109. Ozyurek E, Balta G, Degerliyurt A, et al. Significance of factor V, prothrombin, MTHFR, and PAI-1 genotypes in childhood cerebral thrombosis. *Clin Appl Thromb Hemost* 2007;13:154-160.
110. Ozkurt S, Temiz G, Saylisoy S, Soydan M. Cerebral sinovenous thrombosis associated with factor V Leiden and methylenetetrahydrofolate reductase A1298C mutation in adult membranous glomerulonephritis. *Ren Fail* 2011;33:524-527.
111. Nazli Y, Colak N, Aksoy ON, Cakir O. Thyroid vein thrombosis in a young woman with methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation receiving cyproterone acetate/ethinylestradiol treatment for polycystic ovary syndrome: a case report. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22:331-333.
112. Uvuz F, Kilic S, Yilmaz N, et al. Relationship between preterm labor and thrombophilic gene polymorphism: A prospective sequential cohort study. *Gynecol Obstet Invest* 2009;68:234-238.
113. Boduroğlu K, Alanay Y, Koldan B, Tunçbilek E. Methylenetetrahydrofolate reductase enzyme polymorphisms as maternal risk for Down syndrome among Turkish women. *Am J Med Genet* 2004;127A:5-10.
114. Yenicesu GI, Cetin M, Ozdemir O, et al. A prospective case-control study analyzes 12 thrombophilic gene mutations in Turkish couples with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol* 2010;63:126-136.
115. Yokuş O, Balçık ÖŞ, Albayrak M, et al. Thrombophilic risk factors in women with recurrent abortion. *J Clin Exp Invest* 2010;1:168-172.
116. Inanir A, Yigit S, Tural S, et al. MTHFR gene C677T mutation and ACE gene I/D polymorphism in Turkish patients with osteoarthritis. *Dis Markers* 2013;34:17-22.
117. Inanir A, Yigit S, Tekcan A, et al. IL-4 and MTHFR gene polymorphism in rheumatoid arthritis and their effects. *Immunol Lett* 2013;152:104-108.
118. Taşbaş O, Borman P, Gürhan Karabulut H, et al. The Frequency of A1298C and C677T Polymorphisms of the Methylenetetrahydrofolate Gene in Turkish Patients with Rheumatoid Arthritis: Relationship with Methotrexate Toxicity. *Open Rheumatol J* 2011;5:30-35.
119. Ozkul Y, Evereklioglu C, Borlu M, et al. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in Behçet’s patients with or without ocular involvement. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1634-1637.
120. Toydemir PB, Elhan AH, Tükün A, et al. Effects of factor V gene G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T, and prothrombin gene G20210A mutations on deep venous thrombogenesis in Behçet’s disease. *J Rheumatol* 2000;27:2849-2854.
121. Törüner M, Erkan O, Soykan I, et al. Factor V Leiden, prothrombin G20210A and MTHFR gene mutations in inflammatory bowel disease. *Turk J Gastroenterol* 2004;15:250-252.
122. Eser B, Cosar M, Eser O, et al. 677C>T and 1298A>C polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase gene and biochemical parameters in Turkish population with spina bifida occulta. *Turk Neurosurg* 2010;20:9-15.
123. Aşlar D, Ozdiler E, Altuğ AT, Taştan H. Determination of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene polymorphism in Turkish patients with nonsyndromic cleft lip and palate. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:1143-1146.
124. Boduroğlu K, Alikashişoğlu M, Anar B, Tunçbilek E. Association of the 677C>T mutation on the methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkish patients with neural tube defects. *J Child Neurol* 1999;14:159-161.
125. Ceyhan ST, Beyan C, Bahce M, et al. Thrombophilia-associated gene mutations in women with pregnancies complicated by fetal neural tube defects. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101:188-189.
126. Boduroğlu K, Alanay Y, Alikashişoğlu M, et al. Analysis of MTHFR 1298A>C in addition to MTHFR 677C>T polymorphism as a risk factor for neural tube defects in the Turkish population. *Turk J Pediatr* 2005;47:327-333.
127. Kosar A, Kasapoglu B, Kalyoncu S, et al. Treatment of adverse perinatal outcome in inherited thrombophilias: a clinical study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22:14-18.
128. Boduroğlu K, Alikashişoğlu M, Anar N, Tunçbilek E. Association of the 677 C>T mutation on the methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkish patients with neural tube defects. *J Child Neurol* 1999;14:159-161.
129. Sahiner UM, Alanay Y, Alehan D, et al. Investigation methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and homocysteine levels in heart defects. *Pediatr Int* 2013;DOI:10.1111/ped.12222.
130. Ozbek N, Ataç FB, Yildirim SV, et al. Analysis of prothrombotic mutations and polymorphism in children who developed thrombosis in the perioperative period of congenital cardiac surgery. *Cardiol Young* 2005;15:19-25.
131. Kalkan G, Karakus N, Yigit S. Association of MTHFR gene C677T mutation with recurrent aphthous stomatitis and number of oral ulcers. *Clin Oral Investig* 2013;DOI:10.1007/s00784-013-0997-0.
132. Bekci TT, Kocak N, Kesli R. Distribution of common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutations in patients with obstructive sleep apnoea. *J Int Med Res* 2009;37:1718-1724.
133. Vurucu S, Demirkaya E, Kul M, et al. Evaluation of the relationship between C677T variants of methylenetetrahydrofolate reductase gene and hyperhomocysteinemia in children receiving antiepileptic drug therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:844-848.

134. Turaçlı ME, Tekeli O, Ozdemir F, Akar N. Methylenetetrahydrofolate reductase 677 C-T and homocysteine levels in Turkish patients with pseudoexfoliation. *Clin Experiment Ophthalmol* 2005;33:505-508.
135. Sirmalı R, Koca Y, Erden G, et al. Evaluation of the Association of Mthfr C677T and A1298C Gene Polymorphisms with Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes Patients. *Turk J Biochem* 2008;33:71-76.
136. Dinleyici EC, Kirel B, Alatas O, et al. Plasma total homocysteine levels in children with type 1 diabetes: relationship with vitamin status, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, disease parameters and coronary risk factors. *J Trop Pediatr* 2006;52:260-266.
137. Yildiz B, Cetin N, Kural N, et al. Co-existence of renovascular hypertension, polyarteritis nodosa, antiphospholipid syndrome and methylenetetrahydrofolate reductase mutation. *Pediatr Int* 2013;55:e107-110.
138. Yildiz Z, Ulu A, Incesulu A, et al. The importance of thrombotic risk factors in the development of idiopathic sudden hearing loss. *Clin Appl Thromb Hemost* 2008;14:356-359.
139. Vurucu S, Demirkaya E, Kul M, et al. Evaluation of the relationship between C677T variants of methylenetetrahydrofolate reductase gene and hyperhomocysteinemia in children receiving antiepileptic drug therapy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008;32:844-848.
140. Yigit S, Karakus N, Inanir A. Association of MTHFR gene C677T mutation with diabetic peripheral neuropathy and diabetic retinopathy. *Mol Vis* 2013;19:1626-1630.
141. Kalkan G, Yigit S, Karakuş N, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation in patients with alopecia areata in Turkish population. *Gene* 2013;530:109-112.
142. Uğuz N, Erden G, Güngör O, et al. Determination of the frequency of MTHFR C677T and MTHFR A1298C polymorphisms in persons with polymorphic MTHFR gene. *J Clin Exp Invest* 2012;3:472-476.
143. Uçar F, Celik S, Yücel B, et al. MTHFR C677T polymorphism and its relationship to myocardial infarction in the Eastern Black Sea region of Turkey. *Arch Med Res* 2011;42:709-712.
144. Ağaoğlu N, Türkyılmaz S, Ovalı E, et al. Prevalence of prothrombotic abnormalities in patients with acute mesenteric ischemia. *World J Surg* 2005;29:1135-1138.
145. Uçar F, Sönmez M, Ovalı E, et al. MTHFR C677T polymorphism and its relation to ischemic stroke in the Black Sea Turkish population. *Am J Hematol* 2004;76:40-43.
146. Uçar F, Celik S, Ovalı E, et al. Coexistence of prothrombotic risk factors and its relation to left ventricular thrombus in acute myocardial infarction. *Acta Cardiol* 2004;59:33-39.
147. Karakaus N, Yigit S, Kalkan G, et al. Association between the methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T mutation and colchicine unresponsiveness in Behçet’s disease. *Mol Vis* 2012;18:1696-700.
148. Hakimoğlu S, Hancı V, Hakimoğlu Y, et al. The effects of nitrous oxide on vitamin B12 and homocysteine levels in methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation. *Bratisl Lek Listy* 2013;114:317-322.
149. İlhan N, Kucuksu M, Kaman D, et al. The 677 C/T MTHFR polymorphism is associated with essential hypertension, coronary artery disease, and higher homocysteine levels. *Arch Med Res* 2008;39:125-130.
150. Varoğlu AO. Na VPA-induced acute ischemic stroke in an epileptic patient with methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism. *Epilepsy Res* 2009;86:232-236.
151. Uzar E, Ekici F, Acar A, et al. Cerebral venous sinus thrombosis: an analyses of 47 patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:1499-1505.
152. Gokalp D, Tuzcu A, Bahceci M, et al. Analysis of thrombophilic genetic mutations in patients with Sheehan’s syndrome: is thrombophilia responsible for the pathogenesis of Sheehan’s syndrome? *Pituitary* 2011;14:168-173.
153. Yalinkaya A, Erdemoglu M, Akdeniz N, Kale A, Kale E. The relationship between thrombophilic mutations and preeclampsia: a prospective case-control study. *Ann Saudi Med* 2006;26:105-109.
154. Yılmaz S, Bayan K, Tüzün Y, et al. A comprehensive analysis of 12 thrombophilic mutations and related parameters in patients with inflammatory bowel disease: data from Turkey. *J Thromb Thrombolysis* 2006;22:205-212.
155. Bayan K, Tüzün Y, Yılmaz S, et al. Analysis of inherited thrombophilic mutations and natural anticoagulant deficiency in patients with idiopathic portal hypertension. *J Thromb Thrombolysis* 2009;28:57-62.
156. Büyükçelik M, Karakök M, Başpınar O, Balat A. Arterial thrombosis associated with factor V Leiden and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation in childhood membranous glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 2008;23:491-494.
157. Gokcen C, Kocak N, Pekgor A. Methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Int J Med Sci* 2011;8:523-528.
158. İzmirli M. A literature review of MTHFR (C677T and A1298C polymorphisms) and cancer risk. *Mol Biol Rep* 2013;40:625-637.
159. Dikmen M. Molecular biology of methylenetetrahydrofolate reductase enzyme and association with diseases. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2004;5:9-16.