



## Metilentetrahydrofolat Redüktaz (Mthfr) C677t ve A1298c Gen Polimorfizmleri

Nadir Koçak\*, Filiz Özen\*\*, Malik Ejder Yıldırım\*\*\*, Öztürk Özdemir\*\*\*\*

\* Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Konya

\*\* Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

\*\*\* Sivas Devlet Hastanesi, Sivas

\*\*\*\* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Sivas

**Amaç:** Metilentetrahydrofolat redüktaz (MTHFR) folat metabolizmasının önemli bir enzimidir. İnsan MTHFR geni kromozom 1p36.3'de lokalizedir ve 563 amino asitten oluşan MTHFR enzimini kodlamaktadır. MTHFR geninde enzimin inaktivasyonu ile sonuçlanan bazı mutasyonlar kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli risk faktörleri olarak hiperhomosisteinemi ve homosistinüriye neden olur. Çok sayıdaki literatür verisine göre, MTHFR geninin polimorfik varyantları hiperhomosisteinemi, vasküler patolojiler, nöral tüp defektleri, demans, perinatal mortalite, mental bozukluklar, nörodegeneratif bozukluklar, migren ve kanser ile ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı, MTHFR genindeki C677T ve A1298C polimorfizmlerinin allel frekansını saptamaktır. Bu amaçla, Sivas çevresinden rastgele seçilmiş 222 bireyde (109 erkek ve 113 kadın) MTHFR geninin C677T ve A1298C polimorfizmlerinin allel frekansı araştırıldı.

**Materyal ve Metod:** Hasta grubunu Sivas bölgesinde ikamet eden bireyler arasında rastgele seçtik. 109 erkek ve 113 kadın olmak üzere toplam 222 kişi çalışmamıza dahil edildi. Çalışma grubunun bireyleri, çalışmanın amacı hakkında bilgilendirildi ve yazılı onam belgesi imzalatıldı. Çalışma grubuna aynı zamanda bir anket formu dolduruldu. Gen mutasyonlarını belirlemek için periferik kan örneklerinden DNA izolasyonu yapıldı. Mutasyon analizi revers hibridizasyon prensiplerine dayanan strip assay tekniğiyle yapıldı. Veriler SPSS 15.0 istatistik programı kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** 677 CT genotipinin Sivas çevresinde frekansı %54, 677 CC'nin %42 ve 677 TT'nin %4 olarak saptandı. Ayrıca, A1298C genotipinin Sivas çevresindeki frekansı %46, 1298 AA' nın %46 ve 1298 CC' nin %9' idi. MTHFR 677 T allelinin ve MTHFR 1298 C allelinin allel frekansları ise her ikisi için % 31'di.

**Anahtar Sözcükler:** Metilentetrahydrofolat Redüktaz, Polimorfizm, Homosistein

### The C677t and A1298c Polymorphisms of Methylenetetrahydrofolate Reductase (Mthfr) Gene

**Aim:** Methylenetetrahydrofolate reductase is an important enzyme of folate metabolism. Human MTHFR gene is localized to chromosome 1p36.3 and coded MTHFR enzyme which consists of 563 amino acids. Some mutations seen in the MTHFR gene, resulting in the inactivation of the enzyme, cause hyperhomocysteinemia and homocystinuria as being important risk factors for cardiovascular and cerebrovascular diseases. According to the numerous literature data, polymorphic variant of the MTHFR-encoding gene, is associated with hyperhomocysteinemia, vascular pathologies, neural tube defects, dementia, perinatal mortality, mental disorders, neurodegenerative disorders, cancer and migraine. The aim of this study was to determine allelic frequencies of the polymorphic MTHFR gene C677T, A1298C. In this regard, we have investigated the allelic frequencies of C677T and A1298C polymorphisms of the MTHFR gene in 222 (109 females and 113 males) randomized individuals around Sivas.

**Materials and Methods:** The study group was selected between individuals residing in Sivas. Total 222 subjects (109 men and 113 woman) were enrolled in the study. The subjects were informed of the purpose of the study and signed a written consent, which had previously been approved by the Ethical Committee. They also filled out questionnaire. DNA isolation was performed from peripheral blood samples such that the gene polymorphisms were determined. The mutation analysis was performed by StripAssay technique which is based on the Reverse-Hybridization principle automatically. Data were analyzed by SPSS 15.0 package program.

**Results:** The frequency in around Sivas of the C677T genotype was 54%; of C677C, 42%; and of T677T, 4%. The frequency in around Sivas of 1298 AC genotype was 46%; of A1298A, 46%; and of C1298C, 9%. The allelic frequencies of the T allele of MTHFR 677 and the C allele of MTHFR 1298 were both 31%.

**Key Words:** Methylenetetrahydrofolate Reductase, Polymorphism, Homocysteine

Metilentetrahydrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi, folat metabolizmasında önemli bir enzimidir. İnsan MTHFR

geni, kromozom 1p36.3'de lokalize olmuştur ve 656 aminoasitten oluşan MTHFR enzimini kodlar.<sup>1,2</sup> MTHFR, 5,10 metilentetrahydrofolatı (5,10-metilen

Başvuru Tarihi: 16.11.2009, Kabul Tarihi: 18.01.2010

THF) irreversible olarak 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) dönüştürür. 5-metil THF; DNA metilasyonu ve metiyonin sentezi için metil grubu sağlar. 5,10- metilen THF ise deoksiüridilatın timidilata dönüşümünde kullanılırken bir taraftan da pürin sentezi için 10-formil THF'a okside olmaktadır.<sup>3,4</sup> MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon (en yaygın olanı C677T polimorfizmi) enzim aktivitesini azaltmaktadır.<sup>2,3</sup> Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5-metil THF düzeyi azalmakta, 5,10- metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyi artmaktadır.<sup>4,6</sup>

Hiperhomosisteinemi ve homosisteinürinin ortaya çıktığı ciddi MTHFR eksikliğinde, periferik nöropati, gelişme geriliği, hipotonia, strok, tromboz gibi klinik özellikler görülür. MTHFR eksikliğinin hafif olduğu durumlara populasyon genelinde oldukça sık rastlanmakta olup, özellikle arterial hastalıkların oluşumunda bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir.<sup>7-9</sup> MTHFR geninde görülen bazı mutasyonlar, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için önemli bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemi ve homosisteinüri oluşmasına neden olur.<sup>3-6,10</sup>

Mutant T allelinin, nöral tüp defektleri için risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. Yine nöral tüp defektlerinde kan folat seviyesinin düşük olması da önemli bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalar, MTHFR polimorfizmi ile birlikte oluşan folat eksikliğinin, nöronal gelişimi etkilediği ve nöral tüp kusuru oluşumunu arttırdığını göstermiştir.<sup>3,11,12</sup>

MTHFR polimorfizminden kaynaklanan azalan enzim aktivitesi, tümör süpressör genlerin stabilitesini ve hipometilasyonunu etkiler. Akciğer kanserli hasta örnekleri ile yapılan çalışmalarda, 677T allelinin, bir tümör süpressör gen olan p16'nın ekspresyonunun artışı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>13,14</sup> 677T allelinin, muhtemelen, yeterli folat alınıması ile bireylerde timin ve pürin sentezi için artan 5,10 metilentetrahidrofolat düzeyi oluşturarak, koleraktel kanser riskini azalttığı ileri sürülmüştür.<sup>2,15</sup> 677T allelinin akciğer kanseri, lösemi ve kolon kanserine karşı koruyucu bir potansiyeli olduğu açıklanmasına rağmen, aynı durumun endometrial ve ovarial kanser gibi diğer kanser tipleri için geçerli olmadığı açıklanmıştır.<sup>13,16</sup> Servikal intraepitelial kanserli kişiler ile yapılan bir çalışmada da 677 TT ve CT genotip sıklığının yüksek olduğu bildirilmiştir.<sup>16-17</sup>

MTHFR mutasyonları birçok hastalık etyolojisinde araştırılmış, bir kısmıyla güçlü bağlantılar rapor edilmiştir.<sup>17</sup> Genellikle multifaktöryel bir etyolojiye sahip görünen bu hastalıklarda genetik etyolojinin ağırlığı populasyonlar arasında büyük farklar gösterebilmektedir.<sup>1</sup> Hatta bu dar coğrafi bölgeler açısından da böyledir. Bundan dolayı dar coğrafi bölgelerinde gen havuzlarının ilişki mutasyonlar

açısından değerlendirilmesi bu hastalıklara yaklaşımda bölgesel bir spesifiklik kazanılmasını sağlayabilecektir.

## Gereç ve Yöntem

Araştırmaya Sivas coğrafi bölgesi içerisinde ikamet eden 109'i erkek 113'i kadın olmak üzere 222 kişi dahil edildi. Bu kişilerin seçimi gönüllülük esasına dayanarak rastgele yapıldı. Çalışma 2007-2008 tarihleri arasında gerçekleştirildi.

Çalışılan grubun kan alma işlemleri C.Ü Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında yapıldı. Bu kişilerin 2cc periferik venöz kan alınarak EDTA'lı tüpe aktarıldı, tüpler etiketlenerek kullanılıncaya kadar -20 °C'de muhafaza edildi. Daha sonra çalışma grubundaki bireylere MTHFR ile ilişkili hastalıklarla ilgili öykülerini (kardiyovasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, renovasküler hastalık, nöral tüp defektü, migren, kanser, tekrarlı düşük)sorgulayan bir anket uygulandı. Bu anketteki sorular kişinin kendisine ve 1. derece akrabalarına dönüktü

Bütün hastalardan genomik DNA izolasyonu periferik kandan yapıldı. Bunun için Invitex Invisorb Spin Blood DNA İzolasyon Kiti kullanıldı. MTHFR geninin ilgili bölgelerinin çoklu (multiplex) amplifikasyonu için Vienna Lab CVD PCR amplifikasyon kiti kullanıldı. Hibridizasyon işleminden önce elde edilen PCR ürünleri (4 µl) %1'lik elektroforezde başarılı amplifikasyonlar açısından değerlendirildi. Başarılı amplifikasyon elde edilen PCR ürünlerinden 10µl ürün revers hibridizasyon analiz için kullanıldı.

Southern Blot analiz için Revers-Hibridizasyon ProfiBlot T48 (Tecan) Hibridizasyon cihazı kullanıldı. Stripler oda sıcaklığında 1ml konjugat solüsyonu ile 15 dk inkübe edilerek konjugat solüsyonu içinde bulunan streptavidin-alkalan fosfat, biyotin işaretli hibrit DNA fragmentlerine bağlanması sağlandı. Strip üzerindeki hibridize olmuş bantların görülür hale gelebilmesi için ortama 1ml alkalan fosfatın substratı olan nitro blue tetrazolium (NBT) ve 5-bromo-4-kloro-3-indolil fosfatdan (BCIP) oluşan renk geliştiricisi (color developer) eklendi, oda sıcaklığında 15 dk inkübasyona tabi tutuldu. Strip son olarak distile su ile yıkandı, kâğıt havlu ile kurutulduktan sonra değerlendirme tablosuna (Collector) özenle yerleştirildi.

Çalışma sonucu elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde windows ortamında SPSS (Statistical Package for Social Science) 15.0 istatistiksel paket programı kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ve gruplar arasında farklılıkların saptanmasında Ki-Kare (Chi-Square) analizi kullanılmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık p≤0.05 düzeyinde değerlendirilmiştir.

## Metilentetrahidrofolat Redüktaz (Mthfr) C677T ve A1298C Gen Polimorfizmleri

### Bulgular

MTHFR C677T ve A1298C alleli için yapılan değerlendirmede dağılım frekansının erkekler (n=109) ve bayanlar (n=113) arasında benzer olduğu ve anlamlı bir fark bulunmadığı belirlenmiştir.

MTHFR C677T allel genotiplerinin tüm bireyler arasındaki dağılımına bakıldığında CC genotipinde 93 kişi (%42), TT genotipinde 9 kişi (%4), CT genotipinde 120 kişi (%54) saptanmıştır (Tablo 1).

**Tablo 1.** MTHFR C677T allel genotiplerinin bireyler arasında dağılımı.

	Sayı	Yüzde
CC	93	2,0
TT	9	4,0
CT	120	54,0
Toplam	222	100,0

Yapılan çapraz karşılaştırma sonuçlarına göre; MTHFR C677T polimorfizmi ile sorgulanan hastalıklar (kişinin kendisinde ve birinci derece akrabalarında bulunma durumuna göre) arasında bir ilişki bulunamamıştır ( $X^2=0.121-3.73$ ,  $p>0.05$ ).

MTHFR A1298C allel genotiplerinin tüm bireyler arasındaki dağılımına bakıldığında AA genotipinde 102 kişi (%46), CC genotipinde 18 kişi (%8), AC genotipinde 102 kişi (%46) saptanmıştır (Tablo 2).

**Tablo 2.** MTHFR A1298C allel genotiplerinin bireyler arasında dağılımı.

	Sayı	Yüzde
AA	102	46,0
CC	18	8,0
AC	102	46,0
Toplam	50	100,0

Yapılan çapraz karşılaştırma sonuçlarına göre; MTHFR A1298C polimorfizmi ile sorgulanan hastalıklar (kişinin kendisinde ve birinci derece akrabalarında bulunma durumuna göre) arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $X^2=0.828-5,559$  ve  $p>0.05$ ).

MTHFR C677T ve A1298C allel genotipleri birlikte ele alınarak tüm bireyler arasındaki dağılımına bakıldığında; 36 CCAA (%16), 58 CTAC (%26), 62 CTAA (%28), 4 TTAC (%2), 40 CCAC (%18), 4 TTAA (%2), ve 18 CCCC (%8) şeklinde dağılmıştır (tablo 3).

Yapılan çapraz karşılaştırma sonuçlarına göre; MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerinin olası kombinasyonları ile sorgulanan hastalıklar (kişinin kendisinde ve birinci derece akrabalarında bulunma durumuna göre) arasında bir ilişki bulunamamıştır

( $X^2=1.219-12.118$ ,  $p>0.05$ ).

**Tablo 3.** MTHFR C677T/A1298C birleşik genotip dağılımı.

	Sayı	Yüzde
CCAA	36	16
CTAC	58	26
CTAA	62	28
TTAC	4	2
CCAC	40	18
TTAA	4	2
CCCC	18	8
Toplam	222	100,0

MTHFR C677T (CC (%42), TT (%4) ve CT (%54)) ve MTHFR A1298C (AA (%46), CC (%8) ve AC (%46)) allellerinin dağılım frekansları kendi aralarında karşılaştırıldığında hem homozigotlu hemde heterozigotluk açısından benzer değerler bulunmuştur. Burada her ikisinde de belirgin bir heterozigotluk (CT (%54), AC (%46)) artışı dikkat çekmektedir.

### Tartışma

MTHFR'nin gerek biyokimyasal gerekse genetik mekanizmalardaki anahtar rolü ve multifaktöryel etkenlere açık yapısı ilişki kurulan hastalıklar ile ilgili araştırmalarda özellikle göz önünde bulundurulmalıdır. Bölgesel prevalans farklılıklarında ayrıca önemsenmelidir. Bu yönde bölgemiz açısından küçük bir katkı sağlama istekliliğimiz çalışma grubumuzu bu hastalıklar açısından geriye doğru taramamıza neden olmuştur.

Bu doğrultuda yaptığımız taramada (rastgele seçilmelerine rağmen) bireylerin kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık öyküleri oldukça kalabalık bulunmuştur (özel bir hasta grubu oluşturulmasına rağmen). Kardiyovasküler hastalık öyküsünün büyük bir çoğunluğunu hipertansiyonun teşkil etmesi (HT =28, Kroner hastalık=6, Derin ve trombozu=2) ve homojen bir içeriğinin olmaması bu artışın önemini oldukça zayıflatsada yine de not edilmesi gereken bir veridir.

C677T ve A1298C polimorfizmlerinin birlikte oluşturacağı etkilerde ayrıca göz ardı edilmemelidir. Çünkü MTHFR C677T için normal 93 (%42) kişi ve MTHFR A1298C için normal 102 (%46) kişi bulunmasına rağmen her iki polimorfizm açısından normal olan bireylerin sayısı sadece 36 (%18)'dir. Yani bireylerin %82'sinde allelerden en az biri bu polimorfizmler açısından mutandır. C677T ve A1298C polimorfizmleri birlikte değerlendirildiğinde, (compound heterozigotluk olasılığı da göz önünde bulundurulduğunda) bu durumun frekansının belirgin şekilde artması sözkonusudur.

En azından MTHFR C677T/A1298C için CTAC [58 (%26)] genotipine sahip bireylerin bazılarında compound heterozigotluğun bulunması kuvvetle muhtemeldir. Bu da gen lokusunda normal allel bulunma olasılığını azaltacaktır. Compound heterozigotluk durumunda normal protein sentezinin olmaması homozigot mutant duruma benzer bir durum ortaya çıkarmaktadır.<sup>6,9</sup>

Elde ettiğimiz sonuçlar ülkemizde ve diğer coğrafyalarda yapılan çalışmalarla büyük oranda benzeşmektedir. Heterozigotluk oranı diğer çalışmalardaki ortalamalara yakinken, homozigot mutant ve homozigot normal oranında bir artış dikkati çekmektedir. Bölgemizde elde edilen veriler ufak sapmalarla coğrafi olarak Avrupadan, ırk olarak beyaz ırktan elde edilen oranlara benzemektedir. Coğrafi olarak en yakın oranlar Fransa [ MTHFR 677 CT (%52), MTHFR 677 CC (%42), MTHFR 677 TT (%12) ve MTHFR 1298 AA (%45), MTHFR 1298 CC (%10), MTHFR AC (%45)) ve Hollanda (MTHFR 677 CT (%48), MTHFR 677 CC (%45), MTHFR 677 TT (%7) ve MTHFR 1298 AA (%42), MTHFR 1298 CC (%9), MTHFR AC (%49)]'dan elde edilmiştir.<sup>18</sup>

Çalışmamızda elde edilen sonuçlar Türkiyede elde edilen sonuçlarla genel olarak benzese de ihmal edilmeyecek farklılıklar taşımaktadır.

Sivas bölgesinde MTHFR 677 CT heterozigotluğunun (%54) (Ali sazıcı ve arkadaşları,<sup>19</sup> tarafından elde edilen) Türkiye ortalamasından (%42) belirgin oranda yüksek, MTHFR A1298C için heterozigotluk oranının ise Türkiye ortalamasına yakın olduğu bulunmuştur (Türkiye (%50), Sivas (%46)). Homozigot normal genotipler birbirine yakın oranlarda bulunmasına rağmen (Türkiye (MTHFR CC (%47), MTHFR AA (%46), Sivas (MTHFR CC (%42), MTHFR (%46) homozigot mutant durumlar arasında TT (Türkiye (%9,6), Sivas (%4)) genotipi için belirgin bir farkdan söz edilebilir. CT heterozigotluğu dışında olumsuzluk ibresi Türkiye ortalamasını gösterse de Sivas bölgesindeki heterozigotluk oranı yinede ihmal edilmemelidir. Bu oran akraba dışı evliliklerde bile mutasyonlu bireylerin karşılaşma olasılığının artmış olduğu anlamına gelmektedir. Gerçi böyle bir riske rağmen homozigot mutant oranlarının belirgin düşüklüğü cevaplanması gereken diğer bir sorudur.

Tüm bu veriler cevaplanması gereken sorularıda beraberinde getirmektedir. Yukarıda da bahsedildiği gibi (genel olarak heterozigotluk oranı mendelyen sınırlar içerisinde kalmasına rağmen) mutant genotip belirgin olarak azalmakta, normal genotip ise belirgin olarak artmaktadır. Bu boşluğu doldurabilecek nedenlerin bulunması gerekmektedir. Bu oranların dünya genelinde

de benzer olması ortak nedenlerin olabileceğini düşündürmektedir.<sup>18</sup>

MTHFR genin organizmanın hücresel kaderinin her aşamasındaki rolü (gametogenezis, embriyogenezis, histon modifikasyonu, gen ekspresyonun ve transkripsiyonun düzenlenmesi) dikkate alınacak olursa bu nedenleri bulmanın zorluğu daha iyi anlaşılmaktadır.<sup>17</sup> Bundan dolayı populasyon polimorfizmleri yanında gamet, embriyo, fetus, neonatal, inafant, yetişkin ve ileri yaş polimorfizmlerinin de araştırılması ve aradaki farkların belirlenmesi gerekmektedir.

## Kaynaklar

1. Homberger G, Linnebank M, Winter C, et al. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Eur J Hum Genet*, 2000; 8: 725-9.
2. Kim Y. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate, and cancer risk: A paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. *Nutr Rev* 2000; 58: 205-17.
3. Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 1998; 64: 169-72.
4. Daly SF, Molloy AM, Mills JL, et al. The influence of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase genotypes on enzyme activity in placental tissue. *Brit J Obstet Gynaec* 1999; 106: 1214-8.
5. Stern LL, Bagley PJ, Rosenberg IH, et al. Conversion of 5-formyltetrahydrofolic acid is unimpaired in folate-adequate persons homozygous for the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *J Nutr* 2000; 130: 2238-42.
6. Nakamizo T, Nagayama M. Stroke and the genetics of hyperhomocysteinemia. *Brain Nerve*, 2008;60(11):1295-306.
7. Goyette P, Pai A, Milos R, et al. Gene structure of human mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR). *Mammalian Genome* 1998; 9: 652-6.
8. Ozmen F, Ozmen MM, Ozalp N et al. The prevalence of factor V (G1691A), MTHFR (C677T) and PT (G20210A) gene mutations in arterial thrombosis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009;15(2):113-9.
9. Khandanpour N, Willis G, Meyer FJ et al. Peripheral arterial disease and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T mutations: A case-control study and meta-analysis. *J Vasc Surg* 2009;49(3):711-8.
10. Ilhan N, Kucuksu M, Kaman D, Ilhan N, Ozbay Y. The 677 C/T MTHFR polymorphism is associated with essential hypertension, coronary artery disease, and higher homocysteine levels. *Arch Med Res*, 2008;39(1):125-30.
11. Fodinger M, Horl WH, Sunder-Plassman G. Molecular biology of 5,10 methylenetetrahydrofolate reductase. *J Nephrol* 2000; 13(1): 20-33.
12. van der Put NM, Gabreels F, Stevens EMB, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: An additional risk factor for neural-tube defects. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1044-51.
13. Skibola CF, Smith MT, Kane E, et al. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are associated with susceptibility to acute leukemia in adults. *Med Sci* 1996; 96: 12810-5.
14. Kureshi N, Ghaffar S, Siddiqui S et al. Head and neck cancer susceptibility: a genetic marker in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Orl J Oto-Rhino-Laryngol Relat Spec* 2004; 66 (5): 241-5.
15. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake, MTHFR

## Metiltenetrahidrofolat Redüktaz (Mthfr) C677t ve A1298c Gen Polimorfizmleri

- polymorphisms, and risk of esophageal, gastric, and pancreatic cancer: a metaanalysis. *Gastroenterology* 2006; 131(4): 1271-83.
16. Piyathilake CJ, Macaluso M, Johanning GL, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Anticancer Res* 2000; 20: 1751-7.
  17. Thomas P, Fenech M. Methylenetetrahydrofolate reductase, common polymorphisms, and relation to disease. *Vitam Horm* 2008;79:375-92.
  18. Lorenzo D, Botto Y, Quanhe Y. 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Variants and Congenital Anomalies. *Am J Epidemiol* 2000; 9: 151-866.
  19. Sazci, A. Ergul, E. Kaya, G. et al. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell Biochem Funct* 2005; 23: 51-4.

### İletişim Adresi:

Uzm.Dr. Nadir KOÇAK  
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
KONYA  
Tel: 03323236709 /2054  
05065449128  
[e-mail:nadirkocak@yahoo.com](mailto:nadirkocak@yahoo.com)

