

**ARTERİYO-VENÖZ FİSTÜL TROMBOZU GELİŞEN VE GELİŞMEYEN
KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARDA
METİLENTETRAHİDROFOLAT REDÜKTAZ
POLİMORFİZMLERİNİN ARAŞTIRILMASI***

**Researching Methylenetetrahydrofolate Reductase Polymorphisms in Chronic Renal Failure Patients with Developing and Non-Developing Arterio-Venous Thrombosis
Elif Funda EMİROĞULARI¹, Çetin SAATÇİ², Aydın ÜNAL³, Yusuf ÖZKUL⁴**

Özet : Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), folat döngüsünde önemli bir rol oynar ve homosistein metabolizmasına katkıda bulunur. MTHFR genindeki bazı mutasyonlar, MTHFR geninin enzim aktivitesinde azalmaya neden olabilir. MTHFR geninde yaygın olarak C677T ve A1298C polimorfizmleri görülür. Bu çalışmada kronik böbrek yetmezlikli (KBY) hastalarda MTHFR C677T ve MTHFR A1298C polimorfizmlerinin etkisi araştırılmıştır. Bu amaçla nedeni bilinmeyen arterio-venöz fistül trombozu gelişen KBY'li 31 kişi hasta grubu ve fistül tıkanması görülmeyen KBY'li 51 kişi kontrol grubu olarak çalışıldı. Periferik kan örnekleri alınarak DNA izole edildi. MTHFR C677T ve MTHFR A1298C polimorfizmi PCR-RFLP yöntemi ile belirlendi. MTHFR C677T polimorfizminin hasta ve kontrol grubunda normal genotipli birey sayısı sırasıyla 27 (%87.09) ve 44 (%86.27), heterozigot genotipli birey sayısı 4 (%12.90) ve 6 (%11.76) olarak tespit edildi. Hasta grubunda homozigot mutant genotip bulunmazken kontrol grubunda bir kişide (%2) tespit edildi. MTHFR A1298C polimorfizminin hasta ve kontrol grubunda normal genotipli birey sayısı sırasıyla 12 (%38.70) ve 14 (%27.50) olarak; heterozigot genotipli birey sayısı sırasıyla 12 (%38.70) ve 25 (%49), homozigot mutant genotipli birey sayısı 7 (%22.60) ve 12 (%23.50) olarak tespit edildi. Araştırma sonucunda kronik böbrek yetmezlikli hasta ve kontrol grubu arasında MTHFR C677T ve A1298C genotipleri ve allel sıklıkları açısından önemli bir fark bulunamadı. Elde edilen bulgular KBY'li hastalarda MTHFR C677T ve MTHFR A1298C polimorfizmlerinin tromboz riskini etkilemediğini işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Kronik böbrek yetmezliği, MTHFR, A1298C, C677T

Summary : Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) plays an important role in the folate cycle and contributes to the metabolism of the aminoacid homocysteine. Some of the mutations in the MTHFR gene cause a decrease in MTHFR activity. Particularly C677T and A1298C mutations in MTHFR gene are two common polymorphisms. The aim of this study is to find out the relationship between MTHFR C677T/A1298C mutations and chronic renal failure patients. Thirty-one chronic renal failure patients with developing arterio-venous thrombosis and 51 chronic renal failure patients with nondeveloping arterio-venous thrombosis were chosen. DNA was extracted from peripheral blood samples of the patients and controls. MTHFR C677T and MTHFR A1298C polymorphisms was identified by PCR (polymerase chain reaction)-RFLP (restriction fragment length polymorphism) methods. MTHFR C677T polymorphism in patients and control group normal genotype was found in 27 (87.09%) and 44 (86.27%), heterozygote genotype 4 (12.90%) and 6 (11.76%). No homozygote subjects were found in patients group but one subject were detected in the control group (2%). MTHFR A1298C polymorphism in patients and control group normal genotype was found in 12 (38.70%) and 14 (27.50%), heterozygote genotype 12 (38.70%) and 25 (49%), homozygote genotype 7 (22.60%) and 12 (23.50%). MTHFR C677T and MTHFR A1298C genotype and allele frequency were not significantly different in patients and control groups with chronic renal failure. As a result, MTHFR C677T and MTHFR A1298C polymorphisms are not a risk factor for thrombosis in chronic renal failure patients.

Key words: Chronic renal failure, MTHFR, A1298C, C677T

¹ Arş.Gör.Erciyes Ün.Sağ.Bil.Ens.Tıbbi Genetik AD, Kayseri

² Yrd.Doç.Dr.Erciyes Ün.Tıp Fak.Tıbbi Genetik AD, Kayseri

³ Uzm.Dr.Erciyes Ün.Tıp Fak.Nefroloji AD, Kayseri

⁴ Prof.Dr.Erciyes Ün.Tıp Fak.Tıbbi Genetik AD, Kayseri

Geliş Tarihi : 29.08.2007 Kabul Tarihi : 20.12.2007

* Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından TSA.07.195 nolu proje ile desteklenmiştir

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), folat metabolizmasında önemli bir enzimdir (1). İnsan MTHFR geni, kromozom 1p36.3'de lokalize olmuştur ve 656 aminoasitten oluşan MTHFR enzimini kodlar. MTHFR enzimi, homosisteinin remetilasyon döngüsünde (homosistein, transsülfürasyon ve remetilasyon yollarını kullanarak metabolize olur) görev yapar (2). MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon (C677T polimorfizmi) enzim aktivitesini azaltmaktadır (3). Bunun sonucunda 5-metil tetrahidrofolat (5- metil THF) düzeyi azalmakta, 5,10-metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyi artmaktadır (1, 3-5). Ciddi MTHFR eksikliğinde, periferik nöropati, gelişme geriliği, hipotonia, tromboz gibi klinik bulgular görülür. MTHFR eksikliğinin hafif olduğu durumlara populasyon genelinde oldukça sık rastlanmakta olup, özellikle arteriyel hastalıkların oluşumunda bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (6).

C677T polimorfizmi MTHFR proteinin N terminal katalitik bölgesini etkileyen 4. ekzonda meydana gelir (7). Bu polimorfizmde, MTHFR enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan C (Sitozin)'in →T (Timin)'e dönüşmesi sonucu ortaya çıkan bir nokta mutasyonu vardır. Bu mutasyon, alanin aminoasitinin yerine valin aminoasitinin geçmesine neden olur ve MTHFR enzim aktivitesi azalır (8).

MTHFR geninde belirlenen diğer bir mutasyon da, enzimi kodlayan gende 1298. nükleotid olan A (Adenin)'in → C (Sitozin)'e değişimi sonucu oluşan nokta mutasyonudur. Bu mutasyon sonucu MTHFR proteinin C terminal bölgesinde glutamat alanine dönüşmektedir (9). Bu mutasyonda da diğer mutasyon tipinde olduğu gibi MTHFR aktivitesi azalır. A1298C polimorfizminin plazma homosistein konsantrasyonundaki artışı, C677T polimorfizmi kadar etkilemediği ileri sürülse de, bu polimorfizmin önemi henüz tam olarak açıklanamamıştır (10).

MTHFR C677T polimorfizmi sıklığı ırka ve coğrafi bölgeye göre büyük değişiklik gösterir. T677T oranı Amerika'daki siyah populasyonda ve Güney Amerika'da %1 iken Avrupa'daki beyaz toplumda, Kuzey Amerika'da ve Avustralya'da %6-20'dir. Avrupa'da kuzeyden güneye doğru görülme sıklığı

artmaya meyillidir (11). Türkiye'de yapılan çalışmalarda homozigot mutasyon oranı %5, heterozigot mutasyon oranı ise %35 olarak bildirilmiştir (12).

MTHFR A1298C polimorfizmi için, çeşitli ülkelerde C1298C genotip sıklığı %1-12 arasında değişir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada C1298C genotip sıklığı %6 olarak tespit edilmiştir (11).

Bu çalışmada kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda nedeni bilinmeksizin arteriyo-venöz fistül (A-V fistül) trombozu gelişiminde MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerinin etkilerinin araştırılması ve aralarındaki ilişkinin tespit edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada KBY olan ve nedeni bilinmeyen A-V fistül tıkanması yaşayan 31 kişi hasta grubuna (20 erkek, 11 kadın), KBY olan ve fistül tıkanması görülmemeyen 51 kişi de kontrol grubuna (22 erkek, 29 kadın) dahil edildi. Daha sonra gruplardan periferik kan örnekleri (0.3 ml EDTA üzerine 2 ml kan) alındı, DNA izolasyon yöntemi kullanılarak hastaların DNA'sı izole edildi.

MTHFR C677T polimorfizmi için 5'-TGAAGGAGAAGGTGTCTGCGGGA-3' ve 5'-AGGACGGTTCGGTGAGAGTG-3' primer dizisi kullanıldı. PCR reaksiyonu için 10 pmol primer çifti, 2.5 mM dNTP, 10xPCR tamponu, 1.5 mM MgCl₂, Taq DNA polimeraz (1U/ml) ve distile sudan oluşan 50 µl'lik PCR karışımı hazırlandı. 94°C 2dk, 94°C 30 sn, 62°C 30sn, 72°C 30 sn, 72°C 7dk olmak üzere 40 devirlik PCR programı hazırlanarak örnekler amplifiye edildi. PCR amplifikasyonundan sonra 15 µL PCR ürünü *Hinf*I restriksiyon enzimi ile kesildi. Daha sonra DNA fragmentleri %3'lik agaroz jelde görüntülendi ve genotipler belirlendi (Tablo I).

MTHFR A1298C polimorfizmi için 5'-GCAAGTCCCCAAGGAGG-3' ve 5'-GGTCCCCACTTCCAGCATC-3' primer dizisi kullanıldı. PCR reaksiyonu için 10 pmol primer çifti, 2.5 mM dNTP, 10xPCR tamponu, 1.5 mM MgCl₂, Taq DNA polimeraz (1U/ml) ve distile

sudan oluşan 50 µl'lik PCR karışımı hazırlandı. 92°C 2dk, 92°C 1dk, 60°C 1dk, 72°C 30 sn, 72°C 7dk olmak üzere 35 devirlik PCR programı hazırlanarak örnekler amplifiye edildi. PCR amplifikasyonundan sonra 15 µL PCR ürünü *Mbo II* restriksiyon enzimi ile kesilerek fragmentlere ayrılması sağlandı. Daha sonra DNA fragmentleri % 4'lük agaroz jelde görüntülendi ve genotipler belirlendi (Tablo I).

Çalışılan polimorfizm sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesi Ki-kare testi ile yapıldı. İstatistiksel açıdan p<0.05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

MTHFR C677T polimorfizmi hasta ve kontrol grubunda normal genotipli birey sayısı sırasıyla 27 (% 87.09) ve 44 (%86.27), heterozigot genotipli birey

sayısı da 4 (%12.90) ve 6 (%11.76) olarak tespit edildi (Tablo II). Hasta grubunda homozigot mutant genotip bulunmazken kontrol grubunda bir kişide (%2) bu genotip tespit edildi. Hasta grubunda C alleli frekansı %93.54, kontrol grubunda ise %92.15 olarak belirlendi (Tablo II).

MTHFR A1298C polimorfizmi hasta ve kontrol grubunda normal genotipli birey sayısı sırasıyla 12 (%38.70) ve 14 (%27.50), heterozigot genotipli birey sayısı 12 (%38.70) ve 25 (%49), homozigot mutant genotipli birey sayısı ise 7 (%22.60) ve 12 (%23.50) olarak tespit edildi. A alleli frekansı hasta grubunda %58.06, kontrol grubunda ise %51.96 şeklinde belirlendi (Tablo III).

Ayrıca MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmleri Ki-kare testi kullanılarak birbirleri ile karşılaştırıldı. (Tablo IV). Ancak her iki polimorfizm açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (p>0.05).

Tablo I. MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerinin PCR ürünleri ve RFLP uygulandıktan sonra enzim kesim ürünlerinin genotiplere göre dağılımı

Çalışılan Polimorfizm	Kullanılan Restriksiyon Enzimi	PCR Ürünü	Normal Genotip Enzim Kesim Ürünleri	Heterozigot Genotip Enzim Kesim Ürünleri	Homozigot Genotip Enzim Kesim Ürünleri
MTHFR C677T	<i>Hinf I</i>	198 bp	198 bp	198 bp 175 bp 23 bp	175 bp 23 bp
MTHFR A1298C	<i>Mbo II</i>	163 bp	56 bp 31 bp 30 bp 28 bp 18 bp	84 bp 56 bp 31 bp 30 bp 28 bp 18 bp	84 bp 31 bp 30 bp 18 bp

Tablo II. KBY tanısı konmuş A-V fistül trombozu gelişen hastalarda ve gelişmeyen kontrol grubu hastalarda MTHFR C677T genotiplerinin dağılımı ve allel sıklığı

MTHFR C677T Genotipi	Hasta Grubu (n: 31)	Kontrol Grubu (n: 51)	O.R (GA %95)
C677C Genotipi Sayı (%)	27 (% 87.10)	44 (% 86.30)	O.R= 1.074 GA %95 0.287- 4.014 p>0.05
C677T Genotipi Sayı (%)	4 (% 12.90)	6 (% 11.80)	O.R= 1.111 GA %95 0.287-4.295 p>0.05
T677T Genotipi Sayı (%)	-	1 (% 2)	-
C alleli Sayı (%)	58 (% 93.54)	94 (% 92.15)	O.R= 1.234 GA %95 0.356-4.282 p>0.05
T alleli Sayı (%)	4 (% 6.45)	8 (% 7.84)	O.R= 0.810 GA %95 0.234-2.812 p>0.05

O.R= odds ratio

GA= güven aralığı

Tablo III. KBY tanısı konmuş A-V fistül trombozu gelişen hastalarda ve gelişmeyen kontrol grubu hastalarda MTHFR A1298C genotiplerinin dağılımı ve allel sıklığı

MTHFR A1298C Genotipi	Hasta (n: 31)	Kontrol (n: 51)	O.R (GA %95)
A1298A Genotipi Sayı (%)	12 (% 38.70)	14 (% 27.50)	O.R= 1.699 GA %95 0.646-4.311 p>0.05
A1298C Genotipi Sayı (%)	12 (% 38.70)	25 (% 49)	O.R= 0.657 GA %95 0.265-1.628 p>0.05
C1298C Genotipi Sayı (%)	7 (% 22.60)	12 (% 23.50)	O.R= 0.948 GA %95 0.328-2.741 p>0.05
A alleli Sayı (%)	36 (% 58.06)	53 (% 51.96)	O.R= 1.498 GA %95 0.792-2.831 p>0.05
C alleli Sayı (%)	26 (% 41.93)	49 (% 48.03)	O.R= 0.668 GA %95 0.353-1.262 p>0.05

O.R= odds ratio

GA= güven aralığı

Tablo IV. MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerin hasta ve kontrol grubundaki dağılımı

MTHFR Polimorfizmleri		Hasta (n:31)	Kontrol (n:51)	OR (GA % 95)
A1298C	C677T	Sayı (%)	Sayı (%)	
AA	CC	9 (%29.03)	10 (%19.60)	OR= 1.677 GA %95 (0.594-4.740)
AA	CT	3 (%9.67)	3 (%5.88)	OR= 1.714 GA %95 (0.324-9.077)
AA	TT	-	1(%1.96)	-
AC	CC	11 (%35.48)	22 (%43.13)	OR=0.725 GA %95 (0.289-1.821)
AC	CT	1(%3.22)	3 (%5.88)	OR= 0.533 GA %95 (0.053-5.366)
AC	TT	-	-	-
CC	CC	7 (%22.58)	12 (%23.52)	OR= 0.948 GA %95 (0.328-2.741)
CC	CT	-	-	-
CC	TT	-	-	-

p>0.05

TARTIŞMA

Plazma homosistein konsantrasyonu böbrek fonksiyonları için önemli bir belirleyicidir ve azalan böbrek rezervi ile homosistein düzeyleri arasında yakın bir ilişki vardır (13). Böbrek yetmezliği gelişen hastalarda homosistein düzeyleri normal şahıslara oranla en az üç-dört kat artmakta (14,15) ve normal popülasyonda %5-7 olan hiperhomosisteinemi sıklığı KBY'li hastalarda %85-90'a ulaşmaktadır (16).

Literatürde bazı çalışmalar MTHFR ile venöz tromboembolizm (VTE) arasında bir ilişkinin bulunmadığını ileri sürmektedir. Couturaud ve arkadaşlarının (17) yaptığı çalışmada MTHFR C677T mutasyonunun homozigot genotipi kontrol ve hasta grup-

larında birbirine yakın olarak bulunmuş ve mutasyonun VTE için risk faktörü 2.9 olarak hesaplanmıştır. Bizim yaptığımız çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. A-V fistül trombozlu hasta grubunda homozigot genotip bulunamazken, kontrol grubunda yalnızca bir bireyde belirlenmiştir. Kontrol ve hasta grubu arasında normal ve heterozigot genotip dağılımı açısından ise anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05, Tablo IV). Vychytil ve arkadaşları (18) ile Guldener ve arkadaşlarının (19) yapmış olduğu çalışmalarda MTHFR enzimidaki T677T homozigot genotipi hem hemodiyaliz hem de periton diyalizi hastalarında sağlıklı bireylerdekine benzer şekilde bulunmuş ve normal bireylerde olduğu gibi TT homozigot polimorfizmin hiperhomosisteinemi ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir.

MTHFR geninin homosistein metabolizmasındaki rolü tam olarak aydınlatılamamakla birlikte son yıllarda MTHFR geninde ekzon 7'de yeni bir mutasyon tanımlanmıştır. Bu polimorfizmde enzim aktivitesi normalin %60'ına indiği halde hiperhomosisteinemi veya folat eksikliği saptanmadığı belirtilmektedir (20). Yaptığımız çalışmada MTHFR A1298C mutasyonunun heterozigot genotip dağılımı hasta ve kontrol grubunda sırası ile %38.70 ve %49 şeklindedir ve bu mutasyon açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$, Tablo III). Ancak yüzde olarak bakıldığında iki grup arasında %10'luk bir farklılık görülmektedir. Bununla birlikte literatür bilgileri (6) dikkate alındığında tromboz riski açısından C allelinin hasta grubunda daha yaygın olması beklenmektedir. Födingen ve arkadaşları (21) tarafından yapılan bir çalışmada renal transplantasyon uygulanan 733 hastada MTHFR A1298C polimorfizminin plazma total homosistein ve folat düzeylerine etkisi araştırılmış, çalışmada birleşik heterozigotların plazma homosistein düzeylerinin artmadığı, buna karşın bu hastalarda folat düzeyinin düşük olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada T677T (1298AA) genotipinin plazma homosistein düzeylerini etkilediği ve bu hastaların plazma folat düzeylerinin düşük olduğu gösterilmiştir.

Dikmen ve arkadaşlarının (22) yapmış oldukları bir çalışmada 203 hasta ve 55 kontrol kullanılmış, iki grup arasında C677T ve A1298C genotip ve allel-sayı yüzde değerleri bakımından istatistiksel olarak ($p>0.05$) anlamlı bir fark bulunamamıştır. Aynı çalışmada, hasta ve kontrol grupları arasında C677T genotipi ve homosistein düzeyleri ile A1298C genotipi ve homosistein düzeyleri bakımından da anlamlı bir farklılık ($p>0.05$) bulunamamıştır. Van der Put ve arkadaşları (23) C677T genotip dağılımının plazma homosistein seviyesini

etkilemediğini bildirmişlerdir. A1298C polimorfizminin homosistein düzeyine etkisini araştıran Friedman ve arkadaşları (24) da C1298C homozigot genotipine sahip olan bireylerde plazma total homosistein düzeyinin artmadığını rapor etmişlerdir. Dikmen ve arkadaşlarının (22) yaptığı çalışmanın sonuçları da bu raporla uyumlu olmakla birlikte C1298C homozigot genotipinin homosistein artışında T677T genotipi kadar etkili olmadığı sonucuna varmışlardır. Bu çalışmaların aksine Van der put ve arkadaşları (23) A1298C/C677T polimorfizmi olan bireylerde total plazma homosistein konsantrasyonunun önemli derecede arttığını belirlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da MTHFR C677T/A1298C polimorfizmleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında her iki mutasyon açısından heterozigot genotipli bireyler hasta grubunda 1 (%3.22), kontrol grubunda 3 (%5.88) olarak bulunmuştur. Her iki mutasyon açısından homozigot genotipli birey tespit edilememiştir. Yapılan Ki-kare analizi sonucunda her iki polimorfizm açısından KBY'li hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış ($p>0.05$) olup, bulgularımız Dikmen ve arkadaşlarının (22) sonuçları ile uyum göstermektedir.

Domagala ve arkadaşları (25) MTHFR C677T ve A1298C mutasyonları ile ilgili yapmış oldukları araştırmada 146 venöz trombozlu hasta grubu ve 100 kişilik kontrol grubu ile çalışmışlardır. Her iki mutasyon bakımından heterozigot genotipli bireyler kontrol grubunda %15, hasta grubunda %11 olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada MTHFR mutasyonları ile VTE riski arasında bir ilişki de saptanamamıştır. Bizim çalışmamızda da çift heterozigotluk açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark ($p>0.05$) bulunamamıştır.

Sonuç olarak, elde edilen bulgular KBY'li hastalarda MTHFR C677T ve A1298C polimorfizmlerinin tromboz riskini etkilemediğini işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rosenblatt DS. Metyhlenetetrahidrofolate reductase. *Clin Invest Med* 2001, 24:56-59.
2. Homberger G, Linnebank M, Winter C, et al. Genomic structure and transcript variants of the human metyhlenetetrahidrofolate reductase gene. *Eur J Hum Gen* 2000, 8:725-729.
3. Weisberg I, Tran P, Christensen B, et al. A second genetic polymorphism in metyhlenetetrahidrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Mol Genet Metab* 1998, 64:169-172.
4. Bailey LB, Duhaney RL, Maneval DR, et al. Vitamin B-12 status is inversely associated with plasma homocysteine in young women with C677T and/or A1298C metyhlenetetrahidrofolate reductase polymorphisms. *J Nutr* 2002, 132:24665-24709.
5. Bagley PJ, Jacob S. A common mutation in the Metyhlenetetrahidrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells. *Med Sci* 1998, 95:13217-13220.
6. Goyette P, Pai A, Milos R, et al. Gene structure of human Mouse metyhlenetetrahidrofolate reductase (MTHFR). *Mammalian Genome* 1998, 9:652-656.
7. Tonetti C, Burtscher A, Bories D, et al. Metyhlenetetrahidrofolate reductase deficiency in four siblings: A clinical, biochemical and molecular study of the family. *Am J Med Genet* 2000, 91:363-367.
8. Sell SM, Lagemwa PR. Development of a highly accurate, rapid PCR-RFLP genotyping assay for the metyhlenetetrahidrofolate reductase gene. *Genet Test* 1999, 3:287-289.
9. Taşçıoğlu N, Taheri S, Saatçi Ç, Özkul Y. Gastrointestinal Sistem Kanserlerinde Metilentetrahidrofolat Redüktaz Geni 677CàT Polimorfizminin İncelenmesi. *Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi* 2006, 15(1):41-45,
10. Födinger M, Horl WH, Sunder-Plassman G. Molecular biology of 5,10-metyhlenetetrahidrofolate reductase. *J Nephrol* 2000, 13 (1) 20-33.
11. Sharp L, Little J. Polymorphism in genes involved in folate metabolism and colorectal neoplasia: A HuGE Review *Am J Epidemiol* 2004, 159:423-443.
12. Güleç S, Aras O, Akar E ve ark. MTHFR gene polymorphism and risk of premature myocardial infarction. *Clinical Cardiology* 2001, 24 (4):281-4.
13. Chauveau P, Chadefaux B, Coude M et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int Suppl* 1993, 43:S72-77.
14. Hultberg B, Andersson A, Arnadottir M. Reduced, free and total fractions of homocysteine and other thiol compounds in plasma from patients with renal failure. *Nephron* 1995, 70:62-67.
15. Hörl WH. Genesis of the ureamic syndrome. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeld .IP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG (eds). *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*. Oxford Medical Publications Oxford 1998, pp 1822-1836.
16. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in endstage renal disease: Prevalence, etiology, and potential relationship to atherosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997, 52:10-20.
17. Couturaud F, Oger E, Abalain JH, et al. Metyhlenetetrahidrofolate reductase C677T genotype and venous thromboembolic disease. *Respiration* 2000, 67:657-661.
18. Vychytil A, Födinger M, Wolf G, et al. Major determinants of hyperhomocysteinemia in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 1998, 53:1775-1782.
19. Guldener CV, Robinson K. Homocysteine and Renal disease. *Sem Thrombos Hemostasis* 2000, 26 (3):313-324.

20. Födinger M, Wagner OF, Hörl WH, et al. Recent insights into the molecular genetics of the homocysteine metabolism. *Kidney Int Suppl* 2001, 59:238-242.
21. Födinger M, Buchmayer H, Heinz G, et al. Effect of MTHFR 1298 A C and MTHFR 677C T genotypes on total homocysteine, folate, and vitamin B 12 plasma concentrations in kidney graft recipients. *J Am Soc Nephrol* 2000, 11:1918-1925.
22. Dikmen M, Gülel B, Güneş HV ve ark. Akut inme hastalarında risk faktörü olan homosistein düzeyine MTHFR gen polimorfizmlerinin etkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 2004, 5:55-61.
23. 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, 62:1044-1051.
24. Friedman G, Goldschmidt N, Friedlander Y, et al. Common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: association with plasma total homocystein and folate concentrations. *J Nutr* 1999, 129:1656-1661.
25. Domagala TB, Adamek L, Nizankowska E, et al. Mutations C677T and A1298C of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene and fasting homocysteine levels are not associated with the increased risk of venous thromboembolic disease. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2002, 13:423-431.