

## Meta-analiz: Türk Toplumunda MTHFR c.677C>T polimorfizmi ve kanser ilişkisi

### Meta-analysis: Association between MTHFR c.677C>T polymorphism and cancer in the Turkish population

Çetintaş V B Avcı Ç B Süslüer S Y Eroğlu Z Gündüz C  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

#### Özet

**Amaç:** Global DNA hipometilasyonu hiperhomosisteinemi, MTHFR c.677C>T homozigotluğu ve kanser gelişimi ile ilişkilidir. Bu çalışmanın amacı, Türk popülasyonunda MTHFR c.677C>T polimorfizmi ve kanser riskinin meta-analiz yoluyla araştırılmasıdır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmalar, elektronik veri tabanlarının Türk popülasyonu, MTHFR C677T ve kanser riski anahtar kelimelerine odaklanılarak taranması ile belirlendi. Elde edilen verilerin meta-analizi STATA yazılımı kullanılarak yapıldı. Olasılık oranı (OR) ve %95 güven aralığı (CI) değerleri, Mantel-Haentzel istatistiği kullanılarak sabit etki modeline göre hesaplandı.

**Bulgular:** Resesif (CC+CT vs TT), Homozigot (CC vs TT) ve Dominant (CC vs CT+TT) genetik modellerde OR değerleri sırasıyla 1.24 (%95 CI:1.013-1.524), 1.14 (%95 CI: 0.93-1.41) ve 0.97 (%95 CI: 0.869-1.090) olarak hesaplandı. TT genotipinde kanser riskinin artışı anlamlı bulundu ( $p=0.043$ ).

**Sonuç:** Elde ettiğimiz bulgular, Türk toplumunda MTHFR c.677C>T polimorfizminin kanser riskinin belirlenmesi için potansiyel bir belirteç olduğunu desteklemektedir.

**Anahtar Sözcükler:** MTHFR c.677C>T, polimorfizm, kanser, meta-analiz.

#### Summary

*Global DNA hypomethylation associates with hyperhomocysteinemia, MTHFR c.677C>T homozygosity and the development of cancer.*

**Aim:** *The aim of this study was to investigate the relationship of the MTHFR c.677C>T polymorphism with the risk of cancer in the Turkish population via meta-analysis.*

**Materials and Methods:** *Studies were identified by searching electronic literature, focusing on the key words; Turkish population, MTHFR C677T and the risk of cancer. All data were analyzed using STATA software. Odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) values were calculated using the Mantel-Haentzel statistic according to fixed-effect model.*

**Results:** *Odds ratio values for Recessive (CC+CT vs TT), Homozygous (CC vs TT) and Dominant (CC vs CT+TT) genetic models were calculated as 1.24 (95% CI: 1.013-1.524), 1.14 (95% CI: 0.93-1.41) and 0.97 (95% CI: 0.869-1.090), respectively. The risk of cancer increased significantly in the TT genotype ( $p=0.043$ ).*

**Conclusion:** *Our results support the finding that MTHFR c.677C>T polymorphism is a potential biomarker for cancer risk in the Turkish population.*

**Key Words:** *MTHFR c.677C>T, polymorphism, cancer, meta-analysis.*

Yazışma Adresi: Vildan BOZOK ÇETİNTAŞ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,  
İzmir, Türkiye

Makalenin Geliş Tarihi: 20.06.2012 Kabul Tarihi: 19.07.2012

## Giriş

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) folat metabolizmasında ve DNA metilasyonunda önemli bir enzim olup, 5,10-metilentetrahidrofolatın, 5-metiltetrahidrofolata (5-metil-THF) indirgenmesini katalizlemektedir. Folatın kan dolaşımındaki dominant formu olan 5-metil-THF, DNA metilasyonu ve metiyonin sentezi için metil grubu kaynağı olup homosistein dönüşümünde rol oynamakta ve DNA sentezi sırasında deoksi-timidilat-mono-fosfat (dTMP) oluşumunu sağlamaktadır. 5,10-metilen-THF ise pürin sentezi sırasında 10-formil-THF'a okside olmaktadır. Folat metabolizmasındaki bozuklukların DNA zincir kırıkları, kromozomal translokasyonlar ve delesyonlara neden olarak DNA replikasyonuna hasar verdiği bildirilmektedir. Buna ilave olarak DNA hipometilasyonu, proto-onkogenlerin aktivasyonuna neden olarak kanser riskini arttırmaktadır (1). Bu nedenlerden dolayı MTHFR genindeki polimorfizmlerin folat metabolizmasının düzenlenmesine etki ederek, çeşitli kanserlerde genetik yatkınlığa neden olabileceği düşünülmektedir.

İnsanlarda MTHFR geni 1. kromozomun p36.3 bölgesinde kodlanmaktadır. MTHFR geninde iyi tanımlanmış tek nükleotid polimorfizmelerinden (SNP) birisi olan c.677C>T (NCBI rs no: 1801133) değişikliği, 222. kodonda alanin aminoasidinin valine dönüşmesine neden olmaktadır (2). Bu değişim, 656 aminoasitten oluşan MTHFR proteininin 4. ekzonunda meydana gelerek N-terminal katalitik bölgeyi etkilemektedir. Homozigot TT genotipine sahip bireylerde, enzim aktivitesinin %75 oranında azaldığı ve homosisteinin metiyonine dönüşmemesi nedeniyle plazma homosistein düzeylerinin arttığı bildirilmektedir (3). Bu yönden homozigot genotip, global DNA metilasyonuna neden olarak kanser riskini arttırabilmektedir (4). Diğer yandan homozigot genotip 10-Metilentetrahidrofolat ve timidinin hazır bulunmasını sağlayarak pürin sentezini arttırmakta ve DNA zincir kırıklarını azaltmaktadır (5). Literatürde MTHFR c.677C>T polimorfizmi ve kanser ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. c.677C>T genotipinin global DNA metilasyonu ve DNA sentezine olan etkileri kanserde hem koruyucu hem de risk arttırıcı olarak rol oynayabilmektedir. Bu çalışmada bütün araştırmalardan elde edilen bulguların dahil edildiği bir meta-analiz ile sadece Türk toplumuna odaklanılarak MTHFR c.677C>T polimorfizmi ve kanser arasındaki ilişkinin aydınlatılması amaçlanmıştır.

## Gereç ve Yöntem

**Literatür taraması:** Pubmed, web-of-science ve akademik google veri tabanlarında "MTHFR, c.677C>T, kanser, Türk popülasyonu, Türkiye" anahtar kelimeleri kullanılarak Türkçe ve İngilizce tarama yapıldı. Ayrıca

Türkiye Klinikleri Journal Medical Science, Turkish Journal of Medical Science, Türk Onkoloji dergilerinin arşivleri, Turkish Medline ve Yüksek Öğretim Kurumuna ait ulusal tez veri tabanı tarandı.

**Seçim kriterleri:** Kanser ve MTHFR c.677C>T ilişkisinin araştırıldığı, sadece olgu grubunda yapılan araştırmalar dışındaki olgu-kontrol, prospektif ve kesitsel çalışmalar meta-analize alındı. Çalışmanın Türk popülasyonunda yapılmış olması, kanser ve MTHFR c.677C>T ilişkisinin araştırılması, kontrol ve olgu gruplarında genotip sıklıklarının ayrıntılı olarak belirtilmiş olması meta-analize alınma kriterlerini oluşturdu.

**Dışlama kriterleri:** i. Kontrol grubu sağlıklı bireylerden oluşmayan çalışmalar, ii. editöre mektup, olgu sunumu veya derleme şeklindeki yayınlar, iii. kontrol grubu içermeyen çalışmalar meta-analize dahil edilmedi. Ayrıca, aynı yazara ait benzer olgu gruplarını içeren yayınlardan olgu sayısı daha az olanlar dışlandı.

Sonuç olarak çalışmamıza 2003-2012 yılları arasında Türk popülasyonunda yapılmış 19 yayın ve 2 tez araştırması dahil edilerek, 2068 kanser ve 2283 sağlıklı olguyu içeren bir meta-analiz yapıldı (Tablo-1).

**İstatistiksel analiz:** Meta-analiz, STATA yazılım-sürüm 10.1 (StataCorp, College, TX) kullanılarak yapıldı. p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi. Olasılık oranı (OR) ve %95 güven aralığı (CI) değerleri, Mantel-Haentzel istatistiği kullanılarak sabit etki (fixed effect) modeline göre hesaplandı (6). Tarafsızlığın değerlendirilmesi amacıyla, funnels-plot grafiği kullanıldı (7). Heterojenitenin değerlendirilmesi amacıyla, I<sup>2</sup> istatistiği kullanıldı (8). I<sup>2</sup> değeri, <%25 ise düşük heterojenite, %25-50 ise orta heterojenite ve >%50 ise yüksek heterojenite olarak değerlendirildi. Kontrol gruplarındaki Hardy-Weinberg (HWE) eşitliğinden sapmalar X<sup>2</sup>-testi kullanılarak hesaplandı.

## Bulgular

Literatür taraması sonucunda kanser riski ve MTHFR c.677C>T ilişkisinin bildirildiği 19 makale ve 2 tez çalışması incelendi. MTHFR c.677C>T genotipi belirlenmiş 2283' ü sağlıklı kontrol, 2068' i kanser olmak üzere toplam 4348 olgunun meta-analizi yapıldı. Bu olguların içinde en büyük grubu % 32 ile hematolojik kanserler oluşturdu (Şekil-1). Ayrıca %17 meme, %18 gastrointestinal sistem (GIS), %13 prostat, %7 over, serviks ve endometrium, %3 beyin, %3 akciğer, %3 kemik ve %3 mesane kanseri bulundu. Meta-analize dahil edilen çalışmaların özellikleri ve ana bulguları Tablo-1'de gösterildi.

Kontrol grubunda CC, CT ve TT genotiplerinin sıklıkları sırasıyla %47; %43; %10, kanser grubunda %50; %41 ve %9 olarak belirlendi. C ve T alellerinin sıklıkları değerlendirildiğinde ise kontrol grubunda %69; %31, kanser grubunda %71; %29 oranında bulundu (Tablo-2).

**Tablo-1:** Meta-analize dahil edilen çalışmaların özellikleri.

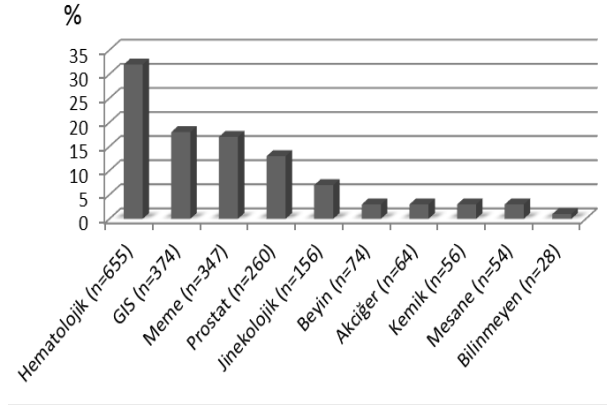
| Çalışma                | Yıl  | Şehir     | Olgu / Kontrol   | Çalışma Periyodu | Sonuç   |
|------------------------|------|-----------|--|------------------|---|
| Balta G. (9)           | 2003 | Ankara    | 144 ALL,<br>33 ANLL,<br>185 kontrol                                | 2000/<br>2002    | AD  |
| Deligezer U. (10)      | 2003 | İstanbul  | 62 ALL,<br>49 AML,<br>132 KML,<br>161 kontrol                      | *                | AD  |
| Ergül E. (11)          | 2003 | Kocaeli   | 118 meme kanseri,<br>193 kontrol                                   | 1999/<br>2003    | 677T alelinin sıklığı meme kanserli olgularda daha fazla (%28.76 kontrol; %31.36 olgu; p= 0.027; OR=2.5)  |
| Deligezer U. (12)      | 2005 | İstanbul  | 189 meme kanseri,<br>223 kontrol                                   | 1994/<br>2004    | 677T alelinin sıklığı meme kanserli olgularda daha fazla (%23.9 kontrol; %30.1 olgu; p= 0.046; OR=1.37)   |
| Deligezer U. (13)      | 2006 | İstanbul  | 117 lösemi,<br>154 kontrol   | *                | 677T alelinin sıklığı lösemili olgularda daha düşük (%33.7 kontrol; %26 olgu; p= 0.05)  |
| Kafadar AM. (14)       | 2006 | İstanbul  | 74 beyin tümörü,<br>98 kontrol                                     | 2004/<br>2005    | Yüksek dereceli glioma olgularında TT genotipinin sıklığı daha fazla (%7.1 kontrol; % 15.4 olgu)  |
| Taşçıoğlu N. (15)      | 2006 | Kayseri   | 41 kolon kanseri,<br>23 mide kanseri,<br>40 kontrol                | *                | Gastrointestinal sistem kanserlerinde TT genotipi 2 kat daha fazla.   |
| Timurağaoğlu A. (16)   | 2006 | Antalya   | 156 lösemi,<br>82 kontrol  | *                | TT genotipinde ALL riski daha fazla (OR: 2.7) ve kemoterapi yanıtı daha kötü. TT genotipinde DLBCL riski daha düşük (OR: 0.58) ve kemoterapi yanıtı daha iyi. |
| Hekim N. (17)          | 2007 | İstanbul  | 40 meme kanseri,<br>68 kontrol                                     | *                | AD  |
| Özkılıç AÇ. (18)       | 2007 | İstanbul  | 50 over kanseri,<br>54 kontrol                                     | 2003/<br>2006    | AD  |
| Zeybek U. (19)         | 2007 | İstanbul  | 35 gastrik kanseri,<br>52 kolorektal kanseri,<br>144 kontrol       | 2003/<br>2005    | AD  |
| Akay S. (20)           | 2008 | İzmir     | 25 pankreas kanseri,<br>25 Kolanjiyoselüler,<br>88 kontrol         | 2004/<br>2005    | AD  |
| Özger H. (21)          | 2008 | İstanbul  | 44 osteosarkoma,<br>14 kondrosarkoma,<br>44 kontrol                | *                | AD  |
| Müslümanoğlu M.H. (22) | 2009 | Eskişehir | 93 prostat k,<br>166 kontrol                                       | 2003/<br>2007    | AD  |
| Çimen Y.C. (23)        | 2010 | Ankara    | 39 serviks,<br>23 endometriyum,<br>44 over kanseri,<br>101 kontrol | *                | Serviks ve endometrium kanserlerinde homozigot TT genotipi daha fazla (p<0,05)  |
| Arslan S. (24)         | 2011 | Sivas     | 64 akciğer k,<br>61 kontrol  | 2007/<br>2009    | TT ve CT genotiplerinde akciğer kanseri riski daha fazla (OR: 2.4)  |
| Ekiz F. (25)           | 2011 | Ankara    | 26 EAC,<br>14 BE,<br>30 RE,<br>30 kontrol                          | 2006/<br>2008    | AD  |
| Izmirli M. (26)        | 2011 | Adana     | 54 mesane kanseri,<br>50 kontrol                                   | *                | 677T alelinin sıklığı mesane kanserli olgularda daha fazla (p= 0.036)   |
| Kosova B. (27)         | 2011 | İzmir     | 112 prostat k,<br>145 kontrol                                      | 2005/<br>2009    | AD  |
| Küçük Hüseyin O. (28)  | 2011 | İstanbul  | 55 prostat kanseri,<br>50 kontrol                                  | *                | CT genotipinin (p= 0.025) ve T alelinin (p=0.023) sıklığı kontrol grubunda daha fazla   |
| Onur E. (29)           | 2012 | Manisa    | 28 kanser,<br>50 kontrol   | *                | AD  |

ALL: Akut lenfoblastik lösemi, ANLL: Akut lenfoblastik olmayan lösemi, AML: Akut myeloid lösemi, KML: Kronik myeloid lösemi, EAC: özofagus adenokarsinoma, BE: Barrett özofagusu, RE: Refluks özofajit, \*: Çalışma periyodu belirtilmemiş yayınlar, AD: Anlamlı değil.

OR değerleri Resesif (CC+CT vs TT), Homozigot (CC vs TT) ve Dominant (CC vs CT+TT) olmak üzere 3 genetik modelde hesaplandı (Tablo-2). Buna göre özellikle resesif genetik modeldeki OR değeri, TT genotipi taşıyanlarda kanser riskini taşımayanlara göre 1.24 kat (%95 CI: 1.013-1.524) arttığını gösterdi. Homozigot genetik modele göre ise OR: 1.14, güven aralığı 0.93-1.41 olarak belirlendi ve anlamlı bulunmadı (Şekil-2). Dominant genetik modele göre ise OR: 0.97, güven aralığı 0.869-1.090 olarak hesaplandı.

Heterojenite değerleri Resesif (CC+CT vs TT), Homozigot (CC vs TT) ve Dominant (CC vs CT+TT) genetik modelleri için sırasıyla %44.82; %52.05 ve %32.67 olarak bulundu. Buna göre resesif ve dominant modeller için orta, homozigot model için yüksek heterojenite şeklinde değerlendirildi. Funnel plot grafiği değerlendirildiğinde herhangi bir tarafılık belirlenmedi (Şekil-3).

**Şekil-1:** Meta-analize dahil edilen çalışmaların olgu gruplarındaki kanser tipleri ve oranları.



## Tartışma

Belirli bir konuda yapılmış, birbirinden bağımsız, birden çok çalışmanın sonuçlarını birleştirerek istatistiksel analizinin yapılmasını sağlayan meta-analiz, araştırmacılara çok fazla sayıda çalışmanın sonuçlarını özetlemekte ve ortak yargıya ulaşılmasını sağlamaktadır. İstatistiksel anlamlılık sağlanamayan küçük örnekleme sahip araştırmaların birleştirilmesi yoluyla örnek büyüklüğü artırılabilir (30).

Bu meta-analizde 19 yayın ve 2 tez raporu incelenerek Türk toplumunda MTHFR c.677C>T ve kanser ilişkisi araştırılmış ve TT genotipinde kanser riskinin artışı anlamlı bulunmuştur (OR=1.24, p=0.043). Gastrik kanser ve MTHFR c.677C>T ilişkisinin araştırıldığı 4070 kanser/6462 kontrol olgusunu inceleyen bir meta-analizde, homozigot TT genotipinin gastrik kanser riskini %40 oranında arttırdığı bildirilmektedir (31). Yetmiş beş bin olgu ve 93.000 kontrol içeren diğer bir meta-analizde ise, homozigot TT genotipinde bütün kanserlerde OR: 1.07

(95% CI:1.01-1.12), özofagus kanserinde 1.77 (95% CI:1.17-2.68), gastrik kanserde 1.4 (95% CI:1.19-1.66), kolorektal kanserde ise 0.85 (95% CI:0.77-0.94) olarak bulunmuştur (32). Buna göre homozigot TT genotipinin özofagus ve gastrik kanser riskini artırırken, kolorektal kanser riskini azalttığı belirtilmektedir. Pereira ve ark. yetişkin ALL olgularında yaptıkları meta-analiz sonucunda homozigot T aleline sahip olgularda kanser riskinin 2.2 kat (TT vs CT+CC: OR= 0.45; 95% CI= 0.26-0.77; p=0.004) azaldığını bildirmektedirler (33). Benzer şekilde çocuk ALL olgularında yapılan bir meta-analizde T alelinin kanser riskini azalttığı (TT + CT vs. CC: OR=0.92; 95% CI=0.85-0.99) gösterilmektedir (34).

Farklı kanser tiplerinden elde edilen karşıt bulguların tam açıklaması yapılamamaktadır. MTHFR aktivitesinin azalması hayat boyunca global DNA hipometilasyonuna maruz kalmakla ilişkilendirilmektedir (4). Global DNA hipometilasyonu tümör gelişiminin erken evrelerinde gözlenmekte ve kanser oluşmasına neden olmaktadır (35,36). Diğer yandan DNA sentezindeki substratlara ulaşılabilirliğin artması, DNA zincir kırıklarının azaltılması (37). Kolorektal, epitel, kemik iliği gibi DNA sentezinin yoğun olduğu dokularda bu durum DNA hipometilasyonuna baskın olarak daha fazla önem kazanmaktadır. Bu bakımdan lösemi ve kolorektal kanserlerde MTHFR c.677C>T homozigot genotipinin koruyucu etkisi; DNA sentezi için pürin ve pirimidinlerin bol miktarda hazır bulunmaları, DNA'ya urasil katılamaması ve DNA sentez ve tamirinin efektif olarak yapılması ile ilişkilendirilmektedir (32).

Çalışmamızda kontrol grubu Hardy-Weinberg eşitliğine uymayan yayınlar meta-analizden dışlanmamıştır. Hardy-Weinberg eşitliğine uymayan kontrol gruplarının istatistiksel analizlerde kullanılması konusunda bir uzlaşma bulunmamaktadır (38). Ayrıca farklı popülasyonlarda yapılan benzer meta-analizlerde de bu durumun dışlama kriteri olmadığı gözlenmiştir (32, 33, 39).

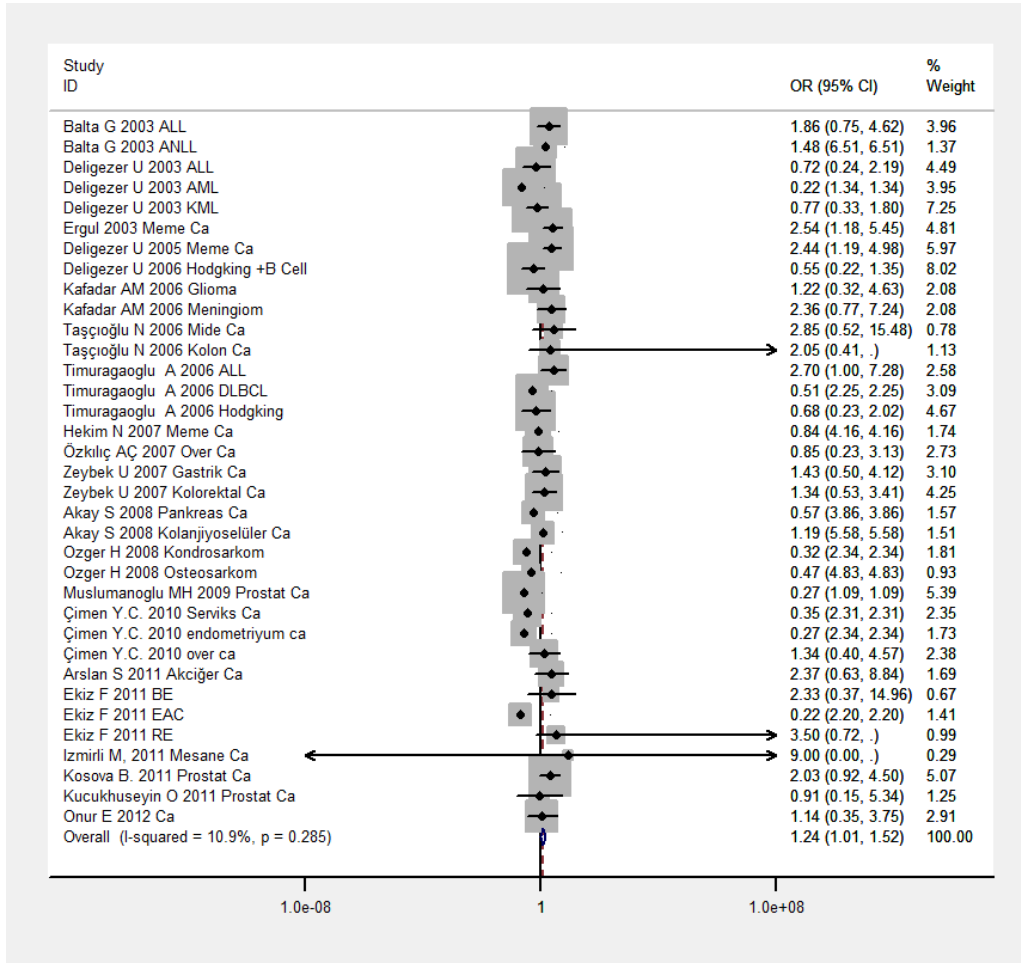
## Sonuç

Bu meta-analiz Türk popülasyonunda MTHFR c.677C>T homozigot genotipinin kanser gelişiminde risk faktörü oluşturduğunu göstermektedir. Standardize ve tarafsız genotipleme yöntemleri kullanılarak geniş örneklerin analiz edilmesi, ortak sonuca ulaşılmasını kolaylaştırmaktadır. Gelecek çalışmalarda folat metabolizmasında etkili olan diğer genetik varyantların da belirlenmesi risk faktörlerinin tamamlanmasını sağlayacaktır.

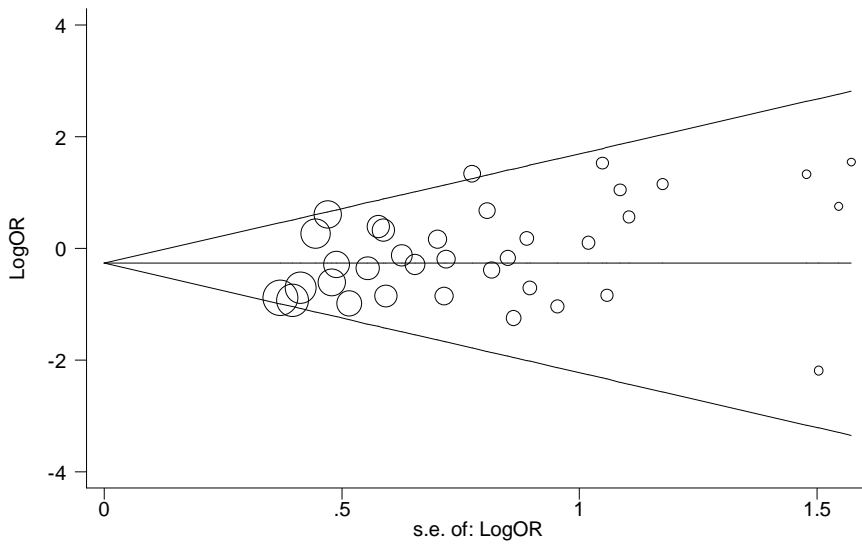
**Tablo-2:** Meta-analize dahil edilen çalışmaların olgu ve kontrol gruplarında genotip sıklıkları ve istatistiksel bulguları.

| Referans                   | Kanser grubu (n) |     |      |        | Kontrol grubu (n) |     |      |        | HWE  | Resesif model<br>CC+CT vs TT |             | Homozigot model<br>CC vs TT |            | Dominant model<br>CC vs CT -->TT |             |
|----------------------------|------------------|-----|------|--------|-------------------|-----|------|--------|------|------------------------------|-------------|-----------------------------|------------|----------------------------------|-------------|
|                            | TT               | CT  | CC   | Toplam | TT                | CT  | CC   | Toplam |      | OR                           | %95 CI      | OR                          | %95 CI     | OR                               | %95 CI      |
| Balta ALL [9]              | 11               | 60  | 71   | 142    | 8                 | 87  | 90   | 185    | 5.37 | 1,86                         | 0,75-4,62   | 1,74                        | 0,68-4,44  | 0,95                             | 0,61-1,47)  |
| Balta ANLL [9]             | 2                | 14  | 16   | 32     |                   |     |      |        |      | 1,48                         | 6,51-6,51   | 1,41                        | 6,52-6,52  | 0,95                             | 0,45-1,99   |
| Deligezer ALL [10]         | 4                | 31  | 27   | 62     |                   |     |      |        |      | 0,72                         | 0,24-2,19   | 0,78                        | 0,25-2,48  | 1,10                             | 0,61-1,98   |
| Deligezer AML [10]         | 1                | 25  | 23   | 49     | 14                | 73  | 74   | 161    | 0.45 | 0,22                         | 1,34-1,34   | 0,23                        | 1,46-1,46  | 0,96                             | 0,51-1,82   |
| Deligezer KML [10]         | 9                | 51  | 72   | 132    |                   |     |      |        |      | 0,77                         | 0,33-1,80   | 0,66                        | 0,27-1,59  | 0,71                             | 0,45-1,12   |
| Ergul Meme [11]            | 17               | 41  | 60   | 118    | 12                | 87  | 94   | 193    | 1.93 | 2,54                         | 1,18-5,45   | 2,22                        | 1,00-4,91  | 0,92                             | 0,58-1,45   |
| Deligezer Meme [12]        | 23               | 68  | 98   | 189    | 12                | 83  | 128  | 223    | 0.31 | 2,44                         | 1,19-4,98   | 2,50                        | 1,20-5,21  | 1,25                             | 0,85-1,85   |
| Deligezer Hodg. [13]       | 7                | 47  | 63   | 117    | 16                | 72  | 66   | 154    | 0.31 | 0,55                         | 0,22-1,35   | 0,46                        | 0,18-1,16  | 0,64                             | 0,40-1,04   |
| Kafadar Glioma [14]        | 3                | 12  | 20   | 35     | 7                 | 38  | 53   | 98     | 0.00 | 1,22                         | 0,32-4,63   | 1,14                        | 0,29-4,50  | 0,88                             | 0,41-1,91   |
| Kafadar Mening. [14]       | 6                | 15  | 18   | 39     |                   |     |      |        |      | 2,36                         | 0,77-7,24   | 2,52                        | 0,78-8,20  | 1,37                             | 0,66-2,87   |
| Taşçıoğlu Mide [15]        | 3                | 12  | 8    | 23     |                   |     |      |        |      | 2,85                         | 0,52-15,48  | 2,81                        | 0,45-17,26 | 1,13                             | 0,39-3,21   |
| Taşçıoğlu Kolon[15]        | 4                | 19  | 18   | 41     | 2                 | 23  | 15   | 40     | 3.26 | 2,05                         | 0,41-       | 1,67                        | 0,30-8,84  | 0,77                             | 0,32-1,85   |
| Timuragaoglu ALL [16]      | 9                | 12  | 12   | 33     |                   |     |      |        |      | 2,70                         | 1,00-7,28   | 2,70                        | 0,91-8,07  | 1,37                             | 0,60-3,11   |
| Timuragaoglu DLBCL [16]    | 2                | 15  | 13   | 30     | 10                | 36  | 36   | 82     | 0.04 | 0,51                         | 2,25-2,25   | 0,55                        | 2,61-2,61  | 1,02                             | 0,44-2,35   |
| Timuragaoglu Hodgking [16] | 5                | 22  | 31   | 58     |                   |     |      |        |      | 0,68                         | 0,23-2,02   | 0,58                        | 0,19-1,82  | 0,68                             | 0,35-1,33   |
| Hekim Meme [17]            | 2                | 16  | 22   | 40     | 4                 | 26  | 38   | 68     | 0.02 | 0,84                         | 4,16-4,16   | 0,86                        | 4,44-4,44  | 1,04                             | 0,48-2,26   |
| Özkılıç Over [18]          | 4                | 28  | 18   | 50     | 5                 | 19  | 30   | 54     | 0.58 | 0,85                         | 0,23-3,13   | 1,33                        | 0,34-5,27  | 2,22                             | 1,02-4,86   |
| Zeybek Gastrik [19]        | 5                | 12  | 18   | 35     |                   |     |      |        |      | 1,43                         | 0,50-4,12   | 1,19                        | 0,40-3,59  | 0,76                             | 0,36-1,57   |
| Zeybek Kolorektal [19]     | 7                | 27  | 18   | 52     | 15                | 65  | 64   | 144    | 0.63 | 1,34                         | 0,53-3,41   | 1,66                        | 0,60-4,60  | 1,51                             | 0,79-2,90   |
| Akay Pankreas [20]         | 1                | 9   | 15   | 25     | 6                 | 40  | 42   | 88     | 0.74 | 0,57                         | 3,86-3,86   | 0,47                        | 3,30-3,30  | 0,61                             | 0,25-1,48   |
| Akay Kolanjiyoselüler [20] | 2                | 12  | 11   | 25     |                   |     |      |        |      | 1,19                         | 5,58-5,58   | 1,27                        | 6,47-6,47  | 1,16                             | 0,48-2,80   |
| Ozger Kondrosarkom [21]    | 1                | 19  | 24   | 44     | 3                 | 16  | 25   | 44     | 0.04 | 0,32                         | 2,34-2,34   | 0,35                        | 2,66-2,66  | 1,10                             | 0,48-2,53   |
| Ozger Osteosarkom [21]     | 0                | 5   | 7    | 12     |                   |     |      |        |      | 0,47                         | 4,83-4,83   | 0,49                        | 5,37-5,37  | 0,94                             | 0,27-3,29   |
| Musulmanoglu Prostat [22]  | 2                | 38  | 53   | 93     | 12                | 65  | 80   | 157    | 0.05 | 0,27                         | 1,09-1,09   | 0,25                        | 1,05-1,05  | 0,78                             | 0,47-1,31   |
| Çimen Serviks [23]         | 1                | 19  | 19   | 39     |                   |     |      |        |      | 0,35                         | 2,31-2,31   | 0,30                        | 0,10-0,93  | 0,81                             | 0,39-1,69   |
| Çimen Endom.[23]           | 0                | 10  | 13   | 23     | 7                 | 50  | 44   | 101    | 2.08 | 0,27                         | 2,34-2,34   | 0,33                        | 2,26-2,26  | 0,59                             | 0,24-1,46   |
| Çimen Over [23]            | 4                | 26  | 14   | 44     |                   |     |      |        |      | 1,34                         | 0,40-4,57   | 0,22                        | 2,01-2,01  | 1,65                             | 0,79-3,46   |
| Arslan Akciğer [24]        | 7                | 27  | 30   | 64     | 3                 | 29  | 29   | 61     | 1.59 | 2,37                         | 0,63-8,84   | 1,80                        | 0,49-6,72  | 1,03                             | 0,51-2,07   |
| Ekiz BE [25]               | 2                | 5   | 7    | 14     |                   |     |      |        |      | 2,33                         | 0,37-14,96  | 2,26                        | 0,57-8,78  | 1,14                             | 0,33-3,95   |
| Ekiz EAC [25]              | 0                | 9   | 17   | 26     | 2                 | 12  | 16   | 30     | 0.01 | 0,22                         | 2,20-2,20   | 2,29                        | 0,33-16,03 | 0,61                             | 0,21-1,76   |
| Ekiz RE [25]               | 6                | 11  | 13   | 30     |                   |     |      |        |      | 3,50                         | 0,72-       | 0,19                        | 2,00-2,00  | 1,49                             | 0,55-4,09   |
| Izmirli Mesane [26]        | 4                | 22  | 28   | 54     | 0                 | 14  | 36   | 50     | 1.32 | 9,00                         | 0,00-       | 3,69                        | 0,70       | 2,39                             | 1,06-5,36   |
| Kosova Prostat [27]        | 16               | 42  | 54   | 112    | 11                | 64  | 70   | 145    | 0.48 | 2,03                         | 0,92-4,50   | 11,53                       | 0,00-      | 1,00                             | 0,61-1,64   |
| Kucukhuseyin Prostat [28]  | 2                | 21  | 32   | 55     | 2                 | 30  | 18   | 50     | 5.67 | 0,91                         | 0,15-5,34   | 1,89                        | 0,82-4,33  | 0,40                             | 0,18-0,88   |
| Onur Kanser [29]           | 5                | 9   | 14   | 28     | 8                 | 14  | 28   | 50     | 5.55 | 1,14                         | 0,35-3,75   | 0,56                        | 0,09-3,48  | 1,27                             | 0,51-3,19   |
| Toplam                     | 181              | 856 | 1031 | 2068   | 221               | 983 | 1079 | 2283   |      | 1,24                         | 1,013-1,524 | 1,14                        | 0,93-1,41  | 0,97                             | 0,869-1,090 |
| p                          |                  |     |      |        |                   |     |      |        |      |                              | 0,043       |                             | 0,232      |                                  | 0,638       |

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi, ANLL: Akut Non-Lenfoblastik Lösemi, AML: Akut myeloid lösemi, KML: Kronik myeloid lösemi, DLBCL: Diffüz büyük B hücreli lenfoma, BE: Barrett özofagusu, EAC: Özofagus adenokarsinomu, RE: Reflü özofajit



Şekil-2: Meta-analiz. MTHFR c.677C>T polimorfizmini homozigot taşıyanlarda taşımayanlara göre kanser riski (resesif model).



Şekil-3: Yayın tarafılığının değerlendirilmesi için Funnel-plot grafiği. Her bir nokta ayrı bir çalışmayı göstermektedir.

## Kaynaklar

1. Stern LL, Mason JB, Selhub J, Choi SW. Genomic DNA hypomethylation, a characteristic of most cancers, is present in peripheral leukocytes of individuals who are homozygous for the C677T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9(8):849-53.
2. Frosst P, Blom HJ, Milos R, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet* 1995;10(1):111-3.
3. Ulvik A, Evensen ET, Lien EA, Hoff G, Vollset SE, Majak BM, Ueland PM. Smoking, folate and methylenetetrahydrofolate reductase status as interactive determinants of adenomatous and hyperplastic polyps of colorectum. *Am J Med Genet* 2001;101(3):246-54.
4. Friso S, Choi SW, Girelli D, et al. A common mutation in the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene affects genomic DNA methylation through an interaction with folate status. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(8):5606-11.
5. Blount BC, Mack MM, Wehr CM, et al. Folate deficiency causes uracil misincorporation into human DNA and chromosome breakage: implications for cancer and neuronal damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94(7):3290-5.
6. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959;22(4):719-48.
7. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315(7109):629-34.
8. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002;21(11):1539-58.
9. Balta G, Yuksek N, Ozyurek E, Ertem U, Hicsonmez G, Altay C, Gurgey A. Characterization of MTHFR, GSTM1, GSTT1, GSTP1, and CYP1A1 genotypes in childhood acute leukemia. *Am J Hematol* 2003;73(13):154-60.
10. 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(3-4):181-5.
11. Ergul E, Sazci A, Utkan Z, Canturk NZ. Polymorphisms in the MTHFR gene are associated with breast cancer. *Tumour Biol* 2003;24(6):286-90.
12. 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(5):889-93.
13. Deligezer U, Akisik EE, Yaman F, Erten N, Dalay N. MTHFR C677 T gene polymorphism in lymphoproliferative diseases. *J Clin Lab Anal* 2006;20(2):37-41.
14. Kafadar AM, Yilmaz H, Kafadar D, Ergen A, Zeybek U, Bozkurt N, et al. C677T gene polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) in meningiomas and high-grade gliomas. *Anticancer Res* 2006;26(3B):2445-9.
15. Taşçıoğlu N, Taheri S, Saatçi S, Özkul Y. Gastrointestinal sistem kanserlerinde Metilentetrahidrofolat redüktaz geni 677C-T polimorfizminin incelenmesi. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2006;15(1):41-5.
16. Timuragaoglu A, Dizlek S, Uysalgil N, Tosun O, Yamac K. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in adult patients with lymphoproliferative disorders and its effect on chemotherapy. *Ann Hematol* 2006;85(12):863-8.
17. Hekim N, Ergen A, Yaylim I, Yilmaz H, Zeybek U, Ozturk O, Isbir T. No association between methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism and breast cancer. *Cell Biochem Funct* 2007;25(1):115-7.
18. Özkılıç AÇ. Over kanserli hastalarda MTHFR polimorfizmi, folat, homosistein düzeyleri ve apoptoz eğilimleri. Doktora tezi 2007.
19. Zeybek U, Yaylim I, Yilmaz H, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in patients with gastric and colorectal cancer. *Cell Biochem Funct* 2007;25(4):419-22.
20. Akay S, Eroğlu Z, Akyıldız M, Kosova B, Aydın A, Topçuoğlu N. Pankreas ve kolanjiyoselüler kanserlerinde Metilentetrahidrofolat redüktaz gen polimorfizmi. *Haydarpaşa Numune EAH Tıp Derg* 2008;48(3):208-12.
21. Ozger H, Kilicoglu O, Yilmaz H, Ergen HA, Yaylim I, Zeybek U, Isbir T. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphism in osteosarcoma and chondrosarcoma patients. *Folia Biol (Praha)* 2008;54(2):53-7.
22. Muslumanoglu MH, Tepeli E, Demir S, Uludag A, Uzun D, Atli E. 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(5):641-5.
23. Çimen YC. Rahim ağzı, yumurtalık ve over kanserli oldulara p53 72. kodon ve MTHFR C677T polimorfizminin PZR ve RFLP analizi ile araştırılması. Yüksek lisans tezi 2010.
24. Arslan S, Karadayı S, Yıldırım ME, Ozdemir O, Akkurt I. The association between methylene-tetrahydrofolate reductase gene polymorphism and lung cancer risk. *Mol Biol Rep* 2011;38(2):991-6.
25. Ekiz F, Ormeci N, Coban S, Karabulut HG, Aktas B, Tukun A. et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T-A1298C polymorphisms with risk for esophageal adenocarcinoma, Barrett's esophagus, and reflux esophagitis. *Dis Esophagus* 2012;25(5):437-41.
26. Izmirli M, Inandiklioğlu N, Abat D, Alptekin D, Demirhan O, Tansug Z, Bayazit Y. MTHFR Gene Polymorphisms in Bladder Cancer in the Turkish Population. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(7):1833-5.
27. Kosova B, Özel R, Kaymaz BT, Aktan Ç, Çetintaş VB, Şen S, Çal Ç. Effects of the Catechol-O-Methyltransferase Val108/158Met and Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Gene Polymorphisms on Prostate Cancer Susceptibility. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2011;31(4):943-50.
28. Kucukhuseyin O, Kurnaz O, Akadam-Teker AB, Narter F, Yilmaz-Aydoğan H, Isbir T. Effects of the MTHFR C677T Polymorphism on Prostate Specific Antigen and Prostate Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12(9):2275-8.
29. Onur E, Kurdal AT, Tuğrul B, Iskesen I, Dunder P, Taneli F. et al. Is genetic screening necessary for determining the possibility of venous thromboembolism in cancer patients? *Med Princ Pract* 2012;21(2):160-3.
30. Akgöz S, Ercan İ, Kan İ. Meta-analizi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;30(2):107-12.
31. Dong X, Wu J, Liang P, Li J, Yuan L, Liu X. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T and A1298C polymorphisms and gastric cancer: a meta-analysis. *Arch Med Res* 2010;41(2):125-33.

32. Zacho J, Yazdanyar S, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Hyperhomocysteinemia, methylenetetrahydrofolate reductase c.677C>T polymorphism and risk of cancer: cross-sectional and prospective studies and meta-analyses of 75,000 cases and 93,000 controls. *Int J Cancer* 2011;128(3):644-52.
33. Pereira TV, Rudnicki M, Pereira AC, Pombo-de-Oliveira MS, Franco RF. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and acute lymphoblastic leukemia risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(10):1956-63.
34. Yan J, Yin M, Dreyer ZE, et al. A meta-analysis of MTHFR C677T and A1298C polymorphisms and risk of acute lymphoblastic leukemia in children. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58(4):513-8.
35. Jones PA. Overview of cancer epigenetics. *Semin Hematol* 2005;42(3Suppl):S3-8.
36. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med* 2003;349(21):2042-54.
37. Ueland PM, Hustad S, Schneede J, Refsum H, Vollset SE. Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism. *Trends Pharmacol Sci* 2001;22(4):195-201.
38. Trikalinos TA, Salanti G, Khoury MJ, Ioannidis JP. Impact of violations and deviations in Hardy-Weinberg equilibrium on postulated gene-disease associations. *Am J Epidemiol* 2006;163(4):300-9.
39. Yin M, Dong L, Zheng J, Zhang H, Liu J, Xu Z. Meta analysis of the association between MTHFR C677T polymorphism and the risk of congenital heart defects. *Ann Hum Genet* 2012;76(1):9-16.