



BİRÜNİ

LABORATUVARI

<http://www.biruni.com.tr> e-posta: info@biruni.com.tr



FOLİK ASİT

Folik asit ve *folat* terimleri bu vitamin için eş anlamlı olarak kullanılırsa da, folik asit doğal besinlerde ve in vivo ortamlarda çok az bulunan, ama buna karşılık en stabil form olduğu için ilaç veya gıda takviyesi olarak tercih edilen esas türevidir. Folik asit'in vücuttaki çeşitli indirgenmiş türevlerine ise genel olarak *folatlar* adı verilir ve metabolik olarak aktif olan formlar bunlardır. Folatlar nükleik asitlerin ve amino asitlerin metabolik reaksiyonlarında tek karbonlu birimlerin taşınması ve aktarılmasında rol oynar.

Hem aktif hem de pasif transport ile emilen folatın, pteridin halkası bağırsak hücrelerinde indirgenerek tetrahydrofolat (THF) haline getirilir. Plazmada büyük

kısmı metiltetrahydrofolat halinde ve albumine gevşek olarak bağlanarak taşınır. Daha sonra hücre membran yüzeyindeki özgül reseptörler tarafından tutularak hücre içine alınır ve metiyonin sentaz enzimi sayesinde THF'a dönüşerek enzimatik reaksiyonlarda rol almaya hazır hale gelir. Folatlar safra yoluyla atılarak enterohepatik dolaşıma girdikleri gibi, degrade edilerek idrar yoluyla da uzaklaştırılırlar.

Vücuttaki folat deposunun miktarı 5-20 bin mg kadardır. Bu depoyu korumak için her gün dışarıdan alınması gereken miktar 50-200 µg civarındadır.

Folatların nükleik asit metabolizmasında iki ana rolleri vardır. Birincisi, DNA'nın öncüllerinden

sentezlenmesi aşamalarında metil taşıyıcısı olarak işlev görmeleridir. İkincisi ise folatların metil-THF formunun s-adenozil metiyonin (SAM) sentezinde metil kobalamin ile birlikte çalışmasıdır.

Düzeyi hem vitamin B₁₂'ye, hem de folatlara bağlı olan homosistein'in metiyonin'e dönüşmesi reaksiyonu aynı zamanda amino asit metabolizmasının bir parçasıdır. Metiyonin sentaz, vitamin B₁₂ yetersizliğinden olduğu kadar THF yetersizliğinden de olumsuz etkilenir ve homosistein düzeyi yükselir.

Serum folik asit düzeyinin azaldığı durumlar

Nutrisyonel (görece en çok bu nedenlerle azalır)

- Alkolizm en sık görülen nedendir
- Çocukluk, prematürelilik, yaşlılık
- Kronik hastalık
- Hemodiyaliz
- Anoreksiya nervoza

Belirgin hücresel proliferasyona bağlı olarak artan gereksinim

- Gebelik
- Hipertiroidi
- Neoplazi (akut lösemi, metastatik karsinom)
- Hemolitik anemiler (orak hücreli anemi, talasemiler, herediter sferositoz, paroksizmal noktürnal hemoglobinüri)

- Yetersiz eritropoiez (Pernisiyöz anemi, sideroblastik anemi)
- Eksfoliyatif dermatit (psoriaz)

Malabsorpsiyon

- İnce bağırsak hastalığı (çölyak hastalığı, tropikal sprue, Crohn hastalığı, lenfoma, amiloidoz, ince bağırsak rezeksiyonu)
- Belirli enzim eksiklikleri nedeniyle yetersiz kullanım
- İlaç etkileri- folik asit antagonistleri (metotreksat, trimetoprim, primetamin), antikonvülsanlar, oral kontraseptifler, asetilsalisilik asit
- Karaciğer depolarının azalması (siroz, hepatoma)
- İdiyopatik

Artefaktlara bağlı

- Örneğin uygun olmayan koşullarda saklanması (folat labil bir moleküldür)
- Kanda radyoaktivite (radyoassay'leri etkiler)
- Antibiyotik tedavisi

Serum folat düzeyi tek başına vitamin B₁₂ eksikliği ile kombine folat ve vitamin B₁₂ eksikliğini ayırt etmede faydalıdır. Düşük folat düzeyleri negatif folat dengesini yansıtır (Tablo 1), ancak doku folat eksikliğinin göstergesi değildir. Bu tanıyı koyabilmek için eritrosit folat düzeyine bakılması gerekir (Tablo 2).

Tablo 1. Vitamin B12 ve Folat düzeylerinin klinik durumlarla korelasyonu: Dört farklı klinik durumu ayırt etmede üç biyokimyasal parametre gereklidir.

Klinik Olgu	Serum Vitamin B12 (pg/mL)	Serum Folat (ng/mL)	Eritrosit Folat (ng/mL)
*Normal	Normal (200-900)	Normal (5-16) Tespit edilemeyen (3-5) Düşük (<3)	Normal (>150)
Vitamin B12 eksikliği	Düşük (<100)	Normal (5-6) Yüksek (>16)	Düşük (<150)
Folik Asit eksikliği	Normal	Düşük	Düşük
Vitamin B12 ve Folik Asit eksikliği	Düşük	Düşük	Düşük

* Normal durum geçici negatif folat denge durumlarını içerir

Tablo 2. Vitamin B12 ve folik asit eksikliğinde ayırıcı tanısında laboratuvar testleri

	Vitamin B12 eksikliği	Folat eksikliği	Vitamin B12 ve Folat eksikliği
Serum folat	N veya ↑	↓	↓
Serum vitamin B12	↓	N veya ↓	↓
Eritrosit folat	N veya ↑	↓	↓
Metilmalonik asit	↑	N	↑
Homosistein	↑	↑	↑

↓ : azalmış ↑ : artmış N: normal

Serum folik asit düzeyinin arttığı durumlar

- Pernisiyöz anemi (PA)
- Folik asit alımını takiben
- Vejeteryanlar
- Kan transfüzyonu
- Bazı kör bağırsak sendromu olguları (bağırsaktaki bakteriler tarafından yapılan folat sentezi nedeniyle)
- Hemolizli örneklerde yalancı yükselme (eritrosit folat içeriği nedeniyle)

➤ İleri düzeyde demir eksikliği olan bazı hastalarda nedeni bilimeyen folat yüksekliği

Demir eksikliği olan bireylerin yarısında aynı zamanda folat eksikliği saptanmaktadır. Eğer demir eksikliği folat eksikliğinden daha şiddetli ise serum ve eritrosit folat düzeyleri normal sınırlar içerisinde bulunup, bu sonuçlara göre tanı konulamaz. Periferik yaymada nötrofil parçalı lökositlerde hipersegmentasyon görülmesi tek ipucudur (Tablo 3).

Tablo 3. Pernisiyöz Anemi (PA), Vitamin B12 eksikliği ve Folat eksikliği

En sık görülen neden	Vitamin B12 eksikliği	Folat eksikliği
Emilim eksikliği	Azalmış intrinsik faktör (PA, intrinsik faktörün konjenital eksikliği, gastrektomi operasyonundan 4 yıl sonra), Zollinger-Ellison sendromu, pankreatit, ileum mukoza bozuklukları (sprue, rejyonel enterit, op.), tenya infestasyonu, kör bağırsaktaki aşırı bakteri çoğalması, ilaçlar (kolşisin, PAS, alkolizm)	İlaçlara bağlı malabsorpsiyon (antikonvülsan, anti-tüberküloz ilaçları, oral kontraseptifler), jejunum mukoza bozuklukları (amiloidoz, sprue, lenfoma, op.)
Yetersiz alım	Sıkı vejeteryan diyet (ender olarak)	Malnutrisyon, alkolizm
Artan gereksinim	Gebelik, emzirme	Gebelik, emzirme, çocukluk

Folik Asit Eksikliği ile İlişkili Klinik Durumlar

Kardiyovasküler hastalıklar ve homosistein

Kan homosistein düzeyinin orta derecede dahi artması bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Homosistein'in olumsuz etkilerinin koagulasyona, arteriyel vazodilatasyona ve arter duvarlarının kalınlaşmasına yol açmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Kandaki homosistein düzeyi vitamin B12, folat ve vitamin B6 tarafından düzenlenmektedir. Eğer beraberinde vitamin B12 ve B6 eksikliği yoksa, folat'ın en etkin homosistein düşürücü etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Folat ile birlikte vitamin B12 verilmesi sinerjik etki yapmaktadır. Ancak folat alımının ve

dolayısıyla homosistein düzeyinin düşmesinin kardiyovasküler hastalık riskini azaltıp azaltmadığı henüz kesin olarak bilinmemektedir.

Nöral tüp defekleri (NTD) ve diğer gebelik komplikasyonları

Fetüsün büyüme ve gelişmesi için hücrelerin sağlıklı bölünmesi gerekmektedir. Folat DNA ve RNA sentezindeki önemli rolü nedeniyle bu süreçte kritik bir rol oynar. Yetersizliği hallerinde meydana gelen nöral tüp defektleri (NTD) spina bifida veya anensefali tablolarına yol açmaktadır. Defekt, konsepsiyonu izleyen 21. ve 27. günler arasında meydana geldiği için, gebe olduğunun farkında olmayan kadınlar folat yetersizliği içinde bulduklarını bilmeden NTD geliştirebilir. Bu nedenle planlı

gebeliklerde, gebe kalmadan en az 1 ay önceden folik asit alınmaya başlanmalı ve konsepsiyondan sonra da en az bir ay daha kullanılmalıdır; planlanmamış gebelikler göz önünde bulundurularak, fertil yaş döneminde folik asit takviyesinin sürekli sağlanmasında yarar vardır.

Yüksek NTD riski taşıyan gebe kadınların kanlarında ve amnion sıvılarında düşük vitamin B12 düzeylerine rastlanması, folat ile birlikte vitamin B12 takviyesinin de gerekli ve yararlı olacağını düşündürmektedir.

Yeterli folat alımının, NTD'de olduğu kadar kesin olmamakla birlikte, bazı kalp anomalilerini ve ekstremit malformasyonlarını önleme konusunda da profilaktik olduğu kabul edilmektedir. Nitekim düşük olasılığının arttığı durumlarda ve preeklampsi veya ablatio plasenta gelişmesi hallerinde kan homosistein düzeylerinin düşük bulunması folat yetersizliğinin işareti olarak değerlendirilebilir.

Kanser

Folat'ın nükleik asitlerin sentezinde ve metillenmesinde oynadığı role bağlı olarak, eksikliği halinde DNA onarımı ve gen ekspresyonu olumsuz yönde etkilenmektedir. Vitamin B12 yetersizliği durumunda, folat alımı yeterli olsa da, “folat tuzağı” sonucu nükleik asit metabolizması için gereken folat türevlerinin eksikliği söz konusu olur.

Folat yetersizliği ile serviks, kolon, rektum, akciğer, esofagus, beyin, pankreas ve meme kanserleri arasında ilişki olduğu öne sürülmektedir. Bunlar arasında özellikle kolorektal kanserler ile meme kanseri arasındaki bağlantı dikkat çekicidir. Her iki grupta da alkol kullanımının riski artırıcı bir faktör olduğu ve alkol tüketimine paralel folat alımının artırılması halinde bu riskin azaldığı görülmüştür. Bazı çalışmalarda, MTHFR C677T polimorfizmi bakımından homozigot olan kişilerde folat alımının yeterli olduğu durumlarda kolon kanseri riskinin azaldığı saptanmıştır. Bu durumun tespiti için *MTHFR Mutasyonu (C677T)* kan testinin yapılması uygundur.

Kaynaklar

1. Ceperkovic Z. The role of increased levels of homocysteine in the development of cardiovascular diseases. Med Preg 2006; 59 (3): 143-147.
2. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. Lancet Neurol 2006; 5(11): 949-960.
3. Novakovic P, Stempak JM, Sohn KJ, Kim YI. Effects of folate deficiency on gene expression in the apoptosis and cancer pathways in colon cancer cells. Carcinogenesis 2006; 27: 916-924.
4. Clarke R, Refsum H, Birks J, Evans JG, Johnston C, Sberliker P, et al. Screening for vitamin B12 and folate deficiency in older persons. American Journal of Clinical Nutrition; 2003 77: 1241-1247.
5. Aspen F. Folic acid and neural tube defects in pregnancy. J Perinat Neonatal Nurs 2003; 17: 268-279.
6. Snow CF. Laboratory Diagnosis of Vitamin B12 and Folate Deficiency. Arch Intern Med 1999; 159: 1289-1298.
7. Herbert V. Biology of disease. Megaloblastic anemias. Lab Invest 1985; 52:3.

MECİDİYEKÖY

Büyükdere Caddesi
Gökfiliz İşhanı Kat: 3
34387 Mecidiyeköy - İstanbul
Tel. : (0212) 217 41 41
Faks : (0212) 217 41 10

KADIKÖY

Cemil Topuzlu Cad. Fazilet Sitesi
No: 44/1 D: 2 34726
Çiftelhavuzlar - Kadıköy - İstanbul
Tel. : (0216) 369 17 67
Faks : (0216) 369 01 61

BAKIRKÖY

İncirli Caddesi Santral Çıkmazı
Toprak Blokları A Blok 1-2
34147 Bakırköy - İstanbul
Tel. : (0212) 570 88 60
Faks : (0212) 570 93 00

ETİLER

Tepecik Yolu No: 28/A
34337 Etiler - İstanbul
Tel. : (0212) 352 02 95
Faks : (0212) 352 02 98

NIŞANTAŞI

Valikoncağı Caddesi
Çam Apt. No: 161 D: 10
34363 Nişantaşı - İstanbul
Tel. : (0212) 233 22 95
Faks : (0212) 233 38 42

ULUS

Etiler Adnan Saygun Cad.
Uydu Sok. Gündeş Apt. No: 2/B
34340 Ulus - İstanbul
Tel. : (0212) 287 43 00
Faks : (0212) 287 33 83

ERENKÖY

Şemsettin Günaltay Cad.
Manolya Apt. No: 214/1
34738 Erenköy - İstanbul
Tel. : (0216) 411 31 66
Faks : (0216) 411 20 61

FINDIKZADE

Millet Cad. Emir Han
No: 55 Kat: 2
34096 Fındıkzade - İstanbul
Tel. : (0212) 633 41 42
Faks : (0212) 633 49 05

ACIBADEM

Acıbadem Cad. Aydın Apt.
No: 109 Kat: 2 D: 5
34718 Acıbadem - Kadıköy - İstanbul
Tel. : (0216) 545 72 72
Faks : (0216) 545 74 77

ÜMRANIYE

Alemdağ Cad. No: 67
34769 Kısıklı - Ümraniye - İstanbul
Tel. : (0216) 481 06 06
Faks : (0216) 461 54 45

YEŞİLKÖY

İstasyon Cad. No: 21 D: 2
34149 Yeşilköy - İstanbul
Tel. : (0212) 662 99 77
Faks : (0212) 662 68 00