

FOLİK ASİT

HAZIRLAYAN: SİNEM KARABULUT

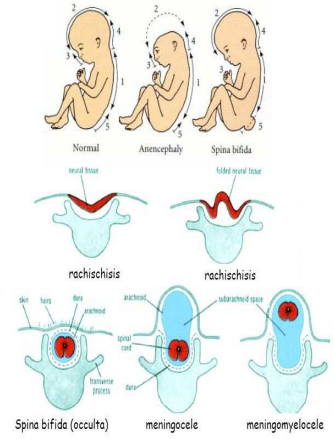
1.FOLAT VE NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ NTD TANIMI VE NEDENLERİ NTD oluşumunu etkileyen mikrobesein ve genetik faktörler BESLENME İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

2.FOLAT EKSİKLİĞİ MEGALOBLASTİK ANEMİ KANSER İLE İLGİSİ

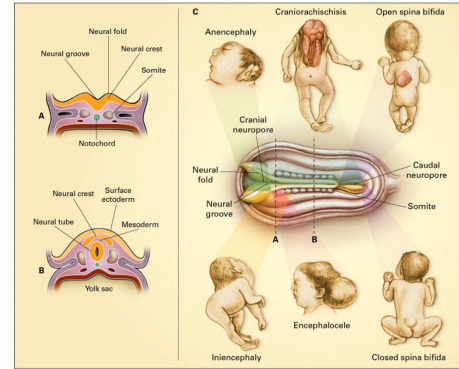
1.FOLAT VE NÖRAL TÜP DEFEKTLERİ

- Beyin ve omuriliğin geliştiği nöral tüp, fetal yaşamın ilk dört haftasında oluşur.
- Normalde nöral tüpün kapanması aynı anda beş değişik bölgede, hem baş hem de kuyruk yönüne doğru düzensiz olarak gerçekleşmektedir.
- Tüpün baş bölgesindeki açıklık fertilizasyonun 25. gününde, kuyruk ucundaki açıklık ise 27. günde kapanmaktadır (Fishman 2000; Tinkle ve Sterling 1997).

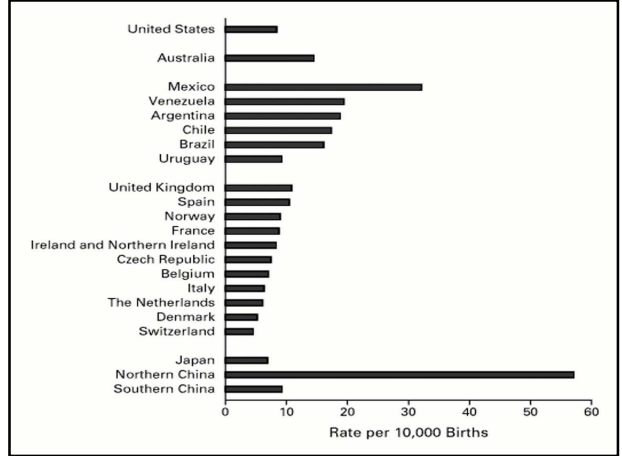
- Henüz tam olarak nedeni bilinmeyen (genetik ve çevresel etmenlerin birlikte rol oynadığı düşünülen) bazı durumlarda nöral tüp oluşumunu tamamlayamaz ve anensefali, ensefalosel, meningoel, myeloseel, spina bifida gibi nöral tüp defektleri (NTD) denilen ciddi doğumsal anomaliler oluşur.



- Spina bifida çeşitli derecelerde motor felçlerine neden olur(tuvalet ve cinsel fonksiyonlar gibi) olayları etkiler. Anensefalili bebekler ise doğumdan hemen sonra ölür, diğer NTD'leri yaşam boyu sürececek ciddi sakatlıkların nedenidir.
- NTD en sık rastlanan doğumsal anomalilerdendir.



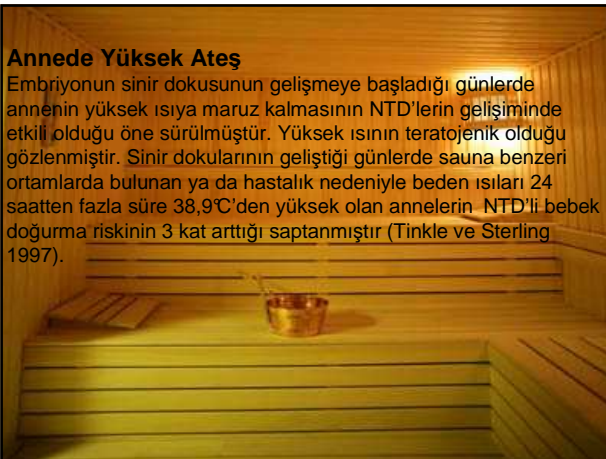
- Türkiye’de yapılan bir araştırma da görülme sıklığı %0.3 olarak bulunmuştur. Bu oranın Avrupa genelinde % 0.1, A.B.D’de ise % 0.2 olduğu bildirilmektedir.
- Daha önce NTD’li çocuğu olan çiftlerin ikinci çocuklarında NTD görülme olasılığı %2-3 olarak belirtilmektedir. Ayrıca bilinmeyen sayıda gebeliğin de NTD nedeniyle düşükle sonuçlandığı düşünülmektedir. Tüm bu defektler gebeliğin ilk 28 gününde, çoğunlukla anne adayının gebe kaldığı henüz bilmediği dönemde meydana gelir.



NTD’nin bazı nadir vakalarında saf kalıtsal temele dayanır. Bununla birlikte vakaların çoğunda çevresel faktörlerden (beslenme, coğrafya, sosyoekonomik) etkilenen genetik temeller yatar (Scott et.,1990)

- Hangi gebe kadınının bebeğinde nöral tüp defekti gelişeceğini bilmek olası olmamakla birlikte kusurun oluşması olasılığını arttıran bazı riskler söz konusudur:

1. **Annede Yüksek Ateş**
2. **Annede Diabetes Mellitus**
3. **Annede Şişmanlık**
4. **Çevresel Kirleticilerle Temas**
5. **Folik Asit Eksikliği**



Annede Yüksek Ateş

Embriyonun sinir dokusunun gelişmeye başladığı günlerde annenin yüksek ısıya maruz kalmasının NTD’lerin gelişiminde etkili olduğu öne sürülmüştür. Yüksek ısının teratojenik olduğu gözlenmiştir. Sinir dokularının geliştiği günlerde sauna benzeri ortamlarda bulunan ya da hastalık nedeniyle beden ısıları 24 saatten fazla süre 38,9°C’den yüksek olan annelerin NTD’li bebek doğurma riskinin 3 kat arttığı saptanmıştır (Tinkle ve Sterling 1997).

Annede Diabetes Mellitus

- Annenin diabeti ile konjenital doğum defektleri arasında ilişki olduğu kesin olarak belgelenmiştir. Araştırmacılar insüline bağımlı diabetli annelerden doğan bebeklerde major malformasyon riskinin 2-3 kez arttığı konusunda birleşmektedirler. Diabetik annelerin diabetik olmayan annelere kıyasla 15 kat daha fazla anensefali veya spina bifidalı bebek doğurma riski taşıdıkları vurgulanmaktadır (Tinkle ve Sterling 1997).

Diabetes mellitusun teratojenik etkisi iyi anlaşılamamış olmakla birlikte, gebelik öncesi haftalarda ve gebeliğin erken döneminde annenin kan glikoz düzeyinin normal sınırlarda tutulmadığı durumlarda, hemoglobinin glikozilasyon (glikozun proteinlere bağlanması) oranının yüksek olmasına ve ketoasidoza bağlı konjenital defekt insidansının arttığı saptanmıştır. Perikonsepsiyonel dönemde kan glikoz düzeyinin yükselmesi embriyonun gelişmesini ve hücre siklusunu düzenleyen genlerin ekspresyonunu engelleyerek ve hücre duvarında yer alan proteinlere bağlanarak erken hücre ölümüne ve hatalı morfolojik gelişmeye yol açmaktadır. (Laker 1996; Levine 1998; Lowdermilk, Perry, Bobak 2000; Reeder, Martin, Koniak-Griffin ve ark. 1997).

Annede Şişmanlık

- NTD'li bebek sahibi olma riskinin 50-59 kg. ağırlığındaki kadınlarla kıyaslandığında, 80-89 kg ağırlığındaki kadınlarda iki kat 110 kg üstündeki kadınlarda ise 4 kat arttığı saptanmıştır.



- Şişmanlığa yol açan fizyolojik nedenler ve şişman annelerin bazı besin maddelerini eksik alma durumlarının, nöral tüp gelişiminde rol oynayan metabolik süreçleri etkileyerek nöral tüp defektlerinin oluşma riskini arttırdığı belirtilmektedir (Koren 2002; Lowdermilk, Perry, Bobak ve ark. 2000; Tinkle ve Sterling 1997).



Çevresel Kirlenmelerle Temas

Yapılan bir araştırmada içme suyunun dezenfeksiyonu için kullanılan klorun suyun yüzeyinde bulunan organik maddelerle tepkimesi sonucu ortaya çıkan ikincil ürünlerden biri ve teratojen olan trihalometanları (kloroform, bromodiklorometan ve bromoform) içeren su içen annelerin NTD'li bebek doğurma riskinin üç kat arttığı saptanmıştır.

- Diğer bir çalışmada ise, yüksek oranda çözücülerin ve pestisitlerin bulunduğu ortamlarda çalışan kadınların çocuklarında anensefali görülme riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tinkle ve Sterling 1997). Annenin bir antikonvulsan ilaç olan valporik asit veya alkol kullanması durumlarında da NTD'li bebek sahibi olma riskinin arttığı belirtilmektedir (Lowdermilk, Perry, Bobak ve ark. 2000).

Folik Asit Eksikliği

- 1960'lı yıllarda yetersiz beslenmenin, özellikle B kompleks vitaminlerinden esansiyel bir besin maddesi olan Folik asit (B9 vitamini, Foliacin) eksikliğinin nöral tüp defektlerine neden olacağı hipotezi öne sürülmüştür.

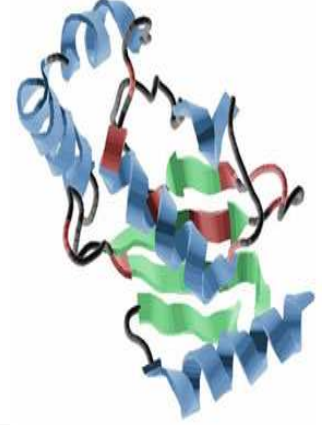


Şekil 1: Nöral Tüpün Kapanma Bölgelerine Göre Anomali Durumu ve Etkileyen Faktörler: (Tinkle ve Sterling 1997)

Bölgeler	Etkileyen Faktörler	Anomali
1. Bölge	Folik asit yetersizliği, metabolik teratojenler	Spina bifida
2. Bölge	Folik asit yetersizliği, yüksek ateş, metabolik teratojenler	Anensefali, hidrosefali
3. Bölge	Genellikle teratojenlere dirençli	Yüz orta hattında kapanma bozukluğu
4. Bölge	Yüksek ateşe duyarlı	Sefaloseal
5. Bölge	Valporik aside duyarlı	Sakral meningosel



- Folat eksikliğinin NTD gelişimi üzerindeki etkileri konusunda iki temel hipotez vardır.
- Her ikisinde de NTD oluşumunu etkileyen mikrobesein ve genetik faktörler üzerinde durulmaktadır.

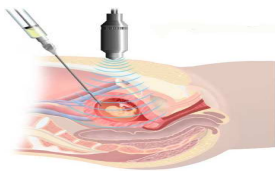


İlk hipotezde yetersiz folat durumunda, folik asidin embriyonun hücrelerine sınırlı olarak ulaşması nedeniyle normal hücre fonksiyonlarının bozulduğu ve proliferasyonun sınırlandığı ileri sürülmektedir. Folik asit yetersizliğinde metionin yapımı azalır, hücre içi Sadenosilmetionin düzeyi düşer. Bu da DNA da sitosin ve timinin metilasyonunu bozarak uygunsuz protoonkojenlerin aktivasyonuna yol açar ve mutant gen oluşumunu önleyemez. Ayrıca folik asit eksiliğinde hücreler bölünme durumunda metafaz ve anafazda ilerleyemez (Duthie 1999; Refsum 2001; Rosenquist ve Finnell 2001).

İkinci hipoteze göre ise folik asit eksikliğinde plazma homosistein seviyesi artar. Homosistein de nöral epiteldeki Nmetil-D-aspartate reseptörlerini baskılayarak nöral tüpün kapanmasına engel olur (Rosenquist ve Finnell 2001).

Nöral tüp defektli bebeklerin doğumlarının önlenmesinde;

alfa-fetoprotein(karaciğerden hormon) ve ultrasonografi çok iyi iki tarama testidir. Gebeliğin 16-18. haftalarında 3 MoM değerinin üstündeki alfafetoprotein değerlerinin duyarlılığı anensefali için %98.2, spina bifida için %97.0'dır.



. NTD olgularının %85'ini bu testle saptamak mümkündür.

- İkinci trimesterde ultrasonografi ile başta nöral tüp defektleri olmak üzere pek çok organ anomalisini tanımlanabilmektedir. Ultrasonografinin genel olarak major konjenital malformasyonların saptanmasındaki duyarlılığının %30-50, özgünlüğünün %90 civarında olduğu gösterilmiştir..



BESLENME İLE İLGİLİ ÇALIŞMALAR

- Folat eksikliği ve insandaki NTD ilk defa 1965 yılında rapor edilmiştir(Hibbard& Smithells, 1965).
- Nöral tüp defektlı gebelik riskinin azaltılması için perikonsepsiyonel dönemde kullanılan folik asitin etkinliği bugün için tartışılmaz bir kesinliktedir ve bu bilgi pek çok ülkede toplum sağlığı politikalarına dönüştürülmüştür. Uluslararası çok merkezli bir çalışmada da folik asit kullanımının NTD tekrarlama riskini %72 oranında azalttığı gösterilmiştir

Gözlem şeklindeki çeşitli çalışmaların sonuçlarına dayanarak "US Public Health Service" 1992 yılında doğurgan yaşta bütün kadınların folik asit kullanmasını veya gebe kalmayı düşünen kadınların gebelikten üç ay önce başlamak ve gebeliğin ilk üç ayında da devam etmek kaydıyla günde 400 µg folik asit almalarını önermiştir.



Ancak plansız gebelik oranlarının yüksekliği ve bu bilgiyi bilmelerine rağmen kadınların folik asit kullanma yüzdelerinin düşük olması nedeni ile Amerika Birleşik Devletleri'nde 1 Ocak 1998 tarihinde besinlerin (tahıl) folik asitle mecburi zenginleştirilmesine başlanmıştır.



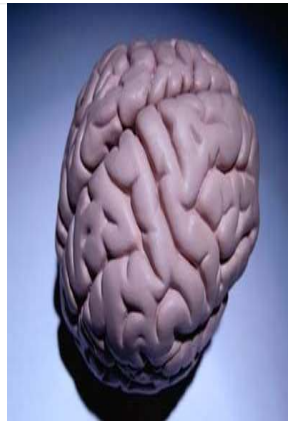
ABD'de folik asitle zenginleştirme dozu olarak 100gr tahılda 140µg folik asit olacak şekilde bir doz tercih edilmiştir. Bu dozun hedef nüfusun ihtiyaçlarının karşılayacağı, hedef olmayan nüfus için de emin bir doz olacağı hesaplanmıştır.

FOLİK ASİTTE DOZ AŞIMI



Günümüzde NTD görülme sıklığının azaltılması için besinlerin folik asitle zenginleştirilmesinin toplum sağlığının iyileştirme bakımından çok önemli bir yaklaşım olduğu tartışılmaz bir konudur. Bununla birlikte ek folik asidin hedef grup dışındaki kişiler için olabilecek zararlı etkileri de araştırılmakta ve tartışılmaktadır.

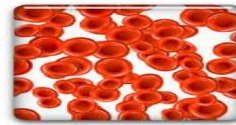
Folik asit toksisitesi söz konusu değildir, ancak folik asit eklenmesinin, B12 eksikliğinin özellikle nörolojik bulgularını maskeleyebileceği düşünülmektedir. Ayrıca saralı hastaların diyetinde fazladan folik asit ilavesini doktor kontrolü altında kullanmalıdır.



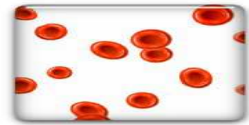
FOLAT EKSİKLİĞİ MEGALOBLASTİK ANEMİ

- Anemi, eritrosit sayısı ve/veya hemoglobin düzeyinin sağlıklı kişilerdeki normal değerlerin altına inmesidir.

Normal Değerdeki Alyuvarlar



Anemik Değerdeki Alyuvarlar



ANEMİ TİPLERİ

1.ERİTROSİTLERİN VEYA HEMOGLOBİNİN YETERSİZ YAPIMINA BAĞLI ANEMİLER

- Kemik iliğinde eritroid seri ana hücrelerinin sayısal yetersizliği
- Saf eritrositer anemiler
- Aplastik anemiler
- Normal sayıda eritroid seri ana hücresi olmasına karşın yetersiz yapım
- Spesifik faktörlerin yetersizliği
- Megaloblastik anemiler
- Folik asit eksikliği
- B12 vitamini eksikliği
- Mikrositer anemiler
- Demir eksikliği
- B6 vitamini eksikliği
- Kurşun zehirlenmesi

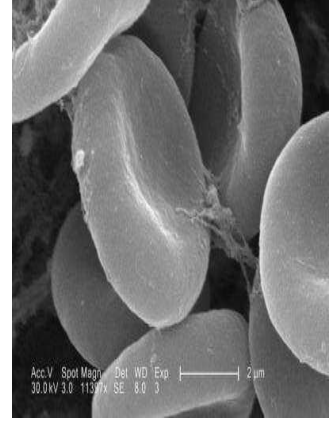
- Kemik iliği infiltrasyonu (lösemiler, lenfomalar, nöroblastom)
- Kemik iliği infiltrasyonu (lösemiler, lenfomalar, nöroblastom)

2.ERİTROSİTLERİN ASIRI YIKIMINA BAĞLI ANEMİLER (HEMOLİTİK ANEMİLER)

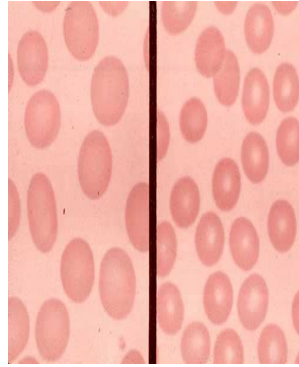
3.KAN KAYBINA BAĞLI ANEMİLER



- B12 vitamini eksikliği megaloblastik anemi yanında, fiziksel ve nöro-motor gelişme geriliğine de neden olur. Özellikle myelinizasyon üzerine etkisi nedeniyle, beyin ve sinir sistemi gelişimi önemli derecede etkilenir.
- Folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi sık görülür ancak nörolojik bozukluklar yoktur.
- Aneminin her iki tipi, zayıflayan DNA sentezi ile sebep olmuş olan anormal nükleer olgunlaşmanın sonucudur.



- Megaloblastik anemiler anormal DNA sentezine bağlı olarak çekirdek olgunlaşmasında gecikme, buna karşılık normal RNA sentezi dolayısıyla sitoplazma olgunlaşmasının etkilenmemesi nedeniyle çekirdek-sitoplazma arasında oluşan uyumsuzluk sonucu oluşur.
- Megaloblastik anemilerdeki makrositler ovaldir.

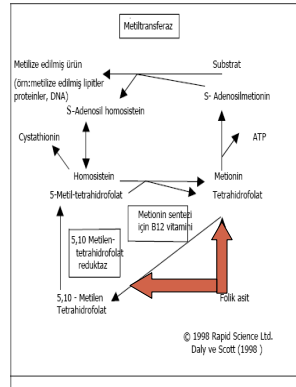


FOLİK ASİT VE KANSER İLİŞKİSİ

- Folat DNA sentezi ve pürin-pirimidin sentezinde onarım için gereklidir.
- Bölünen hücrelerde kullanılmaz veya onarılamaz ise DNA hasarları oluşur. Eğer bu hasarlar kritik genler üzerinde ise (proto-onko genler veya tümör süpresör genler) kanser meydana gelir.

FOLATIN PÜRİN VE PİRİMİDİN SENTEZİNİ ONARMASI;

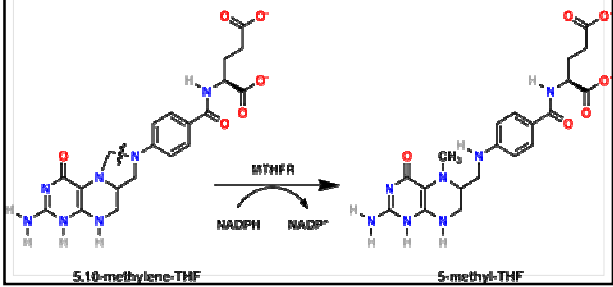
1. Folatın rolü , S-adenozilmetiyonin (SAM) sentezidir. SAM DNA'ya metil grubunu verir ve folatın eksikliği DNA'nın hipometilasyonuna sebep olur. DNA hipometilasyonu transkripsiyonun başarılı bir şekilde olması için gereklidir.
- DNA'nın hipometilasyonunun, gen ifadesinin normal kontrolünü değiştire potansiyeli var

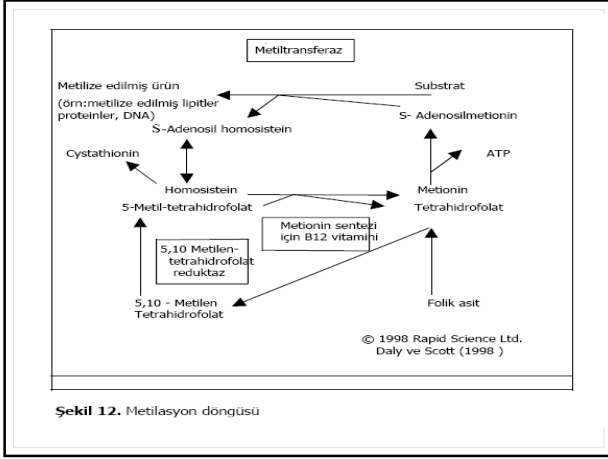


Şekil 12. Metilasyon döngüsü

2.Yapılan çalışmalar metilen tetrahydrofolatredüktaz (MTHFR) enziminin bu metabolik yolda anahtar rol oynadığını göstermiştir.

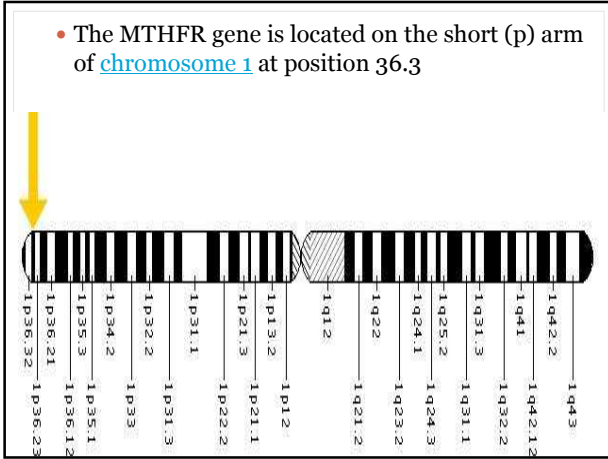
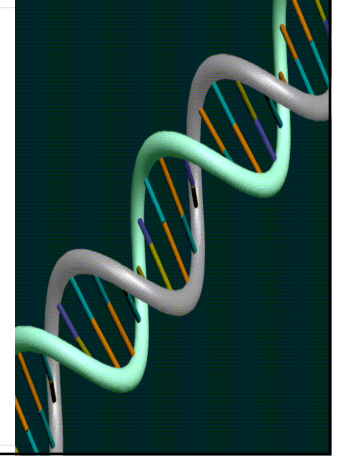
- MTHFR, 5-10 metiltetrahydrofolatın, 5 metiltetrahydrofolata dönüşümünü sağlar. 5 metiltetrahydrofolat homosisteinin metionine remetilasyon basamağında görev yapan bir metil donörüdür.



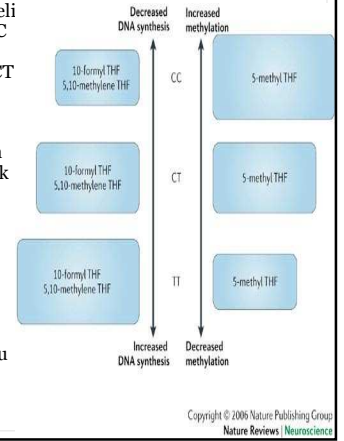


Şekil 12. Metilasyon döngüsü

- MTHFR aktivitesinde bir azalma, homosisteinin metionine remetilasyonu için gerekli folik asit ihtiyacının artmasına neden olur. Yeteri kadar folik asit bulunmadığı durumda hücre içinde homosistein birikir, metionin remetilasyonu sağlamaz ve sonuçta DNA metilasyonu eksik olur. DNA hipometilasyonu da **DNA'nın yapım ve onarım bozukluğuna neden olur.**



- MTHFR geninin bilinen üç alleli vardır. Bunlar 677 CT, 1298 AC ve 1059 TC olarak tanımlanmıştır. MTHFR 677 CT bir başka deyişle 677 pozisyonundaki C'nin T'ye değişmesi enzim aktivitesinde %35 kadar bir azalmaya neden olur. Enzim aktivitesinin düşük olduğu bu durumlarda homosisteinin metionine remetilasyonunun normal şekilde sağlanabilmesi için diyetle alınan folik asit miktarının artırılması gerekmektedir. Dışardan fazla miktarda folik asit alınmadığı takdirde DNA hipometilasyonu oluşabilir.



- Bölünen hücrelerde kullanılamaz veya tamir edilemez DNA hasarları kritik genlerde olmuş ise, (proto-onko genler veya tümör süpressör genler) kanser meydana gelir.
- P53 anti-onkogeni (en iyi bilinen insan anti-onkogeni) Kromozom 7 nin kısa kolunda bulunur. P53 DNA bağlayan bir proteindir. Bu işi P16 ve P21 genleri ile birlikte yapar. Hücre bölünmesinde acil fren sistemi gibi rol alır. Bu gen pek çok kanserle ilişkilidir.

Kim *et al.* (1997) sıçanlarda yaptığı çalışmalar sonucunda diyetle yeteri kadar folat alınımı ile P53 tümör süpressör geni yüksek ölçüde korunduğunu görmüştür.

Epidemiyolojik çalışmalarda, beslenmeyle ilgili folat eksikliği serviks, akciğer ve beyin gibi birkaç tane özel kanser türünde riski arttırmaktadır. (Glynn & Albanes, 1994)

KAYNAKLAR

- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2004; 47: 79-84 E. Tunçbilek Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri Profesörü
- GEBELİK ÖNCESİ DÖNEM VE GEBELİKTE FOLİK ASİT KULLANIMI
P. ÇAKMAK, Y. MİNARECİ, O. YUVANÇ, T.VAR, T. GÜNGÖR,
L.MOLLAMAHMUTOĞLU Dr Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, Ankara
- C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi, 2002, 6 (1) NÖRAL TUP DEFEKTLİ BEBEK
DOĞURMA RISKİ AZALTILABİLİR N. AKAN
- Vitamins and their role of human body

