

Folat Düzeylerini Etkileyen Faktörler

Uzm. Ecz. Terken BAYDAR*
Doç.Dr.Gönül ŞAHİN*

Folik asit (folat) pteridin, p-aminobenzoik asit ve glutamik asitten oluşan pteroilglutamik asit yapısında, suda çözünen bir vitamindir; Şekil 1'de kimyasal yapısı gösterilmiştir. Folik asit ve türevleri başta pürin ve pirimidin bazlarının biosentezi olmak üzere glisin, serin, homosistein ve metionin aminoasitlerinin metabolizması gibi önemli biyokimyasal olaylarda rol almaktadırlar (Şekil 2). Bu nedenle de hematopoetik dokular, gastrointestinal kanal mukozası ve embriyonun gelişmesi gibi DNA yapım ve yıkımın hızlı olduğu dokularda folat esansiyel bir maddedir (1). Gerçekte bir ön vitamin olan folik asit, absorbe olduktan sonra vücutta dihidrofolat redüktaz enzimi ile önce dihidrofolata (DHF) ve daha sonra tetrahidrofolata (THF) dönüşür. Oluşan THF çeşitli yükseltgenme düzeylerinde tek karbon ünitesini kullanarak bazı endojen maddelere tek karbon aktarımı yapar. Tek karbon ünitesi olarak çoğunlukla formaldehit ve formik asit gibi metanolün oksidasyon ürünlerini de kullanmaktadır (2). Bu nedenle de metanol metabolizmasında folat yolağının önemi büyüktür. Özellikle metanolün toksik metaboliti olan formik asidin CO₂ ve H₂O parçalanması folat türevlerine ve 10-formil-THF dehidrojenaz enziminin aktivitesine bağlıdır. Bundan dolayı da metanol ve kısmen etilen glikol intoksikasyonlarında yeni bir tedavi yaklaşımı olarak lökoverin preparatının kullanımının yararlığı olacağı görüşü yaygındır (3,4). Absorpsiyonunu takiben folatların spesifik karaciğer enzimleri ile formil, metil ve forminino gibi tek karbon gruplarını kabul etme eğiliminde olan THF'a indirgenmelerinden sonra THF'ın bir kısmı 10-formil THF'ın 10-formil THF dehidrojenaz enzimi ile formil gruplarının yükseltgenmesiyle CO₂, H₂O ve THF dönüşümünde rol oynar. Diğer bir kısmı ise folat türevlerinin oluşumunda ve tek karbon aktarımında görev alır. Şekil 2'de gösterilmiştir. Tetrahidrofolattan oluşan folat türevleri çeşitli enzimlerin koenzim grubunu oluştururlar. Bunların en önemlileri N⁵-N¹⁰-metilen THF, N⁵-metil THF ve N⁵-formil THF'tır. 5-metil THF, THF'ın plazma da bulunan şeklidir ve biyolojik olarak aktif türevidir

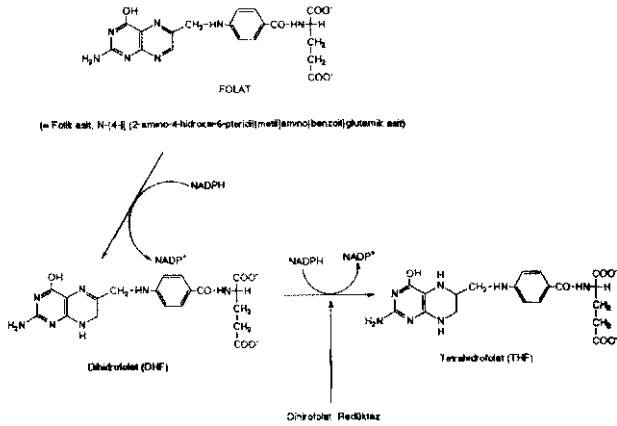
(2,5,6). Folat kofaktörleri ve özellikle tek karbon aktarımından sorumlu THF düzeyleri türler arasında oldukça büyük nicel farklılık gösterir. Tablo 1'de türlere göre karaciğer THF düzeylerinin değişimi gösterilmiştir. Ayrıca folat yolağındaki enzimlerin aktivite ve özellikle formik asidin CO₂ ve HgO'ya ve THF'a metabolize olmasında rolü olan 10-formil-THF dehidrojenaz enziminin aktivitesi yine türler arasında önemli ölçüde farklıdır (Tablo 2) (7,8). Bu nedenle insanda hem hepatik biyolojik aktif folat hem de 10-formil-THF-dehidrojenaz enziminin nitel ve nicel olarak yeterli düzeyde olmaması insanın metanole duyarlılığının önemli nedenidir. Ancak bugün insan karaciğer folat düzeyi ve metanol oksidasyonunda rolü olan 10-formil-THF dehidrojenaz aktivitesinin insanda neden düşük olduğunun yanıtı henüz bilinmemektedir. Ayrıca folat yolağı ve yukarıda sözü edilen türler arası farklılığı, vücutta biyotransformasyon sonucu metanol oluşturabilen bazı ilaç ve ksenobiyotik metabolizmasında önemlidir. Diazem, aspartam, aminopirin bunlara örnek verilebilir.

Folik asit oral veya intravenöz yolla uygulanabilir. Serbest folik asit ince barsağın proksimal kısmından daha hızlı olmakla beraber tüm ince barsak boyunca absorbe edilmektedir. Absorpsiyonu aktif transportla ve tam olarak yapılmaktadır. Absorbe olduktan sonra glikoproteinlere bağlanarak karaciğer ve diğer dokulara dağılmaktadır. Vit B₁₂ gibi enterohepatik sıklusa giren folik asit idrarla itrah edilmektedir (1,9,10).

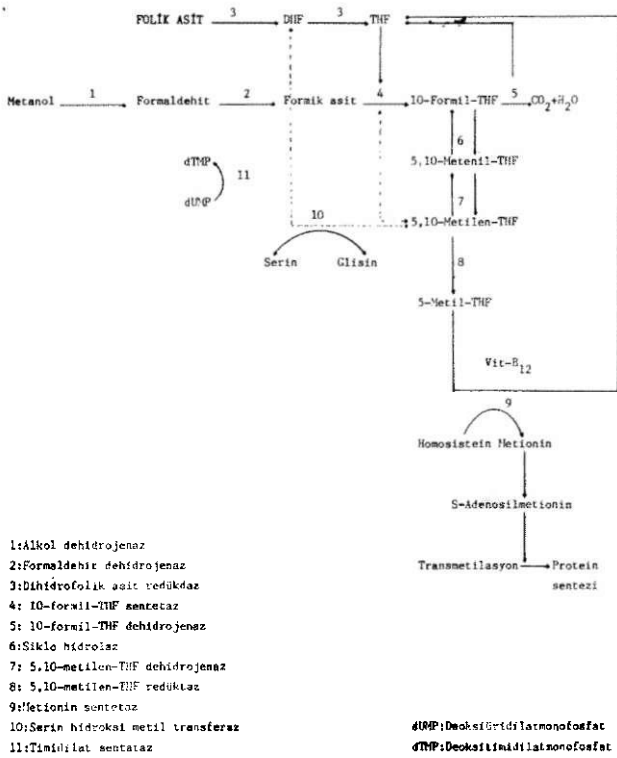
Kanda bulunan ve plazma proteinlerine bağlı olarak taşınan 5-metil THF hücre içinde glutamik asitle konjuge olarak THF şeklinde depolanmaktadır. 5-metil-THF beyin omurilik sıvısında, beyinde ve plazmada yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır. Beyin-omurilik sıvısına geçişi koroid pleksus bölgesinden olmaktadır (11).

Normal bir yetişkin için günlük folik asit ihtiyacının 50 ug olduğu bildirilmektedir. Fakat bu doz aşağıda bahsedilecek olan fizyolojik dönemlerde ve bazı ilaçla-

* Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
Farmasötik Toksikoloji ABD, ANKARA



Şekil 1. Folik asidin kimyasal yapısı (5)



Şekil 2. Folik asit türevlerinin biyosentezi ve folat yolağı (6,17)

rın kronik kullanımına bağlı olarak gelişen folat eksikliği durumlarında değişiklik göstermektedir. Hastalık etkisi olmadan 5 mg/3 kere/gün sürekli kullanılabilir. Kısa periyotlarda gerekirse 400 mg/gün kadar da alınabilir (9).

Tablo 1. Çeşitli türlerde karaciğer folat düzeyleri (7,8)

FOLAT TÜREVLERİ (nmol folat türevi/g karaciğer)	Domuz	Fare	TÜR Sıçan	Maymun	İnsan
Tetrahidrofolat (THF)	3.3±1.1	42.9±1.2	11.4±0.8	7.4±0.8	6.5±0.3
5-metjl-THF	1±0.2	11.6±0.4	9.3±0.6	7.6±0.6	6±0.7
10-formil-THF	0.7±0.1	6.4±0.6	4.6±1.3	10.5±0.8	3.3±0.5
Total-folat	5.1±1.2	60.9±2.1	25.3±0.9	25.5±1.2	15.8±0.8

Folik asidin toksik etkileri az olmakla beraber yüksek doz alındığında abdominal ağrı, diyare ve hipersensitivitenin yaygın görülen yan etkileri olduğu bildirilmiştir. Yapılan hayvan deneyleri ile fare, kobay ve sıçanda 25 mg/kg'dan yüksek dozlarda folik asit verilmesinin kilo kaybı, tübüler dilatasyon, renal hipertrofi ve üremi ile kreatin seviyelerinin artması yanında diürez ile belirgin nefrotoksik etkisi tespit edilmiştir. Ayrıca yüksek afiniteyle guanizintrifosfata (GTP) bağlanarak ve GTPaz ile GTP hidrolizinden sorumlu G proteinlerine etki ederek nörotoksik etki de göstermektedir. Folatların beyin membranlarında GTP-y-S bağlanmasını ve bağlı guanizindifosfat (GDP)'ın disosiyasyon oranını stimüle ederken GTP hidrolizini inhibe ettiği gösterilmiştir (9,12).

Dokularda depolanan folat türevlerinin miktarı yaklaşık 70 mg'dır ve bunun yarısına yakın kısmı karaciğer hücrelerinde toplanmıştır. Erişkin insan eritrositlerinin membranlarında folatları yüksek afinite ile bağlayan folat bağlayıcı proteinler (FBP) tespit edilmiştir. İnce barsağın ve tübüler epitelyal hücrelerin özellikle brush-border membranlarında da bu proteinler bulunmaktadır (13,14). Eritrositlerdeki FBP'lerden dolayı kandaki folat türevlerinin %90'ından fazlası eritrositler içerisinde bulunmaktadır. Serum ve eritrosit folat düzeyleri normalde denge durumundadır. Serum folat düzeyleri folat dengesindeki son durumunun ilk göstergesi olduğu için negatif folat düzeylerinin teşhisinde kullanılmaktadır. Ancak folat düzeylerinin kesin olarak değerlendirilmesinde yeterli değildir. Çünkü bağlı folatın serumda serbest hale gelmesi veya gıda alımına bağlı olarak yapay yükselmesi tanı ve tedavide yanıltıcı olabilir. Serumda 3 ng/mL folat düzeyi negatif folat dengesini göstermektedir. Normalde serum folat düzeyi 5-20 ng/mL'dir. Serum folat düzeyi ile dengede olan eritrosit folat düzeyleri folat dengesindeki kısa süreli değişimlere daha az duyarlıdır. Normalde 140 ng/mL olan eritrosit folat düzeyleri folat eksikliğinde daha güvenilir bir göstergedir. Gerçek negatif folat dengesinde vücut depolarının azalması ile eritrosit folat düzeyleri bu değer altına düşmektedir (15,16). Şekil 3'de anormal folat düzeylerinde biyokimyasal ve/veya hematolojik göstergelerin değişmesi normal duruma kıyaslanarak gösterilmektedir.

Normal DNA ve protein sentezinde folik asit ve vitamin B₁₂ (Vit B₁₂)nin gerekli olduğu bilinmektedir. Birinin veya her ikisinin eksikliği megaloblastik, makrositik anemi ile kemik iliğinde replike olan hücrelerde nükleer maturasyon defektlerine neden olmaktadır. Vit B₁₂'nin

Tablo 2. Foliat yolağındaki enzimlerin aktiviteilerinin tür-
lere göre değişimi (7,8)

FOLAT KO-ENZİMLERİNİN AKTİVİTELERİ (Aktivite ünitesi/dakika/mg protein olarak)	TÜR		
	Sıçan	Maymun	insan
10-formil-TH F-sentetaz	65,9±5.0	142±16	75±8.7
10-formil-TH F-dehidrojenaz	88.3±11.7	33±4	2312.2

	NORMAL	NEGATİF FOLAT DENGENİ	FOLAT TUKETİMİ	FOLAT EKSIK- LIĞI KETRO- MOZİ	FOLAT EKSIKLİĞİ ANEMİSİ
Karaciğer folatı:					
Plazma folatı:					
Eritrosit folatı:					
Serum folatı:	> 5 ng/ml	< 1 ng/ml	< 3 ng/ml	< 3 ng/ml	< 3 ng/ml
Eritrosit folatı:	> 200ng/ml	> 200ng/ml	< 60ng/ml	< 20ng/ml	< 10ng/ml
Diagnostik Sapropen Testi:	Normal	Normal	Normal	Abnormal	Abnormal
Karaciğer folatı:	> 1µg/g	> 1µg/g	< 1.4µg/g	< 1.4µg/g	< 1µg/g
Eritrositler:	Normal	Normal	Normal	Normal	Mikrovesicüler
MCV:	Normal	Normal	Normal	Normal	Yüksek
Hemogloblin:	> 12g/dl	> 12g/dl	> 12g/dl	> 12g/dl	< 12g/dl
Intravenöz folatın plazma klirensi:	Normal	Normal	Normal	Artmış	Artmış

Şekil 3. Vücut folat dengesinin değişimi ve bazı parametrelere etkisi (15)

metilkobalamin ve deoksiadenosilkobalamin koenzimleri lipit ve karbonhidrat metabolizmasında önemli rol oynarlar. Bu koenzimlerden metilkobalamin folat metabolizmasında transmetilasyonla homosisteinden metionin sentezini sağlar (17). DNA sentezinde vit B12 rolü kesin belli olmamakla beraber eksikliğinde metionin buna bağımlı sentezi engellenmektedir. Sonuçta 5-metil-THF kullanılmakta ve mekanizma engellendiği içinde diğer folat koenzimlerinde relatif bir eksiklik gelişmektedir. Ayrıca vit B12 eksikliğinde üridik asitten deoksiüridilik asit dönüşümü de engellenmektedir. Vit B12 eksikliği ile oluşan megaloblastik hematopoezin ayrılması olanaksız gibidir. Dikkati çeken klinik bir fark, Vit B12 eksikliğinde miyelın hasarının oluşması ve bunun sonucu nörolojik sonuçların gözlenmesidir (18)

I. FİZYOLOJİK DÖNEMLERDE FOLAT DÜZEYLERİ

1.1. Yeni Doğanda

Bu grubun kan-folat düzeyleri daha büyük çocuklara ve yetişkinlere göre daha yüksektir. Bunun normal fizyoloji veya diyetel alımların mı neticesi olduğu henüz

saptanmamıştır. Anne sütü veya inek sütü ile beslenen bebekler normal günlük gereksinim olan 20-50 pg folik asidi bu şekilde almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü bebeklerin 6 aya kadar günlük gereksiniminin 40-50 ug, 7-12 aylıklar için 120 pg, 1-12 yaş grubunun ise günlük 200 pg gereksinimi olduğunu bildirmektedir (6,16).

Daha çok beslenme yetersizliği, hızlı büyüme veya enfeksiyon hastalıkları yeni doğanda folat eksikliği oluşmasına ve buna bağlı anemi gelişmesine neden olabilir. Çoğunlukla 4. ve 7. aylar arasında irritabilite, kilo alamama ve kronik diyare şikayetleri ile megaloblastik anemi ortaya çıkabilir (19).

1.2. Adolesans Döneminde

Büyüme oranının hızlandığı adolesans döneminde besin gereksinimi doğal olarak artmaktadır. Ancak yetersiz ve düzensiz beslenme sonucu yetersiz folat alınımı bir problem oluşturabilmektedir. Ayrıca bu dönemde alkol ve ilaç bağımlılığı riski vardır. Böyle bir durumda folat düzeyleri negatif yönde etkilenmektedir (16).

1.3. Hamilelik Döneminde

Bu dönemde folat takviyesi yapılmadığı zaman düşük plazma folat konsantrasyonun bulunması normaldir. Folat düzeylerindeki bu azalış folat alınımı ile fetal ihtiyaç arasındaki dengesizliği göstermektedir. Bu negatif durum serum ve eritrosit folat seviyelerinin düşmesi ve üriner folat itrahının artmasıyla da ilerlemektedir. Fizyolojik değişikliklere bağlı olarak (plazma proteinlerine bağlanmanın değişmesi, renal klirensin değişmesi gibi) folat düzeylerinin biyometri değişmektedir. Folat eksikliğinin oluşması erken vajinal kanama, düşük, prematüre doğum, toksemi veya fetal anomali riskini artırmaktadır. Ayrıca annedeki bu yetersizlikten dolayı doğum ağırlığının azalması veya geç devrede çocukta sinir sistemi komplikasyonu oluşabilmektedir. Serumda? • " z' • • > • !'ıra daha fazla afinite gösterdikleri ve proteinlere bu şekilde bağlanma ile plasentayla folat transportu arasında bir ilişki olduğu düşünülmektedir. Bunun yanında in vivo bir test yapılmamıştır. Fakat klinik araştırmalar ve deneysel çalışmalar bu proteinlerin insan-plasentasında spesifik folat reseptörü gibi davrandıkları görüşünü desteklemektedir (16,20,21).

Normal hamile kadınlarda 2 ve 3. trimester içerisinde folat seviyelerinde sapmalar gözlenir. Folik asit klirensinin son derece hızlı olması ve fetus gelişiminin getirdiği ihtiyacın artması megaloblastik anemi gelişmesine neden olmaktadır. Bunun dışında hamilelerde folik asit absorpsiyonunun bozulduğu düşünülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü hamile kadınlar için öngördüğü günlük folik asit gereksinimi 800 pg'dır. Folik asit eksikliğinin enfeksiyonla arttığı ve hamilelerde olası bir üriner enfeksiyonun da folik asit eksikliğini arttıracığı bildirilmektedir. Tüm bunlar için hamilelere diyetle paralel olarak 0.5 mg/gün oral folat verilmesi gerektiği ve özellikle gebeliğin 13. haftasından itibaren buna 5 mg vit B12 ilavesinin gerekli olduğu görüşü yaygındır (6,20).

Ayrıca folik asit yetersizliği nedeniyle bebeklerde nöral tüp defektleri denilen anensefali ve spina bifida gibi defektlerin oluşumunun folat takviyesi ile giderilebileceği konusunda araştırmalar vardır. Nöral tüp defektleri riskinin azaltılması için de yine annenin folat düzeylerinin izlenmesinin ve folat takviyesi yapılmasının yararlı olacağı bildirilmektedir (22,23).

14. Laktasyon Döneminde

Doğumdan sonra da bebeğin folat gereksinimi anne tarafından sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda doğum sonrası gelen ilk sütün (colostrum) ortalama 4.4 ng/mL, bundan sonra gelen sütün 8.4 ng/mL ve postpartumdan sonraki sütün 16.5 ng/mL folat içerdiği saptanmıştır. Bu nedenle laktasyon döneminde annelerde serum folatı normalden daha düşük düzeylerde olabilir. Dünya Sağlık Teşkilatının süt veren anneler için bildirdiği günlük ihtiyaç 600 pg'dır. Bu gereksinim için folat takviyesi yapılmadığı takdirde risk altına giren anneler daha büyük sorunlarla karşılaşacaklardır. Laktasyon süresince folat düzeylerinin izlenmesinin gerekliliği vurgulanmaktadır (6,16,24).

15. Yaşlılık Döneminde

Bu grupta düşük serum folatının görülmesi daha çok diyetsel orjindir. Mental hastalıklar sonucu yetersiz beslenme, karaciğer fonksiyonlarının azalması ve absorpsiyon, dağılım, metabolizma, eliminasyon parametrelerinin (ADME) profilinin değişmesi folat düzeylerini etkilemektedir. Ayrıca doktor tavsiyesi ve/veya tavsiyesi olmadan fazla ve kronik ilaç kullanımı yine folat düzeylerini negatif yönde etkilemektedir. Gelir düzeylerinin kısıtlı olmasına dayalı sosyoekonomik durumda beslenmeye ve dolayısı ile folat durumuna etki etmektedir. Bunun yanında intestinal folat absorpsiyonunun yaşlanma ile bozulduğu ve bu nedenle de folat düzeylerinin etkilendiği görüşü de yaygındır. Yapılan çalışmalarda yaşlanma ile folipoliglutamaların intestinal hidrolizinin bozulduğu ve bunun da absorpsiyonun azalmasına neden olduğu bildirilmiştir (16,25).

II. PATOLOJİK DURUMLARDA FOLAT DÜZEYLERİ

11.1. Malign Hastalıklarda

Malign hücrelerde folat düzeylerinin araştırılmasına ilişkin yapılan çalışmalar son otuz yıldır değişik sonuçlar vermiştir. Önceleri lösemi hücrelerinde normal lökositlerin daha fazla folik asit içermesi folik asit türevleri için anormal bir ihtiyaca neden olmaktadır düşüncesi artık değişmiştir. 1978-1981 tarihleri arasında Blair ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda tümörlü hayvan veya insanlarda folat katabolizmasının azaldığını bildirmişlerdir (24). Buna karşın 1983'de Kelly ve grubu, işaretli folat ile yaptıkları çalışmalarda diğer araştırmacıların bildirdikleri sonucun tersine, tümörün folat katabolizmasını arttırdığını göstermişlerdir (24). Bugün ise halen katabolizm yolaktaki değişikliklerinin yanı sıra hepatoselüler kar-

sinomada ve normal hepatositlerde folat metabolizmasının regülasyonundaki farklılıklar henüz açık olarak anlaşılamamıştır (24).

Ayrıca nazofarenjial karsinom hücre (KB) kültüründe yapılan çalışmalarda KB hücrelerde insan hücrelerindeki gibi özel transport rolü gören yüksek afiniteli FBP bulunmuştur. KB hücrelerinde solubl FBP'ler KB hücre folat transport proteini ile immünojenik olarak reaktif hale geçmektedir. Fakat solubl FBP için çeşitli fonksiyonları olduğu ileri sürülse de henüz daha kesinlik kazanmamıştır (26-28).

II.2. Psikiyatrik Hastalıklar

Demans, depresyon ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalığı olan kişilerde folik asit eksikliği insidansının yüksek olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. Ancak folat düzeylerinin ölçümünde farklı tekniklerin kullanılması, sadece serum folat düzeylerinin ölçülmesi ve değerlendirilmesi, çalışmaların farklı coğrafik bölgelerde yapılması ve teşhis kriterlerinin farklı olması nedenleri ile bu gruptaki hastaların folat düzeyleri, başka nedenlerle oluşan folat yetersizliği ile karşılaştırılmamıştır (29).

Folat eksikliği daha önceden mevcut olan mental semptomları şiddetlendirmekte ve hatta kişide psikiyatrik bir rahatsızlık olmasa bile mental semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (29,30).

Mental stres ve nöromoral değişikliklerin meydana geldiği psikiyatrik hastalıklarda gastrointestinal fonksiyonların değiştiği ve folat absorpsiyonunun azalmasına bağlı olarak da folat eksikliğinin oluştuğuna ait ortaya atılan hipotez doğrulanmamıştır. 1986'da Abousaleh ve Coppen adlı araştırmacıların hassas durumların folat gibi katalitik kofaktörlerde eksiklik meydana getirdiği görüşü de gösterilememiştir (29). Folik asit eksikliğinin çeşitli mental semptomlara neden olduğu bilinmektedir. Folat eksikliğinin psikiyatrik hastalarda hazırlayıcı etken olduğu düşünülmektedir. Çünkü triptofan ve tirozin hidroksoilazlar için kofaktör ve 5-hidroksitriptofan ve katekolamin sentezini etkileyen tetrahidrobiopterin (BH4) sentezine DHFR'ın karıştığı ve 5-metil-THF'in biopterin türevlerinin sentezini arttırdığı sıçan beyin homojenatında gösterilmiştir. Folat eksikliğinde DHFR aktivitesinin etkilendiği bilinmektedir. BH4 düzeyleri de bu mekanizmayla etkilenmektedir. Nöronal membranda fosfolipitlerin metilasyonu, aracı reseptör sinyallerinin transdüksiyonuna etki etmektedir. Yaşlı sıçanlara S-adenosilmetionin (SAM) verildiğinde beyin membran metilasyonunun, membran akıcılığının ve B-adrenerjik reseptörlerin fonksiyonlarının etkilendiği gösterilmiştir (29). Fakat bugün kesin olarak psikiyatrik hastalarda folat eksikliğinin nedeni bilinmemektedir. Psikiyatrik hastalarda folat eksikliğinin diyetsel orjinn olduğu konusundaki araştırma sonuçları tartışmalıdır. Şöyle ki, anoreksili kişilerin "yemek seçme" huylarının olduğu ve yeşil sebzelere (folat içeriği fazla) düşkün oldukları bildirilmektedir. Oysa anoreksili hastalarda kalorisi düşük yiyeceklerle beslenmeye bağlı olarak kilo kaybı görülse bile folat eksikliği insidansı diğer psikiyatrik hastalardakinden çok farklı bulunmamıştır (29).

Folat eksikliği ve psikiyatrik hastalıklar arasındaki ilişkiyi gösterir birçok çalışma olsa bile halen, yukarıda bahsedildiği gibi çeşitli psikiyatrik semptomların etiolojisinde folat eksikliğinin rolü tam olarak saptanamamıştır. Psikiyatrik semptomlar için folat ilavesinin etkileri konusunda çelişkili görüşler olmakla beraber bu uygulamanın yararlı olacağı görüşü yaygındır.

11.3. Epilepsi

Antikonvülsan ilaçlarla tedaviden sonra hastalarda anemi görüldüğü yaklaşık 40 yıl önce bildirilmiştir ve artık bugün bunun nedeninin folat eksikliğinin sonucu gelişen makrositoz olduğu bilinmektedir. Çünkü folat düzeyleri başta fenitoin tedavisi olmak üzere antiepileptik ilaçlarla azalmaktadır. Fenitoin kullanan epileptiklerin yaklaşık %30-45'inde makrositoz ve hafif megaloblastik eritropoez ve %52'sinde düşük serum folat düzeyi görüldüğü bildirilmektedir (29,30). Folik asit eksikliğin antikonvülsan tedavisinin bir yan etkisi olduğu iyi bilinmekle beraber henüz ikisi arasındaki korelasyon tam olarak aydınlatılamamıştır. Fakat antikonvülsan tedavi ve folat düzeyleri arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek için birbiriyle çelişkili birçok hipotezler ortaya atılmıştır. Bunlar aşağıda sıralanmıştır.

- Epileptiklerde diyetel folat alımı azalmaktadır.
- Fenitoinin muhtemelen intraluminal pH'ya etkisinden dolayı folat (monoglutamatların) malabsorbsiyonu gelişmektedir.
- Monoglutamatların dönüşümünden sorumlu intestinal konjugatları fenitoin ile inhibe edilmektedir.
- Folat ve antikonvülsan ilaçlar arasındaki yapı benzerliği nedeniyle intraselüler folat koenzimlerinin oluşumu ve fonksiyonları etkilenmektedir.
- Antikonvülsan Hacin detoksifikasyonunda karaciğer folat kullanım artmaktadır.
- Bazı karaciğer enzimleri için folat bir kofaktör rolü oynamaktadır ve antiepileptik ilaçların karaciğer enzimlerini indüklenmesiyle bu enzimlerin folat kofaktörlerini kullanması artmakta ve folat düzeyleri bu nedenle düşmektedir.

Fakat yukarıdaki hipotezlere ait veriler çelişkili olup henüz bunlara ait net bir cevap mevcut değildir (29).

Fenitoin ile tedavi edilen hastalarda görülen makrositoz ve megaloblastik değişiklikler hücresel folat değişikliği ile izah edilmektedir. Epilepsinin şiddetli vakalarında ve temporal lobe epilepsisinde yüksek dozlarda antiepileptik kullanımıyla folat eksikliğinin indüklenmesi hastalarda nöropsikiyatrik komplikasyonlara neden olmaktadır. Folat eksikliği ve psikiyatrik semptomatoloji arasında neden-sonuç ilişkisinden dolayı da hastalarda psikoza benzer şizofreni, davranış bozuklukları görülmektedir (29,31).

Yapılan çalışmalarda hastaya folik asit takviyesinin yapılması, fenitoinin inaktif türevi olan p-hidroksifenitoinine metabolik dönüşümünü hızlandırdığı saptanmıştır. Bu nedenle de fenitoin tedavisi ile oluşan fo-

lik asit eksikliğini düzeltmek için yapılacak folik asit ilavesinin serum-fenitoin düzeyini düşüreceği ve sonuçta da hastalarda nöbet sıklığını arttıracığı görüşü vardır. Bununla beraber plazma-fenitoin ve folat düzeylerinin sürekli izlenmesi şartıyla antikonvülsan ilaç tedavisiyle beraber epileptiklerde folat takviyesine de başlanması tavsiye edilmektedir (29,32).

III. BAZI İLAÇLARIN FOLAT DÜZEYLERİNE ETKİLERİ

111.1. Narkotik Olmayan Analjezikler (Antiinflamatuvar Analjezikler)

Sıklıkla kullanılan narkotik olmayan analjeziklerin folat düzeylerine etkileri konusunda henüz çok kapsamlı bir çalışma yoktur. Bunun yanında aspirin ile romatoid artrit tedavisi yapılan hastalarda düşük serum folat düzeylerinin bulunduğu bildirilmiştir. Folatın proteinlere bağlanmasının aspirince etkilendiği, aspirinin pteroilglutamik asidin serum proteinlerine bağlanmasını azalttığı in vitro çalışmalarla gösterilmiştir. Folat yüksek afiniteyle fakat zayıf bağlarla serum proteinlerine bağlanmaktadır. Asidik yapıdaki aspirinin albumine bağlanmasının daha fazla olması nedeniyle folatın proteinlere bağlanması bozulmaktadır. Bu nedenle de terapötik dozlarda aspirin endojen total serum folat konsantrasyonunu düşürmektedir. Ancak total ve bağlı serum folatındaki bu durum geri dönüşlüdür ve plazma klirensinin hızlı olmasına rağmen üriner folat itratındaki artış önemsizdir (33-35).

Aspirin gibi bu amaçla kullanılan ve proteinlere afiniteleri fazla olan ilaçların da folat düzeylerine etkileri araştırmaya açık bir konudur.

111.2. Sindirim Sistemi İlaçları

Sindirim sistemini etkileyen ilaçlardan en çok pankreas ekstreleri, sıklıkla kullanılan bikarbonatlar ve simetidin gibi folat düzeyleri üzerine etkisi olan ilaçlardan bahsedilecektir.

ince barsaktaki hastalıklardan dolayı malabsorpsiyon gelişmiş hastalarda görülen folik asit eksikliği genel bir bulgu olmakla beraber pankreatik yetersizliği olan hastalarda folik asit eksikliği nadiren bildirilmektedir. Bunun yanında pankreatik yetersizliği olan hastalarda bikarbonat ve/veya pankreas ekstreleri ile yapılan tedavi folat değerlerinin düşmesine neden olmaktadır (36).

Pankreatektomi uygulanmış veya uygulanmamış alkoliklerde, pankreas kanseri ve kistik fibroz gibi nedenlerle pankreatik yetersizliği olan hastalarda ince barsak proksimalindeki düşük intraluminal pH nedeniyle folat absorpsiyonu artmaktadır. Fakat bikarbonat ile tedavi de intraluminal pH değerinin artmasıyla oluşan a! kalı ortam, gastrointestinal kanaldan folat absorpsiyonunu önemli miktarda azaltmaktadır. Ayrıca yine pankreas yetersizliği olan hastalarda ve sağlıklı kontrolle- * yapılan çalışmalarda pankreatik enzimlerin verilme- * pteroilglutamik asit absorpsiyonunun azaldığı gözlemlenmiştir. Pankreas ekstrelerinin folatlarla çözünmeyen eni

kompleks oluşturduğu in vitro gösterilmiş ve eğer ince barsak proksimalinde buna benzer bir kompleks oluşuyorsa bunun folatın gastrointestinal kanaldan absorpsiyonuna engel olacağı ve folat yetersizliği oluşturacağı bildirilmiştir (33,36), Henüz normal insanda ve pankreas hastalığı olan hastalarda pankreas sıvısındaki folatın kalitatif veya kantitatif kompleks aktivitesi hakkında veri mevcut değildir (36),

Pankreas yetersizliği nedeniyle tedavi edilmeye başlanan hastalarda mutlaka folat durumunun izlenmesi ve özellikle pankreas ekstreleri ve bikarbonat (veya simefidirt) tedavisi uygulananlara folat takviyesi yapılması tavsiye edilmektedir,

III.3. Nitroz Oksit (Azot Protoksit)

Anestezi olarak kullanılan yegane inorganik maddedir. Genel anestezi etkisi zayıf olmakla beraber analjezik etkisi güçlüdür. Azot protoksidin yeterli bir anestezi için %85 oranındaki karışımının kullanılması gerekir; bu karışıma oksijen ancak %15 oranında katılabileceği için böyle kullanılması sakıncalıdır. En az %20 oksijen içeren bir karışım halinde, indüksiyon yapmak için kullanılabilir (37). Vit B12 bağımlı 5-metil-IHF: homosistelin metiltransferaz (metiionin sentetaz) enzimi THF'in folat biyokimyasal yolağında yeniden oluşumunu düzenleyen önemli bir enzimdir, Nitroz oksit bu enzimi inaktive eder ve uzun süre bu anestezi gaza temas kişide megaloblastik anemi oluşumuna neden olmaktadır. Metiionin sentetazın inaktive edilmesiyle oluşan diğer önemli bir etki ise engellenen metilasyon sonucu metiionin temel proteinlerinin yetersiz oluşumuna bağlı gelişen sinir doku harabiyetidir (38,39). Vit B12'ye direkt etkisinden dolayı el vit B12 bağımlı sentezleri de etkileyen nitroz oksidin folat metabolizmasında büyük değişikliklere neden olduğu bilinmektedir. Nitroz oksit metiionin sentezinin inaktivasyonundan başka,

1. Tetrahidrofolat ve 5-metil THF'tan folat poliglutamamat sentezini azaltmaktadır,
2. Deoksiüridinden deoksitimidin metilasyonunu azaltmaktadır.
3. Formiltetrahidrofolat-sentetaz aktivitesini artırırken, metenil-THF siktohidrolaz aktivitesini azaltmaktadır.
4. Genel folat eksikliği gelişmesine neden olmaktadır, çünkü folatın selüller depolanmasını bozarak plazma folat seviyesini yükseltmekte, idrarda folat itrahtm önemli ölçüde artırmaktadır. Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda azot proloks.ön karaciğerde folat depolanmasını el deprese ettiği gösterilmiştir (40).

Nitroz oksit uygulanan hastalardan daha çok anestezi uzmanları, anestezi teknisyenleri, diş hekimleri gibi belki düşük düzeyde ama kronik temas aderi ameliyathane personeli önemli bir risk grubunu oluşturmaktadır Yukarıda anlatılan etkilerden dolayı folat düzeylerinin izlenmesi, bu kişilerde folat yetersizliğine bağlı gelişmesi muhtemel daha önemli sağlık sorunlarını önleyecektir.

1114. Ora! Kontraseptifler

Yapılan çalışmalarda ora! kontraseptif kullanan kadınlarda serum folat düzeylerinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Ancak oral kontraseptif kullananlarda bozulan folat metabolizmasının patojenezi henüz açık değildir. Fakat oral kontraseptif gibi Steroid hormon kullanan kadınlarda servikal epitelyal hücrelerde megaloblastik değişiklikler olduğu bilinmektedir. Bugün oral kontraseptif kullanan kadınlarda folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemi olduğu, serum ve eritrosit folat konsantrasyonlarının azaldığı, pteroilpoliglutamik asidin absorpsiyonunun bozulduğu bilinmektedir. Ayrıca bu kişilerde folat eksikliğine bağlı servikovajinal sitoloji anormallikleri görülmektedir (33,41).

Folat koenzimleri ve seks steroidleri arasındaki bu kapalı metabolik ilişkiyi açıklayıcı özellikte tavuk ve maymun gibi deney hayvanlarında yapılan bazı çalışmalarda estrogen etkisinde folatın esansiyel olduğu bulunmuştur. Ayrıca normal ve kısırlaştırılmış sıçanlarda seks hormonlarının çeşitli jejunal folat metabolize eden enzimlerin adaptasyon değişikliklerini indüklediği de gösterilmiştir, insanda ise estrogen tedavisiyle folat koenzimlerinin kullanımının arttığı veya seks steroidlerinin oral dozlarının ince barsaktaki glikolitik enzimlerin artışını indüklediği gibi çeşitli görüşler de vardır (42).

Seks hormonları hedef organda DNA sentezini ve hücre proliferasyonunu stimüle ederek protein sentezini regüle etmektedir. Bu nedenle oral kontraseptif ajanlarla folat kullanımının indüklenmesinin organ düzeyinde artması beklenmektedir. Kontraseptif hormon tedavisinin lokal folat koenzimlerinin yetersizliğine bu şekilde sebep olduğu ve DNA sentezindeki anormallikler nedeniyle de servikovajinal hücrede sitozolik değişikliklerin geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca idrarda folat metabolitlerinin itrahtm oranı gösterilmiştir (41,42).

Oral kontraseptif kullanan kadınların %20'sinde meydana gelen megaloblastik aneminin folat tedavisiyle düzeldiği, orta ve hafif şiddetli servikal displazisi olan genç kadınlara oral folat tedavisinin uygulanmasında olumlu sonuçlar alındığı bildirilmektedir (42).

Oral kontraseptiflerin belli yaş grubundaki kadınlarda kronik kullanımları gözönüne alındığında bu grubda folat düzeylerinin izlenmesi yerinde ve yararlı olacaktır.

1115. Antineoplastik İlaçlar

Bu grup ilaçlardan özellikle antimetabolit sınıfına giren bazı ilaçların folat düzeylerine etkileri üzerinde durulacaktır.

1115.1. Folik Asit Antimetabolitleri

Bilindiği üzere metotratsat (4-amino-N10 metiipteroil-glutamik asit, MTX) lösemi, karyokarsinom, sarkom, meme kanseri, baş ve boyun kanserlerinin tedavisinde yaygın kullanılan folat antimetabolitidir. Tek karbon transferinde santral rol oynayan THF koenzimini bağlamak için DHFR ile yarışır. MTX'in bu enzimi kompetitif olarak inhibe etmesi sonucunda DNA sentezi durmak-

ta, pürin sentezi azalmakta ve dolayısıyla hücre üremesi engellenmektedir, bu mekanizma ile ilaç-enzim etkileşmesi folat düzeylerinin azalmasına ve idrarla atılımının artmasına neden olmaktadır. Ayrıca MTX'in optimum pH'da FBP'lere daha fazla afinite göstermesi tedavi sırasında proteine bağlamayı da değiştirmektedir (10,43).

Özellikle kanser tedavisinde 200 mg/m² ile 20 g/m² arasında yüksek doz MTX tedavisinin kullanılmasıyla malign hücrenin yanında normal hücrelerin etkilenmesi kaçınılmazdır. Tedavide MTX'in megadoz kullanımı GİK'da bulantı, kusma, abdominal ağrı, gastrointestinal ülserasyon ve hemoraj ile sonuçlanan etkilere neden olmaktadır. Bunun yanısıra MTX tarafından serotonin ve triptofan gibi monoaminonörotransmitterlerin belirli düzeyde oluşumunda ve dönüşümünde rolü olan DHFR enziminin inhibe edilmesine bağlı olarak monoaminonörotransmitterlerin dönüşümü engellenmektedir. Bu durum davranış bozukluklarıyla sonuçlanan nörolojik yan etkilere neden olmaktadır. Bu nedenlerle klinikte MTX dozlamasından sonra lökovorin verilmekte ve bu sayede Haç toksisitesi azaltılmaktadır (13,17,43).

III.5.2. Primidin Antimetabolitleri

Fluorourasil gibi fluoropirimidinler solid tümörlerin tedavisinde sıklıkla kullanılan pirimidin antimetabolitleridir. Fluorourasil (5-Fluorourasil) vücutta önce fluorouridilat ve daha sonra bir dezoksinükleotid olan fluoro-dezoksiüridilat'a dönüştükten sonra etkinlik kazanmaktadır. 5-Fluorourasilin bu aktif metaboliti timidilat sentetaz enzimini ve dolayısıyla pirimidin sentezini inhibe ederek etki göstermektedir. Kolorektal kanserlerinde 5-fluorourasil etkinliğinin folik asit ile önemli derecede arttığı bildirilmektedir. Folik asidin timidilat sentetazın üçlü kompleksini stabilize ederek 5-fluorourasilin aktivitesini artırdığı böylece daha az timidilat sentetazın d-UMP'nin d-TMP'ye dönüşümünde kullanılacağı saptanmıştır. Çeşitli hücre düzeylerinde yapılan çalışmalarda 5-fluorourasilin hedef enzimi olan timidilat sentetazı optimal inhibisyonu için intrasélüler redükte folattan fazlasına gerek olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle in vivo endojen redükte folat düzeyinin artırılmasıyla 5-fluorourasilin terapötik aktivitesinin artırılacağı saptanmıştır. Ayrıca 5-fluorourasilin hematolojik toksisitesi hafif olmakla beraber oral mukositis, diyare ve konjunktivit önemli yan etkileridir. Yüksek doz folik asit uygulamasıyla 5-fluorourasilin bu toksik etkilerinin azalacağı ve dolayısıyla da ilacın alımını kolaylaştıracağı bildirilmektedir. Fakat 5-fluorourasil ve yüksek doz folik asit uygulamaları yapılan çalışmalar henüz çok kısıtlıdır (10,13,44).

III.6. Antibakteriyel İlaçlar

Bu kısımda en çok kullanılan sulfonamidler, trimetoprim ve ko-trimoksazolün folat düzeylerine etkileri üzerinde durulacaktır.

Sulfonamidler kullanışlarına göre kısa ve orta etki süreli sulfonamidler, uzun etkili sulfonamidler, özel kul-

lanılış yerlerine sahip olan sulfonamidler ve absorbe olmayan veya çok az absorbe olan sulfonamidler olarak sınıflandırılırlar (13).

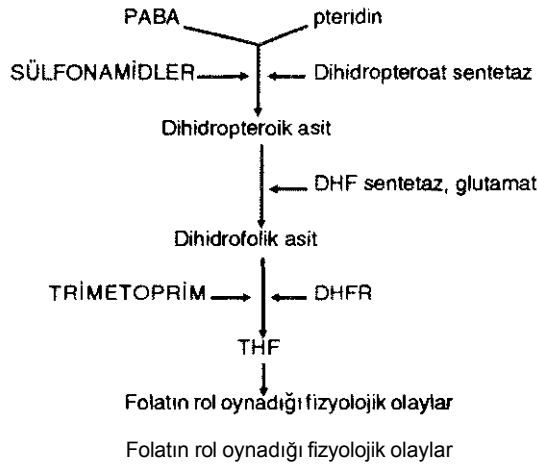
Bakteri enfeksiyonlarının tedavi ve önlenmesinde sistemik olarak kullanılan ilk etkin kemoterapik olan sulfonamid esas itibarıyla p-aminobenzensulfonamid maddesinin türevidir. Sulfonamidlere duyarlı olan bakteri ve mikroorganizmaların membranları DHF'a geçirgen olmadığı için bu maddeyi dışardan sitoplazma içine alamazlar. Bu nedenle DHF'ı kendileri sentez etmek zorunda kalırlar ve dışardan prokürsör madde olarak p-aminobenzoik asidi (PABA) alarak pteridin ile dihidropteroat sentetaz eşliğinde birleştirirler, dihidropteroik aside dönüştürürler. Bakteri hücresinde dihidropteroik asidi dihidrofolat sentetaz eşliğinde dihidrofolik aside dönüştürürler. Sulfonamidler dihidropteroat sentetaz enzimini inhibe ederek dihidropteroik asit sentezini azaltırlar. Bu da dihidrofolatın ve daha sonra DHF redüktaz enzimi aracılığı ile oluşturulan THF yapımının azalmasına neden olmaktadır. Sonuçta pürin bazları ve ümidin yapımını sağlayan enzimlerin kofaktörü olan THF türevleri yapılamamakta ve bakterilerde DNA ve RNA sentezi bozulmakta, metionin ve glisin sentezi de azalmaktadır (13,45).

Sulfonamidlerin DHF redüktaz enzimine direkt etkileri yoktur. DHF redüktazı d.aminopirimidin türevidir olan trimetoprim inhibe eder. Sulfonamidler ve trimetoprim aynı sentez yolağı üzerinde farklı iki noktayı etkilediklerinden yani ardışık blok yaptıklarından birbirlerinin antibakteriyel etkinliğini potansiyelize ederler. Sulfonamidler ve trimetoprimin sinerjik aktivasyonu Şekil 4'de görülmektedir. Bu iki ilaç ko-trimoksazol denilen kombinasyon şeklinde ve benzer kombinasyonlar halinde aynı farmasötik şekil içinde kullanılmaktadır. Bunların uzun süre, yüksek dozda ve bilinçsiz kullanımı folat yararlanımını inhibe etmekte ve alım da yeterli değilse folat eksikliğine bağlı anemi oluşumuna neden olmaktadır (45). Ayrıca folik asit eksikliğinin yüksek olduğu gebelerde bu ilaçların kullanımları teratojenik etki potansiyeli göstermektedir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda bu gösterilmiştir; fakat insanda böyle bir kayıt olmamasına rağmen gebelerde kullanımı tavsiye edilmez. Trimetoprimin laktasyon döneminde süten bebeğe geçerek yenidoğanda folik asit eksikliği oluşturabilme riski vardır, bu nedenle kullanımında dikkatli olunması gerekmektedir (13).

Sulfasalazin: Crohn hastalığı ve ülseratif kolit tedavisinde sıklıkla kullanılan, özel kullanılış yerine sahip kompleks bir sulfonamiddir. Sulfasalazin ile tedavi edilen hastalarda folat eksikliği gelişmektedir. Çünkü ilacın folat absorpsiyonu üzerinde inhibe edici etkisi vardır. Sulfasalazin intestinal folat metabolizması ve transportunda kompetitif inhibitör etki yapmaktadır ve sonuçta THF bağımlı gllslnin serine dönüşümü sulfasalazince inhibe edilmektedir (13,4,6,47).

III.7. Antikonvülsan İlaçlar

Bu konuya II.3'de değinilmiştir.



Şekil 4. Sülfamidler ve trimetoprin'in etki yerleri (13)

IV. BAZI KSENOBİYOTİKLERİN FOLAT DÜZEYLERİNE ETKİLERİ

IV.1. Alkol (Etanol)

Kronik alkolizmde vit B₁₂ ve folat koenzimlerinin fonksiyonları yetersiz alım veya absorpsiyon ile bozulmaktadır. Karaciğer hasarı ise bu iki vitaminin metabolizmasını etkileyerek salınımlarını artırmaktadır. Eksikliğe bağlı olarak da hematolojik ve nörolojik belirtilerin oluşumuna neden olabilmektedir. Folat eksikliği ve periferik nöropati arasında bir ilişki olduğu, organik beyin sendromu ve piramidal kanal hasarı geliştiğini gösteren vakaların bulunduğu bildirilmektedir. Fakat vit B₁₂ ve folat eksikliğinin oluşturduğu nöropatinin mekanizması halen bilinmemektedir (48).

Alkoliklerde görülen megaloblastik anemi belirgin folat eksikliği ile ilişkilidir. Folat eksikliğinin başlaması ve şiddetlenmesinde nutrisyonel ve metabolik faktörler

etkindir. Folat metabolizmasının etanol ile engellenmesi üzerine serum folat seviyesi azalmakta ve yıkımı hızlanan folatın idrarla atılımı artmaktadır. Deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda ise etanolün dozu ile folat itrahi arasında bir korelasyon olup olmadığı araştırılmış, fakat folat itrahinin artmasına rağmen folat eksikliği saptanamamıştır. Giriş kısmında bahsedilen tür farklılığı nedeniyle bu sonuçların insana doğrudan adapte edilmesi zordur (33,49,50).

Alkol sadece kan folat düzeylerini değil karaciğerde folat depolanması ve aktif koenzim formlarına dönüşümünü bozduğu bildirilmektedir (6).

Etanol diyetsel folat seviyesini ve/veya doku depolarının yetersiz olduğu durumlarda folat eksikliğinin gelişmesini belirgin olarak indüklemekte ve üriner folat atılımını artırmaktadır. Sonuçta megaloblastik hematopoez ve sideroblastik kemik iliği anormalliklerinin görülmesi kaçınılmazdır. Ancak etanol alımının durdurulmasıyla serum folat düzeyinin hızla normale döndüğü bildirilmiştir. Alkoliğin günlük kalori ihtiyacının büyük bir kısmını alkol şeklinde alması nedeniyle bu kişilerde diyetsel folat alımının da çok düşük olduğu bilinmektedir. Yetersiz beslenmenin sosyoekonomik duruma, alınan diyete, kişinin cinsine ve kişinin genel sağlık durumuyula da ilişkili olduğu unutulmamalıdır (49,51).

VI.2. Sigara

Sigara, folat durumlarına negatif etki yapan faktörlerden biri olarak tanımlanmaktadır. Sigara içenlerde oluşan folat kaybı sonucu bronşiyal metaplazinin artması ve kromozom anomalisi gibi selüler ve subselüler değişiklikleri bildiren araştırmalar mevcuttur. Sigara içenler ve içmeyenler karşılaştırıldığında diyetsel folat alımının folat eksikliği ile korelasyonlu olup olmadığının tespiti önemlidir. Ancak henüz bu konuda yapılan çalışmalar yeterli düzeyde değildir (16).

KAYNAKLAR

1. Clarok WG, Brater IDC, Johnson AR. Antianemic drugs. In: Goth's Medical Pharmacology. St.Louis: CV Mosby Company, 1988:612-3.
2. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper's Biochemistry. Connecticut: Appleton and Lange 1991:557-8.
3. Tephly TR. The toxicity of methanol. Life Sci 1991; 48:1031-41.
4. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Medical Toxicology: Diagnosis and treatment of human poisoning. New York: Elsevier Science Publ Comp Inc, 1988:782-809.
5. Montgomery R, Dryer RL, Conway TW, Spector AA. Biochemistry: A case oriented approach. St Louis: CV Mosby Company, 1983:612-3.
6. Davis RE, Niool DJ. Folicacid. Int J Biochem 1988; 20:133-9.
7. Johlin FC, Fortman CS, Nghiem DD, Tephly TR. Studies on the role of folic acid and folate dependent enzymes in human methanol poisoning. Mol Pharmacol 1987; 31:557-61.
8. Makar AB, Tephly TR, Şahin G, Ozweiler G. Formate metabolism in young swine. Toxicol Appl Pharmacol 1990; 105:315-20.
9. Miller DR, Hayes KC. Vitamin excess and toxicity. In: Hatcock JN, ed. Nutritional toxicology. New York: Academic Press, 1982:112-4.
10. Gilman AG, Rail TW, Nies AS, Taylor P. Hematopoietic agents. In: The pharmacological basis of therapeutics. New York: Pergamon Press Inc, 1990.
11. Spector R, Lorenzo AV. Folate transport in the central nervous system. Am J Physiol 1975; 229:777-82.
12. Hartley DM, Snodgrass SR. Folate interactions with cerebral G proteins. Neurochem Res 1990; 15:681-6.
13. Kayaalp O. Tıbbi Farmakoloji. Cilt 1. Ankara: Toraman ve Ulucan Matbaası, 1987.
14. Bhandari SD, Joshi SK, McMartin KE. Folate binding and transport by rat kidney brush-border membrane vesicles. Biochim Biophys Acta 1988; 937:211-8.

15. Herbert V Making sense of laboratory tests of folate status: Folate requirements to sustain normality. *Am J Hematol* 1987; 26:199-207.
16. Bailey LB. Folate status assessment. *J Nutr* 1990; 120:1508-11.
17. Wingard LB, Brody TM, Lamer J, Schwartz A. *Human Pharmacology: Molecular to Clinical*. St, Louis: Mosby Year Book, 1991.
18. Kalant H, Roschlau WHE, Sellers EM. *Principles of Medical Pharmacology*. Toronto: Oxford University Press Inc, 1985.
19. Koç NE. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları*, Cilt 3. İstanbul: Bayda Basım Yayın Dağıtım AŞ, 1984.
20. Ek J, Magnus EM, Plasma and red blood cell folate during normal pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1981; 60:247-51.
21. Antony AC, Kane MA, Portillo RM, Elwood PC, Kolhouse JF, Studies of the role of a particulate folate binding protein in the uptake of 5-methyltetrahydrofolate by cultured human KB cells. *J Biol Chem* 1985; 260:14911-16.
22. Milunsky A, Jick H, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Rothman KJ, Willett W. Multivitamin/Folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989; 262:2847-52.
23. Dansky LV, Rosenblatt DS, Andermann E. Mechanism of teratogenesis: Folic acid and antiepileptic therapy. *Neurology* 1992; 42:32-42.
24. Blakley RL, Benkovic SJ. *Folates and Pterins-volume 1, Chemistry and Biochemistry of Folates*, New York: John Wiley and Sons Inc, 1984.
25. Home DW, Patterson D, Said HM. Aging: Effect on hepatic metabolism and transport of folate in the rat. *Am J Clin Nutr* 1989; 50:359-63.
26. Antony AC, Kincade RS, Verma RS, Krishnan SR. Identification of high affinity folate binding proteins in human erythrocyte membranes. *J Clin Invest* 1987; 80:711-23.
27. Henderson GB, Tsuji JM, Kumar HP, Transport of folate compounds by leukemic cells: Evidence for a single influx carrier for methotrexate, 5-methyltetrahydrofolate, and folate in CCRF-CEM human lymphoblasts. *Biochem Pharmacol* 1987; 36:3007-14.
28. Kane MA, Elwood PC, Portillo RM, Antony AC, Majfeld V, Finley A, Maxman S, Kolhouse JF. *J Clin Invest* 1988; 81:1398-406.
29. Young SN, Ghadirian AM. Folic acid and psychopathology. *Prog Neuro Psychopharmacol and Biol Psychiat* 1989; 13:841-63.
30. Deb S, Cowie VA, Richens A. Folate metabolism and problem behaviour in mentally handicapped epileptics. *J Ment Defic Res* 1987; 31:163-8.
31. Berg MJ, Ebert BE, Rivey MP, Schottelius DD. Utilization of Km for phenytoin dosage after folate addition to patient regimen. *Ther Drug Monitor* 1987; 9:304-5.
32. Baylis EM, Crowley JM, Preece JM, Sylvester PE, Marks V. Influence of folic acid on blood-phenytoin levels. *Lancet* 1971; 1:62-4.
33. Roe DA. *Diet and drug interactions*. New York: Van Nostrand Reinhold (International) Limited, 1989.
34. Lawrence VA, Loewensteln JE, Eichner ER. Aspirin and folate binding: In vivo and in vitro studies of serum binding and urinary excretion of endogenous folate. *J Lab Clin Med* 1984; 103:944-8.
35. Alter HJ, Zvaifler NJ, Rath CE. Interrelationship of rheumatoid arthritis, folic acid and aspirin. *Blood* 1971; 38:405-16.
36. Russell RM, Dutta SK, Oaks EV, Rosenberg IH, Giovetti AC, impairment of folic acid absorption by oral pancreatic extracts. *Dig Dis Sci* 1980; 25:369-73.
37. Kayaalp O, *Tıbbi Farmakoloji*. Cilt 2. Ankara: Feryal Matbaacılık San ve Tic Ltd Şti, 1990.
38. Makar AB, Tephly TR. Effect of nitrous oxide and methionine treatments on hepatic S-adenosylmethionine and methylation reactions in the rat. *Mol Pharmacol* 1983; 24:124-8.
39. Home DW, Patterson D, Cook RJ. Effect of nitrous oxide inactivation of vitamin B12-dependent methionine synthetase on the subcellular distribution of folate coenzymes in rat liver. *Arch Biochem Biophys* 1989; 270:729-33.
40. Chanarin I. The effects of nitrous oxide on cobalamins, folates, and on related events. *CRC Crit Rev Toxicol* 1982; 10:179-212.
41. Shojanta AM, Hornady GJ, Barnes PH. The effect of oral contraceptives on folate metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1971; 111:782-91.
42. Lindenbaum J, Whitehead N, Reyner F, Oral Contraceptive hormones, folate metabolism, and the cervical epithelium. *Am J Clin Nutr* 1975; 28:346-53.
43. Ackland SP, Schilsky RL. High-dose methotrexate: A critical reappraisal. *J Clin Oncol* 1987; 5:2017-31.
44. Marini G, Zaniboni A, Gorni F, Marpicati P, Montini E, Simoncini E. Clinical experience with 5-fluorouracil (5-FU) and high-dose folic acid in solid tumors. *Drugs Exptl Clin Res* 1987; 13:373-6.
45. Stokstad ELR, Jukes TH. Sulfonamides and folic acid antagonists: A historical review. *J Nutr* 1987; 117:1335-41.
46. Swinson CM, Perry J, Lumb M, Levi AJ, Role of sulphasalazine in the etiology of folate deficiency in ulcerative colitis. *Gut* 1981; 22:456-61.
47. Baum CL, Selhub J, Rosenberg IH. Antifolate actions sulfasalazine on intact lymphocytes. *J Lab Clin Med* 1981; 97:779-84.
48. Gimsing P, Melgaard B, Andersen K, Vilstrup H, Hippe E. Vitamin B12 and folate function in chronic alcoholic men with peripheral neuropathy and encephalopathy. *J Nutr* 1989; 119:416-24.
49. McMartin KE, Collins TD, Eisenga BH, Fortney T, Bates WR, Bairnsfather L. Effects of chronic ethanol and diet treatment on urinary folate excretion and development of folate deficiency in the rat. *J Nutr* 1989; 119:1490-7.
50. Eisenga BH, Collins TD, McMartin KE. Effects of acute ethanol on urinary excretion of 5-methyltetrahydrofolic acid and folate derivatives in the rat. *J Nutr* 1989; 119:1498-1505.
51. Weston CFM, Hall MJ. Pancytopenia and folate deficiency in alcoholics. *Postgrad Med J* 1987; 117-20.