

Yaşlılarda Folat ve B₁₂ Vitamini

Esen YEŞİL

Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara

GİRİŞ

Folat; elzem vitaminlerden B9 vitamini ailesinin üyelerini tanımlayan genel bir terimdir. Besin desteklerinde okside edilmiş ve sentetik formlarda (folik asit veya pteroilmonoglutamat); besinlerde ve insan vücudunda ise çok miktarda indirgenmiş formda [örn., 5-metil tetrahidrofolat (5-MTHF)] bulunmaktadır. Yapısal olarak folat; para-aminoobenzoik asit ile bağlantılı bir pterin parçasından oluşur. Okside edilmiş form (örn., metil, metilen, metenil, formil veya formimino) ile kıyaslandığında indirgenmiş folat metabolik işlevlerde çok önemli olan ek glutamat kalıntılarına ve karbon birimlerine sahiptir. Merkezi sinir sistemi dâhil birçok dokuda, folat tekli karbon birimlerinin transfer reaksiyonunda gereklidir. Ayrıca folat; nükleik asitlerin öncüleri purin ve timidinin sentezinde [örn. deoksiüridin monofosfat'tan (dUMP) oluşturulmuş deoksitimidin monofosfat (dTMP)], bazı amino asitlerin metabolizmasında (örn. serinin glisine ve homosisteinin, metiyonin veya sisteine dönüşümünde) ve s-adenozil metiyonin (SAM) sentezinde görev yapar. SAM genomik ve genomik olmayan metilasyon reaksiyonlarının çoğunluğu için en büyük metil grubu vericisidir. Beyindeki bu reaksiyonlar nörotansmitterlerin (serotonin, dopamin, norepinefrin ve asetilkolin), hormonların (melatonin), membran fosfolipidlerinin ve miyelinin sentezi için ve gen ekspresyonunun epigenetik kontrolü için çok önemlidir. Folatın yanında B₁₂ vitamininin de metilasyon reaksiyonlarında önemli rolü vardır. Buna bağlı olarak folat ve B₁₂ vitamininin eksikliği metiyonin sentaz ak-

tivitesini azaltır. Bu durum SAM ve homosistein düzeylerinin artmasına neden olur. Folat eksikliği durumunda DNA'yı bölmek için yeterince hızlı DNA üretilmez ve çekirdekleri büyür. Megaloblastik aneminin ortaya çıkmasına neden olur. Merkezi sinir sisteminde folat yetersizliği, DNA sentezinde transkripsiyona, metilasyona ve gen ekspresyonuna zarar vererek büyüme, farklılaşma, gelişme ve onarım işlevlerini etkiler (1).

Yaşlanma, fizyolojik bütünlüğün aşamalı olarak kaybedilmesinin yanında nöropsikiyatrik ve kardiyovasküler hastalıklar dahil olmak üzere birçok patofizyolojinin gelişimi ile karakterizedir. Nöro-bilişsel değişiklikler, özellikle hafızanın zayıflaması yaşlanmanın en yaygın fizyolojik değişikliğidir. Buna ek olarak yaşlı bireyler beslenme bozukluğu açısından risk altındadır. Yetişkin bireylerde folat eksikliği çok nadir görülmesine rağmen, ılımlı ve subklinik folat yetersizliği yaşlılarda nispeten daha fazla görülür (1). İngiltere'de yapılan geniş çaplı bir çalışmada 65 yaş ve üzeri bireylerde folat eksikliği prevalansı yaşa bağlı olarak artmaktadır ve yaşlı erişkinlerin %5-20'sini etkilemektedir (2). B₁₂ vitamini eksikliği olan bireylerin %40'ında folat yetersizliği de görülmektedir. Beyin omurilik sıvısındaki 5-MTHF düzeyleri dolaşımdaki 5-MTHF düzeyleri ile güçlü bir ilişkiye sahiptir ve yaşa bağlı olarak azalmaktadır. Geriatrik popülasyondaki folat eksikliğin bu belirgin şekilde yüksek olması bilişsel işlevleri tehlikeye atabilir ve gelişmekte olan nöropsikiyatrik hastalıkların tetikleyicisi olabilir (1).

YAŞLI POPÜLASYONDA FOLAT YETERSİZLİĞİNİN SEBEPLERİ

Folatın diyetle yetersiz alımı ve emilim bozuklukları yaşlı bireylerdeki folat yetersizliğinin önemli sebeplerindendir. Ayrıca bu yetersizliğe; 60 yaş üstü bireylerin %20-50'sini etkileyen ve midedeki kronik inflamasyon ile karakterize atrofik gastritler neden olabilir. Bu durum gastrik HCl salınımının azalmasına ve gastrik mukozanın bozulmasına neden olur. Atrofik gastrit tarafından indüklenen HCl proksimal ince barsaktaki pH'ı 6.6'dan 7.1'e yükseltir. pH'daki bu artış intestinalden folat emilimini azaltmaktadır. İnflamatuvar barsak hastalığı, divertiküloz, çölyak hastalığı ve gastrik veya intestinal rezeksiyon intestinaldaki folat emilimini azaltmaktadır. Yetersiz beslenme; yaşlı bireylerde folat yetersizliğinin önemli bir nedenidir. Bu durum duyuşsal fonksiyonun ve iştahın azalması ile çiğneme ve yutma zorluğu ile sonuçlanmaktadır. Diğer taraftan 65 yaş üstü bireylerin en az %50'si ve ileri yaştaki yetişkinler çeşitli hastalıklar için medikal tedavi almaktadır. Kanser tedavisi için kullanılan metotreksat, aminopterin veya pemetreksed gibi ilaçlar folat metabolizmasını etkilemektedir. Bu ilaçlar karbon metabolizmasında yer alan enzimleri inhibe ederek folat eksikliği riskini artırır. Bununla beraber uzun süreli gastrik asit sekresyonunu baskılayan ilaçların kullanımı folatın intestinal emilimini atrofik gastritlerle benzer şekilde bozmaktadır. Ayrıca fenitoin ve barbitüratlar gibi eski nesil antiepileptik ilaçların serum kırmızı hücre veya beyin omurilik sıvısı folat düzeylerini düşürdüğü bildirilmiş ancak bu etki ile ilgili mekanizmalar henüz anlaşılammıştır. Bununla beraber alkol tüketimi olan bireylerde de folat düzeyleri düşmektedir (1). Yaşlı bireylerde folat yetersizliği sebepleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Yaşlı bireylerde folat yetersizliği sebepleri

İntestinal malabsorbsiyonlar
Atropik gastritler
İntestinal hastalıklar (Crohn hastalığı, çölyak hastalığı)
Gastrik ve intestinal rezeksiyon
Yetersiz beslenme
Tedavi edici ilaçlar (antifolatlar, gastrik asit salınım inhibitörleri, antiepileptikler)
Alkol tüketimi
Tek karbon metabolizmasında yer alan enzimlerde genetik polimorfizmler (örn., Metilen tetrahidrofolat redüktaz)

NÖROPSİKİYATRİK DEĞİŞİMLER FOLAT YETERSİZLİĞİ İLİŞKİSİ

1980'li yıllarda folat ve nöropsikiyatrik disfonksiyon arasındaki ilişkilerle ilgili klinik çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. Yapılan epidemiyolojik bir çalışmada ağır folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemi olan hastaların yaklaşık dörtte birinde bilişsel bozukluk ve yarısında duyuşsal bozukluk gözlenmiştir (3). Metilen tetrahidrofolat redüktaz gibi tek karbonlu metabolizma ile ilgili enzimleri kodlayan genlerde mutasyonlar bulunan kişilerde ileri derecede bilişsel bozukluk gelişmektedir. Bu durum folat eksikliği ve nöropsikiyatrik değişiklikler arasındaki ilişkiyi de desteklemektedir (4).

Hafif Bilişsel Bozukluk

Hafif bilişsel bozukluk; günlük yaşam aktivitelerine önemli ölçüde müdahale etmemekle birlikte, bir bireyin yaşı ve eğitim düzeyi için beklenen bilişsel işlevdeki bir bozulma olarak tanımlanmaktadır. Yaşlı bireylerde folat yetersizliği ile hafif bilişsel bozukluk; ilk defa 1983 yılında ilişkilendirilmiştir. 60 yaş üstü bireylerde folatın düşük kan konsantrasyonları veya diyet ile alımı hem hafıza hem de soyut düşünme testlerinde zayıf puan almaktadır. Yaş, eğitim, cinsiyet ve malnütrisyona bağlı olmayan, tanı konulamamış bilişsel düşüş gibi muhtemel karışık değişkenlerin sınıflandırılmasından sonra bu ilişkinin tutarlılığı güçlenmiştir. Folatın yetersiz alımı bilişsel düşüşe neden olabilir bu durumda karmaşık bilgi içeren ve alışılmadık, hızlı ve dikkat gerektiren görevleri yerine getirmede yetersizlikle sonuçlanmaktadır (1).

Demans

Demans sinisi ilerleyen ve aşamalı bir hafıza kaybı ve yüksek entelektüel disfonksiyonlar ile karakterize edilen ciddi bir bilişsel işlev bozukluktur ve bu da kişinin bağımsız olarak yaşamasına ve günlük faaliyetlerini yerine getirememesine neden olmaktadır. Bu hastalık yaşlı popülasyon için önemli bir halk sağlığı problemidir. Gelişmiş ülkelerde 60 yaş üstü bireylerin %6'sını etkilemektedir. Alzheimer hastalığı ve vasküler demans (inme sonrası demans) olmak üzere 2 tip demans vardır (1). Yapılan çalışmalar yaşlı ve orta yaşlı bireylerde folat yetersizliği ile demans oluşumu arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (5-7).

Depresyon

Depresyonun genel tahmini prevalansı %5-8'dir ve sıklıkla 65 yaşın üstündeki bireylerde görülür. Demans hastalarında

görülme sıklığı yüksektir. Alzheimer hastalarında depresyon prevalansının %50'ye ulaştığı bilinmektedir. Depresyon hastalığının ruh hali ve/veya çoğu aktivitedeki ilgi eksikliği, değersizlik hissi veya suçluluk duygusu, konsantre olma veya karar verme becerisi azalması, yorgunluk, psikomotor ajitasyon veya gecikme, uykusuzluk veya hipersomnia, ağırlık veya iştahta önemli düşüş veya artış, ölüm veya intihar düşüncesi- nin tekrarlanan düşünceleri gibi semptomları vardır (1).

Yaşlı popülasyonda folat durumu ve depresyon riski arasındaki ilişkiyi inceleyen detaylı çalışmalar sınırlı olmasına rağmen folat eksikliğinin depresyon gelişimiyle bağlantılı olabileceğini açıklamaktadırlar. Bottiglieriet ve arkadaşları (8) yaptıkları çalışmada; depresyondaki orta yaşlı ve daha yaşlı bireylerin %30'unda kırmızı kan hücre seviyelerinin (bu gösterge uzun vadeli folat depolarını yansıtmaktadır) azaldığını ve plazma homosistein seviyelerinin arttığını göstermiştir. Düşük serum kırmızı kan hücresi ve folat eksikliği; depresyon başlangıcında etkili olmasının olmanın yanı sıra, standart antidepresan tedaviye yanıtın zayıf olması ile de ilişkilendirilmektedir (1). Yapılan bir çalışmada düşük folat düzeyi (≤ 2.5 ng/ml) olan orta yaşlı ve yaşlı bireyler 8 haftalık fluoksetin tedavisi almış ve normal folat düzeyi olan bireylere göre daha geç iyileşme göstermişlerdir (9).

Folat Yetersizliğine Bağlı Nöropsikiyatrik Değişimlerin Mekanizması

Folat yetersizliğine bağlı nöropsikiyatrik değişimler tam olarak açıklanamasa da bu konu ile ilgili bazı hipotezler geliştirilmiştir. Hiperhomosisteinemi, düşük metilasyon reaksiyonları ve tetrahidrobiopterin varlığı, urasilin DNA'ya daha fazla dahil edilmesi ve daha kısa telomer uzunluğu iyi tanımlanmış hipotezlerden bazılarıdır (1).

A. Hiperhomosisteinemi

Artmış homosistein düzeyleri yaşlı bireylerde sıklıkla görülmektedir. Hiperhomosisteinemi kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Folat eksikliği olan bireylerde hiperhomosisteineminin görülmesi demans gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Hiperhomosisteinemi bazı mekanizmalar üzerinden demans oluşumuna neden olmaktadır. Bunlar; **a)** öğrenme ve hafıza için kritik olan alanlardaki serebrovasküler lezyonlarının varlığı, **b)** artan konsantrasyonlarda homosisteinik asidin neden olduğu hipokampal nöronların eksitotoksitesi, **c)** hipokampal nöron-

ların nörotoksik etkilere duyarlılığının artması ve Alzheimer hastalarındaki hasarlı nöronlarda amiloid-peptit ve hiperfosforile tau-proteinin birikimi ile indüklenen apoptozdur. Bu nedenle, hiperhomosisteineminin hipokampal nöronlar üzerindeki olumsuz etkileri, geriatric popülasyonda folat eksikliği bulunan demans prevalansının daha yüksek olması için önemli bir açıklama olarak görülmektedir (1).

B. Metilasyon reaksiyonları ve tetrahidrobiopterin varlığı

Metiyonin aktive olarak birçok önemli molekülün metilasyonundan sorumlu olan SAM'e dönüşür. Folat yetersizliğine bağlı nöropsikiyatrik değişimler nöronlardaki SAM'e bağlı metilasyon reaksiyonlarının oluşumundaki azalma ile açıklanmaktadır. SAM düzeylerindeki azalmanın yanı sıra folat yetersizliği tetrahidrobiopterin kullanılabilirliğini azaltmaktadır. Bu sadece folat varlığına bağlı olarak sentezlenebilen bir kofaktördür. Tetrahidrobiopterin, dopamin, noradrenalin, serotonin ve melatonin sentezinde hız sınırlayıcı aşamayı oluşturan tirozin, fenilalanin ve triptofanın hidrosilasyonu için gereklidir. Beyindeki tetrahidrobiopterin düzeylerinde azalma, nörotransmitterlerin ve melatoninin düzeylerini düşürerek depresyonun etiolojisini oluşturabilir (1).

C. Urasilin DNA'ya fazla dahil edilmesi

Merkezi sinir sistemi hücrelerinin çoğunluğu bölünmemekte ve terminal olarak farklılaşsa da, DNA hasarlarının oluşması daha muhtemel olduğundan ve hızla bölünen hücrelere göre bölünmeden birikirken, DNA'larının tamir edilmesi ve muhafaza edilmesi gereklidir. Folat eksikliğinin nöronun nükleer DNA'sı üzerindeki etkisi, DNA onarım sistemlerinde, de novo DNA sentezinde bir bozukluğa kıyasla daha fazla ilişkilidir. Folat eksikliği sırasında dUMP'nin dTMP'ye dönüştürülmesi tehlikeye girer ve onarım sistemlerinin çekmeye çalıştığı nükleer DNA'ya (timidin yerine) aşırı miktarda urasil eklenir. Bununla birlikte, daha yüksek dUMP / dTTP oranı nedeniyle, urasil tekrar DNA'ya karışmaktadır. Ayrıca, nükleer DNA'nın yanında, nöronların mitokondrial DNA'sı folat eksikliğinden de etkilenir. Sonuç olarak nükleotid sentezinin bozulması sonucunda DNA iplikçiklerinin daha fazla oluşumunun bozulduğunu, nörolojik ölümün hassasiyetini arttırdığını göstermektedir; bu da, folat eksikliği olan daha yaşlı hastalarda nöropsikiyatrik hastalıkların daha yüksek ortaya çıkmasının temelini oluşturabilir (1).

D. Kısa telomer uzunluğu

Telomerler, tüm memeli kromozomlarının sonunu kaplayan ve uzunluğu bir hücrenin biyolojik yaşının bir göstergesi olarak kabul edilen tekrarlanan DNA sekanslarıdır. Folat eksikliğinin; telomerazın nöronlarının dinamik ve fonksiyonlarını etkileyerek bilişsel düşüşe neden olabileceği düşünülmektedir. Bilimsel olarak kanıtlanmasa da folat eksikliğinin, telomerik DNA'da bulunan urasil bazlarının aşırı derecede uzaklaştırılması ve subtelomerik DNA'nın hipometilasyonuna bağlı olarak nöronlarda hızlandırılmış telomere kısalma ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Sonuç olarak, bu durumlarda hipokampal nöronların yaşlanmasının ve ölümünün hızlandırılması için varsayımsal tetikler oluşturabilir (1).

B₁₂ Vitamini ve Bilişsel Fonksiyon

Amerika Birleşik Devletleri'nde zorunlu takviyenin uygulanmasından bu yana Nöral Tüp Defektlerinin (NTD) görülme sıklığı azalmış, folat ve homosistein düzeyleri iyileştirilmiş ve felç insidansı azalmıştır. Folik asit takviyesinin yararlarına rağmen B₁₂ vitamininin eksikliği veya düşüklüğü olan insanlarda bu besin desteğinin güvenliği konusunda endişe duyulmaktadır. 5,10-metilen tetrahidrofolatın tetrahidrofolata dönüşümünde ortaya çıkan metil grubu, homosisteinin metiyonine remetilasyonunda görevlidir. Bu reaksiyonu katalize eden metiyonin sentaz için kobalamin bir kofaktör görevi görür. Kobalamin kaynağı düşük olduğunda, folat DNA sentezi için, metilasyon döngüsünde sıkışmış kalır. Hem folat hem B₁₂ vitamini yetersizlikleri megaloblastik anemi ile karakterizedir. Her iki durumda da homosistein seviyeleri yükselir. Folatın sentetik formu olan folik asit doğrudan tetrahidrofolata indirgenir ve yetersiz B₁₂ vitamininin neden olduğu metabolik bloktan kaçır. Bu nedenle folik asit tedavisi B₁₂ vitamini yetersizliğinden kaynaklanan megaloblastik anemiyi tedavi edebilir. Sonuç olarak aneminin hematolojik göstergeleri düzeltilir. Bu durumda eksikliğin klinik belirtisi maskelenmiş olur. Tanının gecikmesi dönüşsüz nörolojik hasarların teşhisinde gecikmeye yol açabilir. Aneminin olmadığı durumlarda nörolojik semptomlar vakaların %20-30'unda görülmektedir.

B₁₂ vitamini ve folat düzeylerinin azalması NTD için, hiperhomosisteinemi ise kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Vejetaryenlerde diyetle alınan B₁₂ vitamini eksikliği yaygın görülmektedir. Yaşlılarda ise besine bağlı B₁₂ vitamini malabsorpsiyonu %30-40 oranında görülmektedir. Bu ilişki gastrik atrofi ve B₁₂ vitamininin besinlerle yetersiz alımı ile ilişkilidir. Yaşlı popülasyonun artması ile sağlık sorunlarının prevalansının artması da beklenmektedir. Anemiye ek olarak kardiyovasküler sağlık ve bilişsel işlevde bozulma gözlenmektedir. Yaşlılarda B₁₂ vitamini eksikliği prevalansı oldukça değişkendir (%5-25). Çünkü farklı kesim noktaları ve durum indeksleri kullanılmaktadır (10). Yapılan bir çalışmada; yaşlanma ile birlikte serum B₁₂ vitamini ve folat düzeylerinde azalma, homosistein düzeylerinde artma saptanmıştır (11).

SONUÇ

Yaşlı toplumda beslenme problemleri, yaşla ilgili fizyolojik değişiklikler, kronik hastalıklar ve yüksek sıklıkta ilaç kullanımı gibi nedenlerden dolayı vitamin eksiklikleri sıklıkla gözlenmektedir. Hem yetişkinlerde hem de yaşlı bireylerde diyetle alınan folik asit ve B₁₂ vitamini bilişsel fonksiyon ve nörobilişsel bozukluklarla ilişkilendirilmektedir. Folik asit desteğinin bilişsel fonksiyonu iyileştirdiği ve gerilemesini duraklattığı, çeşitli büyüklükteki araştırmalarla desteklenmektedir. B₁₂ vitamini tedavisinin bilişsel işlev üzerine kanıtları çelişkili ve daha az pozitif olmasına rağmen B₁₂ vitamininin intramüsküler tedavisi göz ardı edilmemelidir. Çünkü demans hastalarında bu vitaminin serumdaki düzeylerinin düşük olma eğilimi vardır. Ayrıca hastalarda gelişebilen patolojilerin hemen hepsinin düzelmesi yahut mevcut bozuklukların ilerlemesinin önlenmesi açısından, her iki vitamin eksikliğinin erken tespiti ve tedavisi oldukça önemlidir. Mevcut sonuçlar yaşlılarda düzenli olarak B₁₂ vitamini, folat ve homosistein düzeyleri ölçümlerinin ve gerektiğinde vitamin desteği yapılmasının, bu yaş grubunda sık görülen çeşitli hastalıkların önlenmesi açısından faydalı olabileceğini düşündürmektedir (1,10,12).

KAYNAKLAR

1. Araújo JR, Martel F, Borges N, Araújo JM, Keating E. Foliates and aging: Role in mild cognitive impairment, dementia and depression. Ageing research reviews,2015; 22:9-19.
2. Clarke R. Vitamin B12, folic acid, and the prevention of dementia. N. Engl. J. Med. 2006; 354: 2817-2819.

3. Shorvon SD, Carney MW, Chanarin I, Reynolds EH. The neuropsychiatry of megaloblastic anaemia. *Br Med J*, 1980;281(6247):1036-1038.
4. Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71:614–620.
5. Dangour AD, Whitehouse PJ, Rafferty K, Mitchell SA, Smith L, Hawkesworth S, Vellas B. B-vitamins and fatty acids in the prevention and treatment of Alzheimer's disease and dementia: a systematic review. *J. Alzheimers Dis.* 2010;22: 205–224.
6. Hinterberger M, Fischer P. Folate and Alzheimer: when time matters. *J. Neural Transm.* 2013;120;211–224.
7. Morris M S , Selhub J, Jacques P F. Vitamin B-12 and folate status in relation to decline in scores on the mini-mental state examination in the framingham heart study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2012;60: 1457–1464.
8. Bottiglieri T, Laundry M, Crellin R, Toone BK, Carney MW, Reynolds EH. Homocysteine, folate, methylation, and monoamine metabolism in depression. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000;69: 228–232.
9. Papakostas GI, Petersen T, Lebowitz BD, Mischoulon D, Ryan JL, Nierenberg AA, Bottiglieri T, Alpert JE, Rosenbaum JF, Fava M. The relationship between serum folate vitamin B12, and homocysteine levels in major depressive disorder and the timing of improvement with fluoxetine. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2005;8:523–528.
10. Varela-Moreiras G, Murphy MM, Scott J M. (2009). Cobalamin, folic acid, and homocysteine. *Nutrition Reviews.* 2009;67(1): 69–72
11. Özdem, S. Gültekin M (2006). Yaşlılarda Serum B12, Folat ve Plazma Homosistein Düzeyleri. *Turkish Journal of Geriatrics.* 2006; 9(2): 59-64.
12. Rosenberg IH. Effects of Folate and Vitamin B12 on Cognitive Function in Adults and the Elderly. *Food and Nutrition Bulletin.* 2008;29(2):132-142.



FRANÇOIS-MARIE AROUET (VOLTAIRE)
(1694-1778)

Çalışmak bizi şu üç beladan kurtarır; can sıkıntısı, kötü alışkanlıklar ve yoksulluk.