

## Folik Asitin Kanser Hücreleri Üzerine Etkisi ve Sitotoksitelerinin Değerlendirilmesi

The Effect of Folic Acid on Cancer Cells and Evaluation of Cytotoxicity



ANTALYA  
İL MİLLÎ EĞİTİM MÜDÜRLÜĞÜ

**Beyzanur BALKİS<sup>1\*</sup>**

**Serap ÖZKAYA<sup>1</sup>**

**Demir AYDEMİR<sup>2</sup>**

**Mehmet Ayberk DOĞRU<sup>2</sup>**

**Cansu OLGUNER<sup>2</sup>**

**Esra AYDEMİR<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Akdeniz Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

<sup>1</sup>Akdeniz University, Faculty of Science, Department of Biology, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup>Antalya Bahçeşehir Koleji, Fen ve Teknoloji Lisesi, Antalya, Türkiye

<sup>2</sup>Antalya Bahcesehir College, Science and Technology High School, Antalya, Türkiye

\*beyzanur.balkis@hotmail.com  
ORCID: 0000-0003-3086-6836

ozkaya\_serap@hotmail.com  
ORCID: 0000-0002-7071-4805

aydemirdemir68@gmail.com  
ORCID: 0000-0002-4445-8035

ayberk.dogru@icloud.com  
ORCID: 0000-0001-6106-9042

cbmoryell@gmail.com  
ORCID: 0000-0001-7744-9015

esra@akdeniz.edu.tr  
ORCID: 0000-0002-5206-7333

### MAKALE BİLGİSİ / ARTICLE INFORMATION

**Geliş Tarihi / Date Received**

30.11.2021

**Kabul Tarihi / Date Accepted**

30.12.2022

**Yayın Tarihi / Date Published**

Aralık / October 2022

**Yayın Sezonu / Pub Date Season**

Aralık - Haziran / October - June

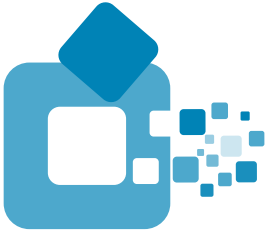
### ATIF / CITE as

Balkis, B., Özkaya, S., Aydemir, D., Doğru, M. A., Olguner, C., Aydemir, E. (2022). "Folik Asitin Kanser Hücrelerine Etkisi ve Sitotoksitelerinin Değerlendirilmesi" / "The Effect of Folic Acid on Cancer Cells and Evaluation of Cytotoxicity". Bilar: Bilim Armonisi Dergisi, 5 (2): 50-57. doi: 10.37215/bilar.1030033

<https://dergipark.org.tr/tr/pub/bilar>

Copyright © Published by Antalya İl Millî Eğitim Müdürlüğü Since 2018, Antalya, 07100 Turkey. All rights reserved.





## Folik Asitin Kanser Hücreleri Üzerine Etkisi ve Sitotoksitelerinin Değerlendirilmesi

The Effect of Folic Acid on Cancer Cells and Evaluation of Cytotoxicity



ANTALYA  
İL MİLLÎ EĞİTİM MÜDÜRLÜĞÜ

### ÖZET

Folat ve folik asit, suda çözünen B vitamininin farklı formlarıdır. Folat, besinlerde doğal formda bulunurken, folik asit ise vitamin takviyesi olarak B vitamininin sentetik formudur. Folat seviyesi yüksek olan besinler arasında; yeşil yapraklı sebzeler ve kurubaklagil yer almaktadır. Folik asit, insan sağlığı ve hastalığında önemli bir rol oynamaktadır. Folik asit eksikliği, nöral tüp defekti ve megaloblastik aneminin yanı sıra kanser, kardiyovasküler hastalık ve zihinsel bozukluklarda da görülmektedir. Kanser riski ve folat durumunun arasındaki ilişki folat için bilinen biyokimyasal mekanizmaların varlığıyla daha da güçlendirilmiştir. Folat durumu, sağlıklı insanlarda kanseri önleyebileceği gibi pre-malign ve malign lezyonların ilerlemesini de sağlayabilir. Bu da folik asitin karsinogenezde ikili bir rolü oynayabileceği görüşünü desteklemektedir. Yapılan bu çalışmada MDA-MB-231, MCF-7 ve Vero hücrelerine uygulanan folik asidin sitotoksik etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

İlaç 5,4,3,2,1 mg/ml, 600,400,100 µg/ml doz aralığında hücrelere uygulandı. İlaç uygulamasından sonra hücreler 24, 48 ve 72 saatlik sürelerde inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda yapılan testlerden elde edilen verilere göre sonuçlar değerlendirildi. Sonuçlar folik asidin, MDA-MB-231, MCF-7 ve Vero hücrelerinin çoğalmasında üzerinde arttırıcı bir etkiye sahip olduğuna işaret etmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Folik asit, Folat, Kanser, MDA-MB-231, MCF-7, Meme kanseri,

### ABSTRACT

Folate and folic acid are different forms of the water-soluble B vitamin. Folate is found naturally in foods, while folic acid is a synthetic form of the B vitamin found in vitamin supplements. Foods with high folate levels include green leafy vegetables and legumes. Folic acid plays an important role in human health and disease. Folic acid deficiency is associated with neural tube defects and megaloblastic anemia, as well as cancer, cardiovascular disease and mental disorders. The association between cancer risk and folate status is further strengthened by the existence of known biochemical mechanisms for folate. Folate status can prevent cancer in healthy people as well as promote the progression of pre-malignant and malignant lesions. This supports the view that folic acid may play a dual role in carcinogenesis. The aim of this study was to evaluate the cytotoxic effects of folic acid applied to MDA-MB-231, MCF-7 and Vero cells.

The drug was treated with 5,4,3,2,2,1 mg/ml, 600,400,100 µg/ml dose range. After drug treatment, the cells were incubated for 24, 48 and 72 hours. The results were evaluated according to the data obtained from the tests performed at the end of the incubation period. The results indicate that folic acid has increasing effect on the proliferation of MDA MB 231, MCF-7 and Vero cells.

**Keywords:** Folic acid, Folate, Cancer, MDA-MB-231, MCF-7, Breast cancer

## 1. GİRİŞ

Folat ve folik asit, suda çözünen B vitaminin farklı formlarıdır. Folat, besinlerde doğal formda bulunurken, folik asit ise vitamin takviyesi olarak B vitamininin sentetik formudur. (Yüksekdağ ve Zeydanlı 2014; Lucock 2000; Dayı ve Pekcan 2019; Gropper ve Smith 2012). Folat birden fazla besinde bulunmasına rağmen, folat düzeyi bakımından zengin besin sayısı sınırlıdır. Folat seviyesi yüksek olan kaynaklar yeşil yapraklı sebzeler (ıspanak, ısırgan vb.), kurubaklagil (nohut, kırmızı ve yeşil mercimek, fasulye vb.) ve karaciğerdir. Fakat karaciğer depo organı olduğu için gebelerde tavsiye edilmemektedir. Folat, ısı ve suya duyarlı olduğundan besinleri hazırlama şekli folat içeriğinde önemli değişikliklere neden olabilir. Folik asit takviyeleri doğal olarak alınan folata kıyasla daha yüksek biyoyararlanıma sahiptir (Dayı ve Pekcan 2019; Budak 2002; Ly vd. 2012). Çizelge 1’de folat içeren bazı besinler yer almaktadır.

Çizelge 1: TürKomp. Ulusal Gıda Kompozisyon Veri Tabanı.	
BESİNLER	FOLAT MİKTARI (µg/100g)
Kırmızı mercimek	328
Yeşil mercimek	286
İspanak	264
Pazı	211
Yer fıstığı	189
Isırgan	183
Tere	114
Nane	102
Bakla	66
Kırmızı biber	66
Semizotu	46
Çilek	25
Salatalık	7

Folik asit; pteridin halkası, p-aminobenzoik asit (PABA) ve glutamik asit olmak üzere üç kısımdan oluşmaktadır. Kapalı formülü  $C_{19}H_{19}N_7O_6$  olarak gösterilmektedir. Pteridin halkası ile p-aminobenzoik asit bağ yapılarak pteroiik oluşur, bu moleküle glutamik asit bağlanarak folik asit oluşmaktadır (Yüksekdağ ve Zeydanlı 2014; Haşimoğlu vd. 2010).

Folik asit ve türevlerine ait reaksiyonlarının en önemli 5 tanesi; serin- glisin dönüşümü, histidin metabolizması, timidilat sentezi, metionin sentezi ve pürin bazlarının sentezidir. Folik asit eksikliğinin ve takviyesinin DNA metilasyonu üzerindeki etkisi daha önceki çalışmalarda da belirtilmiştir. Besinlerde folat, 5-metiltetrahidrofolat ve formiltetrahidrofolat formunda yer almaktadır. Hücrelere folat temel formu olan 5-metiltetrahidrofolat olarak girmektedir (Keser vd. 2014; Ly vd. 2012). Folik asit, pürin, timidin ve aminoasitlerin sentezi gibi önemli olaylardaki rolünden dolayı DNA ve RNA sentezinde görev almaktadır (Avşar vd. 2012; Tamura ve Picciano 2006).

Folik asit, insan sağlığı ve hastalığında önemli bir rol oynamaktadır. Folik asit eksikliğinde megaloblastik anemi ve nöral tüp defekti görülmektedir. Bu rahatsızlıkların yanı sıra kanser, psikiyatrik ve zihinsel bozukluk, kardiyovasküler hastalıklarda da bu eksiklik görülmektedir (Dayı ve Pekcan 2019; Kim 2004; Kim 2003; Ly vd. 2012).

Nöral tüp defekti (NTD), santral sinir sisteminde en sık görülen ve en ciddi konjenital anomaliler arasındadır. Nöral tüp defektinin spina bifida ve anensefali olmak üzere 2 türü bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda nöral tüp defektinin sık görülmesinin nedenleri arasında genetik ve çevresel faktörler yer almaktadır. Nöral tüp defekti gebelik öncesi ve gebelik esnasında serum folat seviyesi ile yakından ilişkilidir. İlk kez 1950-1960’lı senelerde gebelikte folat eksikliğinin anemiye ve nöral tüp defektine sebep olduğu ve folik asit takviyesiyle gebelikte folat eksikliğinin önlenebileceği ileri sürülmüştür (Dayı ve Pekcan 2019; Avşar vd. 2012; Ertem 1999; Güran ve Çoban 2012; Turan vd. 2000; Czeizel vd. 2013).

Gebelik sırasında folat ihtiyacındaki artış nedeni fetüs büyümesi, uterus genişlemesi, plesanta gelişimi ve maternal kırmızı kan hücre hacminin artışıdır (Bortolus vd. 2014; Kabaran ve Ayaz 2013).

Folat düzeyi serum ve kırmızı kan hücrelerindeki folat konsantrasyonlarının ölçümü ile değerlendirilir. Kırmızı kan hücrelerindeki folat seviyesi, daha uzun süreli durumun en iyi göstergesi olarak kabul edilirken, serum folatı daha yeni diyet alımını yansıtır. Folat düzeyindeki yetersizlik ilk olarak serum folat konsantrasyonunda, sonra ise kırmızı kan hücresi folat konsantrasyonunda azalmaya yol açar. Serum folat düzeyinin 7-14 nmol/L ve kırmızı kan hücresi folat düzeyinin 320-360 nmol/L’ nin üzerinde olmasının yeterli olduğu bildirilmiştir (Avşar vd. 2012; McNulty ve Scott 2008).

Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından gebeler için tavsiye edilen folat alım miktarı 600 µg/gün’dür. Üst alım düzeyi ise 1000 µg/gün olarak belirlenmiştir. Gebelikten 2-3 ay önce diyet ek olarak 400 µg/gün folik asit desteğine başlanması ve gebeliğin ilk 3 ayında (600mcg/gün) mutlaka kullanılması gerekmektedir (Dayı ve Pekcan 2019; Güler vd. 2019).

Kanser, genomdaki birden fazla mutasyonun birikimi ile oluşan sistemik bir hastalıktır (Blagosklonny 2005; Loeb vd. 2003). Hanahan ve Weinberg (2000)’e göre kanser hücrelerinin büyüme sinyallerine ihtiyaç duymama, büyüme karşıtı sinyallere duyarsızlık, metastaz, anjiyogenez, apoptozdan kaçma, sınırsız replikasyon olmak üzere altı özelliği bulunmaktadır (Hanahan ve Weinberg 2000).

Kanser, 2018 yılında ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Meme kanseri

başta olmak üzere kadınlarda; kolorektal, akciğer, servikal ve tiroid kanseri yaygın olarak görülmektedir (World Health Organization).

Kanser riski ve folat durumunun arasındaki ilişki folat için bilinen biyokimyasal mekanizmaların varlığıyla daha da güçlendirilmiştir. Folat durumu, normal dokularda kanserin gelişmesini ve ilerlemesini düzenleyebilir (Kim 2004; Kim 1999; Choi ve Mason 2002). Bazı çalışmalarda folat alımı veya düzeyi ile kolorektal, meme, servikal, pankreas, beyin ve akciğer kanserleri başta olmak üzere birden çok kanser türü arasında bir ilişki gözlenmiştir (Bailey vd. 2003).

Folat ve kanser konusu arasındaki bağlantı şu anlık netleşmemiş olsa da yapılan çalışmalarla bilimsel olarak ilgi görmektedir. Folat durumu, sağlıklı insanlarda kanseri önleyebileceği gibi pre-malign ve malign lezyonların ilerlemesini de sağlayabilir. Bu da folik asitin karsinogeneze ikili bir rolü oynayabileceği görüşünü desteklemektedir. Bu duruma göre kanseri engellemesi ve desteklemesi arasında ince bir çizgi vardır. Takviye ile alınan folik asit herhangi bir premalign lezyon olmadan ve folat durumu düşük olanlarda koruyucu olabilir fakat yüksek dozlarda folik asit alımına maruz kalanlar kendilerinde bulunan lezyonların daha da ilerlemesini sağlayabilir (Kim 2004; McNulty ve Scott 2008; Eichholzer vd. 2006; Charles vd. 2004).

Bu çalışmanın amacı, farklı dozlardaki folik asit takviyesi ve meme kanseri riski arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

## 2. MATERYAL VE METOT

### 2.1. Hücreler ve Kültür koşulları:

MCF-7 (ATCC® HTB-22™, östrojen reseptör pozitif insan meme kanseri), MDA-MB-231(ATCC® HTB-26™, östrojen reseptör negatif insan meme kanseri hücre hattı) ve VERO (ATCC® CCL81™,) hücre hatlarının her biri kendisi için uygun olan RPMI 1640 besiyerinde üretildi. Bütün hücreler %5 CO<sub>2</sub>'li atmosferde 37°C'de inkübe edildi. ATCC'nin tavsiye ettiği şekilde hücreler %0.25 tripsin, %0.03 EDTA karışımı ile kaldırılıp 1:2 ya da 1:3 oranında olacak şekilde pasajlanıp, kullanılmayan hücreler %95 besiyeri ve %5 DMSO içerecek şekilde hazırlanan solüsyon içerisinde -80°C derin dondurucuda saklandı.

### 2.2. Hücrelere Folik Asit Uygulanması:

Eczaneden temin edilen folik asit içeren tabletler serum fizyolojik içerisinde 5 mg/ml ana stok olacak şekilde çözülürülerek +4°C stoklanmıştır. Folik asit uygulaması; MCF-7, MDA-MB-231 ve VERO hücrelerinde doz ve inkübasyon süresi taraması WST-8 testi kullanılarak yapıldı.

### 2.3. WST-8 Hücre Canlılığı Testi:

Folik asitin hücreler üzerindeki sitotoksik etkisi WST-8 hücre proliferasyon kiti kullanılarak

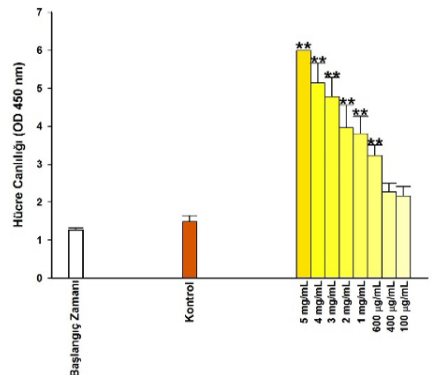
araştırıldı. Hücreler stoklardan açılarak küçük petri kaplarında çoğaltıldı ve petri kapları %80-90 oranında dolunca tripsinizasyon işlemi ile kaldırılıp 1x10<sup>4</sup> hücre/kuyucuk olacak şekilde 96 kuyucuklu steril plaklara ekildi. 24 saatlik süre ardından besiyerleri uzaklaştırılıp ve en yüksek doz 5 mg olacak şekilde dilüsyon ile dozlar azaltılarak %1'lik FBS (Fetal Bovin Serum) içeren besiyerine eklenen ilaçlar kuyucuklara eklendi. İlaç için dozlar; 5 mg, 4 mg, 3 mg, 2 mg, 1 mg, 600 µg, 400 µg, 100 µg olarak belirlendi. İlaç, her bir kuyucuğa 200 µl olacak şekilde eklendi ve ardından 24, 48, 72 saatlik inkübasyon sürelerince etüvde inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon sürelerinin ardından kuyucuklara 10 µl WST-8 solüsyonu eklendi ve ortalama 2 saat inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi sonunda plakların absorbans değerleri Elisa Kit Okuyucuda (Thermo Scientific Multiskan Go), 450 nm dalga boyunda ölçülerek kaydedildi.

### 2.4. İstatistiksel Analiz:

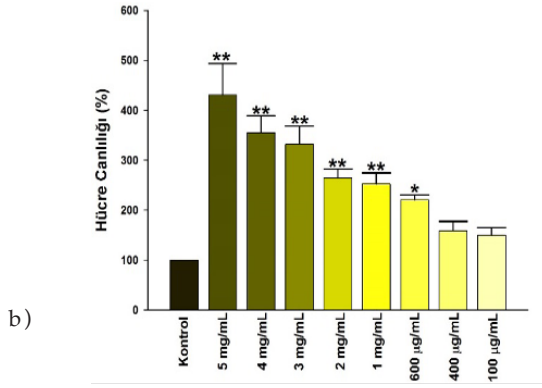
Sitotoksite testlerinden elde edilen deney sonuçlarındaki kontrol ve diğer gruplar arasındaki farklılık Graph-Pad InStat istatistik programında, Tek Yönlü Anova Testi ve ardından Dunnet Çoklu Karşılaştırma Testi kullanılarak değerlendirildi. Tüm veriler ortalama ± SEM değerleri halinde, Sigma Plot 10.0 programı kullanılarak grafik haline getirildi.

## 3. BULGULAR

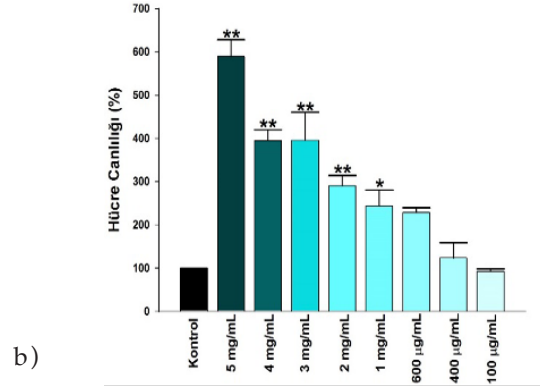
Folik asitin MDA-MB-231, MCF-7 ve Vero hücre hatları üzerinde zamana ve doza bağlı sitotoksik etkisi 24,48 ve 72 saatlik inkübasyon sürelerinde; 5,4,3,2,1 mg ve 600,400,100 µg dozlarında denenmiştir. Elde edilen sonuçlara göre folik asitin Vero hücre hattında 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyon sürelerindeki doza bağlı sitotoksik etkisi istatistik programında değerlendirilerek çizilmiştir. Vero hücre hattında 24 saatlik inkübasyon süresi sonundaki hücre canlılığında folik asitin 5 mg'lık dozunda yaklaşık 5 kat oranında istatistiksel olarak önemli bir artış gözlemlenmiştir (Şekil 1.1.a-b). 48 ve 72 saatlik inkübasyon süresi sonunda hücre canlılığında folik asitin 5 mg'lık dozunda yaklaşık 6 kat oranında artış gözlemlenmiştir (Şekil 1.2.a-b, Şekil 1.3.a-b).



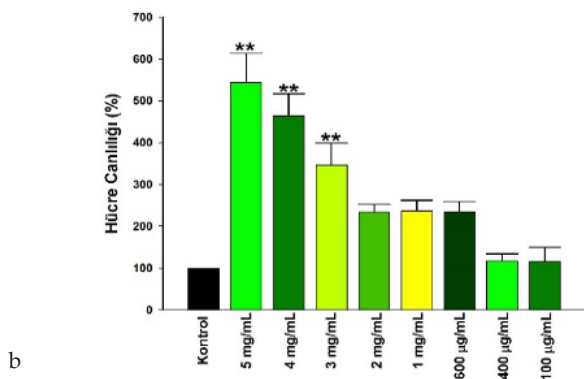
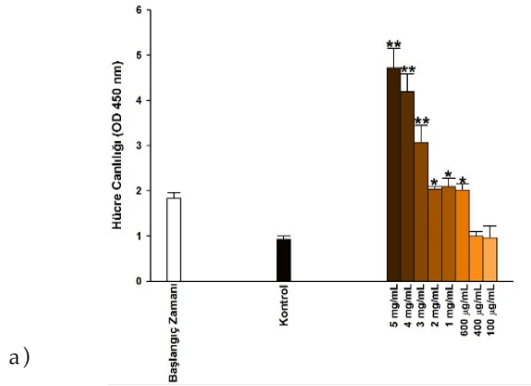
a)



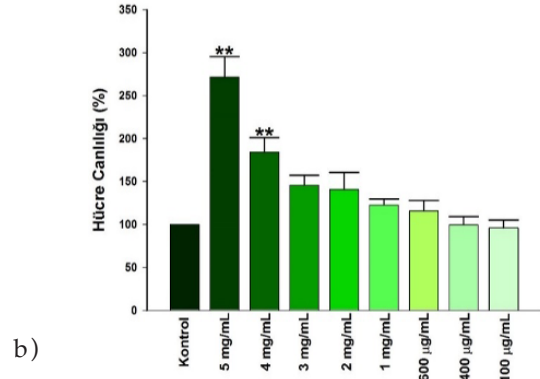
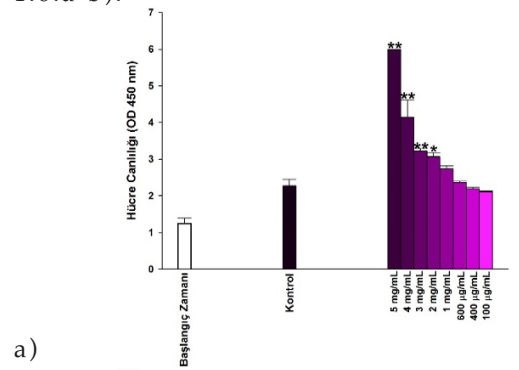
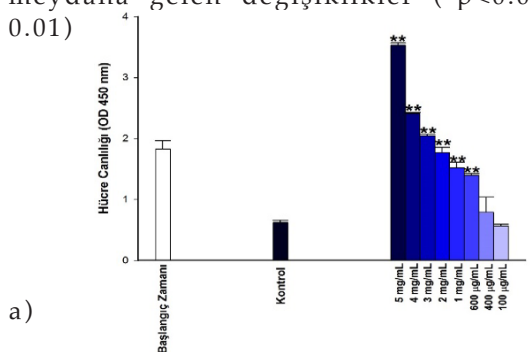
**Şekil 1.1.** Folik asitin Vero hücreleri üzerinde farklı dozlardaki etkileri. a) 24 saatlik inkübasyon süresindeki (450 nm) hücre canlılığına etkisi. b) 24 saatlik inkübasyon süresindeki yüzde canlılık oranlarında meydana gelen değişiklikler (\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ )



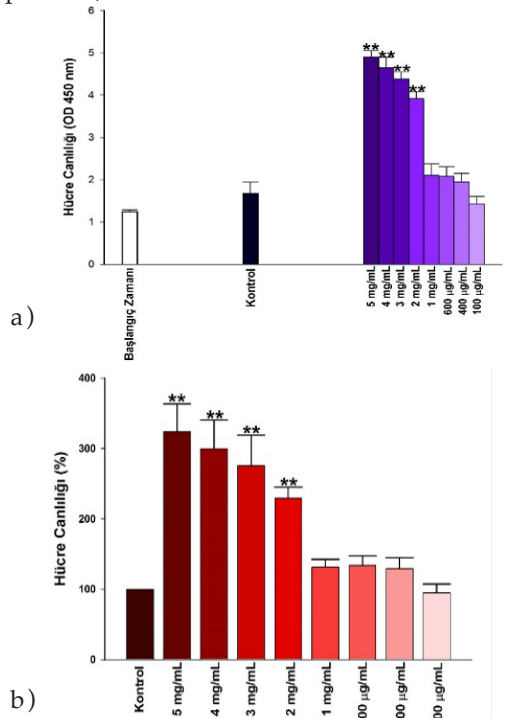
**Şekil 1.3.** Folik asitin Vero hücreleri üzerinde farklı dozlardaki etkileri. a) 72 saatlik inkübasyon süresindeki (450 nm) hücre canlılığına etkisi. b) 72 saatlik inkübasyon süresindeki yüzde canlılık oranlarında meydana gelen değişiklikler (\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ )



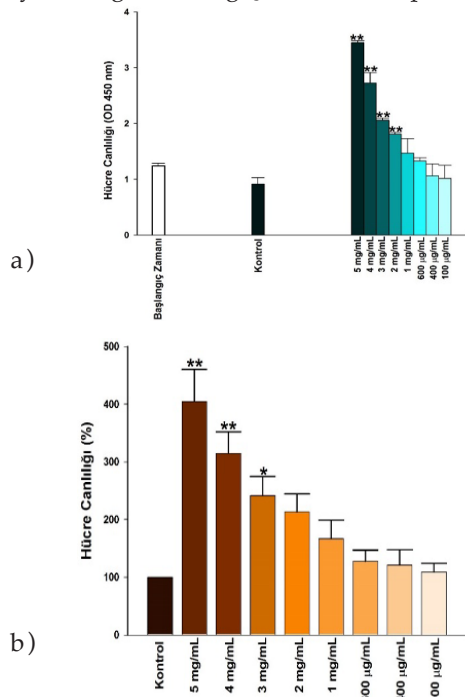
**Şekil 1.2.** Folik asitin Vero hücreleri üzerinde farklı dozlardaki etkileri. a) 48 saatlik inkübasyon süresindeki (450 nm) hücre canlılığına etkisi. b) 48 saatlik inkübasyon süresindeki yüzde canlılık oranlarında meydana gelen değişiklikler (\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ )



**Şekil 1.4.** Folik asitin MCF-7 hücreleri üzerinde farklı dozlardaki etkileri. a) 24 saatlik inkübasyon süresindeki (450 nm) hücre canlılığına etkisi. b) 24 saatlik inkübasyon süresindeki yüzde canlılık oranlarında meydana gelen değişiklikler (\* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$ )



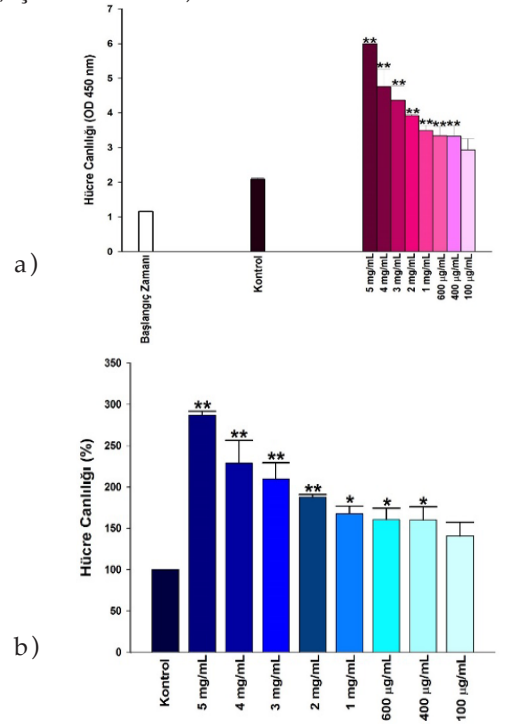
**Şekil 1.5.** Folik asitin MCF-7 hücreleri üzerinde farklı dozlardaki etkileri. a) 48 saatlik inkübasyon süresindeki (450 nm) hücre canlılığına etkisi. b) 48 saatlik inkübasyon süresindeki yüzde canlılık oranlarında meydana gelen değişiklikler (\*\* $p<0.01$ )



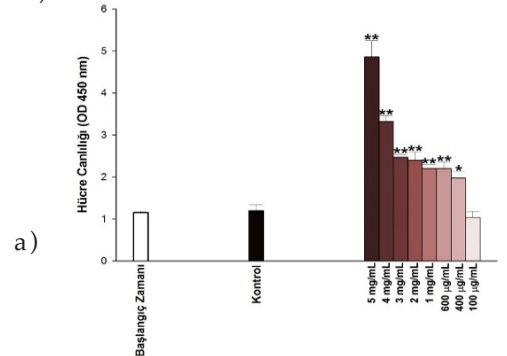
**Şekil 1.6.** Folik asitin MCF-7 hücreleri üzerinde farklı dozlardaki etkileri. a) 72

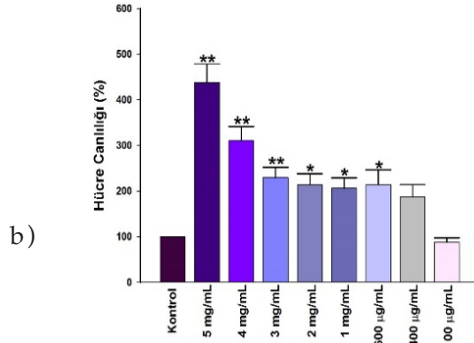
saatlik inkübasyon süresindeki (450 nm) hücre canlılığına etkisi. b) 72 saatlik inkübasyon süresindeki yüzde canlılık oranlarında meydana gelen değişiklikler (\* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$ )

Folik asitin MDA-MB-231 hücre hattındaki 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyon sürelerindeki doza bağlı sitotoksik etkisi sırasıyla Şekil 1.7, 1.8 ve Şekil 1.9'da gösterilmiştir. MDA-MB-231 hücre hattında 24 saatlik inkübasyon süresi sonundaki hücre canlılığında folik asitin 5 mg'lık dozunda yaklaşık 3 kat oranında istatistiksel olarak önemli bir artış gözlemlenmiştir (Şekil 1.7.a-b). 48 ve 72 saatlik inkübasyon süresi sonundaki hücre canlılığında folik asitin 5 mg'lık dozunda yaklaşık 5 kat oranında istatistiksel olarak önemli bir artış gözlemlenmiştir (Şekil 1.8.a-b, Şekil 1.9.a-b).

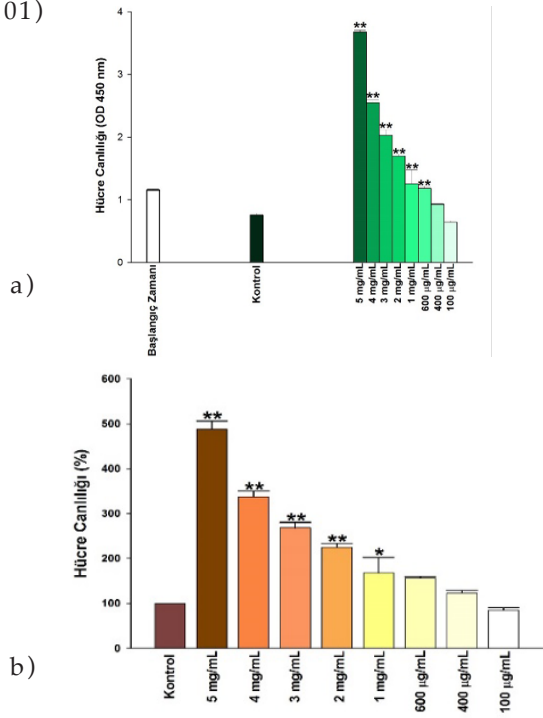


**Şekil 1.7.** Folik asitin MDA-MB-231 hücreleri üzerinde farklı dozlardaki etkileri. a) 24 saatlik inkübasyon süresindeki (450 nm) hücre canlılığına etkisi. b) 24 saatlik inkübasyon süresindeki yüzde canlılık oranlarında meydana gelen değişiklikler (\* $p<0.05$ ; \*\* $p<0.01$ )





**Şekil 1.8.** Folik asitin MDA-MB-231 hücreleri üzerinde farklı dozlardaki etkileri. a) 48 saatlik inkübasyon süresindeki (450 nm) hücre canlılığına etkisi. b) 48 saatlik inkübasyon süresindeki yüzde canlılık oranlarında meydana gelen değişiklikler (\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ )



**Şekil 1.9.** Folik asitin MDA-MB-231 hücreleri üzerinde farklı dozlardaki etkileri. a) 72 saatlik inkübasyon süresindeki (450 nm) hücre canlılığına etkisi. b) 72 saatlik inkübasyon süresindeki yüzde canlılık oranlarında meydana gelen değişiklikler (\* $p < 0.05$ ; \*\* $p < 0.01$ )

#### 4.SONUÇ VE TARTIŞMA

Yapmış olduğumuz çalışmada folik asitin farklı konsantrasyonlarının MDA-MB-231, MCF-7 ve Vero hücre hatları üzerine etkisi araştırıldı. Elde edilen sonuçlara göre, Vero hücre hattında 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyon süresinde folik asitin 5,4,3,2,1 mg/ml ve 600 µg dozunda kontrol grubuna göre hücre canlılığında istatistiksel olarak önemli bir artış gözlemlendi.

MDA-MB-231 hücre hattında 24 ve 48 saatlik inkübasyon süresi sonunda folik asitin 5,4,3,2,1 mg/ml ve 600, 400 µg/ml dozunda kontrol grubuna göre hücre canlılığında istatistiksel olarak önemli bir artış gözlemlendi. Ancak MDA-MB-231 hücre hattında 72 saatlik inkübasyon süresi sonunda folik asitin 5 mg,4 mg,3 mg,2 mg,1 mg ve 600 µg dozunda kontrol grubuna göre hücre canlılığında istatistiksel olarak önemli bir artış gözlemlendi.

Folat düzeyi ile kanser arasındaki etkileşimlerin karmaşık olduğu gösterilmiştir. Hücreler DNA sentezi için bir folat kaynağına ihtiyaç duyarlar. Düşük folat düzeyi daha yüksek DNA mutasyon oranlarına ve kanser riskinin artmasına neden olmaktadır. Buna bağlı olarak tümör baskılayıcı genlerde veya proto-onkogenlerde oluşabilecek bu mutasyonlar neoplastik hücrelerin oluşumuna yol açabilmektedir. Yüksek folat düzeyleri preneoplastik hücreler de hücre proliferasyonunu ve büyümesini artıracak şekilde sürülmüştür. Buna göre yüksek folat düzeyi, tümör hücrelerinin daha yüksek oranda nükleotid sentezine ve DNA replikasyonuna izin vererek artan bir oranda bölünmesine neden olabilmektedir. (Miller ve Ulrich 2013; Patel ve Sobczykńska-Malefora 2017).

Pakdemirli ve Toksöz'ün 2019 yılında yaptıkları çalışmada folik asidin farklı konsantrasyonlarının endotel hücre proliferasyonuna etkisi araştırılmıştır. Çalışmada Huvec hücre hattına uygulanan folik asidin farklı konsantrasyonları (2.5-100 µM) ile kontrol hücreleri karşılaştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre hücrelere uygulanan 100 µM folik asit dozunda hücreler %33 oranında proliferasyon göstermiştir (Pakdemirli ve Toksöz 2019).

Sonuçlarımıza göre, MCF-7 hücre hattında 24, 48 ve 72 saatlik inkübasyon süresinde folik asitin 5 mg,4 mg,3 mg,2 mg dozunda kontrol grubuna göre hücre canlılığında istatistiksel olarak önemli bir artış gözlemlendi.

Serum seviyeleri ile belirlenen yetersiz folat alımı veya folat eksikliği, baş ve boyun kanserleri, ağız boşluğu ve farinks, özofagus, pankreas, mesane ve serviks dahil olmak üzere birçok kanser türünün riskini artırabilir (Pieroth vd. 2018).

Literatürde folat miktarı ve kanser riski arasında ters bir ilişki olduğunu gösteren çalışmalar olsa da, folik asit takviyesinin kanserin ilerlemesinde de etkili olduğunu gösteren kanıtlar bulunmaktadır. Yeterli ve doğru düzeylerde folik asitin kanserin ilerlemesini inhibe ederken, fizyolojik dozun

üzerindeki folik asit takviyeleri kanserin ilerlemesini arttırır (Kotsopoulos vd. 2012).

Bazı in vitro ve in vivo çalışmalarda, folat takviyesi çok fazla verilirse veya hedef organda tümör odakları olduktan sonra takviye alınırsa kanser riskinin artabileceği ve tümörün hızlı bir şekilde ilerleyebileceği belirtilmiştir (Kim 2003).

## KAYNAKLAR

- Avşar, A., Kaya, S., Kaya, B. (2012). "Türkiye'de Folik Asit Perikonsepsiyonel Olarak Kullanılmalı mıdır? ". Ankara Medical Journal, 12(4): 188-194.
- Bailey, L. B., Rampersaud, G. C., Kauwell, G. P. (2003). "Folic Acid Supplements And Fortification Affect The Risk For Neural Tube Defects, Vascular Disease And Cancer: Evolving Science". The Journal of Nutrition, 133(6): 1961-1968.
- Blaugosklonny, M. V. (2005). "Molecular Theory Of Cancer". Cancer Biology & Therapy, 4(6): 621-627.
- Budak, N. (2002). "Folik Asitin Kadın Ve Çocuk Sağlığında Önemi". Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal) 24(4): 209-214.
- Bortolus, R., Blom, F., Filippini, F., Van Poppel, M. N., Leoncini, E., de Smit, D. J., Mastroiacovo, P. (2014). "Prevention Of Congenital Malformations And Other Adverse Pregnancy Outcomes With 4.0 mg Of Folic Acid: Community-Based Randomized Clinical Trial In Italy And The Netherlands". BMC pregnancy and childbirth, 14(1): 166.
- Charles, D., Ness, A. R., Campbell, D., Smith, G. D., Hall, M. H. (2004). "Taking Folate in Pregnancy And Risk Of Maternal Breast Cancer". British Medical Journal 329(7479): 1375-1376.
- Choi, S. W., Mason, J. B. (2002). "Folate Status: Effects On Pathways Of Colorectal Carcinogenesis". The Journal Of Nutrition, 132(8): 2413-2418.
- Czeizel, A., Dudás, I., Vereczkey, A., Bánhidy, F. (2013). "Folate Deficiency And Folic Acid Supplementation: The Prevention Of Neural-Tube Defects And Congenital Heart Defects". Nutrients, 5(11): 4760-4775.
- Dayı, T., Pekcan, G. (2019). "Gebelerde Folik Asit Desteği Ve Güncel Yaklaşımlar". Food And Health, 5(2): 128-138.
- Eichholzer, M., Tönz, O., Zimmermann, R. (2006). "Folic Acid: A Public-Health Challenge". The Lancet, 367(9519): 1352-1361.
- Ertem, G. K. (1999). "Nöral Tüp Defektlerinin Önlenmesinde Hemşirelerin Birincil Rollerini". Ege Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Dergisi, 15(1): 75-82.
- Gropper, S. S., Smith, J. L. (2012). "Advanced Nutrition And Human Metabolism". Cengage Learning.
- Güler, B., Bilgiç, D., Okumuş, H., Yağcan, H. (2019). "Gebelikte Beslenme Desteğine İlişkin Güncel Rehberlerin İncelenmesi". Dokuz Eylül Üniversitesi Hemşirelik Fakültesi Elektronik Dergisi, 12(2): 143-151.
- Güran, Ş., Çoban, Z. D. (2012). "Nöral Tüp Defektinde Etkilenen Mekanizmalar, Hastalığın Moleküler Biyolojisi ve Genetiği". Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics, 21(4): 224-229.
- Haşimoğlu, S., Aksoy, A., Özen, N., Çakır, A. "Folik Asit Biyokimyası ve Beslemesi". Atatürk Üniversitesi Ziraat Fakültesi Dergisi, 7(4): 211-219.
- Hanahan, D., Weinberg, R. A. (2000). "The Hallmarks Of Cancer". Cell, 100(1): 57-70.
- Kabaran, S., Ayaz, A. (2013). "Maternal ve Fetal Sağlık Üzerinde B12, Folik Asit, A, D, E ve C Vitaminlerinin Etkileri". Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi, 70(2): 103-112.
- Keser, N., Pazarbaşı, A., Özpak, L. (2014). "Metilentetrahidrofolat Redüktaz Aktivitesi ve Folat Metabolizması". Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 23(2): 237-256.
- Kim, Y. I. (1999). "Folate And Carcinogenesis: Evidence, Mechanisms, And Implications". The Journal Of Nutritional Biochemistry, 10(2): 66-88.
- Kim, Y. I. (2003). "Role Of Folate In Colon Cancer Development And Progression". The Journal Of Nutrition, 133(11): 3731-3739.
- Kim, Y. I. (2004). "Will Mandatory Folic Acid Fortification Prevent Or Promote Cancer?". The American Journal Of Clinical Nutrition, 80(5): 1123-1128.
- Kotsopoulos, J., Kim, Y. I., Narod, S. A. (2012). "Folate And Breast Cancer: What About High-Risk Women?". Cancer Causes & Control, 23(9): 1405-1420.
- Lucock, M. (2000). "Folic acid: Nutritional Biochemistry, Molecular Biology, And Role In Disease Processes". Molecular Genetics And Metabolism, 71(1-2): 121-138.
- Loeb, L. A., Loeb, K. R., Anderson, J. P. (2003). "Multiple Mutations And Cancer". Proceedings Of The National Academy of Sciences, 100(3): 776-781.
- Ly, A., Hoyt, L., Crowell, J., Kim, Y. I. (2012). "Folate and DNA methylation". Antioxidants & Redox Signaling, 17(2): 302-326.
- Miller, J. W., Ulrich, C. M. (2013). "Folic Acid And Cancer—Where Are We Today?". The Lancet, 381(9871): 974-976.
- McNulty, H., Scott, J. M. (2008). "Intake And Status Of Folate And Related B-Vitamins: Considerations and Challenges In Achieving Optimal Status". British Journal of Nutrition, 99(3): 48-54.
- Pakdemirli, A., Toksöz, F. (2019). "Folik Asidin Endotel Hücrelerinde Proliferasyon Üzerine Etkisi". Tepecik Eğitim. ve Araştırma Hastanesi Dergisi, 29(1): 86-90.
- Patel, K. R., Sobczyńska-Malefora, A. (2017). The Adverse Effects Of An Excessive Folic Acid Intake. European Journal Of Clinical Nutrition, 71(2): 159-163.
- Pieroth, R., Paver, S., Day, S., Lammersfeld, C. (2018). "Folate And Its Impact On Cancer Risk". Current Nutrition Reports, 7(3): 70-84.
- Shrubsole, M. J., Jin, F., Dai, Q., Shu, X. O., Potter, J. D., Hebert, J. R., Zheng, W. (2001). "Dietary Folate Intake And Breast Cancer Risk: Results From The Shanghai Breast Cancer Study". Cancer Research, 61(19): 7136-7141.
- Tamura, T., Picciano, M. F. (2006). "Folate And Human Reproduction". The American Journal Of Clinical Nutrition, 83(5): 993-1016.
- Turan, J. M., Say, L., Bulut, A. (2000). "Nöral Tüp Defektlerinin Folik Asit Kullanımı". Sürekli Tıp Eğitim Dergisi, 9: 288-291.
- Yüksekdağ, Z. N., Zeydanlı, M. N. (2014). "Folat Eksikliği ve Probiyotikler". Nevşehir Bilim ve Teknoloji Dergisi, 2(2): 21-36.
- World Health Organization. Cancer. Erişim adresi: [https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1), Son Erişim Tarihi: 29.10.2021