



Düşük doğum ağırlıklı bebeklere verilen farklı folik asit destek dozlarının değerlendirilmesi

Assessment of different folic acid supplementation doses for low-birth-weight infants

Fatma Çakmak Çelik¹, Canan Aygün¹, Sedat Gülten², Abdulkirim Bedir², Erhan Çetinoğlu³, Şükrü Küçüködük¹, Yüksel Bek⁴

¹Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Yenidoğan Bilim Dalı, Samsun, Türkiye

²Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

³Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

⁴Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

Öz

Amaç: Düşük doğum ağırlıklı bebeklere verilen 50 mcg folik asit destek dozunun yeterliliği araştırıldı. Maternal, anne sütü ve bebeklerin folat seviyeleri ile folik asit takviye dozu değerlendirildi.

Gereç ve Yöntemler: Hayatın birinci gününde serum ve eritrosit içi folat seviyeleri için 141 düşük doğum ağırlıklı bebekten kan alındıktan sonra, folik asit takviye dozuna göre bebekler rastgele üç gruba ayrıldı. Kırk-altı bebeğe 25 µcg/g, 39 bebeğe 50 µcg/g, 44 bebeğe 75 µcg/d folik asit verildi, 12 bebeğe folik asit desteği verilemedi. Folik asit takviyesi bitiminde kontrol kan örnekleri alındı. Annelerden serum ve eritrosit içi folat düzeyi için örnekler doğum sonrası ilk 48 saatte, anne sütü folat seviyesi için örnekler doğum sonrası üç gün içinde alındı. Bebeklerin beslenme şekli, maternal folik asit alımı, bebeklerin Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi'ndeki sorunları kaydedildi.

Bulgular: Bebeklerin ortalama doğum ağırlığı ve gebelik haftası sırasıyla 1788,2±478,4 g ve 33,5±2,9 idi. Bebeklerin servise kabulündeki ortalama serum ve eritrosit içi folat seviyeleri sırasıyla 21,2±12,2 ng/mL, 922,7±460,7 ng/mL idi. Maternal ortalama serum, eritrosit içi folat ve anne sütü folat seviyeleri 12,3±7,5 ng/mL, 845,5±301,4 ng/mL ve 30,6±33,0 ng/mL idi. Gebelikte folik asit takviyesi alan annelerin süt folat seviyeleri almayanlardan yüksekti (p<0,001).

Folik asit desteği alan bebeklerin kontrol serum folat seviyeleri bazal değere göre tüm gruplarda yüksekti. Fakat, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bebeklerin beslenme şeklinin kontrol serum folat seviyesine etkisi yoktu.

Çıkarımlar: Bu çalışma ile folik asit 25, 50 ve 75 µcg/g dozlarının serum folat seviyelerini benzer şekilde etkilediği görüldü. Sonuç olarak düşük doğum ağırlıklı bebeklere 25 µcg/g folik asit dozunun da yeterli olduğu söylenebilir. (Türk Pediatri Ars 2016; 51: 210-6)

Anahtar Kelimeler: Anne sütü, düşük doğum ağırlıklı bebek, folik asit, takviye, yenidoğan

Abstract

Aim: The adequacy of 50 mcg folic acid supplementation given to low-birth-weight babies was investigated. The folate levels of the mothers and infants, and breastmilk, and the optimum dose for folic acid supplementation were also investigated.

Material and Methods: After obtaining blood from 141 low-birth-weight infants on the 1st day of life for serum and red cell folate levels, the infants were randomly allocated into three groups according to the folic acid supplement dose. Forty-six infants were given 25 µg/d folic acid, 39 were given 50 µg/d folic acid, and 44 were given 75 µg/d folic acid. Folic acid could not be given to 12 infants. Follow-up blood samples were obtained at the end of folic acid supplementation. Maternal samples for red cell and serum folate levels and breast milk folate levels were obtained within the first 48 hours and the samples for measuring breastmilk folate level were obtained on the 3rd day postnatally. The feeding modes of the infants, maternal folic acid intake, and details of neonate intensive care unit course were recorded.

Results: The mean birth weight and gestational age of the infants were found as 1788.2±478.4 g and 33.5±2.9 weeks, respectively. The mean serum and red cell folate levels on admission were found as 21.2±12.2 ng/mL and 922.7±460.7 ng/mL, respectively. The mean maternal serum and red cell folate levels and the mean breast milk folate levels were found as 12.3±7.5 ng/mL, 845.5±301.4 ng/mL, and 30.6±33.0 ng/mL, respectively. The breast milk folate levels of mothers who were supplemented with folic acid during pregnancy were significantly higher compared with mothers who were not supplemented with folic acid (p<0.001). Infants who were supplemented with folic acid had higher follow-up serum folate levels compared with the basal level in all groups, but there was no statistically significant difference between the groups.

Conclusion: This study showed that the folic acid doses of 25, 50, and 75 µcg/d affected serum folate levels similarly. We can conclude that the dose of 25 µcg/d is adequate for low-birth-weight infants. (Türk Pediatri Ars 2016; 51: 210-6)

Keywords: Breast milk, low-birth-weight infant, folic acid, supplementation, newborn

Giriş

Folat insan vücudunda sentezlenemeyen suda çözünen bir vitamindir. Folat içeren ko-enzimler hücre yenilenme/farklılaşması, DNA sentezi, metiyonin

sentezi ve hematopoezde görev alır. Vücuttaki folat dengesi alım, yıkım, idrar ve dışkı ile kayba bağlıdır. Düzenli olarak alınmadığı takdirde 2-3 ay içinde folat eksikliği gelişir. Folat eksikliği megaloblastik anemiye yol açar (1).

Yazışma Adresi / Address for Correspondence: Fatma Çakmak Çelik E-posta / E-mail: clkfatma@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received: 05.04.2016 **Kabul Tarihi / Accepted:** 19.09.2016

©Telif Hakkı 2016 Türk Pediatri Kurumu Derneği - Makale metnine www.turkpediatriarsivi.com web adresinden ulaşılabilir.

©Copyright 2016 by Turkish Pediatric Association - Available online at www.turkpediatriarsivi.com

DOI: 10.5152/TurkPediatriArs.2016.4235

Özellikle son trimesterde belirgin olmakla beraber gebelikte fetal folat transferi arttığı için erken ve zamanında doğmuş bebeklerin eritrosit içi folat (EIF) seviyesi erişkinden yüksektir (2-5). Folat düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeklerde daha belirgin olmak üzere hayatın ilk aylarında kademeli olarak azalır. Hayatın bu hızlı büyüme döneminde folik asit (FA) gereksinimi artacağından, folat eksikliği gelişme riski yüksektir. Erken doğmuş bebeklerin folat seviyelerinin hayatın ilk 2-3 ayında azaldığı 70-80'li yıllardaki çalışmalarda bildirilmiştir (3, 4). Bu nedenle, 90'lı yıllarda tüm erken doğmuş bebeklere rutin FA takviyesi önerilmiştir (6). Erken doğmuş bebeklerin yansıra, doğum ağırlığı <2 500 g olan tüm bebeklere 20-50 µcg/gun FA desteği önerilmiştir (7, 8). Birimizde de DDA bebeklere 50 mcg/g FA desteği verilmektedir. Fakat bu öneri yapılırken bebeklerin folat seviyeleri dikkate alınmamıştır. Bebeğin beslenme şekli [anne sütü (AS), formula, güçlendirilmiş anne sütü (GAS), ya da total parenteral beslenme] ya/ya da bebeğin doğumda folat düzeyleri, bebeğin folat gereksinimini etkiler. Maalesef, yenidoğan döneminde normal kan folat seviyesi ile ilgili heterojen gruplardan oluşan az sayıda çalışma vardır (9).

Düşük doğum ağırlıklı bebeklere FA takviye dozu ve gerekliliği konusundaki güncel bilgilerin eksikliği nedeniyle, aşağıdaki sorular araştırıldı;

1. Tüm DDA bebeklere önerilen 50 mcg/g FA dozu uygun mudur?
2. Beslenme şekli FA gereksinimini etkiler mi?
3. En uygun FA dozu ne olmalı?
4. Maternal serum, EIF, AS seviyeleri 2010'lu yıllarda nedir?

Gereç ve Yöntemler

Bu ileriye dönük çalışmaya aileden yazılı onam alındıktan sonra, 01.01.2012-31.09.2012 tarihleri arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi (OMU) Hastanesi'nde doğup, Yenidoğan Yoğun Bakım Birimi'nde (YYBB) izlenen DDA bebekler alındı. Bebeklerden servise kabul edildiklerinde serum/EIF ve hematokrit için kan örnekleri alındı. Daha sonra bebekler kapalı zarf sistemi ile günlük 25 µcg, 50 µcg, ve 75 µcg FA desteği vermek üzere üç gruba ayrıldı. Bebeklerin doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası özellikleri kayıt edildi. Bebeklerin günlük beslenme şekilleri (AS ya/ya da formül mama, GAS) ve FA takviye miktarı kayıt edildi. Bebek 2 500 g ya da bir aylık (hangisi önce gelirse) olunca FA desteği kesildi. Takviye sonunda bebeklerden kontrol serum/ EIF ve hematokrit için kan alındı. Annelerden serum/ EIF ve hematokrit için doğum sonrası 48 saat içinde kan alındı. Anne sütü folat seviyesi için örnekler ilk 72 saat içinde alındı. Doğum öncesi maternal FA alımı kayıt edildi.

Birimimizde uygulanan protokole göre bebek 50 mL/kg AS aldığı anda AS güçlendiricisi başlandı. Anne sütü güçlendiricisi 100 mL anne sütüne 3 ölçek AS güçlendiricisi (Eoprotin®) katılarak hazırlandı. Güçlendirilmiş AS'nin FA içeriği 50 µg/100 mL olup birimizde kullanılan premature formülünün (Prematil®) FA içeriği de 28 µg/100 mL idi.

Çalışma için yerel etik kurul onayı (No: 2011/339) ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nden maddi destek alındı (PYO. TIP.1904.11.032). Anne sütü folat seviyesinin çalışılması için Berko® ilaç firmasından maddi destek alındı.

Biyokimyasal testler

Yapılan çalışmalarda vücut depoları hakkında EIF'in daha iyi bilgi verdiği belirtildiği için çalışmamızda, serum folatı ile birlikte EIF seviyesi de çalışıldı (10). Örnekler K₃-EDTA'lı ve düz tüplere alındı. Düz tüpteki örnekler 5 dak boyunca 3000 x g'da santrifüj edildikten sonra -50°C'de polistiren tüplere konarak saklandı. K₃-EDTA'lı tüplere alınan örnekler bir işlem uygulanmadan -50°C'de saklandı.

Total kan folat seviyesi için K₃-EDTA'lı tüpteki eritrositleri parçalamak için %0,2'lik askorbik asit solüsyonu hazırlandı. Yüzde 0,2'lik askorbik asit hazırlamak için; ROCHE RBC Folate Hemolyzing® kitin içindeki 0,4 g'lık askorbik asit poşetlerinden bir poşet, aynı kitin içinde bulunan 200 mL'lik plastik kaba döküldü. Üzerine 200 ml deiyonize su eklendi. Oda ısısında 5 dak beklendikten sonra karıştırıldı.

Beş mililitrelik polistiren cam tüplerin içine %0,2'lik askorbik asit solüsyonundan 3 mL kondu. Oda ısısında çözünmüş ve ters-düz edilerek karışması sağlandıktan sonra, K₃-EDTA'lı tüpteki kandan 100 mikrolitre alınarak hazırlanmış olan askorbik asit solüsyonuna eklendi. Bu tüpler üç kere ters-düz edildikten sonra oda ısısında 90±15 dak inkübe edildi. Eritrositlerin parçalanması ile EIF seviyesi ölçüldü. Tam kan folatı Modular Analytics E170 cihazında kompetatif elektrokemiluminesans immunoessay (ECLIA) yöntemi ile çalışıldı. Eritrosit içi folat seviyesi için aşağıdaki formül kullanıldı:

$$EIF = (\text{Ölçülen Folat konsantrasyonu} \times 31 / \% \text{ Hematokrit}) \times 100$$

EIF için >140 ng/mL normal olarak değerlendirildi (10).

Serum folat seviyesinin analizi için donmuş örnekler oda ısısında çözündükten sonra yarışmalı ECLIA yöntemi ile Modular Analytics E170 cihazında ölçüm yapıldı. Daha önceki çalışmalarda olduğu gibi folat eksikliği için < 3 ng/mL sınır değer olarak alındı (11, 12).

Anne sütü folat konsantrasyonunu ölçmek için anne sütündeki lipid elimine edildi. Bunun için lipemik serum örneklerinde uygulanan "Lipemik Serum Örneklerinin Klorform ile Ekstraksiyonu" protokolü uygulandı. Bu amaçla

600 µL kloroform ile 300 µL anne sütü karıştırılarak 1 dak vortekslenildi. Ardından 5 dak 4°C'de 16 000 X g'de santrifüj edildi. Süpernatant kısmı alınarak dilüent universal ile 1/2 oranında dilüe edildi. Modular Analytics E 170 cihazında, yarışmal kemiluminesans yöntemiyle folat ölçümü yapıldı.

İstatistiksel çözümlenme

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences 15,0 (SPSS Inc.; Chicago, IL, ABD) bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. %95 güven aralığında d=5 farkı 6 sapma ile bulacak şekilde %95 güç ile gruplardaki frekanslar 46, 46, 46 şeklinde seçildi. Ölçümle elde edilen veriler ortalama±SS, sayımla elde edilen veriler sayı % olarak ifade edildi. Değişkenlerin tamamı normal dağılım göstermiyordu, bu nedenle tüm hipotez testlerinde nonparametrik testler kullanıldı. Bazal değerlerle kontrol değer farkları karşılaştırılırken Wilcoxon sıra sayıları işaret testi kullanıldı. Bu farklar alınarak gruplara göre değişimlerin önemli olup olmadığı Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırıldı. Korelasyon hesaplamaları için nonparametrik Spearman korelasyon katsayıları hesaplandı. Bunlar yapılırken bir tüm gruplar varken, bir bir grup dışlanarak, bir de her grup için ayrı ayrı korelasyonlar hesaplandı. Gebelikte folik asit alınmasına göre karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmasında Fischer'in kesin testi ve Ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi p<0,05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Yukarıda belirtilen tarihler arasında YYBB'de 194 DDA bebek izlendi. On üç bebek çalışma dışı bırakıldı, 19 bebek kaybedildi. Dışlama ölçütleri; dört Down sendromu, sekiz majör doğuştan anomali ve bir bebek epidermolizis büllöza nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Çalışma için uygun olan 162 bebek vardı. Bunlardan 18 tanesinin ailesi onam vermediği için çalışmaya alınamadı. Bir bebekten izleme gelmediği için kontrol kanı alınamadı. İki bebeğin kan tüpü kırıldı. Sonuçta 141 DDA bebek çalışmaya alındı. Bebeklerin doğum öncesi, doğum ve doğum sonrası özellikleri kaydedildi. Randomizasyon sonrası 46 bebek 25 µcg (grup 1), 39 bebek 50 µcg (grup 2) ve 44 bebek 75 µcg/g (grup 3) FA takviyesi aldı. Kontrol grubu olarak FA almayan bir grup etik olmayacağı düşünülerek planlanmadı. Fakat, 12 bebek enteral beslenme sorunu nedeni ile folik asit alamadı. Dokuz ikiz ve bir üçüz vardı (130 anne). Annelere gebelikteki beslenmeleri ile ilgili beslenme anketi verildi ve tüm anneler folat açısından zengin besinlerle beslendiklerini belirttiler. Annelerin hiçbiri alkol ya da sigara kullanmamıştı. Bebeklerin özellikleri, doğumdaki folat seviyeleri, annelerin özellikleri, maternal serum, EİF ve AS folat seviyeleri Tablo 1 ve 2'de görülmektedir. Bebeklerin beslenme şekli; %10,6'sı sadece AS, %60,9'u AS ve formula, %8,2'si GAS ve formula, %5,8'i sadece formula, %14,5'i sadece GAS. Üç grup arasında beslenme şekli açısından fark yoktu (p=0,058)

Dört annenin serum folat düzeyi <3ng/mL iken tüm bebeklerin serum folat düzeyleri > 3ng/mL idi. Düşük serum folat düzeyi olan anneler de dahil olmak üzere tüm anneleri EİF düzeyleri normaldi. Sonuçta hiçbir anne folat eksikliği tanısı almadı.

Maternal EİF düzeyi ile maternal serum folat düzeyi arasında zayıf pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı (p<0,001, r²=%14,5).

Maternal EİF düzeyi ile bazal yenidoğan EİF düzeyi arasında zayıf pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı (p<0,001, r²=%15,4).

Maternal EİF düzeyi ile bazal yenidoğan serum folat düzeyi arasında zayıf pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı (p=0,012, r²= %3,6).

Maternal EİF düzeyi ile AS folat düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0,366).

Maternal serum folat seviyesi ile bazal yenidoğan EİF düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu (p=0,206).

Maternal serum folat seviyesi ile bazal yenidoğan serum folat seviyesi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu (p=<0,001, r²=%17,3). Maternal serum folat seviyesi ile AS folat seviyesi arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulundu (p=0,009, r²=%3,9).

Maternal EİF, maternal serum folat seviyesi ile bebeklerin doğum ağırlığı (EİF için p=0,466, serum için p=0,625), erken doğum (EİF için p=0,967, serum için p=0,651) arasında anlamlı ilişki yoktu.

Gebelikte FA kullanımı ile bazal yenidoğan EİF ve bazal yenidoğan serum düzeyi arasında anlamlı ilişki yoktu (EİF için p=0,511, serum için p=0,398).

Gebelikte FA kullanan annelerin, AS folat seviyeleri kullananlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek bulundu (p<0,001, Şekil 1).

Preeklampatik annelerin EİF ve serum folat düzeyleri, preeklampatik olmayanlara göre düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (EİF için p=0,758, serum için p=0,638).

Bazal yenidoğan EİF ve bazal yenidoğan serum folat düzeyi ile gebelik haftası, doğum ağırlığı, sıkıntılı solunum sendromu, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopati, intraventriküler kanama, kültür pozitif sepsis, doğuştan kalp hastalığı ve eritrosit transfüzyonu için hastaneye tekrar yatış arasında anlamlı bir ilişki yoktu (tüm değişkenler için p>0,05).

Tablo 1. Bebek ve annelerin özellikleri ile folat düzeyleri

	Grup 1 FA (-) (n= 12)	Grup 2 (25 µg/g) (n=46)	Grup 3 (50 µg/g) (n=39)	Grup 4 (75 µg/g) (n=44)	Genel (n=141)
	(ort±SS) en düşük-en yüksek (ortanca)	(ort±SS) en düşük-en yüksek (ortanca)	(ort±SS) en düşük-en yüksek (ortanca)	(ort±SS) en düşük-en yüksek (ortanca)	(ort±SS) en düşük-en yüksek (ortanca)
Gebelik haftası (hafta)	3,19±4,5 (25-40) (32)	33,4±2,6 (27-39) (34)	33,8±2,5 (28-39) (34)	33,8±3,1 (26-41) (34)	33,5±2,9 (25-41) (34)
p			0,396		
Doğum Ağırlığı (g)	1 533,3±701,8 (700-2 390) (1 315)	1 795,2±445,5 (840-2 410) (1 920)	1 843,1±406,6 (950-2 420) (1 880)	1 801,8±494,2 (790-2 430) (1 870)	1 788,2±478,4 (700-2 430) (1 880)
p			0,640		
Anne yaşı (yıl)	28,2±6,2 (21-39) (27)	27,4±5,9 (17-41) (26,5)	27,8±6 (14-39) (27,5)	28,2±6,6 (18-42) (27)	27,9±6,1 (14-42) (27)
p			0,913		
Maternal EİF düzeyi (ng/mL)	913,0±290,7 (572-1 431) (870)	810,4±288,1 (359-1 362) (775)	848,6±288,7 (315-1 520) (868,5)	858,3±331 (294-2 003) (780)	845,5±3 01,4 (294-2 003) (798)
p			0,851		
Maternal serum folat düzeyi (ng/mL)	13,7±8,1 (2,8-28,5) (13,6)	12,1±7,5 (1,9-32,2) (12,1)	13,5±7,1 (1,5-39,9) (13,4)	11,9±7,8 (2,4-33,2) (8,8)	12,3±7,5 (1,5-39,9) (11,3)
p			0,390		
Anne sütü folat düzeyi (ng/mL)	49,4±50,5 (4,9-165,6) (26,7)	28,3±33,8 (5,6-144) (13,7)	32,2±30,8 (5,8-141) (21,1)	28,9±31,6 (6-165) (17,5)	30,6±33,0 (4,6-165,6) (17,0)
p			0,116		
Yenidoğan bazal EİF düzeyi (ng/mL)	835,2±144 (692-1 145,9) (781,5)	916,5±392,7 (285,5-2 058,5) (839,2)	956,9±582,5 (398,1-3 864,3) (825,9)	922,7±470,3 (419,6-2 994,6) (850,2)	922,7±460,7 (285,6-3 864,4) (841,8)
p			0,886		
Yenidoğan bazal serum folat düzeyi (ng/mL)	20,1±9,4 (6,8-35,2) (18,4)	21,5±15,7 (4,1-90) (17,3)	21,6±10,5 (6,7-53,9) (18,8)	20,7±10,1 (4,9-48,1) (19,1)	21,2±12,2 (4,1-90) (18,5)
p			0,965		

EİF: eritrosit içi folat; ort±SS: ortalama±standart sapma

Farklı dozlarla FA desteği alan gruplar arasında demografik özellikler açısından fark yoktu (Tablo 1, 2). Üç grup arasında maternal EİF, serum, bazal yenidoğan EİF, serum ve AS folat düzeyi açısından da fark yoktu (Tablo 1).

Farklı dozlarda FA takviyesi uygulanan bebeklerin bazal serum folat düzeyleri açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,965).

Folik asit verilen her üç grupta da, bebeklerin kontrol serum folat düzeyleri, bazal değerlere göre anlamlı yüksek bulundu, fakat gruplar arasında fark yoktu (p=0,354) (Tablo 3).

Gruplar arasında eritrosit transfüzyonu için tekrar yatış açısından fark yoktu (p=0,638).

Bebeklerin beslenme şekli ile kontrol serum folat seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0,753).

Tartışma

Bu çalışma ile DDA bebeklerin FA destek gereksinimi araştırıldı. Bir çalışmada 29 DDA bebek incelenmiş; ortalama EİF düzeyleri 563 (230-1 250) ng/mL ve 18 bebeğin ortalama plazma folat seviyesi 18,7 (5,5-30) ng/mL olarak bildirilmiştir (13). Çalışmamızda bebeklerin hayatın birinci

Tablo 2. Bebeklerin demografik özellikleri

	Grup 1 FA (-) (n= 12)	Grup 2 (25 µg/g) (n=46)	Grup 3 (50 µg/g) (n=39)	Grup 4 (75 µg/g) (n=44)	Genel
Cinsiyet (E/K) n (%)	8 (66,7)/4 (33,3)	22 (47,8)/24 (52,2)	16 (41)/23 (59)	20 (45,5)/24(54,5)	66 (46,8)/75 (53,2)
p			0,480		
SGA n (%)	6 (50)	18 (39,1)	18 (46,2)	22 (50)	64 (45,3)
p			0,749		
Sadece anne sütü alan n (%)	0 (0)	6 (13)	7 (18,4)	2 (4,8)	15 (10,6)
p			0,132		
Gebelikte FA alımı n (%)	11 (91,7)	40 (87)	34 (87,2)	40 (90,9)	125 (88,6)
p			0,909		
Preeklempsi n (%)	4 (33,3)	18 (39,1)	11 (28,2)	13 (29,5)	46 (32,6)
p			0,814		
TPN n (%)	9 (75)	27 (58,7)	21 (53,8)	31 (70,5)	88 (62,4)
p			0,319		
Hastaneye kan transfüzyonu için yatış n (%)	0	4 (8,7)	0	2 (4,5)	6 (4,3)
p			0,638		

E: erkek; EİF: eritrosit içi folat; FA: Folik asit; K: kız; SGA: small for gestational age; TPN: total parenteral nutrition

Tablo 3. Folik asit verilen grupların kontrol folat seviyelerinin grup içinde ve gruplar arası karşılaştırılması

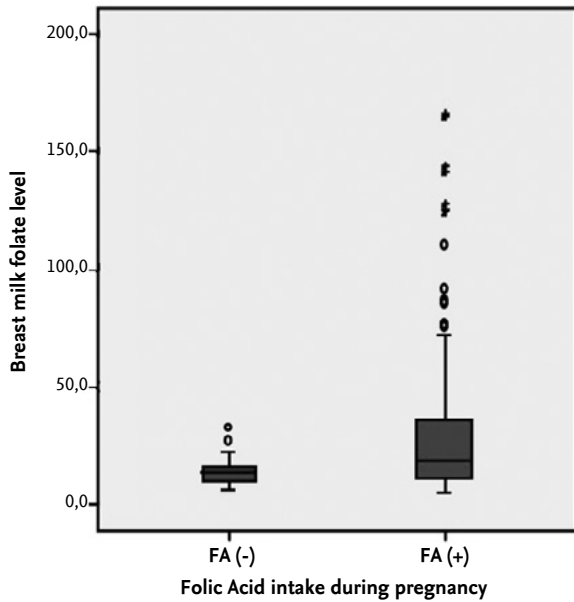
	Grup 1 (25 µg/g) (n=46)	Grup 2 (50 µg/g) (n=39)	Grup 3 (75 µg/g) (n=44)
	(ort±SS) en düşük-en yüksek, (ortanca)	(ort±SS) en düşük-en yüksek, (ortanca)	(ort±SS) en düşük-en yüksek, (ortanca)
Yenidoğan bazal EİF düzeyi (ng/mL)	916,5±3927 (285,5-2058,5) (839,2)	956,9±582,5 (398,1-3864,3) (825,9)	922,7±470,3 (419,6-2994,6) (850,2)
Yenidoğan kontrol EİF düzeyi (ng/mL)	1152,3±426,7 (567-3145) (1109,2)	1176,7±350,3 (337,1-2076) (1132,5)	1187,5±744,9 (534,4-5483,8) (1054,5)
p (farklara ait p değerleri)	0,003	0,002	<0,001
p (farkların gruplara göre karşılaştırılması için p değerleri)		0,599	
Yenidoğan bazal serum folat düzeyi (ng/mL)	21,5±15,7 (4,1-90) (17,3)	21,6±10,5 (6,7-53,9) (18,8)	20,7±10,1 (4,9-48,1) (19,1)
Yenidoğan kontrol serum folat düzeyi (ng/mL)	35,3±18,6 (6,8-78,2)	35,1±16,8 (8,4-75,6)	35,4±16,1 (6,2-82,6)
p (farklara ait p değerleri)	<0,001	<0,001	<0,001
p (farkların gruplara göre karşılaştırılması için p değerleri)		0,354	

EİF: Eritrosit içi folat; ort±SS: ortalama±standart sapma

günündeki ortalama EİF ve serum folat düzeyleri sırasıyla 922,7±460,7 ng/mL ve 21,2±12,2 ng/mL idi. Hiçbir bebeğin bazal EİF ve serum folat düşük değildi. Türkiye'den yapılan bir çalışmada ≤ 32 gebelik haftasındaki 162 bebeğin ortalama serum folat düzeyi 11,5-71,7 ng/mL olarak bildirilmiştir (14). Roberts ve ark. (13) çalışmasındaki serum ve EİF düzeyleri ve Öncel ve ark. (14) çalışmasındaki serum

folat düzeyleri, bizim çalışmamız ile benzerdi. Buna göre DDA bebeklerin doğumda normal folat seviyelerinin olduğunu söyleyebiliriz.

Otuz beş yıl önce, anne sütü ile beslenen 35 bebek ile yapılan bir çalışmada; 65 µg/g FA desteği alan erken doğmuş bebeklerle almayanlar karşılaştırıldığında, almayanların EİF düzey-



Şekil 1. Gebelikte maternal folik asit kullanımı ve anne sütü folat düzeyi

lerinin düşük olduğu bildirilmiştir. Takviye alan grubun ortalama EİF düzeyleri $257,4 \pm 31,3$ ng/mL olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada bebeklerin EİF ve plazma folat düzeylerinin erişkinden yüksek olduğu bildirilmiştir. Annelerin hiçbirinin gebelikte FA kullanmadığı belirtilmiştir (3). Çalışmamızda FA desteği alan bebeklerin kontrol serum folat düzeyleri her grupta yüksekti, fakat gruplar arasında fark yoktu. Vücudun gereksiniminden fazla dışardan FA alındığında, idrardan atılım miktarı artırılarak, alınan fazla FA vücuttan atılır. Çalışmamızdaki bu sonuç DDA yenidoğanlarda da bu mekanizmanın gelişmiş olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda; FA desteği almayan 12 bebeğin kontrol serum ve EİF düzeyleri sırasıyla $32,8 \pm 34,5$ ng/mL ve $1054,4 \pm 395$ ng/mL idi. Folik asit desteği alan diğer gruplarda olduğu gibi FA alamayan grupta da birinci ayın sonunda FA eksikliğinin gelişmediği görüldü.

Bebeklerin EİF düzeylerinin annelerinden daha yüksek olduğu 1966 yılında yapılan bir çalışmada bildirilmiştir (15). Çalışmamızda da 1966 yılındaki çalışma ile uyumlu olarak bebeklerin EİF ve serum folat seviyeleri annelerinkinden yüksekti.

Çalışmamızda cevaplama çalıştığımız diğer soru da 2010'lu yıllarda maternal EİF ve serum ve AS folat seviyeleri nedir? sorusuydu. Maternal serum ve EİF düzeyleri sırasıyla $12,3 \pm 7,5$ ng/mL ve $845,5 \pm 301,4$ ng/mL idi. Hiçbir annede folat eksikliği saptanmadı.

Ramasastri (16) 1965'te anne sütü folat seviyesinin; kolostrom için $4,4$ ng/mL (14 süt örneği), geçiş sütü için (5-15 gün) $8,4$ ng/mL (dokuz anne sütü örneği) olduğunu bildirmiştir. Bebeklerin zamanında ya da erken olduğu belirtilmeyen bu

çalışmada, annelerin hiçbirine vitamin desteği verilmemiştir. Cooperman (17) 1982'de kolostrumun folat seviyesini 15 anneden alınan 70 anne sütünde ortalama $15,2$ ng/mL ($4-33,2$) olarak bildirmiştir. Gebeliğin başlangıcından beri günde $3,4$ mg FA alan 20 anne sütü örnek folatının çalışıldığı bir başka bir çalışmada anne sütü folatı $0,3-3,9$ ng/mL olarak bildirilmiştir (13). Çalışmamızda ortalama anne sütü folatı (ilk üç gün içinde alındığı için kolostrum olarak kabul edildi) $30,6 \pm 33,0$ ($4,6-165,6$) (ortanca 17) ng/mL olarak bulundu. Anne sütü folatının diğer çalışmalardan yüksek çıkması aradan geçen kırk yıllık zaman içinde annelerin beslenme alışkanlıklarının değişmesine bağlı olabilir. Ayrıca çalışmamızda gebelikte FA kullanımı ile anne sütü folatı arasında zayıf da olsa bir ilişki olduğu görüldü. Bu nedenle de anne sütü folatı diğer çalışmalardan yüksek bulunmuş olabilir. Tamura ve ark. (18) yaptığı çalışmada 16 annenin anne sütü folatı $62-280$ ng/mL olarak bildirilmiş ve bebeğin serum folatı ile anne sütü folatının korele olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada anne sütünün hangi gün alındığı belirtilmemiştir. Çalışmamızda anne sütü folatı ile bebeğin kontrol serum folatı arasında bir ilişki bulunamadı.

Anne sütü folatı ile annenin EİF ve plazma folatı arasında laktasyonun herhangi bir döneminde anlamlı bir ilişki olmadığı 91 annenin katıldığı bir çalışmada bildirilmiştir (19). Benzer şekilde, çalışmamızda anne EİF'i ile süt folatı arasında bir ilişki bulunamadı fakat anne serum folatı ile süt folatı arasında zayıf güçte pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı.

Preterm formül maması ya da GAS ile beslenen bebeklerin FA takviyesi açısından değerlendirildiği iki çalışmada; bu bebeklerin FA desteğine gereksinimlerinin olmadığı bildirilmiştir (14, 20).

Çalışmamızda beslenme türü ile gruplar arasında kontrol serum folat düzeyi açısından anlamlı fark bulunmadı. Sadece AS alıp FA desteği almayan bir grubumuz oluşmadığı için; sadece AS ile beslenen bebeklerin FA destek gereksinimi çalışmamızda değerlendirilemedi.

Bu çalışma ile FA takviyesi için 25 mc/g dozunun yeterli olduğu söylenebilir. Sonuç olarak <2 500 g bebeklere FA takviyesinin gerekliliğini belirlerken; bebeğin ne ile beslendiğine dikkat edilerek karar verilmelidir. Güçlendirilmiş anne sütü ya da preterm formül maması ile beslenen ve gebelikte folik asit desteği alarak dengeli beslenen annelerin DDA bebeklerinin FA takviyesine ihtiyacı olmayabilir. Yalnız anne sütü ile beslenen DDA bebeklerin FA takviyesi gerekliliği açısından daha fazla çalışmalara gereksinim vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı lokal etik komiteden alınmıştır (No: 2011/339).

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastaların ailelerinden alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - F.C.C., C.A.; Tasarım - F.C.C., C.A., A.B.; Denetleme - C.A., S.K.; Kaynaklar - F.C.C., C.A., S.K.; Malzemeler - F.C.C., S.G.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - F.C.C., S.G.; Analiz ve/veya Yorum - F.C.C., C.A., S.G., A.B., E.C., Y.B.; Literatür Taraması - F.C.C., C.A.; Yazıyı Yazan - F.C.C.; Eleştirel İnceleme - C.A., S.K.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nden bilimsel araştırma için destek alınmıştır (PYO.TIP.1904.11.032). Berko firması tarafından anne sütü folat seviyesinin çalışılması için 500 Euro destek verilmiştir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from local ethic committee (No: 2011/339).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from parents of patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - F.C.C., C.A.; Design - F.C.C., C.A., A.B.; Supervision - C.A., S.K.; Funding - F.C.C., C.A., S.K.; Materials - F.C.C., S.G.; Data Collection and/or Processing - F.C.C., S.G.; Analysis and/or Interpretation - F.C.C., C.A., S.G., A.B., E.C., Y.B.; Literature Review - F.C.C., C.A.; Writing - F.C.C.; Critical Review - C.A., S.K.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: Financial grant was obtained from Ondokuz Mayıs University (PYO.TIP.1904.11.032). Berko Pharmaceutical financed (500 Euro) the analysis of breast milk folate levels.

Kaynaklar

- Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res* 2006; 4: 236-41. [\[CrossRef\]](#)
- Ek J. Plasma and red cell folate values in newborn infants and their mothers in relation to gestational age. *J Pediatr* 1977; 96: 288-92.
- Ek J, Magnus E. Plasma and red cell folate in breastfed infants. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 239-43. [\[CrossRef\]](#)
- Ek J, Behnecke L, Halvorsen KS, Magnus E. Plasma and red cell folate values and folate requirements in formula-fed premature infants. *Eur J Pediatr* 1984; 142: 78-82. [\[CrossRef\]](#)
- Vanier TM, Tyas JF. Folic acid status in pre-mature infants. *Arch Dis Child* 1967; 42: 57-61. [\[CrossRef\]](#)
- Fuller NJ, Bates CJ, Cole TJ, Lucas A. Plasma folate levels in preterm infants, with and without a 1 mg daily folate supplement. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 48-50. [\[CrossRef\]](#)
- Matoth Y, Zamir R, Bar-Shani S, Grossowicz N. Studies on folic acid in infancy. II. Folic and folinic acid blood levels in infants with diarrhea, malnutrition, and infection. *Pediatrics* 1964; 33: 694-9.
- American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics* 1985; 75: 976-86.
- Burland WL, Simpson K, Lord J. Response of low birthweight infant to treatment with folic acid. *Arch Dis Child* 1971; 46: 189-94. [\[CrossRef\]](#)
- Wu A, Chanarin I, Slavin G, Levi AJ. Folate deficiency in the alcoholic--its relationship to clinical and haematological abnormalities, liver disease and folate stores. *Br J Haematol* 1975; 29: 469-78. [\[CrossRef\]](#)
- Jacques PF, Sulsky SI, Sadowski JA, Phillips JC, Rush D, Willett WC. Comparison of micronutrient intake measured by a dietary questionnaire and biochemical indicators of micronutrient status. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 182-9.
- Rice L. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2746-7. [\[CrossRef\]](#)
- Roberts PM, Arrowsmith DE, Rau SM, Monk-Jones ME. Folate state of premature infants. *Arch Dis Child* 1969; 44: 637-42. [\[CrossRef\]](#)
- Oncel MY, Calisici E, Ozdemir R, et al. Is folic acid supplementation really necessary in preterm infants with ≤ 32 weeks of gestation? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 188-92. [\[CrossRef\]](#)
- Grossowicz N, Izak G, Rachmilewitz M. The effect of anemia on the concentration of folate derivatives in paired fetal-maternal blood. *Isr J Med Sci* 1966; 2: 510-2.
- Ramasastri BV. Folate activity in human milk. *Br J Nutr* 1965; 19: 581-6. [\[CrossRef\]](#)
- Cooperman JM, Dweck HS, Newman LJ, Garbarino C, Lopez R. The folate in human milk. *Am J Clin Nutr* 1982; 36: 576-80.
- Tamura T, Yoshimura Y, Arakawa T. Human milk folate and folate status in lactating mothers and their infants. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 193-7.
- Ek J. Plasma, red cell and breast milk folacin concentrations in lactating women. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 929-35.
- Jyothi S, Misra I, Morris G, Benton A, Griffin D, Allen S. Red cell folate and plasma homocysteine in preterm infants. *Neonatology* 2007; 92: 264-8. [\[CrossRef\]](#)