

T.C.
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI



**REPRODÜKTİF DÖNEMDEKİ KADINLARDA SERUM FOLİK ASİT
DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

EBRU KAYNAR VARLIK

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Mehmet Ata TOPÇUOĞLU

BOLU, KASIM - 2024

KABUL VE ONAY SAYFASI

Ebru KAYNAR VARLIK tarafından hazırlanan “**REPRODÜKTİF DÖNEMDEKİ KADINLARDA SERUM FOLİK ASİT DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**” adlı tez çalışması jürimiz tarafından Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği/ oy çokluğuyla kabul edilmiştir. 6/11/2024

Jüri Üyeleri

İmza

Danışman
Prof.Dr.Mehmet Ata TOPÇUOĞLU
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

.....

Üye
Doç.Dr.Mustafa Ayhan EKİCİ
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

.....

Üye
Prof.Dr.Ahmet Metin
Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi
Üroloji Anabilim Dalı

.....

ETİK BEYAN

Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Teze ilişkin Turnitin adlı programında enstitü müdürlüğünce belirlenen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan benzerlik raporuna göre, tezin benzerlik oranı %30'u geçmemektedir.

Bu çalışma için Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 300 sayısı ile etik izin alınmıştır.

EBRU KAYNAR VARLIK

ÖZET

REPRODÜKTİF DÖNEMDEKİ KADINLARDA SERUM FOLİK ASİT DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

EBRU KAYNAR VARLIK
BOLU ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

(TEZ DANIŞMANI: PROF.DR. MEHMET ATA TOPÇUOĞLU)

BOLU, KASIM - 2024

Çalışmamızda reproduktif çağıdaki (15-49) 500 kadının serum folik asit düzeylerine bakılmış ve eksikliği olmayan kadınlarda rutin folik asit uygulaması gerekliliği konusunda yorum yapmak amaçlanmıştır. Bu kapsamda hastaların folik asit değerleri 1,8-20,0 aralığında ve medyan folik asit değeri 5,40 olarak bulunmuştur. Folik asit değeri 3 ve altında olan 35 hasta mevcuttur. Folik asit eksikliği olan hasta oranı 15-25 yaş grubunda %10,7, 26-35 yaş grubunda %10,8 ve 36-49 yaş grubunda %1,9'dur. Yaş grubu 15-25 ve 26-35 olan hastalarda folik asit eksikliği 36-49 yaş grubuna göre istatistiksel olarak yüksektir. Gebe kalmayanlarda folik asit eksikliği oranı %10,1, gebe kalanlarda ise %4,2'dir. Daha önce gebe kalmayanlarda folik asit eksikliği oranı daha önce gebe kalanlara göre istatistiksel olarak yüksektir. Çalışmamızda yaş ile birlikte folik asit eksikliği (≤ 3) azalmıştır. Bunun nedeni yaşla birlikte artan doğurganlığa bağlı olarak daha önceki gebeliklerinde folik asit takviyesi kullanmış olmak olabilir. Nitekim çalışmamızda daha önce gebe kalmayanlara göre gebe kalanların folik asit eksikliği oranı daha azdır. Folik asit eksikliği reproduktif dönemin başlarında daha sık olması nedeni ile rutin folik asit takviyesi gebelikte önerilmelidir. Ancak 400 mcg üzerindeki dozlarda olası yan etkilerinin araştırılması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

ANAHTAR KELİMELER: beslenme takviyesi, folik asit, gebelik, reproduktif dönem

ABSTRACT

THE EVALUATION OF SERUM FOLIC ACID LEVELS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

EBRU KAYNAR VARLIK
BOLU ABANT IZZET BAYSAL UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE
DEPARTMENT OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

(SUPERVISOR: PROF.DR.MEHMET ATA TOPÇUOĞLU)

BOLU, OCTOBER 2024

In our study, the serum folic acid levels of 500 women of reproductive age (15-49) were examined, and the aim was to comment on the necessity of routine folic acid supplementation in women without deficiency. In this context, the folic acid levels of the patients ranged from 1.8 to 20.0, with a median folic acid level of 5.40. There are 35 patients with folic acid levels of 3 or below. The rate of folic acid deficiency is 10.7% in the 15-25 age group, 10.8% in the 26-35 age group, and 1.9% in the 36-49 age group. The deficiency rates in the 15-25 and 26-35 age groups are statistically higher compared to the 36-49 age group. The deficiency rate is 10.1% in those who have not become pregnant and 4.2% in those who have. Among women who have never been pregnant, the rate of folic acid deficiency is statistically higher compared to those who have been pregnant before. In our study, folic acid deficiency (≤ 3) decreased with age. This may be due to the increased fertility with age, leading to prior use of folic acid supplements in earlier pregnancies. Indeed, the rate of folic acid deficiency is lower in those who have become pregnant compared to those who have not. Since folic acid deficiency is more common in the early stages of the reproductive period, routine folic acid supplementation should be recommended during pregnancy. However, further studies are needed to investigate the potential side effects of doses above 400 mcg.

KEYWORDS: nutritional supplementation, folic acid, pregnancy, reproductive period

İÇİNDEKİLER

Sayfa

KABUL VE ONAY SAYFASI.....	iii
ETİK BEYAN	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER.....	vii
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	1
KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ.....	2
TEŞEKKÜR.....	3
1. GİRİŞ.....	4
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 Folat ve Folik Asit	5
2.2 Folat ve folik asit kaynakları.....	5
2.3 Folat Gereksinimi	6
2.4 Folik Asidin Kimyasal Yapısı.....	9
2.5 Folik asit ve Dna Metilasyonu.....	9
2.6 Folik Asit Metabolizması ve Fonksiyonları.....	11
2.7 Folat ve B12 İlişkisi.....	13
2.8 Folik Asit ve Nöral Tüp Defekti.....	15
2.9 Folik Asit ve Konjenital Kalp Hastalıkları.....	17
2.10 Folik Asit ve Anemi.....	18
2.11 Folik Asit ve Çocukluk Çağı Alerjik Hastalıkları.....	18
2.12 Folik Asit ve Otizm.....	19
2.13 Folik Asit ve Çinko.....	20
2.14 Folik Asit ve Kanser.....	21
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
4. BULGULAR.....	24
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	39
7. KAYNAKLAR	40
8. EKLER	48

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 2.1. Folik asidin kimyasal yapısı	9
Şekil 2.2. Folatın aktif formu olan tetrahidrofolata indirgenmesi.....	11
Şekil 2.3. Tetrahidrofolat türevleri.....	12
Şekil 2.4. Metionin sentezi.....	13
Şekil 2.5. DNA sentezi ve metilasyon reaksiyonlarında folatın rolü	14
Şekil 2.6. Bazı NTD formları	16
Şekil 4.1. Folik asit seviyesinin sıklık histogram grafiği.....	26
Şekil 4.2. Yaş gruplarına göre folik asit seviyesi	30
Şekil 4.3. Yeşillik tüketim sıklığına göre folik asit seviyesi.....	31

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Bazı besinlerin 100 gramlarının içerdği ortalama folat miktarları	6
Tablo 2.2. Folat için önerilen diyetel alım	7
Tablo 4.1. Grupların Tanımlayıcı İstatistikleri.....	24
Tablo 4.2. Değişkenlere Göre Folik Asit Değerlerinin Karşılaştırılması.....	27
Tablo 4.3. Değişkenlere Göre Folik Asit Gruplarının (≤ 3) Karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.4. Değişkenlere Göre Folik Asit Gruplarının (≤ 7) Karşılaştırılması.....	32
Tablo 4.5. Değişkenlere Göre Folik Asit Gruplarının ($\leq 3-3-7 > 7$) Karşılaştırılması.....	34

KISALTMA VE SEMBOLLER LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AHA	: American Heart Association (Amerikan Kalp Birliği)
BMI	: Vücut kitle indeksi
DFE	: Diyet folat eşdeğeri
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
FDA	: Gıda ve İlaç İdaresi
FOCM	: Folat tek karbon metabolizması
MTHFR	: Metilentetrahidrofolat redüktaz
NTD	: Nöral tüp defekti
RNA	: Ribonükleik asit
PABA	: p-aminobenzoik asit
SAM	: S-adenosilmetiyonin
SOGC	: Kanada Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Derneği
TBSA	:Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması
THF	: Tetrahidrofolat
TÜBER	:Türkiye Beslenme Rehberi
5mC.	: 5-metilsitozinler

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecim boyunca desteğinin esirgemeyen değerli hocam tez danışanım Prof.Dr.Mehmet Ata Topçuoğlu'na saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Tez yazım sürecinde yanımda olan bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan değerli hocam Prof.Dr.Ülkü Mete Ural'a teşekkürlerimi sunarım.İyi bir cerrah olmam için emek veren bilgi ve deneyimlerini her koşulda sonsuz öğreten değerli hocam Doç.Dr.Mustafa Ayhan Ekici'ye teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum gelişimimde çok emekleri olan başta Dr.Öğr.Gör. Funda Dağıstanlı, Op.Dr.Aybike Karabaş, Op.Dr.Pelin Oyardı ve Op.Dr. Elif Betül Esmer olmak üzere kıdemlilerime, asistan arkadaşlarıma, ebelerimize, hemşirelerimize, personellerimize ve tıbbi sekreterlerimize teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında olduğu gibi bu alanda da yanımda olan desteğini her zaman hissettiğim canım annem Mühühe Kaynar'a teşekkür ederim.

Tez yazımının her anında her zaman yanımda olan kıymetli eşim Samed Varlık'a sonsuz teşekkür ederim.

1. GİRİŞ

Suda çözünen bir organik bileşen olan folik asit, B grubu vitaminleri arasında yer alır. RNA ve DNA sentezi, transaminasyon ve metilasyon süreçlerinde yer alan tek karbon transfer reaksiyonlarında kofaktör olarak görev alır. Hücre bölünmesi, doku büyümesi için gerekli olan folik asit, gebe ve fetus fizyolojisinde önemli bir role sahiptir (Ho, Flynn and Pasupathy, 2016). Folik asit eksikliği nükleotid biyosentezinde ve metilasyonunda anormalliklere yol açarak DNA sentezi ve onarımı bozarak hücrede genomik instabilite oluşturabilir.

Folik asitin doğal gıdalardaki düşük biyoyararlanımı nedeniyle, birçok ülke folik asit gıda takviye programlarını benimsemiştir. Nöral tüp defekti, konjenital kalp hastalıkları ve anemiyi önlemek amacıyla gebelik planlayan kadınlarda prekonsepsiyonel dönemde başlayıp gebeliğin ilk 12 haftasına kadar süren dönemde rutin olarak folik asit desteği (400 µg/gün) yaygın olarak önerilmektedir (WHO recommendation on daily oral iron and folic acid supplementation, 2024)

Gebelikte folik asit takviyesi konjenital malformasyon riskini azaltmada başarılı olsa da, fazla alındığında da istenmeyen durumların oluşması söz konusu olabilmektedir. Artmış folik asit alımının meme, kolon ve prostat kanseri riski ile ilişkili olabileceğini bildiren yayımlar mevcuttur (Charles *et al.*, 2004).

Folik asit fazlalığı, çinko emilimi üzerinde de olumsuz etkiler oluşturabilir (Fekete *et al.*, 2010). Çinko, gen ekspresyonu, protein sentezi, hücre bölünmesi, büyüme ve bağışıklık sisteminde görev alır. Çinko eksikliğinde immünolojik, nörolojik ve gastrointestinal fonksiyonların bozulması gibi çeşitli problemler görülebilir. Gebeler çinko eksikliği açısından risklidir, çünkü gereksinimleri artmaktadır (Green *et al.*, 2003).

Folik asit destek tedavisi, B12 vitamini eksikliğinin neden olduğu hematolojik değişiklikleri maskeleyebilir ve nörolojik semptomların gecikmiş tanı ve tedavisine yol açabilir (Cuskelly, Mooney and Young, 2007). Gebelikte yüksek doz folik asit desteğine ilişkin diğer endişeler otizm, çocukluk çağı astım ve alerji riskleridir (Gao *et al.*, 2016) ,

Literatürde genç yaş grupta folik asit eksikliğinin prevalansını bildiren oldukça az sayıda yayın bulunmaktadır. Çalışmamızın amacı reproduktif çağıdaki (15-49) kadınların serum folik asit düzeylerini araştırmaktır ve eksikliği olmayan kadınlarda rutin folik asit uygulaması gerekliliği konusunda yorum yapabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Folat ve Folik Asit

Besinlerde özellikle koyu yeşil yapraklı gıdalarda doğal olarak oluşan ve suda çözünen bir organik bileşen olan folat (B9), B grubu vitaminleri arasında yer alır. Folik asit ise folatın sentetik formu olup, kimyasal olarak sentezlenmektedir. Sentetik formu, biyolojik formundan daha dayanıklıdır.

İlk kez 1931 yılında kadın araştırmacı Lucy Wills tarafından gebelerde anemiye önleyici besin maddesi olarak tanımlanmıştır. Dr. Wills aneminin bira mayası ile tedavi edilebildiğini göstermiştir . 1930'lu yılların sonlarına doğru bira mayası içinde tespit edilen folat ; ilk kez 1941 yılında Mitchell ve arkadaşları tarafından saf olarak ıspanak yapraklarından izole edilmiştir (Mitchell, Snell and Williams, 1941). 1946 yılında Hintli bilim adamı Yellapragada Subbarao ilk defa folik asiti sentezlemiş ve kanser tedavisine fazlaca katkıları olmuştur.

Folat, RNA ve DNA sentezi, transaminasyon ve metilasyon süreci için önemli olan birçok tek karbon transfer reaksiyonunda kofaktör olarak görev alır. Hücre bölünmesi, doku büyümesi için gereklidir (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), 2014)

2.2 Folat ve folik asit kaynakları

Folat pek çok besinde doğal olarak bulunmasına rağmen, sınırlı sayıda folattan zengin besin kaynağı bulunmaktadır. Folattan zengin besin kaynakları arasında koyu yeşil yapraklı sebzeler (brokoli, ıspanak vb.), kuru baklagiller (nohut, mercimek, fasulye vb.), yumurta sarısı, tam tahıllar, yer fıstığı, badem, ceviz, maya ve karaciğer yer almaktadır (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), 2014).

Folat besinlerde doğal olarak bulunmakta iken folik asit zenginleştirilmiş ürünler ve besin desteklerinde yer almaktadır (Liew, 2016). Vitamin ve mineral eksikliklerinin önlenmesinde besin zenginleştirme temel yaklaşımlar arasında yer alan bir uygulamadır. Dünyada birçok ülkede unlar folik asitle zenginleştirilmektedir. Ülke uygulamalarında sıklıkla 100 gram una 140-150 mcg folik asit eklenmesi yapılmaktadır (H. Wang *et al.*, 2016). DSÖ ülkenin tüketim örüntüsüne göre 100 gram una, ≥ 300 g/gün tüketimde 100 mcg ve ≤ 75 gramdan az tüketimde 500 mcg folik asit eklenmesini önermektedir (WHO, 2009). Ülke deneyimlerine göre folik asit ile zenginleştirme sonrası NTD insidansında %30-70 azalma olduğu bilinmektedir (Zimmermann, 2011).

Besin	Folat miktarı(mcg/100 g)
Kırmızı mercimek	328
Yeşil mercimek	286
Ispanak	264
Buğday rüşeymi	212
Yer fıstığı	189
Brokoli	155
Yumurta sarısı	114

Tablo 2.1. Bazı besinlerin 100 gramlarının içerdiği ortalama folat miktarları (Türkiye Ulusal Gıda Kompozisyonu Veri Tabanı, 2023)

2.3 Folat Gereksinimi

Günlük karşılanması önerilen folat alım miktarı farklı formların biyoyararlılığı esas alınarak ‘diyet folatı eşdeğeri’ olarak hesaplanmaktadır. Besinlerde yer alan folat %50, besin destekleri ve zenginleştirilmiş besinler içerisinde yer alan folik asit ise %85 biyoyararlılık değerine sahiptir (Saini, Nile and Keum, 2016) .1 mcg diyet folat eşdeğeri (DFE) besinler içerisinde yer alan 1 mcg folat vitaminine, yemekle birlikte alınan 0.6 mcg folik asit desteğine ve aç karnına alınan 0.5 mcg folik asit desteğine eş değer olarak bilinmektedir (National

Institutes of Health-NIH, 2016).Besin folatı ile folik asit birlikte alındığında DFE, $DFE (mcg) = [besin\ folatı\ (mcg) + (folik\ asit\ (mcg) \times 1.7)]$ olarak hesaplanmaktadır.

Yaş	Erkek	Kadın	Gebelik	Emzirme
Doğumdan 6 aya kadar	65 mcg DFE	65 mcg DFE		
7-12 ay	80 mcg DFE	80 mcg DFE		
1-3 yaş	150 mcg DFE	150 mcg DFE		
4-8 yaş	200 mcg DFE	200 mcg DFE		
9-13 yaş	300 mcg DFE	300 mcg DFE		
14-18 yaş	400 mcg DFE	400 mcg DFE	600 mcg DFE	500 mcg DFE
19 yaş üstü	400 mcg DFE	400 mcg DFE	600 mcg DFE	500 mcg DFE

Tablo 2.2. Folat için önerilen diyetSEL alım (National Institutes of Health - NIH, 2022)

Dünya Sağlık Örgütü 1968 yılında profilaktik olarak gebelik boyunca folik asit alımını önermekte olup 1998 yılından bu yana önerilen ek folik asit desteğinin miktarını 400 mcg/gün olarak belirlenmiştir (Procter and Campbell, 2014). Ülkemizde de DSÖ önerilerine benzer şekilde doğurganlık çağındaki tüm kadınların prekonsepsiyonel dönemden başlayarak gebeliğin ilk üç ayı boyunca besin kaynaklarına ek olarak 400 mcg folik asit desteğinin gerektiği vurgulanmaktadır (TÜBER, 2022) . TÜBER-2022 önerilerine göre gebelik döneminde 600 mcg/gün folat alınması gerekmektedir. Folik asit desteği kullanan gebe kadınlar gereksinimlerinin üçte ikisini suplemantasyonla (400 mcg) karşılamış olmaktadır. Kalan miktarın (200 mcg) diyetSEL kaynaklardan karşılanması için gebelik süresince yeterli taze sebze ve meyve tüketimi de sağlanmalıdır (Procter and Campbell, 2014)

Ülkemizde Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması (TBSA-2010) verilerine göre; doğurganlık çağındaki kadınlarda (19-50 yaş arası) günlük diyetle alınan ortalama folat miktarları 321 mcg ve gebelerde ise 348 mcg olarak saptanmıştır ve bu gebelikte alınması gereken 600 mcg/gün değerinin altında

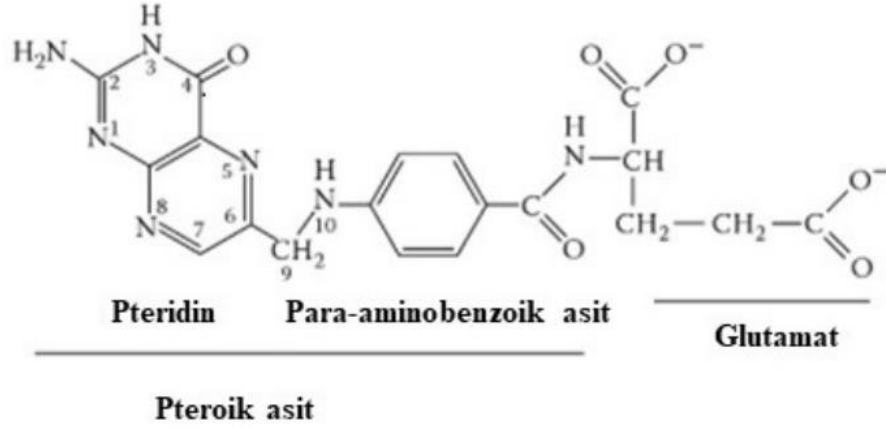
kalmaktadır (TBSA, 2010). Bu nedenle ülkemizde de gebelik döneminde artan folat gereksiniminin beslenmeyle karşılanması mümkün olmadığı kabul edilip prekonsepsiyonel dönemde başlayıp gebelik ilk üç ayı boyunca günde 400 mcg folik asit önerilir.

Ülkemizde üreme çağındaki kadınların serum folik asit yetersizlik düzeyini yansıtan veriler oldukça azdır. TBSA-2019 a göre 15 yaş üstü 10748 bin kadınının sadece 305 inde (%3,4) serum folat değeri 3 ng/ml 'nin altındadır (TBSA, 2019) Wetherilt ve ark.ları Türkiye'de 7-17 yaş gurubunda 960 okul çağı çocuklarını kapsayan bir çalışma yapmışlardır. Bu çocuklarda folik asit eksikliğini %23.3 oranında saptamışlardır (Wetherilt *et al.*, 1992).

DSÖ, gebelik için serum/plazma folat düzeyleri için bir optimal bir değer belirlememiştir. Kanada Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Derneği (SOGC), 12,3 ila 13,2 ng/mL (28 ila 30 nmol/L) serum folat seviyelerini NTD'ler için koruyucu olarak kabul etmektedir (Wilson and O'Connor, 2022). Bir çalışmada, anemik olmayan, B-12 vitamini eksikliği olmayan, gebe olmayan kadınlarda optimal NTD önleme için serum/plazma düzeyinin >11,3 ng/mL (25,5 nmol/L) olduğu öne sürülmüştür (Chen *et al.*, 2019). Başka bir çalışmada, gebeler için serum/plazma düzeyinin >7,0 ng/mL (15,9 nmol/L) olması gerektiği öne sürülmüştür (Daly *et al.*, 1995). Bu çalışmalar arasındaki uyumsuzluk, gebelikteki hemodilüsyona veya iki çalışmadaki ırk/etnik köken ve çevresel faktörlerdeki popülasyon farklılıklarına bağlı olabilir.

2.4 Folik Asidin Kimyasal Yapısı

Folik asit pteridin halkasına p-aminobenzoik asit (PABA) bağlanması sonucu oluşan pteroik aside ilave bir veya daha fazla glutamik asit kalıntısından oluşur (Şekil 2.1.)



Şekil 2.1. Folik asidin kimyasal yapısı (L.B. Bailey, 2009).

Çeşitli bitkiler ve bakteriler folik asiti sentezleyebilmektedir. Fakat insanlar ve hayvanlar PABA sentezini yapamadıklarından ve glutamatu pteroik aside bağlayamadıklarından dolayı folatın besinlerle alımına gereksinim duyarlar (Ly *et al.*, 2012)

2.5 Folik asit ve Dna Metilasyonu

Yenidoğan nöral tüp defektlerinin önlenmesinde perikonsepsiyonel folik asit takviyesinin klinik önemi onlarca yıldır bilinmektedir ancak ikna edici kanıtlar, perinatal dönemde aşırı folatın fetus sağlığı (bağışıklık hastalıkları, otizm, lipid bozuklukları) üzerindeki olumsuz etkilerini öne sürmektedir.

Folat, DNA sentezinden genetik regülasyonuna kadar pek çok biyolojik süreç için gerekli olan nükleik asitlerin, aminoasitlerin ve metil donörlerin sentezi için gerekmektedir (Scaglione and Panzavolta, 2014). Diyet ile alınan folat, metil gruplarının aktarılmasında önemli bir rol oynadığından, DNA metilasyonu

araştırmalarında kapsamlı bir şekilde incelenmektedir (Anderson, Sant and Dolinoy, 2012).

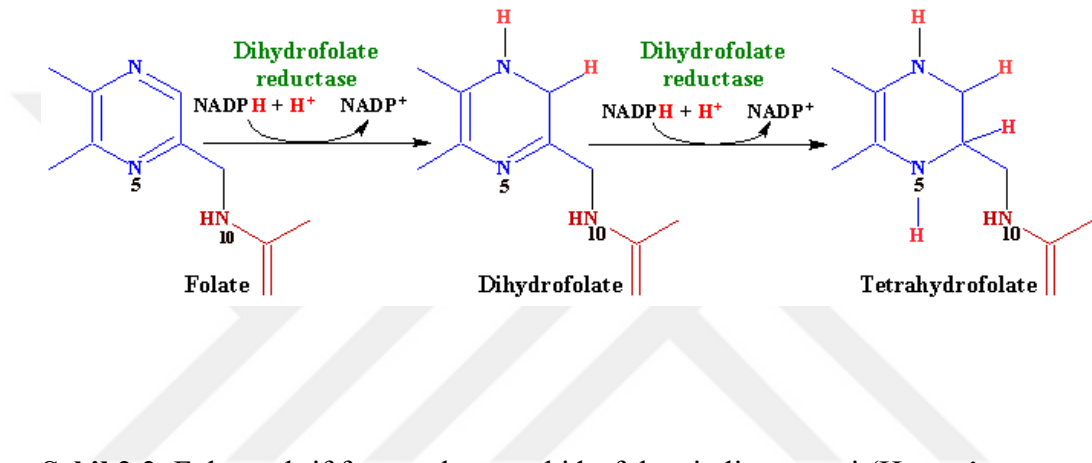
Folat takviyesi genellikle DNA metilasyonunun artmasıyla, folat kısıtlaması ise bunun tersi ile ilişkilendirilmektedir. Folat eksikliği, gelişimin başlangıcında ya da daha sonraki dönemlerde DNA metilasyon modellerini değiştirerek kişinin sağlığı üzerinde önemli bir etkiye neden olabilmektedir (Irwin *et al.*, 2016). Anneye verilen folik asit takviyesinin, gelişmekte olan fetüste DNA metilasyonu ve gen ifadesi kalıplarını değiştirebildiği ve bunun da yetişkinlikte kalıcı fenotipik değişikliklere ve hastalığa yatkınlığa yol açaabildiği görülmektedir (Ly *et al.*, 2016).

Folik asit, metilasyon için metil grupları sağlamak amacıyla tek karbon metabolizmasında kritik öneme sahiptir. 5-metilsitozinler (5mC) tarafından kodlanan epigenetik bilgi, fetal gelişim ve fetus sağlığında kritik bir rol oynar. 5 mC için bir metil donörü olan S-adenosilmetiyonin (SAM), folat tek karbon metabolizması (FOCM)'den türetilebilir. Bu nedenle folik asit, DNA metilasyonuna aracılık ederek fetus sağlığında iki ucu keskin bir kılıç rolü oynar. Ancak altta yatan epigenetik mekanizma hala büyük ölçüde belirsizdir.

Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Gıda ve İlaç İdaresi (FDA), 1998'den beri folik asit takviyesini zorunlu kılmaktadır (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2009). Sonuç olarak, ABD'de insan NTD'lerinin görülme sıklığı %35-50 oranında azalmıştır (Williams *et al.*, 2015). Ancak temel gıdalardaki folik asit takviyesinin uygulamaya konması nedeniyle birçok kadın sadece gebe kalma döneminde değil aynı zamanda ikinci ve üçüncü trimesterde de folik asit almaktadır. Gebeliğin 2. ve 3. trimesterleri boyunca folik asit takviyesine devam edilmesi, beyin gelişimiyle ilgili genlerin kordon kanındaki DNA metilasyonunda önemli değişikliklere neden olur (Caffrey *et al.*, 2018). Anormal metilasyon bazı çocukluk çağı hastalıklarının ilerlemesini destekleyebilir veya engelleyebilir; bu nedenle anneye ait folik asit takviyesinin uygun dozu ve seyri bebek açasından hayati öneme sahiptir (Stegers-Theunissen *et al.*, 2013).

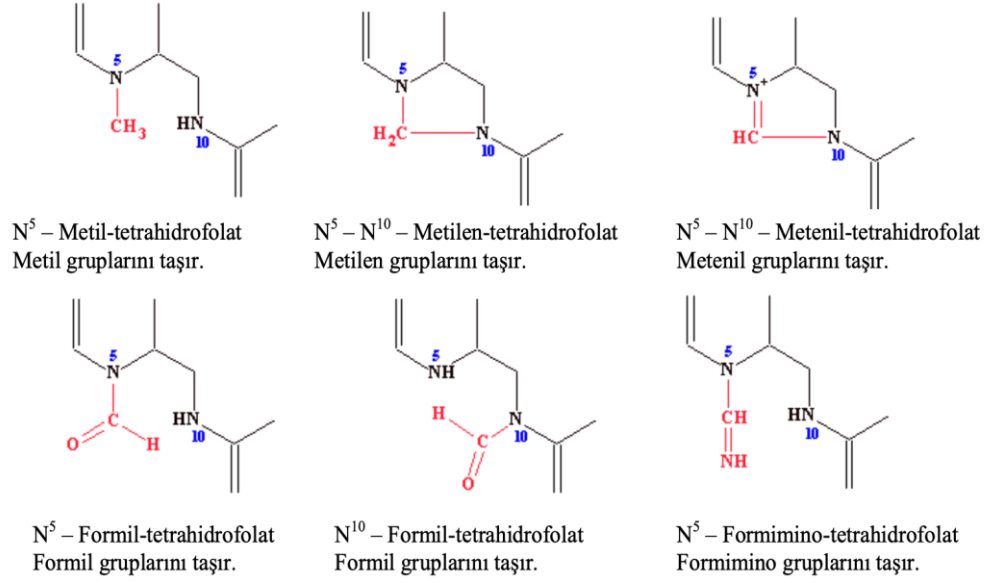
2.6 Folik Asit Metabolizması ve Fonksiyonları

Besinlerle alınan folat ince bağırsakta konjugaz enzimiyle (γ - glutamil karboksipeptidaz) hidrolize olduktan sonra proksimal jejunumdan emilmektedir . Folatın metabolizmada etkinlik gösterebilmesi için dihidrofolat redüktaz enzimi yardımıyla tetrahidrofolat (THF) formuna indirgenmesi (şekil 2.2) gerekmektedir (Koken *et al.*, 2013). Folatın indirgenme kapasitesi sınırlıdır ve yüksek doz folik asit alımlarında dolaşımda indirgenmemiş folik asit görülebilir (Ly *et al.*, 2012).



Şekil 2.2. Folatın aktif formu olan tetrahidrofolata indirgenmesi (Harper's Biochemistry (24th edition), 1993)

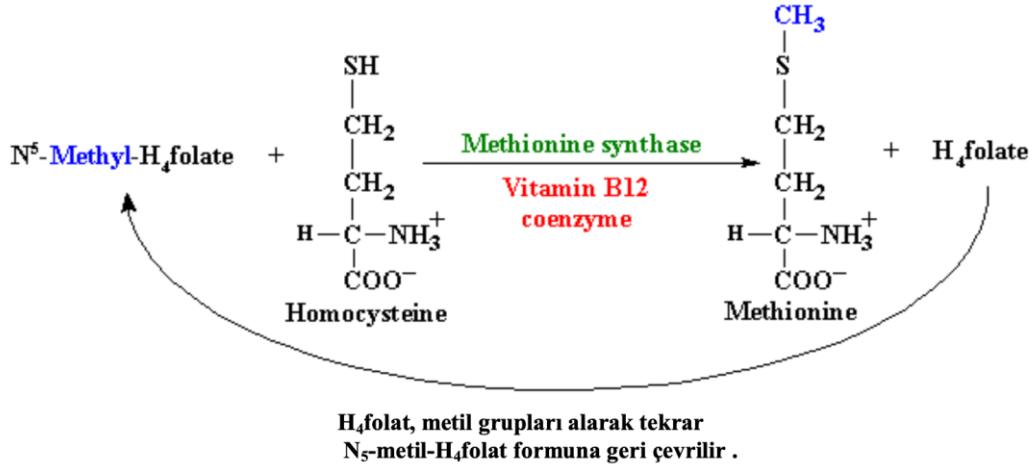
Tetrahidrofolat türevlerinin görevi biyosentez reaksiyonları sırasında çeşitli tek karbon birimlerinin taşınması ve transferidir. Bu tek karbon grupları N^5 , N^{10} veya her iki azot atomu arasındaki köprü üzerinde taşınabilir. Tek karbon birimleri : metil, metilen, metenil, formil ve formimino gruplarıdır (Quinlivan, Hanson and Gregory, 2006)



Şekil 2.3. Tetrahidrofolat türevleri (Harper's Biochemistry (24th edition), 1993)

Doğal gıdalardan alınan folatın çoğu unstabildir ve ultraviyole maruziyeti, uzun süreli pişirme, konserve gibi işlemler esnasında yapısı bozulur, etkinliği azalır (Krishnaswamy and Nair, 2001)

Organizmada çeşitli tek karbon grubu transfer reaksiyonlarında koenzim olarak görev alan folat, özellikle pürin, timidin sentezi ve aminoasit metabolizmasında anahtar rol oynayarak DNA ve RNA sentezinde önemli bir görev alır (Ford, 1998). Ayrıca folat, metionin-homosistein döngüsünde homosisteine, metionin sentaz ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimleri aracılığıyla metil grubu eklenmesinde görev alarak plazma total homosistein düzeyinin düzenlenmesinde etkili olur (Selhub, 1993). Serum folat yetersizliğinde plazma homosistein düzeyi artmakta, DNA metilasyonu değişmekte ve genomik kararsızlık ortaya çıkmaktadır. Buna bağlı olarak pek çok sağlık sorunuyla karşı karşıya kalınmaktadır (Patanwala *et al.*, 2014) 5-metil THF, metil grubunu homosisteine aktararak metionini oluşturur, metionin sentaz tarafından katalizlenen bu reaksiyon; kofaktör olarak B12 vitaminine gereksinim duyar. Folat veya B12 vitamininden herhangi birinin eksikliğinde hücre içi ve kan homosistein seviyeleri yükselir (Wald, 2002).



Şekil 2.4. Metionin sentezi (Harper's Biochemistry (24th edition), 1993)

2.7 Folat ve B12 İlişkisi

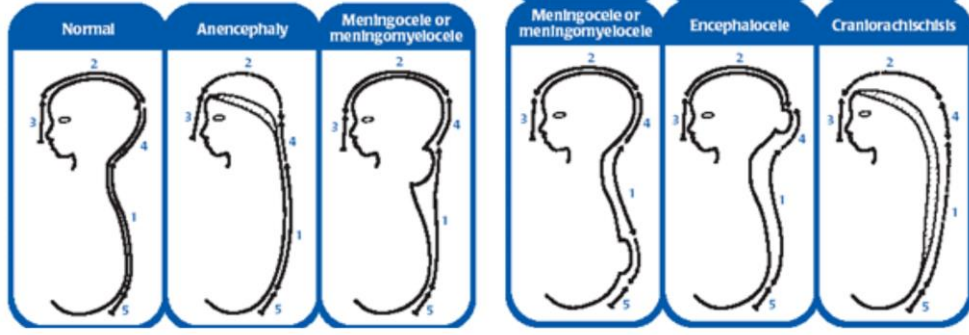
Folat ve B12 vitamini metabolizması birbirine bağlantılıdır. B12 vitaminine bağımlı olan metionin sentaz enzimi 5-metil-THF'nin THF'ye geri dönüşümünde esansiyeldir. Bundan dolayı B12 vitamininin eksikliğinde 5-metil-THF'nin THF'ye geri dönüşümü azalır ve sonuç olarak durur ve böylelikle hücrelerde mevcut olan folat, 5-metil-THF formunda metabolik olarak tuzaklanmış olur buna metil tuzağı hipotezi denir. Bu durum yalancı bir folat eksikliğine yol açar. Çünkü hücrelerde yeterli folat olmasına rağmen folat tek bir 5-metil-THF formunda tuzaklanmış olur. Bu folat formu, folat bağımlı enzimlerin görev aldığı pürin sentezinde ve primidin sentezinde görev alan timidilat sentaza kofaktör olarak görev yapma ve çoğalan hücreler DNA üretmez, sonuç olarak bölünemez. Bu mekanizma vasıtasıyla B12 vitamin eksikliği de tıpkı folat eksikliğindeki gibi megaloblastik anemiye yol açar. Folat eksikliğinde DNA oluşturmak için gerekli folat kofaktörü eksikken, B12 vitamini eksikliğinde ise folat; 5-metil-THF olarak kalmıştır. Ayrıca B12 vitamin eksikliğinde bir diğer folat bağımlı işlem olan metilasyon döngüsünde hücrelerde biriken 5-metil-THF'ler kullanılmaz.(Fekete *et al.*, 2010)

2.8 Folik Asit ve Nöral Tüp Defekti

Embriyonik gelişimin 3-4. haftalarında nöral tüpün yanlış ya da tam olmayan kapanması sonucunda oluşan nöral tüp defektleri santral sinir sisteminin en sık görülen konjenital anomalisidir. Major konjenital anomaliler arasında ise kardiyak defektlerden sonra ikinci sırada yer alır. Nöral tüp defektinin prevalansı coğrafik bölgeye, etnik kökene ve sosyoekonomik düzeye göre değişmekle birlikte genellikle 1000 canlı doğumda 1'dir. NTD'lerin dünya çapındaki prevalansı oldukça değişkendir. 2016 yılında yapılan bir sistematik incelemede, NTD prevalansı medyanları şöyleydi: Doğu Akdeniz (10.000 doğumda 21,9), Güneydoğu Asya (10.000 doğumda 15,8), Afrika (10.000 doğumda 11,7), Amerika (10.000 doğumda 11,5), Avrupa (10.000 doğumda 9,0) ve Batı Pasifik (10.000 doğumda 6,9) (Zaganjor *et al.*, 2016). Batı dünyasında en yüksek prevalans 1000 canlı doğumda 10 NTD vakasının görüldüğü İzlanda ve İskoçya'dadır (Pitkin, 2007).

Günümüzde düşük maternal folat düzeyinin fetal sağlık üzerindeki zararlı etkileri bilinmekte olup yüksek maternal folat seviyelerinin ve gebelik döneminde artmış folik asit alımının yaygınlaşması nedeniyle ortaya çıkan olumsuz sonuçlarla ilgili endişeler gündeme gelmeye başlamıştır. Son dönemde araştırmalar maternal dönemde maruz kalınan yüksek miktarlardaki folik asitin gebe ve fetusta olası olumsuz sağlık etkilerini araştırmaya doğru yönelmektedir (Alebois, Ma'aita and Alkhazaleh, 2014).

Normalde nöral tüpün kapanması aynı anda beş değişik bölgede, hem baş hem de kuyruk yönüne doğru düzensiz olarak gerçekleşmektedir, tüpün baş bölgesindeki açıklık fertilizasyonun 25. gününde, kuyruk ucundaki açıklık ise 27. günde kapanmaktadır (Fishman, 2000)



Şekil 2.6. Bazı NTD formları (Van Allen *et al.*, 1993)

NTD gebelik öncesi ve gebelik sırasındaki serum folat düzeyleri ile yakından ilişkilidir. Çünkü folat nöral tüpün kapanmasından sorumlu olan nükleotid sentezi ve metilasyon reaksiyonları gibi bazı biyosentetik süreçlerin gerçekleşmesini sağlayan tek karbon metabolizmasında etkili bir vitamindir (Greene and Copp, 2014). Folik asitin NTD oluşumunu önlemedeki etki mekanizması net bilinmemekle birlikte, folik asitin bazı anomalili fetusların abortusuna(terathanasia) neden olabildiği ve folik asitin bu mekanizma ile NTD'leri önleyici etkisi olduğunu ileri süren görüşlerde vardır. (Hook and Czeizel, 1997).

Gebelerde düşük folat seviyeleri erken gebelik sonlanması, düşük doğum ağırlığı ve erken doğumla ilişkilidir. Erken dönem maternal folat eksikliği, nöral tüp defektleri (NTD) ve artmış konjenital malformasyon insidansı ile ilişkilidir (Keating, Martel and Araújo, 2018). Folik asit zenginleştirilmiş besin tüketimi NTD görülme sıklığını 229.1/10,000'den 72.9/10,000'e düşürmüştür (S. Wang *et al.*, 2016).

NTD nedenleri arasında beslenme durumu, obezite ve diyabet, folik asit takviyesi kullanımı, çevresel toksik maddelerin varlığı ve etnik gruplar arasındaki farklılıklar vardır. Çoğu popülasyonda çarpıcı bir şekilde cinsiyet yanlılığı da bulunmaktadır. Anensefali kadınlarda erkeklerden daha yaygındır, bu durum kranyal nöral tüpün kapanmasının dişi embriyolarının temel olarak daha yüksek hassasiyetini yansıtmaktadır (Juriloff and Harris, 2012). Trizomi 13, trizomi 18 ve triploidi gibi kromozomal anomaliler tüm NTD vakalarının %10'undan azını temsil eder (Kennedy *et al.*, 1998).

Genel olarak, çalışmalar çok sayıda risk faktörü tanımlamış olsa da, bunlar NTD'lerin yarısından azını açıklayabilir, bu da ek genetik ve genetik olmayan faktörlerin henüz tanımlanmadığını düşündürmektedir (Agopian *et al.*, 2013).

2.9 Folik Asit ve Konjenital Kalp Hastalıkları

Amerikan Kalp Birliği [American Heart Association (AHA)] en yaygın konjenital kalp defektlerini şu şekilde sıralamaktadır (American Heart Association, 2018):

1. Aortik kapak darlığı,
2. Atrial septal defekt,
3. Aortun koarktasyonu,
4. Tam atrioventriküler kanal defekti,
5. Büyük arterlerin d-transpozisyonu,
6. Fallot tetralojisi,
7. Ebstein anomalisi,
8. Hipoplastik sol kalp sendromu,
9. Pulmoner atrezi,
10. Pulmoner kapakçık darlığı,
11. Tek ventrikül defekti,
12. Triküspid atrezi,
13. Truncus arteriosus ve
14. Ventriküler septal defekt vb.

Konjenital kalp hastalıkları gebelik sırasında alkol kullanımı, yüksek lityum ve homosistein düzeyi ile ilişkilidir (Huhta and Linask, 2015). Folat homosisteinden metionin oluşumundan ve dolayısıyla homosistein düzeyinin azalmasından sorumludur (Wald, 2002). Yapılan birçok araştırma sonucunda yüksek doz folik asit kullanımının konjenital kalp hastalıkları riskini azaltıcı etkisi olduğunu göstermektedir (Huhta and Linask, 2015). Annenin perikonsepsiyonel folik asit takviyesinin konjenital kalp defekti riski ile anlamlı derecede ilişkili olduğu ve yüksek gelirli ülkelerde perikonsepsiyonel folik asit takviyesi kullanan annelerin çocuklarında konjenital kalp defekti riski %21 oranında azaldığı 2022 de yayımlanan bir meta-analizde bildirildi (Wondemagegn and Afework, 2022).

2.10 Folik Asit ve Anemi

Megaloblastik anemi folat ve B12 vitamin eksikliğinde gelişen, kemik iliğinde megaloblastik eritropoez olarak adlandırılan, morfolojik anormallikler ile karakterize makrositik anemi grubunda yer alan bir kansızlık türüdür (Wickramasinghe, 2006). Folat yetersizliği durumunda DNA replikasyonu, hücre bölünmesi olumsuz yönde etkilenmekte bu durum da kemik iliği vb. hızlı çoğalan dokuları etkileyerek normal olmayan çekirdeğe sahip, makrositik hücre üretilmesine neden olmaktadır. Bunun sonucunda megaloblastik anemi adı verilen önemli bir sağlık sorunu gelişmektedir (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), 2014). Dolayısıyla gebelerde anemi ve benzer diğer sağlık sorunlarına neden olabileceğinden çok uzun süredir folik asit desteği uygulamaları yapılmaktadır (Chandra, 2010). Yüksek folik asit desteğinin potansiyel bir diğer riski folat ve B12 vitamini arasındaki ilişkidir. Bu durum metil tuzağı hipotezi ile daha önce açıklanmıştı (Fekete *et al.*, 2010).

2.11 Folik Asit ve Çocukluk Çağı Alerjik Hastalıkları

Çocukluk çağı alerjik hastalıklarının etiyolojisinde genetik yatkınlıklar, çevresel koşullar ve bazı diyetel faktörler yer almaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan birçok araştırmada folik asitin alerjik hastalıklarla ilişkili gen ekspresyonunu değiştirdiği gözlemlenmiştir (McStay *et al.*, 2017) Bir kohort çalışması sonucunda annenin gebelik döneminde yüksek folat ve B12 vitamini düzeylerinin, bebeklerde atopik dermatit prevalansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kiefte-de Jong *et al.*, 2012). Bir metaanalizde maternal folik asit alımının, bebekte astım riskini arttırabileceği ve doz-yanıt ilişkisinin doğrusal olduğu belirtilmiştir (Li *et al.*, 2019) Bununla birlikte maternal folik asit desteği ile astım riski arasındaki ilişkiyi desteklemeyen çalışmalar da literatürde mevcuttur. Bir kohort çalışmasında, gebeliğin bir önceki ayında ve/veya ilk trimesterinde folik asit desteği alımının, çocuğun altı yaşındaki astım riski ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (Martinussen *et al.*, 2012). Ayrıca maternal diyetle folik asit desteğinin, bebeklerde hırıltılı solunum ve astım dahil olmak üzere atopik sonuçların artmış riski ile ilişkili olmadığı saptanmıştır (Magdelijns *et al.*, 2011). Bir çalışmaya göre, gebelik sırasında anneye

verilen folik asit takviyesinin, hava yolu yeniden yapılanmasını etkilediğini ve yenidoğanlarda alerjik tepkileri arttırdığını, süre ve kümülatif doz arttıkça etki büyüklüğü de arttığını saptamıştır (İscan *et al.*, 2019).

Gebeliğin 12. haftasından sonra folik asit alımı, 18. ayda çocuklarda hışıltılı solunum için de bir risk faktörü olarak ortaya çıkmıştır (Håberg *et al.*, 2009).

2.12 Folik Asit ve Otizm

Otizm bedensel bazı engellerin varlığı ile tanımlanan, bilişsel gelişim bozukluğuna neden olan bir hastalıktır. Üç yaşına kadar belirgin hale gelen iletişim kuramama, tekrarlayan davranışlar vb. semptomlar ile kendini göstermektedir (Schmidt *et al.*, 2011). Folat metabolizmasında meydana gelen birkaç anormallik otizm ile yakından ilişkilidir. Metabolizmada yer alan metilentetrahidrofolat redüktaz ve dihidrofolat redüktaz enzimlerinde meydana gelen polimorfizmler sonucunda folat taşınması azalır. Dolayısıyla otizm tanısı alan çocuklarda çoğunlukla folat yetersizliği gözlemlenmektedir (Frye, 2015).

Folik asit ve otizm arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik yapılan araştırmaların bir kısmı folik asit desteği kullanımının otizm riskini azalttığını vurgulamaktayken bir kısmı da yüksek dozda folik asit desteği kullanımının otizm riskini arttırdığını ve bilişsel gelişimi olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir (Wiens and DeSoto, 2017). Bir çalışmada prekonsepsiyon döneminde düşük plazma folat düzeyinin önemli bir otizm nedeni olduğu saptanmıştır (Surén *et al.*, 2013). Gebelikte folik asit desteği ile nörogelişim/ otizm arasındaki ilişkiyi inceleyen toplam 22 araştırmanın dahil edildiği bir sistematik derlemede, 15 çalışmada nörogelişim/otizm üzerinde folik asit desteğinin yararlı etkileri bulunduğu, altı çalışmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadığı, bir çalışmada ise gebelikte >5 mg/gün folik asit desteğinde olumsuz bir etki belirlendiği bildirilmiştir (Gao *et al.*, 2016).

Folik asit takviyeleri, NTD'ler için koruyucu bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu, gebelik boyunca devam eden yüksek doz folik asit takviyesinin bebek sağlığı açısından yararlı olacağı anlamına gelmemektedir. Prospektif bir çalışma, doğum sırasındaki annenin yüksek plazma folat

düzeylerinin, yavrularda artan otizm riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Raghavan *et al.*, 2018)

2.13 Folik Asit ve Çinko

Çinko, gen ekspresyonu, protein sentezi, hücre bölünmesi, büyüme ve bağışıklık sisteminde görev alır. Çinko eksikliğinde immünolojik, nörolojik ve gastrointestinal fonksiyonların bozulması gibi çeşitli problemler görülebilir. Gebeler çinko eksikliği açısından risklidir, çünkü gereksinimleri artmaktadır (International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) *et al.*, 2004). Folatın fazlalığı durumunda olası bir diğer risk, çinko emilimi üzerindeki olumsuz etkileridir (Fekete *et al.*, 2010).

Folik asit ve çinkonun mide asidik pH'sinde çözünmez kompleksler oluşturabileceği düşünülmektedir (Fekete *et al.*, 2010). Bu kompleksler duodenumun yüksek pH'sinde çözünebilir, ancak çeşitli patolojik durumlar, duodenumun pH'sinin 6.0'nın altında kalması, çinko-folat komplekslerinin çözünmesini engeller ve çinko emilimini bozar (Ghishan *et al.*, 1986).

Folik asit desteğinin çinko emilimi üzerine etkisi konusundaki sonuçlar çelişkilidir; çinko emilimini azaltabileceğini bildiren çalışmalar olmakla birlikte herhangi bir olumsuz etkisi olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur. Folik asit takviyesinin çinko durumu üzerinde olumsuz bir etkisi olabileceği önerisi ilk olarak 1980'lerde gündeme getirildi. 0,4 mg/gün folik asit takviyesinin erkeklerde çinko dengesini etkilediği bulunmuştur (Milne *et al.*, 1984). Başka bir çalışmada, fetomaternal komplikasyon oranı ile düşük anne plazma çinkosu ve yüksek anne plazma folat konsantrasyonlarının kombinasyonu arasında önemli bir ilişki bulunmuştur (Mukherjee *et al.*, 1984). Buna karşılık, bir dizi çalışma folik asit takviyesinin çinko emilimi üzerindeki herhangi bir olumsuz etkisini tespit edememiştir. (Hansen *et al.*, 2001). Çeşitli emilim ve takviye çalışmaları folik asidin çinko emilimi üzerindeki etkilerini araştırmış olsa da, sonuçlar oldukça tartışmalıdır.

2.14 Folik Asit ve Kanser

Folat, DNA metilasyonunda yer alır, dolayısıyla gen ifadesinin düzenlenmesinde, DNA stabilitesinin ve bütünlüğünün korunmasında önemli bir rol oynar. Düşük folat durumu, DNA iplikçik kırılmaları, bozulmuş DNA onarımı, artan mutasyon oranı, küresel DNA hipometilasyonu ve genomik instabilite mekanizmaları yoluyla kanser gelişimi için potansiyel bir risk faktörü olabilir (Sauer, Mason and Choi, 2009) Bununla birlikte son çalışmalar yüksek folat düzeyinin aynı zamanda meme kanseri (Charles *et al.*, 2004) , prostat kanseri (Figueiredo *et al.*, 2009) ve kolon kanseri (Lonn *et al.*, 2006) riskini de artırabileceğini öne sürmektedir. Folik asit takviyesi normal dokulardaki tümörlerin gelişimini baskılarken, halihazırda büyüyen neoplazmların gelişimini ve ilerlemesini hızlandırabilir (Kim, 2006). Ayrıca gebelik öncesi ve sırasında maternal folik asit desteğinin, bebeklerde çocukluk çağı lösemi riskine karşı koruma sağlayabileceği de belirtilmiştir (Cantarella *et al.*, 2017) Bu nedenlerle folatın hem yetersizliğinin hem de fazlalığının önlenmesinin kanser gelişme riskinin azaltılmasında yararlı olabileceği düşünülmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirildi. Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan (09/10/2024- Karar No:2024/253) izinle (Ek:1) dizayn edildi. Dünya Sağlık Örgütü ve Türkiye Halk Sağlığı Kurumu'na göre reproduktif dönem yaş aralığı 15-49 yaş olarak belirlenmiş olup, bu çalışmaya Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran bu yaş aralığındaki gebe olmayan 500 sağlıklı kadın dahil edildi. Tek merkezli, kesitsel, toplum temelli bir çalışma olarak tasarlanan bu çalışmada, doğurgan dönemdeki kadınların serum folik asit düzeyi değerlendirildi. Bu çalışmada folik asit için referans değeri 3–20 ng/ml arasındadır. 3 ng/ml ve altındaki değerler folik asit eksikliği olarak tanımlanmıştır. Çalışmaya katılan hastalara özel hazırlanan anket uygulandı (Ek:2). Hastaların onamları alındıktan sonra (Ek:3) çalışmaya dahil edildi.

Dahil edilme kriterleri:

- 15-49 yaş arasında sağlıklı kadınlar

Dışlama kriterleri:

- Gebe olmak
- Emzirmiyor olmak
- Bir önceki doğumunun üzerinden 2 yıldan az zaman geçmiş olması
- Folik asit düzeyini düşürecek bir tedavi (metotreksat vs.) alıyor olmak
- Son 12 ay içinde folik asit içeren preparat kullanmış olmak
- Kronik hastalığı olanlar

İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Veriler IBM SPSS Statistics Standard Concurrent User V 29 (IBM Corp., Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler birim sayısı (n), yüzde (%), ortalama \pm standart sapma, medyan, minimum, maksimum ve kartiller arası uzaklık değerleri olarak verildi. Sayısal değişkenlere ait verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk normallik testi ile değerlendirildi. Grupların varyans homojenliği Levene testi ile analiz edildi. Sayısal değişkenler için iki grup karşılaştırmaları verilerin normal dağılım göstermesi durumunda bağımsız örneklerde t testi, normal dağılım göstermemesi durumunda Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Sayısal değişkenler için ikiden fazla grup karşılaştırmaları Kruskal-Wallis analizi ile yapıldı. Çoklu karşılaştırma testi olarak Dunn-Bonferroni testi kullanıldı. Grupların kategorik değişkenler ile karşılaştırılmasında kıkare analizlerinden (Pearson kıkare, Fisher-Freeman-Halton exact test, Yates kıkare, Fisher exact test) yararlandı. Kıkare analiz sonuçlarının önemli bulunması durumunda alt grup analizleri Bonferroni düzeltmeli iki oran Z testi ile yapıldı. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

4. BULGULAR

Tablo 4.1. Grupların Tanımlayıcı İstatistikleri

Değişkenler	İstatistikler
Yaş, (yıl)	31,8±10,3
Yaş, n (%)	
15-25	197 (39,4)
26-35	93 (18,6)
36-49	210 (42,0)
Medeni Durum, n (%)	
Bekar	211 (42,2)
Evli	289 (57,8)
Boy, (cm)	161,7±5,9
Kilo, (kg)	67,9±15,5
BMI, (kg/m²)	26,0±6,1
BMI, n (%)	
Zayıf	30 (6,0)
Normal	218 (43,6)
Kilolu	135 (27,0)
Obez	117 (23,4)
Sigara, n (%)	
Evet	164 (32,8)
Hayır	336 (67,2)
Günde Kaç Sigara? n (%)	
1- 5 adet	44 (26,8)
5-10 adet	52 (41,5)
10 adetten fazla	68 (31,7)
Daha Önce Gebe Kalındı mı? n (%)	
Evet	262 (52,4)
Hayır	238 (47,6)
Gravide	3 (0-7)
Parite	2 (0-6)
Parite, n (%)	
Bir parite	52 (20,6)
2-3 Parite	174 (69,0)
>3 Parite	26 (10,4)
Abortus	0 (0-5)

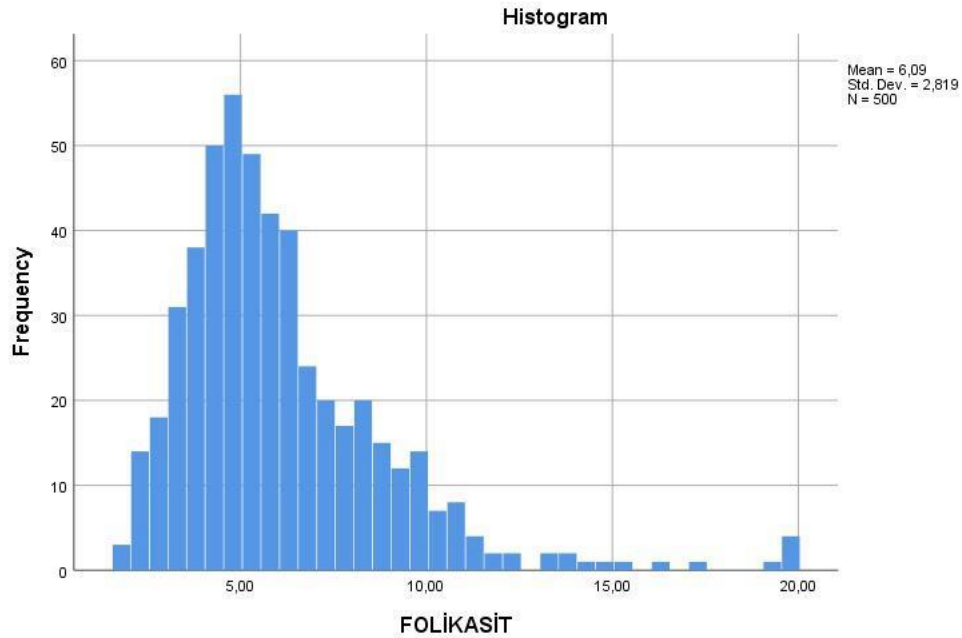
n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi, sayısal değişkenler ortalama±standart sapma ya da medyan (min-max) değer olarak verilmiştir.

Tablo 4.1. Grupların Tanımlayıcı İstatistikleri (*devam ediyor*)

Değişkenler	İstatistikler
Düşük, n (%)	
Yok	157 (59,9)
Var	105 (40,1)
NTD öyküsü var mı?	
Evet	2 (0,8)
Hayır	260 (99,2)
Kardiyovasküler Öyküsü, n (%)	
Evet	10 (3,8)
Hayır	252 (96,2)
Vegan/Vejetaryen, n (%)	
Evet	31 (6,2)
Hayır	469 (93,8)
Ne Sıklıkla Yeşillik Tüketiyorsunuz?	
Haftada 1-2 kez	221 (44,2)
Haftada 3-4 kez	173 (34,6)
Her gün	106 (21,2)
Folik Asit*	6,09±2,81 [5,40 (1,80-20,0)]
Folik Asit, n (%)	
<=3	35 (7,0)
>3	465 (93,0)
Folik Asit, n (%)	
<=7	365 (73,0)
>7	135 (27,0)

n: Hasta sayısı, %: Sütun yüzdesi, * ortalama±standart sapma [medyan (min-max)] olarak özetlenmiştir.

Çalışmada 500 hasta yer almıştır. Hastaların yaş ortalaması $31,8 \pm 10,3$ yıldır. Hastaların 210'u (%42,0) 36-49 yaş aralığındadır. Evli hastaların sayısı 289'dur (%57,8). Normal BMI'ye sahip hasta sayısı 218'dir (%43,6). Hastaların 164'ü (%32,8) sigara kullanmaktadır. Sigara kullanan hastaların %31,7'si günde 10 adetten fazla sigara içmektedir. Daha önce 262 (%52,4) hasta gebe kalmıştır. Gebe kalan hastaların medyan gravide değeri 3, medyan parite değeri 2'dir. Gebe kalan hastaların 174'ünün (%69,0) parite değeri 2-3'tür. Abortus sayıları 0-5 aralığındadır ve medyan abortus sayısı 0'dır. NTD öyküsü 2 (%0,8) hastada mevcuttur. Kardiyovasküler öykü ise 10 (%3,8) hastada mevcuttur. Hastaların 31'i (%6,2) vegan ya da vejetaryendir. Haftada 1-2 kez yeşillik tüketen 221 (%44,2) hasta bulunmaktadır. Hastaların folik asit değerleri 1,8-20,0 aralığındadır ve medyan folik asit değeri 5,40'tır. Folik asit değeri 3 ve altında olan 35 (%7,0); 7 ve altında olan 365 (%73,0) hasta mevcuttur. Vegan olmayanların yaş ortalaması $31,8 \pm 10,3$; vegan olanların yaş ortalaması $32,7 \pm 10,8$ 'dir. Vegan olanlar ile olmayanların yaş dağılımları istatistiksel olarak farklı değildir.



Şekil 4.1. Folik asit seviyesinin sıklık histogram grafiği

Tablo 4.2. Değişkenlere Göre Folik Asit Değerlerinin Karşılaştırılması

	Medyan (IQR)	Test İstatistikleri	
		Test değeri	<i>p</i> değeri
Yaş Grupları			
15-25	4,8 (2,0) ^a	40,783	<0,001[†]
26-35	5,9 (3,1) ^b		
36-49	6,2 (3,6) ^c		
BMI			
Zayıf	5,5 (2,1) ^{ab}	9,585	0,022[†]
Normal	5,1 (2,5) ^a		
Kilolu	6,0 (3,8) ^b		
Obez	5,5 (3,1) ^{ab}		
Sigara			
Evet	5,5 (3,2)	1,095	0,273 ^{&}
Hayır	5,4 (3,2)		
Daha Önce Gebe Kalındı mı?			
Hayır	4,9 (2,4)	5,615	<0,001^{&}
Evet	6,1 (2,8)		
Parite			
Bir parite	6,2 (3,5)	0,998	0,607 [†]
2-3 Parite	6,2 (3,5)		
>3 Parite	5,9 (4,0)		
Düşük			
Yok	6,2 (3,6)	0,852	0,394 ^{&}
Var	5,8 (3,6)		
Kardiyovasküler Öyküsü			
Hayır	6,2 (3,5)	0,236	0,813 ^{&}
Evet	6,9 (4,9)		
Vegan/Vejetaryen			
Hayır	5,5 (3,2)	0,899	0,369 ^{&}
Evet	4,8 (3,0)		
Ne Sıklıkla Yeşillik Tüketiyorsunuz?			
Haftada 1-2 kez	5,1 (2,5) ^a	15,739	<0,001[†]
Haftada 3-4 kez	5,5 (2,8) ^a		
Her gün	6,3 (3,7) ^b		

IQR: Kartillerarası uzaklık, †: Kruskal-Wallis testi, &: Mann-Whitney *U* testi, *a*, *b* ve *c* üst simgeleri kategoriler arasındaki farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren kategoriler istatistiksel olarak farklı değildir.

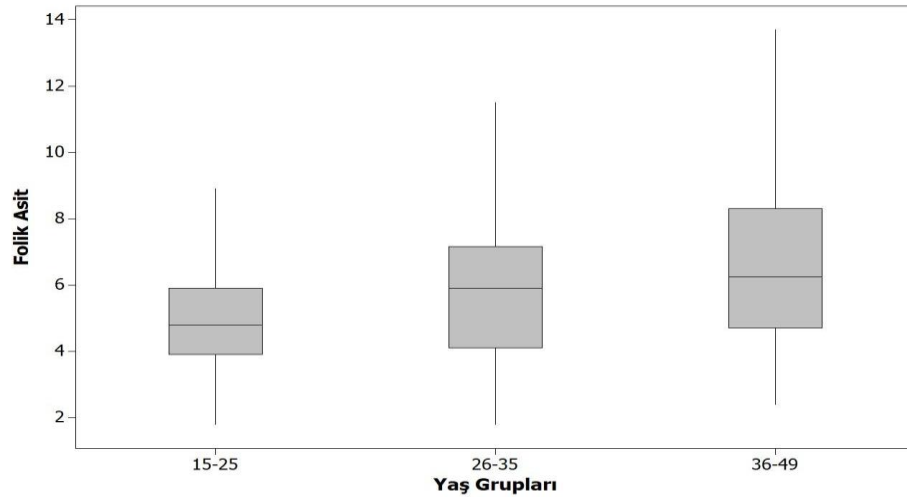
Tablo 4.2'ye göre folik asit değerleri tüm yaş gruplarında istatistiksel olarak farklıdır. En düşük folik asit değerleri 15-25 yaş grubunda, en yüksek folik asit değerleri ise 36-49 yaş grubuna aittir. BMI gruplarında folik asit değerleri istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Kilolu hastaların folik asit değerleri normal BMI değerlerine sahip hastalara göre istatistiksel olarak yüksektir. Zayıf ve obez hastaların folik asit değerleri normal ve kilolu hastalardan istatistiksel olarak farklı değildir. Sigara kullanan ve kullanmayan hastaların folik asit değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir. Daha önce gebe kalan hastaların folik asit değerleri daha önce gebe kalmayanlara göre istatistiksel olarak yüksektir. Folik asit değerleri düşük yapma durumu, kardiyovasküler öyküsü ve vegan/vegetaryen durumuna göre istatistiksel olarak farklı değildir. Yeşillik tüketim sıklığına göre folik asit değerleri istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Her gün yeşillik tüketen hastaların folik asit değerleri haftada 1-2 kez ve haftada 3-4 kez yeşillik tüketenlere göre istatistiksel olarak yüksektir. Haftada 1-2 kez ve haftada 3-4 kez yeşillik tüketenlerin folik asit değerleri istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 4.3. Değişkenlere Göre Folik Asit Gruplarının (≤ 3) Karşılaştırılması

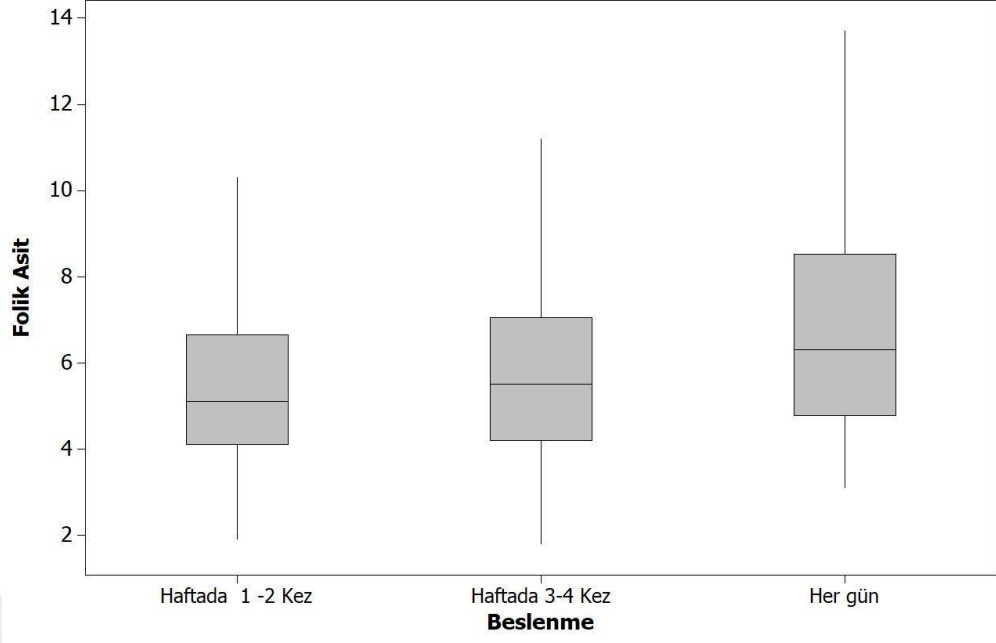
	Folik Asit		Test İstatistikleri	
	≤ 3 n (%)	>3 n (%)	Test değeri	p değeri
Yaş Grupları				
15-25	21 (10,7) ^a	176 (89,3)	14,440	0,001 ‡
26-35	10 (10,8) ^a	83 (89,2)		
36-49	4 (1,9) ^b	206 (98,1)		
BMI				
Zayıf	1 (3,3)	29 (96,7)	1,053	0,788‡
Normal	17 (7,8)	201 (92,2)		
Kilolu	10 (7,4)	125 (92,6)		
Obez	7 (6,0)	110 (94,0)		
Sigara				
Hayır	17 (5,1)	319 (94,9)	5,051	0,025 ^Φ
Evet	18 (11,0)	146 (89,0)		
Daha Önce Gebe Kalındı mı?				
Hayır	24 (10,1)	214 (89,9)	5,763	0,016 ^Φ
Evet	11 (4,2)	251 (95,8)		
Parite				
Bir parite	4 (7,7)	48 (92,3)	4,606	0,067 [¥]
2-3 Parite	4 (2,3)	170 (97,7)		
>3 Parite	2 (7,7)	24 (92,3)		
Düşük				
Yok	7 (4,5)	150 (95,5)	-	1,000 [‡]
Var	4 (3,8)	101 (96,2)		
Kardiyovasküler Öyküsü				
Hayır	11 (4,4)	241 (95,6)	-	1,000 [‡]
Evet	0 (0,0)	10 (100,0)		
Vegan/Vejetaryen				
Hayır	35 (7,5)	434 (92,5)	-	0,154 [‡]
Evet	0 (0,0)	31 (100,0)		
Ne Sıklıkla Yeşillik Tüketiyorsunuz?				
Haftada 1-2 kez	25 (11,3) ^a	196 (88,7)	14,686	0,001 ‡
Haftada 3-4 kez	10 (5,8) ^a	163 (94,2)		
Her gün	0 (0,0) ^b	106 (100,0)		

n: Hasta sayısı, %: Satır yüzdesi, ‡: Pearson kıkare testi, ¥: Fisher-Freeman-Halton exact test, Φ: Yates kıkare testi, †: Fisher exact test, a ve b üst simgeleri folik asit eksikliği olan grupta kategoriler arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren kategoriler istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 4.3'e göre yaş gruplarına göre folik asit eksikliği istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Folik asit eksikliği olan hasta oranı 15-25 yaş grubunda %10,7, 26-35 yaş grubunda %10,8 ve 36-49 yaş grubunda %1,9'dur. Yaş grubu 15-25 ve 26-35 olan hastalarda folik asit eksikliği 36-49 yaş grubuna göre istatistiksel olarak yüksektir. Yaş grubu 15-25 ve 26-35 olan hastalarda folik asit eksikliği istatistiksel olarak benzerdir. BMI'ye göre folik asit gruplarının dağılımı istatistiksel olarak benzerdir. Sigara kullanmayanlarda folik asit eksikliği oranı %5,1, kullananlarda ise %11,0'dur. Sigara kullananlarda folik asit eksikliği oranı istatistiksel olarak yüksektir. Daha önce gebe kalmayanlarda folik asit eksikliği oranı %10,1, gebe kalanlarda ise %4,2'dir. Daha önce gebe kalmayanlarda folik asit eksikliği oranı daha önce gebe kalanlara göre istatistiksel olarak yüksektir. Parite, Düşük öyküsü, Kardiyovasküler Öyküsü ve Vegan/Vejetaryen olma durumuna göre folik asit gruplarının dağılımı istatistiksel olarak farklı değildir. Yeşillik tüketim sıklığına göre folik asit dağılımları istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Folik asit eksikliği oranı haftada 1-2 kez yeşillik tüketenlerde %11,3, haftada 3-4 kez yeşillik tüketenlerde %5,8 ve her gün yeşillik tüketenlerde %0,0'dır. Haftada 1-2 ve 3-4 kez yeşillik tüketenlerde folik asit eksikliği her gün yeşillik tüketenlere göre istatistiksel olarak yüksektir. Haftada 1-2 ve 3-4 kez yeşillik tüketenlerde folik asit eksikliği istatistiksel olarak benzerdir.



Şekil 4.2. Yaş gruplarına göre folik asit seviyesi



Şekil 4.3. Yeşillik tüketim sıklığına göre folik asit seviyesi

Tablo 4.4. Değişkenlere Göre Folik Asit Gruplarının (≤ 7) Karşılaştırılması

	Folik Asit		Test İstatistikleri	
	≤ 7 n (%)	>7 n (%)	Test değeri	p değeri
Yaş Grupları				
15-25	170 (86,3) ^a	27 (13,7)	34,377	<0,001 [‡]
26-35	68 (73,1) ^b	25 (26,9)		
36-49	127 (60,5) ^b	83 (39,5)		
BMI				
Zayıf	26 (86,7) ^a	4 (13,3)	11,973	0,007 [‡]
Normal	171 (78,4) ^a	47 (21,6)		
Kilolu	87 (64,4) ^b	48 (35,6)		
Obez	81 (69,2) ^{ab}	36 (30,8)		
Sigara				
Hayır	245 (72,9)	91 (27,1)	0,004	0,952 [‡]
Evet	120 (73,2)	44 (26,8)		
Daha Önce Gebe Kalındı mı?				
Hayır	198 (83,2)	40 (16,8)	23,943	<0,001 [‡]
Evet	167 (63,7)	95 (36,3)		
Parite				
Bir parite	35 (67,3)	17 (32,7)	0,423	0,809 [‡]
2-3 Parite	109 (62,6)	65 (37,4)		
>3 Parite	16 (61,5)	10 (38,5)		
Düşük				
Yok	96 (61,1)	61 (38,9)	1,141	0,286 [‡]
Var	71 (67,6)	34 (32,4)		
Kardiyovasküler Öyküsü				
Hayır	161 (63,9)	91 (36,1)	-	1,000 [‡]
Evet	6 (60,0)	4 (40,0)		
Vegan/Vejetaryen				
Hayır	342 (72,9)	127 (27,1)	0,001	0,999 ^Φ
Evet	33 (74,2)	8 (25,8)		
Ne Sıklıkla Yeşillik Tüketiyorsunuz?				
Haftada 1-2 kez	171 (77,4) ^a	50 (22,6)	11,119	0,004 [‡]
Haftada 3-4 kez	130 (75,1) ^a	43 (24,9)		
Her gün	64 (60,4) ^b	42 (39,6)		

n: Hasta sayısı, %: Satır yüzdesi, ‡: Pearson kıkare testi, Φ: Yates kıkare testi, †: Fisher exact test, a ve b üst simgeleri folik asit eksikliği olan grupta kategoriler arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren kategoriler istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 4.4'e göre yaş gruplarına göre folik asit seviyesi 7 ve altında istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Folik asit seviyesi 7 ve altında hasta oranı 15-25 yaş grubunda %86,3, 26-35 yaş grubunda %73,1 ve 36-49 yaş grubunda %60,5'dir. Yaş grubu 15-25 olan hastalarda folik asit seviyesi 7 ve altında olma oranı 26-35 ve 36-49 yaş gruplarına istatistiksel olarak yüksektir. Yaş grubu 26-35 ve 36-49 olan hastalarda folik asit seviyesi 7 ve altında olma durumu istatistiksel olarak benzerdir. BMI'ye göre folik asit seviyesi 7 ve altında olması istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Folik asit seviyesi 7 ve altında olma oranı zayıf hastalarda %86,7, normal hastalarda %78,4, kilolu hastalarda %64,4 ve obez hastalarda %69,2'dir. Zayıf ve normal hastalarda folik asit seviyesi 7 ve altında olma oranı kilolu hastalara göre istatistiksel olarak yüksektir. Diğer BMI gruplarında folik asit seviyesi 7 ve altında olma oranları istatistiksel olarak farklı değildir. Sigara kullanımına göre folik asit seviyesi 7 ve altında olması istatistiksel olarak farklı değildir. Daha önce gebe kalmayanlarda folik asit seviyesi 7 ve altında olma oranı %83,2, gebe kalanlarda ise %63,7'dir. Daha önce gebe kalmayanlarda folik asit seviyesi 7 ve altında olma oranı daha önce gebe kalanlara göre istatistiksel olarak yüksektir. Parite, Düşük öyküsü, Kardiyovasküler Öyküsü ve Vegan/Vejetaryen olma durumuna göre folik asit gruplarının dağılımı istatistiksel olarak farklı değildir. Yeşillik tüketim sıklığına göre folik asit dağılımları istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Folik asit seviyesi 7 ve altında olma oranı haftada 1-2 kez yeşillik tüketenlerde %77,4, haftada 3-4 kez yeşillik tüketenlerde %75,1 ve her gün yeşillik tüketenlerde %60,4'tür. Haftada 1-2 ve 3-4 kez yeşillik tüketenlerde folik asit seviyesi 7 ve altında olması her gün yeşillik tüketenlere göre istatistiksel olarak yüksektir. Haftada 1-2 ve 3-4 kez yeşillik tüketenlerde folik asit seviyesi 7 ve altında olması istatistiksel olarak benzerdir.

Tablo 4.5: Değişkenlere Göre Folik Asit Gruplarının (≤ 3 - $3-7$ - >7) Karşılaştırılması

	Folik Asit			Test İstatistikleri	
	≤ 3 <i>n</i> (%)	3-7 <i>n</i> (%)	>7 <i>n</i> (%)	Test değeri	<i>p</i> değeri
Yaş Grupları					
15-25	21 (10,7) ^a	149 (75,6) ^a	27 (13,7) ^a	43,237	<0,001 [‡]
26-35	10 (10,8) ^a	58 (62,4) ^{ab}	25 (26,9) ^b		
36-49	4 (1,9) ^b	123 (58,6) ^b	83 (39,5) ^b		
Ne Sıklıkla Yeşillik Tüketiyorsunuz?					
Haftada 1-2 kez	25 (11,3) ^a	146 (66,1) ^a	50 (22,6) ^a	22,580	<0,001 [‡]
Haftada 3-4 kez	10 (5,8) ^a	120 (69,4) ^a	43 (24,9) ^a		
Her gün	0 (0,0) ^b	64 (60,4) ^a	42 (39,6) ^b		

n: Hasta sayısı, %: Satır yüzdesi, ‡: Pearson kıkare testi, ¥: Fisher-Freeman-Halton exact test, ^Φ: Yates kıkare testi, †: Fisher exact test, *a* ve *b* üst simgeleri aynı sütunda kategoriler arası farklılığı göstermektedir. Aynı üst simgeleri içeren kategoriler istatistiksel olarak farklı değildir.

Tablo 4.5'e göre yaş grupları ile Folik Asit dağılımları istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Folik asit değeri 3-7 aralığında olan hastaların oranı 15-25 yaş grubunda %75,6, 26-35 yaş grubunda %62,4 ve 36-49 yaş grubunda ise %58,6'dır. Yaş grubu 15-25 aralığında olanlarda folik asit 3-7 aralığında olan hasta oranı 36-49 yaş grubuna göre istatistiksel olarak yüksektir. Yaş grubu 26-35 olanlarda folik asit 3-7 aralığında olan hasta oranı diğer iki gruptan istatistiksel olarak farklı değildir. Yeşillik tüketim sıklığına göre folik asit dağılımı istatistiksel olarak farklıdır. Folik asit eksikliği haftada 1-2 kez ya da 3-4 kez olanlarda istatistiksel olarak hergün yeşillik tüketenlere göre yüksektir.

5. TARTIŞMA

Folik asit eksikliği insidansı; farklı yaş gruplarına, sosyoekonomik düzeye, beslenme alışkanlıklarına, cinsiyet ve ırklara göre farklılıklar arz eder. Ülkemizde bu konu ile ilgili yapılmış çalışmalar ise oldukça sınırlı sayıdadır.

Öner ve arkadaşları 2004 yılında Edirne ilinde yaşayan 12-17 yaş grubunda adölesan kızlarda folik asit eksikliği ile ilgili prevalans araştırması yapmıştır. 704 kızda folik asit eksikliğini %16,3 (<3 ng/ml) olarak rapor etmiştir (Öner *et al.*, 2006). K. Öncel ve arkadaşları 2004 yılında Diyarbakır ilinde çocuklarda ve adölesanlarda folik asit düzeyleri ile ilgili araştırma yapmış ve 12-22 yaş grubu kızlarda folik asit eksikliğini %13.6 olarak saptamıştır (Kahraman Öncel *et al.*, no date). TBSA-2019 a göre 15 yaş üstü 10748 bin kadınının sadece 305 inde (%3,4) serum folik asit seviyesi 3 ng/ml 'nin altında izlenmiştir (TBSA, 2019).

Çalışmamızda 15-49 yaş arasında sağlıklı ve gebe olmayan 500 kadın hastanın % 7'sinde (≤ 3 ng/ml) folik asit eksikliği saptanmıştır. Katılımcıların serum folik asit düzeyi ortalaması $6,09 \pm 2,81$ ng/ml olarak bulunmuştur. Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar, Türkiye genelinde folik asit eksikliği ile ilgili yapılan çalışmalar ile uyumlu izlenmiştir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde üreme çağındaki kadınlardaki serum folik asit eksikliği prevalansı 1988 yılında % 20,6 ve ortalama serum folik asit düzeyi 4,8 ng/ml iken 1998 yılında başlanan zorunlu folik asit zenginleştirme programı sonrası, 2006 yılında serum folik asit eksikliği prevalansı %0,8 ve ortalama serum folik asit düzeyi 11,4 ng/ml olarak bildirilmiştir . ('CDC/NCHS, National Health and Nutrition Examination Survey.', 2024) .

Hertrampf ve ark.ları tarafından 2003 yılında Şili'de 605 kadın üzerinde folik asit düzeyleri ile ilgili bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada 1999 yılında ortalama serum folik asit düzeyi 4,28 ng/ml iken 2000 de başlanan zorunlu folik asit zenginleştirme programı sonrası, 2002 yılında ortalama serum folik asit düzeyi 16,41 ng/ml olduğu bildirilmiştir (P< 0.0001). (Hertrampf *et al.*, 2003).

Tanzanya da 2017 yılında 18-49 yaş arasındaki kadınlara buğday ve mısır ununun zorunlu olarak zenginleştirilme programının serum folik seviyesi üzerinde etkisini incelemek için bir çalışma yapılmıştır. Folik asit takviyesinin başlatılmasıyla eş zamanlı olarak kaydedilen ve sonrasında 1 yıl boyunca takip edilen 600 gebe olmayan kadının katıldığı prospektif bir kohort çalışması yapılmıştır. Çalışmaya göre kadınlar için ortalama takviye öncesi serum folik asit düzeyi başlangıçta 5,44 ng/ml ($\pm 2,30$) izlenmiştir. Altı ayda ortalama serum folik asit düzeyi 10,08 ng/ml ($\pm 2,57$) ve on iki ayda 9,70 ng/ml ($\pm 3,75$) olmuştur ve folik asitle gıda takviye programı, üreme çağındaki kadınların folik asit düzeyi durumunda önemli iyileşmelerle sonuçlanmıştır. (Noor *et al.*, 2017).

Ulusal beslenme araştırmalarına göre İsveç ve Norveç'teki sağlıklı yetişkinlerin folik asit alımı yetersizdir. Norveç'te her dört kadından üçünün ve her iki erkekten birinin önerilen miktarın altında gıda tükettiği tespit edilmiştir (Öhrvik *et al.*, 2018).

Çalışmamıza katılan 500 kişiden 221 tanesi (%44,2) haftada 1-2 kez yeşillik , 173 tanesi (%34,6) haftada 3-4 kez yeşillik, 106 tanesi (%21,2) her gün yeşillik tüketmektedir. Yeşillik tüketim sıklığına göre folik asit değerleri istatistiksel olarak farklılık göstermektedir. Her gün yeşillik tüketen hastaların folik asit değerleri haftada 1-2 kez ve haftada 3-4 kez yeşillik tüketenlere göre istatistiksel olarak yüksektir. Folik asit eksikliği oranı haftada 1-2 kez yeşillik tüketenlerde %11,3, haftada 3-4 kez yeşillik tüketenlerde %5,8 ve her gün yeşillik tüketenlerde %0,0'dır. Haftada 1-2 ve 3-4 kez yeşillik tüketenlerde folik asit eksikliği her gün yeşillik tüketenlere göre istatistiksel olarak yüksektir. Bu değerler dünyada zorunlu folik asit zengileştirme programı sonrası serum folik asit seviyelerinin artmasını açıklar. Beslenme durumu folik asit seviyesi ile yakından ilişkilidir.

Dünya çapında unun folik asitle zenginleştirilmesi yaygındır; ABD'de tüm tahıl ürünleri ununun folik asitle zenginleştirilmesi 1998 yılında uygulamaya konmuştur; ancak Norveç'te folik asit takviyeli un mevcut değildir. Bitki bazlı beslenmeye olan ilgi son birkaç yılda artmış ve veganlar artık Norveç nüfusunun en az %1'ini, vejetaryenler ise yaklaşık %3'ünü temsil etmektedir . Ayrıca et, süt, yumurta ve balık tüketimini azaltarak bitkisel bazlı alternatifleri tercih eden esnek beslenme giderek daha popüler hale gelmektedir (Berg L, 2002). Norveç'te yapılan

bir çalışmada 115 vegan 90 vejeteryanın serum folik asit düzeyine bakılmıştır. Folik asit eksikliği genel olarak yaygın değildir ,yalnızca bir vegan ve iki vejetaryen folik asit seviyeleri 10 nmol/l (2.88 ng/ml) eksiklik sınırının altında çıkmıştır. Çalışmaya göre veganların serum folat durumu vejetaryenlere göre daha yüksektir (25.8 nmol/l (7.44 ng/ml) 'e karşı 21.6 nmol/l(6,22 ng/ml), $P = 0.027$) (Henjum *et al.*, 2023) .

Dünyada vejetaryen ve vegan beslenen kişi sayısının 600 milyondan fazla olduğu tahmin edilmektedir. Katı bir şekilde vegan diyeti uygulamayan, sadece hayvansal gıdaları tüketmeyen ve uzak duran kişi sayısı eklendiğinde ise bir milyardan fazla insanın oluşturduğu büyük bir orandan bahsedebilir. Yıllardır dünyanın birçok ülkesinde vejetaryen ve vegan nüfusu ile ilgili birtakım istatistikler yapılmaktadır (Türkbaş and Vatan, 2018). Meat Atlas Report'a göre; Almanya'daki nüfusun yaklaşık %4,4'ü, Avusturya'da %3,7'sinin ve Portekiz'de ise %2'sinin vejetaryen diyet yaptığı bildirilmiştir. Almanya'daki bazı araştırmalara göre ise ülke nüfusunun %6'sının vejetaryen veya vegan olduğu tahmin edilmektedir. Bu raporda vejetaryen veya vegan nüfusun toplamının ortalama olarak ABD'de 15 milyon kişi, Avrupa'da 10 ile 50 milyon kişi arasında, Hindistan'da ise 375 milyon kişi olduğu bildirilmiştir ('Meat Atlas Report', 2021). Türkiye'de ise toplam vegan ve vejetaryan nüfusunun 80.000 olup toplam nüfusun %5 nin altında olduğu tahmin edilmektedir.

Bu çalışmaya katılan 15-49 yaş arasında sağlıklı ve gebe olmayan 500 kadının 31 tanesi (%6.2) vegan ya da vejetaryan şekilde beslenmektedir. Folik asit değerleri vegan ya da vejetaryen olma durumuna göre istatistiksel olarak farklı izlenmemiştir. Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar, Türkiye ve dünya genelinde folik asit eksikliği ve vegan/vejetaryan olma ile ilgili yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunmuştur ve diğer çalışmalar gibi anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmaya katılan 500 kişiden 197 tanesi (% 39,4) 15-25 yaş , 93 tanesi (% 18,6) 26-35 yaş ve 210 tanesi (% 42,0) 36-49 yaş grubu arasındadır. Çalışmamızda, yaş ile folik asit düzeyi arasında anlamlı korelasyon vardır ($p < 0,001$). Folik asit değerleri tüm yaş gruplarında istatistiksel olarak farklıdır. En düşük folik asit değerleri 15-25 yaş grubunda, en yüksek folik asit değerleri ise 36-49 yaş grubuna aittir. Folik asit eksikliği olan hasta oranı 15-25 yaş grubunda %10,7, 26-35 yaş grubunda % 10,8 ve 36-49 yaş grubunda %1,9'dur. Yaş grubu 15-25 ve 26-35 olan

hastalarda folik asit eksikliği 36-49 yaş grubuna göre istatistiksel olarak yüksektir. Yaş grubu 15-25 ve 26-35 olan hastalarda folik asit eksikliği istatistiksel olarak benzerdir. Gebeliklerin çoğunluğunun da 15-25 ve 26-35 yaş grubunda olduğunu varsayarsak, bu yaş grubundaki folik asit eksikliği önem taşımaktadır. Çalışmamızda yaş ile birlikte folik asit eksikliği azalmıştır. Bunun nedeni yaşla birlikte artan doğurganlığa bağlı olarak daha önceki gebeliklerinde folik asit takviyesi kullanmış olmak olabilir. Nitekim çalışmamızda daha önce gebe kalmayanlara göre gebe kalanların folik asit eksikliği oranı daha azdır. Folik asit eksikliği 15-25 ve 26-35 yaş grubunda daha sık olması nedeni ile rutin folik asit takviyesi önerilmesi gerekmektedir.

Çalışmanın kısıtlılıkları arasında; sosyoekonomik düzey, daha önceki gebeliklerinde folik asit takviyesi kullanımı ve daha önceki gebeliğinde yüksek dozda folik asit (>5 mg/gün) takviyesi kullanan grubun dahil edilmemesi sayılabilir. Ayrıca yüksek doz folik asit takviyesi alınımının uzun dönem etkileri de bilinmemektedir. Bu konu ile ilgili uzun vadeli çok sayıda randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Suda çözünen bir organik bileşen olan folik asit, hücre bölünmesi, doku büyümesi için gerekli olup gebe ve fetus fizyolojisinde önemli bir role sahiptir. Folik asitin doğal gıdalardaki düşük biyoyararlanımı nedeniyle, birçok ülke folik asit gıda takviye programlarını benimsemiştir. Nöral tüp defekti, konjenital kalp hastalıkları ve anemiyi önlemek amacıyla gebelik planlayan kadınlarda prekonsepsiyonel dönemde başlayıp gebeliğin ilk 12 haftasına kadar süren dönemde rutin olarak folik asit desteği (400 µg/gün) yaygın olarak önerilmektedir.

Literatürde genç yaş grupta folik asit eksikliğinin prevalansını bildiren oldukça az sayıda yayın bulunmaktadır. Çalışmamızda reproduktif çağıdaki (15-49) kadınların serum folik asit düzeylerine bakılmıştır. Bu kapsamda 15-49 yaş arasında sağlıklı ve gebe olmayan kadınların % 7'sinde (≤ 3 ng/ml) folik asit eksikliği saptanmıştır. Yaş grubu 15-25 ve 26-35 olan hastalarda folik asit eksikliği 36-49 yaş grubuna göre istatistiksel olarak yüksek izlenmiştir. Daha önce gebe kalmayanlarda folik asit eksikliği oranı daha önce gebe kalanlara göre istatistiksel olarak yüksek izlenmiştir. 15-49 yaş arasında sağlıklı ve gebe olmayan 500 kadın hastanın % 7'sinde (≤ 3 ng/ml) folik asit eksikliği saptanmıştır. Folik asit eksikliği reproduktif dönemin başlarında daha sık olması nedeni ile rutin folik asit takviyesi gebelikte önerilmelidir, 35-49 yaş aralığında ise önerilmesi tartışmalıdır. Bu hastalarda gebe kalmadan önce serum folik asit düzeylerinin taranması ve eksiklik olmaması durumunda rutin folik asit takviyesi verilememesi düşünülebilir.

Ülkemizde gebelik öncesi sağlık programı kapsamında rutin 400 mcg folik asit takviyesi yaş aralığından bağımsız önerilmektedir. Bazı çalışmalarda ise daha yüksek dozda folik asit takviyesinin ciddi olumsuz etkileri saptanmış olup bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Gereken ölçüde yüksek dozda folik asit takviyesi alımı olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir.

7. KAYNAKLAR

Agopian, A.J. *et al.* (2013) 'Proportion of neural tube defects attributable to known risk factors', *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 97(1), pp. 42–46. Available at: <https://doi.org/10.1002/bdra.23100>.

Alebous, H.D., Ma'aïta, M.E. and Alkhazaleh, F.A. (2014) 'Folic acid and neural tube defects: are Jordanian pregnant women aware?', *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 41(6), pp. 647–653.

American Heart Association (2018) 'aha'. Available at: <https://www.heart.org/> (Accessed: 3 December 2023).

Anderson, O.S., Sant, K.E. and Dolinoy, D.C. (2012) 'Nutrition and epigenetics: an interplay of dietary methyl donors, one-carbon metabolism and DNA methylation', *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(8), pp. 853–859. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.03.003>.

Berg L (2002) 'Berg L', *Dyr er ikke bare mat. Om synet på dyrevelferd i Norge. (Animals are not only food: perceptions on animal welfare in Norway)*. Oslo, Norway: SIFO Statens Institutt for Forbruksforskning.

Caffrey, A. *et al.* (2018) 'Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 107(4), pp. 566–575. Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqx069>.

Cantarella, C.D. *et al.* (2017) 'Folate deficiency as predisposing factor for childhood leukaemia: a review of the literature', *Genes & Nutrition*, 12(1), p. 14. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12263-017-0560-8>.

'CDC/NCHS, National Health and Nutrition Examination Survey.' (2024). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2009) 'Racial/ethnic differences in the birth prevalence of spina bifida - United States, 1995-2005', *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 57(53), pp. 1409–1413.

Chandra, J. (2010) 'Megaloblastic anemia: Back in focus', *The Indian Journal of Pediatrics*, 77(7), pp. 795–799. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12098-010-0121-2>.

Charles, D. *et al.* (2004) 'Taking folate in pregnancy and risk of maternal breast cancer', *BMJ*, 329(7479), pp. 1375–1376. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.329.7479.1375>.

Chen, M.-Y. *et al.* (2019) 'Defining the plasma folate concentration associated with the red blood cell folate concentration threshold for optimal neural tube defects prevention: a population-based, randomized trial of folic acid supplementation', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 109(5), pp. 1452–1461. Available at:

<https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz027>.

Cuskelly, G.J., Mooney, K.M. and Young, I.S. (2007) 'Folate and vitamin B₁₂: friendly or enemy nutrients for the elderly: Symposium on "Micronutrients through the life cycle"', *Proceedings of the Nutrition Society*, 66(4), pp. 548–558. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0029665107005873>.

Daly, L.E. *et al.* (1995) 'Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention', *JAMA*, 274(21), pp. 1698–1702. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530210052030>.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA) (2014) 'Scientific Opinion on Dietary Reference Values for folate', *EFSA Journal*, 12(11). Available at: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3893>.

Fekete, K. *et al.* (2010) 'Perinatal folate supply: relevance in health outcome parameters', *Maternal & Child Nutrition*, 6(s2), pp. 23–38. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1740-8709.2010.00261.x>.

Figueiredo, J.C. *et al.* (2009) 'Folic Acid and Risk of Prostate Cancer: Results From a Randomized Clinical Trial', *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, 101(6), pp. 432–435. Available at: <https://doi.org/10.1093/jnci/djp019>.

Fishman, M.A. (2000) 'Birth Defects and Supplemental Vitamins', *Current Treatment Options in Neurology*, 2(2), pp. 117–122. Available at: <https://doi.org/10.1007/s11940-000-0013-2>.

Ford, E. (1998) 'Serum folate and chronic disease risk: findings from a cohort of United States adults', *International Journal of Epidemiology*, 27(4), pp. 592–598. Available at: <https://doi.org/10.1093/ije/27.4.592>.

Frye, R.E. (2015) 'Metabolic and mitochondrial disorders associated with epilepsy in children with autism spectrum disorder', *Epilepsy & Behavior*, 47, pp. 147–157. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.08.134>.

Gao, Y. *et al.* (2016) 'New Perspective on Impact of Folic Acid Supplementation during Pregnancy on Neurodevelopment/Autism in the Offspring Children – A Systematic Review', *PLOS ONE*. Edited by C.S. Rosenfeld, 11(11), p. e0165626. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165626>.

Ghishan, F. *et al.* (1986) 'Intestinal transport of zinc and folic acid: a mutual inhibitory effect', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 43(2), pp. 258–262. Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/43.2.258>.

Green, T.J. *et al.* (2003) 'Effect of folic acid supplementation on plasma zinc concentrations of young women', *Nutrition*, 19(6), pp. 522–523. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(02\)01100-0](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(02)01100-0).

Greene, N.D.E. and Copp, A.J. (2014) 'Neural Tube Defects', *Annual Review of Neuroscience*, 37(1), pp. 221–242. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev->

neuro-062012-170354.

Håberg, S.E. *et al.* (2009) 'Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health', *Archives of Disease in Childhood*, 94(3), pp. 180–184. Available at: <https://doi.org/10.1136/adc.2008.142448>.

Hansen, M. *et al.* (2001) 'Folic acid enrichment of bread does not appear to affect zinc absorption in young women', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 74(1), pp. 125–129. Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/74.1.125>.

Harper's Biochemistry (24th edition) (1993) 'Harper's Biochemistry (24th edition)', in *by Murray, Robert K.; Granner, Daryl K.; Mayes, Peter A.; Rodwell, Victor W.*, pp. 630–631.

Henjum, S. *et al.* (2023) 'Adequate vitamin B₁₂ and folate status of Norwegian vegans and vegetarians', *British Journal of Nutrition*, 129(12), pp. 2076–2083. Available at: <https://doi.org/10.1017/S0007114522002987>.

Hertrampf, E. *et al.* (2003) 'Consumption of Folic Acid-Fortified Bread Improves Folate Status in Women of Reproductive Age in Chile', *The Journal of Nutrition*, 133(10), pp. 3166–3169. Available at: <https://doi.org/10.1093/jn/133.10.3166>.

Ho, A., Flynn, A.C. and Pasupathy, D. (2016) 'Nutrition in pregnancy', *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 26(9), pp. 259–264. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ogrm.2016.06.005>.

Hook, E.B. and Czeizel, A.E. (1997) 'Can terathanasia explain the protective effect of folic-acid supplementation on birth defects?', *The Lancet*, 350(9076), pp. 513–515. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)01342-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(97)01342-1).

Huhta, J.C. and Linask, K. (2015) 'When should we prescribe high-dose folic acid to prevent congenital heart defects?', *Current Opinion in Cardiology*, 30(1), pp. 125–131. Available at: <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000124>.

International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) *et al.* (2004) 'International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control', *Food and Nutrition Bulletin*, 25(1 Suppl 2), pp. S99-203.

Irwin, R.E. *et al.* (2016) 'The interplay between DNA methylation, folate and neurocognitive development', *Epigenomics*, 8(6), pp. 863–879. Available at: <https://doi.org/10.2217/epi-2016-0003>.

İscan, B. *et al.* (2019) 'Effects of maternal folic acid supplementation on airway remodeling and allergic airway disease development', *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(18), pp. 2970–2978. Available at: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1452904>.

Juriloff, D.M. and Harris, M.J. (2012) 'Hypothesis: The female excess in cranial neural tube defects reflects an epigenetic drag of the inactivating x chromosome on

the molecular mechanisms of neural fold elevation', *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*, 94(10), pp. 849–855. Available at: <https://doi.org/10.1002/bdra.23036>.

Kahraman Öncel *et al.* (no date) 'Diyarbakır İlindeki Çocuklarda ve Adölesanlarda B12 Vitamin ve Folik Asit Düzeyleri', 33(3), pp. 163–169.

Keating, E., Martel, F. and Araújo, J.R. (2018) 'Folic Acid and Gestational Diabetes: Foundations for Further Studies', in R. Rajendram, V.R. Preedy, and

V.B. Patel (eds) *Nutrition and Diet in Maternal Diabetes*. Cham: Springer International Publishing, pp. 465–477. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-319-56440-1_35.

Kennedy, D. *et al.* (1998) 'Prenatally diagnosed neural tube defects: Ultrasound, chromosome, and autopsy or postnatal findings in 212 cases', *American Journal of Medical Genetics*, 77(4), pp. 317–321. Available at: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-8628\(19980526\)77:4<317::AID-AJMG13>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-8628(19980526)77:4<317::AID-AJMG13>3.0.CO;2-L).

Kieft-de Jong, J.C. *et al.* (2012) 'High Circulating Folate and Vitamin B-12 Concentrations in Women During Pregnancy Are Associated with Increased Prevalence of Atopic Dermatitis in Their Offspring', *The Journal of Nutrition*, 142(4), pp. 731–738. Available at: <https://doi.org/10.3945/jn.111.154948>.

Kim, Y.-I. (2006) 'Does a High Folate Intake Increase the Risk of Breast Cancer?', *Nutrition Reviews*, 64(10), pp. 468–475. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2006.tb00178.x>.

Koken, G.N. *et al.* (2013) 'Awareness and use of folic acid among reproductive age and pregnant women', *Journal of the Turkish German Gynecological Association*, 14(2), pp. 87–91. Available at: <https://doi.org/10.5152/jtga.2013.81594>.

Krishnaswamy, K. and Nair, K.M. (2001) 'Importance of folate in human nutrition', *British Journal of Nutrition*, 85(S2), pp. S115–S124. Available at: <https://doi.org/10.1079/BJN2000303>.

Li, W. *et al.* (2019) 'Association of maternal folate intake during pregnancy with infant asthma risk', *Scientific Reports*, 9(1), p. 8347. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44794-z>.

Liew, S.-C. (2016) 'Folic acid and diseases - supplement it or not?', *Revista da Associação Médica Brasileira*, 62(1), pp. 90–100. Available at: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.01.90>.

Lonn, E. *et al.* (2006) 'Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease', *The New England Journal of Medicine*, 354(15), pp. 1567–1577. Available at: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060900>.

Ly, A. *et al.* (2012) 'Folate and DNA Methylation', *Antioxidants & Redox*

Signaling, 17(2), pp. 302–326. Available at: <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4554>.

Ly, A. *et al.* (2016) ‘Maternal folic acid supplementation modulates DNA methylation and gene expression in the rat offspring in a gestation period-dependent and organ-specific manner’, *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 33, pp. 103–110. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.03.018>.

Magdelijns, F.J.H. *et al.* (2011) ‘Folic Acid Use in Pregnancy and the Development of Atopy, Asthma, and Lung Function in Childhood’, *Pediatrics*, 128(1), pp. e135–e144. Available at: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1690>.

Martinussen, M.P. *et al.* (2012) ‘Folic acid supplementation in early pregnancy and asthma in children aged 6 years’, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206(1), p. 72.e1-72.e7. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.033>.

McStay, C. *et al.* (2017) ‘Maternal Folic Acid Supplementation during Pregnancy and Childhood Allergic Disease Outcomes: A Question of Timing?’, *Nutrients*, 9(2), p. 123. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu9020123>.

‘Meat Atlas Report’ (2021).

Milne, D.B. *et al.* (1984) ‘Effect of oral folic acid supplements on zinc, copper, and iron absorption and excretion’, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 39(4), pp. 535–539. Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/39.4.535>.

Mitchell, H.K., Snell, E.E. and Williams, R.J. (1941) ‘THE CONCENTRATION OF “FOLIC ACID”’, *Journal of the American Chemical Society*, 63(8), pp. 2284–2284. Available at: <https://doi.org/10.1021/ja01853a512>.

Mukherjee, M.D. *et al.* (1984) ‘Maternal zinc, iron, folic acid, and protein nutriture and outcome of human pregnancy’, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 40(3), pp. 496–507. Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/40.3.496>.

National Institutes of Health-NIH (2016) ‘NIH’. Available at: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/> (Accessed: 29 November 2023).

Noor, R.A. *et al.* (2017) ‘Large –scale wheat flour folic acid fortification program increases plasma folate levels among women of reproductive age in urban

Tanzania’, *PLOS ONE*. Edited by M.A. Cardoso, 12(8), p. e0182099. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182099>.

Öhrvik, V. *et al.* (2018) ‘Dietary intake and biomarker status of folate in Swedish adults’, *European Journal of Nutrition*, 57(2), pp. 451–462. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1328-4>.

Öner, N. *et al.* (2006) ‘The prevalence of folic acid deficiency among adolescent girls living in Edirne, Turkey’, *Journal of Adolescent Health*, 38(5), pp. 599–606. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2005.03.027>.

Patanwala, I. *et al.* (2014) 'Folic acid handling by the human gut: implications for food fortification and supplementation', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 100(2), pp. 593–599. Available at: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.080507>.

Pitkin, R.M. (2007) 'Folate and neural tube defects', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85(1), pp. 285S–288S. Available at: <https://doi.org/10.1093/ajcn/85.1.285S>.

Procter, S.B. and Campbell, C.G. (2014) 'Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Nutrition and Lifestyle for a Healthy Pregnancy Outcome', *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 114(7), pp. 1099–1103. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.05.005>.

Quinlivan, E.P., Hanson, A.D. and Gregory, J.F. (2006) 'The analysis of folate and its metabolic precursors in biological samples', *Analytical Biochemistry*, 348(2), pp. 163–184. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ab.2005.09.017>.

Raghavan, R. *et al.* (2018) 'Fetal and Infancy Growth Pattern, Cord and Early Childhood Plasma Leptin, and Development of Autism Spectrum Disorder in the Boston Birth Cohort', *Autism Research*, 11(10), pp. 1416–1431. Available at: <https://doi.org/10.1002/aur.2011>.

Saini, R.K., Nile, S.H. and Keum, Y.-S. (2016) 'Folates: Chemistry, analysis, occurrence, biofortification and bioavailability', *Food Research International*, 89, pp. 1–13. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2016.07.013>.

Sauer, J., Mason, J.B. and Choi, S.-W. (2009) 'Too much folate: a risk factor for cancer and cardiovascular disease?', *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 12(1), pp. 30–36. Available at: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32831cec62>.

Scaglione, F. and Panzavolta, G. (2014) 'Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing', *Xenobiotica; the Fate of Foreign Compounds in Biological Systems*, 44(5), pp. 480–488. Available at: <https://doi.org/10.3109/00498254.2013.845705>.

Schmidt, R.J. *et al.* (2011) 'Prenatal Vitamins, One-carbon Metabolism Gene Variants, and Risk for Autism', *Epidemiology*, 22(4), pp. 476–485. Available at: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31821d0e30>.

Scott, J.M. and Weir, D.G. (1998) 'Folic acid, homocysteine and one-carbon metabolism: a review of the essential biochemistry', *Journal of Cardiovascular Risk*, 5(4), pp. 223–227.

Selhub, J. (1993) 'Vitamin Status and Intake as Primary Determinants of Homocysteinemia in an Elderly Population', *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 270(22), p. 2693. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.1993.03510220049033>.

Steeegers-Theunissen, R.P.M. *et al.* (2013) ‘The periconceptional period, reproduction and long-term health of offspring: the importance of one-carbon metabolism’, *Human Reproduction Update*, 19(6), pp. 640–655. Available at: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmt041>.

Surén, P. *et al.* (2013) ‘Association Between Maternal Use of Folic Acid Supplements and Risk of Autism Spectrum Disorders in Children’, *JAMA*, 309(6), p. 570. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.155925>.

TBSA (2010) ‘TBSA 2010’. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Türkiye Beslenme ve Sağlık Araştırması,.

TBSA (2019), T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, 1132, Ankara

TÜBER (2022) “TÜRKİYE BESLENME REHBERİ (TÜBER) 2022” Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031, Ankara 2022’. Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. Available at: https://hsgm.saglik.gov.tr/depo/birimler/saglikli-beslenme-ve-hareketli-hayat-db/Dokumanlar/Rehberler/Turkiye_Beslenme_Rehber_TUBER_2022_min.pdf.

Türkbaş, S. and Vatan, A. (2018) ‘Vejetaryen Turist ve Vegan Turist Kimdir (Who is Vegetarian Tourist and Vegan Tourist)’, *Journal of Tourism and Gastronomy Studies*, 6(3), pp. 24–39. Available at: <https://doi.org/10.21325/jotags.2018.270>.

Van Allen, M.I. *et al.* (1993) ‘Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans’, *American Journal of Medical Genetics*, 47(5), pp. 723–743. Available at: <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320470528>.

Wald, D.S. (2002) ‘Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis’, *BMJ*, 325(7374), pp. 1202–1206. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7374.1202>.

Wang, H. *et al.* (2016) ‘Effectiveness of Folic Acid Fortified Flour for Prevention of Neural Tube Defects in a High Risk Region’, *Nutrients*, 8(3), p. 152. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu8030152>.

Wang, S. *et al.* (2016) ‘Maternal Continuing Folic Acid Supplementation after the First Trimester of Pregnancy Increased the Risk of Large-for-Gestational-Age Birth: A Population-Based Birth Cohort Study’, *Nutrients*, 8(8), p. 493. Available at: <https://doi.org/10.3390/nu8080493>.

Wetherilt, H. *et al.* (1992) ‘Blood vitamin and mineral levels in 7-17 years old Turkish children’, *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernährungsforschung. Journal International De Vitaminologie Et De Nutrition*, 62(1), pp. 21–29.

WHO (2009) ‘World Health Organization (2009).’ Recommendations on wheat and maize flour fortification meeting report: interim consensus statement. World Health

Organiza- tion, 1-3.

WHO recommendation on daily oral iron and folic acid supplementation (2024) 'World Health Organization (WHO)'.

Wickramasinghe, S.N. (2006) 'Diagnosis of megaloblastic anaemias', *Blood Reviews*, 20(6), pp. 299–318. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.blre.2006.02.002>.

Wiens, D. and DeSoto, M. (2017) 'Is High Folic Acid Intake a Risk Factor for Autism?—A Review', *Brain Sciences*, 7(12), p. 149. Available at: <https://doi.org/10.3390/brainsci7110149>.

Williams, J. *et al.* (2015) 'Updated estimates of neural tube defects prevented by mandatory folic Acid fortification - United States, 1995-2011', *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 64(1), pp. 1–5.

Wilson, R.D. and O'Connor, D.L. (2022) 'Guideline No. 427: Folic Acid and Multivitamin Supplementation for Prevention of Folic Acid-Sensitive Congenital Anomalies', *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*, 44(6), pp. 707-719.e1. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2022.04.004>.

Wondemagegn, A.T. and Afework, M. (2022) 'The association between folic acid supplementation and congenital heart defects: Systematic review and meta-analysis', *SAGE Open Medicine*, 10, p. 205031212210810. Available at: <https://doi.org/10.1177/20503121221081069>.

Zaganjor, I. *et al.* (2016) 'Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review', *PloS One*, 11(4), p. e0151586. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151586>.

8. EKLER

EK 1

ARAŞTIRMANIN ADI (TITLE OF THE PROJECT)		Reprodüktif dönemdeki kadınlarda serum folik asit düzeyinin değerlendirilmesi.	
BAŞVURU BİLGİLERİ (APPLICATION INFORMATION)	ARAŞTIRMANIN İNGİLİZCE ADI (TITLE OF THE PROJECT)		Evaluation of serum folic acid level of women in the reproductive period.
	SORUMLU ARAŞTIRMACI (PRINCIPAL INVESTIGATOR)		Prof.Dr.Mehmet Ata TOPCUOĞLU
	DİĞER ARAŞTIRMACILAR (OTHER INVESTIGATORS)		Arş.Gör.Dr.Ebru KAYAR VARLIK
	ARAŞTIRMA MERKEZİ (RESEARCH CENTER)		Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi İzzet Baysal Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	KARAR (DECISION)		
Karar no (Decision No): 2024/253		Tarih (Date) 24.09.2024	
Prof.Dr.Mehmet Ata TOPCUOĞLU'nun sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası ve ilgili belgelerin incelenmesi sonucunda araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik yönden sakınca olmadığına mevcudun oy birliği/oy çokluğu ile karar verilmiştir.			
Üyeler	Uzmanlık alanı	Kurumu	İmzası
Prof. Dr. Akif Hakan KURT (Başkan)	Farmakoloji	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Mehmet Hayri ERKOL (Başkan Yardımcısı)	Genel Cerrahi	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Prof. Dr. Aslı ÇELEBİ TAYFUR (Üye)	Çocuk Sağlığı Hastalıkları /Nefroloji Bilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Tuba TASLAMACIOĞLU DUMAN (Üye)	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Doç. Dr. Kübra DEĞİRMENCI (Üye)	Protetik Diş Tedavisi	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Doç. Dr. Birgül CERİT (Üye)	Hemşirelik Bölümü	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Doç.Dr.Tamer ÇANKAYA (Üye)	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü	BAİBÜ Sağlık Bilimleri Fakültesi	
Doç.Dr.Adem SOYDAN (Üye)	Göz Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Tuğba KOCAAĞA (Üye)	Antrenörlük Eğitimi	BAİBÜ Spor Bilimleri Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Oya KALAYCIOĞLU (Raporör)	Biyostatistik	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşenur BUZ YAŞAR (Üye)	Radyoloji Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Kasım İker İTAL (Üye)	Anestezi Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi İbrahim Ethem TORUN (Üye)	Fizyoloji Anabilim Dalı	BAİBÜ Tıp Fakültesi	
Dr. Öğr. Üyesi Bilge MERACI YILDIRAN (Üye)	Periodontoloji Anabilim Dalı	BAİBÜ Diş Hekimliği Fakültesi	
Av. Huri Hülya GÜNEŞ COŞKUN (Üye)	Avukat	Özel Hukuk Bürosu (BOLU)	

EK 2

'Reprodüktif Dönemdeki Kadınlarda Serum Folik Asit Düzeyinin Değerlendirilmesi' Adlı Araştırmanın Demografik Veri Anketi

- 1) Yaşınız :
- 2) Medeni durumunuz:
Bekar () Evli ()
- 3) Boyunuz (cm):
- 4) Kilonuz (kg):
- 5) Sigara kullanıyor musunuz? (cevabınız hayır ise 7.soruya geçebilirsiniz)
Evet () Hayır ()
- 6) Günde kaç adet sigara içiyorsunuz ?
1-5 adet () 5-10 adet () 10 dan fazla ()
- 7) Daha önce gebe kaldınız mı? (Cevabınız hayır ise 13.soruya geçebilirsiniz)
Evet () Hayır()
- 8) Gravida (toplam gebelik sayısı):
- 9) Parite (doğum sayısı):
- 10) Abortus (Düşük sayısı):
- 11) Daha önceki gebeliğinizde nöral tüp defekti öyküsü var mı?
Evet () Hayır ()
- 12) Daha önceki gebeliğinizde fetal kardiyovasküler patoloji öyküsü var mı?
Evet () Hayır ()
- 13) Vegan veya vejetaryan beslenme şekliniz var mı ?
Evet () Hayır ()
- 14) Koyu yeşil yapraklı sebzeleri ne sıklıkla tüketiyorsunuz ? (Ispanak, marul, kuşkonmaz,
brokoli, lahanası, brüksel lahanası, bamya ... v.b)
Her Gün () Haftada 3-4 kere () Haftada 1-2 ()

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı Reprodüktif dönemdeki kadınlarda serum folik asit düzeyinin değerlendirilmesi'dir. Bu araştırmanın amacı, reproduktif çağıdaki (15-49) kadınların serum folik asit düzeylerini araştırmaktır ve eksikliği olmayan kadınlarda rutin folik asit uygulaması gerekliliği konusunda yorum yapabilmektir. Bu araştırmada sizin kan testinizden serum folik asit düzeyinize bakılıp eksiklik olup olmadığı araştırılacaktır. Bu araştırmada yer almanız öngörülen süre 9 ay olup, araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 300'dür. 300 gönüllüye ulaşmak için gereken ortalama süre 9 aydır.

Bu araştırma ile ilgili olarak araştırmacının önerilerine uyma sizin sorumluluklarıdır. Bu araştırmada sizin için kan alma yerinde morarma,kızarma gibi minimal riskler ve rahatsızlıklar söz konusu olabilir; ancak sizin için beklenen yararlar folik asit düzeyinizde eksiklik olup olmadığı öğrenmektir. Eğer serum folik asit düzeyinizde eksiklik varsa iç hastalıkları bölümüne yönlendirileceksiniz.

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Dr. Ebru Kaynar Varlık tarafından karşılanacaktır. Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 05422774461 no.lu telefondan Dr Ebru Kaynar Varlık'a başvurabilirsiniz.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı olduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma bir kurum veya kuruluş tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklilerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmamanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmacının izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanıdı. Bu koşullar altında,bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyorum ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Açıklamaları yapan araştırmacının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:
Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasisinin, Adı-Soyadı: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:	Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının, Adı-Soyadı: Görevi: Adresi: Tel.-Faks: Tarih ve İmza:

* Bu örnek form araştırmacılar fikir vermek için formda bulunması gereken asgari bilgiler verilerek hazırlanmıştır, gerektiğinde eklemeler yapılmalıdır. İstendiğinde Etik Kurul sekreterliğinden ya da Tıp Fakültesi web sayfasından temin edilerek ve üzerinde gerekli düzenlemeler yapılmak suretiyle kullanılabilir (örn. bu paragraf, metindeki noktalı kısımlar ve parantezler çıkarılmalı ve uygun şekilde düzenlenmelidir). Gönüllünün beyan ve imzası, bilgilendirme metninin devamı şeklinde olmalıdır, keskinlikle aynı sayfalarda olmalıdır. Güncelleme tarihi 28.11.2013