

T. C.

Sağlık Bakanlığı

Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

şef: Prof.Dr. Asiye NUHOĞLU

**DOĞUM AĞIRLIĞI İLE KORD KANI VE  
ANNE KANI VİTAMİN B12 VE FOLİK ASİT  
DÜZEYLERİNİN İLİşKİSİ**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr. Bayram Ali DORUM**

**İstanbul - 2009**

## ÖNSÖZ

Hastanemizde gerekli olan eğitim ve uygun çalışma ortamını sağlayan başhekimimiz

Sn. Doç. Dr.Ahmet Akçakaya'ya,

Uzmanlık eğitimim süresi boyunca her zaman bilgi ve deneyimlerini paylaşarak iyi bir hekim olmam için üstün gayretler sarf eden klinik şefimiz Sn. Prof. Dr. Asiye Nuhoğlu'na tüm bilgi ve deneyimlerinden faydalanma imkanı bulduğum şef muavinimiz Uz. Dr. Fügen Pekün ve başasistanımız Uz. Dr. Emine Türkkan'a ve eğitimim boyunca yardımlarını, bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Uz. Dr. Yeşim Acar ve kliniğimizin diğer uzmanlarına sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince gece gündüz beraber mesai yaptığımız başta Dr. İbrahim Şifleler, Dr Hilal Kurnaz, Dr Yekta Canbak ve Dr Fatma Demir olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin özveri ile çalışan tüm hemşire ve personeline teşekkürü bir borç bilirim.

Eğitimim boyunca, öncesinde ve sonrasında daima yanımda olan,sevgi ve desteğini hiç eksik etmeyen sevgili eşim Sevil'e, enerjisiyle beni daima zinde tutan kızım Zeynep'e ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Bayram Ali DORUM

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

|                                     |    |
|-------------------------------------|----|
| GİRİŞ VE AMAÇ.....                  | 3  |
| GENEL BİLGİLER .....                | 5  |
| I. İNTRAUTERİN BÜYÜME KISITLILIĞI   | 5  |
| II. DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLI BEBEKLER  | 7  |
| III. İNTRAUTERİN DÖNEMDE VİTAMİNLER | 17 |
| IV. VİTAMİN B12                     | 23 |
| V. FOLAT                            | 29 |
| MATERYAL VE METOD.....              | 36 |
| BULGULAR.....                       | 39 |
| TARTIŞMA .....                      | 56 |
| SONUÇ .....                         | 62 |
| KAYNAKLAR.....                      | 64 |

## GİRİŞ VE AMAÇ

Neonatal dönem, anne ve bebek için yaşamın büyük fizyolojik değişikliklerinin meydana geldiği zorlu bir dönemdir. Düşük doğum ağırlığı, bebek ölümlerinin çoğunun da görüldüğü bu dönemde, neonatal mortalitenin en sık sebeplerindedir. Diğerleri ölümcül konjenital anomaliler ve özellikle yardımcı üreme tekniklerindeki gelişmeye paralel artış gösteren preterm doğumlardır. Düşük ağırlıklı ve preterm doğumların önlenmesi, hayatı tehdit eden anomalilerin prenatal tanısı, erken tedavisi ve doğum eylemi sırasında meydana gelebilecek komplikasyonların zamanında etkin müdahale ile önlenmesi yada tedavi edilmesi neonatal mortalite oranlarını azaltmaktadır (1,2,3).

Düşük doğum ağırlığı, erken doğum veya intrauterin gelişme geriliğinin bir sonucudur. Düşük doğum ağırlığı; fetal, plasental veya maternal nedenlerle ortaya çıkabilmektedir. Maternal nedenlerden biri de annenin gebelik öncesi ve gebelik boyunca devam eden malnutrisyonudur (4).

Gebelikte malnutrisyon ve vitamin eksikliği nöral tüp defektleri, plasenta ve fetüs anomalileri, düşük doğum ağırlığı ve erken doğum ile sonuçlanmaktadır. Vitamin ve minerallerin yeterli miktarlarda alınmasının fetusun ve annenin sağlığı üzerine olumlu etkileri bilinmektedir. Bununla birlikte gebelikte artan vitamin gereksinimi uygun kalorili ve protein içerikli diyetlerle ve multivitamin replasmanı ile dahi tam olarak sağlanamayabilir. Çünkü gebelikte vitaminlerin serum düzeyleri konusunda bir fikir birliği oluşmamış olup, gebe olmayan kadınlar için saptanmış olan normal seviyeler, gebe kadınlar için uygun olmayabilir. Gebelik ilerledikçe maternal vitamin düzeyleri düşer, ortaya çıkan bu hipovitaminemi gebe olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında normal kabul edilebilmektedir (1,2,5).

Vitamin B12 ve folat, DNA ve RNA metabolizmasında rolü olan, hücre bölünmesi ve büyümesi için gerekli esansiyel vitaminlerdir. Tüm bu etkileri göz önüne alınarak, gebelikte eksikliklerinin düşük ağırlıklı doğuma neden olabileceği yönünde çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Maternal folat ve vitamin B12 düzeyleri ile

doğum kilosu arasındaki ilişki olduğu ve eksikliklerinin düşük doğum ağırlığına yol açtığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir (6,7,8).

Bu çalışmada; vitamin B12 ve/veya folat eksikliğinin düşük doğum ağırlıklı bebeklere sebep olabileceği hipotezinden yola çıkarak, aynı sosyoekonomik çevreden gebe kadınlardan, zamanında doğan bebeklerin doğum ağırlıkları üzerine, anne ve kord kanı vitamin B12 ve folat düzeylerinin etkisinin saptanması amaçlanmıştır.



## GENEL BİLGİLER

### I. İNTRAUTERİN BÜYÜME KISITLILIĞI

İntaruterin dönem büyüme ve gelişmenin en hızlı olduğu dönemdir. 0,1 mm.lik bir hücre olarak başlayan embriyonun, yenidoğan bir bebek haline gelinceye kadar uzunluğu 5000 kat, yüzey alanı 61 milyon kat, ağırlığı ise 6 milyar kat artar. Bölünen ilk hücreden 200'den fazla hücre tipi ortaya çıkar. Fetal büyüme, sürekli aynı hızda olmaz ve gebelik boyunca farklıdır. Orantısal olarak büyüme, ilk dönemlerde daha fazla iken, gebeliğin geç dönemlerinde mutlak anlamda boy büyümesi ve tartı alımı daha fazla olur. İntrauterin dönemde fetusta sırasıyla doku ve organ büyümesi, farklılaşması ve maturasyonu meydana gelir. Bu gelişim aşamaları, fetusun genetik potansiyelinden olduğu kadar, annenin çevresinden, beslenmesinden ve uteroplasental fonksiyonlardan etkilenir. Fetal büyümede, tiroid hormonları, adrenal hormonlar, prolaktin ve büyüme hormonunun etkisi hemen hemen hiç yoktur. Buna karşılık insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) fetal büyümede önemli rol oynarlar. Fetal büyümeyi değerlendirmek için çeşitli grafikler kullanılır. Bölgesel ve genetik farklılıklardan dolayı, her toplumun kendine ait fetal büyüme eğrilerinin kullanılması daha doğrudur (1,9,10).

Gebelik yaşlarına göre küçük fetusları tanımlamak için çeşitli terimler kullanılmaktadır. Bunlar arasında; “düşük doğum ağırlıklı”, “gestasyonel yaşına göre küçük”, “fetal gelişme geriliği”, “intrauterin gelişme geriliği” gibi birbirinden farklı durumları ifade edebilen terimler sayılabilir. Terminolojideki bu karmaşa, bir bakıma fetal büyüme kısıtlılığının tanısının konmasında ki zorlukları ortaya koyar. “Düşük doğum ağırlığı”, gestasyonel yaştan bağımsız olarak 2500 gramın altında doğan bebekleri tanımlar. “Gestasyonel yaşına göre küçük”, ifadesi gebelik yaşına göre 10. persentilin altında doğan bebekler için kullanılır. İntrauterin olarak yeterli büyüme potansiyeline sahip olamayan ve bu nedenle morbidite ve mortalite riski artmış fetuslar için uygun terim ise “intrauterin büyüme kısıtlılığı = intrauterin growth restriction (İUGR)”dır. Aynı durumu ifade eden “intrauterin gelişme geriliği (IUGG) = intrauterin growth retardation” veya “fetal gelişme geriliği” terimleri

“gerilik” kelimesinin çekilebileceği değişik anlamlardan dolayı, yanlış anlamalara yol açabileceğinden özellikle ebeveynlere bilgi verilirken tercih edilen ifade tarzları olmamalıdır. İUGG ve intrauterin büyüme kısıtlılığı terimleri aynı anlamda birbirinin yerine kullanılabilir (1,2).

İntrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK), preterm doğumla birlikte perinatal mortalitenin en önemli sebeplerinden biridir. Tüm doğumlar içinde düşük doğum ağırlıklı bebeklerin oranı % 7-10 civarında olduğu halde, neonatal ölümlerin %50’si bu bebekler arasından çıkmaktadır. Normal ağırlıkta doğanlara göre perinatal mortalite 6-10 kez daha fazladır ve ayrıca fetal ölümler ve intrapartum asfiksi de en çok büyüme kısıtlılığı olan fetuslarda görülmektedir (11).

İUBK’nın başlıca 3 sebebi vardır;

1. Fetus kromozomal veya genetik hastalık, perinatal enfeksiyon, konjenital anomali nedeniyle hastadır veya
2. Fetusun beslenmesi maternal malnutriyon, uteroplental yetmezlik sebebiyle,yetersizdir ya da,
3. Fetus konstitusyonel olarak annesine benzemektedir.

İlk iki durumda perinatal mortalite ve morbidite riski artmıştır. Konstitusyonel gerilikte ise patolojik bir neden yoktur. Irk, coğrafi şartlar ve en önemlisi anne ve babanın vücut yapısı önemlidir.

İntrauterin büyüme kısıtlılığı (İUBK) tanısı ultrasonografi ile fetal ölçülerin o gebelik haftasına uyan persentillerin altında saptanması ile konur. Rutin kullanılan ölçütler karın çevresi, kafa çevresi, femur boyu ölçümüdür. Fetal büyüklük ve ağırlığı belirlemek için en iyi tek ultrasonografik ölçüm, karın çevresidir ve İUBK olan fetusların saptanmasında kritik öneme sahiptir. Olası fetal büyüme kısıtlılığı olgularında gelişim hızını tahmin etmek için fetusun seri ultrason ölçümleri kullanılmaktadır (12,13).

Birçok değişik yöntem ve yaklaşım kullanıldığı halde gelişme geriliği olan fetusların prenatal yönetimi hakkında fikir uyuşmazlıkları ve farklılıklar mevcuttur.

Doğumdan önce tanı konulan vakalarda istirahat ve eğer varsa sigara içiminin kesilmesi en basit tedbirlerdir. Hipertansiyon ve preeklampsi gibi patolojik durumlar da tedavi edilmelidir. Eğer çok ileri derecede gelişme geriliği söz konusu ise kromozomal analiz için amniosentez düşünülmelidir (12,14,15).

Kronik hipoksiye yönelik fetal tedaviyi amaçlayan birçok fikir ve girişim olmasına rağmen günümüzde tek gerçekçi müdahale riske sahip preterm fetusun doğurtulmasıdır. Doppler bulguları normal ise nonstres test (NST) ve biyofizik profil (BP) ile izlenerek 36. gebelik haftasında doğurtulmalıdır. Tercih edilmesi gereken doğum şekli indüksiyonla normal doğumdur. Ancak uteroplasental dolaşımı sınırdan rezerve sahip olduğundan fetusun travmayı kaldıramama olasılığı yüksektir. Bu yüzden sezeryan olasılığı fazladır ve bir endikasyon varsa geciktirilmemelidir (11,14).

## II. DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL BEBEKLER

Doğum ağırlığı gebelik haftasına göre 10. percentilin altında olan bebekler “*gestasyon yaşına göre küçük bebekler*” (Small for Gestational Age - SGA) olarak adlandırılır. İntrauterin büyüme geriliği ile ilgili istatistikî çalışmalarda gebelik haftasına göre doğum ağırlığı 10. percentilin, 3. percentilin veya -2 standart sapma (SD)’nin altı SGA olarak tanımlanabilmektedir. Bununla birlikte -2 SD sıklıkla %2,5 düzeyine karşılık geldiğinden 10. percentilin altı SGA olarak alındığında tanımlama sınırları içine giren bebeklerin büyük kısmı diğer sınıflamada SGA olmayacaktır. Örneğin sıklıkla kullanılan Lubchenko ve arkadaşlarının büyüme eğrilerinde doğum ağırlığı gebelik haftasında göre 10. percentilin altındaki bebekler SGA olarak tanımlanmaktadır. Sonuç olarak SGA terimi sıklıkla 10. percentilin altında olan yenidoğanlar için kullanılmakta iken İUBK genellikle 3. percentilin altındaki bebekleri tanımlama da kullanılır. Dolayısıyla, bütün İUBK olan bebekler SGA olmasına rağmen, bütün SGA bebekler İUBK olarak kabul edilmezler (2,10,11).

Tüm düşük ağırlıklı bebeklerin 1/3’ü SGA’ dır ve gelişmekte olan ülkelerde SGA oranı artmaktadır. SGA olmayan preterm bebeklerde neonatal mortalite hızı yüksek olmasına karşın SGA bebeklerde fetal ölüm hızı artmıştır. Ölümünün en sık

sebebi asfiksi olup yaşıyan SGA bebeklerde gerek yenidoğan dönemi ile ilgili, gerekse daha sonra pek çok problem olmaktadır. SGA bebeklerde ektrauterin büyüme hızları yavaş olmakta ve büyümei yakalama intrauterin sebebe göre değişmektedir. Nörolojik ve fiziki gelişimleri geri kalabilmektedir (4,10,16,17).

Fetal büyüme geriliğinin erken tanısı için pek çok metod önerilir. Maternal anamnez, ultrasonografi (USG) ile fetal büyüklük, uteroplasental veya fetal kan akımının ölçülmesi ile tanı konabilir. Maternal renovasküler hastalık, multipl gebelik veya daha önceden SGA bebek doğurma hikayesi tanıda yardımcı olabilir. Bazı fetuslar genetik olarak tayin edilen maternal faktörlerden dolayı küçüktür. Kendileri de SGA olarak doğmuş olan annelerin SGA bebek doğurma oranı yüksektir (12,13).

Sigara, alkol veya madde (kokain, eroin, marihuana) kullanımı SGA doğuma neden olan maternal faktörlerdendir. Bunlar arasında sigara içimi en sık sebeptir. Sigaranın bebeğe etkileri anne yaşının artması ile artar. Annenin sigara içimi, karbon monoksit ile hemoglobinin bağlanması, nikotinin vasküler etkileri, plasental kan akımının azalması ve uteroplasental damarların gelişiminin inhibisyonu nedeniyle fetal hipoksiye yol açarak veya direk fetal toksik etkilerden dolayı İUBG'ne sebep olmaktadır (18).

Fetal veya umblikal damarların doppler çalışmaları ile elde edilen bulgular büyüme geriliğinin önceden belirlenebilme ihtimalini artırır. Artmış sistolik/diyastolik oranlar, diastolik çentiğin yokluğu ve kan akım hızında azalma SGA fetuslarda sık rastlanan bulgulardır (12,14).

Fetal büyümede önemli rolü olan insülin ve IGF-1 düzeyi düşük bebeklerde fetal büyümede kısıtlılık olmaktadır.

SGA tanısının konulmasında en önemli faktör olan gebelik yaşının tayininde, son adet tarihi bilinmediği takdirde, 2. trimester USG, Dubowitz veya Ballard skorlamasından daha güvenilir kabul edilmektedir (2).

Fetal büyümenin kısıtlanmasına yol açan faktörlerin bilinmesi intrauterin büyüme geriliğinin tanımlanmasını ve tedavisini kolaylaştıracaktır. İUBG olan bebeğin büyüme paterni de büyüme geriliğine neden olan sebepleri yansıtır.

Fetal büyüme gebeliğin erken dönemlerinde etkilenmişse proporsiyonel (simetrik), geç dönemde etkilenmişse disproporsiyonel (asimetrik) büyüme geriliği ile sonuçlanır. Proporsiyonel ve disproporsiyonel büyüme geriliği olarak kullanılan terminoloji azalmış büyüme potansiyeli olan yenidoğanları, fetal malnutrisyondan dolayı büyüme kısıtlılığı olan yenidoğanlardan ayırt etmede kullanılır (2,13,16,19).

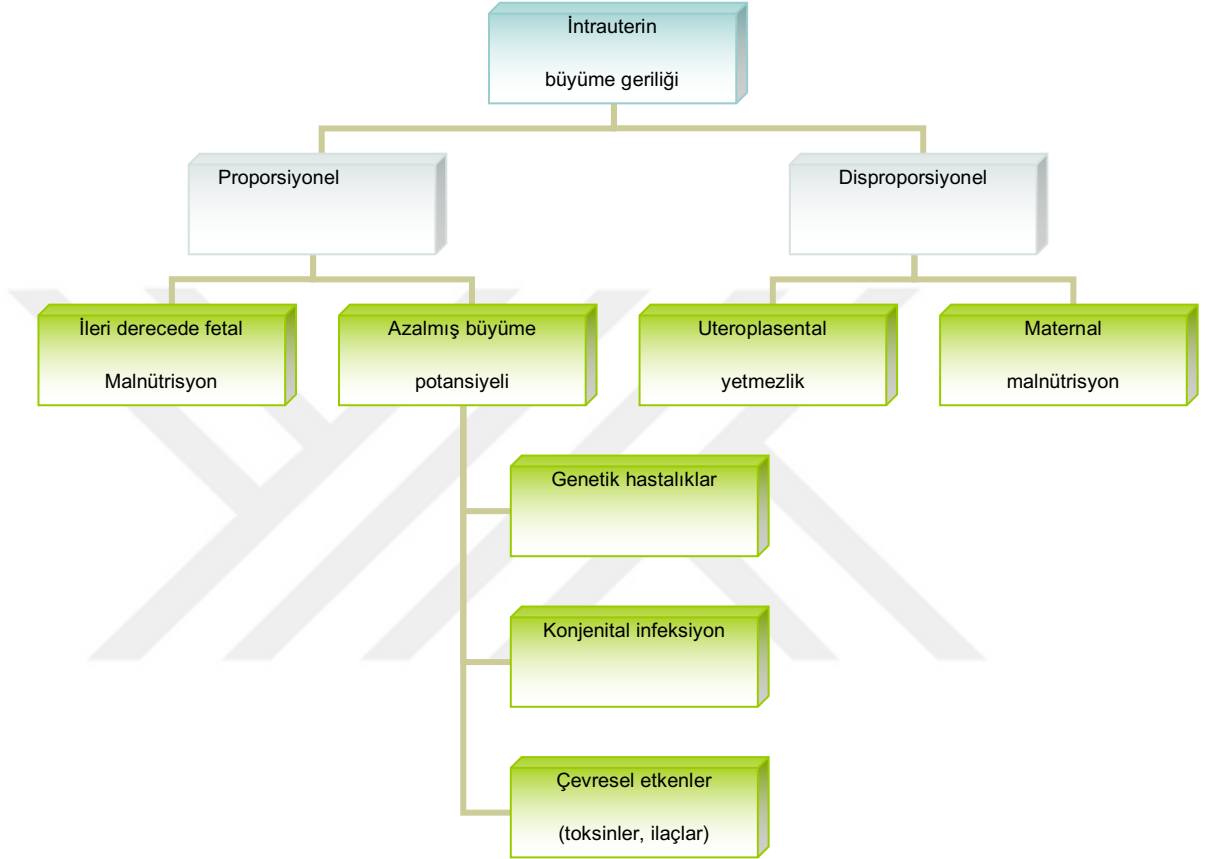
*Proporsiyonel (simetrik) SGA:* Kromozomal anomaliler, konjenital enfeksiyonlar veya çevresel toksinlerden dolayı azalmış büyüme potansiyeli olan yenidoğanlar proporsiyonel veya simetrik vücut oranlarına sahiptir. Baş çevresi, boy ve ağırlık genel olarak aynı persentillerdedir veya baş çevresi mikrosefalideki gibi vücutta oranla nispeten küçüktür. Azalmış büyüme potansiyeli olan yenidoğanlar majör malformasyonlar veya konjenital enfeksiyonlar yönünden büyük riske sahiptir ve sıklıkla gebeliğin ilk yarısında etkilenmişlerdir. Bu bebeklerde postnatal büyüme uygun beslenmeye rağmen geri kalmaya devam edebilir.

*Disproporsiyonel (asimetrik) SGA:* fetal malnütrisyonlu yenidoğanlarda boy ve baş çevresine oranla, ağırlık azalmıştır. Bu bebeklerin boy ve baş çevresi beklenen persentillere yakın olup asimetrik SGA olarak tanımlanırlar. Büyüme geriliği 24. haftadan sonra ortaya çıkmıştır. Seri kıvrımın kalınlığında azalma önemli bir bulgudur. Fetal malnutrisyona bağlı büyüme geriliklerinde postnatal dönemde uygun beslenme sağlanırsa hızlı bir büyüme olabilir

### **Fetal malnutrisyon**

Anne beslenmesi ile fetal malnütrisyon arasındaki bağlantı bir çok faktörden etkilenir. Annenin metabolik ve endokrin durumu, uterus kan akımı ve fetusun metabolik ve endokrin durumu, malnutrisyonda etkili faktörlerdir. Annenin beslenmesinde çok büyük değişiklikler olsa bile, zincirin diğer halkalarının normal işlediği bir ortamda, fetal malnütrisyon çok az olabilir veya hiç ortaya çıkmayabilir. Diğer yandan, uterus kan akımının veya plasental metabolizmanın bozulduğu

durumlarda, annenin beslenmesinde herhangi bir değişiklik olmamasına rağmen, fetusun beslenmesi anlamlı derecede bozulabilir (1,12,17).



Şekil 1.İntrauterin büyüme geriliği nedenleri

Maternal malnutrisyondan başka faktörler de fetal malnutrisyona yol açabilir. Bunlar arasında annenin besin depolarının yetersiz olması, uterus kan akımı bozuklukları sayılabilir. Fetusun besin ihtiyacının sunumdan fazla olduğu durumlarda da fetal malnütrisyon ortaya çıkar. Annenin gebelikteki diyetinin fetal ağırlık üzerine etkisi bilinmekle beraber, gebelik öncesi annenin kilosunun da çok önemli bir parametre olduğu bilinmelidir.

## SGA bebeklerin doğumu

SGA bebekler için en önemli risklerden biri olan doğum asfiksisi, doğum odasında hızlı resusitatif girişimlerle önlenmeye çalışılmalıdır. Eğer SGA bebek preterm ise ve özellikle 1000 gr altında ise mortalite %20'ye yakındır. Disproporsiyonel IUGG olan bebeklerde hızlanmış akciğer maturasyonundan dolayı respiratuar stres sendromu (RDS) nadir bir sorundur. Doğum odasında sıcak bir çevrede minimum ısı kaybı sağlanarak yenidoğanın optimum fizyolojik adaptasyonu sağlanmalıdır. Çünkü SGA bebek nispeten büyük vücut yüzeyine sahip olduğundan ve subkutan yağ dokusu az olup kahverengi yağ dokusu kaybından dolayı, ısı üretimi yetersiz olacağından termoregülasyonun sağlanması için kurutulmalı ve radyant ısıtıcı altına konulmalıdır.

Doğum odasında tüm bebekler için yapılması gereken uygulamalardan sonra, tartı, boy ve baş çevresi ölçümleri yapılarak standart büyüme eğrileri ile mukayese edilir. Böylece simetrik veya asimetric İUBG ayırımı yapılır. Ponderal indeks formülü ile boya göre azalmış ağırlık belirlenerek simetrik veya asimetric SGA tanısı konulabilir. Asimetric büyüme geriliğinde 2,3'ün altındadır (14).

**Ponderal indeks:**  $\text{ağırlık(gram)} \times 100 / \text{boy (cm)}^3$

SGA bebeklerde gestasyonel yaş dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. SGA bebeğin gestasyonel yaş değerlendirilmesi sadece fizik kriterlere bakıldığında hatalı olabilir. Östriol sentezinin azalması sebebiyle ve fetal distress esnasında deri perfüzyonunun bozulmasında dolayı verniks kazeosa üretimi azalmıştır. Bu koruyucu örtünün olmadığı durumlarda deri sürekli amniotik sıvının etkisinde kalır ve doğumdan sonra deskuamasyona başlar. Avuç içi çizgileri bu etki ile daha matür görünürler. Meme dokusu oluşumu periferik kan akımı ve östrodiol düzeylerine bağlı olduğundan SGA bebeklerde meme dokusu oluşumu geri kalmıştır. Labiaları örten perineal yağ dokusu olmadığından dolayı kız bebeklerin dış genitali daha immatür görünümündedir. Kulak kıkırdağının gelişimi geridir. Bütün bu faktörlerden dolayı sadece fiziki kriterler ile SGA bebekte gebelik yaşı tayini uygun olmayabilir (19,20).

Gestasyonel yaş değerlendirilmesinde sıklıkla Dubowitz tarafından geliştirilen kriterler kullanılmakta olup +2 veya -2 hafta hata yapma şansı vardır. Bu değerlendirme yaşamın ilk 6 saati içinde yapılmalıdır. Fetal malnutrisyondan dolayı intrauterin büyüme geriliği olan yenidoğanlar disproporsiyoneldir. Baş ve boy genellikle ağırlığa göre daha yüksek persentildedir. Bu bebeklerde subkutan yağ dokusu da azdır. Ayrıca uyarılabilir görünümde olduklarından aynı ağırlıktaki preterm bebeğe göre Dubowitz skorları daha yüksek olacaktır (19).

İUGG olan bebeklerde önemli bir muayene de konjenital enfeksiyonlar veya anomalilerin aranmasıdır. Muayenede plasentanın ağırlığı ve yapısı, yapısal veya vasküler anomalileri olup olmadığı gözlenmelidir. SGA bebeğin plasentasında mikroskopik infarktlar, hemanjomlar, aberran yerleşimli kordon, tek umbilikal arter, umbilikal vasküler tromboz gibi direk olarak fetal büyümeyi bozan bir çok anatomik anormallik tanımlanmıştır.

*Hipoglisemi:* SGA bebekte hipoglisemi erken postnatal dönemde en sık rastlanan sorundur. Hipotermi, oksijen ve glikoz gereksinimini artıracığından hipogliseminin önlenmesinde ilk tedbir bebeğin ısısının muhafazasıdır. Nutrisyonel olarak büyüme geriliği olan bebeklerde hipervizkosite ve hipoglisemi en sık karşılaşılan sorunlar olmasına karşın konjenital enfeksiyon, genetik hastalıklar ve çevresel toksinlerden dolayı gelişen İUGG'de bu komplikasyonlar nadirdir.

#### SGA bebeklerde hipoglisemi etiolojisinde:

- Karaciğer glikojen depolarının azlığı
- Karaciğer enzimlerinin etkisinin başlamasının yavaş olmasından dolayı glukoneogenezin yetersiz olması
- Rölatif hiperinsülinemi
- Azalmış katekolamin sekresyonu
- Polistemi ve soğuk stresten dolayı glikozun periferik kullanımının artması gibi faktörler rol oynar.

Semptomatik hipoglisemi beyin hasarına yol açabileceğinden bütün SGA bebeklerde ilk 30 dakikada dextrostik ile kan şekeri tayin edilmelidir. Hipogliseminin önlenmesi için en iyi tedbir erken beslenmedir

SGA bebeklerde yenidoğanın geçici diyabeti olabilir. Genellikle ketonemi ile birlikte değildir ve çok yüksek kan şekeri değerleri tespit edilir. Erken müdahale ile sonuçlar yüz güldürücüdür (2,21,22).

*Hipervizkosite:* Polisteminin semptomları olarak, solunum sıkıntısı, pleatöre, kalp yetersizliği, iritabilite ve konvülziyon gibi bulgular kabul edilir. SGA fetusta hipoksiye bağı eritropoetin düzeyindeki yükseklikten dolayı polistemi gelişmekte olup bazı vakalarda parsiyel exchange transfüzyon tedavisi gerekebilir. Aseptomatik polistemik bebeklerde parsiyel exchange transfüzyon tedavisi halen tartışılmakta olup, parsiyel exchange transfüzyon tedavisi yapılanlarda daha az nörolojik sorun bildirilmektedir (16,17).

### **SGA bebeklerde beslenme**

SGA bebeklerde büyüme geriliği riski postnatal da devam ettiğinden beslenme gereksinimleri tam olarak karşılanmalıdır. Birinci yaşta büyümeyi yakalamak çok önemlidir.

SGA bebeklerin enerji metabolizması AGA bebeklerden farklılıklar gösterir. Yüksek enerji tüketimi ve azalmış hepatik glikojen depoları nedeniyle hipoglisemi riski yüksektir. Serbest yağ asitleri ve trigliseridlerin utilizasyonu azalmıştır. Açlık plazma serbest yağ asitleri düzeyleri AGA bebeklerden düşüktür. SGA bebeklerin enerji gereksinimi AGA bebeklerden daha fazladır. Bunu sebebi olarak aşağıdaki nedenler gösterilebilir:

- Büyümeyi yakalamak için metabolik hızları yüksektir,
- Gastrointestinal emilim fonksiyonu ve ekzokrin pankreas fonksiyonlarının yetersizliği nedeniyle yüksek enerji kayıpları vardır,
- İstirahatte tüketilen bazal enerileri yüksektir.

SGA bebeklerde protein depoları da azalmıştır. Kas kitlesi ve protein konsantrasyonları düşüktür. Protein sentez ve yıkımı aynı haftadaki AGA bebeklere oranlara %26 daha fazladır. Üriner azot ekskresyonu artmıştır. Lineer büyüme ve intrauterin eksik kalan kas kitlesinin tamamlanması için daha fazla proteine ihtiyaçları vardır. Anne sütünde erken laktasyon döneminde protein miktarı yüksek olup SGA bebekler daha az volüm ile beslendiklerinden dolayı laktasyonun başlangıcındaki süt ile protein ihtiyacı karşılanabilir. Doğumdan sonraki ilk haftalarda preterm bebeklerin annelerinin sütleri, miadında doğum yapan annelerin sütlerine göre daha fazla azot içerir (2,16).

Anne sütü ile beslenen term SGA bebeklerde büyümeyi yakalama oranı standart formül süt ile beslenenlere göre daha yüksektir. Baş çevresi büyüme hızı özellikle erken dönemde anne sütü ile beslenen bebeklerde daha iyidir. Anne sütünün içerdiği büyüme faktörleri, çeşitli hormonlar ( tiroksin, TSH, TRH) ve nükleotidler büyümeyi yakalamada önemlidir. Nükleotidler gastrointestinal sistemde trofik etkilere sahiptir.

Anne sütü ile beslenen grupta baş çevresinde, erken dönemde hızlı büyüme, beyin büyümesindeki hızı yansıtır. Anne sütünde SGA bebeklerin beslenmesi için gerekli olan, beyin ve eritrosit membranındaki fosfolipidlerin komponentleri olan, uzun zincirli çoklu doymamış yağ asitleri (LCP) mevcuttur, fakat standart formül sütlerde yoktur. Anne sütündeki oligosakkaritlerin yapısı spesifik bakteriyel antijen reseptörlerini taklit ettiğinden bebeğin konak defansında önemlidir. Konak mukozasına bakteri invazyonunu önleyerek koruyucu rol alırlar. Anne sütünün yağ ve protein içeriği laktasyonun başlangıcında sırasıyla %42 ve %12, laktasyonun sonunda ise %55 ve %9'dur. Ca, P, Na ve K düzeylerinde fark yoktur.

SGA bebeklerin % 50'den fazlasında demir depoları yetersizdir ve kordon kanı ferritin düzeyleri 5. persentilin altındadır. Uteroplasental yetersizlik ve azalmış plasental demir transferinden dolayı yetersiz demir depoları nedeniyle büyümeyi yakalama esnasında demir eksikliği sıktır. Term bebeklerde ekzojen demir gereksinimi 4. aya kadar düşüktür fakat SGA bebeklerde eritropoez postnatal 2.

aydan sonra demir alımına bağlıdır. Serum ferritin düzeyleri yenidoğan döneminde değerlendirilerek diyetle demir ilavesi yapılmalıdır.

Plasental kan akımının azalmasından dolayı kalsiyum depoları da yetersizdir. Uteroplakental kan akımında bozulma ile birlikte 1,25 OH vitamin D'nin fetal, plasental üretimi azalmıştır. Kemik mineral içeriği ve osteoblastik aktiviteyi gösteren serum osteokalsin düzeyleri düşüktür. Anne sütündeki Ca ve P içeriği düşük doğum tartılı bebeklerin ihtiyacını karşılayamaz. Kemikte mineralizasyonun sağlanması ve hızlı büyüme için 150-180 mg/kg/gün kalsiyum verilmelidir.

Protein ve sodyum miktarı preterm doğumlarda birinci haftadan sonra, miadında doğumlarda ise ilk günden itibaren yetersizdir. Özellikle preterm doğumlardan sonra ilerleyen günlerde anne sütünün sodyum içeriği azaldığından preterm SGA bebeklerde hiponatremi siktir.

Anne sütü ile beslenen SGA bebeklerde yetersiz Ca, P, protein, çinko ve bakır düzeylerinden dolayı özel olarak hazırlanmış ticari formüllerin ilavesi yapılabilir. Özellikle preterm SGA bebeklerde hastanede yattığı sürede intrauterin mineral geçişi hızına uygun Ca ve P desteği sağlanmalıdır. Hastaneden çıktıktan sonra destek yapılmaz ise kemik mineralizasyon hızı formül süt ile beslenen bebeklerdekinin altında kalacaktır. Doğum ağırlığı 2000 gr altında ve gebelik yaşı 35 haftadan az olan bebeklerin tümüne zenginleştirilmiş anne sütü önerilmektedir. Bebek 100 ml/kg/gün beslenmeyi tolere ettikten sonra zenginleştirmeye başlanır.

SGA bebeklerin annelerinin sütü özellikle postpartum ilk birkaç günde yüksek protein ve Ig A içerir. Özellikle mukozal immün sistemlerinin gelişimi yetersiz olduğundan anne sütü kullanımını SGA bebeklerde faydalıdır.

### **SGA bebeklerin yenidoğan dönemi sonrası sorunları ve takibi**

DDA fetuslar arasında en kötü perinatal prognoz, yetersiz plasental fonksiyon nedeniyle fetal büyüme kısıtlılığı (FBK) bulunan fetuslar arasından çıkar. Normal plasental fonksiyonlu olan ve sadece konstitusyonel küçük saptanan fetuslar

genellikle iyi prognoza sahiptir. FBK'yı değerlendirirken, "plasental disfonksiyona bağlı" ve yüksek riskli fetusları belirlemeye odaklanmalıdır.

SGA bebeklerin uzun dönemde nörolojik davranış kusurları riski artmaktadır. Bununla birlikte bu bebeklerin çoğunda majör sorunlar görülmemektedir. Erken fetal hayatta genetik, infeksiyöz veya diğer teratojen etkilerden dolayı gerek tartı, gerekse boy kısalığı olan simetrik SGA bebekte prognoz, tartısı düşük fakat boy uzunluğu normal olan asimetrik SGA grubuna göre daha kötüdür (19).

SGA bebekler perinatal komplikasyonlara hassas olduklarından perinatal asfiksi, mekonyum aspirasyonu, hipotermi, polistemi ve hipoglisemi gibi perinatal komplikasyonlar önlenmeye çalışılmalıdır. Perinatal asfiksi bu bebekler de bazen tek başına nörolojik sekel sebebi olabilir (17).

Miadında SGA bebeklerde zeka seviyesi genellikle normaldir. Fakat okulda uyum problemleri ve öğrenme güçlüğü olabilir. Majör kromozomal anomalileri olan SGA bebeklerde (trizomi 18, 13 gibi) ciddi nörolojik kusurlar vardır ve sıklıkla erken dönemde kaybedilirler. Konjenital rubella enfeksiyonu olan SGA bebeklerin %75'inde zihinsel özür vardır. İşitme kaybı ve körlük sık rastlanan sekellerdir. Konjenital CMV enfeksiyonu olan SGA bebeklerde minör sekeller gözlenmekte olup bazen de sekelsiz olarak yaşarlar.

SGA bebeklerde ani bebek ölümleri sıklığı fazladır. Prenatal dönemde aortik diastolik akım kaybı saptanan SGA bebeklerde nekrotizan enterokolit riski artmıştır (23,24,25).

Dikkatli fetal ve yenidoğan dönemi bakımı uygulanırsa SGA bebeklerdeki komplikasyonlar ve uzun dönemdeki sekeler azalacaktır. Yenidoğan döneminde önlenemeyen sorunlar uzun dönemde nörolojik sekellere neden olabilir.

### III. İNTRAUTERİN DÖNEMDE VİTAMİNLER

Genel olarak yağda çözünen vitaminler suda çözünenlere göre plasentayı daha kolay geçerler. Vitaminlerin ve minerallerin plasentayı geçişi diğer tüm besinsel maddeler gibi kimyasal ve fiziksel birçok mekanizmayı içerir. Bu transport için temel iki mekanizma "aktif transport" ve "basit difüzyon"dur. Basit difüzyonda geçiş konsantrasyon gradiyentine göre olur. Fetal kompartımana geçen maternal madde miktarı, maternal kompartımandaki madde konsantrasyonu ve maddenin elektrokimyasal özellikleri ile doğru orantılıdır. Fetal konsantrasyonlar, maternal konsantrasyondan genelde daha düşüktür. Basit difüzyonda rol oynayan faktörler; yağda çözünürlük, maddenin moleküler ağırlığı, membranların kalınlığı ve plasental membranın yüzey alanı ile membranın kimyasal pozisyonudur. Bu mekanizmayı kullanarak geçen maddeler yağda eriyen vitaminleri içerir. Yağda eriyen A, D, E ve K vitaminleri karaciğerde depolanır ve ihtiyaç halinde kullanılır. Klinikte yağda eriyen vitamin eksiklikleri nadirdir. Aktif transportta, anneden fetüse transfer edilen maddeler, fetüste daha yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir, basit difüzyonda bu beklenmez. Aktif transportla plasentadan geçen vitaminler ve mineraller içinde suda eriyen vitaminler, kalsiyum, magnezyum ve demir gibi bazı iyonlar bulunur (26,27,28).

Vitamin eksikliği olan gebeler vitamin düzeyleri azalmış bebekler doğururlar. Bu durum yenidoğanın metabolik aktivitesine zarar verir. Vitamin düzeyinin azalması gebelik sırasında gelişen hemodilüsyona sekonder olmaz. Hemodilüsyon vitamin konsantrasyonunda büyük değişiklikler yapmaz. Serumdaki vitaminler serum proteinlerine bağlanırlar. Vitamin konsantrasyonundaki sapmalar, hemodilüsyondan değil, mevcut vitamin miktarıyla ilişkilidir. Bu durum, metaller, vitamin A, C ve total karoten için de gözlenir. Bütün trimesterlerde biotin, riboflavin ve pantothenate seviyeleri en yüksek limitlerin de üstündedir. Bu durum yüksek miktarlarda vitamin alınmasından kaynaklanır. Bu yüksek kan seviyeleri multivitamin eksikliklerinin malabsorbsiyondan kaynaklanmadığını gösteren bir faktördür. Niasin, vitamin A, B12, B6 ve tiamin kombinasyonundan oluşan multivitamin defisiti, gebeliğin her trimesterinde görülebilir. Buradan da anlaşılmaktadır ki gebelikte izole vitamin eksikliği olmamaktadır. Anneden fetüse

olan artmış transplasental vitamin transferi annede gelişen vitamin eksikliğinden sorumlu olabilir. Suda eriyen vitaminler plasentayı kolaylıkla geçerler. Gebelikte fetüs, metabolizması ve gelişmesi için Vitamin B12'de olduğu gibi spesifik vitaminlere (örneğin niasin, tiamin, vitamin A ve B6 gibi) ihtiyaç duyar. Bu durumda anne dolaşımından, annede herhangi bir klinik etkiye sebep olmadan vitamin çekilmesine sebep olur. Ağır hipovitaminozların eklempsiye, fetal strese, neonatal morbidite ve mortaliteye sebep olduğuna dair kanıt olmadığı kabul edilmektedir. 1500 gramdan düşük ağırlıklı yenidoğanların %53'ünde anahtar besinlerin (örneğin niasin, tiamin, Vit A, B12 ve B6) eksikliği ile istatistiki bir korelasyon yoktur. Bazı araştırmacılar ise pozitif hatta negatif vitamin dengesiyle doğum ağırlığı arasında korelasyon bulmuşlardır. Bu konuyla ilgili yapılan hayvan deneyleri bu korelasyonu göstermiş olup henüz insan deneyleri sonuca varmamıştır. Hayvanlar üzerinden insana uyarılama çalışmaları her zaman vardır. Annede ağır eksiklik olmadan prenatal mikrobeseinlerin azalmasının fetal ağırlık ve gestasyon üzerinde hissedilebilir etkisi öngörülemez (5,29-32).

### **A vitamini- retinol**

Görme, epitel dokusunun gelişmesi, kemik büyümesi, spermatogenez ve birçok organ sistemlerinin fetal gelişimi için vitamin A'ya ihtiyaç vardır. Vitamin A ve onun öncüsü karotenin, maternal seviyeleri hamilelik süresince değişkendir; fakat genellikle terme kadar gitgide azalmaktadır. Vitamin A'nın plasentayı basit difüzyon ile geçtiği düşünülmektedir. Karoten ve vitamin A'nın fetal seviyeleri genellikle maternal seviyelerinden biraz daha azdır. Vitamin A'nın maternal serum seviyeleri, sosyoekonomik sınıf, fetal cinsiyet ve vitamin desteklenmesi tarafından etkilenebilir. Vitamin A'nın eksikliği, hayvanlarda konjenital malformasyonlar ile ilişkilidir, fakat bu insanlarda doğrulanmamıştır. Hipervitaminoz A'nın, hayvan deneylerinde teratogenez ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Gebelikleri sırasında aşırı dozlarda vitamin A alan annelerin, yenidoğanlarında renal konjenital malformasyonlar ve santral sinir sistemi anomalileri olduğunu bildiren raporlar vardır. Birçok hamile

kadın, ek vitamin desteğine gerek kalmadan gerekli vitamin A miktarını günlük diyetlerinden elde edebilirler (28,33,34).

### **D vitamini desteği**

D vitamini eksikliği çok nadir bir durum olmasına rağmen, gebelikte eksikliği neonatal tetani, anormal diş gelişimi, fetal riketse neden olabilir. Diğer yağda çözünen vitaminler gibi Vitamin D, eksikliğinden ziyade fazlalığı daha önemli problemlere yol açabilir. Gebe deney hayvanlarına verilen çok yüksek düzeydeki D vitamini diş oluşumunda defektlere ve bu hayvanların fetüslerinde aortik lezyonlara sebep olmaktadır. Bu durum insanlar içinde geçerlidir fakat buna sebep olacak düzey bilinmemektedir. Günümüze kadar yayınlanan çalışmalarda Vitamin D suplementasyonunun iyi tolere edilebilir olduğu halde güvenilirliği hakkında yeterli bilgi yoktur. Uzun kış mevsiminin olduğu iklimlerde yaşayan insanlara gebeliğin ilerleyen haftalarında vitamin D suplementasyonu verilmesi kaçınılmazdır. Vitamin D suplementasyonunun neonatal ve maternal sonuçlarını ve etkilerini araştıran, doz şemalarını karşılaştıran geniş çalışmalara ihtiyaç vardır (35,36,37).

### **E vitamini**

Maternal dolaşımdan fetal dolaşıma vitamin E taşınmasının mekanizması açık değildir, fakat kord kanının serum tokoferol seviyesi, annedeki seviyelerin yaklaşık üçte biridir. Hayvanlarda vitamin E eksikliği gonadal atrofi, plasentanın dejenerasyonu, embriyonun olası rezorpsiyonu, eritrositlerde artmış hemoliz ile ilişkilidir. İnsan gebeliklerinde vitamin E eksikliği, düşük tehditi, erken membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği ve neonatal hemolitik anemiyle ilişkili bulunmuştur. Yağda eriyen antioksidan vitamin E, plazmada reaktif antioksidanların membran bozucu etkilerini yok eder, kollajen sentezini uyarır ve kollajeni korur. Hamilelik sırasında, vitamin C ve E'nin artmış gıdasal tüketimi veya desteklenmesinin, fetal membranların aşırı peroksidasyonu ile oluşan, membranların

erken rüptürünün risklerini fizyolojik olarak azaltabileceği hipotez edilmiştir. Bununla birlikte, vitamin E'nin gıdasal kaynakları yaygındır ve hamile kadınlarda desteklenmesi gereksizdir (38,39).

### **K Vitamini**

K vitamini karaciğerde protrombin, faktör 7, 9 ve 10'un üretimi için bir kofaktör olarak fonksiyon görür. Perinatal dönemde K vitamini ile ilgili tek klinik uygulama, prematür bebeklerin term bebeklerden daha sık vitamin K eksikliği geliştirdiği gerçeğine dayanır. Bu azalmış doku depolarından ve bozulmuş intestinal emilimden dolayı gelişir. Bundan dolayı, prematür bebekler vitamin K'nın eksikliğini bir bulgusu olarak daha sık koagülasyon bozukluğu gösterirler. Hamilelikleri sırasında kumadin, bir K vitamini antagonisti, tedavisi alan gebeler, fetuslarıyla birlikte intrauterin kanama tehlikesiyle karşı karşıya kalırlar. K vitamininin plasentadan geçişinin tam mekanizması anlaşılmamıştır. Bununla birlikte normal ortalama diet yeterli miktarlardaki K vitamininden fazlasını karşılar, ve hamilelikte rutin desteklenmesine gerek yoktur. Fakat bazı belirli endikasyonlarla K vitamini desteği önerilir (40,41).

### **B1 vitamini- Tiamin**

Tiamin glukoz oksidasyonu için pankreatik beta hücrelerinden insülin üretimi ve hücre büyümesi için gereklidir. Tiamin verilmesi, gebelerde glukoz toleransını artırır, intrauterin büyümeyi sağlar ve düşük doğum ağırlığını önler. Tiaminden zengin diyet nedeniyle gebe popülasyonunda tiamin eksikliği seyrekdir. Yeterli beslenen toplumlarda gebelikte tiamin desteğinin gerekli olduğuna dair bilimsel kanıt yoktur. Buna rağmen dengesiz ve yetersiz beslenen toplumlarda gebelikte tiamin desteğinin faydaları olabilir (42,43).

## **B2 vitamini (riboflavin)**

Riboflavin oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonlarında, solunum yoluyla enerji üreten dokularda koenzim olarak görev yapar. Protein ve enerji metabolizması ve eritropoezis ile de ilişkilidir. Demir ve çinko absorpsiyonunu hücresel trasportu arttırarak arttırır. Bu nedenle riboflavinin büyüme üzerinde direkt ve indirekt etkileri vardır. Bir çalışmaya göre riboflavin eksikliğinin anemi, prematürite, intrauterin fetal ölümle ilişkili olduğu varsayılmıştır. Fakat daha yeni yapılan bir çalışma annesel riboflavin eksikliğinin fetal ya da neonatal dönem üzerinde zararlı etkilerine dair bir kanıt bulamamıştır. Gebelikte riboflavin suplementasyonu tavsiye edilmektedir (44,45).

## **Vitamin B5- Nikotinik asit-Niasin**

Niasin glukoliz ve doku solunumundaki iki enzimin önemli bir komponentidir. NAD ve NADP'nin bulunduğu birçok enzim reaksiyonunun içinde nikotinamid komponenti bulunmaktadır. Genelde niasin eksikliğine seyrek olarak rastlanır ve gebelerde düşük veya yüksek oranda niasinin herhangi bir etki yaptığı kaydedilmemiştir (29).

## **Vitamin B6- Piridoksin**

B6 vitamini merkezi sinir sistemi gelişmesine yardımcı olur. Vitamin B6 düzeyleri gebelikte düşmekteyse de, gebeliğin vitamin B6 eksikliğiyle giden bir süreç olup olmadığı ve bu eksikliğin önemli bir klinik tabloyla ilişkili olup olmadığı belli değildir. Gebelikte piridoksin tedavisi bulantı ve kusmayı önlemek amacıyla araştırılmaktadır. Piridoksin plasental vasküler yatağın korunmasından dolayı da ilgi çekicidir. Piridoksin kullanımı gebelikte tavsiye edilmektedir. Doz aşımına bağlı fetüste bir etki rapor edilmemiştir (46,47).

## Vitamin C-Askorbik asit

Vitamin C doku kollajeni, demir emilimi ve folik asit metabolizması için esansiyel bir vitamindir. Göbek kordonundaki konsantrasyonu anneye göre %50 daha yüksektir. Vitamin C eksikliği gelişmiş ülkelerde nadir olup gebelikteki eksikliğin klinik önemi iyi bilinmemektedir. Vitamin C eksikliğinin erken membran rüptürü (EMR), preeklampsi ve konjenital anomalilerle ilişkili olduğuna dair geçerliliği kanıtlanmamış raporlar vardır. Mevcut bilgilerimize göre reaktif oksijen radikalleri fetal membranda hasara neden olabilir ve ikinci trimester düşük C vitamini seviyeleri EMR ile ilişkili olabilir. Preterm eylemde olan gebelere uygulanan kısa dönem anti oksidan vitamin desteği doğum sırasında annedeki ve muhtemelen de bebekteki oksidatif stresi önlemektedir. Bu tedavinin etkinliğinin gösterilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. C vitamini'nin aşırı dozlarının fetustaki potansiyel toksisitesi henüz değerlendirilememiştir (örneğin gripi engellemek için 5 gr/günlük dozun kullanılması gibi). Bununla birlikte, fazladan alınan vitaminin büyük kısmı depo edilmekten ziyade atılmaktadır. Hamile kadınlar, özellikle ilk trimesterde yüksek dozlarda vitamin C kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır. Gebelik esnasında önerilen ihtiyaç, normal günlük diyet ile sağlanabilmektedir ve desteğe gerek yoktur (39).

## VİTAMİN B 12

Yirminci yüzyılın başlarında anemili hastalarda eksikliği tespit edilen bir madde olarak bulunmuştur. Vitamin B12 tüm vitaminler içerisinde en büyük ve kompleks yapıya sahip olmandır. Yapısında karmaşık tetrapireol halkası (corrin halkası) ve merkezde kobalt iyonu vardır. Bir metal iyon olan kobalt içermesi ile de diğer vitaminlerden ayrılır. Bu nedenle kobolamin, içerdiği siyanid iyonu nedeni ile de siyanokobalamin adı verilmektedir. Siyanokobalamin çözeltide kırmızı renge sahiptir. Bu tipik rengi nedeni ile de kırmızı vitamin olarak da bilinmektedir. Vitamin B12 bu simetrik ve karmaşık yapısı ile hemoglobini andırır. Hemoglobinde merkezde yer alan demir yerine vitamin B12'de kobalt yer almaktadır (7,48).

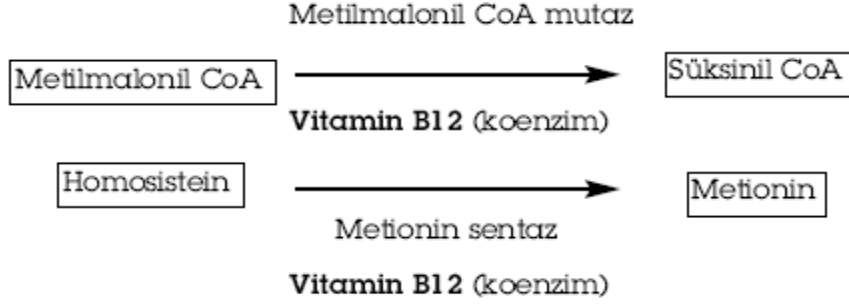
Doğal vitamin B12 siyanokobalamindir. Doğada yaklaşık 20 analog yapısı (hidroksikobalamin, nitrokobalamin, tiyosiyonat kobalamin vb.) vardır. Vücutta birbirlerine çevrilebilen bu formlardan sıklıkla kullanılan şekilleri metil kobalamin ve 5-deoksiadenozilkobalamin şekilleridir.

Hayvansal besinler alındıktan sonra mide asiditesi veya barsaklarda tripsin aktivitesi ile vitamin B12 serbest hale getirilir. R proteinine bağlanarak barsaklara geçen vitamin B12 daha sonra midenin paryetal hücrelerince salınan intrinsik faktöre bağlanır, ileuma taşınır ve buradan aktif transport ile absorbe edilir. İhmal edilebilir miktarlarda vitamin B12 (%1) pasif difüzyonla da alınabilir. Dolaşımda transkobalamin 1, 2, 3'e bağlanarak taşınır. Vitamin B12 safra ile itrah edilir ve bunun % 65-75'i terminal ileumdan geri emilir (enterohepatik sirkülasyon). Çok az bir kısmı ise gaita ile atılır (48,49).

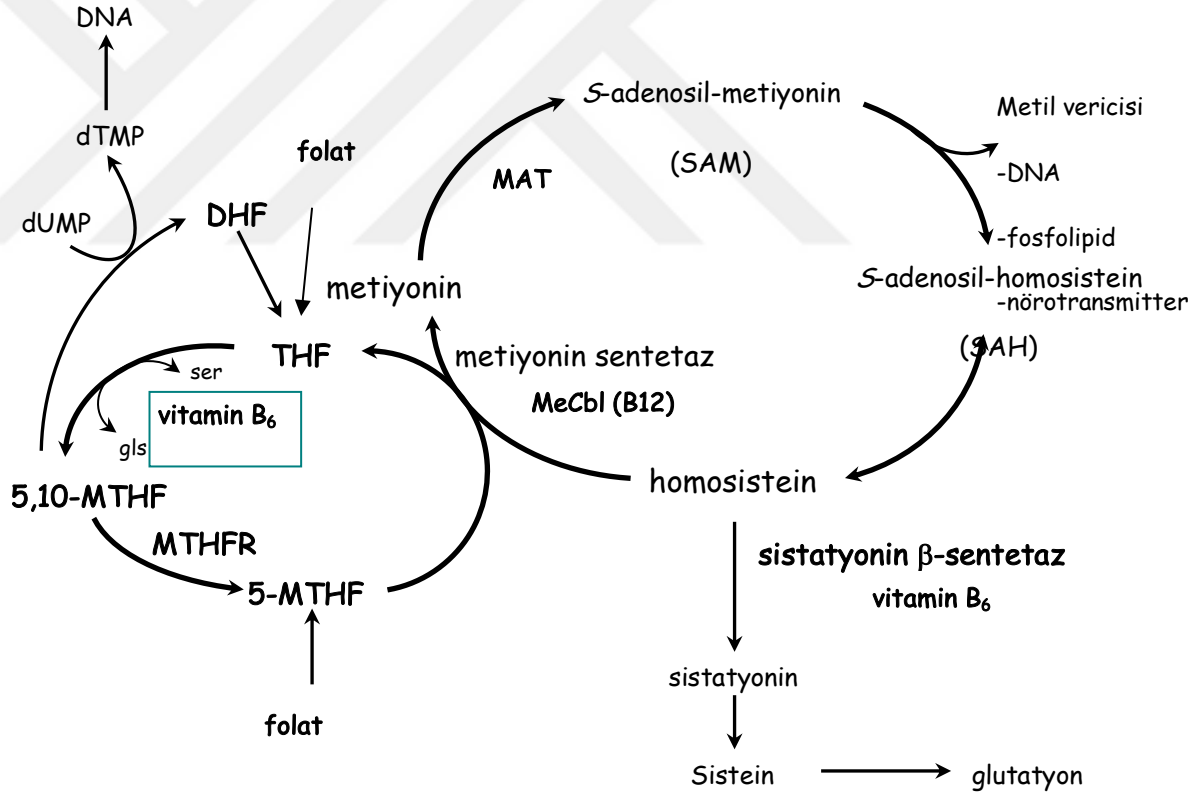
### İşlevleri

Vitamin B12'nin 5'-deoksiadenozilkobalamin şekli metilmalonil-CoA'nın süksinil CoA'ya dönüştürülmesi reaksiyonunu katalizleyen metilmalonil-CoA mutaz enziminin kofaktörüdür. Bu reaksiyon protein ve yağlardan enerji sağlanması için önemlidir. Ayrıca süksinil CoA hemoglobin sentezi için de önemlidir.

Vitamin B12'nin metilkobalamin şeklinde, kofaktör olarak rol oynadığı bir başka reaksiyon da metionin sentetaz tarafından katalizlenen, homosisteinin metionine dönüştürüldüğü reaksiyondur (7,50).



Şekil 2. Vitamin B12'nin kofaktör olarak rol aldığı reaksiyonlar



Şekil 3. Vitamin B12 ve folatın ortak rol aldığı reaksiyonlar

## **Günlük gereksinimi**

Günlük gereksinimi çok küçük olan vitamin B12'nin eksikliğinin sonuçları oldukça büyüktür. Günlük gereksinim 3 mcgr kadardır. Bir miligram vitamin B12 ile organizma en az iki yıl idare edebilir. Genellikle sağlıklı kişilerde 5 seneye yetecek kadar vitamin B12 depoları vardır. Vücutta depolanabilen B grubundan tek vitamindir. Karaciğer vücuttaki vitamin B12'nin büyük kısmını depolar, bunu böbrekler, kalp ve beyin izler. Günlük olarak alınması önerilen miktar erişkinlerde 2,4 mcgr'dır. Gebeler için önerilen miktar 2,6 mcgr, emziren anneler için önerilen mikatr 2,8 mcgr'dır. Çocuklarda günlük gereksinim 0,4 ile 2,4 mcgr arasında değişir (7).

## **Kaynakları**

Diğer B grubu vitaminlerin aksine yeşil bitkilerde ve bira mayasında bulunmaz. Hayvansal besinlerde bulunmaktadır. Balık, süt ve süt ürünleri, yumurta, et, kümes hayvanlarının etleri vitamin B12 den zengindir. Ancak besinlerin işlenmesi, konservesi ve depolanması gibi şartlarda belirgin Vitamin B12 kaybı meydana gelmektedir.

## **Eksikliği**

Karaciğerde depolandığından bu vitaminin eksikliği nadirdir. Yetişkinlerde normalde 2-3 mg B12 vitamini deposu vardır. Normal vitamin B12 deposuna sahip annelerin yenidoğan bebeği, sadece 25 mcg vitamin B12 deposuna sahipken, vitamin B12 eksikliği olan annelerin bebeğinde B12 vitamin deposu yaklaşık 3-5 mcg 'dır. Kolostrum daha sonraki sütlerden çok daha fazla miktarda B12 vitamini ihtiva eder. Anne sütündeki B12 vitamini miktarı, annedeki B12 vitamini depolarından daha çok B12 vitamininin diyetle alım miktarı ile ilişkilidir. Doğumda yenidoğan bebeğin B12 vitamin deposu eksik olsa da yaşamın en az birkaç haftası için yeterlidir. Pernisiyöz anemisi olan veya katı vejeteryan annelerin emzirdiği bebekler 4-5 aylık olduklarında kobalamin eksikliğinin klinik bulgularını gösterirler (50,51).

Besinlerde bulunan vitamin B12'den yararlanabilmek için mide, pankreas ve ince barsak işlevlerinin normal olması gerekir. Mide asiditesi ve ince barsaklardaki enzimler besinlerdeki bağlı vitamin B12'yi serbestleştirir ve taşıyıcı proteinlere bağlanmasını sağlar. Midede salgılanan intrinsik faktöre bağlanan vitamin B12 ince barsaklarda kalsiyum varlığında reseptörlere tutunur.

Konjenital pernisiyöz anemi, gastrik intrinsik faktör (IF) sekresyonunun yapılamadığı yada fonksiyonel olarak anormal IF'ün salgılandığı, otozomal resesif bir hastalıktır. Midenin histolojik olarak normal olması ve normal asit sekresyonuna devam etmesi ile erişkin pernisiyöz anemiden ayrılır.

Bozulmuş vitamin B12 emilimi, nekrotizan enterokolit, rejyonel enterit hastalarında, çölyak hastalığı gibi malabsorbsiyon sendromlarında, cerrahi olarak terminal ileum rezeksiyonundan sonra ve vitamin B12 serbestleşmesi için gerekli olan enzimleri ve absorpsiyon için gerekli kalsiyumu sağlayan pankreasın yetmezliğinde gelişir.

Transkobalamin 2 vitamin B12 için fizyolojik taşıma aracıdır. Konjenital eksikliği otozomal resesif olarak kalıtılır. Depo şekli olan transkobalamin 1 ve 3 etkilenmediğinden serum vitamin B12 düzeyleri normal bulunur. Ancak hastalar yaşamın ilk haftalarından itibaren vitamin B12 eksikliğinin klinik bulgularını taşırlar.

Erişkinlerde ise en sık neden midede intrinsik faktör yokluğuna bağlı olarak emilim bozukluğu sonucu vitamin B12 eksikliğinin geliştiği pernisiyöz anemidir. Diğer başlıca nedenleri katı vejeteryan diyet, alkolizm, mide asiditesini azaltan ilaçların uzun süreli kullanımı, barsakların inflamatuvar hastalıkları veya cerrahi sonrası durumlarıdır (48,49).

### **Klinik semptom ve bulguları**

Karakteristik semptom ve bulguları arasında yorgunluk, güçsüzlük, bulantı, konstipasyon, karında gaz, iştahsızlık, denge sağlamada güçlük, depresyon, konfüzyon, bellekte zayıflama, ağız içi ve dilde ağrı, kilo kaybı vardır. Çocuklardaki semptom ve bulguları büyüme geriliği, irritabilite, güçsüzlük gibi oldukça

nonspesifiktir. Bu nedenle, tanı konulduğu anda nörolojik semptom ve bulgular ilerlemiş olduğundan kalıcı olabilir (49).

Vitamin B12 gebelikte anneden bebeğe aktif olarak geçmektedir. Bebek 25-50 mcg B12 vitamini deposu ile doğar. Büyüme için gerekli olan miktar 0,1 mcg/gün'dür. Yenidoğanın sahip olduğu depo ona 6 ay-1 yıl yetecek miktardadır. Vitamin B12 deposu yetersiz olan çocukların, doğumu takip eden ilk 1 aydaki gelişimleri normaldir. Bunların %70 'inde klinik bulgular 3-6 ay arasında ortaya çıkar. En sık semptomları letarji, hipotoni ve konvülziyondur. Bazen koma tablosu görülebilir. Nörolojik semptom ve bulguların nedeni sinir hücrelerindeki ilerleyici demiyelinizasyondur. Bu değişikliklerin nedeni metilmalonil CoA artışından kaynaklandığı düşünülmektedir. Metilmalonil CoA yağ asidi sentezinde malonil CoA'nın kompetitif inhibitörüdür. Yağ asidi sentezinde malonil CoA yerine metilmalonil CoA geçtiğinde dallı zincirli yağ asitleri ortaya çıkar ve sinir hücrelerinin membranında yapısal değişiklikler meydana getirir. Tedaviyi takip eden ilk 3-4 ayda nörolojik bulgular düzelebilir, devam edebilir veya önceki nörolojik bulgular kötüleşebilir. Hastalarda beyin atrofisi veya hipoplazisi görülebilir. Vakaların bir çoğunda miyelinizasyon tedaviden 12-13 ay sonra tamamlanmaktadır; fakat kraniyal MRI ile demiyelinizasyon bulgularının 3 yıla kadar devam edebildiği gösterilmiştir. Erken tanı ve tedavi önemlidir. Nörolojik bulgulara megaloblastik anemi eşlik etmeyebilir. Vakaların % 25'inde sadece nörolojik semptom ve bulgular vardır (7,50,51).

Hematolojik olarak büyük ve hemoglobin konsantrasyonu düşük eritrositlerin ortaya çıkması ile karakterize megaloblastik anemi gelişir. Aneminin nedeni pürin ve timidin biyosentezindeki bloğa bağlı olarak DNA yapımının durmasıdır. Nükleotid sentezindeki blok vitamin B12 eksikliğinin folat metabolizması üzerine etkisindedir. Vitamin B12 eksikliği varsa folatın tümü 5-metiltetrahidrofolat şeklinde tutulur, metionin sentetaz aktivitesi azalır. Pürin ve timidin nükleotid biyosentez yolu için gerekli tetrahidrofolat sentezlenemez. Ortalama eritrosit hacmi (OEH) yüksekliği anemi olsun veya olmasın yaygın bulgudur. OEH, hemoglobin düşmesinden önce yükselmeye başlar. Ancak beraberinde demir eksikliği yada talasemi mevcut ise OEH normal olarak saptanabilir (50).

Gebelerde B12 vitamini eksikliğinin folik asit eksikliğinden bağımsız olarak NTD riskini artırdığı saptanmıştır. Vitamin B12 eksikliğinde plazma metilmalonikasit ve homosistein düzeyleri yükselmekte ve oluşan damar endotel hasarı sonucu preeklampsi, plasental kan akımının azalması sonucu fetal malnütisyon riskleri artmaktadır (52,53).

### **Tanısı**

Serum vitamin B12 düzeyleri 200-900 pg/ml arasındadır. 80 pg/ml altındaki değerler vitamin B12 eksikliği tanısı koydurtmaktadır. Transkobalamin 2 eksikliği gibi bazı doğuştan metabolizma hastalıklarında ise serum vitamin B12 düzeyleri normal olmasına karşın, vitamin B12'nin dokulara taşınıp kullanılmasında sorun vardır. Holo-transkobalamin 2 (transkobalamin 2'ye bağlı kobalamin) düzeyi vitamin B12 eksikliğinin erken belirleyicilerinden biridir.

Serum Vitamin B12 düzeyinin ölçülemediği durumlarda, tanı sadece hematolojik bulgulara dayandırılmamalıdır. Periferik yaymada görülen hipersegmentasyon tanıya yöneltse de, makrositoz yapan diğer nedenler de araştırılmalıdır (48,50).

### **Tedavi**

Vitamin B12 eksikliğinde tedavi yaklaşımı eksikliğin nedenine göre değişmektedir. Hafif ve asemptomatik vakalarda diyetle düzenleme yapılması yeterlidir. Vitamin B12 kullanılması gerektiğinde çocuklar için dozlar çok iyi belirlenmemiştir. Ciddi anemisi olan çocuklara transfüzyonun yanı sıra iki gün süreyle 0,2 mcgr/kg dozuna siyanokobalamin parenteral verilmelidir. Başlangıçta verilen bu düşük dozlar (hipopotasemik etkisinden kaçınmak için) sonrası 2-7 gün süre ile 1000 mcgr/gün dozunda vitamin B12 intra musküler yolla verilmeye devam edilir. Bir ay süre ile haftada bir 100 mcgr verilir. Pernisiyöz anemi, katı veeteryanlar, cerrahi rezeksiyon geçirenler ve malabsorpsiyonu olan vakalarda aylık 100 mcgr enjeksiyonlara devam edilmelidir. Vitamin B12'nin dozu ve verilme sıklığı hastanın yanıtı ve laboratuvar parametrelerindeki düzelmeye göre düzenlenmelidir (7,48).

İnce barsaklara suprafizyolojik miktarlarda vitamin B12 ulaştığında direkt olarak jejunum ve ileumdan pasif absorpsiyon gerçekleşir. Buna bağlı olarak yüksek dozlarda vitamin B12 oral yolla da kullanılabilir. Vitamin B12 1000 mcgr dozunda oral yolla verildiğinde 10 mcgr 'ı pasif difüzyonla alınabilir.

Prognoz eksikliğin şiddet ve süresine bağlıdır. Bu nedenle, olabildiğince erken tanı konulup tedaviye başlanmalıdır. Son senelerde oral yolla tedavi yönünde gelişmeler vardır.

### **FOLAT (FOLİK ASİT)**

Folat ve folik asit terimleri genellikle birbirinin yerine kullanılmaktadır. Biyokimyasal olarak okside monoglutamat formu folik asit, biyolojik olarak aktif form olan poliglutamat form ise folat olarak isimlendirilmektedir. Yeşil yapraklı sebzelerde bol bulunduğundan Latince'de yaprak anlamına gelen "folium"dan türetilen folik asit adı verilmiştir (54).

Diyetle poliglutamat şeklinde alınan doğal folatlar, barsak villuslarındaki folat konjugaz enzimi ile monoglutamatlara dönüştürülerek emilir. Ayrıca barsak villüslerinde redükte olan monoglutamat şeklindeki folat duodenumdan başta olmak üzere tüm ince barsak boyunca aktif ve pasif transportla emilir. Absorpsiyon hafif asidik ortamda optimaldir (pH 6.3). Absorbe olan folat karaciğere taşınır. Karaciğerden safraya verilir ve enterohepatik dolaşım ile dokulara erişir. Kanda albümin ve alfa-2 makroglobulin gibi proteinlere nonspesifik ve zayıf olarak bağlanarak taşınır. Bunların yanında folata yüksek afinitesi olan düşük kapasiteli folik asit bağlayıcı protein (FABP)'lere bağlanarak taşınmaktadır. Folatın eritrosit, karaciğer, plasenta gibi bazı dokulara seçilerek yönlendirilmesi bu dokuların hücre membranlarında bulunan membran FABP'leri sayesinde olmaktadır. Hücre içine girdiğinde birçok enzimatik reaksiyonda rolü bulunan aktif şekli tetrahidrofolata demetile olur. Bu dönüşüm için Vitamin B12'ye ihtiyaç vardır, Vitamin B12 eksikliğinde folat biyokimyasal reaksiyonlarda yer alamaz (7,53).

## **İşlevleri**

*Tek karbonlu ünitelerin metabolizması:* Tetrahidrofolat biyosentetik reaksiyonlarda çeşitli tek karbonlu üniteleri (metil, metilen, formil veya formimino) taşır. Tek karbonlu bu üniteler serin, metionin, glisin, kolin veya pürin nükleotid sentezinde kullanılır.

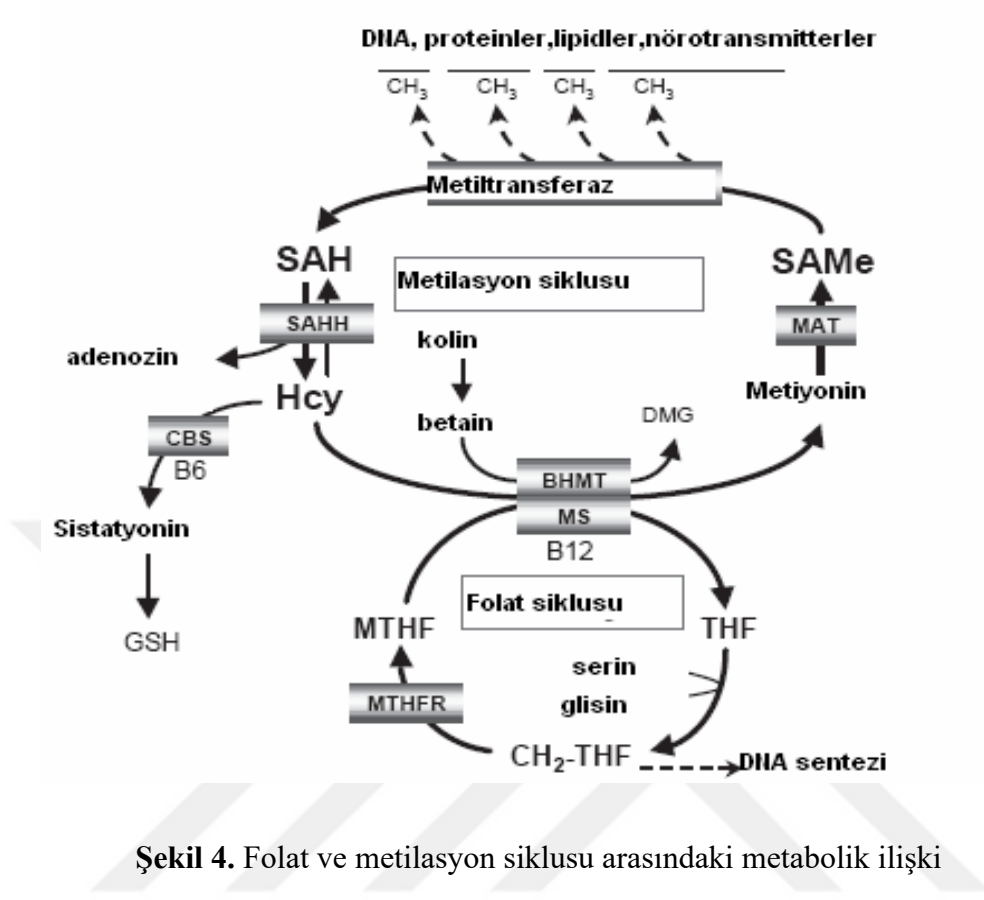
*Nükleik asit metabolizması:* İki farklı şekilde DNA metabolizmasında rol oynar: 1) Prekürsörlerinden DNA sentezi için koenzim olarak folat gerekir. 2) S-adenozilmetionin (SAM) sentezi için metionin, metionin sentezi için de folat gereklidir. SAM birçok kimyasal reaksiyonda metil donörü olarak rol oynar, bunlar arasında DNA ve RNA'nın değişik bölgelerinin metilasyonu da vardır.

*Amino asit metabolizması:* Homosistein (Hcy)'den metionin sentezi için vitamin B12 ye bağımlı bir enzim yanı sıra koenzim olarak folata gereksinim vardır. Bu nedenle folat eksikliğinde metionin sentezi azalır ve homosistein birikir. Homosistein birikimi kardiyovasküler hastalıklar açısından risk faktörüdür. Tetrahidrofolat Hcy'i metionine dönüştüren ara reaksiyon için gerekli metil donörüdür. Eğer bu reaksiyonda tetrahidrofolat yetersiz ise metionin yapılamaz ve Hcy birikmeye baslar. Folik asit eksikliği sıklıkla artmış serum Hcy düzeyleri ile birlikte olup folat desteği sıklıkla Hcy düzeylerini düşürmektedir (54,55).

Mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte gebelikten önceki veya gebelik esnasında folat eksikliğinin fetüs üzerinde ciddi dismorfolojik etkilerle sonuçlandığı iyi bilinmektedir. Bu tür etkiler arasında en yaygın olarak bilineni nöral tüp defektleridir (48,56,57,61,62).

## **Kaynakları**

Folik asit en fazla yeşil yapraklı sebzeler (ıspanak, brokoli, kuşkonmaz), bira mayası, karaciğer, böbrek, yumurta, tahıllar, ceviz, badem, fındık, fıstık, mercimek, ıspanak, yonca, maydanoz, nane, kuru fasulye (baklagiller) ve tohumlu gıdalarda bulunur (48).



Şekil 4. Folat ve metilasyon siklusu arasındaki metabolik ilişki

### Günlük alımı

Vücut folat depoları sınırlıdır ve 2-3 aylık folatsız diyetten sonra eksikliği ortaya çıkar. Günlük gereksinim yaş ve fizyolojik duruma göre 50-500 mcgr dolayındadır. Gebelikte gereksinim birkaç kat artar. Yetişkinlerde folik asit gereksinimi günlük 400 mcg'dır. Gebelik ve emzirme süresinde 400-800 mcg 'a gereksinim vardır. Bebekler ve 6 yaşına kadar olan çocuklarda günde 50-100 mcg, büyük çocuklarda günde 200 mcg'dır. Bağırsak emiliminin bozuk olduğu durumlarda veya metilen tetrahydrofolat redüktaz ile ilgili mutasyon taşıyan hastalarda folat gereksinimi daha yüksek olabilmektedir.

### Folat eksikliği nedenleri

İnsanlarda folik asit vücutta sentezlenemez. İnsanlar bitkiler ve mikroorganizmalar tarafından sentezlenen folatı bitkisel ve hayvansal kaynaklı

besinlerle alırlar. Besinlerde bol bulunduğundan primer eksikliği nadir görülmektedir. Sağlıklı bir bireyin vücudunda 0,5- 20 mgr folat vardır. Günlük yıkım, idrar ve safra ile atılımı karşılayabilmek için en az 50-100 mcgr alım olmaz ise üç dört ay içinde folat eksikliğine bağlı semptom ve bulgular ortaya çıkmaktadır. Folat eksikliği, folik asidin gıdalarla yetersiz alınması, emilimin bozulması, artmış metabolik ihtiyaç ve/veya genetik defektlere bağlı olarak gereksinimin artması sonucu gelişir.

*Folat içeren besinlerin yetersiz alımı:* Alkolikler, psikiyatrik bozukluğu olanlar, ve yaşlılarda (dişlerdeki bozukluk, fiziksel sorunlar ve sosyal izolasyon) folat alımı yetersizdir. Folat ısıya duyarlı olduğundan yiyeceklerin ısı ile hazırlanması kayıplara neden olmaktadır. Karaciğer ve böbrek hastalarında iştahsızlık, protein kısıtlaması, potasyum ve fosfat kısıtlaması folat yetersizliğine katkıda bulunur.

*Emilimin bozulması:* Az miktarda pasif difüzyonla da emilebilen folat için asıl emilim aktif taşıma ile olmaktadır. Bu taşıma sistemi; taşıyıcı aracılıklı, satüre olabilen, substrata özgü, pH'ya bağımlı, sodyum bağımlı ve metabolik inhibitörlere duyarlı bir sistemdir. Barsak rezeksiyonlarından sonra absorpsiyon yüzeyi azalacağından emilim bozulur. Çölyak hastalığında villöz atrofi vardır. Yaşlılarda villus boylarında kısalma vardır. Aklorhidride optimal pH'da değişiklik olur. Difenilhidantoin gibi antikonvülsan ilaçlar barsaklarda konjugaz aktivitesini etkileyerek folat absorpsiyonunu bozarlar. Mukozal konjugaz aktivitesi için çinkoya gereksinim olduğundan çinko eksikliğinde folat emilimi azalır. Kör loop sendromunda veya jejunal divertikül oluşumunda da folat absorpsiyonu etkilenir.

*Metabolizmanın bozulması sonucu absorbe olan folatın kullanılamaması:* Folata yapısal benzer moleküller, kompetitif olarak folat kullanımını antagonize eder. Metotreksat ve trimetoprim dihidrofolat redüktazı inhibe ederek folatı antagonize ederler. Hipotiroidide hepatik dihidrofolat redüktaz ve metilen tetrahidrofolat redüktaz düzeyleri azalır. Folat metabolizmasında yer alan enzimlerin konjenital eksikliği de folat metabolizmasını bozmaktadır. Alkoliklerde aktif olan alkol dehidrogenaz enzimi folatı tutar, kullanımını engeller.

*Artmış gereksinim:* Metabolik hızın arttığı durumlarda folat gereksinimi de artar. Süt çocukluğu (hızlı büyüme), gebelik (hızlı fetal büyüme), laktasyon (folatın süte geçmesi), malignansi (artmış hücre çevrimi), enfeksiyonlar (immünoproliferatif anıt) ve kronik hemolitik anemi (artmış eritropoez) folata olan gereksinimin arttığı durumlardır. Hızlı büyüme döneminde olan adolesanlar da folat eksikliğine yatkındırlar.

*Kayıpların artması:* Vitamin B12 eksikliği sonucu folatın atılımı artabilir, metilen tetrahidrolat serumda artar. Alkoliklerde safra yoluyla itrah artmıştır. Hemodiyaliz sırasında da folat kaybı olmaktadır.

*Yıkımın artması:* Etanol metabolizmasının bir ürünü olan süperoksit, folik asit molekülünü C9 ve N10 pozisyonundan ikiye böler. Sigara içme ile düşük folat düzeyleri arasında da böyle bir ilişki olduğu düşünülmektedir.

*İlaçlar:* Aspirin ve ibuprofen gibi ilaçlar folat metabolizmasını etkiler. Antikonvülsan ilaçlardan fenitoin, fenobarbital ve primidon folat düzeylerini düşürür. Kolestiramin ve kolestipol de folat absorpsiyonunu azaltır. Metotreksat bir folik asit antagonistidir. Antibiyotikler (trimetoprim), antimalariyal ilaçlar (primetamin), antihipertansifler (triamteren), ülseratif kolit tedavisinde kullanılan sulfasalazin de folat düzeyini olumsuz yönde etkiler.

### **Semptom ve bulgular**

Folat eksikliğinin erken dönemlerinde semptom veya bulgu olmayabilir fakat bakılırsa homosistein düzeyleri artmış bulunacaktır. Hızlı çoğalan hücreler folat eksikliğine daha duyarlıdır. Kemik iliğinde eksikliği megaloblastik anemiye neden olur. Folat eksikliğine bağlı ortaya çıkan bu makrositik anemi, demir eksikliğinden sonra en sık anemi nedenidir. Anemi makrositerdir, retikülosit sayısı düşüktür ve megaloblastik morfoloi gösteren çekirdekli eritrositler vardır. Uzun süreli eksiklikte ise anemiye nötropeni ve trombositopeni eşlik edebilir. Nötrofillerde hipersegmentasyon gözlenir. Eritrositlerin yarılanma ömrü 120 gün dolaylarında olduğundan megaloblastik anemi bulgularının ortaya çıkışı aylar alabilir. Yorgunluk, güçsüzlük, konsantrasyon yeteneğinde azalma, irritabilite, baş ağrısı, çarpıntı ve

nefes darlığı görülür. Folat eksikliğinden etkilenen bebekler aneminin genel özelliklerinin yanında huzursuz, yeterli kilo alamayan, kronik ishali olan, ilerlemiş olgularda ise trombositopeniye bağlı hemoraileri olabilen bebeklerdir. Ana besin maddesi olarak keçi sütü ile beslenen bebeklerde alım eksikliği görülmektedir. Çölyak hastalığı ve diğer malabsorpsiyon sendromlarında yetersiz emilim sonucunda, konenital dihidrofolat redüktaz eksikliğinde ise biyolojik olarak aktif olan tetrahidrofolat yapılamadığı için eksiklik ortaya çıkmaktadır. Aynı semptom ve bulgular vitamin B12 eksikliğinde de olduğundan vitamin B12 eksikliği öncelikle ekarte edilmelidir (55,60).

Gastrointestinal sistemde, dil şiş, parlak kırmızı ve ağrılıdır. Angüler stomatit, özellikle yemeklerden sonra bulantı, kusma, karın ağrısı, ishal görülür, iştahsızlık da eşlik eder ve kilo kaybına neden olur. Bütün bu belirtiler altta yatan bir malabsorpsiyona sekonder olarak da ortaya çıkabilir. Parmakların sırt kısmında, avuç içleri ve ayak tabanlarındaki çizgiler boyunca esmerleşme görülür. Folat tedavisi ile düzelir. Hiçbir enfeksiyon yokken hafif ateş yüksekliği görülebilir. Folat tedavisi ile 24-48 saat içerisinde normale döner (48).

Folat, mental işlevlerle de yakın ilişkili bir vitamindir. Folat eksikliğinde genel olarak depresif belirtiler sık görülür. Folattan fakir diyet alanlarda bitkinlik ve unutkanlık tanımlanmış, maddenin eklenmesiyle tablonun düzeldiği gözlemlenmiştir.

Folat eksikliğinde homosistein düzeyleri, dolayısı ile de ateroskleroz riski artmaktadır. Folat düzeylerinin düşük olması bozulan DNA, RNA sentezinden dolayı aynı zamanda artmış karsinogenez riski ile birlikte dir.

Gebelikte folat yetersizliği ile ilgili komplikasyonlar; spontan abortus, abruptio plasenta ve konjenital malformasyonlardır. Folat desteği ile nöral tüp defektlerinin önlenmesi folatın önemini daha da artırmaktadır (59).

### **Folat durumunun değerlendirilmesi**

Genel olarak plazmada ölçülür, serum folat düzeylerinin değişim aralığı 2,5-20 ng/ml dir. 2.5 ng/ml'nin üzeri normal, 1,5-2,5 ng/ml düşük, 1.5 ng/ml'nin

altındaki değerler yetmezlik olarak kabul edilir. Serum folat düzeyleri yakın zamandaki folik asit alımı ve dengesi, eritrosit folat düzeyleri ise vücut folat düzeyleri konusunda bilgi verir. Folattan zengin diyet sonrası serum folat düzeyleri hemen yükselir, yetersiz folat alımı ile birlikte de azalır. Eritrositlerde de folat düzeyi ölçülebilir (>140 ng/ml). Kronik eksikliği yansıtmada daha güvenilir bir yöntemdir (61).

Formiminoglutamik asit (FIGLU) testi: Oral histidin yüklemesi yapılır. Bu aminoasit önce FIGLU'ya dönüştürülür, daha sonra tetrahidrofolat ile reaksiyona girerek dokulardan uzaklaştırılır. Folat eksikliğinde FIGLU daha ileri metabolize olamaz ve yüksek miktarlarda idrarla atılır. Folat eksikliğinde histidin yüklemesi sonrası FIGLU atılımının >200 mmol/24 saat (veya >100 mmol/8 saat) bulunması folat eksikliği lehinedir (54).

### **Tedavi**

Folat eksikliği tanısı konulduğunda 0,5-1 mg/gün oral yada parenteral folik asit başlanır. Eğer tedaviden şüphe ediliyorsa düşük doz (0,1 mg/gün) ile bir haftalık tanı testi yapılabilir. Çünkü daha yüksek dozlarda folik asit vitamin B12 eksikliği anemisini düzeltebilir ancak nörolojik belirtileri kötüleştirilebilir. Tanı testinde 72 saat içinde hematolojik cevap ortaya çıkar. Kesin hematolojik cevap oluşana kadar 3-4 hafta tedaviye devam edilmelidir. Devam tedavisi altta yatan nedene yönelik düzenlenir.

Gebelikte başta nöral tüp defektleri olmak üzere eksikliğe bağlı komplikasyonlardan korunmak için, gebe kalmayı planlayan tüm kadınlara 400 mcgr/gün folik asit, daha önceden nöral tüp defektli gebeliği olan kadınların ise 4 mg/gün folik asit kullanmaya gebelik planlamadan 1 ay önce başlamaları önerilmektedir (56,57,58).

## MATERYAL VE METOD

Etik kurul onayı alındıktan sonra 15/11/2008 - 31/12/2008 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran travaydaki 37-42 gestasyon haftaları arasındaki gebelerden rastgele yöntemle 67 olgu çalışmaya alındı.

### **Çalışmaya alınma kriterleri:**

- Gebelik süresi 37 hafta ve üzeri olmak,
- 18-35 yaş arasında olmak,
- Araştırmaya katılmayı kabul etmek.

### **Çalışmaya alınmama kriterleri:**

· Kronik hastalığı olmak (diyabet, astım, romatizmal hastalık, epilepsi, malabsorbsiyon vs.)

- Çoğul gebeliği olmak,
- Preeklampitik veya eklampitik olmak,
- Dekolman plasenta ve kanamalı plasenta previalı gebe olmak,
- Erken membran rüptürü olan gebeler,
- Önceki gebeliklerinde düşük doğum ağırlıklı doğum yapmış olmak,
- Sigara, alkol yada madde kullanmak.

Her gebenin yaşı, gravidası, paritesi, gestasyonel haftası, gebelikte vitamin kullanımları kaydedildi. Anne adaylarından doğumdan önceki bir saat içinde çalışılmış olan hemogram sonuçları dosyasından kaydedildi ve serum folat ve

vitamin B12 düzeyi ölçümü için 6-8cc kan kuru tüpe alındı. Aynı olgulardan doğum sonrası kordon hemen klemlenerek plasenta tarafından 5 ml kord kanı antikoagulan içermeyen vakumlu tüpün içine serum folat ve vitamin b12 çalışılmak üzere ve 5 ml kord kanı EDTA içeren vakumlu tüp içine hematolojik parametreler içermek üzere alındı. kan alındı.

Her yenidoğanın cinsiyeti, doğum ağırlığı, doğum şekli kaydedildi. Doğum ağırlıklarına göre hastalar; 2500 gr'ın üstünde doğum ağırlığı olanlar gestasyon haftalarına uygun doğum ağırlıklı, 2500 gr ve altında olanlar ise düşük doğum ağırlıklı bebekler olarak kabul edildi.

Hb, Htc, MCV değerleri anne ve yenidoğan için ayrı ayrı kaydedildi. Serum folat ve vitamin B12 ölçümü için anne ve kordondan alınan kanlar 4000 devirde 8 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve ependorf tüplerine konulup -25 °C'de saklandı. Bu saklanan serumlar toplu halde Beckman Coulter Unicel DxI 800 Access Immunölçüm sisteminde kemilüminesans immün ölçüm yöntemi ile çalışılarak dosyaya kaydedildi.

Doğum öncesi gebelerden ve doğumdan hemen sonra kordondan alınan jan örneklerinde çalışılan tam kan sayımı, folat düzeyi ve vitamin B12 düzeyleri kaydedildi. Folat ve vitamin B12 düzeyleri için alt sınırlar anneler için sırasıyla 2,5 ng/ml ve 120 pg/ml, yenidoğanlar için ise sırasıyla 7 ng/ml ve 130 pg/ml olarak kabul edildi. Anneler folat ve vitamin B12 düzeyleri düşük ve normal olanlar olarak gruplandırıldı. Her iki gruptan doğan bebeklerin doğum kiloları arasında anlamlı fark olup olmadığı araştırıldı.

Dünya Sağlık Örgütü benzer şekilde, tüm yaş gruplarında Hb düzeyinin 11 gr/dL altında olmasını anemi olarak tanımlamaktadır (68). Buna göre gebeler anemisi olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırılıp iki gruptan doğan bebeklerin doğum kiloları karşılaştırıldı.

## İstatistiksel Yöntemler

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0 programı kullanıldı. Analizlerin daha doğru olarak yapılabilmesi amacıyla verilerin normal dağılıp dağılmadığının kontrolünde histogram grafiği ve Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı ve normal dağılmayan veriler için karekök dönüşümü ve logaritmik dönüşüm uygulandı. Gruplar arası değerlendirmelerde Independent Sample T testi ve Levene Test istatistiği kullanıldı. Sayısal olmayan verilerin frekansları ölçüldü ve sayısal veriler için de tanımlayıcı istatistikler hesaplandı. Sonuçlar merkezi eğilim ölçütlerinden ortalama ve değişim ölçütlerinden standart sapma kullanılarak ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Ayrıca tüm değerlendirmelerde anlamlılık düzeyi %95 yani  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

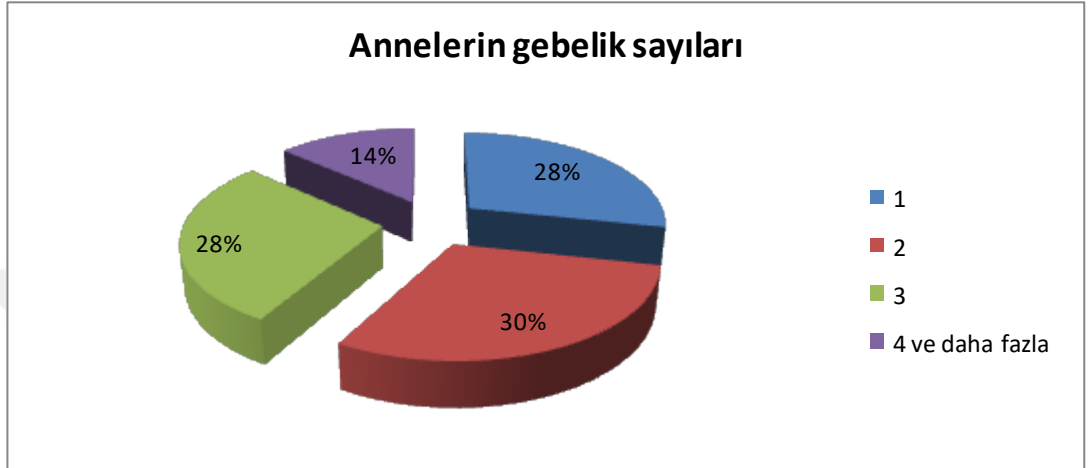
Etik kurul onayı alındıktan sonra 15.11.2008 - 31.12.2008 tarihleri arasında T.C. Sağlık Bakanlığı Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran travaydaki 37-42 gestasyon haftaları arasındaki gebelerden rastgele yöntemle 76 olgu çalışmaya alındı. Bu olgulardan 9 tanesi çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakıldı. Araştırmamız 67 olgu ile tamamlanarak istatistiksel değerlendirmeler yapıldı.

Çalışmaya alınan 67 anneden en genci 18, en yaşlısı 41 yaşında idi. Annelerin yaş ortalaması 27,34 yıl yaşlarının standart sapması 4,99 idi. Gebelerden 63'ü düzenli prenatal takiplerini yaptırmış, 4 gebenin ise herhangi bir prenatal takibi yapılmamıştı.



Şekil 5. Gebelerin prenatal takip oranları

Çalışmaya alınan annelerin gebelik sayıları 1 ile 6 arasında değişmekteydi. Hastaların 28'i normal spontan vajinal doğum yapmışken (nsd), 39'u sezeryan (C/S) ile doğum yapmıştı. Doğan bebeklerin 43'ü erkek, 24'ü ise kız idi.



Şekil 6. Annelerin toplam gebelik sayıları

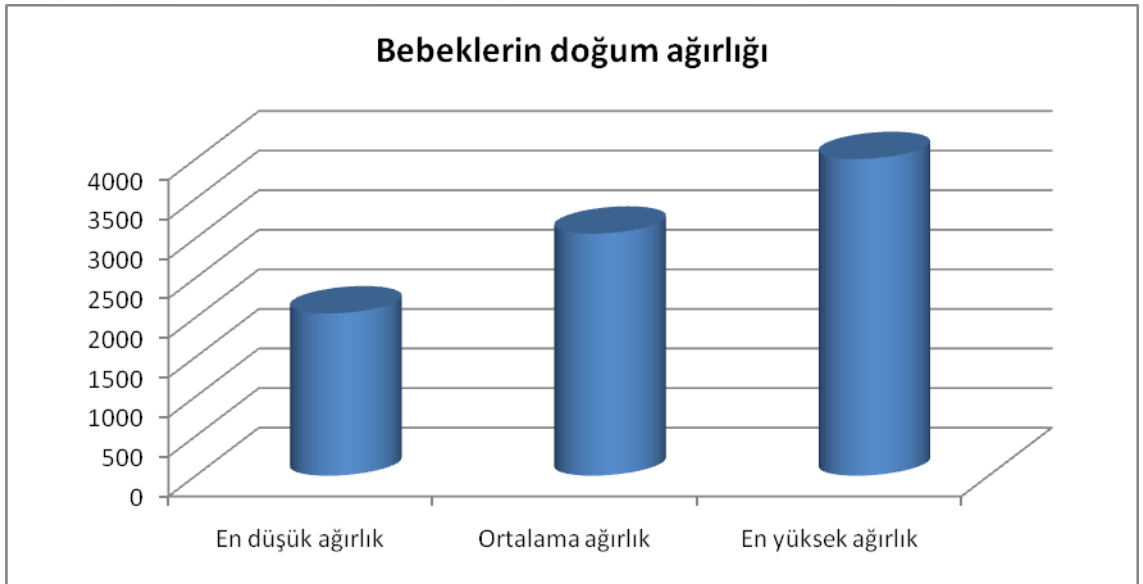


Şekil 7. Doğum Şekli



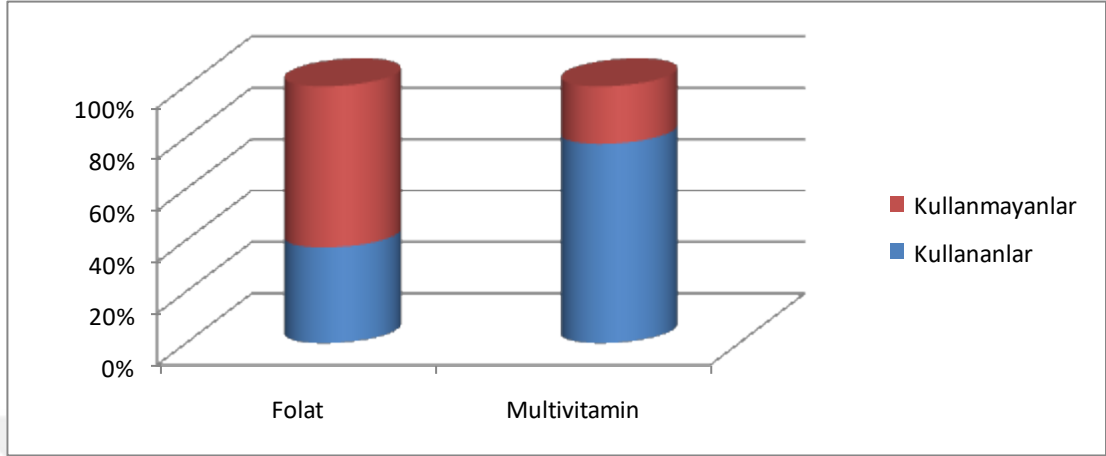
Şekil 8. Bebeklerin cinsiyet dağılımı

Bebeklerin minimum doğum kilosu 2050 gram maksimum doğum kilosu ise 4000 gr idi. Ortalama kilo 3057,16 gr iken doğum kilosunun standart sapma değeri 564,465 gr hesaplandı.



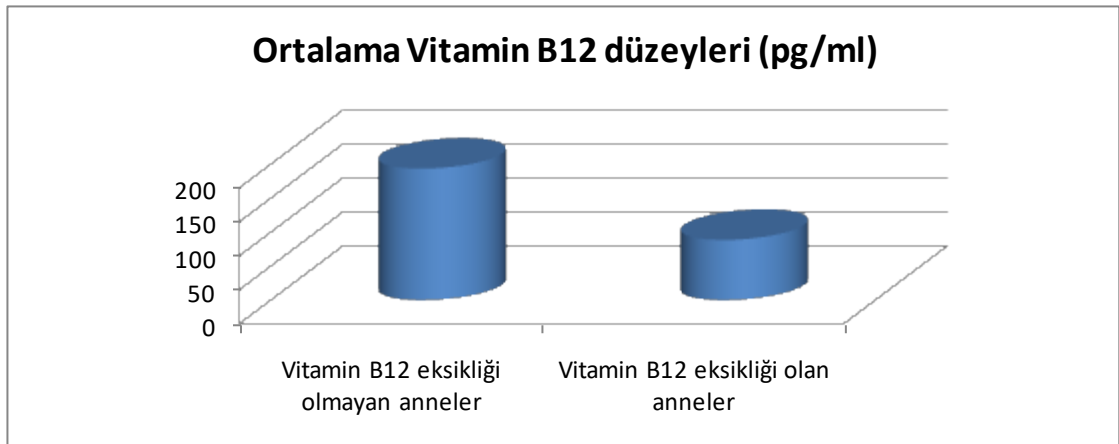
Şekil 9. Çalışmaya alınan bebeklerin doğum ağırlıkları ortalaması (gram)

Gebelikte annelerde 25'i folat, 52'si multivitamin kullanmışken, 42 gebe (% 62) folat ve 15 gebe (% 22) herhangi bir multivitamin preparatı kullanmamıştır.



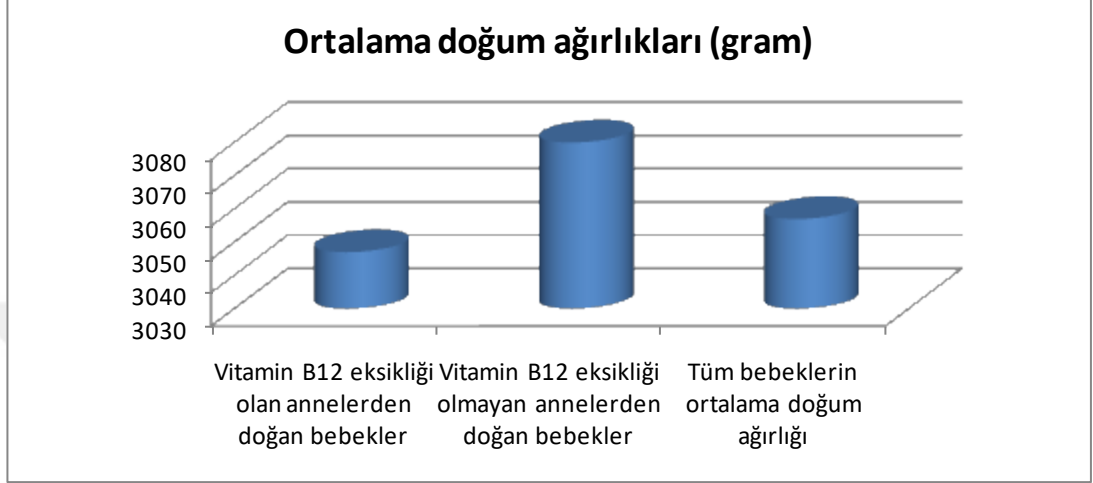
Şekil 10: Annelerin gebelikte folat ve multivitamin kullanım oranları

Annelerden 47'inde vitamin B12 eksikliği saptandı. Yirmi annede ise vitamin B12 düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur. Vitamin B12 eksikliği olan annelerin ortalama vitamin düzeyleri  $89,93 \pm 17,97$  pg/ml, vitamin düzeyleri normal olan annelerin vitamin düzeyleri ise  $194,0 \pm 60,15$  pg/ml olarak bulunmuştur.



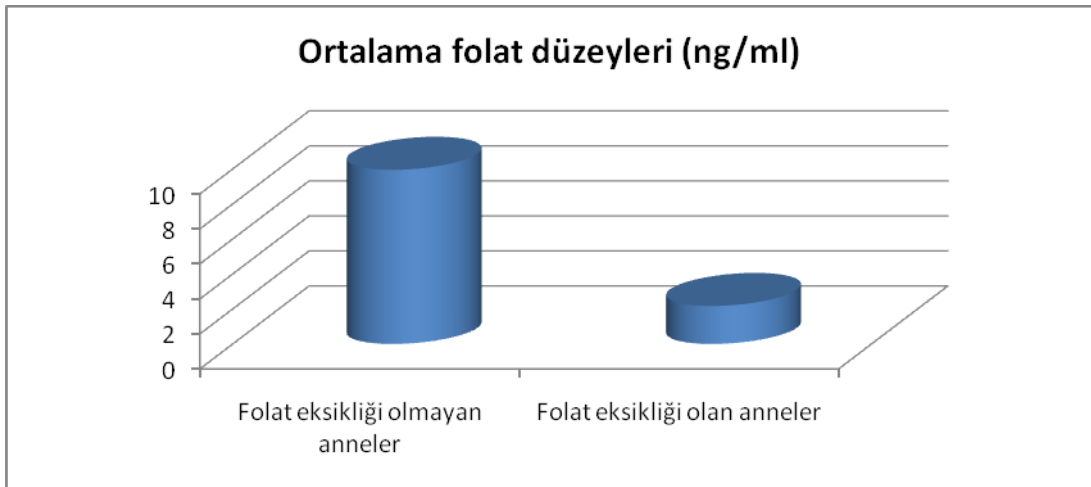
Şekil 11. Annelerin ortalama vitamin B12 değerleri

Vitamin B12 eksikliği olan annelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları ve standart sapması  $3047,45 \pm 528,680$  gr iken vitamin B12 düzeyleri normal olan annelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı ve standart sapmaları ise  $3080,00 \pm 655,222$  gr olarak saptandı.



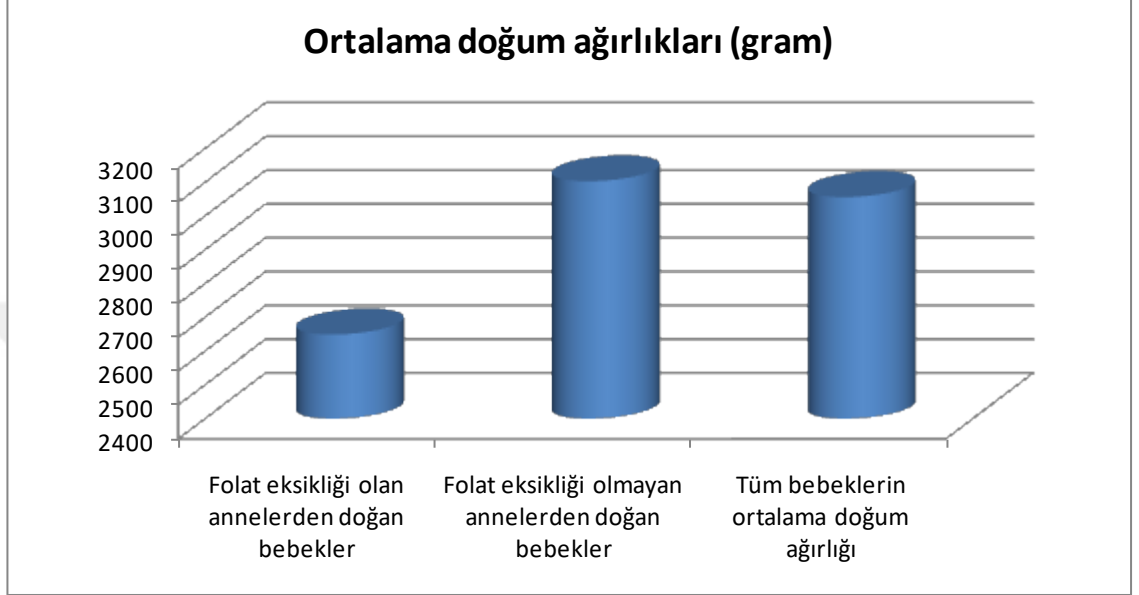
Şekil 12. Annelerin vitamin B12 durumlarına göre bebeklerin doğum ağırlığı

Annelerden 7'inde folat eksikliği saptandı. Altmış annede ise folat düzeyleri normal sınırlarda bulunmuştur. Vitamin B12 eksikliği olan annelerin ortalama vitamin düzeyleri  $2,17 \pm 0,3$  ng/ml, vitamin düzeyleri normal olan annelerin vitamin düzeyleri ise  $9,95 \pm 5,37$  ng/ml olarak bulunmuştur.



Şekil 13. Annelerin ortalama folat düzeyleri

Folat eksikliği olan annelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları ve standart sapmaları  $2650 \pm 514,782$  gr iken, folat düzeyleri normal olan annelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları ve standart sapmaları ise  $3104,67 \pm 554,536$  gr olarak saptandı.



Şekil 14. Annelerin folat düzeylerine göre bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları

Vitamin B12 ve/veya folik asit eksikliği olan anneler, bu vitaminlerin büyüme gelişmedeki önemli rollerinden dolayı, düşük doğum ağırlığına sahip bebek doğurabilirler hipotezimizin doğruluğunu test etmek için bebekler annelerinin serum vitamin B12 ve folat düzeyleri açısından ikişer gruba ayrıldı. Grup 1 vitamin eksikliği olan anneler, grup 2 ise vitamin düzeyi normal olan annelerden doğan bebeklerden oluştu. Her iki grup doğum kiloları açısından istatistiksel yöntemlerle karşılaştırıldı.

Yapılan istatistiksel inceleme sonuçlarına göre anne vitamin B12 düzeyi ile bebeklerin doğum ağırlıkları arasında düşük pozitif korelasyon ve yine aynı şekilde anne serum folat düzeyleri ile bebeklerin doğum ağırlığı arasında düşük pozitif bir

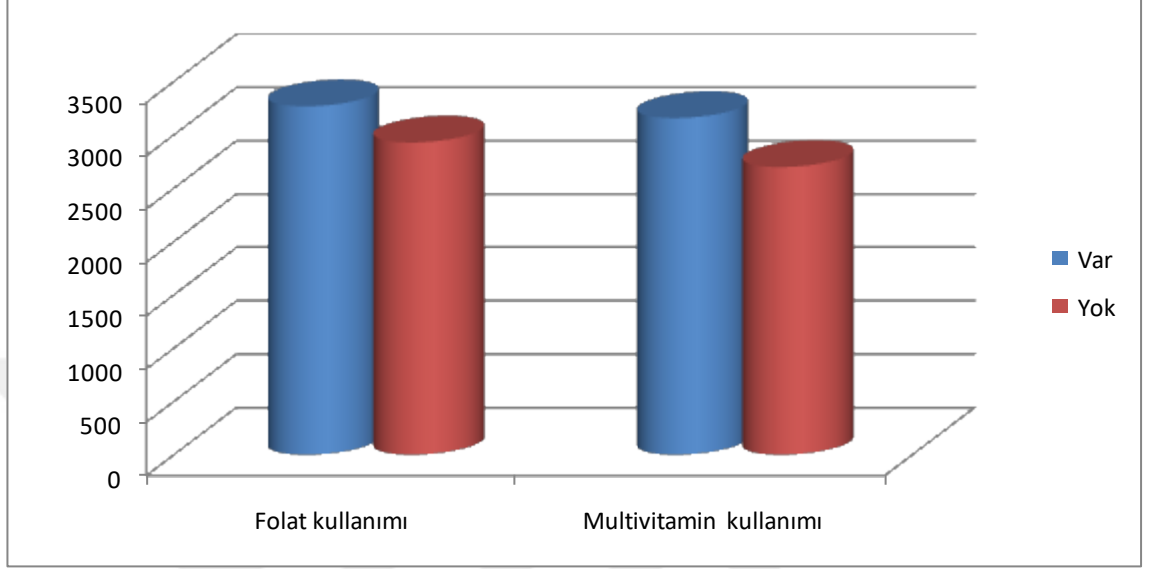
ilişki bulunmuştur. Ancak bebek doğum ağırlığı tek tek veya birlikte anne vitamin B12 ve anne folat değerlerinden anlamlı olarak etkilenmemektedir.

Tablo 1. Anne vitamin düzeyleri ve bebeklerin doğum ağırlıkları

|                            |        | N         | Ortalama Vitamin değerleri | Std. Sapma | Ortalama doğum ağırlığı ve standart sapmaları (gram) |
|----------------------------|--------|-----------|----------------------------|------------|--|
| Anne vitamin B12 değerleri | Düşük  | 47        | 89,93 pg/ml                | 17,797     | 3047,45 ± 528,680                                    |
|                            | Normal | 20        | 194,00 pg/ml               | 60,154     | 3080,00 ± 655,222                                    |
| Anne folat değerleri       | Düşük  | 7         | 2,17 ng/ml                 | 0,300      | 2650 ± 514,782                                       |
|                            | Normal | 60        | 9,95 ng/ml                 | 5,370      | 3104,67± 554,536                                     |
| <b>Toplam</b>              |        | <b>67</b> |                            |            | <b>3057,16±564,465</b>                               |

Obstetri pratiğinde vitamin düzeylerinden bağımsız olarak tüm gebelere vitamin preparatları verilmektedir. Bu nedenle vitamin düzeylerinden bağımsız olarak annelerin vitamin kullanım öykülerinin doğum ağırlığı üzerine etkisi olup olmadığını da irdelemek istedik. Bunun için bebekler folat kullanan gebelerden doğanlar ve folat kullanmamış olan gebelerden doğan bebekler olarak iki gruba ayrılmıştır. Gebelikte folat kullanmış olan gebelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları 3270 gr, folat kullanmamış olan gebelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları ise 2930 gr olarak bulunmuştur. Yine benzer şekilde bebekler annelerin gebelikte multivitamin preparatı kullanımlarına göre iki gruba

ayrılmıştır. Gebelikte multivitamin kullanan gebelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları 3160 gr, kullanmayan gebelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları ise 2700 gr olarak bulunmuştur.

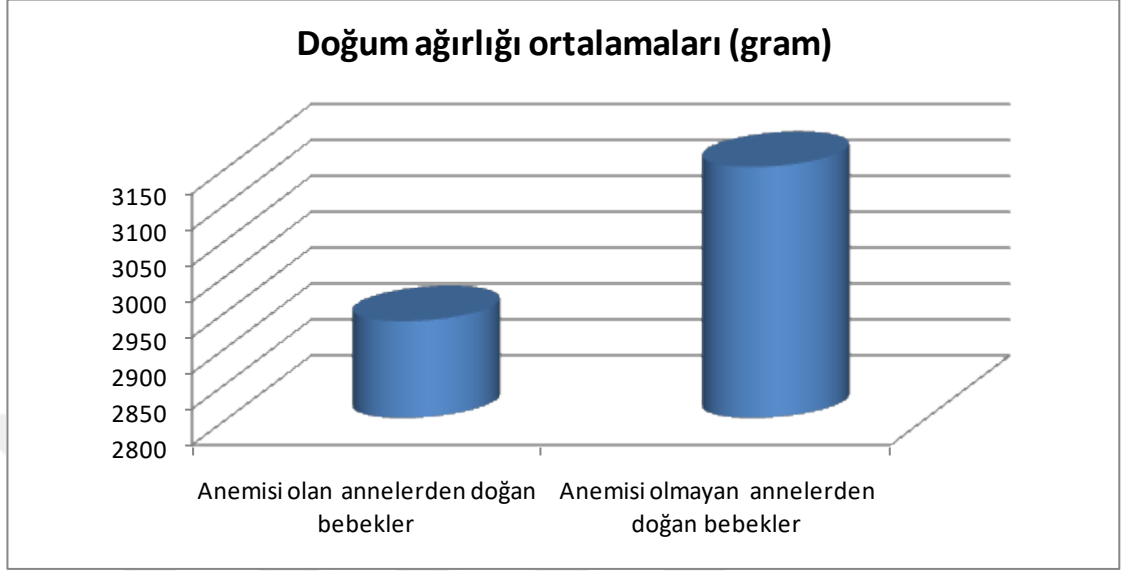


Şekil 15. Annelerin vitamin kullanım öykülerine göre bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları

Yapılan istatistiksel inceleme sonuçlarında gebelikte folat kullanan annelerin bebeklerinin doğum ağırlıkları ortalaması, folat kullanmayanların annelerden doğan bebeklerinin doğum ağırlığı ortalamasından anlamlı derece farklıdır ( $p < 0,05$ ) ve daha fazladır. Yine benzer şekilde gebelikte multivitamin kullanmış olan annelerin bebeklerinin doğum ağırlıkları ortalaması, multivitamin kullanmamış olan annelerden doğan bebeklerinin doğum ağırlıkları ortalamasından anlamlı derece farklı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

Son olarak annede anemi varlığı ile bebek doğum kilosuna arasında bir ilişki olup olmadığını ölçmek amacıyla anne hemoglobin değerlerine göre bebekler iki gruba ayrılmıştır. Grup 1 anemisi olan 29 anneden doğan bebeklerden, grup 2 ise anemisi olmayan 38 anneden doğan bebeklerden oluşmuştur. Grup 1 için bebek

doğum kilo ortalaması 2935,52 gr iken, grup 2 için ortalama doğum ağırlığı 3150 gr'dır.

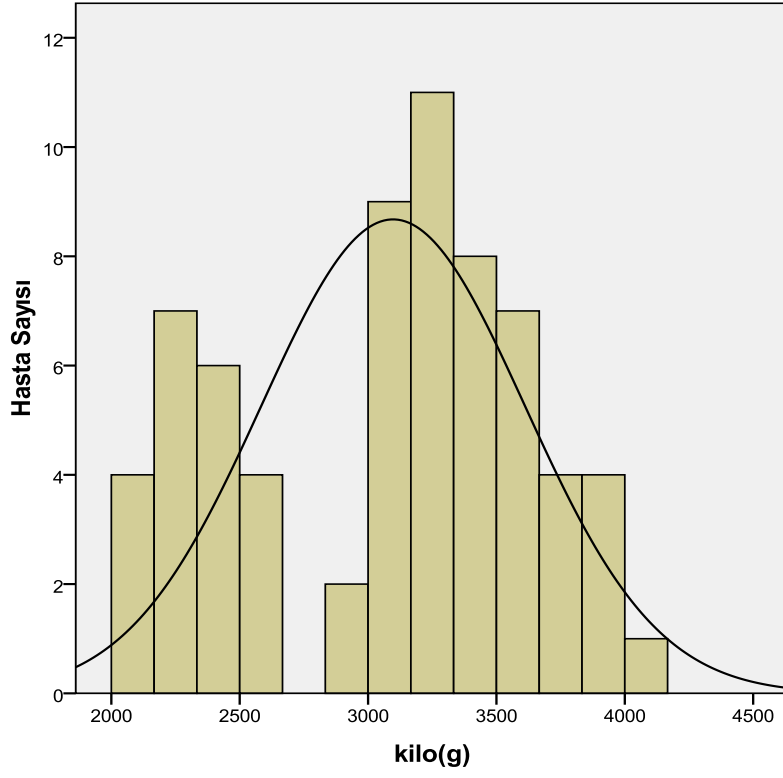


Şekil 16. Annelerin anemi durumuna göre bebeklerin doğum ağırlığının ortalamaları

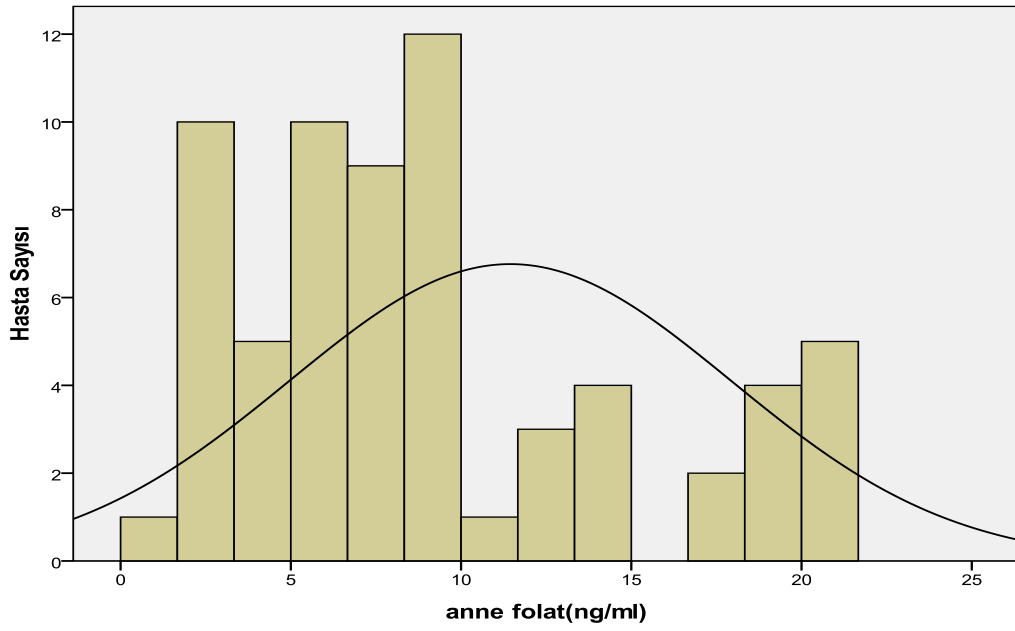
Yapılan istatistiksel inceleme sonucunda her ne kadar ortalama doğum ağırlıkları arasında yaklaşık 200 gr fark olsa da, her iki grup arasında % 95 güvenle anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir.

### **Kullanılan istatistiksel yöntemler ve sonuçları**

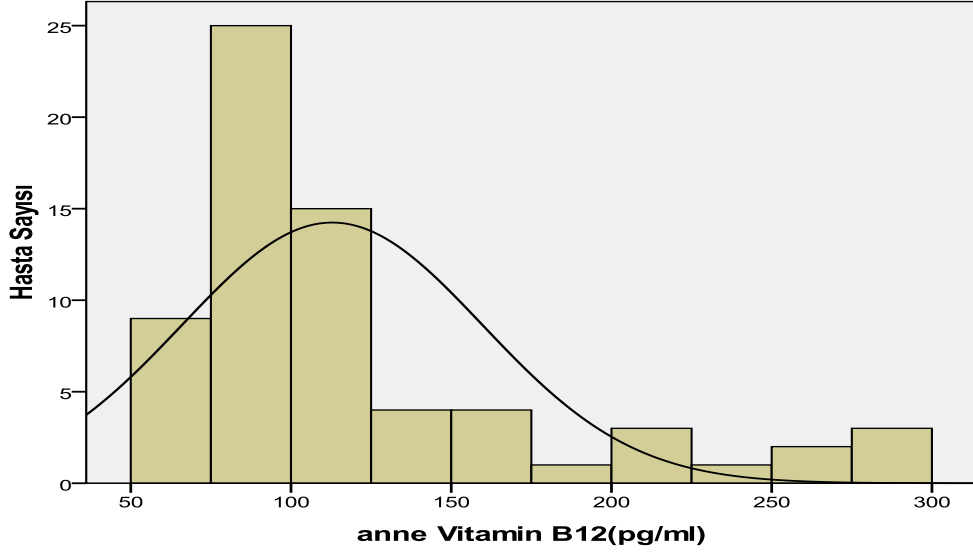
Gebelikte anne vitamin B12 ve folat değerlerinin bebeğin doğum kilosuna etkisini ölçmek amacıyla yapılacak olan testlerde analizlerin doğru olması açısından anne vitamin, anne folat ve bebeğin doğum kilo değişkenlerinin histogram grafikleri çizilmiş ve normallik testleri yapılmıştır.



Şekil 17. Bebeklerin doğum kilolarının dağılımı (gram)



Şekil 18. Anne folat düzeylerinin dağılımı



Şekil 19. Anne vitamin B12 düzeyleri

Çizilen histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi sonucunda çıkan p değerlerine bakıldığında %95 güven düzeyinde  $p > 0.05$  olduğundan kilo değişkeninin dağılımının normal olduğu ancak anne folat değerlerinin ve anne vitamin B12 değerleri için  $p < 0,05$  olduğundan dağılımlarının normal olmadığı görülmüştür.

Bu sebeple anne folat ve anne vitamin B12 değerlerine karekök dönüşümü ve logaritmik dönüşüm uygulanmıştır.

Bu dönüşümden sonra anne vitamin B12 ve anne folat değerleriyle bebek doğum kilosuna arasındaki ayrı ayrı ilişkileri görmek için korelasyon katsayıları ölçülmüş ve aşağıdaki tablo bulunmuştur. Bu tabloya göre anne vitamin ve kilo değişkenleri arasında 0,135'lik düşük pozitif bir korelasyon vardır. Aynı şekilde anne folat ve kilo değişkenleri arasında 0,098 lik düşük pozitif bir ilişki vardır.

| Tek Örneklem Kolmogorov-Smirnov Test, |            |             |                   |                         |
|---------------------------------------|------------|-------------|-------------------|-------------------------|
|                                       |            | Kilo (gram) | Anne folat düzeyi | Anne vitamin B12 düzeyi |
|                                       | N          | 67          | 66                | 67                      |
|                                       | Ortalama   | 2969,52     | 9,12              | 120,99                  |
|                                       | Std. Sapma | 755,218     | 5,618             | 59,706                  |
|                                       | P          | ,077        | ,044              | ,002                    |

| Korelasyon                   |      |       |                  |            |
|------------------------------|------|-------|------------------|------------|
|                              |      | kilo  | Anne vitamin B12 | Anne folat |
| Pearson Korelasyon Katsayısı | Kilo | 1,000 | ,135             | ,098       |

Tablo 2. Anne vitamin değerleri ile doğum ağırlıklarının korelasyonu

| Model | R                 | R kare | Düzenlenmiş R Kare |
|-------|-------------------|--------|--------------------|
| 1     | ,152 <sup>a</sup> | ,023   | -,008              |

Tablo 3. Basit doğrusal regresyon sonuçları

Annelerin vitamin kullanım öyküleri ile bebeklerin doğum ağırlıkları arasındaki ilişki olup olmadığının testi için bağımsız iki örneklem t testi uygulanmıştır. Bu test sonucunda p değeri her iki vitamin kullanım öyküsü için de 0.036 bulunmuştur. Bu değer 0.05 den küçük olduğu için hem folat hem multivitamin kullanımı ile bebek doğum ağırlıkları arasında %95 güvenle anlamlı ilişki bulunmuştur.

Annelerdeki anemi varlığı ile bebek doğum ağırlığı arasında ilişki olup olmadığının testi için bağımsız iki örneklem t testi uygulanmıştır. Bu test sonucunda p değeri 0.891 bulunmuştur. Bu değer 0.05 güven değerinden daha büyük olduğu için anne hemoglobin değerleri <11 gr/dl olanlarla anne hemoglobin değerleri >=11 gr/dl olan bebeklerin doğum kiloları arasında, her ne kadar ortalama doğum kiloları arasında yaklaşık 200 gr fark olsa da, % 95 güvenle anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir.

Çalışmaya alınan tüm gebe ve yenidoğanların özellikleri ve toplu laboratuvar sonuçları aşağıdaki tablolarda gösterilmiştir.

Tablo 4. Çalışmaya alınan annelerin toplu özellikleri ve tetkik sonuçları

| NO | YAŞ | Ge. Sa. | GEBELİKTE |       |         | DOĞUM |       | ANNE  |      |      |      |      |     |       |      |
|----|-----|---------|-----------|-------|---------|-------|-------|-------|------|------|------|------|-----|-------|------|
|    |     |         | TAKİP     | FOLAT | M.VİTMN | ŞEKLİ | HAFTA | WBC   | RBC  | HGB  | HCT  | MCV  | PLT | FOLAT | B 12 |
| 1  | 28  | 3       | var       | hayır | hayır   | NSD   | 40    | 15,7  | 3,8  | 8,4  | 23,6 | 62,1 | 202 | 2,44  | 87   |
| 2  | 21  | 3       | var       | hayır | evet    | NSD   | 40    | 11,35 | 4,77 | 9,5  | 31,5 | 66,2 | 440 | 7,05  | 216  |
| 3  | 29  | 2       | var       | evet  | evet    | C/S   | 39    | 14,09 | 3,25 | 9    | 26,2 | 80,4 | 220 | 8,06  | 110  |
| 4  | 23  | 1       | var       | evet  | evet    | C/S   | 40    | 18,1  | 4,62 | 11,2 | 35,5 | 76,8 | 399 | 6,94  | 275  |
| 5  | 41  | 6       | var       | evet  | evet    | C/S   | 38    | 9,6   | 4,66 | 12,3 | 31,9 | 86,3 | 214 | 20    | 137  |
| 6  | 29  | 1       | var       | hayır | evet    | NSD   | 40    | 11,04 | 4,35 | 12,4 | 36,6 | 84,2 | 182 | 20    | 165  |
| 7  | 24  | 1       | var       | hayır | evet    | NSD   | 39    | 10,1  | 3,98 | 10,3 | 30,2 | 76   | 384 | 9,72  | 99,8 |
| 8  | 33  | 1       | var       | hayır | evet    | C/S   | 40    | 7,1   | 3,83 | 12,1 | 32,4 | 84,6 | 167 | 6,22  | 60   |
| 9  | 23  | 1       | var       | hayır | hayır   | C/S   | 39    | 13,7  | 4,2  | 10,5 | 29,2 | 69,6 | 236 | 5,52  | 72   |
| 10 | 30  | 3       | var       | hayır | hayır   | C/S   | 39    | 11,9  | 3,9  | 11,7 | 31,9 | 81,6 | 259 | 14,11 | 290  |
| 11 | 22  | 2       | yok       | hayır | hayır   | C/S   | 38    | 11,1  | 4,59 | 11,6 | 34,4 | 74,9 | 247 | 7,69  | 71   |
| 12 | 22  | 4       | var       | evet  | evet    | NSD   | 38    | 9,2   | 3,99 | 12,1 | 35,9 | 89,8 | 206 | 20    | 77   |
| 13 | 33  | 4       | var       | hayır | evet    | C/S   | 39    | 8,8   | 4,32 | 12,7 | 36,7 | 85   | 374 | 20    | 98   |
| 14 | 27  | 3       | var       | hayır | evet    | C/S   | 38    | 11,8  | 4,23 | 9,9  | 28,7 | 67,7 | 214 | 2,4   | 84   |
| 15 | 37  | 3       | var       | hayır | hayır   | C/S   | 39    | 19,5  | 3,86 | 10,3 | 29,1 | 74,7 | 276 | 2,97  | 255  |

| NO | YAŞ | Ge. Sa. | TAKİP | FOLAT | M.VİTMN | ŞEKLİ | HAFTA | WBC   | RBC  | HGB   | HCT   | MCV  | PLT | FOLAT | B 12 |
|----|-----|---------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|------|-------|-------|------|-----|-------|------|
| 16 | 29  | 2       | var   | hayır | evet    | C/S   | 38    | 10,92 | 3,54 | 10,2  | 32,1  | 90,8 | 337 | 19,35 | 100  |
| 17 | 21  | 2       | yok   | hayır | hayır   | NSD   | 38    | 11,6  | 3,67 | 9,3   | 27,4  | 74,7 | 254 | 2,42  | 85   |
| 18 | 28  | 3       | var   | hayır | evet    | NSD   | 40    | 11,5  | 3,18 | 10,6  | 29,1  | 91,4 | 159 | 8,6   | 80   |
| 19 | 22  | 2       | var   | evet  | evet    | NSD   | 37    | 16,08 | 3,65 | 11,3  | 33,4  | 89,2 | 193 | 12,9  | 64   |
| 20 | 28  | 1       | var   | evet  | evet    | NSD   | 39    | 19,82 | 3,75 | 10,8  | 31,9  | 85,2 | 310 | 11,6  | 210  |
| 21 | 27  | 4       | var   | hayır | evet    | NSD   | 37    | 12,03 | 3,8  | 11,2  | 33,3  | 87,7 | 237 | 5,63  | 52   |
| 22 | 26  | 1       | var   | hayır | evet    | NSD   | 38    | 23,57 | 4,8  | 13    | 38,2  | 79,6 | 274 | 6,29  | 51   |
| 23 | 18  | 1       | var   | hayır | evet    | NSD   | 37    | 19,56 | 4,06 | 12    | 35    | 86,6 | 284 | 9,53  | 85   |
| 24 | 21  | 2       | var   | evet  | evet    | NSD   | 40    | 16,32 | 3,85 | 12,1  | 33,4  | 86,7 | 250 | 14,18 | 268  |
| 25 | 34  | 3       | var   | evet  | evet    | NSD   | 37    | 14,71 | 4,03 | 12,2  | 34,9  | 86,5 | 255 | 9,72  | 99,8 |
| 26 | 29  | 1       | var   | hayır | evet    | NSD   | 37    | 18,3  | 4,02 | 10,8  | 34    | 84,5 | 268 | 2,02  | 84   |
| 27 | 27  | 2       | var   | hayır | evet    | C/S   | 39    | 11,74 | 3,74 | 11,6  | 34    | 90,9 | 178 | 8,11  | 79   |
| 28 | 35  | 3       | var   | hayır | evet    | NSD   | 38    | 9,3   | 4,34 | 11,7  | 36    | 83   | 191 | 2,76  | 114  |
| 29 | 27  | 4       | var   | hayır | evet    | NSD   | 37    | 13,4  | 4,98 | 15,3  | 46,3  | 93,1 | 248 | 18,71 | 117  |
| 30 | 27  | 3       | yok   | hayır | hayır   | NSD   | 39    | 12,2  | 4,9  | 10,4  | 32,1  | 65,5 | 252 | 4,04  | 111  |
| 31 | 26  | 2       | var   | hayır | hayır   | C/S   | 40    | 13,27 | 4,04 | 10,5  | 31,2  | 77,3 | 214 | 3,86  | 132  |
| 32 | 24  | 2       | var   | evet  | evet    | C/S   | 39    | 12,82 | 3,59 | 11,3  | 31,5  | 87,8 | 269 | 8,88  | 195  |
| 33 | 24  | 1       | var   | evet  | evet    | NSD   | 38    | 10,96 | 4,28 | 12,7  | 36,6  | 85,5 | 272 | 8,35  | 99,8 |
| 34 | 34  | 3       | var   | hayır | evet    | NSD   | 37    | 12,49 | 3,98 | 11,18 | 32,65 | 82,6 | 230 | 12,26 | 99,8 |
| 35 | 28  | 2       | var   | hayır | hayır   | C/S   | 37    | 12,95 | 3,68 | 10,7  | 31,3  | 85   | 243 | 6,58  | 99,8 |
| 36 | 21  | 1       | var   | evet  | evet    | NSD   | 40    | 11,6  | 4,58 | 12,6  | 39,2  | 85,6 | 194 | 8,31  | 130  |
| 37 | 32  | 2       | var   | hayır | evet    | NSD   | 40    | 16,57 | 4,28 | 12,5  | 39,4  | 92   | 99  | 9,22  | 124  |
| 38 | 27  | 3       | var   | evet  | evet    | C/S   | 39    | 14,6  | 3,92 | 10,7  | 31,4  | 80   | 130 | 6,23  | 89   |
| 39 | 29  | 2       | var   | hayır | evet    | NSD   | 39    | 14,22 | 3,68 | 9,9   | 31,4  | 85,3 | 230 | 3,95  | 92   |
| 40 | 35  | 4       | var   | evet  | evet    | C/S   | 39    | 14,38 | 2,99 | 9,6   | 29,1  | 97,3 | 186 | 8,13  | 81   |
| 41 | 34  | 2       | var   | hayır | evet    | C/S   | 39    | 12,79 | 3,88 | 11,1  | 35,4  | 91   | 249 | 5,27  | 82   |
| 42 | 24  | 2       | var   | hayır | evet    | NSD   | 40    | 10,3  | 3,9  | 11,5  | 32,6  | 83,5 | 220 | 2,53  | 111  |
| 43 | 23  | 1       | var   | hayır | evet    | NSD   | 38    | 9,9   | 3,74 | 8,5   | 26,6  | 71,1 | 115 | 1,99  | 120  |
| 44 | 25  | 3       | var   | evet  | evet    | C/S   | 39    | 9,99  | 3,89 | 12    | 31,6  | 81,2 | 155 | 18,86 | 299  |
| 45 | 20  | 1       | var   | evet  | evet    | C/S   | 38    | 15,6  | 3,39 | 8,7   | 26,1  | 76,8 | 313 | 2,3   | 78   |
| 46 | 27  | 1       | var   | hayır | evet    | C/S   | 39    | 7,45  | 4,29 | 12,1  | 33,1  | 78,1 | 210 | 8,65  | 140  |
| 47 | 20  | 1       | var   | evet  | evet    | C/S   | 39    | 9,9   | 3,2  | 10,2  | 28,9  | 90,4 | 108 | 9,39  | 216  |
| 48 | 27  | 2       | var   | hayır | hayır   | C/S   | 38    | 12,49 | 3,98 | 11,18 | 32,65 | 82,6 | 230 | 3,72  | 99,8 |
| 49 | 28  | 3       | var   | evet  | evet    | C/S   | 37    | 9,6   | 3,49 | 11,4  | 33    | 94,5 | 144 | 1,64  | 151  |
| 50 | 20  | 1       | var   | hayır | evet    | NSD   | 38    | 8,48  | 4,13 | 12,2  | 35,5  | 86   | 288 | 18,14 | 70   |
| 51 | 29  | 2       | var   | hayır | evet    | C/S   | 38    | 11,7  | 3,94 | 11,6  | 33,9  | 86   | 204 | 3,39  | 50   |
| 52 | 24  | 4       | var   | evet  | evet    | C/S   | 39    | 13,9  | 4,73 | 13,4  | 39,2  | 82,9 | 170 | 17,81 | 101  |
| 53 | 38  | 3       | var   | evet  | hayır   | C/S   | 38    | 8,09  | 4,48 | 9,9   | 30,9  | 69   | 210 | 18,02 | 164  |
| 54 | 30  | 2       | var   | hayır | hayır   | C/S   | 38    | 9,3   | 4,67 | 12,6  | 36,8  | 78,6 | 178 | 14,28 | 238  |

| NO | YAŞ | Ge. Sa. | TAKİP | FOLAT | M.VİTMN | ŞEKLİ | HAFTA | WBC   | RBC  | HGB  | HCT  | MCV  | PLT | FOLAT | B 12 |
|----|-----|---------|-------|-------|---------|-------|-------|-------|------|------|------|------|-----|-------|------|
| 55 | 29  | 1       | var   | evet  | evet    | C/S   | 39    | 12,9  | 3,41 | 10,7 | 29,1 | 85,4 | 184 | 9,72  | 99,8 |
| 56 | 33  | 3       | var   | evet  | hayır   | C/S   | 37    | 12,5  | 4,11 | 13,3 | 38,3 | 93,1 | 259 | 19,65 | 112  |
| 57 | 24  | 3       | var   | hayır | evet    | C/S   | 39    | 7,6   | 3,48 | 8,4  | 26,6 | 76,6 | 233 | 6,35  | 107  |
| 58 | 34  | 5       | var   | hayır | hayır   | NSD   | 39    | 8,3   | 3,64 | 10,5 | 29,2 | 80,3 | 176 | 2,85  | 115  |
| 59 | 28  | 1       | var   | evet  | evet    | NSD   | 40    | 9,1   | 4,14 | 12,5 | 34,5 | 83,2 | 192 | 8,76  | 111  |
| 60 | 29  | 3       | var   | evet  | evet    | C/S   | 39    | 17,24 | 3,32 | 11   | 29,5 | 88,8 | 170 | 20    | 98   |
| 61 | 28  | 2       | var   | hayır | evet    | C/S   | 38    | 11,76 | 3,31 | 10,3 | 28   | 84,6 | 222 | 6,14  | 76   |
| 62 | 20  | 2       | yok   | hayır | hayır   | C/S   | 37    | 16,1  | 4,32 | 10,5 | 32,9 | 76,2 | 323 | 11,68 | 89   |
| 63 | 24  | 2       | var   | hayır | evet    | C/S   | 40    | 14,1  | 4,1  | 12,4 | 35,8 | 87,3 | 202 | 6,03  | 74   |
| 64 | 28  | 3       | var   | hayır | evet    | C/S   | 37    | 7,85  | 3,63 | 10,7 | 31,7 | 87,3 | 192 | 7,69  | 155  |
| 65 | 33  | 3       | var   | hayır | evet    | C/S   | 37    | 8,98  | 3,27 | 9,5  | 27,5 | 84,1 | 221 | 7,38  | 97   |
| 66 | 32  | 5       | var   | evet  | evet    | C/S   | 38    | 10,6  | 4,3  | 12,7 | 35,2 | 81,8 | 199 | 13,7  | 108  |
| 67 | 20  | 1       | var   | evet  | evet    | C/S   | 38    | 12,2  | 4,5  | 11,7 | 34,6 | 76,8 | 232 | 9,31  | 106  |

Tablo 5. Çalışmaya alınan bebeklerin toplu özellikleri ve tetkik sonuçları

| NO | DOĞUM |       |      |         | BEBEK-KORD |      |      |      |       |     |       |           |
|----|-------|-------|------|---------|------------|------|------|------|-------|-----|-------|-----------|
|    | ŞEKLİ | HAFTA | KİLO | CİNSYET | WBC        | RBC  | HGB  | HCT  | MCV   | PLT | FOLAT | VİT. B 12 |
| 1  | NSD   | 40    | 2350 | Erkek   | 21,42      | 4,67 | 16,8 | 52,8 | 112   | 353 | 11,11 | 174       |
| 2  | NSD   | 40    | 2500 | Kız     | 17,01      | 4,63 | 16,9 | 51,1 | 110   | 276 | 14,64 | 251       |
| 3  | C/S   | 39    | 3400 | Erkek   | 21,38      | 4,3  | 15,6 | 48,6 | 113   | 322 | 14,04 | 95        |
| 4  | C/S   | 40    | 3050 | Kız     | 18,6       | 5,04 | 17   | 52,1 | 103,3 | 305 | 13,8  | 103       |
| 5  | C/S   | 38    | 2900 | Erkek   | 13,06      | 4,13 | 14,9 | 45,4 | 110   | 312 | 20    | 199       |
| 6  | NSD   | 40    | 3400 | Erkek   | 18,51      | 5    | 16,1 | 49,7 | 99,4  | 390 | 20    | 274       |
| 7  | NSD   | 39    | 3300 | Erkek   | 7,1        | 5,05 | 17,2 | 49   | 97,1  | 278 | 20    | 152       |
| 8  | C/S   | 40    | 3450 | Erkek   | 8,26       | 3,62 | 12,4 | 39,6 | 109,2 | 307 | 12,43 | 93        |
| 9  | C/S   | 39    | 2500 | Erkek   | 16,25      | 4,05 | 12,7 | 42,8 | 105,8 | 300 | 12,8  | 138       |
| 10 | C/S   | 39    | 3850 | Erkek   | 13,6       | 4,86 | 17,5 | 52,4 | 107,8 | 241 | 18,29 | 315       |
| 11 | C/S   | 38    | 3600 | Erkek   | 9,48       | 4,87 | 16,6 | 50,9 | 104,7 | 226 | 10,53 | 37,2      |
| 12 | NSD   | 38    | 3150 | Erkek   | 23,58      | 4,18 | 15,1 | 46,2 | 110,5 | 359 | 20    | 43        |
| 13 | C/S   | 39    | 3300 | Kız     | 16,88      | 4,81 | 17   | 51,3 | 106,6 | 376 | 20    | 224       |
| 14 | C/S   | 38    | 3400 | Kız     | 15,75      | 4,08 | 14,3 | 43,5 | 106,5 | 185 | 8,92  | 177       |
| 15 | C/S   | 39    | 3750 | Erkek   | 23,93      | 5,3  | 16,1 | 51   | 96,2  | 239 | 9,79  | 290       |
| 16 | C/S   | 38    | 3000 | Kız     | 13,78      | 3,66 | 13,2 | 41,7 | 114,1 | 278 | 20    | 130       |
| 17 | NSD   | 38    | 2300 | Kız     | 12,5       | 4,17 | 14,6 | 43   | 103   | 245 | 10,77 | 122       |

| NO | ŞEKLİ | HAFTA | KİLO | CİNSYET | WBC   | RBC  | HGB   | HCT   | MCV    | PLT | FOLAT | VİT. B 12 |
|----|-------|-------|------|---------|-------|------|-------|-------|--------|-----|-------|-----------|
| 18 | NSD   | 40    | 3100 | Erkek   | 15,8  | 4,34 | 14,7  | 46,9  | 108    | 393 | 20    | 100       |
| 19 | NSD   | 37    | 3300 | Kız     | 10,7  | 4,83 | 16,3  | 45,3  | 93,9   | 217 | 20    | 54        |
| 20 | NSD   | 39    | 3750 | Erkek   | 12    | 4,36 | 16,5  | 51,4  | 117,8  | 179 | 20    | 263       |
| 21 | NSD   | 37    | 3300 | Kız     | 10,21 | 3,84 | 11    | 36,1  | 94     | 477 | 18,19 | 43        |
| 22 | NSD   | 38    | 3200 | Erkek   | 12,79 | 4,49 | 15,8  | 49    | 109,2  | 431 | 17,13 | 121       |
| 23 | NSD   | 37    | 3150 | Kız     | 21,32 | 4,2  | 14,4  | 47,7  | 113,6  | 357 | 20    | 99        |
| 24 | NSD   | 40    | 3850 | Erkek   | 10,07 | 4,33 | 14,9  | 46,6  | 107,7  | 202 | 20    | 324       |
| 25 | NSD   | 37    | 2400 | Kız     | 19,81 | 4,64 | 16,8  | 49,6  | 107    | 340 | 20    | 109       |
| 26 | NSD   | 37    | 3400 | Kız     | 15,6  | 4,34 | 15    | 46,7  | 107,6  | 263 | 9,56  | 124       |
| 27 | C/S   | 39    | 3650 | Erkek   | 10,6  | 4,33 | 15,8  | 49,8  | 115,1  | 187 | 16,02 | 94        |
| 28 | NSD   | 38    | 2100 | Erkek   | 11,7  | 4,9  | 15,4  | 48    | 97,7   | 257 | 8,62  | 358       |
| 29 | NSD   | 37    | 2550 | Erkek   | 18,8  | 5,01 | 18,2  | 61,7  | 123    | 116 | 20    | 151       |
| 30 | NSD   | 39    | 2200 | Kız     | 17    | 4,44 | 15,1  | 46,4  | 104,6  | 142 | 18,62 | 149       |
| 31 | C/S   | 40    | 3000 | Erkek   | 17,3  | 4,64 | 14,9  | 46,9  | 101,2  | 265 | 11,63 | 123       |
| 32 | C/S   | 39    | 3500 | Kız     | 11,01 | 3,86 | 13,1  | 38,8  | 100,6  | 410 | 20    | 305       |
| 33 | NSD   | 38    | 3550 | Erkek   | 7,13  | 4    | 16,4  | 43,8  | 109,5  | 221 | 20    | 96        |
| 34 | NSD   | 37    | 2250 | Erkek   | 15,88 | 4,44 | 16,1  | 48,4  | 109,1  | 325 | 20    | 89        |
| 35 | C/S   | 37    | 2230 | Erkek   | 8,02  | 4,59 | 18    | 51,5  | 112,1  | 266 | 20    | 81        |
| 36 | NSD   | 40    | 3850 | Erkek   | 16,69 | 4,25 | 15,8  | 48,1  | 113,1  | 265 | 20    | 116       |
| 37 | NSD   | 40    | 3350 | Erkek   | 9,89  | 3,92 | 14    | 45    | 114,6  | 60  | 20    | 94        |
| 38 | C/S   | 39    | 3250 | Kız     | 13,86 | 4,03 | 13,5  | 44,8  | 111,2  | 282 | 16,82 | 260       |
| 39 | NSD   | 39    | 3300 | Erkek   | 14    | 4,75 | 17,1  | 52,7  | 111    | 236 | 11,04 | 129       |
| 40 | C/S   | 39    | 3200 | Kız     | 10,83 | 3,94 | 14,2  | 43    | 109    | 330 | 20    | 50        |
| 41 | C/S   | 39    | 3550 | Erkek   | 11,41 | 4,26 | 14,5  | 44,1  | 103,6  | 236 | 20    | 50        |
| 42 | NSD   | 40    | 3400 | Erkek   | 16,94 | 4,26 | 15,2  | 47,7  | 112    | 229 | 17,93 | 129       |
| 43 | NSD   | 38    | 2300 | Erkek   | 9,67  | 3,94 | 15,5  | 47,2  | 119,8  | 219 | 12,47 | 64        |
| 44 | C/S   | 39    | 3450 | Kız     | 14,02 | 4,19 | 14,69 | 44,55 | 106,44 | 296 | 20    | 397       |
| 45 | C/S   | 38    | 2350 | Kız     | 15,3  | 3,97 | 15    | 43,5  | 109,6  | 305 | 7,9   | 125       |
| 46 | C/S   | 39    | 2100 | Erkek   | 14,17 | 4,14 | 14,5  | 42    | 101,3  | 231 | 16,32 | 190       |
| 47 | C/S   | 39    | 3800 | Erkek   | 7,43  | 3,7  | 12    | 33,4  | 90,1   | 121 | 20    | 268       |
| 48 | C/S   | 38    | 2250 | Erkek   | 13,65 | 4,33 | 15,36 | 46,61 | 107,67 | 250 | 9,72  | 119,47    |
| 49 | C/S   | 37    | 2450 | Kız     | 8,12  | 3,61 | 13,3  | 40,9  | 113,5  | 343 | 7     | 113       |
| 50 | NSD   | 38    | 2100 | Erkek   | 13,65 | 4,33 | 15,36 | 46,61 | 107,67 | 250 | 20    | 39        |
| 51 | C/S   | 38    | 3000 | Erkek   | 8     | 4,04 | 14,3  | 40,8  | 101,2  | 201 | 10,29 | 57        |
| 52 | C/S   | 39    | 3600 | Erkek   | 13,39 | 3,69 | 14,9  | 41,6  | 112,7  | 137 | 16,72 | 119,47    |
| 53 | C/S   | 38    | 2400 | Erkek   | 13,65 | 4,33 | 15,36 | 46,61 | 107,67 | 250 | 20    | 96        |
| 54 | C/S   | 38    | 2050 | Kız     | 14,02 | 4,19 | 14,69 | 44,55 | 106,44 | 295 | 20    | 269       |
| 55 | C/S   | 39    | 3250 | Erkek   | 6,4   | 3,66 | 13    | 37,3  | 101,8  | 32  | 10,52 | 106       |
| 56 | C/S   | 37    | 3100 | Kız     | 12,73 | 4,31 | 15,6  | 46,7  | 108,2  | 156 | 20    | 164       |

| NO | ŞEKLİ | HAFTA | KİLO | CİNSİYET | WBC   | RBC  | HGB  | HCT  | MCV   | PLT | FOLAT | VİT. B 12 |
|----|-------|-------|------|----------|-------|------|------|------|-------|-----|-------|-----------|
| 57 | C/S   | 39    | 3100 | Erkek    | 12,74 | 4,01 | 14,1 | 42,5 | 105,8 | 356 | 12,34 | 85        |
| 58 | NSD   | 39    | 2400 | Kız      | 13,47 | 4,22 | 16,4 | 45,3 | 107,5 | 248 | 8,89  | 106       |
| 59 | NSD   | 40    | 3300 | Erkek    | 22,23 | 4,35 | 15,9 | 47   | 109,7 | 398 | 20    | 136       |
| 60 | C/S   | 39    | 2950 | Kız      | 13,2  | 3,57 | 14   | 40,1 | 112,1 | 236 | 20    | 126       |
| 61 | C/S   | 38    | 3250 | Erkek    | 10,8  | 4,3  | 15,4 | 44,2 | 102,6 | 210 | 16,18 | 75        |
| 62 | C/S   | 37    | 2500 | Erkek    | 9,76  | 3,98 | 14,7 | 42,4 | 106,7 | 435 | 14,74 | 48        |
| 63 | C/S   | 40    | 3900 | Erkek    | 20,09 | 4,98 | 16,9 | 54,8 | 110   | 27  | 10,96 | 47        |
| 64 | C/S   | 37    | 2300 | Kız      | 12,41 | 4,45 | 14   | 43   | 96,7  | 279 | 12    | 112       |
| 65 | C/S   | 37    | 3550 | Kız      | 8,29  | 3,62 | 12,4 | 39,5 | 109,1 | 453 | 20    | 52        |
| 66 | C/S   | 38    | 3800 | Erkek    | 15,98 | 4,41 | 16,3 | 46,7 | 105,7 | 54  | 16,72 | 119,47    |
| 67 | C/S   | 38    | 4000 | Erkek    | 12,19 | 3,18 | 12,4 | 34,6 | 108,8 | 367 | 12,87 | 71        |



## TARTIŞMA

Neonatal mortalite ve morbidite nedenlerinin başında gelen düşük doğum ağırlığı ve fetal büyüme kısıtlılığının, son yıllarda yapılan çalışmalarda, neonatal mortalite ve morbidite artışının yanında, nörolojik gelişim bozuklukları, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gelişimi riskleri ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gebelikte alınan besinlerin miktarı kadar, içerikleri de fetal büyümeyi etkilemektedir. Örneğin diyetteki folat, hücre bölünmesi ve hücre membranları için esansiyel olan nükleotidler ve fosfolipidlerin yapımında kullanılır. Dolayısıyla folat, hem fetal ve plasental büyümede, hem de daha sonraki hastalıkların oluşmasında anahtar bir rol oynayabilir (1,2,61,62).

İlk olarak 1960'lı yıllarda folik asit eksikliğinin nöral tüp defektlerine neden olabileceği ileri sürülmüştür. İngiltere Tıbbi Araştırmalar Birliği'nin 1991 yılında yaptığı deneysel araştırmada, daha önce NTD'li bebek doğuran kadınlara perikonsepsiyonel dönemde, günde 4 mg. folik asit verildiğinde yeniden NTD'li gebelik geçirme riskinin %60-72, doğurganlık dönemindeki kadınlara günde 0,4 mg. folik asit verildiğinde ise, ilk kez ortaya çıkacak NTD'li gebelik riskinin %50 azaldığı bildirilmiştir. Folik asidin NTD gelişimini nasıl önlediği konusunda bilinenler sınırlı olmakla birlikte, nöral tüpün kapanmasında son derece kritik olan hızlı hücre döngüsünü kolaylaştırdığı düşünülmektedir. Perikonsepsiyonel folik asit kullanımı riskli gebeliklerde nöral tüp defekti insidansını % 50 azaltmaktadır. Etkili olabilmesi için folik asit desteğine konsepsiyondan bir ay önce başlanmalı ve en az 12. gebelik haftasına kadar kullanılmalıdır (63,64,65).

Vitamin B12 eksikliği de folattan bağımsız olarak NTD için risk faktörüdür. Steen ve arkadaşları NTD olan gebelerin amniyon sıvılarında vitamin B12 konsantrasyonu düşük olarak bulmuşlar, ikinci trimester boyunca fetal kompartmandaki metionin sentaz aktivitesinin bozulduğunu ileri sürmüşlerdir. Wald ve arkadaşları NTD olan gebe popülasyonunda B12 vitamini ve folik asit düzeylerini düşük bulmuştur (66,67). Hayvan deneylerinde de B12 vitamin eksikliğinin intrauterin gelişme geriliği (İUGR) ve hidrosefaliye neden olduğu bildirilmiştir.

Gebelikte vitamin ihtiyacını değerlendirmek için her trimesterde normal vitamin değerlerinin bilinmesi gereklidir. Ancak gebeliklerinde multivitamin kullanmayan gebelere ait vitamin seviyelerini gösteren bir bilgi yoktur. Normal, sağlıklı, iyi beslenen multivitamin kullanan gebe kadınlarla gebe olmayan kadınların vitamin seviyelerini karşılaştırıldığı bir çalışmada, trimesterlerine göre gruplandırılan 563 gebe kadının serum 11 vitamin düzeyi çalışılmıştır. Gebelerin 132'si 1.trimester, 198'i 2. trimester, 233'ü 3. trimesterdedir. Bu çalışmada gebelerde yüksek oranda vitamin A, Tiamin (B1), Niasin (B5), B6 ve vitamin B12 eksiklikleri bulunmuştur. Vitamin B12 eksikliğinin, birinci trimesterde minimal iken gebeliğin ilerleyen haftalarında arttığı gözlemlenmiştir (68,69).

Gebelikte vitamin B12 ihtiyacıyla ilgili veriler kısıtlıdır. Mallinow ve ark. çalışmalarında Brezilya'da hamile kadınlarda vitamin B12 seviyelerinin düşük olduğunu bildirmiştir. Birçok hastada vitamin B12 seviyeleri, Blues ve Van der Berg'in çalışmalarında belirlenen 180 pmol/L den daha düşüktür. Bu da sınırda veya yetersiz vitamin B12 depolarını göstermektedir. Buna ek olarak vitamin B12 eksikliği folat metabolizması üzerine de etkili olduğundan hamile kadınlarda RBC ve serum folat değerleri de düşük bulunmuştur. (68, 70)

Maternal ve neonatal vitamin B12 seviyeleri arasında yüksek korelasyon vardır. Yapılan çalışmalarda düşük vitamin B12 seviyeleri olan hamile kadınlardan doğan bebeklerde düşük vitamin B12 seviyeleri bulunmuştur (68,70,71).

Frery ve ark. çalışmasında kordon kanındaki vitamin B12 seviyelerini maternal seviyelere göre 2-3 kat daha yüksek bulmuşlardır (73). Bizim çalışmamızda da neonatal vitamin B12 değerleri maternal seviyeden 1.2 kat yüksek bulundu.

Demirel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada vitamin B12 eksikliğinin gebelerde önemli bir sorun olduğu gösterilmiştir. 180 gebenin alındığı bu çalışmada orta derece vitamin B12 eksikliğini % 23, ciddi vitamin B12 eksikliğini ise % 48 olarak saptamışlardır.

Bizim çalışmamızda da benzer şekilde annelerin % 78'i vitamin B12 içeren multivitamin preparatı kullandıklarını belirtmelerine ve hiç biri vegeteryan diyet uygulamalarına rağmen tüm gebelerin % 70'inde vitamin B12 eksikliği saptanmıştır. Folat kullanım oranı ise annelerin % 38'inde mevcut iken sadece % 10'nunda folat eksikliği belirlenmiştir (71).

Çalışmamızda anneler için vitamin B12'nin alt sınırı laboratuvarımızın cut off değeri olan 120 pg/ml, folat için ise alt sınır 2,5 ng/ml olarak kabul edilmiştir. Yenidoğan bebekler için ise vitamin B12'nin alt sınırı 130 pg/ml, folat için ise alt sınır 7 ng/ml olarak kabul edilmiştir. Buna göre vitamin B12 eksikliği saptanan annelerin serum vitamin B12 değerleri ortalama 89,93 pg/ml standart sapması ise 17,97 olarak bulunmuştur. Normal vitamin B12 değerine sahip olan annelerin ise ortalama vitamin düzeyleri 194,0 pg/ml ve standart sapması 60,15 olarak bulunmuştur.

Folat ve vitamin B12'nin fetusun büyümesi üzerine ve gebeliğin sonucuna etkisi çeşitli çalışmalarda incelenmiştir. Caroline L. Relton ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada 998 gebe ve yenidoğan incelenmiştir. 683 anne ve 614 yenidoğan bebeğin eritrosit folat düzeyleri, 534 anne ve 614 yenidoğanın vitamin B12 düzeyleri bakılmış ve anneler sigara kullanımına göre iki grupta incelenmiştir. İlk trimesterde annelerin eritrosit folat düzeyleri ölçülerek kaydedilmiş ve anneler aynı zamanda sigara kullanıp kullanmamalarına göre sınıflandırılmıştır. Annelerde ortalama vitamin B12 düzeyini 324±132 pg/ml, bebeklerde ise 362±187 pg/ml olarak bulmuşlardır. Anne ve yenidoğanların vitamin düzeylerinin doğum kilosuna etkileri incelendiğinde sigara kullanımının direk olarak doğum kilosu üzerine etkisi olmadığı ancak annelerin eritrosit folat düzeylerinin bebeklerin doğum kilosu üzerinde önemli bir prediktör faktör olduğu bulunmuştur.

Elvira ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise annelerin ortalama vitamin B12 düzeyi 154,1±77,8 pmol/L, ortalama folat düzeyi 13,9±5,6 nmol/L, bebeklerin ortalama vitamin B12 düzeyi 256,8±198,9 pmol/L, ortalama folat düzeyi 27,9±3,9 nmol/L olarak tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise annelerin ortalama vitamin B12 düzeyleri 120,99±59,7 pg/ml iken, bebeklerin ortalama

vitamin B12 düzeyleri 140,70 pg/ml olarak bulunmuştur. Aynı şekilde annelerin 9,22±5,6 ng/ml olarak hesaplanan ortalama folat düzeylerine karşın, bebeklerin ortalama folat düzeyleri 16,2 ng/ml hesaplanmıştır. Yenidoğanların vitamin B12 ve folat düzeyleri bizim çalışmamızda da, diğer çalışmalar gibi annelerin vitamin B12 ve folat düzeylerinden daha yüksek saptanmıştır (8,73).

Bizim çalışmamızda folat eksikliği saptanan annelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları 2650 gr, standart sapması ise 514,78 saptanmıştır. Folat değerleri normal olan annelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları ise 3104 gr, standart sapması ise 554,53 olarak saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Vitamin B12 eksikliği saptanmış olan annelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3047 gr, standart sapması 528,68, normal vitamin B12 düzeyine sahip annelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları 3080 gr ve standart sapması 655,22 olarak saptanmış olup, her iki grup arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Mallinow ve ark. çalışmasında maternal serum folat ve doğum kilosu arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise maternal serum vitamin B12, folat ve hemoglobin düzeyleri ile doğum kilosu arasında anlamlı bir korelasyon bulunamadı (73).

Folat kullanımı açısından anneler iki gruba ayrılmış ve her bir gruptan doğan bebeklerin doğum ağırlıkları karşılaştırılmıştır. Hiç folat kullanmamış olan annelerden doğan bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 2930 gr, gebeliğinde folat kullanan annelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı ise 3270 gr olarak bulunmuştur. Her iki grubu doğum kiloları açısından karşılaştırdığımızda, gebelikte folat kullanan annelerin bebeklerinin doğum kilosunun ortalaması, folat kullanmayan annelerin bebeklerinin doğum kilosu ortalamasından daha fazla olduğu görülmüş ve serum folat düzeylerinden bağımsız olarak, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

Gebelikte multivitamin kullanmış olan annelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları ile gebelikte multivitamin kullanma öyküsü bulunmayan annelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda gebeler, anemisi olanlar ve olmayanlar şeklinde gruplandırıldı. Her iki gruptaki annelerden doğan bebeklerin doğum ağırlıkları kaydedildi. Çalışmaya alınan annelerden % 43,2'sinin anemisinin olduğu, % 56,8'inde ise hemoglobin değeri normal olarak saptanmıştır. Anemisi olan gruptan doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları 2935,52 gr iken, anemisi olmayan annelerden doğan bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları 3150 gr'dır. İki grup arasında her ne kadar ortalama doğum kiloları arasında yaklaşık 200 gr fark olsa da, istatistiksel olarak % 95 güven aralığında anlamlı bir fark bulunamadı (74).

Dünya Sağlık Örgütü; normal yetişkinler için 1mcg/gün, emziren kadınlar için 1.3 mcg/gün, hamile kadınlar için 1.4 mcg/gün ve süt çocukları için 0.1 mcg/gün miktarında oral kobalamin alımını tavsiye ederken, birçok ülkede yetişkinlerde ortalama kobalamin alımının 1mcg/günden daha az olduğunu tahmin edilmektedir (3). Bu da özellikle gelişmekte olan ülkelerde gebelik döneminde B12 desteğinin parenteral yolla verilmesi gerektiğini düşündürmektedir (75).

Çalışmamızda anne serum vitamin B12, folat ve Hgb düzeyleri ile doğum kilosu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Fakat hastalarımızın folat kullanımları ile doğum kiloları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Çalışmamıza alınan gebelerin % 5,9'unun herhangi bir prenatal takibinin yapılmamış olması ve % 62'sinin folat preparatı kullanmamış olmaları yani gebelik nedeniyle ilk doktor ziyaretlerinin ilk trimester sonunda yapılmış olduğunu düşündürmektedir. Bu durumda istatistiksel olarak anlamlı olan bu sonuç acaba folat kullanımından mı yoksa folat kullanan gebelerin hamileliğin erken döneminden itibaren düzenli doktor kontrolüne gitmelerinden dolayı mıdır sorusunu ortaya koymuştur. Çalışmamızda anne serum vitamin B12, folat ve hemoglobin değerleri ile doğum kilosu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit

edilememiştir. Bu da sorumuzun yanıtı olarak düzenli doktor kontrolünün daha ön plana çıkmasına neden olmaktadır.



## SONUÇ

Düşük doğum ağırlığı ve fetal büyüme kısıtlılığının artmış perinatal sorunlar yanında, son yıllarda yapılan çalışmalarda, nörolojik gelişim bozuklukları, tip 2 diyabet ve hipertansiyon riskleri ile de ilişkili olduğu bulunmuştur. Gebelikte annenin beslenmesinde ki kalitatif veya kantitatif yetersizlik de İUBK'na yol açan nedenlerden birdir.

Folatın nöral tüp defekti ile ilişkisinin ortaya konmasında beri gebelik öncesi ve ilk trimesterde folat kullanımı birçok ülkede rutin hale gelmiştir. Daha sonraki yıllarda ise annenin vitamin düzeylerinin anne ve fetusun iyilik halini arttırdığının saptanması üzerine de multivitamin preparatlarının kullanımı obstetrisyenlerin rutin uygulamasına dahil olmuştur.

Ancak gebelerin için fetusun ve annenin gereksinimlerini optimum düzeyde karşılayacak vitamin düzeyleri hakkında ve vitaminlerin tek başlarına fetusun gelişimi üzerine etkileri konusunda henüz yeterli bilgiler yoktur. Gebelikte uygun bir beslenmenin fetusun gelişimi için yeterli olacağı ve gebe olmayanlara göre azalmış vitamin düzeylerinin problem oluşturmayacağı şeklinde görüşlerin yanında vitamin kullanımının gerekliliği savunan görüşler de mevcuttur.

Ancak çalışmamızdaki gebelerin folik asit kullanım ve vitamin kullanım oranlarının düşük olması, az da olsa, sağlık hizmetlerine ulaşım imkanlarının kolay olduğu bir merkezde yaşamalarına rağmen gebelik boyunca hiç kontrole gitmeyen gebelerin olması, hala ülkemizde prenatal takip ve anne adaylarının bu konuda eğitiminin yetersiz olduğunun önemli bir göstergesi olarak karşımıza çıkmaktadır. Bunun yanında vitamin kullanımlarına rağmen büyük oranda vitamin B12 eksikliğinin saptanması, vitamin B12 kaynaklarına (et ve et ürünleri) ulaşımın, düşük sosyoekonomik düzey nedeniyle, kısıtlı olmasından kaynaklandığını veya gebelerin multivitamin kullanımına uyumsuzluğunu ortaya koymaktadır. Bu durum daha sağlıklı yeni nesiller için, toplumda gebelik çağındaki bayanların eğitimlerinin iyileştirilmesi ve özellikle sosyoekonomik düzeyi düşük olan gebelerin vitamin

replasmanına uyumlarının daha sıkı kontrol edilmesi gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Gebelerin beslenmesi ve besinlerin fetus ve annelerin iyilik hali üzerine etkilerinin daha fazla araştırılarak Preterm ve düşük ağırlıklı doğumun önlenmesi, konjenital anomalilerin prenatal tanısı ve erken tedavi edilmesi, gestasyon ve doğum sırasında meydana gelen hastalıkların zamanında etkin tedavisi neonatal mortalite oranlarını azaltacak, sağlıklı nesillerin gelişmesine önemli katkıda bulunacaktır.



## KAYNAKLAR

1. Has R, Doğan Y: İntrauterin Büyüme Kısıtlılığı: In Dağoğlu T, Ovalı F (edi): Neonatoloji, 2th ed, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2007, pp:57-63
2. Samancı N: Düşük Doğum Tartılı Bebekler: In Dağoğlu T, Ovalı F (edi): Neonatoloji, 2th ed, Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2007, pp:229-236
3. Bernstein IM, Horbar JD, Badger GJ, Ohlsson A, Golan A. Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network. Am J Obstet Gynecol 2000:182-198
4. Cnattingius S, Haglund B, Kramer MS. Differences in late fetal death rates in association with determinants of Small for Gestational age fetuses: population based cohort study. Br Med J, 1998;316:1483
5. 17. Leevy CM, L Cardi, O Frank, R Gelenle, H Baker: Incidence and significance of hypovitaminemia in a randomly selected municipal hospital population. Am J Clin Nutr 17 (1965) 259
6. 37. Wald NJ, AD Hackshaw, R Stone, NA Sourial: Blood folic acid and vitamin B12 in relation to neural tube defects. Br J Obstet Gynaecol 103 (1996) 319
7. A Report of the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline and Subcommittee on Upper Reference Levels of Nutrients, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes of Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic acid, Biotin and Choline. Washington, D.C.: National Academy Pres, 2000:306-356
8. Elvira M. Et al. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12. Internat Jour of obstet and gyno, 2002, V 109 784-791
9. Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, et al. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in human fetus relationship

- with growth in normal subjects with intrauterin growth retardation. *Pediatr Res* 29:219, 1991
10. Ounsted M, Moar VA, Scott A. Risk factors associated with Small-for and large-for dates infants. *Br J of Obste Gynecol* 92;226-232, 1995
  11. Kliegman RM, Das UG. Intrauterin growth retardation. In: Fanaroff AA, Martin RJ (eds). *Neonatal-Perinatal Medicine, Disease of the Fetus and Neonate* 7th ed. Mosby, St. Louis, 2002, pp:228-262
  12. Madazlı R, Uludağ S, Ocak V. Doppler assessment of umbilical artery, thoracic aorta and middle cerebral artery in the management of pregnancies with growth restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:702
  13. Weiner CP, Robinson D. Sonographic diagnosis of intrauterine growth retardation using the postnatal Ponderal index and crown-hell length as standarts of diagnosis. *Am J Perinatol* 6:380, 1989
  14. Gimovski ML, Koul M, Kappy KA. Atypical variable decelerations and intrauterine growth restriction. *J Perinatol* 2002;22:588
  15. Soothill PW. AJayi RA, Campbell S, Ross EM, Nicolaides KH. Fetal oxygenation at cordosentesis, maternal smoking and childhood neurodevelopment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;59:21
  16. Kok JH, deb Ouden AL, Verloove-Vanhorick SP, Brand R. Outcome of very preterm small for gestational age infants: the first nine years of life. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:162e8
  17. Roth S, Chang TC, Robson S, Spencer JA, Wyatt JS, Stewart AL. The neurodevelopmental outcome of term infants with different intrauterine growth charasteristics. *Early Hum Dev* 1999;55:39
  18. Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR, et al. Smoking, maternal age, fetal growth and Gestational age at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 162:53- 1990
  19. Hecher K, Bilardo CM, Stigter RH, et al. Monitoring of fetuses with intrauterine growth restriction: a longitudinal study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18:564e70
  20. Lunchenko LO, Hansman C, Boyd E. Intruterine growth in length and head

21. Hales CN, Ozanne SE. For debate: fetal and early postnatal growth restriction lead to diabetes, the metabolic syndrome and renal failure. *Diabetologia* 2003;46:1013
22. Stewart LA, Roth SC. Neurodevelopmental outcome. In *tekstbook of Neonatology*. Robertson RNC. 3th edi.Churchill Livingstone 79-100, 1994
23. Lackland DT, Egan BM, Ferguson PL. Low birth weight as a risk factor for hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5:133
24. Severi FM, Rizzo GBocchi C, D'Antona , Verzuri MS, Arduini D. Intrauterine growth retardation and fetal cardiac function. *Fetal Diagn Ther* 2000;15:8
25. Buck GM, Cookfair DL, Michalek AM, et al. Intrauterine growth retardation and risk of sudden infant death syndrome (SIDS). *Sm J Epidemiol.* 129:874, 1989
26. Malone JI. Vitamin passage across the placenta. *Clin Perinatol* 2 (1975) 295
27. 3. Baker H, O Frank, B DeAngelis, S Feingold, HA Kaminetsky: Role of placenta in maternal-fetal vitamin transfer in humans. *Am J Obstet Gynecol* 141 (1981) 792
28. Pitkin RM: Vitamins and minerals in pregnancy. *Clin Perinatol* 2 (1975) 221
29. Erata YE, Güçlü S ve ark. Gebelikte vitamin desteği. *Perinatoloji dergisi* sayı:1-2, 2003, s:13-19.
30. Dawson EB, RR Clark, WJ McGanity: Plasma vitamins and trace metal changes during teen-age pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 104 (1969) 952
31. Dostalova L: Correlation of the vitamin status between mother and newborn during delivery. *Dev Pharmacol Ther* 4 (1982) 45
32. Tateno M, A Ohshima: The relationship between serum vitamin and levels in the perinatal period and the birth weight of the neonate. *Acta Obstet Gynecol Jap* 20 (1972) 177
33. Bernhardt JB, DJ Dorsey. Hypervitaminosis A and congenital renal anomalies in a human infant. *Obstet Gynecol* 43 (1974) 750
34. Shey WI, P Brocklehurst, JA Sterne. Vitamin A supplementation for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(3):CD003648

35. Mallet E, B Gugi, P Brunelle, A Henocq, JP Basuyau, H Lemeur. Vitamin D supplementation in pregnancy: a controlled trial of two methods. *Obstet Gynecol* 68 (1986) 300
36. Friedman WF, LF Mils: The relationship between vitamin D and the craniofacial and dental anomalies of the supravalvular aortic stenosis syndrome. *Pediatrics* 43 (1969) 12
37. Brooke OG, IFP Brown, CDM Bone, ND Carter, HJW Cleeve, JD Maxwell . Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *BMJ* 1 (1980) 751
38. Mino N, H Nishimo: Fetal and maternal relationship in serum vitamin E level. *J Nutr Sci Vitaminol* 19 (1973) 475
39. Woods JR Jr, MA Plessinger, RK Miller. Vitamins C and E: missing links in preventing preterm premature rupture of membranes? *Am J Obstet Gynecol* 185 (2001) 5
40. Howe AM, AH Lipson, LJ Sheffield, EA Haan, JL Halliday, F Jenson, DJ David, WS Webster. Prenatal exposure to phenytoin, facial development, and a possible role for vitamin K. *Am J Med Genet* 58 (1995) 238
41. Menger H, AE Lin, HV Toriello, G Bernert, JW Spranger. Vitamin K deficiency embryopathy: a phenocopy of the warfarin embryopathy due to a disorder of embryonic vitamin K metabolism. *Am J Med Genet* 72 (1997) 129
42. 35. Vir SC, AHG Love, W Thomson: Thiamin status during pregnancy. *Internat J Vit Nutr Res* 50 (1980) 131
43. Bakker SJ, JC ter Maaten, RO Gans: Thiamine supplementation to prevent induction of low birth weight by conventional therapy for gestational diabetes mellitus. *Med Hypotheses* 55 (2000) 88
44. Agte VV, KM Paknikar, SA Chiplonkar: Effect of riboflavin supplementation on zinc and iron absorption and growth performance in mice. *Biol Trace Elem Res* 65 (1998) 109
45. Heller S, RM Salkfeld, WF Korner: Riboflavin status in pregnancy. *J Clin Nutr* 27 (1974) 1225

46. Temesvari P, I Szilagyi, E Eck, D Boda: Effects of an antenatal load of pyridoxine (vitamin B6) on the blood oxygen affinity and prolactin levels in newborn infants and their mothers. *Acta Pediatr Scand* 72 (1983) 525
47. Swartwout JR, WG Ungalub, RC Smith: Vitamin B6, serum lipids and placental arteriolar lesions in human pregnancy. A preliminary report. *Am J Clin Nutr* 8 (1960) 434
48. Coşkun T. Katkı Pediatri dergisi. Sosyal Pediatri III-IV. 2003 pp:419,433. pp:489,498
49. Anemia – B12 deficiency.  
<http://nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000574.htm>
50. Rasmussen SA, Fernhoff PM, Scanlon KS. Vitamin B12 deficiency in children and adolescents. *J Pediatr* 2001; 138:10-17
51. Vitamin B12 deficiency.  
[http://mdainternet.com/topics\\_v/vitamin\\_b12\\_deficiency.htm](http://mdainternet.com/topics_v/vitamin_b12_deficiency.htm)
52. Steen MT, AM Boddie, AJ Fisher, W Macmahon, D Saxe, KM Sullivan, PP Dembure, LJ Elsas. Neural-tube defects are associated with low concentrations of cobalamin (vitamin B12) in amniotic fluid. *Prenat Diagn* 18 (1998) 545
53. Basu TK, Dickerson JW. *Vitamins in Human Health and Disease*. OxonÇCAB International, 1996: 106-124
54. Folicin. <http://www.innvista.com/health/vitamins/bfolacin.htm>
55. Folic acid deficiency. <http://www.emedicine.com/MED/topic802.htm>
56. Scholl TO, ML Hediger, JL Scholl, CS Khoo, RL Fischer: Dietary and serum folate: Their influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 63 (1996) 520
57. Wald NJ, AD Hackshaw, R Stone, NA Sourial: Blood folic acid and vitamin B12 in relation to neural tube defects. *Br J Obstet Gynaecol* 103 (1996) 319
58. Elvira M. Guerra-Shinoharaa et al. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12

59. Savage DG, Lindenbaum J. Neurological complications of acquired cobalamin deficiency: clinical aspects. *Bailliere's Clin Haematol* 1995;8:657–678.
60. Monagle PT, Tauro GP. Infantile megaloblastosis secondary to maternal vitamin B12 deficiency. *Clin Lab Haematol* 1997;19:23–25.
61. Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP, Cutter GR, Hoffman HJ & Copper RL (1992) Serum folate and fetal growth retardation: a matter of compliance? *Obstet Gynecol* 79, 719–722.
62. Scholl TO & Johnson WG (2000) Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 71, 1295S–1303S.
63. Eskes TK & Steegers-Theunissen RP (1994) Primary prevention of neural tube defects with folic acid. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 53, 147–152.
64. Finnell RH, Gould A & Spiegelstein O (2003) Pathobiology and genetics of neural tube defects. *Epilepsia* 44, 14–23.
65. MRC Vitamin Study Research Group (1991) Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet* 338, 131–137
66. Czeizel AE & Dudas I (1992) Prevention of the first occurrence of neural tube defect by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 327, 1832–1835.
67. Kirke PN, Malloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med* 1993;86:703–708.
68. King JC. Vitamin requirements during pregnancy. In: Campbell DM, Gilmer MDG, editors. *Nutrition in Pregnancy. Proceedings of the Tenth Study Group of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*. London: RCOG Press, 1982:33–45.
69. Neggers YH, Goldenberg RL, Tamura T, Cliver SP & Hoffman HJ (1997) The relationship between maternal dietary intake and infant birthweight. *Acta Obstet Gynecol Scand* 165, Suppl., 71–75.

70. Frery N, Huel G, Leroy M, et al. Vitamin B12 among parturients and their newborns and its relationship with birthweight. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;45:155– 163.
71. Demirel Y et al. Comparison Of Vitamin B12 And Folic Acid Levels In Preeclamptic And Healthy Pregnant Women In Sivas. *Türk Aile Hek Derg* 2005; 9(2): 57-60
72. Caroline L. Relton et al. The influence of erythrocyte folate and serum vitamin B12 status on birth weight
73. Mallinow MR, Rajkovic A, Duell PB, Hess DL, Upson BM. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocyst(e)ine suggests a potential role for maternal homocyst(e)ine in fetal metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:228 –233.
74. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG) World health Organization (WHO) United Nations Children’s Fund (UNICEF). Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Washington DC: International Life Sciences Institute, 1998. [http://www.who.int/nutrition/topics/global\\_strategy/en/print.html](http://www.who.int/nutrition/topics/global_strategy/en/print.html).
75. Bailey LB (1995) Folate requirements and dietary recommendations. In *Folate in Health and Disease*, pp. 123–169 [LB Bailey, editor]. New York: Marcel Dekker.