

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI

**DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLİ YENİDOĞANLARA VERİLEN 50
MİKROGRAM FOLİK ASİT DESTEĞİ UYGUN MUDUR?**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma ÇAKMAK ÇELİK

SAMSUN
Nisan- 2013

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI

**DÜŞÜK DOĞUM AĞIRLIKLIL YENİDOĞANLARA VERİLEN 50
MİKROGRAM FOLİK ASİT DESTEĞİ UYGUN MUDUR?**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Fatma ÇAKMAK ÇELİK

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Şükrü KÜÇÜKÖDÜK

SAMSUN

Nisan- 2013

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın düzenlenmesinde ve tüm aşamalarında beni yönlendiren ve yan dal eğitimimde büyük emekleri olan tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Şükrü KÜÇÜÖDÜK ve Sayın Prof. Dr. Canan AYGÜN' e,

Çalışmanın düzenlenmesinde ve biyokimyasal testlerde desteğini esirgemeyen olan Prof. Dr. Abdülkerim BEDİR ve Dr. Sedat Gülten'e,

Çalışmanın istatistiksel değerlendirmesini yapan Sayın Prof. Dr. Yüksel BEK ve Dr. Erhan ÇETİNOĞLU' na,

Yan dal eğitimim boyunca klinik bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım başta Prof. Dr. Ayhan DAĞDEMİR olmak üzere tüm hocalarıma,

Çalışmaktan onur duyduğum ve tez kanlarımın toplanmasına bana çok yardımcı olan tüm hekim arkadaşlarıma,

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitemiz'de zevkle birlikte çalıştığım tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Tezimi yaparken annelerle görüşmem ve anne sütlerinin toplanma aşamasında bana çok yardımcı olan Sayın Dilek DEMİRAL'a.

Yan dal eğitimim süresi boyunca benden dostluğunu ve her konuda yardımlarını esirgemeyen Sayın Arzu KARAKAYA ve Sayın Fatma ÇAVDAR KOLA'ya,

Eğitimim ve hayatım boyunca her zaman yanımda olup bana destek veren anneme, babama ve kardeşlerime,

Yan dal eğitimim boyunca geçirdiğim sıkıntılı anları mutluluğa çeviren sevgili eşime ve benim için çok kıymetli fakat geri gelmeyecek güzel zamanlarından çaldığım kızım Esin ve oğlum Kerem' e tüm kalbimle teşekkür ederim.

ÖZET

Giriş: Bu çalışmada düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeklere folik asit (FA) takviyesinin gerekliliği, hangi dozun uygun olduğu ve anne sütünün folat içeriğinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 01.01.2012-31.09.2012 tarihleri arasında izlenen 141, DDA bebek prospektif olarak değerlendirildi. Bebeklerin birinci gün serum ve eritrosit içi folat (EİF) seviyeleri alındıktan sonra izlemde 12 bebek FA alamadı, 46 bebek 25 µg, 39 bebek 50 µg, 44 bebek 75 µg FA desteği aldı. Birinci ay sonunda kontrol serum ve EİF seviyeleri bakıldı. Annelerin doğumdan sonraki 48 saat içinde serum- EİF ve üçüncü günde sütlerindeki folat seviyeleri ölçüldü. Bebeklerin ne ile beslendiği, maternal FA, sigara ve alkol kullanımı kayıt edildi.

Bulgular: 141 DDA'lı bebeğin ortalama doğum ağırlığı 1788,2±478,4 g, ortalama gebelik süresi 33,5±2,9 hafta idi. Bebeklerin birinci gündeki ortalama serum ve EİF seviyeleri sırasıyla 21,2±12,2 ng/ml, 922,7±460,7 ng/ml idi. Annelerin ortalama serum ve EİF seviyeleri sırasıyla 12,6±7,5 ng/ml ve 852,3±302,5 ng/ml idi. Anne sütü folat seviyesi 31,4±34,1(ortanca: 17) ng/ml idi. Gebelikte FA kullanan annelerin anne sütü folatı kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$). Anne eritrosit içi ve serum folat düzeyi ile bebeklerin doğum ağırlığı ve preterm doğum arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Anne eritrosit içi ile bebek eritrosit içi folatı ve bebek serum folatı arasında zayıf güçte bir korelasyon vardı ($r^2=\%15,4$, $r^2=\%3,6$). Anne serum folatı ile bebek serum folatı ve süt folatı arasında zayıf güçte korelasyon vardı ($r^2=\%17,3$; $r^2=\%3,9$). Bebek eritrosit içi ve serum folatı ile doğum ağırlığı, gebelik haftası, respiratuvar distres sendromu, bronkopulmoner displazi, prematüre retinopatisi, sepsis, konjenital kalp hastalığı, intraventriküler kanama ve kan transfüzyonu için tekrar yatış arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Gruplar arasında anne, bebeklerin demografik özellikleri, anne sütü folatı açısından fark yoktu. Folik asit alanlarla almayanlar karşılaştırıldığında eritrosit içi ve serum folat düzeyleri alanlarda daha yüksek olarak bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Güçlendirilmiş anne sütü veya formüle ile beslenen bebeklere verilen farklı dozlardaki FA'nın kontrol folat seviyesini etkilemediği görüldü.

Sonuç: Sonuç olarak DDA bebeklere FA takviyesinin gerekliliğini belirlerken; bebeğin

ne ile beslendiğine dikkat edilerek karar verilmelidir. Güçlendirilmiş anne sütü ile beslenen bebeklerin FA takviyesine ihtiyacı yoktur. Yalnız anne sütü ile beslenen bebeklerin FA takviyesi gerekliliğini belirlemek için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Anne sütü; Beslenme; Düşük doğum ağırlığı; Folat; Folik asit; Yenidoğan.

ABSTRACT

Objective: The aim of this study was to determine if there is a need to give folic acid to low birth weight babies (LBW); what is the optimum dose for folic acid replacement for these babies and to assess human milk folate levels.

Subjects and Methods: We analysed 141 LBW babies prospectively followed in Ondokuz Mayıs University Neonatal Intensive Care Unit in between 01.01.2012-31.09.2012. After taking blood for plasma and red blood cell (RBC) folate levels on the first day of life, we randomly gave babies 25 µg (46 babies), 50 µg (39 babies), 75 µg (39 babies) folic acid. Twelve babies could not get folic acid supplementation. Blood for control plasma and RBC folate levels were taken at the end of the first month. Mother's RBC and plasma folate levels within 48 hours of delivery and milk folate levels which were taken on the postpartum third day were analysed. Feeding type of babies, maternal FA, tobacco and alcohol use were also recorded.

Results: The mean birth weight and gestational age of babies were 1788,2±478,4 g and 33,5±2,9 weeks, respectively. The mean plasma and RBC folate levels on the first day of life were 21,2±12,2 ng/ml, 922,7±460,7 ng/ml, respectively. The mean plasma and RBC folate levels of mothers were 12,6±7,5 ng/ml ve 852,3±302,5 ng/ml, respectively. Human milk folate level was 31,4±34,1 (median 17) ng/ml. The milk folate levels of mothers' who got FA through gestation were higher than who did not ($p<0,001$). There was no relation between mothers' RBC-plasma folate levels and birth weight of babies and prematurity. There was mild correlation between mothers' RBC folate levels with babies' RBC-plasma folate levels ($r^2=15,4$, $r^2=3,6$). There was mild correlation between mothers' plasma folate levels with babies' plasma and milk folate levels ($r^2=17,3$; $r^2=3,9$). There was no relation between babies' RBC-plasma folate levels and birth weight, gestational age, respiratory distress syndrome, bronchopulmonary dysplasia, retinopathy of prematurity, septicemia, congenital heart disease, intraventricular hemorrhage and rehospitalisation for RBC transfusion. There were no difference between groups for demographic features of babies' and mothers' and milk folate levels. The RBC-plasma folate levels of babies who were given FA supplementation had higher control RBC-plasma folate levels but it was not statistically significant. We found that there was no effect of different doses of FA supplementation to control folate levels for babies either fed by fortified human milk or formula.

Conclusion: While we decide to give folic acid supplementation of LBW infant we should take into account the type of feeding. We can say that there may be no need for folic acid supplementation of babies getting fortified human milk. More studies are required to determine folic acid supplementation of exclusively breastfed babies.

Key Words: Human milk; Nutrition; Low birth weight; Folate; Folic acid; Newborn.

SİMGELER ve KISALTMALAR

AGA.....	Appropriate for Gestational Age (Gebelik Haftasına Uygun Doğum Ağırlıklı)
ark.....	Arkadaşları
BPD.....	Bronkopulmoner Displazi
ÇDDA.....	Çok Düşük Doğum Ağırlığı
DDA.....	Düşük Doğum Ağırlığı
dk.....	Dakika
EİF.....	Eritrosit İçi Folat
FA.....	Folik Asit
g.....	Gram
İVF.....	İn Vitro Fertilizasyon
İVK.....	İntraventriküler Kanama
l.....	Litre
µg.....	Mikrogram
ml.....	Mililitre
ng.....	Nanogram
nmol.....	Nanomol
PR.....	Prematüre Rtinopatisi
RDS.....	Respiratuvar Distres Sendromu
SS.....	Stardart Sapma
SGA.....	Small for Gestational Age (Gebelik Haftasına Göre Düşük Doğum Ağırlıklı)
SPSS.....	Statiscal Program in Social Sciences
SVY.....	Spontan Vajinal Yol
TL.....	Türk Lirası
YYBÜ.....	Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi

RESİMLEMELER

Sayfa No

Şekil 2.1: Folik asitin üç boyutlu görüntüsü.....	7
Şekil 2.2: Folik asit molekülü.....	7
Şekil 2.3: Folatın hücrel transport ve birikimi.....	10
Şekil 4.1: Çalışmaya alınan hasta grubu.....	24
Şekil 4.2: Gebelikte FA kullanımı ile anne sütü folatı arasındaki ilişki.....	27
Şekil 4.3: Gruplara göre bebeklerin başlangıç serum folat düzeyleri.....	31
Şekil 4.4: Gruplara göre bebeklerin kontrol serum folat düzeyleri.....	31

TABLÖLAR

Sayfa No

Tablo 2.1: Preterm bebekler için önerilen oral mineral ve eser element dozları.....	5
Tablo 2.2: Preterm bebekler için önerilen oral vitamin dozları.....	6
Tablo 2.3: Anne sütü, anne sütü güçlendiricileri ve sık kullanılan bazı formülaların içerikleri.....	6
Tablo 2.4: Folat için alınması gereken yeterli miktar.....	13
Tablo 2.5: Folik asit için günlük RDA (recommended daily allowance) miktarları....	13
Tablo 4.1: Tüm Bebeklerin Özellikleri.....	25
Tablo 4.2: Çalışmaya Alınan Annelerin Özellikleri.....	25
Tablo 4.3: Anne, Bebek ve Süt Folat Düzeyleri.....	26
Tablo 4.4: Tüm Bebeklerin Beslenme Özellikleri.....	26
Tablo 4.5: Grupların Demografik Özellikleri.....	29
Tablo 4.6: Gruplara Göre Başlangıçtaki Anne, Bebek ve Süt Folat Seviyeleri.....	30

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	I
ÖZET.....	II
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	III
SİMGELER ve KISALTMALAR.....	IV
RESİMLEMELER.....	V
TABLolar.....	VI
İÇİNDEKİLER.....	VII
GİRİŞ ve AMAÇLAR.....	1
1.1. Amaclar.....	2
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Günümüzdeki Yenidoğan Beslenmesi.....	3
2.2. Parenteral Beslenme.....	3
2.3. Enteral Beslenme.....	4
2.4. Folik Asit Molekülünün Özellikleri ve Metabolizması.....	7
2.5. Folik Asit Eksikliğinin Sebepleri.....	12
2.6. Folik Asit Metabolizmasını Etkileyen İlaçlar.....	12
2.7. Megaloblastik Anemi.....	13
2.8. Prematüre Bebeklerde Folat İle İlgili Yapılan Çalışmalar.....	14
MATERYAL ve METOD.....	17
3.1. Çalışma Grubu.....	17
3.2. Tanımlar.....	19
3.3. Biyokimyasal testler.....	21
3.4. İstatistiksel Analiz.....	22
BULGULAR.....	22
4.1. Çalışma Grubu ve Özellikleri.....	22
TARTIŞMA.....	31
SONUÇLAR.....	34
ÖNERİLER.....	36
KAYNAKLAR.....	37

GİRİŞ VE AMAÇLAR

Folat içeren ko-enzimler hücre yenilenmesi, DNA sentezi, metionin rejenerasyonu ve hematopoezde görev alırlar. Folat dengesi, beslenmeyle alım ile idrar-gaita yoluyla kayıp ve katabolizma arasındaki dengeye bağlıdır. İnsan vücudunda folat sentezi yoktur. Folat suda eriyen bir vitamin olup vücut depoları 2-3 ayda tükenir. Bu nedenle diyetle düzenli olarak alınması esastır. Folat, hücrelerin normal çoğalma ve farklılaşması için gerekli olup, eksikliğinde megaloblastik anemi gelişir (Aslinia F ve ark., 2006). Gebeliğin son trimesterinde anneden bebeğe folat transferi nedeniyle hem preterm hem de term bebekte erişkine göre eritrosit içi folat (EİF) düzeyi daha yüksektir (Ek J. 1977; Ek J ve Magnus E. 1979; Ek J ve ark. 1984; Vanier TM ve Tyas JF, 1967). Hayatın ilk aylarında preterm ve düşük doğum ağırlıklı (DDA) bebeklerde daha belirgin olmak üzere, tüm bebeklerin folat seviyelerinde fizyolojik düşme izlenir. Folik asidin (FA) protein sentezindeki rolünden ötürü hızlı büyüme döneminde FA eksikliğinin görülme riski artar. Bu düşmede hızlı büyümenin yanında anne sütündeki folat düzeylerinin gereksinime göre göreceli düşük olması da rol oynar. 1969 yılında yapılan bir çalışmada anne sütü serbest folat seviyesi 0,3-3,9 ng/ml ve o dönemdeki formülaların folat düzeyi de 5,2- 22,1 ng/ml olarak belirtilmiştir (Roberts PM ve ark., 1969). 1970 ve 1980'li yıllarda anne sütü ile beslenen term bebeklerde folat seviyesi yeterli iken preterm bebeklerde hayatın ilk 2-3. ayında beslenme şekline bağımsız olarak folat seviyelerinde belirgin düşüş tespit edilmiştir (Ek J ve Magnus E. 1979; Ek J ve ark. 1984). Folik asit eksikliğini önlemek için tüm preterm bebeklere rutin folik asit desteği önerilmiştir (Tsang RC, 1993). Folat seviyelerinde 6-8. aylarda artış başladığı belirtilmektedir. İlk haftalarda hızlı büyümeye bağlı ihtiyacın artması, emilimin sınırlı olması gibi nedenlerden ötürü DDA bebeklere FA desteği son 40 yıldır yapılan bir uygulamadır. Dünyada uygulanan protokoller, tüm <2500 gram bebeklere, ağırlıkları 2500 grama ulaşınca kadar 20- 50 µg/gün FA desteğinin verilmesi yönündedir (Matoth Y ve ark., 1964; Sullivan LW ve ark., 1966). Ancak, her bebeğin folat durumu birbirinden farklı olabilir. Bebeğin beslenme durumu (anne sütü, formüla, güçlendirilmiş anne sütü ya da total parenteral nütrisyon alması), bebeğin doğum öncesi folat depoları, bebeğin gereksinim duyduğu FA miktarında farklılıklara neden olabilir. Günümüzdeki uygulama ise tüm bebeklere aynı miktarda FA desteği şeklindedir. Ne yazık ki yenidoğanlarda; özellikle de prematürelde normal kan folat düzeyi

konusundaki çalışmalar çok eski yıllara dayanmaktadır. Bu çalışmalarda da 1971’de yapılan bir çalışmada da 10 tane 1800 gram altı bebeğin değerlendirildiği (Burland WL ve ark., 1971) gibi çok az sayıda ve heterojen prematüreler çalışılmıştır. Bebek beslenmesinde kullanılan hem term hem de prematüre formüllerinin içeriklerinde de geçen yıllar içinde FA açısından değişiklikler olmuştur. Sonuç olarak, hem DDA ve prematüre bebeklerdeki normal folat düzeyleri konusundaki bilgiler sınırlıdır hem de değişen beslenme uygulamalarının (anne sütünü güçlendiricileri, değişen formüla içerikleri gibi) bu bebeklerdeki etkisi bilinmemektedir. 1980’li yıllardan sonra preterm folat düzeylerine bakılan bir çalışma da 2007 yılında İngiltere’de yapılmıştır. Bu çalışmada preterm bebeklere (ort. gebelik haftası 29 olan 28 bebek çalışmaya alınmış) FA desteği yapılmadığı halde folat eksikliğinin gelişmediği, modern preterm formlları ve anne sütünü glendiricilerinin preterm büyümesi için gerekli olan FA desteğini sağladığı bildirilmiştir (Jyothi S ve ark., 2007). Bu alışma, sınırlı hasta sayısı nedeniyle beklenen ilgiyi çekmemiştir ve günümüzde birçok yenidoğan yoğun bakım ünitesinde <2500 gram doğan bebeklere FA desteği verilmektedir. Ünitemizde de <2500 gram olan tüm bebeklere beslenme şekline bakmaksızın 50 µg/gün folik asit desteğinde bulunulmaktaydı.

Bu alışmada DDA bebeklere FA takviyesinin gerekliliğinin ve hangi dozun uygun olduğunun araştırılması planlanmıştır.

1.1. Amaçlar:

1. <2500 gram olan bebeklerin FA desteğine ihtiyaçlarının olup olmadığı,
2. Bu bebeklerin FA ihtiyaının beslenme şekline göre değişiklik gösterip göstermediği,
3. Destek amaçlı dışarıdan verilmesi gereken FA destek dozunun ne olduğu,
4. Anne sütünün folat içeriğinin belirlenmesi,
5. Annelerin folat düzeylerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Anne ve bebeğin beraber geçirdiği neonatal ve perinatal dönem hızlı büyüme ve gelişme dönemidir. Postnatal dönemde de bebeğin hızlı büyümesini desteklemek için uygun beslenmesi gerekmektedir. Özellikle son trimesteri anne karnında geçiremeyen preterm bebeklerin intrauterin büyümeyi yakalamaları için beslenmelerine büyük önem verilmelidir.

Günümüzde teknolojinin ilerlemesi ile anne sütü verilemeyen bebekler için anne sütüne yakın, vitamin ve minerallerle zenginleştirilmiş formülalar üretilmektedir. Fakat anne sütü her zaman birinci seçenek olmalıdır. Anne sütü ile beslenen preterm bebekler FA gibi anne sütündeki miktarı yeterli olmayan (ya da yeterli olmadığı düşünülen) vitaminler ile desteklenmelidir.

2.1. Günümüzdeki Yenidoğan Beslenmesi

Prematüre bebeklerin parenteral ve enteral beslenmeleri ile ilgili günümüzdeki öneriler; aynı postmenstrual yaştaki normal fetusun kilosuna ve ihtiyaçlarına göre hesaplanarak belirlenmiş beslenme şeklidir. Ancak prematüre bebeklerin karşılaştığı birçok sorundan ötürü ekstrem pretermde postnatal büyüme geriliği dünyanın her yerinde sık karşılaşılan bir sorundur. Ehrenkranz ve ark.'nın yaptığı çalışmada aşırı düşük doğum ağırlıklı bebeklerden kilo alımı daha iyi olanların düzeltilmiş 18- 22. aylarda serebral felç, Bayley mental ve psikomotor gelişimsel indeks puanlarının <70 olması, nörogelişimsel bozukluk ve tekrar hastaneye yatışın daha az olduğu bildirilmiştir (Ehrenkranz RA ve ark., 2006).

Preterm bebeklerin enerji rezervleri kısıtlıdır. Tam enteral beslenmeleri ilk birkaç günde mümkün olamaz. Dışardan protein desteğinde bulunulmazsa her gün vücut proteinlerinin %1'ini kaybederler. Bu nedenle preterm beslenmesi acil bir durumdur. Parenteral beslenme ile minimal enteral beslenmeye hayatın ilk günlerinde başlanmalıdır. Yine de dünyada birçok ünitenin nekrotizan enterokolit korkusuyla hayatın ilk gününde enteral beslenmeye başlamadığı da bir gerçektir (Klingenberg C ve ark., 2012). Ünitimizde, bebeğin gebelik haftası ne olursa olsun, kan basıncı stabil olan ve gastrointestinal sistem patolojisi düşünülmeyen her bebeğe hayatın ilk gününde minimal enteral beslenmeye başlanmaktadır.

2.2. Parenteral Beslenme

Fetus, tüm besin kaynaklarını anneden sağlarken doğum ile aniden bu enerji

alımı kesilir. Fakat büyümenin sağlanması için intrauterin hayatta alınan tüm bu besinlerin bebeğe verilmesi gerekir. Özellikle <32 hafta prematüre bebekler oral yolla beslenmeyi hemen başaramaz. Bu nedenle doğumdan hemen sonra parenteral beslenmeye ihtiyaç duyarlar.

Glukoz kullanımını karşılamak ve normal kan glukoz seviyesini sağlamak için glukoz kullanım hızına göre parenteral beslenme sıvılarına glukoz katılır. Glukoz kullanımı term bebekte 3-4 mg/kg/dk iken preterm bebekte 6-8 mg/kg/dk'dır.

İntravenöz aminoasit desteği olabildiğince erken, tercihen hayatın birinci günü başlanmalıdır. Önerilen protein miktarı preterm bebekler için 2,5- 4 g/kg/gün iken, term bebekler için 1,9- 2,5 g/kg/gün'dür.

Lipit solüsyonları da aminoasit gibi 1. günde ya da en geç 3. günde başlanmalıdır. Başlama dozu 0,5- 1 g/kg/gün olup, 3 g/kg/gün'e kadar çıkılabilir.

2.3. Enteral Beslenme

Bebegi bir yandan parenteral beslemeye devam ederken, bir taraftan da enteral beslenme planlanmalıdır. Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin minimal enteral beslenmesine 1- 3. günde başlanması önerilir (Martin RJ ve ark., 2011). Ünitimizde ÇDDA'lı bebeklere hayatın ilk gününde minimal enteral beslenme başlanmaktadır. Anne sütü beslenmede tercih edilmeli ve bebeğin oral alımı arttıkça anne sütü güçlendiricisi ile desteklenmelidir. Minimal enteral beslenmede orogastrik sonda ile aralıklı 2-3 saatte bir 1-2 ml/kg anne sütü verilir. Bu az volümle beslenme iyi tolere edilir ve intestinal atrofiyi önler (McClure RJ, 2001). Erken enteral beslenmedeki amaç bebeğin büyümesini sağlamak değil bağırsakların postnatal maturasyonunu devam ettirmektir. Önceki gün enteral beslenmede sorun olmadıysa beslenmeyi 20 ml/kg/gün arttırmak sık yapılan bir uygulamadır. Bu şekilde 7- 10 günde tam enteral beslenmenin (150 ml/kg/gün) sağlanması beklenir. Beslemeyi yavaş arttırma nekrotizan enterokolit (NEK) ile ilgili yapılan retrospektif çalışmalara dayanır (Anderson DM ve Kliegman RM. 1991; Mayer K ve ark., 2006). Son yıllarda küçük beslenme volümlerinin NEK sıklığını değiştirmediği (Cakmak Celik F ve ark., 2009) ve hatta azalttığını gösteren çalışmalar da yayınlanmıştır (Berseth CL ve ark., 2003).

Bu konuda sınırlı çalışma olmasına karşın ÇDDA'lı bebeklerin enteral enerji ihtiyacı 130- 140 kkal/kg/gün olarak ayarlanabilir (Denne SC, 2001)

Çok düşük doğum ağırlıklı bebeklere hayatlarının ilk 4-6 haftasında 3-5

mmol/kg/gün sodyum verilmesi büyüme için yeterlidir.

Tablo 2.1’de preterm bebeklerin mineral ve eser elementler, Tablo 2.2’de vitaminler için önerilen günlük miktarları görülmektedir (Martin RJ ve ark., 2011).

Anne sütü, anne sütü güçlendirisi ve formülaların içeriği Tablo 2.3’de görülmektedir. Anne sütü güçlendiricisi ve formüla içerikleri Milupa’nın formüla rehberinden alınmıştır (Milupa Formüla Rehberi, 2008).

Tablo 2.1: Preterm bebekler için önerilen oral mineral ve eser element dozları

	APA , 2009	ESPGHAN, 2009
Mineraller		
Kalsiyum (mg)	67-200	110-130
Klor (mEq)	2-6,5	1,7-4,6
Magnezyum (mg)	5,3-13,6	7,5-13,6
Fosfor (mg)	40-127	55-80
Potasyum(mEq)	1,3-2,7	1,5-4,1
Sodyum (mEq)	2-4,6	1,7-2,7
Demir (mg)	1,33-3,64	1,8-2,7
Eser Elementler		
Krom (ng)	70-2050	27-1120
Bakır (µg)	80-136	90-120
Flor (µg)		1,4-55
İyot (µg)	6,7-54,5	10-50
Manganez (µg)	0,5-6,8	6,3-25
Molibden(µg)	0,2-0,27	0,27-4,5
Selenyum (µg)	0,9-4,1	4,5-9
Çinko(mg)	0,34-2,7	1-1,8

Not: Yukarıdaki dozlar her 100 kkal içindir. APA, Amerikan Pediatri Akademisi; ESPGHAN, Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Derneği

Tablo 2.2: Preterm bebekler için önerilen oral vitamin dozları

Vitamin	APA, 2009	ESPGHAN, 2009
Yağda Çözünen		
Vitamin A (IU)	467-1364	1210-2466
Vitamin D (IU)	00-364	100-350 (800-1000/g)
Vitamin E (IU)	4-10.9	2-10 mg alpha tokoferol
Vitamin K (µg)	5,3-9,1	4-25
Suda Çözünen		
Vitamin B ₆ (µg)	100-191	41-330
Vitamin B ₁₂ (µg)	0,2-0,27	0,08-0,7
Vitamin C (mg)	12-21.8	10-42
Biyotin (µg)	2,4-5,5	1,5-15
Folik asit (µg)	17-45	32-90
Niasin (mg)	2,4-4,4	0,345-5
Pantotenik asit (mg)	0,8-1.5	0,3-1.9
Riboflavin (µg)	167-327	180-365
Thiamin (µg)	120-218	125-275

Not: Yukarıdaki dozlar her 100 kkal içindir. APA, Amerikan Pediatri Akademisi; ESPGHAN, Avrupa Pediatrik Gastroenteroloji ve Beslenme Derneği

Tablo 2.3: Anne sütü, anne sütü güçlendiricileri ve sık kullanılan bazı formülaların içerikleri

	Anne Sütü	Prematil	Preaptamil	Aptamil 1	Anne sütü güçlendiricisi (100 cc+3 ölçek)	Post Discharge Formüla (PDF)
Enerji, Kkal	67	80	66	66	15	75
Volüm, mL	100	100	100	100	100	100
Protein, g	1,4	2,5	1,3	1,3	0,8	2
Yağ, g	3,9	4,4	3,5	3,5	0,0	4,1
Karbonhidrat, g	6,6	7,6	7,3	7,3	3	7,5
Folik asit, µg/100ml	3,4	28	12	12	50	20

Anne sütü ÇDDA'lı bebeklerin sodyum, kalsiyum, fosfor, demir, vitamin B12, B6, C, D, E ve FA ihtiyaçlarını karşılayamaz. Bu nedenle, bu maddelerin takviye edilmesi gerekir.

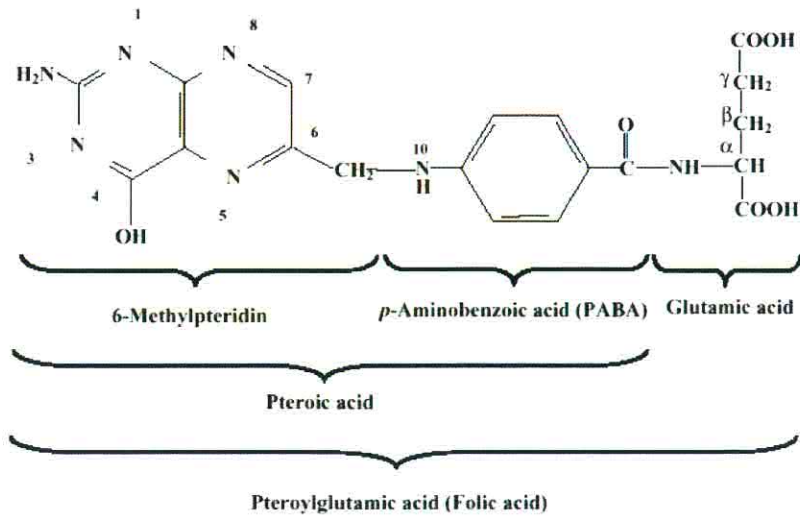
Sıvı multivitamin damlaları FA içermediği için FA ayrıca vermek gerekebilir.

2.4. Folik Asit Molekülünün Özellikleri ve Metabolizması

Folik asit (pteroilmonoglutamik asit), pteridin çekirdeği, pteroil ve glutamik asit içeren (Şekil 2.1, 2.2), anyon formu folat olan, suda çözünen bir B kompleks (B9) vitaminidir. Pteroil bölgesine çeşitli sayıda glutamik asit bağlanarak monoglutamat, triglutamat ve poliglutamatlar oluşur (Chanarin I, 1979). Molekül formülü $C_{19}H_{19}N_7O_6$ olup, molekül ağırlığı 441.39746 daltondur.



Şekil 2.1: Folik asitin üç boyutlu görüntüsü



Şekil 2.2: Folik asit molekülü

Asidum folasin, folasin, pteroilglutamik asit (PGA), vitamin M, Vitamin B9, karaciğer laktobasilus kasei faktörü FA için kullanılan diğer isimlerdir (Reynolds JEF, 1993; Budavari S, 1989). 70 yıl önce Lucy Wills folatın gebelikteki anemiyi önlemek için gerekli bir besin olduğunu gözlemlemiş ve Wills maya ekstresinin anemiyi

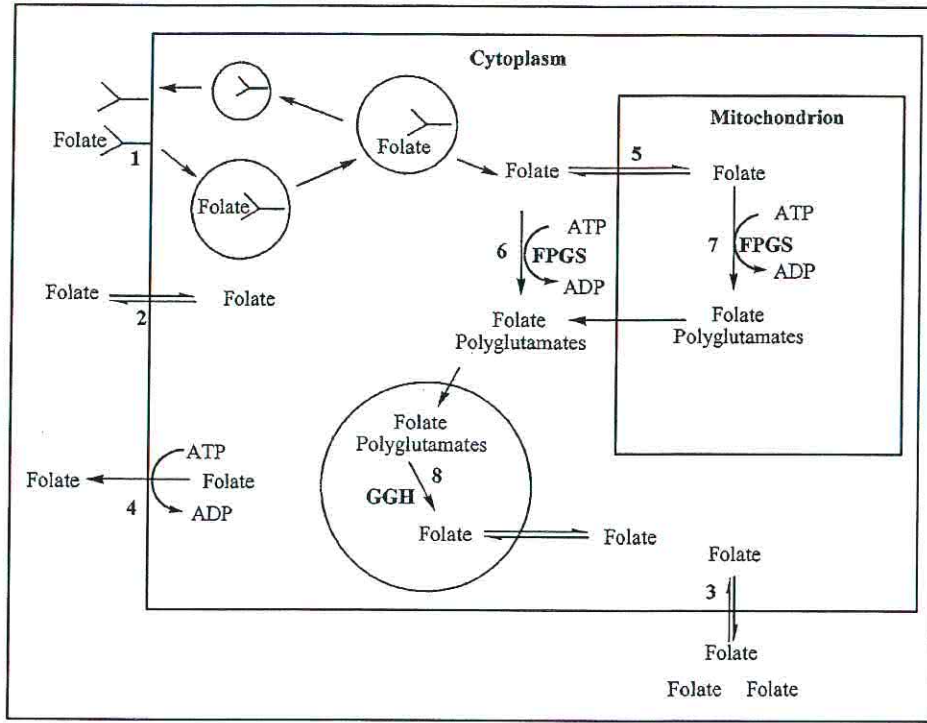
düzeltebileceğini göstermiştir. Folat 1930'ların sonunda maya ekstraktlarındaki anemiyi düzeltici madde olarak tanımlanmıştır. Folat 1941 yılında Mitchell ve arkadaşları tarafından ıspanak yapraklarından izole edilmiştir (Mitchell HK ve ark., 1941).

Latince "folum" yaprak anlamındadır. Folat yeşil yapraklı besinlerde bol olduğundan bu isim verilmiştir. Sarı- portakal rengindedir. Kristal toz halindedir. Alkalide kolayca çözünür. Alkol, aseton, kloroform ve etere dayanıklıdır. Ultraviyole ışığı ile bozulur.

Folik asit (monoglutamat) ilaç ve işlenmiş besinlerdeki formu olup, folat (poliglutamat) besinlerdeki formudur. Folat içeren besinler: yeşil yapraklı sebzeler, portakal gibi taze meyveler, fasulye, fındık, ceviz, badem, fıstık, yumurta sarısı, bira mayası, karaciğer, böbrek, mercimek, maydanoz, enginar, nane, kuru baklagiller. Kalın bağırsaktaki bazı bakteriler de FA üretir. Pişirilme ile folatın %50-90'ı yıkılabilir. Vücuttaki depo miktarı 5- 10 mg'dır (Snow CF, 1999).

Folat oral yolla alındıktan sonra jejunum ve ileumdan kolay ve hızlıca emilir. Emilimi pH bağımlı olup maksimum emilim Ph 5.5 iken taşıyıcı aracılı sistem ile olur. Isı <37°C iken emilim azalır (Wani NA ve ark., 2012). Folik asit emilimi enterositler olgunlaştıkça artar ve villusların ucundaki hücrelerde en fazladır. Bağırsak folata iki şekilde maruz kalır. Birincisi; diyetle alınan folat proksimal ince bağırsaktan emilir. İkincisi; kalın bağırsaktaki bakterilerin ürettiği folat, kolondan geri emilir. Kandaki pik folat aktivitesi oral alımdan 30-60 dakika sonra görülür. Besinlerdeki folatın %50'si, FA ile zenginleştirilmiş besinlerdekinin %85'i ve FA ilaçlarının %100'ü emilir. Emilmeden önce bağırsak mukozasında alfa L glutamil transferaz (folat konjugaz) ile monoglutamat formuna çevrilmesi gerekir. Monoglutamatlar taşıyıcı aracılı transportla emildikten sonra N5 metil tetrahidrofolat şeklinde serbest veya 2/3'ü albümine zayıf bağlı olarak dolaşırlar (Picciano MF ve ark., 1995). Plazmada monoglutamat olarak bulunan folat hücre içinde poligutamat seklindedir. İlaçla FA şeklinde alınırsa pasif difüzyonla emilir. Folat, N metiltetrahidrofolat olarak emildikten sonra tetrahidrofolik asit kofaktörlerine transfer edilir. Bu kofaktörler 5- nitrojen veya 10- nitrojen veya her iki yerde de bir karbon ünitesi taşırlar. Folik asit kofaktörleri, birbirine dönüşebilir, 1 karbon ünitesi (metil grup) alıp verebilir ve birçok enzimatik reaksiyonda görev alırlar. Hücreye geçiş çeşitli folat transport sistemleri (membran taşıyıcıları, folat bağlayıcı protein aracılı sistem) ile olur. Normal koşullarda bu taşıyıcı sistemler doymuş değildir. Fakat plazma

folat seviyesindeki herhangi bir artış hücre içine folatın geçmesine sebep olur. *Proton coupled high affinity folat transporter* (PCFT) olarak adlandırılan yüksek enerjili folat taşıyıcısı 2006 yılında keşfedilmiş ve bu taşıyıcının fonksiyon kaybının otozomal resesif herediter folat malabsorpsiyonu ile sonuçlandığı raporlanmıştır (Qui A. ve ark., 2006). Diğer taşıyıcı da indirgenmiş folat taşıyıcısı- *reduced folat carrier* (RFC)'dir (Şekil 4). PCFT asidik pH'da çalışırken, RFC alkali ya da nötral pH'da çalışır. Son yıllarda nükleer respiratuvar faktör 1, PCFT gen ekspresyonunun indüklenabilen transkripsiyonel regülatuar proteini keşfedilmiştir (Gonen N ve ark., 2010). İntestinal emilimden sonra enterositlerde indirgenir ve metillenir. İndirgenmiş folat, hücre içinde poliglutamil formunda olup indirgenmiş 1 karbon taşır. Bu folatlar her bir pürin molekülüne 2 karbon atomu vererek nükleotid biyosentezinde direkt rol oynar (DNA, RNA). Ayrıca üridinin metillenmesi (timidin oluşumu) reaksiyonunda da direkt rol alır. Esansiyel olmayan serin ve glisin birbirine dönüşümü, histidinin glutamik aside katabolize olması ve homosisteinin methionine dönüşümünde ve S-adenozil methionin sentezinde rol alır. Sitoplazmada bir karbon metabolizması pürin, timidin sentezi ve homosisteinin metionine remetilasyonu için gereklidir (Cook RJ ve Wagner C, 1995). Mitokondride bir karbon metabolizması serinden glisin ve format oluşumu şeklindedir. Oluşan format sitoplazmaya geçerek orada bir karbon metabolizmasında rol alır (Appling DR, 1991). Folat sitoplazma, mitokondri ve total folatı çok fazla etkilemeyecek şekilde nükleusta bulunur. Folatın hücresel transport ve birikimi Şekil 2.3' te görülmektedir.



Şekil 2.3: Folatın hüresel transport ve birikimi. Monoglutamat formundaki folat hücre zarındaki folat reseptörleri (FR) ile hücre içine reseptör aracılı endositozla alınır (1).Diğer bir yol da monoglutamat şeklindeki folatın FR'lerine ek olarak veya sadece indirgenmiş folat taşıyıcı sistemi (RFC) ile hücre içine taşınabilir (2). Yüksek ekstraselüler konsantrasyonda hücre içine pasif difüzyonla geçtiği de öne sürülmüştür (3).Hücre içindeki folat monoglutamat konsantrasyonu kısmen ATP bağımlı hücre dışına atan sistemle ayarlanır (4).Mitokondrinin içine sadece indirgenmiş monoglutamat şeklindeki folatlar geçerken (5) mono- poliglutamat formları mitokondriden dışarı çıkabilir.Mitokondri ve sitoplazmaya giren monoglutamat şeklindeki folat folilpoli- γ -glutamat sentetaz (FPGS) ile poliglutamat formuna dönüşür (6, 7). Poliglutamat şeklindeki folat taşıyıcı aracılı sistemle lizozoma girer ve γ -glutamil hidrolaz (GGH) ile monoglutamata (8) dönüşür (Suh JR ve ark., 2001).

Folik asit desteğinin potansiyel bir yararı da total homosistein seviyesini düşürmesidir (Hankey GJ ve Eikelboom JW, 1999). Artmış homosistein erişkinde doza bağımlı olarak aterotrombotik damar hastalığı ile ilişkilidir (McCully KS, 1996) ve term yenidoğanlarda inme için risk faktörü olarak tespit edilmiştir (Hogevveen M ve ark., 2002). Preterm bebekler de hem iskemi hem de hemoraji açısından yüksek riskli olduğu için düşük homosistein seviyesi onlar için faydalı olabilir.

Vücuttaki folatın %50'si karaciğerde (çoğu proteine bağlı) depolanır (Herbert, 1962), oradan ince bağırsak ve ileumdan geri emilmek üzere safraya atılır (enterohepatik dolaşım). Alkol enterohepatik dolaşımı bozarak folat eksikliğine sebep olur, saatler içinde folat seviyesini düşürebilir. Kan beyin bariyerinde metil folat için

aktif transport vardır. Beyin omurilik sıvısındaki folat miktarı serumdan 3 kat fazladır (Spector R, Lorenzo AV, 1975). Folat katabolize olurken önce poliglutamat formu monoglutamata çevrilir ve atılmadan önce N-asetilasyon yapılır. Folat havuzunun % 0,3-0,8'i günlük atılır ve alımdan etkilenmez Gregory JF 3rd ve ark., 1998; Gregory JF 3rd ve ark., 2001). Folatın bir kısmı yıkıldıktan sonra idrar ve gaita ile atılır. Folat glomerüllere serbestçe girer ve proksimal tübülden geri emilir. İdrarla atılan folat miktarı fizyolojik dozlarda yaklaşık %0,5'dir (Lin Y ve ark., 2004). Yüksek dozlarda alınırsa idrarla atılan miktar artar (Reed MC ve ark., 2006). Safrayla atılan folat 100 µg/gün olup çoğu incebağırsaktan geri emilir (Weir DG ve ark., 1985). Gaita ile atılan miktar bakterilerin ürettiği, parçalanmış eritrositlerden ve safra gibi gastrointestinal sekresyonlardan oluşur ve yaklaşık 176 µg/gün'dür (Lin Y ve ark., 2004; Gregory JF 3rd ve Quinlivan EP, 2002). Folat eksikliğinde önce serum folatı sonra EİF seviyesi düşer. Ardından homosistein artışı olup kemik iliği ve diğer hızlı bölünen hücrelerde megaloblastik değişiklikler olur. Folat sadece kemik iliğinde gelişen eritrositlerce alınır ve uzun dönem folat seviyesini gösterir. Eritrosit içi folat seviyesinin doku depolarını gösterdiği, karaciğer folat konsantrasyonu ile korele olmasından ötürüdür (Wu A, 1975). Eritrosit içi folat seviyesi diyetle etkilenmez ve erişkin için 140 ng/ml (305 nmol/l) eksiklik için sınır olarak bildirilmiştir (Herbert V, 1962). Serum folat seviyesi diyetle alınan folatın göstergesi olup eşik değer 7 nmol/l (3 ng/ml) olarak bildirilmiştir (Jacques PF ve ark., 1993).

Ciddi maternal folat eksikliği yoksa anne sütü folatı annenin diyetindeki folattan etkilenmez (Metz J, 1970).

Folatın plasental transferi konusundaki bilgiler kısıtlıdır (Landon MJ ve ark., 1975; Baker H ve ark., 1981; Henderson GI ve ark., 1995; Bisseling TM ve ark., 2004). Term plasenta yüksek affiniteli folat reseptörleri açısından zengin ve özellikle folat reseptör- α izoformu mevcut olup sinsityotrofoblastlarda eksprese edilir (Bisseling TM ve ark., 2004; Antony AC, 1996). Baker ve ark. maternal plazma, kord plazma ve plasental folat seviyesi arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (Baker H ve ark., 1981). Bu da transplasental folat geçişinin annenin plazma folatına bağlı olduğunu düşündürür. Diğer çalışmalar fetus ve yenidoğanda kan folat seviyesinin, konsantrasyon gradientine karşı etkili bir plasental folat transportu olduğunu gösterir şekilde, belirgin olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Annenin kan folatına göre kord kanı ve

bebeekteki kan folat düzeyi birkaç kat yüksek olmasına rağmen fetal folat depoları o kadar yüksek görünmemektedir. Çünkü, fetal karaciğer folat içeriği erişkinden düşüktür (Landon MJ, 1971; Ek J, 1980).

2.5. Folik Asit Eksikliğinin Nedenleri

1. Diyetle meyve ve sebzelerin yetersiz alımı, aşırı işlenmiş yemek alımı (ısı folatı yıkar) ve alkol (genelde iyi beslenememe de eşlik eder),
2. Gluten enteropatisi, tropikal spru, ilaçlar gibi malabsorpsiyona bağlı yetersiz emilim,
3. Folik asit metabolizma blokajına bağlı yetersiz kullanım; folik asit antagonisti ilaçlar, enzim eksiklikleri, vitamin B12 eksikliği, alkol, vitamin C eksikliği, diyetle glisin ve metioninin fazla alımı,
4. İhtiyacın artması; fetal dönem, malignansi, süt çocuğu dönemi, artmış metabolizma ve hematopoiezis, prematürelilik, gebelik ve laktasyon,
5. Atılımının artması; vitamin B12 eksikliği, karaciğer hastalıkları, diyaliz,
6. Fazla miktarda antioksidan alımına bağlı artmış yıkım,

2.6. Folik Asit Metabolizmasını Etkileyen İlaçlar

1. Antikonvulzan ilaçlar (dilantin, fenitoin, primidon)
2. Metformin
3. Sülfasalazin
4. Triamterin (diüretik)
5. Metotreksat
6. Barbitüratlar

Vücuttaki deposu sınırlı olduğu için folat alımı azaldığında folat miktarı günler içinde düşer. Beslenme alışkanlığına göre folat eksikliği 1 ile 6 ay arasında gelişir.

Folatın, süt çocuklarında günlük önerilen alınması gereken miktarı (RDA-Recommended Daily Allowance) için yeterli bilgi yoktur. Fakat anne sütü ile beslenen sağlıklı süt çocuklarının aldıkları folat miktarına dayalı olarak yeterli alım (YA) miktarı belirlenmiştir. Süt çocuklarının günlük FA ihtiyacı Tablo 2.4’de gösterilmiştir. Diğer yaşlar için FA RDA miktarları Tablo 2.5’de gösterilmiştir.

Tablo 2.4: Folat için alınması gereken yeterli miktar

Yaş(ay)	Kız/erkek (µg/gün)
0-6	65
7-12	80

Tablo 2.5: Folik asit için günlük RDA miktarları

Yaş	µg/gün
1-3	150
4-8	200
9-13	300
14-18	400
≥19	400
Gebe kadın	600
Emziren kadın	500

Günde 15 mg'a kadar alınan FA herhangi bir yan etkisi yoktur. Çok yüksek dozlarda konvulziyona sebep olabildiği bildirilmiştir (L. T. Ch'ien, C. L. Krumdieck , 1975).

Çinko eksikliğinde yüksek doz folat verilmesi çinko eksikliğine bağlı gelişebilecek teratojeniteyi artırır (Quinn ve ark., 1990). Poliglutamaları monoglutamalara çeviren gama glutamil hidrolaz enzimi çinko bağımlıdır. Yani, folatın emilimi glutamil hidrolaza (çinkoya) bağımlıdır (Canton MC ve Cremin FM., 1990).

Gebelikte prekonsepsiyonel 400 µg/gün FA nöral tüp defektlerini önler (Wald N ve ark., 1991). Türkiye'de gebe kadınlardaki folat eksikliği %72 olarak bildirilmiştir (Mitchell LE ve ark., 2004). 1976-2006 yıllarında yüksek FA alımının, nöral tüp defektlerine karşı en önemli besinsel keşif olduğu belirtilmiştir (Ohrvik VE ve Witthoft CM, 2011).

2.7. Megaloblastik Anemi

Megaloblastik anemi (MA), periferik kanda ve kemik iliginde özellikle eritroid seri elemanlarındaki morfolojik anormallikle seyreder. Makrositer anemi grubunda yer alır. Vitamin B12 ve FA eksikliğine bağlı gelişir. Bu iki vitamin DNA sentezi için gereklidir. Hücrelerin sitoplazmik matürasyonu normal olarak devam ederken nükleus olgunlaşması geri kalır. Bu nükleus sitoplazma disosiyasyonu megaloblastik hücre

görüntüsüne neden olur (Antony AC, 2005). En sık kemik iliği, gastrointestinal sistem ve sinir sistemi gibi hızlı çoğalan dokular etkilenir. Etiyolojisinde diyetle yetersiz alım, bu iki vitaminin emilim veya absorpsiyonundaki bozukluklar rol almaktadır.

Klinik olarak halsizlik, hipotoni, iştahsızlık, ishal, büyüme gelişme geriliği ve nörolojik bulgular gelişir. Anemi en sık hematolojik bulgudur. Trombositopeni, nötropeni de görülebilir. Periferik yaymada makrositik eritrositler, hipersegmente nötrofiller saptanır. Tedavi eksik olan vitaminin yerine konması şeklindedir.

2.8. Prematüre Bebeklerde Folat İle İlgili Yapılan Çalışmalar

Prematüre bebeklerin folata cevap veren megaloblastik anemiye yatkın oldukları Strelling tarafından 1966'da bildirilmiştir (Strelling MK ve ark., 1966). Sonrasında bu yatkınlık nedeniyle prematüre bebeklere FA desteği gündeme gelmiş ve uygun doz, süre araştırılmaya başlanmıştır. Süt çocuğu folat ihtiyacı o yıllarda 20-50 µg/gün olarak bildirilmiştir (Sullivan LW ve ark., 1966). Strelling 1979 yılında < 2000 g preterm bebeklere verilmesi gereken FA dozunu 100-200 µg/gün oral ya da intramüsküler olarak önermiştir (Strelling MK ve ark., 1979). Folik asit desteğinin vitamin B12 eksikliğini gizlememesi açısından hayatın ilk birkaç ayından daha uzun verilmemesi gerekir (Hoffbrand AV 1970).

Bir başka çalışmada preterm bebekler için günlük FA ihtiyacı 60 µg/100 kkal olarak bildirilmiştir (Tsang RC ve ark., 1993).

Magnus ve ark. FA desteği almayan prematüre bebeklerin EİF düzeylerinin alanlardan (65 µg/gün) daha düşük olduğunu raporlamış ve FA desteği alan grubun EİF düzeyini $257,4 \pm 31,3$ ng/ml olarak bildirilmişlerdir (Ek J ve Magnus E, 1979).

Yetmiş preterm ve 50 kontrol olarak alınan term bebeğin değerlendirildiği bir çalışmada; bebeklerden ilk 8 gün içinde ve 6. aya kadar aralıklı folat seviyesi bakılmış, 20 annenin sütünün folatı çalışılmış, anneler gebeliğin başlangıcından itibaren günde 3,4 mg FA almış. Anne sütü folatı 0,3- 3,9 ng/ml olarak bildirilmiş. 18 preterm bebeğin ilk 8 gün içinde plazma folatı çalışılmış, ortalama 18.7 (5,5-30) ng/ml ve 29 hastada EİF seviyesi 563 (230-1250) ng/ml olarak bulunmuş. Birinci ayda plazma folatı ortalama 6,8 ng/ml ve EİF'ı ortalama 260 ng/ml olup 6. aya kadar giderek azalmış ve 6. ayda plazma folatı ortalama 3,1 ng/ml ve EİF ortalama 103 ng/ml olarak tespit edilmiştir (Roberts PM ve ark., 1969).

Bebeklerin EİF seviyelerinin annelerinden yüksek olduğu bildirilmiştir

(Grossowicz N ve ark., 1966). Anne sütündeki folat bağlayıcı proteinin folatın biyoyararlanımını arttırdığı raporlanmıştır (Smith AM ve ark., 1985; Picciano MF ve ark., 2004).

Laktasyonun birinci ayında term ve preterm bebeklerin anne sütlerindeki folat miktarının benzer olduğu bildirilmiş, serbest süt folatı preterm bebeklerin anne sütlerinde sadece 28-31. günlerde term bebeklerin anne sütlerine göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada 1-6. günlerdeki folat miktarı hem preterm hem de term bebeklerin anne sütlerinde 20-22. ve 28-31. günlerdeki folat miktarından anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Preterm bebeklerin anne sütlerinde serbest folat total folatın %80'i olup term bebeklerin anne sütü için bu oran % 60 olarak raporlanmış ve preterm anne sütündeki serbest folatın fazla olması nedeniyle emilimin daha fazla olduğu belirtilmiştir (Udipi SA ve ark., 1985)

Ramasastri 1965'te anne sütü folat seviyesinin; kolostrum için 4,4 ng/ml, geçiş sütü için (5-15 gün) 8,4 ng/ml ve olgun süt folatı için (>15 gün) 16,5 ng/ml olarak bildirmiştir (Ramasastri BV, 1965). Cooperman 1982'de kolostrumun folat seviyesini 15,2 ng/ml (4-33,2), geçiş sütü folatını 16,6 ng/ml (7,7- 41,3) ve 16- 21. günde 28,3 ng/ml (12,0-56,8) olarak bildirmiştir (Cooperman JM ve ark., 1982). Kolosturumun folat seviyesi olgun süttten daha düşüktür (Ramasastri BV, 1965; Cooperman JM ve ark., 1982; Nogueira DM ve ark., 1966). Ford ve Scott anne sütü folatını ortalama 5,4 ng/ml olarak bildirmişlerdir (Ford JE ve Scott KJ, 1968). Tamura ve ark.'nın yaptığı çalışmada 16 annenin anne sütü folatı 62-280 ng/ml olarak bildirilmiş ve bebeğin serum folatı ile anne sütü folatının korrele olduğunu raporlamışlardır (Tamura T ve ark., 1980). Aynı çalışmada annelerin bir kısmına dışardan FA vermişler ve dışardan verilen FA'nın anne sütü folatını etkilemediğini bildirmişlerdir.

Doğum sonrası ilk 3 ayda sütteki serbest ve total folat seviyesi annenin emzirme süresinden bağımsız olarak anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (Ek J, 1983). Süttten kesme dönemine doğru sütteki folat miktarının azaldığı ve ek gıda döneminde bebeklerin folat alımına dikkat edilmesi gerektiği belirtilmiştir. Sadece anne sütü ile beslenen bebeklerde megaloblastik aneminin 10. aydan sonra daha sık olduğu (Luhby AL, 1959) bilgisinin bunu desteklediğini belirtmişlerdir (Ek J, 1983).

Anne sütündeki folatın değişen miktarda poliglutamat şeklinde olduğunu bildiren çalışmalar varken (Tamura T ve ark., 1980; Karlin R, 1967; Ek J, 1983) bir

Çalışma da sadece monoglutamat formu içerdiği (Cooperman JM ve ark., 1982) bildirilmiştir.

Emziren annede ilk 3 ayda plazma ve süt folatını sağlamak için EİF azalır. Laktasyonun ilk 3 ayında süt folatı artarken, 3. aydan sonra süt folatında belirgin bir değişiklik olmaz. Anne sütü folatı ile annenin EİF ve plazma folatı arasında laktasyonun herhangi bir döneminde anlamlı bir ilişki olmadığı raporlanmıştır (Johan EK.1983). Emzirme döneminde annenin beslenmesi iyiye anneye verilen FA, anne sütündeki folat miktarını etkilemez (Thomas MR ve ark., 1980). Bu nedenle beslenmesi iyi olan annelere dışarıdan FA takviyesi gerekli değildir. Fakat, annede folat eksikliği varsa ve dışardan takviye edilirse süt folatı artar (Metz J ve ar., 1968).

2009 yılında yayınlanan bir çalışmada anne sütü, kazein bazlı ve soya bazlı formüla ile beslenen bebeklerin folat düzeyleri değerlendirilmiştir. Bu çalışmada anne sütü ile beslenen 20, kazein bazlı formüla ile beslenen 12 ve soya bazlı formüla ile beslenen 19 term bebek çalışmaya dahil edilmiştir. Anne sütü folat düzeyinin en yüksek 2. ayda olduğu (161 ng/ml) ve sonrasında 6. aya kadar azaldığı (88,7 ng/dl) bildirilmiştir (Han YH ve ark., 2009).

1970-80'li yıllarda yapılan çalışmalarda preterm bebeklerde hayatın ilk 2-3 ayında folat seviyesi düştüğü (Ek J ve ark., 1984) için yukarda belirtilen dozlarda FA desteği önerilmiştir. Bu önerilerden sonra preterm bebeklerin FA alımı anne sütü ile beslenen bebeklerde mikronutrient desteği ve modern preterm formlaları ile sağlanmıştır. Buna rağmen preterm bebeklere FA desteği pratikte uygulanmaya devam etmiştir. 2007 yılında yapılan bir çalışmada güçlendirilmiş anne sütü veya preterm formlası ile beslenen bebeklerin 7. gün, 28. gün ve taburculuk öncesi folat seviyeleri değerlendirilmiş, çalışmaya gebelik haftası ortalama 29 hafta ve doğum ağırlığı ortalama 1372 gram olan 28 bebek alınmış, annelerin biri dışında hepsi gebelikte FA kullanmış. Alınan tüm örneklerin EİF düzeyi 266-1513 ng/ml olarak bulunmuş ve folat eksikliği (<140 ng/ml) tespit edilmemiş. Hastalardan ortalama 8. günde (6-19 gün) 22 örnek (grup A), 33. günde (26-32 gün) 23 rnek (Grup B) ve 46. günde (39-94 gün) 10 rnek (Grup C) alınmış. Grup A için interkuantal aralık 643 ng/ml (486-724 ng/ml, n=20) bulunmuş ve ortalama EİF düzeyinin yaş ile arttığı bildirilmiştir, yine bu grupta EİF seviyesi gebelik yaşı ile değişmemiş. Medyan EİF seviyesi güçlendirilmiş anne sütü veya formüla ile beslenme, kan transfüzyonu ile ilişkili bulunmamış. B ve C gruplarında

da ortalama EİF bu değişkenler ile ilişkili saptanmamıştır. Sonuç olarak bu çalışmada güçlendirilmiş anne sütü veya preterm formülü (12 bebek) ile beslenen bebeklerin FA desteğine ihtiyacının olmadığı bildirilmiştir (Jyothi S ve ark., 2007). Fakat bu çalışmada hasta sayısının çok az olduğu dikkat çekmektedir.

Çalışmamızda DDA bebeklerin FA desteğine ihtiyacının olup olmadığını, annelerin, anne sütü ve bebeklerin folat seviyelerini değerlendirerek araştırdık.

MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Grubu

Bu çalışma prospektif bir çalışmadır. Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Neonatoloji Bilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YYBÜ) 01.01.2012 ile 31.09.2012 tarihleri arasında izlenen <2500 g bebekler ailelerinden bilgilendirilmiş onam alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler. Yenidoğan servis protokolü olarak, servise yatırılan tüm <2500 g bebeklere hipoglisemiye engellemek amacıyla intravenöz sıvı tedavisi başlanmaktadır. İntravenöz sıvı tedavisi için damar yolu açılırken bu bebeklerden hematokrit, bazal folat seviyesi için 1 ml kan alınarak EİF ve serum folat düzeyi için ayrıldı. Verilmesi gereken uygun FA dozunun belirlenmesi için günde 25 µg, 50 µg, 75 µg FA desteği alan 3 grup oluşturuldu. Güç analizine göre her gruba 46 hasta alınması planlandı. Bebeklerin randomizasyonu açısından, 25 µg için "1", 50 µg için "2", 75 µg için "3" yazan zarflar hazırlandı ve bebeklerin ne kadar FA desteği alacağı zarf çekilerek rastlantısal olarak belirlendi. Her bebeğin günlük beslenmeyle aldığı FA miktarı her hastanın kişisel beslenme kayıtlarından, aldığı anne sütü ve/veya formüle miktarına göre hesaplandı. Bebekler 2500 g olduklarında FA desteği kesildi. Birinci ayın sonunda ve/veya bebekler 2500 g olduklarında EİF ve serum folat düzeyi ile tam kan sayımları yapıldı. Annelerin prenatal FA alıp almadıkları kaydedildi. Annelerin EİF, serum folat düzeyleri ve tam kan sayımı için doğumdan sonraki 48 saat içinde kan alındı. Annelerin süt folat seviyesini belirlemek için 3. günde süt örnekleri pompayla sağılarak elde edildi. Eritrosit içi folat için <140 ng/ml, serum folatı için < 3ng/ml, anne sütü folatı için < 4 ng/ml eksiklik olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan 141 bebeğin prenatal, natal ve postnatal döneme ait verileri dosyalardan ve Neonatoloji Ünitesi bilgisayar veri tabanından kayıt edildi. Aşağıda görülen ve kodlama esasına dayanan değerlendirme formu kullanıldı.

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı Folik Asit Çalışması Formu:

1. Hastanın Adı-Soyadı:
2. Doğum Tarihi:
3. Adres:
4. Tel. No:
5. Dosya No:
6. Anne yaşı:
7. Parite:
8. Gebelik Haftası:
9. Doğum ağırlığı: AGA(1) SGA(2)
10. Vücut ağırlığı persentili:
11. Doğum şekli: NSVY(1) C/S(2)
12. Cinsiyeti: Kız (1) Erkek (2)
13. Doğum yeri: (OMÜ=1, Dış merkez=2)
14. Kardeş sayısı:
15. Antenatal sorun: (yok=0, var=1)
16. Gebelikte FA kullanımı: (yok=0, var=1)
17. Gebelikte annenin aldığı kilo:
18. Annenin vücut kitle indeksi:
19. Doğum öncesi steroid kullanımı: (yok=0, var=1)
20. İn-vitro fertilizasyon: (yok=0, var=1)
21. Tanısı:
22. Respiratuar Distres Sendromu: (yok=0, var=1)
23. Surfaktan:(verildi=1, verilmediyse=0)
24. Bronkopulmoner displazi (Kronik akciğer hastalığı): (yok=0, var=1)
25. Sepsis: (yok=0, klinik sepsis=1,Kültür pozitif=2)
26. İntraventriküler kanama: (yok=0, Evre I=1, Evre II=2, Evre III=3, Evre IV=4)
27. Prematüre retinopatisi: (yok=0, Evre I=1, Evre II=2, Evre III= 3, Evre IV=4, Evre V=5)
28. Beslenme şekli: Anne sütü=1, Formüla=2, Güçlendirilmiş anne sütü=3, Anne

- sütü+formüla=4, Güçlendirilmiş anne sütü+formüla=5
29. Endotrakeal entübasyon: (yok=0, var=1)
 30. Kan transfüzyonu sayısı:
 31. Konjenital kalp hastalığı: (yok=0, var=1)
 32. Grup: Folik asit almadı=0, 25 µg alan=1, 50 µg alan=2, 75 µg alan=3)
 33. Bebeğin yatış hematokriti:
 34. Bebeğin yatış eritrosit içi folat değeri:
 35. Bebeğin yatış serum folat değeri:
 36. Annenin hematokrit değeri:
 37. Annenin eritrosit içi folat değeri:
 38. Annenin serum folat değeri:
 39. Bebeğin kontrol hematokrit değeri:
 40. Bebeğin kontrol eritrosit içi folat değeri:
 41. Bebeğin kontrol eritrosit serum folat değeri:
 42. Hastanede kalış süresi:
 43. Sonuç: (Eksitus=0, taburcu=1)
 44. Tekrar hastaneye yatış?: (Yatmadıysa=0, Anemi nedeni ile yattıysa=1, Başka bir sebeple yattıysa=2)

Bu çalışma için etik kurul onayı (Etik kurul numarası 2011/339) ve Üniversitemiz Bilimsel Araştırma Projelerini Destekleme biriminden PYO.TIP.1904.11.032 numarası ile destek alındı. Anne sütü folat seviyelerini çalıştırmak için Berko ® ilaç firmasından destek alındı.

3.2. Tanımlar

- **Doğum ağırlığı:** Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde izlenen tüm bebekler doğum sonrasında servise kabul edilirken Air Shields Vickers marka tartı ile bezsiz tartıldı. Fenton eğrilerine göre persentilleri değerlendirildi (Fenton TR, 2003).
 - **Gebelik haftası:** Gebelik haftası anne son adet tarihinden eminse Nagele formülü ile hesaplandı.
 - **Nagele formülü:** Son adet tarihi+7 gün -3 ay
- Son adet tarihi bilinmiyorsa ilk trimesterde ultrasonografi yapılmamış tüm şüpheli bebeklerde Ek 2’te görülen Yeni Ballard Skorlaması ile gebelik haftası tespit edildi

(Ballard JL ve ark., 1991)

- **Boy:** Bebekler servise geldiklerinde boy ölçme cetveli ile boyları ölçüldü ve Fenton büyüme eğrilerine göre persentilleri değerlendirildi (Fenton TR, 2003).
- **Baş çevresi:** Baş çevresi mezür ile oksipitofrontal bölgeden ölçülerek, dünya standartlarına göre persentilleri belirlendi (Fenton TR, 2003).
- **SGA (Small for gestational age- gebelik haftasına göre küçük):** Doğum ağırlığı Fenton eğrisine göre 10 persentilin altında olan bebekler SGA kabul edildi (Fenton TR, 2003).
- **AGA (Appropriate for gestational age- gebelik haftasına uygun):** Doğum ağırlığı Fenton eğrisine göre 10-90 persentil arasında olan bebekler AGA kabul edildi (Fenton TR, 2003).
- **Antenatal steroid:** Doğumdan en az 24-48 saat önce anneye 24 mg betametazon uygulanması antenatal steroid profilaksisi olarak kabul edildi.
- **Respiratuvar Distress Sendromu (RDS):** Yenidoğan yoğun bakım ünitesine alınan ÇDDA bebeklerden solunum sıkıntısı, asidoz ve akciğer grafisinde RDS bulgusu olan bebekler, RDS kabul edilerek, bu bebeklere sürfaktan uygulandı (Rodriguez RJ ve Martin RJ, 1999).
- **Bronkopulmoner Displazi (BPD):** En az 28 gün oksijen ihtiyacı olan bebeklerde BPD düşünülerek tedavi edildi ve evrelendirme yapıldı (Ryan RM, 2006).
- **Yenidoğan sepsisi:** Bebekteki genel durum bozukluğu, dolaşım bozukluğu, oral alım isteksizliği, kusma, kan şekeri probleminin olması, vücut ısısında bozulma, bradikardi, apne, aktivitenin azalması, bilirubin artışı gibi semptomları olan bebekler odak açısından önce muayene edildi sonra gerekli tetkikler yapıldı. Odağa yönelik antibiyotik değişikliği yapıldı. Tanıda Tollner sınıflaması kullanıldı Töllner U, 1982).
- **Prematüre Retinopatisi (PR):** Prematüre retinopatisi muayenesi göz hastalıkları bölümünde indirek oftalmoskop ile yapılarak Uluslararası sınıflandırmaya göre sınıflandırıldı (Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity, 1984). Gerekli görülen hastalar fakültemizde yapılamadığı için tedavi amaçlı sevk edildi.
- **İntraventriküler Kanama (İVK):** İntraventriküler kanama evrelendirilmesi Volpe'nin sınıflandırmasına göre yapıldı (Volpe JJ, 1989).

3.3. Biyokimyasal testler

Eritrosit içi folat, dokudaki folat konsantrasyonunu daha doğru gösterdiği için, folat eksikliğinin tanısında, serum folat konsantrasyonu ile birlikte ölçülmelidir. Alınan kanlar CBC tüpü (K₃ –EDTA) ve biyokimya (jelli düz tüp) tüplerine konuldu. Biyokimya tüplerindeki kanlar 3000 x g’de 5 dakika santrifüj edilip serum kısmı polistren tüpe aktarıldı ve CBC tüplerine alınan kanlarla birlikte çalışma yapılana kadar -50°C’de saklandı.

CBC tüpünde bulunan tam kandaki eritrositleri parçalayıp içindeki folatı açığa çıkarmak için askorbik asit solüsyonu (%0,2’lik) hazırlandı. Bunun için ROCHE RBC Folate Hemolyzing® kitindeki 0,4 g askorbik asit (ROCHE red blood cell folat 2017741) poşetlerinden biri yine aynı kitteki 200 ml’lik plastik şişeye boşaltılarak üzerine 200 ml deiyonize su ilave edildi. 5 dk 20-25°C’de beklendikten sonra karıştırıldı. Bu şekilde %0,2’lik askorbik asit solüsyonu hazırlandı.

Eritrosit içi folat ölçümü için hazırladığımız %0,2’lik askorbik asit solüsyonundan 3’er ml, 5 ml’lik polistren cam tüplere konuldu. Oda ısısında çözünmüş olan CBC tüpündeki kandan iyice karıştırdıktan sonra 100’er mikrolitre alıp %0,2’lik askorbik asit solüsyonunun üzerine eklendi. Tüpleri 2-3 kere ters-düz ederek 20-25°C’de 90±15 dakika inkübe edildi. Böylece vücuttaki folatın %95’ten fazlasını içeren eritrositler parçalanarak EİF açığa çıkarıldı. Modular Analytics E 170 cihazında yarışmalı kemiluminessans yöntemiyle tam kan folat ölçümü yapıldı. Daha sonra $EİF = (Analiz\ Sonucu \times 31 / \% \text{ Hematokrit}) \times 100$ formülü ile de EİF miktarı hesaplandı. >140 ng/ml normal olarak kabul edildi (Herbert V, 1962).

Serum folat konsantrasyonunu ölçmek için dolapta 5ml’lik polistren tüplerde donmuş haldeki örnekler, çözünmesi için oda ısısına bırakıldı. Serumlar çözününce Modular Analytics E 170 cihazında yarışmalı kemiluminessans yöntemiyle serum folat ölçümü yapıldı. >3 ng/ml normal olarak kabul edildi (Jacques PF ve ark., 1993).

Anne sütü folat konsantrasyonunu ölçmek için anne sütündeki lipid elimine edildi. Bunun için lipemik serum örneklerinde uygulanan “Lipemik Serum Örneklerinin Klorform ile Ekstraksiyonu” protokolünü uygulandı. Bu amaçla 600µl kloroform ile 300µl anne sütü karıştırılarak 1dk vortekslendi. Ardından 5dk 4°C’de 16000 X g’de santrifüj edildi. Süpernatant kısmı alınarak dilüent universal ile ½ oranında dilüe edildi. Modular Analytics E 170 cihazında, yarışmalı kemiluminessans yöntemiyle folat

ölçümü yapıldı. Çıkan sonuç iki ile çarpıldı. >4 ng/dl normal olarak kabul edildi.

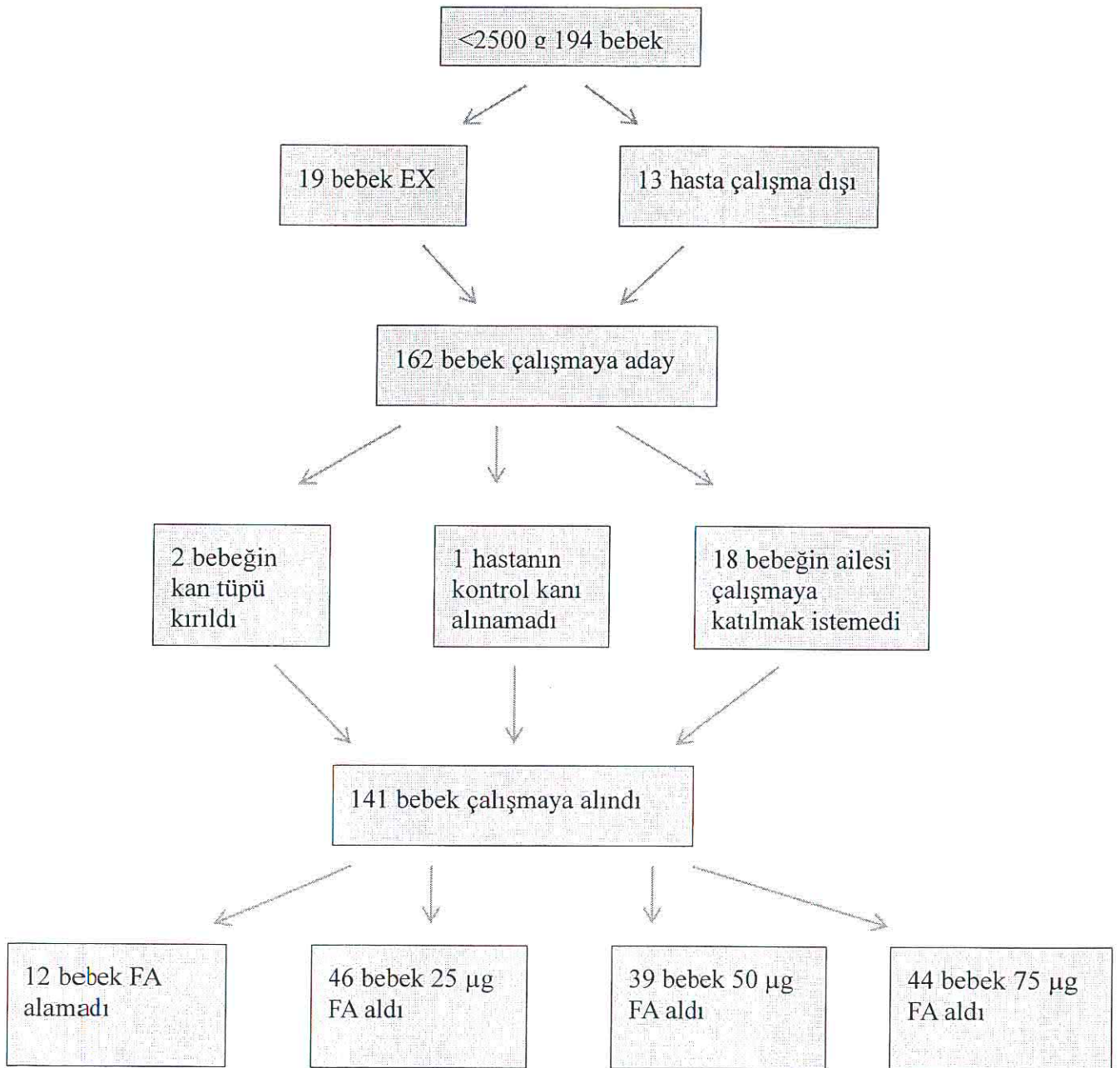
3.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS 15 (Statistical Program in Social Sciences) bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. % 95 güven aralığında $d=5$ farkı 6 sapma ile bulacak şekilde %95 güç ile gruplardaki frekanslar 46, 46, 46 şeklinde seçildi. Ölçümle elde edilen veriler ortalama $\pm$ SS, sayımla elde edilen veriler sayı % olarak ifade edildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorovsmirnov testi ile araştırıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Kruss Wallis testi kullanıldı. Fark çıkan parametrelerin ikili karşılaştırmalarında Mann-Whitney testi kullanıldı. Ölçümle elde edilen verilerin birbiri ile olan ilişkilerinin araştırılmasında Pearson korrelasyon testi kullanıldı. Sayımla elde edilen verilerin kullanılmasında ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

4.1. Çalışma Grubu ve Özellikleri

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, YYBÜ'nde Ocak 2012-Eylül 2012 arasında izlenen 141 bebeğe ait prenatal, natal ve postnatal bilgiler kayıt edildi. Hastaların yatış-kontrol EİF-serum folat seviyeleri, annelerin EİF ve serum folat seviyeleri ile anne sütlerinin folat seviyeleri kayıt edildi. Çalışmaya dahil edilen 12 bebek, oral beslenmeleri yeterli olmadığı için bu 1 aylık izlem süresinde FA alamadı. Sonuçta; 46 hasta 25 µg, 39 hasta 50 µg ve 44 hasta da 75 µg FA desteği aldı. Belirtilen tarihler arasında 19 Mayıs Üniversitesi YYBÜ'nde 2500 g altı 194 bebek izlenmişti. Bu bebeklerden 19 tanesi kaybedilmiş ve 13 tanesi çalışma dışı bırakılmıştı. Hastaların çalışma dışı bırakılma nedenleri: 4 tanesi Down sendromu, 1 tanesi özefagus atrezisi, 1 tanesi multiple kongenital anomali, 1 tanesi Wang sendromu, 1 tanesi kistik adenomatoid malformasyon, 1 tanesi fetal asit, 1 tanesi ağır konjenital kalp hastalığı, 1 tanesi heterotaksi ve 1 bebek de epidermolizis bülloza idi. Belirtilen dönemdeki 162 hasta çalışma için uygundu. Bu bebeklerden 2 tanesinin çalışma sırasında kanlarının bulunduğu tüpler çatladı. 1 bebeğin kontrol kanı alınamadı. 18 bebeğin ailesi çalışma için onam vermedi. Sonuçta çalışmaya 141 bebek alındı (Şekil 4). Tüm hastalar hastanemizde doğmuştu. Tüm anneler dengeli beslendiklerini belirtti. Annelerin hiçbiri alkol kullanmıyordu. Her gruptan birer anne günde 2 adet sigara içtiğini belirtti. Bebeklerin özellikleri Tablo 4.1'de görülmektedir. Annelerin özellikleri Tablo 4.2'de, anne, bebek ve süt folat seviyeleri Tablo 4.3'de ve bebeklerin beslenme şekilleri Tablo 4.4'de görülmektedir.



Şekil 4.1: Çalışmaya alınan hasta grubu

Tablo 4.1: Çalışmaya alınan Bebeklerin Özellikleri

Gebelik Haftası (hafta) (ort.±SS)	33,5±2,9 (25-41)
Doğum Ağırlığı (g) (ort.±SS)	1788,2±478,4 (700-2430)
Boy (cm) (ort.±SS)	42,2±4,1 (30-51)
Baş Çevresi (cm) (ort.±SS)	30±2,5 (23-35)
Erkek/Kız n(%)	66(46,8)/75(53,2)
AGA/SGA n(%)	77(54,6)/64(45,4)
SVY/Sezaryen n(%)	11(7,8)/130(92,2)
Antenatal Steroid n(%)	25(17,7)
İn-Vitro Fertilizasyon n(%)	15(10,5)
Respiratuvar Distress Sendromu n(%)	31(22)
Prematüre Retinopatisi n (%)	14(9,9)
Bronkopulmoner Displazi n(%)	11(7,8)
İntraventriküler Kanama n(%)	18(12,8)
Sepsis n(%)	40(28,3)
Kültür Pozitif Sepsis n(%)	16(11,3)
Konjenital Kalp Hastalığı n(%)	19 (13,5)
Hastanede Yatış Süresi (ort.±SS)(ortanca)	19,2±20,7(1-84)(8)
Hastaneye Anemi ile Tekrar Yatış n(%)	29(20,6)

Not: AGA: Appropriate for gestational age (gebelik haftasına uygun), SGA: Small for gestational age (gebelik haftasına göre küçük), SVY: Spontan vajinal yol, SS: Standart sapma.

Tablo 4.2: Çalışmaya Alınan Annelerin Özellikleri

Gebelikte Folik Asit Kullanımı n(%)	125(88,7)
Preeklampsi n(%)	46(32,6)
Anne Yaşı (ort.±SS)	27,9±6,1(14-42)
Anne Vücut Kitle İndeksi kg/m² (ort.±SS)	24,5±4,9(16,9-45,8)
Gebelik Sayısı (ort.±SS)	2,27±1,5 (1-8)
Abortus (ort.±SS)	0,3±0,7(0-4)
İntrauterin Kayıp (ort.±SS)	0,09±0,3(0-2)
Gebelikte Alınan Kilo (ort.±SS)	12,2±5,7(2-30)

Tablo 4.3: Anne, Bebek ve Süt Folat Düzeyleri

Anne Eritrosit İçi Folat Düzeyi (ng/ml) (ort.±SS)	852,3±302,5 (294-2003)
Anne Serum Folat Düzeyi (ng/ml) (ort.±SS)	12,6±7,5 (1,5-39,9)
Süt Folat Düzeyi (ng/ml) (ort.±SS)(ortanca)	31,4±34,1(4,8-165,6)(17,0)
Bebek Eritrosit İçi Folat Düzeyi (ng/ml) (ort.±SS)	922,7±460,7 (285,6-3864,4)
Bebek Serum Folat Düzeyi(ng/ml) (ort.±SS)	21,2±12,2 (4,1-90)

Tablo 4.4: Tüm Bebeklerin Beslenme Özellikleri

	n (%)
Anne sütü	15(10,6)
Anne sütü-Formüla	84 (59,6)
Anne sütü-Formüla-Anne sütü güçlendiricisi	13 (9,2)
Formüla	8(5,7)
Anne sütü-Anne sütü güçlendiricisi	21(14,9)

Sadece annelerin 4 tanesinde serum folat seviyesi <3ng/ml olup bebeklerin hiçbirinde serum folatı 3 ng/ml'nin altında değildi. Serum folat seviyesi düşük olan bu 4 annenin EİF seviyeleri normaldi. Bu nedenle bu annelerde FA eksikliği düşünülmedi.

Anne EİF'ı ile anne serum folatı arasında zayıf güçte pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı ($p<0,001$, $r^2=\%14,5$).

Anne EİF'ı ile bebek EİF folatı arasında zayıf güçte pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı ($p<0,001$, $r^2=\%15,4$).

Anne EİF'ı ile bebek serum folatı arasında zayıf güçte pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı ($p=0,012$, $r^2= \%3,6$).

Anne EİF'ı ile süt folatı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p=0,366$).

Anne serum folatı ile bebek serum folatı arasında zayıf güçte pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı ($p<0,001$, $r^2=\%17,3$).

Anne serum folatı ile bebek EİF'ı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p=0,206$).

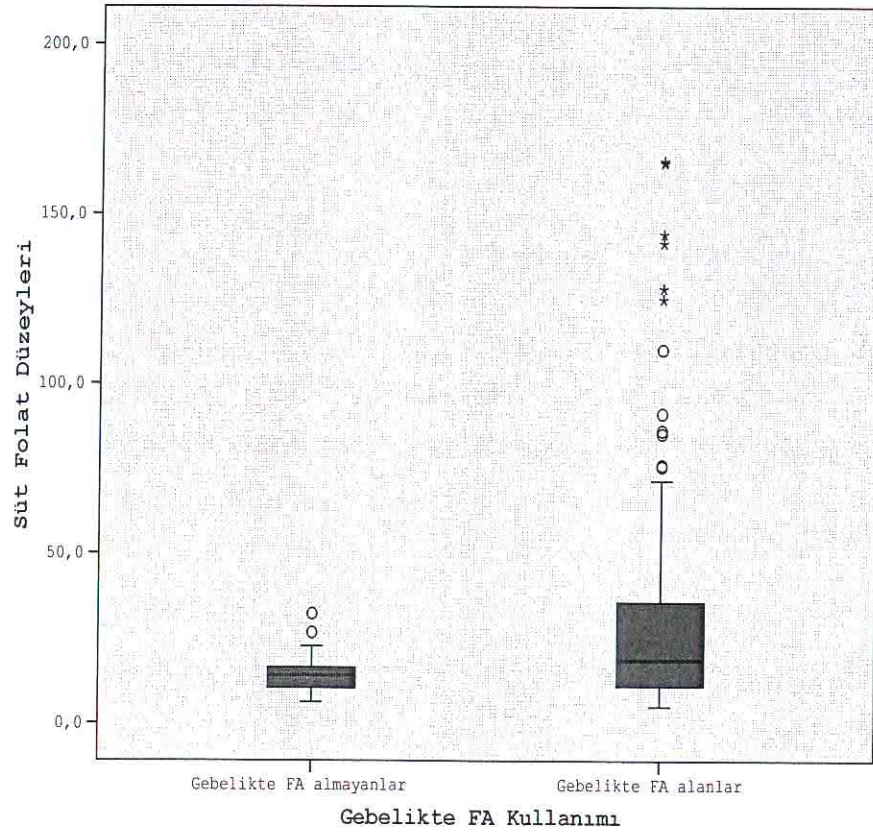
Anne serum folatı ile süt folatı arasında zayıf güçte pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı ($p=0,009$, $r^2=0,039$).

Anne EİF'ı ve serum folat düzeyi ile bebeklerin doğum ağırlığı arasında bir korelasyon tespit edilemedi (EİF için $p=0,466$, serum için $p=0,625$).

Anne EİF ve serum folatı ile preterm doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (EİF için $p=0,967$, serum için $p=0,651$).

Maternal FA kullanımı ile bebek EİF ve serum folatı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı (EİF için $p=0,469$, serum için $p=0,227$).

Gebelikte FA kullanan annelerin anne sütü folatı kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0,001$, Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Maternal FA kullanımı ile süt folatı arasındaki ilişki

Anne EİF ve serum folatı ile preterm annelerde daha düşük bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi (EİF için $p=0,758$, serum için $p=0,638$).

Anne EİF'ı, abortus hikayesi olanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde

düşük bulundu ($p=0,023$). Fakat anne serum folat seviyesi ile abortus sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,665$).

Anne EİF ve serum folatı ile intrauterin exitus arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (EİF için $p=0,944$, serum için $p=0,436$).

Bebek EİF ve serum folatı ile RDS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (EİF için $p=0,123$, serum için $p=0,587$).

Bebek EİF ve serum folatı ile BPD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (EİF için $p=0,632$, serum için $p=0,934$).

Bebek EİF ve serum folatı ile PR arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (EİF için $p=0,375$, serum için $p=0,722$).

Bebek EİF ve serum folatı ile kültür pozitif sepsis arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (EİF için $p=0,964$, serum için $p=0,479$).

Bebek EİF ve serum folatı ile konjenital kalp hastalığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (EİF için $p=0,778$, serum için $p=0,898$).

Bebek EİF ve serum folatı ile intraventriküler kanama arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (EİF için $p=0,846$, serum için $p=0,513$).

Bebek EİF ve serum folatı ile izlemde kan transfüzyonu için tekrar yatış arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (EİF için $p=0,233$, serum için $p=0,182$).

Bebek EİF ve serum folatı ile doğum ağırlığı ve gebelik haftası arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (doğum ağırlığı için EİF için $p=0,172$, serum için $p=0,452$; gebelik haftası için EİF için $p=0,196$, serum için $p=0,484$).

Bebek EİF ve serum folatı ile SGA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (EİF için $p=0,978$, serum için $p=0,369$).

Gruplar arasında anne ve bebeklerin demografik özellikleri açısından fark yoktu (Tablo 4.5). Gruplara göre anne, bebek ve süt folat seviyeleri açısından fark yoktu (Tablo 4.6).

Tablo 4.5: Grupların Demografik Özellikleri

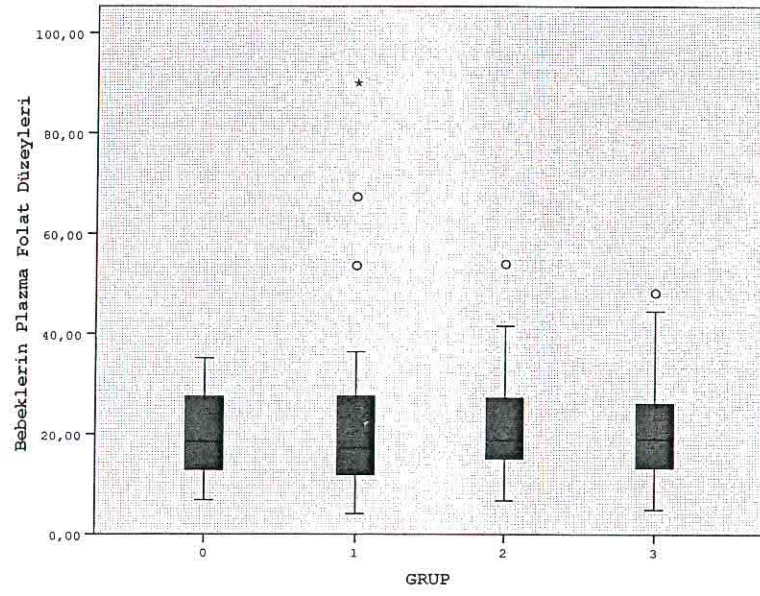
	Grup 1 (FA almayan) (n= 12)	Grup 2 (25 µg)(n=46)	Grup 3 (50 µg) (n=39)	Grup 4 (75 µg) (n=44)	p değeri
Doğum Ağırlığı (g) (ort.± SS)	1533,3±701,8 (700-2390)	1795,2±445,5 (840-2410)	1843,1±406,6 (950-2420)	1801,8±494,2 (790-2430)	0,267
Gebelik Haftası (hafta)(ort± SS)	31,9±4,5 (25-40)	33,4±2,6 (27-39)	33,8±2,5 (28-39)	33,8±3,1 (26-41)	0,220
Cinsiyet (E/K) n(%)	8(66,7)/4(33,3)	22(47,8)/24(52,2)	16(41)/23(59)	20(45,5)/24(54,5)	0,480
SVY/ Sezaryen n(%)	1(8,3)/11(91,7)	1(2,2)/45(97,8)	3(7,7)/36(92,3)	6(13,6)/38(86,4)	0,249
AGA/SGA n(%)	6(50)/6(50)	28(60,9)/18(39,1)	21(53,8)/18(46,2)	22(50)/22(50)	0,749
Anne yaşı (ort.± SS)	28,3±5,9 (21-39)	27,4±5,9 (17-41)	28,1±5,9 (14-39)	28,2±6,5 (18-42)	0,920
Anne Vucut Kitle İndeksi (ort.± SS)	23,1±3,3 (19-29,3)	24,4±4,4 (17,5-42,6)	25±4,7 (17,6-39)	24,6±5,8 (16,9-45,8)	0,700
Gebelikte Alınan Kilo (ort.± SS)	8,4±5 (2-17)	12,5±4,9 (3-28)	12,6±5,9 (2-30)	12,5±6,2 (4-30)	0,122
Yalnız Anne Sütü ile Beslenme n(%)	0(0)	6(13)	7(18,4)	2(4,8)	0,132
Gebelikte Folik Asit Kullanımı n(%)	11(91,7)	40(87)	34(87,2)	40(90,9)	0,909
Preklempsi n(%)	4(33,3)	18(39,1)	11(28,2)	13(29,5)	0,700
IVF n(%)	1(8,3)	4(8,7)	6(15,4)	4(9,1)	0,733
Antenatal Steroid Alanlar n(%)	4(33,3)	8(17,4)	3(7,7)	10(22,7)	0,141
BPD n(%)	3(25)	1(2,2)	3(7,7)	4(9,1)	0,700
Kültür Pozitif Sepsis n(%)	3(25)	5(10,9)	3(7,7)	5(11,4)	0,894
Hastanede Kalış Suresi (ort.± SS)	35,1±29,1 (2-81)	16,9±17,7 (2-74)	16,3±18 (1-69)	19,8±21,8 (2-84)	0,035

Not: EIF: Eritrosit içi folat, E: Erkek, K: Kiz, AGA: Gebelik haftasına uygun, SGA: Gebelik haftasından küçük, SVY: Spontan vajinal yol, IVF: In vitro fertilizasyon, PR: Premature retinopati, BPD: Bronkopulmoner displazi.

Tablo 4.6: Gruplara Göre Başlangıçtaki Anne, Bebek ve Süt Folat Seviyeleri

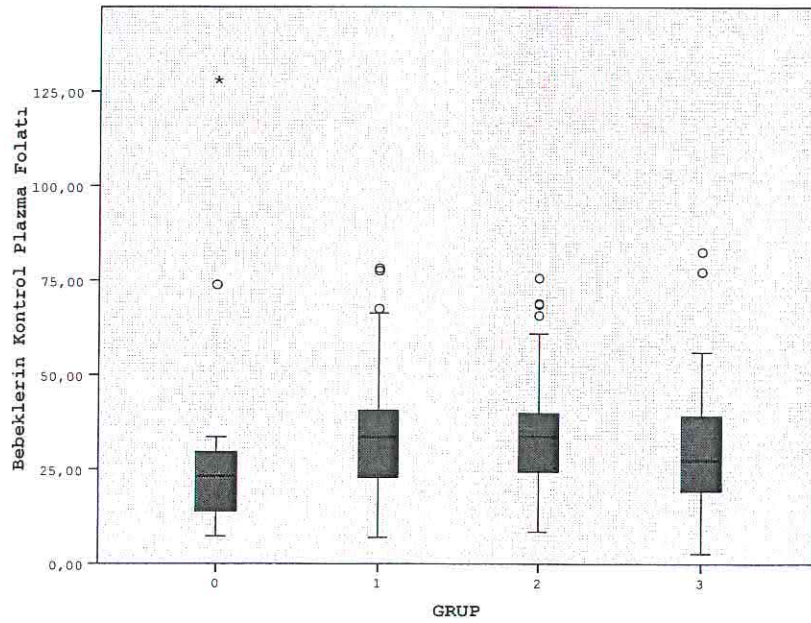
	Grup 1 (FA almayan) (n= 12)	Grup 2 (25 µg, n=46)	Grup 3 (50 µg, n=39)	Grup 4 (75 µg, n=44)	p değeri
Anne EIF (ort.± SS)	884,2±294,6 (568-1431)	830,9±284,5 (359-1362)	872,8±296,3 (315-1520)	847,5±335 (294-2003)	0,909
Anne Serum Folatı (ort.± SS)	13,7±8,1 (2,8-28,5)	12±7,5 (1,9-32,2)	13,5±7,1 (1,5-39,9)	11,9±7,8 (2,4-33,2)	0,688
Süt Folatı (ort.± SS)	49,4±50,4 (4,8-165,6)	28,3±33,8 (5,5-144)	32,2±30,8 (5,8-141)	28,9±31,6 (6-165)	0,270
Bebek EIF (ort.± SS)	835,2±144 (692-1145,9)	916,5±392,7 (285,5-2058,5)	956,9±582,5 (398,1- 3864,3)	922,7±470,3 (419,6-1994,6)	0,886
Bebek Serum Folatı (ort.± SS)	20±9,4 (6,8-35,2)	21,5±15,7 (4,1-90)	21,6±10,5 (6,7-53,9)	20,7±10,1 (4,9-48,1)	0,965
Bebek Kontrol EIF (ort.± SS)	1054,4±395 (549,4-1998,8)	1152,3±426,7 (567-3145)	1176,7±350,3 (337,1-2076)	1187,5±744,9 (534,4-5483,8)	0,887
Bebek Kontrol Serum Folatı (ort.± SS)	32,8±34,5 (7,24-128)	35,3±18,6 (6,8-78,2)	35,1±16,8 (8,4-75,6)	35,4±16,1 (6,2-82,6)	0,580

Gruplara göre bebeklerin başlangıçtaki serum folat düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,965, Şekil 4.3)



Şekil 4.3: Gruplara göre bebeklerin başlangıç serum folat düzeyleri.

Folik asit alanlarla almayanlar karşılaştırıldığında kontrol serum folat düzeyleri alanlarda daha yüksek olarak bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,738$, Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Gruplara göre bebeklerin kontrol serum folat düzeyleri.

Yatış süresi boyunca aldıkları eritrosit transfüzyon sayısı açısından gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$). Hastaneye kan transfüzyonu için tekrar yatış açısından gruplar arasında fark yoktu ($p=0,583$).

Başlangıç ve kontrol serum folatı karşılaştırıldığında, FA alan grubun kontrol folatı yüksek bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,268$).

Beslenme şekli ve kontrol folat düzeyi gruplar arasında değerlendirildiğinde gruplar arasında fark yoktu ($p>0,05$).

TARTIŞMA

1970-80'li yıllarda yapılan çalışmalarda preterm bebeklerde hayatın ilk 2-3 ayında folat seviyesinin düştüğü gösterildiğinden, (Ek J, 1984) FA desteği yapılması önerilmiştir. Bu önerilerden sonra preterm bebeklerin FA alımı anne sütü ile beslenen bebeklerde mikronutrient desteği ve modern preterm formülaları ile sağlanmıştır. Buna rağmen bebeğin beslenme şekline bağımsız olarak, preterm bebeklere FA desteği pratikte uygulanmaya devam etmiştir.

Magnus ve ark. FA desteği almayan prematüre bebeklerin EİF düzeylerinin alanlardan (65 µg/gün) daha düşük olduğunu rapor etmişler ve FA desteği alan grubun EİF düzeyini $257,4 \pm 31,3$ ng/ml olarak bildirmişlerdir. Bu çalışmada 35 anne sütü ile beslenen bebek çalışmaya alınmış ve anneler gebelikte FA kullanmamıştır. Aynı çalışmada bebeklerin plazma ve EİF seviyelerini erişkinden yüksek olduğunu belirtmişlerdir (Ek J ve Magnus EM, 1979). Çalışmamızda FA alan bebeklerle almayan bebekler karşılaştırıldığında, serum folat düzeyleri alanlarda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,738$).

Bir çalışmada 2500 g altındaki 29 preterm bebekte ilk 8 günde bakılan EİF seviyesi ort. 563 (230-1250) ng/ml ve 18 hastanın plazma folatı ort. 18,7 (5,5-30) ng/ml olarak bildirilmiştir (Roberts PM ve ark., 1969). Çalışmamızda bebeklerin servise yattıklarında yani hayatın 1. gününde aldığımız ort. EİF $922,7 \pm 460,7$ ng/ml ve serum folatı $21,2 \pm 12,2$ ng/ml olarak bulunmuştur. Bu değerler birbiriyle benzerlik göstermektedir. Türkiye'den yapılan bir çalışmada 32 hafta ve daha düşük gebelik haftası olan 162 bebeğin serum folat seviyesine bakılmış ve ortalama serum folatı 11,5-71,7 ng/ml olarak raporlanmıştır (Öncel MY ve ark., 2012). Çalışmamızda ortalama serum folatı $21,2 \pm 12,2$ idi. Fakat Türkiye'de yapılan bu çalışmada EİF değerlendirilmediği için bu açıdan çalışmamızla bir karşılaştırma yapılamadı.

Bebeklerin EİF seviyelerinin annelerinden yüksek olduğu bildirilmiştir (Grossowicz N ve ark., 1966). Çalışmamızda annelerin EİF düzeyleri ortalama $852,3 \pm 302,5$ ng/ml ve serum folat seviyeleri $12,6 \pm 7,5$ ng/ml olarak bulundu. Görüldüğü üzere 1966 yılındaki çalışma ile uyumlu olarak çalışmamızda da bebeklerin EİF ve serum folat seviyeleri annelerinkinden yüksekti fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Ramasastri 1965'te anne sütü folat seviyesinin; kolostrum için 4,4 ng/ml (14 süt örneği), geçiş sütü için (5-15 gün) 8,4 ng/ml (9 anne sütü örneği) olduğunu rapor

etmiştir. Bebeklerin term veya preterm olduğu belirtilmeyen bu çalışmada, annelerin hiçbirine vitamin desteği verilmemiştir (Ramasastri BV, 1965). Cooperman 1982'de kolostrumun folat seviyesini 15 anneden alınan 70 anne sütünde ortalama 15,2 ng/ml (4-33,2) olarak bildirmiştir (Cooperman JM ve ark., 1982). Gebeliğin başlangıcından beri günde 3,4 mg FA alan 20 anne sütü folatının çalışıldığı bir başka bir çalışmada anne sütü folatı 0,3- 3,9 ng/ml olarak bildirilmiştir (Roberts PM ve ark., 1969). Çalışmamızda ortalama anne sütü folatı (ilk 3 gün içinde alındığı için kolostrum olarak kabul edildi) 31,4 (4,8-165,6) ng/ml olarak bulundu. Anne sütü folatının diğer çalışmalardan yüksek çıkması aradan geçen kırk yıllık zaman içinde annelerin beslenme alışkanlıklarının değişmesine bağlı olabilir. Ayrıca çalışmamızda gebelikte FA kullanımı ile anne sütü folatı arasında zayıf da olsa bir ilişki olduğu görüldü. Bu nedenle de anne sütü folatı diğer çalışmalardan yüksek bulunmuş olabilir. Tamura ve ark.'nın yaptığı çalışmada 16 annenin anne sütü folatı 62-280 ng/ml olarak bildirilmiş ve bebeğin serum folatı ile anne sütü folatının korrele olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmada anne sütünün hangi gün alındığı belirtilmemiştir (Tamura T ve ark., 1980). Çalışmamızda anne sütü folatı ile bebeğin kontrol serum folatı arasında bir ilişki bulunamadı.

Anne sütü folatı ile annenin EİF ve plazma folatı arasında laktasyonun herhangi bir döneminde anlamlı bir ilişki olmadığı 91 annenin katıldığı bir çalışmada raporlanmıştır (Ek J, 1983). Çalışmamızda anne EİF'ı ile süt folatı arasında bir ilişki bulunamadı fakat anne serum folatı ile süt folatı arasında zayıf güçte pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı ($r^2=0,39$).

2007 yılında yapılan bir çalışmada güçlendirilmiş anne sütü veya preterm formülasi ile beslenen bebeklerin 7. gün, 28. gün ve taburculuk öncesi folat seviyeleri değerlendirilmiş. Çalışmaya gebelik haftası ortalama 29 hafta ve doğum ağırlığı ortalama 1372 gram olan 28 bebek alınmış. Ortalama EİF düzeyinin yaş ile arttığı bildirilmiştir. Ayrıca, bu grupta EİF seviyesi gebelik yaşı ile değişmediği rapor edilmiştir (Jyothi S ve ark., 2007). Çalışmamızda bu bulguyla uyumlu olarak gebelik haftası ile bebek EİF düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Çalışmamızda gebelikte FA kullanımı % 88,7 idi. Tüm anneler gebelikte FA kullanmamalarına rağmen bebeklerin hiçbirinde folat eksikliği yoktu.

Bir çalışmada güçlendirilmiş anne sütü veya preterm formülasi ile beslenen bebeklerin FA desteğine ihtiyaç olmadığı bildirilmiştir (Jyothi S ve ark., 2007).

Türkiye’de yapılan bir çalışmada da benzer öneri vardır (Öncel MY ve ark., 2012). Çalışmamızda FA alan grupta yalnız anne sütü ile beslenen bebek olmadığı için yalnız anne sütü alan bebeklerin FA takviyesine ihtiyaç duyup duymadıklarını belirleyemedik. Fakat güçlendirilmiş anne sütü veya formula ile beslenen bebeklerin beslenme şeklinin kontrol folat seviyesini etkilemediğini gördük.

Folik asit alanlarla almayanlar karşılaştırıldığında serum folat düzeyleri alanlarda daha yüksek olarak saptanmış olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Vücudun ihtiyacından fazla dışardan FA alındığında, idrardan atılım miktarı artırılarak, alınan fazla FA vücuttan atılır. Çalışmamızdaki bu sonuç yenidoğanlarda da bu mekanizmanın gelişmiş olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak <2500 g bebeklere FA takviyesinin gerekliliğini belirlerken; bebeğin ne ile beslendiğine dikkat edilerek karar verilmelidir. Güçlendirilmiş anne sütü ile beslenen bebeklerin FA takviyesine ihtiyacı olmadığı söylenebilir. Yalnız anne sütü ile beslenen bebeklerin FA takviyesi gerekliliği açısından daha fazla bebeğin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi YYBÜ'nde izlenen düşük doğum ağırlıklı bebeklerin folik asit ihtiyacı araştırıldı.

Çalışmamızın sonuçlarına göre;

1. Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde Ocak 2012- Eylül 2012 arasında izlenen 141 DDA'lı bebeğin ortalama doğum ağırlığı $1788,2 \pm 478,4$ g, ortalama gebelik süresi $33,5 \pm 2,9$ hafta idi. Hastaların %46,8'i erkek, % 53,2'si kız idi. Tüm hastalar hastanemizde doğmuştu. Bebeklerin %92,2'si sezaryen ile doğmuştu. Bebeklerin %45,4'ü SGA idi.
2. Bebeklerin %59,6'sı anne sütü ile birlikte formüle ile beslenirken, %10,6'sı sadece anne sütü ile, %14,2'si anne sütü ve anne sütü güçlendiricisi ile beslenmişti.
3. Annelerin %87,7'si gebelikte FA kullanmıştı.
4. Annelerin %32,6'sında preeklampsi vardı.
5. Annelerin EİF seviyeleri ortalama $852,3 \pm 302,5$ ng/ml ve serum folatı ortalama $12,6 \pm 7,5$ ng/ml olarak tespit edildi. Bebeklerin ortalama EİF düzeyleri $922,7 \pm 460,7$ ng/ml ve serum folat seviyeleri $21,2 \pm 12,2$ ng/ml olarak tespit edildi. Annelerin ve bebeklerin hiç birinde folat eksikliği tespit edilmedi.
6. Annelerin ortalama süt folatı $31,4 \pm 34,1$ olarak tespit edildi. Gebelikte FA kullanan annelerin anne sütü folatı kullanmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.
7. Anne EİF'ı ve serum folat düzeyi ile bebeklerin doğum ağırlığı arasında bir korelasyon tespit edilemedi. Anne EİF ve serum folatı ile preterm doğum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.
8. Anne EİF ve serum folatı ile preeklampşik annelerde daha düşük bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi. Anne serum folat seviyesi ile abortus arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı. Anne EİF ve serum folatı ile intrauterin exitus arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.
9. Anne EİF'ı ile bebek EİF folatı arasında zayıf güçte pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı. Anne EİF'ı ile bebek serum folatı arasında zayıf güçte pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı. Anne serum folatı ile bebek serum folatı arasında zayıf güçte pozitif yönde istatistiksel

- olarak anlamlı bir korelasyon vardı. Anne serum folatı ile bebek EİF'ı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı.
10. Anne serum folatı ile süt folatı arasında zayıf güçte pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon vardı. Anne EİF'ı ile süt folatı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı.
 11. Bebek EİF ve serum folatı ile doğum ağırlığı, gebelik haftası, RDS, BPD, PR, kültür pozitif sepsis, konjenital kalp hastalığı, intraventriküler kanama ve kan transfüzyonu için tekrar yatış arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı.
 12. Gruplar (FA almayan, 25 µg, 50 µg, 75 µg alan) arasında anne, bebeklerin demografik özellikleri, anne sütü folatı açısından fark yoktu. Folik asit alanlarla almayanlar karşılaştırıldığında eritrosit içi ve serum folat düzeyleri alanlarda daha yüksek olarak bulundu fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
 13. Başlangıç ve kontrol EİF ve serum folatı karşılaştırıldığında, FA alan grubun kontrol folatı yüksek saptandı, fakat istatistiksel olarak anlamlı değildi.
 14. Güçlendirilmiş anne sütü veya formüla ile beslenen bebeklere verilen farklı dozlardaki FA kontrol EİF ve serum folat seviyesini etkilemediği görüldü.

ÖNERİLER

1. Düşük doğum ağırlıklı bebeklere dışardan FA eklenmesi yalnız anne sütü ile besleniyor olsa bile annede folat eksikliği yoksa gerekmebilir. Güçlendirilmiş anne sütü ile beslenen bebeklerde FA verilmesi gerekmez. Folik asit desteğinin gerekliliğine bebeğin EİF - serum folat seviyelerine ve beslenme durumuna bakılarak karar verilmesi uygun olacaktır.
2. Ülkemizde NTD gibi FA replasmanı ile önlenebilen hastalıklar hala görülmektedir. Çalışmamızda da görüldüğü gibi gebelikte FA kullanımı % 88,7 idi. Bu anneler FA desteğini hamile olduklarını öğrendikten sonra başladıklarını bildirmiştir. Annelerin bu konuda eğitiminin artırılması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Anderson DM, Kliegman RM (1991). The relationship of neonatal alimentation practices to the occurrence of endemic necrotizing enterocolitis. *Am J Perinatol.* 8:62-7.
2. Antony AC (2005). Megaloblastic anemia. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, et al. (eds). *Hematology. Basic principles and practice.* 4th ed. Edinburgh:Churchill Livingstone. 519–56.
3. Antony AC (1996). Folate receptors. *Annu Rev Nutr.* 16:501-21
4. Appling DR (1991). Compartmentation of folate-mediated one-carbon metabolism in eukaryotes. *FASEB J.* 5:2645–51
5. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH (2006). Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res.* 4:236–241.
6. Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, Lipp R (1991). New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* 119:417-23.
7. Baker H, Frank O, Deangelis B, Feingold S, Kaminetzky HA (1981). Role of placenta in maternal-fetal vitamin transfer in humans. *Am J Obstet Gynecol.* 141:792-6.
8. Berseth CL, Bisquera JA, Paje VU (2003). Prolonging small feeding volumes early in life decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 111:529-34.
9. Bisseling TM, Steegers EA, van den Heuvel JJ, Siero HL, van de Water FM, Walker AJ, Steegers-Theunissen RP, Smits P, Russel FG (2004). Placental folate transport and binding are not impaired in pregnancies complicated by fetal growth restriction. *Placenta.* 25:588-93.
10. Budavari S ed. (1989) *The Merck Index: an encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals*, 11th ed. Rahway, New Jersey, Merck and Co., Inc. p 660.
11. Burland WL, Simpson K, Lord J (1971). Response of low birthweight infant to treatment with folic acid. *Arch Dis Child.* 46:189-94.
12. Cakmak Celik F, Aygun C, Cetinoglu E (2009). Does early enteral feeding of very low birth weight infants increase the risk of necrotizing enterocolitis? *Eur J Clin Nutr.* 63:580-4.

13. Canton MC and Cremin FM (1990). The effect of dietary zinc depletion and repletion on rats: Zn concentration in various tissues and activity of pancreatic glutamyl hydrolase (EC 3.4.22.12) as indices of Zn status. *Br J Nutr* 64: 201-209.
14. Chanarin I. 1979. *The Megaloblastic Anemias*. Oxford/London: Blackwell Sci. 2nd ed.
15. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity (1984). An international classification of retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 74:127-33.
16. Cook RJ, Wagner C (1995). Enzymatic activities of rat liver cytosol 10-formyltetrahydrofolate dehydrogenase. *Arch Biochem Biophys*. 321:336-44.
17. Cooperman JM, Dweck HS, Newman LJ, Garbarino C, Lopez R (1982). The folate in human milk. *Am J Clin Nutr*. 36:576-80.
18. Denne SC (2001). Protein and energy requirements in preterm infants. *Semin Neonatol*. 6:377-82.
19. Ehrenkranz RA, Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK (2006). Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 117:1253-61.
20. Ek J. (1977) Plasma and red cell folate values in new-born infants and their mothers in relation to gestational age. *J Pediatr*. 96:288-292.
21. Ek J, Magnus E (1979). Plasma and red cell folate in breastfed infants. *Acta Paediatr Scand*. 68:239-243. 1.
22. Ek J (1980). Plasma and red cell folate values in newborn infants and their mothers in relation to gestational age. *J Pediatr*. 97:288-92.
23. Ek J (1983). Plasma, red cell and breast milk folacin concentrations in lactating women. *Am J Clin Nutr*. 38:929-935.
24. Ek J, Behnecke L, Halvorsen K.S, Magnus E (1984). Plasma and red cell folate values and folate requirements in formula-fed premature infants. *Eur J Pediatr*. 142:78-82.
25. Fenton TR (2003). A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr*. 16;3:13

26. Ford JE, Scott KJ (1968). The folic acid activity of some milk foods for babies J. Dairy Res, 35:85-90.
27. Gonen N, Assaraf YG (2010).The obligatory intestinal folate transporter PCFT (SLC46A1) is regulated by nuclear respiratory factor 1. J Biol Chem. 285:33602-13.
28. Gregory JF 3rd, Williamson J, Bailey LB, Toth JP (1998) Urinary excretion of [2H4]folate by nonpregnant women following a single oral dose of [2H4]folic acid is a functional index of folate nutritional status. J Nutr. 128:1907-12.
29. Gregory JF 3rd, Caudill MA, Opalko FJ, Bailey LB (2001).Kinetics of folate turnover in pregnant women (second trimester) and nonpregnant controls during folic acid supplementation: stable-isotopic labeling of plasma folate, urinary folate and folate catabolites shows subtle effects of pregnancy on turnover of folate pools. J Nutr. 131:1928-37.
30. Gregory JF 3rd, Quinlivan EP (2002). In vivo kinetics of folate metabolism. Annu Rev Nutr. 22:199-220.
31. Grossowicz N, Izak G, Rachmilewitz M (1966). The effect of anemia on the concentration of folate derivatives in paired fetal-maternal blood. Isr J Med Sci. 2:510-2
32. Han YH, Yon M, Han HS, Kim KY, Tamura T, Hyun TH (2009). Folate contents in human milk and casein-based and soya-based formulas, and folate status in Korean infants. Br J Nutr. 101:1769-74
33. Hankey GJ, Eikelboom JW (1999). Homocysteine and vascular disease. Lancet. 354:407– 413.
34. Henderson GI, Perez T, Schenker S, Mackins J, Antony AC (1995). Maternal-to-fetal transfer of 5-methyltetrahydrofolate by the perfused human placental cotyledon: evidence for a concentrative role by placental folate receptors in fetal folate delivery. J Lab Clin Med. 126:184-203.
35. Herbert V (1962). The diagnosis and treatment of folic acid deficiency. Med Clin North Am.46:1365-78.
36. Hoffbrand AV (1970). Folate deficiency in premature infants. Arch Dis Child. 45:441-4

37. Hogeveen M, Bloom HJ, Amernogen MV, Boogmans B, Van Beynum IM, Ven De Bor, M (2002) Hyperhomocysteinemia as risk factor for ischemic and hemorrhagic stroke in new- born infants. *J Pediatr.* 141:429–431.
38. Jacques PF, Sulsky SI, Sadowski JA, Phillips JC, Rush D, Willett WC (1993). Comparison of micronutrient intake measured by a dietary questionnaire and biochemical indicators of micronutrient status. *Am J Clin Nutr.* 57:182-9.
39. Jyothi S, Misra I, Morris G, Benton A, Griffin D, Allen S (2007). Red cell folate and plasma homocysteine in preterm infants. *Neonatology.* 92:264-8.
40. Karlin R (1967). Study on the levels of folic acid in human milk and cow's milk. *Int Z Vitaminforsch.* 37:334-42.
41. Klingenberg C, Embleton ND, Jacobs SE, O'Connell LA, Kuschel CA (2012). Enteral feeding practices in very preterm infants: an international survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 97:F56-61.
42. L T Ch'ien, C L Krumdieck, C W Scott Jr, and C E Butterworth Jr (1975). Harmful effect of megadoses of vitamins: electroencephalogram abnormalities and seizures induced by intravenous folate in drug-treated epileptics. *Am J Clin Nutr.* 28:51-58.
43. Landon MJ, Oxley A (1971). Relation between maternal and infant blood folate activities. *Arch Dis Child.* 46:810-4.
44. Landon MJ, Eyre DH, Hytten FE (1975). Transfer of folate to the fetus. *Br J Obstet Gynaecol.* 82:12-19.
45. Lin Y, Dueker SR, Follett JR, Fadel JG, Arjomand A, Schneider PD, Miller JW, Green R, Buchholz BA, Vogel JS, Phair RD, Clifford AJ (2004) . Quantitation of in vivo human folate metabolism. *Am J Clin Nutr.* 80:680-91.
46. Luhby AL (1959). Megaloblastic anemia in infancy. III. Clinical considerations and analysis. *J Pediatr.* 54:617-32.
47. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (2011). Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant. 9th Edition. Chapter 35, Nutrition and metabolism in the high-risk neonate. Part 2. Enteral Nutrition. Sayfa 663-664.

48. Matoth Y, Zamir R, Bar-Shani S, Grossowicz N (1964). Studies on folic acid in infancy. II. Folic and folinic acid blood levels in infants with diarrhea, malnutrition, and infection. *Pediatrics*. 33:694-9.
49. Mayer K, Schaefer MB, Seeger W (2006). Fish oil in the critically ill. from experimental to clinical data. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 9:140-8.
50. McClure RJ (2001). Trophic feeding of the preterm infant. *Acta Paediatr Suppl*. 90:19-21.
51. McCully KS (1996) Homocysteine and vascular disease. *Nat Med*. 2:386–389.
52. Metz J, Zalusky R, Herbert V (1968). Folic acid binding by serum and milk. *Am J Clin Nutr*. 21:289-97.
53. Metz J (1970). Folate deficiency conditioned by lactation. *Am J Clin Nutr*. 23:843-7.
54. Milupa Formula Rehberi, 2008.
55. Mitchell HK, Snell EE, Williams RJ (1941). The concentration of folic acid. *J Am. Chem. Soc*. 63:2284
56. Mitchell LE, Adzick NS, Melchionne J, Pasquariello PS, Sutton LN, Whitehead AS (2004). Spina bifida. *Lancet*. 364:1885-95.
57. Nogueira DM, Berezin A, Pedroso FI, Strufaldi B. (1966)Folic acid levels (PGA) in human colostrum and milk. *Hospital (Rio J)*. 70:899-901.
58. Ohrvik VE, Witthoft CM (2011). Human folate bioavailability. *Nutrients*. 3:475-90.
59. Öncel MY, Çalışıcı E, Özdemir R, Yurttutan S, Erdeve Ö, Karahan S, Dilmen U. Preterm infantlarda folik asit desteği gerekli mi?. 20. Ulusal Neonatoloji Kongresi (UNEKO-20). 15-17 Nisan 2012. Bodrum.
60. Picciano MF, Stokstad ELR, Gregory JF, eds. (1995). *Folic Acid Metabolism in Health and Disease*. New York: Wiley-Liss.
61. Picciano MF, West SG, Ruch AL, Kris-Etherton PM, Zhao G, Johnston KE, Maddox DH, Fishell VK, Dirienzo DB, Tamura T (2004). Effect of cow milk on food folate bioavailability in young women. *Am J Clin Nutr*. 80:1565-9
62. Qiu A, Jansen M, Sakaris A, Min SH, Chattopadhyay S, Tsai E, Sandoval C, Zhao R, Akabas MH, Goldman ID (2006). Identification of an intestinal folate

- transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell*. 127:917-28.
63. Quinn PB, Cremin FM, O'Sullivan VR, Hewedi FM and Bond RJ (1990). The influence of dietary folate supplementation on the incidence of teratogenesis in zinc-deficient rats. *Br J Nutr*. 64: 233-243.
 64. Ramasastri BV (1965). Folate activity in human milk. *Br J Nutr*. 19:581-6.
 65. Ryan RM (2006). A new look at bronchopulmonary dysplasia classification. *J Perinatol*. 26:207-9.
 66. Reed MC, Nijhout HF, Neuhouser ML, Gregory JF 3rd, Shane B, James SJ, Boynton A, Ulrich CM (2006). A mathematical model gives insights into nutritional and genetic aspects of folate-mediated one-carbon metabolism. *J Nutr*. 136:2653-61.
 67. Reynolds JEF ed. (1993) *Martindale: the extra pharmacopoeia*, 30th ed. London, The Pharmaceutical Press. pp 1039-1040.
 68. Roberts PM, Arrowsmith DE, Rau SM and Monk-Jones ME. (1969) Folate state of premature infants. *Archives of Diseases in Childhood*. 44:637
 69. Rodriguez RJ, Martin RJ (1999). Exogenous surfactant therapy in newborns. *Respir Care Clin N Am*. 5:595-616.
 70. Udipi SA, Kirksey A, West K, Giacoia G (1985). Vitamin B6, vitamin C and folacin levels in milk from mothers of term and preterm infants during the neonatal period. *Am J Clin Nutr*. 42:522-30.
 71. Smith AM, Picciano MF, Deering RH (1985). Folate intake and blood concentrations of term infants. *Am J Clin Nutr*. 41:590-8.
 72. Snow CF. Laboratory Diagnosis of Vitamin B12 and Folate Deficiency A Guide for the Primary Care Physician *Arch Intern Med*. 1999;159(12):1289-1298.
 73. Spector R, Lorenzo AV (1975). Folate transport in the central nervous system. *Am J Physiol*. 229:777-82.
 74. Strelling MK, Blackledge GD, Goodall HB, Walker CH (1966). Megaloblastic anaemia and whole-blood folate levels in premature infants. *Lancet*. 1:898-900.
 75. Strelling MK, Blackledge DG, Goodall HB (1979). Diagnosis and management of folate deficiency in low birthweight infants. *Arch Dis Child*. 54:271-7.

76. Sullivan LW, Luhby AL, Streiff RR (1966). Studies of the daily requirement for folic acid in infants and the etiology of folate deficiency in goat's milk megaloblastic anemia *Am. J. Clin. Nutr.* 18:311
77. Suh JR, Herbig AK, Stover PJ (2001). New perspectives on folate catabolism. *Annu Rev Nutr.* 21:255-82.
78. Tamura T, Yoshimura Y, Arakawa T (1980). Human milk folate and folate status in lactating mothers and their infants. *Am J Clin Nutr.* 33:193-7.
79. Thomas MR, Sneed SM, Wei C, Nail PA, Wilson M, Sprinkle EE 3rd (1980). The effects of vitamin C, vitamin B6, vitamin B12, folic acid, riboflavin, and thiamin on the breast milk and maternal status of well-nourished women at 6 months postpartum. *Am J Clin Nutr.* 33:2151-6.
80. Töllner U (1982). Early diagnosis of septicemia in the newborn. Clinical studies and sepsis score. *Eur J Pediatr.* 138:331-7
81. Tsang RC, Lucas A, Uauy R (1993). Nutritional Needs of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines. New York, Caduceus Medical. p. 56–65.
82. Vanier TM, Tyas JF (1967). Folic acid status in premature infants. *Arch Dis Child.* 42:57–61.
83. Volpe JJ (1989). Intraventricular hemorrhage and brain injury in the premature infant. Diagnosis, prognosis, and prevention. *Clin Perinatol.* 16:387-411.
84. Wald N., J. Densem, C. Frost, and R. Stone (1991). Prevention of neural tube defects: results of the medical research council vitamin study. *Lancet.* 338:131-137.
85. Wani NA, Hamid A, Khanduja KL, Kaur J (2012). Folate malabsorption is associated with down-regulation of folate transporter expression and function at colon basolateral membrane in rats. *Br J Nutr.* 107:800-8.
86. Weir DG, McGing PG, Scott JM (1985). Folate metabolism, the enterohepatic circulation and alcohol. *Biochem Pharmacol.* 34(1):1-7.
87. Wu A, Chanarin I, Slavin G, Levi AJ (1975). Folate deficiency in the alcoholic--its relationship to clinical and haematological abnormalities, liver disease and folate stores. *Br J Haematol.* 29:469-78.

