



Review Article

GEBELERDE FOLİK ASİT DESTEĞİ VE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Taygun Dayı¹ , Gülden Pekcan² 

Cite this article as:

Dayı, T., Pekcan, G. (2019). Gebelerde folik asit desteği ve güncel yaklaşımlar. *Food and Health*, 5(2), 128-138. <https://doi.org/10.3153/FH19014>

¹ Yakın Doğu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Lefkoşa, Kuzey Kıbrıs

² Hasan Kalyoncu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Gaziantep, Türkiye

ORCID IDs of the authors:

T.D. 0000-0003-2491-7609

G.P. 0000-0002-2037-3037

Submitted: 12.02.2018

Accepted: 30.08.2018

Published online: 28.12.2018

Correspondence:

Taygun DAYI

E-mail: taygun.davi@neu.edu.tr

ÖZ

Suda çözünen B grubu vitaminler içerisinde yer alan folat besinler içerisinde doğal olarak bulunmaktadır. Folik asit vitaminin sentetik formudur, besin desteklerinde ve zenginleştirilmiş besinler içerisinde yer almaktadır. Gebe ve fetus fizyolojisinde önemli bir role sahip olan folat gereksiniminin gebe kadınlarda tek başına diyet ile karşılanması mümkün değildir. Folat ile başta nöral tüp defekti ve megaloblastik anemi olmak üzere, postpartum depresyon, doğum ağırlığı, çocukluk çağı alerjik hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, otizm vb. sağlık sorunları yakından ilişkilidir. Bu nedenle tüm dünyada nöral tüp defekti, anemi vb. sağlık sorunlarını önlemek amacıyla planlı bir gebelik ile gebelik öncesinde başlayan ve gebelik süresince devam edilen folik asit desteği (400 µg/gün) yaygın olarak önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Folat, Folik asit, Gebelik, Besin desteği

ABSTRACT

CURRENT APPROACHES: FOLIC ACID SUPPLEMENTATION FOR PREGNANT WOMEN

Folate belongs to B group of vitamins. It exists naturally in foods and it is a water soluble vitamin. Folic acid is a synthetic form of folate and it exists in food supplements and fortified foods. Folate has an important role in pregnant women and fetus physiology. Only diet is not enough to supply required amount of folate. There is an important relationship between folate and neural tube defects, megaloblastic anemia, postpartum depression, birth weight, childhood allergic disorders, congenital heart disorders, autism etc. So with a planned pregnancy folic acid supplementation (400 µg/day) beginning before pregnancy and continued during pregnancy is recommended to prevent neural tube defects, anemia and other health problems.

Keywords: Folate, Folic acid, Pregnancy, Food supplement

© Copyright 2019 by ScientificWebJournals

Available online at

<http://ifhs.scientificwebjournals.com>

Giriş

Geberelerde mikrobesein öğeleri yetersizliğinin tüm ülkelerde ve bölgelerde yaygın görülen bir sorun olduğu bilinmektedir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından dünyada 32 milyon gebe kadının anemik olduğu, 19 milyon gebede A vitamini ve milyonlarca gebede ise folat, çinko ve iyot eksikliğinin görüldüğü rapor edilmiştir. Vitamin ve mineral yetersizliklerinin gebe ve fetus sağlığı üzerinde olumsuz etkilere sahip olduğu aynı zamanda çocukluk döneminde morbidite ve mortalite riskini de arttırdığı belirtilmiştir (World Health Organization - WHO, United Nations International Children's Emergency Fund - UNICEF ve Micronutrient Initiative - MI, 2015). Bu derleme yazıda gebelerde folat yetersizliği ve folik asit desteği konusunda yaklaşımlar güncel yayınlar doğrultusunda irdelenmiştir.

Folat ve Folik Asit

Suda çözünen B grubu vitaminler arasında yer alan Folat, 1941 yılında ıspanaktan izole edilmiştir ve latince 'folium' (Ebera, 2017; Hoffbrand ve ark., 2001). Yetersizliği durumunda görülen başlıca sorunlar megaloblastik anemi ve fetüste nöral tüp defektidir (NTD). Ek olarak kardiyovasküler hastalıklar, kanser ve bilişsel zeka üzerinde de etkili olduğu bilinmektedir (Ebera, 2017). Folik asit ve folat terimleri birbirinden farklıdır. Folat besinlerde ve dokularda doğal olarak yer almaktayken, folik asit vitaminin oksidasyonu ile meydana gelen, besin zenginleştirme ve besin destekleri içerisinde kullanılan formudur (Gropper ve Smith, 2013). Besin destekleri içerisinde tek başına veya diğer B grubu vitaminler ile birlikte yer alır. Besin destekleri megaloblastik anemi, kardiyovasküler hastalıklar, NTD vb. sağlık sorunlarını önlemek amacı ile kullanılmaktadır (Hamishehkar ve ark., 2016). Folatın özellikle gebe kadın ve fetus fizyolojisinde deoksiribo nükleik asit (DNA) sentezi, metilasyon reaksiyonları ve hücre bölünmesi üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Gebe kadınlarda artan folat gereksinmesi tek başına diyet ile karşılanamamakta ve bu nedenle folik asit desteği önerilmektedir (Yan ve ark., 2017). Aynı zamanda MTHFR 677C → T (metilen-tetrahidrofolat redüktaz T allel) polimorfizmi olan bireylerde de folik asit desteği önerilmektedir. MTHFR 677TT polimorfizm prevelansı Kuzey ve Güney Avrupa ülkelerinde sırasıyla %12 ve %24 olarak bilinmektedir. Polimorfizm görülen bireylerde folat düzeyi düşüktür ve istenmeyen sağlık sorunları görülmektedir. Bu nedenle toplumda polimorfizmin sıklığına bağlı olarak günlük gereksinmenin düzenlenmesi gerekmektedir. Bu doğrultuda %15 varyasyon katsayısı düşünülerek gereksinmeler elde edilir. Serum folat düzeyinin ≥ 10 nmol ve kırmızı kan hücrelerinde folat

düzeinin ≥ 340 nmol/L olması kesişim noktaları olarak önerilmektedir (European Food Safety Authority - EFSA, 2014).

Folat Gereksinmesi

Günlük karşılanması önerilen folat alım miktarı farklı formların biyoyararlılığı esas alınarak 'diyet folatı eşdeğeri' olarak hesaplanmaktadır. Besinlerde yer alan folat %50, besin destekleri ve zenginleştirilmiş besinler içerisinde yer alan folik asit ise %85 biyoyararlılık değerine sahiptir (Saini ve ark., 2016).

Türk toplumunda yer alan gebeler için önerilen folat vitamini güvenilir alım düzeyi 600 mcg/gün, üst alım düzeyi ise 1 mg/gün olarak bilinmektedir (Türkiye Beslenme Rehberi - TÜBER, 2015). 1 mcg diyet folat eşdeğeri (DFE) besinler içerisinde yer alan 1 mcg folat vitaminine, yemekle birlikte alınan 0.6 mcg folik asit desteğine ve aç karnına alınan 0.5 mcg folik asit desteğine eş değer olarak bilinmektedir (National Institutes of Health - NIH, 2016). Besin folatı ile folik asit birlikte alındığında DFE, 'DFE (mcg) = [besin folatı (mcg) + (folik asit (mcg) x 1.7)]' olarak hesaplanmaktadır. Gebe kadınlar için Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi (EFSA) tarafından önerilen yeterli folat alım düzeyi 600 mcg/gün'dür. Doğal besin folatı alımı güvenlidir ve yüksek miktar alımın yan etkisi bulunmamaktadır. EFSA tolere edilebilir üst alım düzeyini folik asit (sentetik form) alımına göre belirlemiştir. Gebe kadınlar için üst alım düzeyi 1000 mcg/gün olarak bildirilmektedir (EFSA, 2014).

Folat Kaynakları

Doğal olarak folat birçok besin çeşidinde bulunmasına karşın, sınırlı sayıda besin zengin folat kaynağıdır. Zengin kaynaklar koyu yeşil yapraklı sebzeler (brokoli, ıspanak vb.), kurubaklagiller (nohut, mercimek, fasulye vb.), portakal, greyfurt, yer fıstığı, badem ve karaciğerdir. Ancak karaciğer depo organı olması nedeni ile gebelerde tüketimi önerilmemektedir (EFSA, 2014).

Folik Asit ile Zenginleştirilmiş Besinler

Vitamin ve mineral eksikliklerinin önlenmesinde besin zenginleştirme temel yaklaşımlar arasında yer alan bir uygulamadır. Dünya'da birçok ülkede unlar folik asitle zenginleştirilmektedir. Ülke uygulamalarında sıklıkla 100 gram una 140-150 mcg folik asit eklenmesi yapılmaktadır (Zimmermann, 2011). DSÖ ülkenin tüketim örüntüsüne göre 100 gram una, ≥ 300 g/gün tüketimde 100 mcg ve ≤ 75 gramdan az tüketimde 500 mcg folik asit eklenmesini önermektedir (WHO, 2009). Ülke deneyimlerine göre folik asit ile zenginleştirme sonrası NTD insidansında %30-70 azalma

olduğu bilinmektedir (Zimmermann, 2011). Öte yandan 100 g ekmeğe 70 mcg folik asit eklenmesi ile 7000 sağlıklı yaşam yılı kaybında (DALY) yarar sağlandığı gösterilmiştir (Verhagen ve ark., 2012). Belirtildiği üzere folik asit folat vitamininin sentetik formudur ve besin destekleri içerisinde ve tam tahıl taneleri başta olmak üzere beyaz un, makarna ve mısır gevrekleri vb. bazı besinlerin zenginleştirilmesinde kullanılmaktadır (Fischer ve ark., 2017; Dietitians of Canada, 2016).

Gebelik ve Folik Asit

Her kadın için oldukça doğal bir süreç olan gebelik, insan yaşamında beslenme ve besin öğelerinin en önemli olduğu dönemlerden biri olarak bilinmektedir (Köksal ve Gökmen, 2013). Bu dönemde annenin beslenmesi ve yaşam tarzı kendi sağlığının yanı sıra fetüs sağlığı için de oldukça önemlidir (Uzdl ve Özenoğlu, 2015). Gebe kadınlarda bu süreçte fetüsün artan besin ögesi gereksinmelerini karşılamak gerekmektedir (Salcedo-Bellido ve ark., 2017).

Gebelikte folat gereksinmesinin artış nedeni hem fetüs hem de gebe kadınlarda doku sentezi vd. fizyolojik değişiklikler olarak bilinmektedir (Greenberg ve ark., 2011). Artan folat gereksinmesinin tek başına diyet ile karşılanması mümkün olmadığından gebelerde folik asit desteği tüm dünyada önerilmektedir (Wang ve ark., 2016; Yan ve ark., 2017). Gebelik boyunca, mümkünse öncesinde NTD, anemi vd. sağlık sorunlarını önlemek amacı ile DSÖ her kadına 400 mcg/gün veya haftada bir sefer 2800 mcg folik asit desteği ve folik asitten zengin besin tüketimini önermektedir (WHO, 2012a ve 2012b). Önceki gebeliklerinde NTD sorunu ile karşı karşıya kalmış olan kadınlarda sonraki gebeliklerde bu riski azaltmak adına ilaç dozu olarak nitelendirilen 4-5 mg/gün folik asit desteği öneriler arasında yer almaktadır (Czeizel ve ark., 2013). Planlı bir gebelik ile gebelik öncesinde folik asit desteğine başlanması (400 mcg/gün) ve birinci trimester boyunca mutlaka kullanılmaya devam edilmesi gerekmektedir (EFSA, 2014). Gebeliğin 2.5-3.5 ay öncesinde desteğe başlanmasının gerektiği bilinmektedir. Folat yetersizliğinde erkeklerde de sperm sayısında azalma ve kalitesinin düşük olduğu bildirilmiştir (Stegers-Theunissen ve ark., 2013).

Folik Asit ve Nöral Tüp Defekti

Beyin ve omuriliğin konjenital bir anormalliği sonucunda gelişmekte olan ve mortalite ve morbidite riski yüksek olan Nöral Tüp Defekti intauterin gelişim sürecindeki folat yetersizliği sonucu ortaya çıkmaktadır (Moussa ve ark., 2016). Spina bifida, anensefali ve sinir sistemini etkileyen diğer birkaç konjenital bozuklukları da içerisinde barındıran NTD gebelik öncesi ve gebelik sırasındaki serum folat düzeyleri

ile yakından ilişkilidir. Çünkü folat nöral tüpün kapanmasından sorumlu olan nükleotid sentezi ve metilasyon reaksiyonları gibi bazı biyosentetik süreçlerin gerçekleşmesini sağlayan tek karbon metabolizmasında etkili bir vitamindir (Greene ve Copp, 2014). Nöral tüpün konsepsiyonu takip eden ilk 21-28 gün içerisinde kapandığı bilinmektedir (EFSA, 2014).

Çin’de doğurganlık çağındaki kadınlar ile 24 ay boyunca yapılan bir araştırmada kontrol grubunda yer alan bireylere (n:7037) hiç folik asit ile zenginleştirilmiş un verilmezken, müdahale grubunda yer alan bireylere (n: 16,648) yaklaşık olarak 800 mcg/gün folik asit sağlayan zenginleştirilmiş un (200 mcg/100 g zenginleştirilmiş un) ve ürünleri verilmiştir. Araştırma sonucunda kontrol grubunda yer alan kadınların gerçekleştirdiği 2139 doğumun 49’unda, müdahale grubunda meydana gelen 5898 doğumun ise 43’ünde NTD gözlemlenmiştir. Özetle folik asit zenginleştirilmiş besin tüketimi NTD görülme sıklığını 229.1/10,000’den 72.9/10,000’e düşürmüştür (Wang ve ark., 2016). Türkiye’de 2010-2012 yılları arasında takip edilen gebelikler sonucunda dünyaya gelen veya operasyon için söz konusu hastanelere başvuran Türk ve Suriye uyruklu 40 NTD’li bebeği dünyaya getiren kadınlar ile retrospektif bir çalışma yürütülmüştür. Sonuç olarak bireylerin hiçbirinin gebelik öncesi dönemde ve gebelik süresi boyunca düzenli olarak folik asit desteği almadığı saptanmıştır (Altaş ve ark., 2012). Çin’in kuzeyinde ilk gebeliklerinde NTD gözlemlenmiş 851 kadın ile yapılan retrospektif bir araştırmada bu kadınların 578’inin yeniden gebe kaldığı ve ikinci gebeliklerinde FA desteği almayanların %2.6’sında, destek alanların ise %1.5’inde yeniden NTD gözlemlendiği saptanmıştır. Kadınların büyük bir çoğunluğu (%73) ilk gebeliklerinde hamile kaldıklarını öğrendikten sonra folik asit desteği kullandıklarını bildirmişlerdir (Liu ve ark., 2017).

Folat yetersizliği tanısında serum folat ve kırmızı kan hücrelerinde folat parametreleri sıklıkla kullanılmaktadır (Bailey ve Hausman, 2017). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) gebelerde kırmızı kan hücrelerinde folat düzeyinin > 400 ng/mL (906 nmol/L) olması gerektiğini bildirmektedir (WHO, 2015). Diyetle folat alımında her %10’luk artış ile kırmızı kan hücrelerinde folat düzeyinde %6 ve serum folat düzeyinde %7 artış olduğu bulunmuştur. Her gün 450 mcg veya üzerinde diyet folat eşdeğeri doğal besinlerin tüketimi ile yeterli kırmızı kan hücreleri folat düzeyinin (~1050 nmol/L) sağlandığı ve NTD riskinin azaldığı belirlenmiştir (~6 NTD/10 000 canlı doğum) (WHO, 2012a ve 2012b).

Tablo 1. Bazı besinlerin yenebilen 100 gramlarının içerdiği ortalama folat miktarları (Türkiye Ulusal Gıda Kompozisyonu Veri Tabanı, 2018)**Table 1.** Folate amounts of some foods (National Food Comity of Turkey, 2018)

Besin	Folat miktarı (mcg/100 g)	Besin	Folat miktarı (mcg/100 g)
Kırmızı mercimek	328	Karalahana	89
Yeşil mercimek	286	Marul (iceberg)	81
Ispanak	264	Kuşkonmaz	80
Buğday ruşeymi	212	Buğday kepeği	66
Pazı	211	Marul (uzun yapraklı)	66
Yer fıstığı	189	Roka	60
Dondurulmuş ıspanak	184	Pırasa	59
Isırgan otu	183	Marul (kıvrıkcık)	57
Maydanoz	172	Kepekli ekmek	56
Brokoli	155	Mandarin	49
Ebegümece	136	Taze fasulye	48
Dereotu	125	Nohut	46
Turp (siyah)	118	Bezelye	45
Turp (kırmızı)	117	Portakal (Valensiya)	43
Yumurta sarısı (tavuk)	114	Beyaz ekmek	40
Tere	114	Tam buğday ekmeği	38
Nane	102	Mısır ekmeği	34

Tablo 2. Gebelerde folik asit desteği kullanım önerileri (Kanada Kadın Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Birliği, 2007)**Table 2.** Recommendation of folic acid supplementation in pregnancy (The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, 2007)

Öneri	Öykü	Folik asit dozu	Süre
A	Sağlık sorunu yok. Planlı gebelik durumunda.	Folat içeriği yüksek bir diyetle ek olarak 400-1000 mcg/gün	Konsepsiyondan en az 2-3 ay önce başlanmalı, tüm gebelik boyunca ve postpartum süreçte devam edilmelidir. (4-6 hafta boyunca ve emzirme devam ettiği müddetçe)
B	Sağlık sorunu var. (Epilepsi, insülin bağımlı diyabet) Beden Kütle İndeksi >35 kg/m ² Ailede NTD öyküsü mevcut. Yüksek riskli etnik kökene sahip.	Folat içeriği yüksek bir diyetle ek olarak 5000 mcg/gün 400-1000 mcg/gün*	Konsepsiyondan 3 ay önce başlanmalı, ilk 12 hafta devam edilmelidir. *12. haftadan sonra tüm gebelik boyunca ve postpartum süreçte devam edilmelidir.
C	Yoksul yaşam öyküsü, dengesiz ve değişken diyet, düzensiz doğum kontrolü, olası teratojenik madde kullanımı (alkol, tütün vb.)	Folat içeriği yüksek bir diyetle ek olarak 5000 mcg	Daha uygun bir RBC folat düzeyi elde etmek için kullanılmalıdır.

Pakistan'da jinekoloji servisi tarafından takip edilen 209 kadın hasta ile bir araştırma yürütülmüştür. Kontrol grubunda yer alan kadınlar (n: 100) sağlıklı bebek dünyaya getirmiş, çalışma grubu ise (n: 209) NTD tanısı alan bebeği olan kadınlardır. Araştırma kapsamında bu bireylerin serum folat ve kırmızı kan hücreesindeki folat düzeylerine bakıldığı zaman kontrol grubunda yer alan kadınların her iki parametre düzeylerinin de çalışma grubunda yer alan kadınlara göre daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (Nauman ve ark., 2018). Başka bir çalışmada gebelik öncesi 400 mcg/gün folik asit desteği kullanan kadınlara kırmızı kan hücreesindeki folat düzeyinin daha yüksek olduğu ve bu durumun NTD riskini azalttığı sonucuna ulaşılmıştır (Crider ve ark., 2014).

Folik Asit ve Megaloblastik Anemi

Megaloblastik anemi folat ve B₁₂ vitamin eksikliğinde gelişen, kemik iliğinde megaloblastik eritropoez olarak adlandırılan, morfolojik anormallikler ile karakterize makrositik anemi grubunda yer alan bir kansızlık türüdür (Wickramasinghe, 2006; Castellanos-Sinco ve ark., 2015). Tek karbon metabolizmasında enzim kofaktörü olarak gerekli olan folat, tek karbon ünitelerinden Ribo Nükleik Asit (RNA) ve DNA sentezi için gerekli olan nükleotidlerin oluşmasından sorumludur. Aynı zamanda folat homosisteinden metionin oluşumunda da görevlidir. Bu dönüşümün sonucunda meydana gelen S-adenosilmetionin'in (SAM) metil grupları DNA, hormonlar, proteinler, nörotransmitterler ve membran fosfolipdleri vb. pek çok fizyolojik süreçte yer alan bileşiklerin oluşumu için kullanılır. Dolayısıyla folat yetersizliği durumunda DNA replikasyonu, hücre bölünmesi olumsuz yönde etkilenmekte bu durum da kemik iliği vb. hızlı çoğalan dokuları etkileyerek normal olmayan çekirdeğe sahip, makrositik hücre üretilmesine neden olmaktadır. Bunun sonucunda megaloblastik anemi adı verilen önemli bir sağlık sorunu gelişmektedir (EFSA, 2017).

Dolayısıyla gebelerde anemi ve benzer diğer sağlık sorunlarına neden olabileceğinden çok uzun süredir folik asit desteği uygulamaları yapılmaktadır (Chandra, 2010).

Folik Asit ve Postpartum Depresyon

Postpartum depresyon, her 100 doğumdan 10-15'inin ardından gözlemlenen, gebelik sürecindeki depresif ruh hali ve yoğun stres, prenatal nörotisizm, düşük sosyoekonomik durum, sosyal açıdan yetersiz destek, doğuma bağlı komplikasyonlar ve preeklamsi gibi gebeliğe bağlı sağlık sorunları nedeni ile gelişen önemli bir psikolojik sorundur (Anderson ve Maes, 2013). Doğumu takip eden ilk birkaç yıl içerisinde gelişebilen, bebeğe zarar verme ve intihar ile

sonuçlanabilen postpartum depresyon tanısı en kısa süre içerisinde konulmalı ve tedavi sağlanmalıdır (Tezel, 2006). Folat, homosisteinden SAM üretilmesinden sorumlu olan bir vitamindir. SAM ise serotonin, dopamin ve nörepinefrin adı verilen nörotransmitterlerin sentezinden sorumludur. Folat yetersizliği durumunda plazma homosistein düzeyi yükselmektedir. Araştırmalar yüksek seyreden homosistein düzeyi ile postpartum depresyon arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermektedir (Yan ve ark., 2017).

Toplam 6809 gebe kadının katıldığı prospektif bir çalışmada bireylerin tamamı folik asit desteği kullandıklarını bildirmişlerdir. Sonuç olarak folik asit desteğinin gebelik boyunca ve doğumdan sonraki ilk 8 ay içerisinde depresyon riski üzerinde etkili olmadığını, ancak doğumu takip eden 21. ayda depresyon skorunda azalma sağladığı rapor edilmiştir (Lewis ve ark., 2012). Singapur'da gebelik sürecinde bakıma gelen kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada (n: 1000) serum folat düzeyi ile postpartum depresyon arasında bir ilişki olmadığı sonucuna erişilmiştir (Chong ve ark., 2014). Öte yandan Çin'de doğumdan sonra ilk 6-12 hafta içerisinde yer alan ve gebelik boyunca folik asit desteği kullandığı bilinen 1592 kadın ile yürütülen çalışmada bireylerin %24.9'unda postpartum depresyon görüldüğü, postpartum depresyon prevalansının 6 aydan daha fazla folik asit desteği kullanan bireylerde, 6 ay ve daha az kullanan bireylere göre anlamlı derecede düşük bulunduğu bildirilmiştir (Yan ve ark., 2017).

Folik Asit ve Doğum Ağırlığı

Yeni doğan bebekler AGA (Gestasyonel yaşa uygun - Appropriate for gestational age), SGA (Gestasyonel yaşa göre küçük - Small for gestational age) ve LGA (Gestasyonel yaşa göre büyük - Large for gestational age) olmak üzere 3 grupta incelenmektedir. AGA, gebelik süresine göre gelişimi normal olan bebekleri, SGA, gebelik süresine göre düşük doğum ağırlıklı bebekleri ve LGA ise gebelik süresine göre yüksek doğum ağırlığına sahip olan bebekleri ifade etmektedir (Köksal ve Gökmen, 2013). Gebelik dönemi ve öncesi ile ilgili bazı risk faktörleri bebeğin düşük doğum ağırlıklı doğma olasılığını arttırmaktadır (Salcedo-Bellido ve ark., 2017).

Gebe kadında kan şekeri regülasyonu sağlanamayan tip I-II diyabet veya gestastasyonel diyabet, obezite veya kontrolsüz ağırlık artışı olması LGA riskini arttırmaktadır (Morrens ve ark., 2016).

Tablo 3. Düşük doğum ağırlığı ile ilişkili bazı risk faktörleri (Salcedo-Bellido ve ark., 2017)**Table 3.** Some of risk factors for low birth weight (Salcedo-Bellido et al., 2017)

Dönem	Risk faktörleri
Prekonsepsiyon	1. Sosyoekonomik durum 2. Kronik hastalık varlığı
Gebelik	1. Sigara kullanımı 2. Alkol kullanımı 3. Benzer diğer bağımlılıklar 4. Yetersiz besin ögesi alımı

Gebeliğin erken dönemlerinde kontrol amaçlı hastaneye başvuran 2644 kadın ile folik asit desteğinin doğum ağırlığı üzerine etkileri araştırılmıştır. Bireyler 4 grup halinde incelenmiştir. 1. Grup (n: 2188) 2. ve 3. trimesterler boyunca hiç folik asit desteği almayan, 2. Grup (n: 109) 2. trimesterde folik asit desteğine devam eden ancak 3. trimesterde destek kullanmayan, 3. Grup (n: 223) 2. trimesterde folik asit desteği almayan ancak 3. trimesterde yeniden başlayan ve 4. Grup (n: 131) tüm trimesterler boyunca folik asit desteği alan katılımcılardan meydana gelmektedir. Araştırma sonucunda düzenli olarak folik asit kullanan kadınların meydana getirdiği doğumlarda LGA prevalansı daha yüksek çıkmıştır. Öte yandan SGA prevalansını azaltıcı bir etki gözlemlenmemiştir (Wang ve ark., 2016). Meta-analizler sonucunda incelenen 9 çalışmada yer alan 707 katılımcı 12-22 hafta arasında 250-5000 mcg/gün folik asit desteği kullanmıştır. Birinci trimesterden sonra folik asit desteği kullanımının doğum ağırlığı üzerindeki etkileri incelendiği zaman çalışma gruplarının kontrol gruplarına kıyasla daha yüksek doğum ağırlıklı bebekler dünyaya getirdikleri ve folat alımındaki yaklaşık iki katlık bir artışın doğum ağırlığını %2 oranında arttırdığı saptanmıştır (Fekete ve ark., 2012).

Folik Asit ve Çocukluk Çağı Alerjik Hastalıkları

Çocukluk çağı alerjik hastalıklarının etiolojisinde genetik yatkınlıklar, çevresel koşullar ve bazı diyetel faktörler yer almaktadır. Folik asit DNA metilasyonu üzerinde etkili olan

metil grubu verici olarak görev almaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan birçok araştırmada folik asitin alerjik hastalıklarla ilişkili gen ekspresyonunu değiştirdiği gözlemlenmiştir (McStay ve ark., 2017).

Koreli 917 gebe kadın ve bebekleri ile yürütülen araştırmada gebeliğin 12-28 haftalarında serum folat düzeyi medyan değer üzerinde olan (>9.5 ng/mL) kadınların bebeklerinde 6. ayda solunum yolu enfeksiyon riski ve 12. ayda ise atopik dermatit gelişme riskinin daha düşük olduğu sonuçları elde edilmiştir. Öte yandan gebeliğin ileri dönemlerinde kullanılan folik asit desteği ile bebeklerde meydana gelen alerjik bulgular arasında bir ilişki bulunamamıştır (Ja Hye-ong ve ark., 2015). Roy ve ark. (2017) 858 anne ve bebeği ile meydana getirdikleri araştırmada bebeklerden alınan geri bildirimlerin 2. ve 3. trimesterde annenin serum folat düzeyleri ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Avustralya'da alerjik öyküsü olan 628 gebe kadının 3. trimesterdaki kan bulguları ve besin tüketimi üzerinden elde edilen sonuçlar 12 aylık bebeklerinin alerjik geri bildirimleri ile ilişkilendirilmiştir. Kadınların %25'inden daha azı önerilen folik asit gereksinmesini (600 mcg/gün) karşılayabilmektedir. Folik asit alımı <200 mcg/gün, 200-500 mcg/gün ve >500 mcg/gün olarak sınıflandırıldığı zaman yapılan analizler >500 mcg/gün folik asit alımına maruz kalan bebeklerde egzema gelişme olasılığının <200 mcg/gün alıma maruz kalanlara göre daha düşük olduğunu göstermektedir (Dunstan ve ark., 2012). Wang ve ark. (2015) tarafından rapor edilen, içerisinde 16 kohort, 7 vaka kontrol ve 3 kesitsel çalışmayı barındıran meta analiz sonuçlarına göre gebelikte folik asit desteği kullanımı astım, atopik dermatit ve egzema gelişimi ile ilişkili değilken, hışırtılı solunum ile ilişkilidir.

Folik Asit ve Konjenital Kalp Hastalıkları

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

1. Aortik kapak darlığı,
2. Atrial septal defekt,
3. Aortun koarktasyonu,
4. Tam atrioventriküler kanal defekti,
5. Büyük arterlerin d-transpozisyonu,
6. Fallot tetralojisi,
7. Ebstein anomalisi,
8. Hipoplastik sol kalp sendromu,
9. Pulmoner atrezi,

10. Pulmoner kapakçık darlığı,
11. Tek ventrikül defekti,
12. Triküspid atrezi,
13. Truncus arteriosus ve
14. Ventriküler septal defekt vb.

Konjenital kalp hastalıkları (KKH) gebelik sırasında alkol kullanımı, yüksek lityum ve homosistein düzeyi ile ilişkilidir (Huhta ve Linask, 2015). Folat homosisteinden metionin oluşumundan ve dolayısıyla homosistein düzeyinin azalmasından sorumludur (EFSA, 2017). Yapılan birçok araştırma sonucunda yüksek doz folik asit kullanımının KKH riskini azaltıcı etkisi olduğunu göstermektedir (Huhta ve Linask, 2015).

Çin’de bir Kadın Doğum ve Çocuk Hastanesi’nde 2010-2012 yılları arasında 10.087 gebe kadının dahil edildiği bir araştırmanın sonucunda 94 kadının gerçekleştirmiş olduğu canlı doğumlar sonucunda konjenital kalp hastası bebek dünyaya getirdikleri saptanmıştır. Araştırma sonucunda uzun dönem folik asit desteği kullanımının konjenital kalp hastalıkları riskini azaltıcı bir etkisi olduğu bildirilmiştir (Baohong ve ark., 2017). Norveç’te Kardiyovasküler Hastalıklar Projesi kapsamında 1999-2009 doğum kayıtları ile konjenital kalp hastalıkları tanısı alan bireyler değerlendirilerek bir araştırma yürütülmüştür. Araştırmaya 517.784 katılımcı dahil edilmiştir. 6200 çocukta her hangi bir konjenital kalp hastalığı var iken, 1153 çocukta şiddetli konjenital kalp hastalığı bulunmaktadır. Bebekleri dünyaya getiren kadınların çok azı (%18,4) gebe kalmadan önce folik asit desteği kullanmaktayken, %31,6’sı gebe kaldığını öğrendiği zaman, %8,4’ü sadece konsepsiyon döneminde folik asit desteği kullanmıştır. %41,6’sı ise hiçbir zaman folik asit desteği kullanmamıştır. Araştırma sonucunda Norveç halkında gebelik sırasında ve öncesinde folik asit desteği kullanımını ile şiddetli konjenital kalp hastalıkları arasında önemli bir ilişki olmadığı saptanmıştır (Leirgul ve ark., 2015). Çin’de 2010-2011 yılları arasında vaka (n: 358) ve kontrol (n: 422) grubu olmak üzere toplam 780 katılımcı ile bir araştırma yürütülmüştür. Vaka grubunda yer alan kadınların %68,72’sinin gebelikte folik asit desteği kullandığı ve hiç folik asit desteği kullanmayan kadınların dünyaya getirdikleri bebeklerde konjenital kalp hastalıkları görülme riskinin arttığı sonucuna erişilmiştir. Aynı zamanda gebe kalmadan 3 ay ve 1 aydan daha kısa bir süre folik asit desteği kullanan kadınlar değerlendirilmiş ve KKH ile pre-konsepsiyonel folik asit kullanımı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı görülmüştür. Özetle konjenital kalp hastalıklarının önlenmesinde folik asit desteğinin önemli bir role sahip

olduğu saptanmış ancak konsepsiyondan önceki kullanım süresinin etkili olmadığı görülmüştür (Li ve ark., 2013). Bir vaka kontrol çalışmasının sonuçlarına göre yüksek doz folik asit desteği (6 mg/gün) atrial septal defekt görülme riskini azaltmaktadır. Aynı zamanda 3 mg/gün folik asit desteğinin diğer KKH riskini azalttığı da bildirilmiştir (Czeizel ve ark., 2015).

Folik Asit ve Otizm

Otizm bedensel bazı engellerin varlığı ile tanımlanan, bilişsel gelişim bozukluğuna neden olan bir hastalıktır. Üç yaşına kadar belirgin hale gelen iletişim kuramama, tekrarlayan davranışlar vb. semptomlar ile kendini göstermektedir (Schmidt ve ark., 2011). Folat metabolizmasında meydana gelen birkaç anormallik otizm ile yakından ilişkilidir. Metabolizmada yer alan metilentetrahidrofolat redüktaz ve dihidrofolat redüktaz enzimlerinde meydana gelen polimorfizmler sonucunda folat taşınması azalır. Dolayısıyla otizm tanısı alan çocuklarda çoğunlukla folat yetersizliği gözlemlenmektedir (Frye, 2014).

Folik asit ve otizm arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik yapılan araştırmaların bir kısmı gebelik öncesinde ve süresince folik asit desteği kullanımının otizm riskini azalttığını vurgulamaktayken bir kısmı da yüksek dozda FA desteği kullanımının otizm riskini arttırdığını ve bilişsel gelişimi olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir (Wiens ve ark., 2017).

İçlerinde 86 tanesinin otistik olduğu toplam 1257 anne ve çocuğu ile yürütülen bir araştırmada haftada 3-5 kez FA desteği kullanımının otizm riskini azalttığı, ≤ 2 ve > 5 kez kullanımın ise otizm riskini arttırdığı saptanmıştır. Öte yandan gebelikte plazma folat düzeyinin ≥ 60.3 nmol/L olmasının otizm riskini 2.5 kat arttırdığı sonucuna ulaşılmıştır (Raghavan ve ark., 2017). Katılımcılar içerisindeki 114 çocuğun otistik olduğu bir diğer çalışmada annesi folik asit desteği kullanan çocukların %0,10’unda otizm görüldüğü, konsepsiyondan önceki 4-8 hafta boyunca FA desteği kullanımının otizm riskini azalttığı vurgulanmıştır. Prekonsepsiyon döneminde düşük plazma folat düzeyinin önemli bir otizm nedeni olduğu saptanmıştır (Suren ve ark., 2013). Otistik (n: 429), gelişim geriliği (n: 130) ve normal gelişim (n: 278) gösteren çocukların ve annelerinin dahil edildikleri araştırmanın sonucunda ≥ 600 mcg/gün folik asit alımının otizm gelişme riskini azalttığı ayrıca konsepsiyon öncesi folik asit desteği kullanımının otizm üzerinde olumlu etki gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (Schmidt, 2012). Geniş popülasyonlarda yapılan vaka kontrol çalışmaları sonucunda konsepsiyona yakın bir zaman dilimi içerisinde folik asit desteğinin otizm riskini %40 oranında azalttığı sonucuna varılmıştır (Lyll, 2014).

Sonuç

Gebelikte hem maternal hem de fetal sağlığın korunması ve geliştirilmesi için artan besin ögesi gereksinmelerinin karşılanması gerekmektedir (Salcedo-Bellido ve ark., 2017). Bu nedenle DSÖ tarafından mümkünse gebelik öncesinde ve gebelik boyunca 400 mcg/gün folik asit desteği önerilmektedir (WHO, 2012).

Folik asit desteği kullanımının nöral tüp defekti ve megaloblastik anemi üzerinde olumlu etki gösterdiği yönünde azımsanmayacak sayıda çalışma mevcuttur. Öte yandan uzun dönem yüksek doz folik asit desteği kullanımının doğum ağırlığını arttırabildiği varsayılmaktadır. Folik asit desteği ve postpartum depresyon, konjenital kalp hastalıkları, alerjik hastalıklar ve otizm üzerinde yapılan araştırmalar ise çift yönlüdür.

Sonuç olarak; folat yetersizliğinde görülen sağlık sorunları toplumda büyük önem taşımaktadır. Folat yetersizliğinin önlenmesi için folattan zengin besinlerin tüketilmesi, besin hazırlama ve pişirme yöntemlerine dikkat edilmesi, ekmelek unun folik asitle zenginleştirilmesi, planlı gebeliklerin sağlanması ve gebelere gebelik öncesinden başlayarak folik asit desteğinin verilmesi (400 mcg/gün), halkın beslenme konusunda eğitilmesi ve bilinç düzeyinin artırılması gerekmektedir. Güncel yaklaşım olarak demir ve folik asit desteğinin multivitamin ve mineral desteği içerisinde sağlanması üzerinde durulmaktadır (Silva Lopes ve ark., 2017; WHO, UNICEF ve MI, 2015). Bu durumun da hekimler tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir.

Etik Standart ile Uyumluluk

Çıkar çatışması: Yazarlar bu yazı için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

Altaş, M., Aras, M., Altaş, Z. G., Aras, Z., Serarslan, Y., Yılmaz, N. (2012). Nöral tüp defektli hastalara retrospektif bakış. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 3(9), 22-28.

American Heart Association (2018). About congenital heart defects. Retrieved from http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/CongenitalHeartDefects/AboutCongenitalHeartDefects/About-Congenital-Heart-Defects_UCM_001217_Article.jsp#.WIHq_VhG3IU (Erişim tarihi: 20.06.2018)

Anderson, G., Maes, M. (2013). Postpartum depression: psychoneuroimmunological underpinnings and treatment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 277-287.

Bailey, B.L., Hausman, B.D. (2017). Folate status in women of reproductive age as basis of neural tube defect risk assessment. *Annals of The New York Academy of Sciences*, 1414(1), 82/95.

Baohong, M., Jie, Q., Nan, Z., Yawen, S., Wei, D., Xiaochun, H., Hongmei, C., Xiaochun, H., Hongmei, C., Xiaojuan, L., Ling, L., Zhangfeng, T., Sijuan, X., Huang, H., Min, Z., Xiaoying, X., Weitao, Q., Qing, L., Zhang, Y. (2017). Maternal folic acid supplementation and dietary folate intake and congenital heart defects. *Plos One*, 12(11), 1-14.

Castellanos-Sinco, H.B., Ramos-Peñafiel, C.O., Santoyo-Sánchez, A., Collazo-Jaloma, J., Martinez-Murillo, C., Montaño-Figueroa, E. Sinco-Angelas, A. (2015). Megaloblastic anaemia: folic acid and B₁₂ metabolism. *Revista Medica Del Hospital General De Mexico*, 78(3), 135-143.

Chandra, J. (2010). Megaloblastic anemia: back in focus. *Indian Journal of Pediatrics*, 77(7), 795-799.

Chong, M.F., Wong, J.F., Colega, M., Chen, L.W., van Dam, R.M., Tan, C.S. Lim, A.L., Cai, S., Broekman, B.F., Lee, Y.S., Saw, S.M., Kwek, K., Godfrey, K.M., Chong, Y.S., Gluckman, P., Meaney, M.J., Chen, H. (2014). Relationships of maternal folate and vitamin B₁₂ status during pregnancy with perinatal depression: The GUSTO study. *Journal of Psychiatric Research*, 55, 110-116.

Crider, S.K., Devine, O., Hao, L., Dowling, N.F., Li, S., Molloy, A.M. Li, Z., Zhu, J., Berry, R.J. (2014). Population red blood cell folate concentrations for prevention of neural tube defects: bayesian model. *The Bio-Med Journal*, 349, 1-12.

Czeizel, A.E., Dudás, I., Vereczkey, A., Bánhidy, F. (2013). Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*, 5(11), 4760-4775.

Czeizel, A.E., Vereczkey, A., Szabó, I. (2015). Folic acid in pregnant women associated with reduced prevalence of

- severe congenital heart defects in their children: a national population-based case-control study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 193(2015), 34-39.
- da Silva Lopes, K., Ota, E., Shakya, P., Dagvadorj, A., Balogun, O.O., Peña-Rosas, J. De-Regil, L.M., Mori, R. (2017). Effects of nutrition interventions during pregnancy on low birth weight: an overview of systematic reviews. *BMC Global Health Research and Policy*, 2(3), 1-12.
- Dietitians of Canada (2016). Food sources of folate. Retrieved from <https://www.dietitians.ca/Your-Health/Nutrition-A-Z/Vitamins/Food-Sources-of-Folate.aspx> (Erişim tarihi: 21.12.2017).
- Dunstan, J.A., West, C., McCarthy, S., Metcalfe, J., Meldrum, S., Oddy, W.H., Tulic, M.K. (2012). The relationship between maternal folate status in pregnancy, cord blood folate levels, and allergic outcomes in early childhood. *European Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 67(2012), 50-57.
- Ebera, S. (2017). Nutritional role of folate. *Congenital Anomalies*, 57(5), 138-141.
- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). (2014). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Folate. *EFSA Journal*, 12(11), 1-59.
- European Food Safety Authority (2017). Dietary reference values for nutrients summary report. EFSA, <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2017.e15121>
- Fekete, K., Berti, C., Trovato, M., Lohner, S., Dullemeijer, C., Souverein, O.W. Cetin, I., Decsi, T. (2012). Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. *Nutrition Journal*, 11(75), 1-8.
- Fischer, M., Stronati, M., Lanari, M. (2017). Mediterranean diet, folic acid and neural tube defects. *Journal of Pediatrics*, 43(74), 1-8.
- Frye, E.R. (2014). Metabolic and mitochondrial disorders associated with epilepsy in children with autism spectrum disorder. *Epilepsy & Behavior*, 47(2015), 147-157.
- Greenberg, J.A., Bell, S.J., Guan, Y., Yu, Y.H. (2011). Folic acid supplementation and pregnancy: more than just neural tube defect prevention. *Reviews in Obstetrics and Gynecology*, 4(2), 52-59.
- Greene, N.D.E., Copp, A.J. (2014). Neural tube defects. *Annu Rev Neurosci*, 37(2014): 221-242.
- Gropper, S., Smith, J. (2013). Vitamins. Peggy Williams & Elesha Weldman (Ed.), *Advanced nutrition and human metabolism* (s. 344). United States of America: Cengage Learning. ISBN 978-1-133-04877-0.
- Hamishehkar, H., Ranjdoost, F., Asgharian, P., Mahmood-poor, A., Sanaei, S. (2016). Vitamins, are they safe?. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 6(4), 467-477.
- Hoffbrand, A.V., Weir D.G. (2001). The history of Haematology. *British Journal of Haematology*, 113(3), 579-589.
- Huhta, J.C., Linask, K. (2015). When should we prescribe high-dose folic acid to prevent congenital heart defects? *Current Opinion in Cardiology*, 30(1), 125-131.
- Ja Hyeong, K., Kyoung-Sook, J., Eun-Hee, H., Hyesook, P., Mina, H., Yun-Chul, H. Soo-Young, B., Soo-Jeong, L., Kyung-Yeon, L., Seon-Ho, L., Yangho, K., Min-Ho, K., Namsoo, C. (2014). Relationship between prenatal and postnatal exposures to folate and risks of allergic and respiratory diseases in early childhood. *Pediatric Pulmonology*, 50(2), 155-163.
- Köksal, G., Gökmen, H. (2013). *Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi* (3. bs.). Ankara: Hatiboğlu Yayınları, s. 95, ISBN 978-975-8322-05-3
- Köksal, G., Gökmen, H. (2013). *Çocuk Hastalıklarında Beslenme Tedavisi* (3. bs.). Ankara: Hatiboğlu Yayınları, s. 67, ISBN 978-975-8322-05-3
- Leirgul, E., Gildestad, T., Nilsen, R.M., Fomina, T., Brodwall, K., Greve, G. Vollset, S.E., Holmstrom, H., Tell, G.S., Qyen, N. (2015). Periconceptual folic acid supplementation and infant risk of congenital heart defects in Norway 1999-2009. *Paediatric Epidemiology*, 29(5), 391-400.
- Li, X., Li, S., Mu, D., Liu, Z., Li, Y., Chen, X. You, F., Li, N., Deng, K., Deng, Y., Wang, Y., Zhu, J. (2013). The

- association between periconceptional folic acid supplementation and congenital heart defects: A case-control study in China. *Preventive Medicine*, 56(6), 385-389.
- Liu, J., Li, Z., Greene, N.D.E., Li, H., Ren, A. (2017). The recurrence risk of neural tube defects (NTDs) in population with high prevalence of NTDs in northern China. *Oncotarget*, 8(42), 72577-72583.
- Lyall, K., Schmidt, R.J., Hertz-Piccioto, I. (2014). Maternal lifestyle and environmental risk factors for autism spectrum disorders. *International Journal of Epidemiology*, 43(2), 443-464.
- McStay, C.L., Prescott, S.L., Bower, C., Palmer, D.J. (2017). Maternal folic acid supplementation during pregnancy and childhood allergic disease outcomes: A question of timing? *Nutrients*, 9(2), 1-14.
- Morrens, A., Verhaege, J., Vanhole, C., Devlieger, R., Mathieu, C., Benhalima, K. (2016). Risk factors for large-for-gestational age infants in pregnant women with type 1 diabetes. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 16(1), 1-8.
- Moussa, N.H., Hosseini, N.S., Haidar, Z.A., Blackwell, S.C., Sibai, B.M. (2016). Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. *Future Science OA*, 2(2), 1-12.
- National Institutes of Health Office of Dietary Supplements (2016). Folate fact sheet for consumers. Retrieved from <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/> (Erişim tarihi: 25.12.2017)
- Nauman, N., Jalali, S., Shami, S., Rafiq, S., Große, G., Hilger, A.C. Zhang, R., Mansoor, S., Ludwig, M., Rutter, H. (2018). Low maternal folate concentrations and maternal MTHFR C677T polymorphism are associated with an increased risk for neural tube defects in offspring: a case-control study among Pakistani case and control mothers. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, 27(1), 253-260.
- Raghavan, R., Riley, A.W., Volk, H., Caruso, D., Hironaka, L., Sices, L. Hong, X., Wang, G., Ji, Y., Brucato, M., Wahl, A., Stivers, T., Pearson, C., Zuckerman, B., Stuart, E.A., Landa, R., Fallin, M.D., Wang, X. (2017). Maternal multivitamin intake, plasma folate and vitamin B₁₂ levels and autism spectrum disorder risk in offspring. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, 32(1), 100-111.
- Roy, A., Kocak, M., Hartman, T.J., Vereen, S., Adgent, M., Piyathilake, C., Tylavsky, F.A., Carroll, K.M. (2017). Association of prenatal folate status with early childhood wheeze and atopic dermatitis. *Journal of Clinical & Diagnostic Research*, 29(2), 144-150.
- Saini, K. R., Nile, S.H., Keum, Y.S. (2016). Foliates: Chemistry, analysis, occurrence, biofortification and bioavailability. *Food Research International*, 89(1), 1-13.
- Salcedo-Bellido, I., Martinez-Galiano, J.M., Olmedo-Reguena, R., Mozas-Moreno, J., Bueno-Cavanillas, A., Jimenez-Moleon, J.J., Delgado-Rodriguez, M. (2017). Association between vitamin intake during pregnancy and risk of small for gestational age. *Nutrients*, 9(12), 1-12.
- Schmidt, J.R., Hansen, R.L., Hartiala, J., Allayee, H., Schmidt, L.C., Tancredi, D.J., Tassone, F., Hertz-Picciotto, I. (2011). Prenatal vitamins, one-carbon metabolism gene variants, and risk for autism. *Epidemiology*, 22(4), 476-485.
- Schmidt, J.R., Tancredi, D.J., Ozonoff, S., Hansen, R.L., Hartiala, J., Allayee, H., Schmidt, L.C., Tassone, F., Hertz-Picciotto, I. (2012). Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 96(1), 80-89.
- Steegers-Theunissen, R.P., Twight, J., Pestinger, V., Sinclair, K.D. (2013). The periconceptional period, reproduction and long-term health of offspring: the importance of one-carbon metabolism. *Human Reproduction Update*. 19(6), 640-655.
- Surèn, P., Roth, S., Bresnahan, M., Haugen, M., Hornig, M., Hirtz, D., Lie, K.K., Lipkin, W.I., Magnus, P., Reichborn-Kjennerud, T., Schiolberg, S., Davey, S.G., Qyen, A.S., Susser, E., Stoltberg, C. (2013). Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism in children. *The Journal of the American Medical Association*, 309(6), 570-577.

- Tezel, A. (2006). Postpartum Depresyonun Değerlendirilmesinde Hemşirelerin/Ebelerin Sorumlulukları. *New Symposium Journal*, 44(1), 49-52.
- The society of obstetricians and gynaecologists of Canada (2007). Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 29(12), 1003-1013.
- Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı (2016). *Türkiye Beslenme Rehberi 2015*. s. 172. Retrieved from <https://dosyasb.saglik.gov.tr/Eklenti/10915,tuber-turkiye-beslenme-rehberipdf.pdf> (Erişim tarihi: 21.12.2017).
- Türkiye Gıda Kompozisyonu Veri Tabanı (2018). Besinlerin 100 gramlarının içerdiği folat miktarı. Retrieved from <http://www.turkomp.gov.tr/main> (Erişim tarihi: 24.12.2018)
- Uzdil, Z. ve Özenoğlu, A. (2015). Gebelikte çeşitli besin öğeleri tüketiminin bebek sağlığı üzerine etkileri. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 4(2), 117-121.
- Verhagen, H., Andersen, R., Antoine, J.M., Finglas, P., Hoekstra, J., Kardinaal, A., Nordmann, H., Pekcan, G., Pentieva, K., Sanders, T.A., van den Berg, H., van Kraanen, H., Chiodini, A. (2012). Application of the BRAFO tiered approach for benefit–risk assessment to case studies on dietary interventions. *Food and Chemical Toxicology*. 50(4), 710-723.
- Wang, H., De Steur, H., Chen, G., Zhang, X., Pei, L., Gellynck, X., Zheng, X. (2016). Effectiveness of folic acid fortified flour for prevention of neural tube defects in high risk region. *Nutrients*, 8(3), 1-11.
- Wang, H., Ge, X., Zhu, B., Xuan, Y., Huang, K., Rutayisire, E. Mao, L., Huang, S., Yan, S., Tao, F. (2016). Maternal continuing folic acid supplementation after the first trimester of pregnancy increased the risk of large-for-gestational-age birth: a population-based birth cohort study. *Nutrients*, 8(8), 1-11.
- Wang, T., Zhang, H.P., Zhang, X., Liang, Z.A., Ji, Y.L., Wang, G. (2015). Is folate status a risk factor for asthma or other allergic diseases? *The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology*, 7(6), 538-546.
- Wickramasinghe, N.S. (2006). Diagnosis of megaloblastic anaemias. *Blood Reviews*, 20(6), 299-318.
- Wiens, D., DeSoto, M.C. (2017). Is high folic acid intake a risk factor for autism? *Brain Sciences*, 7(149), 1-10.
- World Health Organization (2012a). Guideline: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. *World Health Organisation*, 1-27.
- World Health Organization (2012b). Guideline: Intermittent iron and folic acid supplementation in non-anemic pregnant women. *World Health Organization*, 1-31.
- World Health Organization (2015). Guideline: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects. *World Health Organisation*, 1-38.
- World Health Organization, United Nations International Children's Emergency Fund and Micronutrient Initiative (2015). Multiple micronutrient supplements in pregnancy: implementation considerations for successful integration into existing programmes 18 - 20 August 2015, Geneva, Switzerland.
- World Health Organization (2009). Recommendations on wheat and maize flour fortification meeting report: interim consensus statement. *World Health Organization*, 1-3.
- Yan, J., Liu, Y., Cao, L., Zheng, Y., Li, W., Huang, G. (2017). Association between duration of folic acid supplementation during pregnancy and risk of postpartum depression. *Nutrients*, 9(11), 1-11.
- Yan, J., Zheng, Y.Z., Cao, L.J., Liu, Y.Y., Li, W., Huang, G.W. (2017). Periconceptional folic acid supplementation in Chinese women: a cross-sectional study. *Biomedical and Environmental Sciences*, 30(10), 737-748.
- Zimmerman, S. (2011). Fifteen years of fortifying with folic acid: birth defects are reduced and healthcare expenses are averted. *Sight and Life*, 25(2011), 54-59.