

The Relationship Between Folic Acid and Congenital Heart Diseases

Ferda KOÇ^a, Hatice Aybüke ÇALIŞKAN^b, Tuğba KÜÇÜKKASAP CÖMERT^c

Department of Nutrition and Dietetics, Institute of Health Sciences, University of Health Sciences, Ankara, TURKEY

ORCIDs: ^a0000-0003-2376-1497; ^b0009-0006-7723-2426; ^c0000-0001-8925-2586

ABSTRACT

Congenital heart diseases (CHD) are defined as structural heart defects that can be detected before birth, at birth, or later in life. It is accepted that the etiology of CHD is complex, possibly resulting from the interaction of environmental factors and hereditary factors. Maternal micronutrient status is observed to be associated with the risk of CHD in infants. Folic acid (FA) is the synthetic form of folate. When we examine the literature, it is seen that FA supplementation in pregnant women is a protective factor in the emergence of congenital diseases in infants, FA supplementation in pregnant women and newborns is also thought to be beneficial to the incidence of CHD. Aim: In this review, it is aimed at reporting scientific studies on the risk of congenital heart diseases in newborns due to the intake of folic acid supplements before and during pregnancy. Conclusion: It has been reported in many scientific studies that folic acid supplements taken before and during pregnancy significantly reduce the risk of congenital heart diseases in the newborn. Its effectiveness level is also reported in many scientific studies, and more studies are needed on its accuracy.

Key words: Congenital heart diseases, Folic acid, Pregnancy, Pre-pregnancy.

Folik Asit ve Konjenital Kalp Hastalıkları Arasındaki İlişki

öz

Konjenital kalp hastalıkları (KKH), doğum öncesi, doğumda veya yaşamın ilerleyen dönemlerinde saptanabilen yapısal kalp kusurları olarak tanımlanmaktadır. Konjenital kalp hastalıkları etiyolojisinin karmaşık olduğu, muhtemelen çevresel etmenler ve kalıtsal faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıktığı kabul edilmektedir. Maternal mikro besin ögesi durumu, bebeklerde KKH riski ile ilişkili olarak gözlenmektedir. Folik asit (FA), folatın sentetik şeklidir. Literatürü incelediğimizde, yapılan çalışmalarda gebelerde FA desteğinin bebeklerde doğumsal hastalıkların ortaya çıkmasında koruyucu bir etken olduğu, gebelerde ve yenidoğanlardaki FA takviyesinin KKH insidansı üzerine de faydası olduğu düşünülmektedir. Amaç: Bu derlemede folik asit takviyesinin gebelik öncesi ve gebelik sürecinde alınmasının yenidoğandaki konjenital kalp hastalıkları görülme riski ile ilgili yapılan bilimsel çalışmaları bildirmek amaçlanmaktadır. Sonuç: Gebelik öncesinden itibaren ve gebelik süresince alınan folik asit takviyesinin yenidoğanda konjenital kalp hastalıkları riskini önemli derecede azalttığı, bunun yanısıra etkinlik düzeyi de birçok bilimsel çalışmayla bildirilmiş olup, kesinliği üzerinde daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Folik asit, Gebelik, Gebelik öncesi, Konjenital kalp hastalıkları.

GİRİŞ

Konjenital kalp hastalıkları (KKH), doğum öncesi, doğumda veya yaşamın ilerleyen dönemlerinde saptanabilen yapısal kalp kusurları olarak tanımlanmaktadır. Dünya genelinde görülme sıklığı 8/1000 olarak bildirilmekte olup, en yaygın konjenital anomalilerdir (Moore ve Aboulhosn 2017). Konjenital kalp hastalıkları etiolojisinin karmaşık olduğu, muhtemelen çevresel etmenler ve kalıtsal faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıktığı kesin olarak kabul edilmektedir (Van Der Bom ve ark., 2011). Kardiyak defektler için genetik olmayan risk faktörleri daha kolay önlenebileceğinden, genetik olmayan risk faktörlerine yönelik KKH risk değerlendirmesi önem taşımaktadır (Pierpont ve ark. 2007).

Folik asit (FA), folatın sentetik (genellikle doğal olarak oluşmayan) bir şeklidir (Cheng ve ark. 2022). Yapılan bir klinik ve epidemiyolojik çalışma, gebelik sırasında folik asit eksikliğinin fetal nöral tüp defektleri (NTD) gibi bazı doğum kusurlarına yol açabileceğini göstermektedir (Green 2022). Yapılan başka bir çalışmaya göre gebelerde FA takviyesinin KKH insidansı üzerine de faydası olduğu düşünülmektedir (Cheng ve ark. 2022).

Kanada'da 1990-2011 yılları arasında toplamda 5 milyon 901 bin 701 kişiyle gerçekleştirilen bir kohort çalışmada folik asit takviyesinden sonra, KKH prevalansında, özellikle şiddetli KKH, konotrunkal kusurlar ve ventriküler septal defekt prevalansında azalma gözlenmiştir (Liu ve ark. 2016). Bir meta-analizde de, maternal FA desteğinin, fetal kardiyovasküler defektler için azalmış bir risk ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir (Feng ve ark. 2015).

Literatürü incelediğimizde, yapılan çalışmalarda gebelerde FA desteğinin bebeklerde doğumsal hastalıkların ortaya çıkmasında koruyucu bir etken olduğu görülmektedir. Bu derleme makalesinde folik asit takviyesinin gebelik öncesi ve gebelik sürecinde alınmasının yenidoğandaki konjenital kalp hastalıkları görülme riski ile ilgili yapılan bilimsel çalışmaları bildirmek amaçlanmaktadır.

1. FOLİK ASİT

Folat, koyu yeşil yapraklı sebzeler ve baklagiller dahil olmak üzere besinlerde bulunan, suda çözünen temel bir B

vitaminidir. Folik asit ise takviyelerde ve zenginleştirilmiş besinlerde bulunan vitaminin sentetik şeklidir. Diyet ile alınan folat, absorpsiyon için oksidasyon ve hidroliz gerektiren poliglutamat yan zincirleri ile indirgenmiş bir durumda bulunurken, folik asit, oksitlenmiş pteroilmonoglutamat formu olarak bulunur ve biyolojik olarak kolayca kullanılabilir haldedir. Diyet ile alınan folat biyoyararlanımı %10 ile %98 arasında değişmektedir ve bağırsak pH'ı, enzimatik aktivite, alkol ve diğer inhibitörlerin varlığı, malabsorpsiyon bozukluklarından etkilenebilmektedir (Gropper ve Smith 2012).

Folat özellikle gebelerde ve fetüs fizyolojisinde deoksiribo nükleik asit (DNA) sentezi, metilasyon reaksiyonları ve hücre bölünmesi üzerine olan etkileri ile bilinmektedir (Yan ve ark. 2017). Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi'ne göre serum folat seviyesinin ≥ 10 nmol/L ve kırmızı kan hücrelerinde folat seviyesinin ≥ 340 nmol/L olması önerilmektedir (EFSA 2014). Gebelik döneminde artan folat gereksiniminin, yalnızca diyet ile karşılanamaması nedeni ile folik asit desteği önerilmektedir (Yan ve ark. 2017).

1.1. Gebelik Öncesi ve Gebelik Süresince Folik Asit Kullanımının Önemi

Folik asit eksikliğine bağlı gebelik komplikasyonlarına yönelik yapılan bir çalışma, özellikle nöral tüp defekti üzerinde folik asit takviyesinin %72 koruyucu etkisi olduğunu göstermektedir (Wang ve ark. 2016).

Gebelikte gereksinimi artmış olan folat yalnızca diyet ile karşılanamadığından gebelere folik asit desteği dünya genelinde önerilmektedir (Yan ve ark. 2017). Planlı bir gebelik ile Avrupa Gıda Güvenliği Otoritesi önerilerine göre gebeliğin 2.5-3.5 ay öncesinde folik asit desteğine başlanması (400 mcg/gün) ve gebeliğin ilk üç ayı süresince kesinlikle kullanılmaya devam edilmesi gerekmektedir (EFSA 2014). Dünya Sağlık Örgütü önerilerine göre de mümkünse gebelik öncesinde takviyelere başlanmalı ve gebelik süresince 400 mcg/gün folik asit desteği alınmalıdır (WHO 2012).

2. KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI

Konjenital kalp hastalıkları, kalbin normal çalışmasını olumsuz etkileyen, sık görülen doğumsal patolojiler

olarak bilinmektedir. Gebeliğin 3 ve 8. haftaları arasında embriyogenezde oluşan hatalar sonucu görülmektedir (Park 2019). Doğuştan gelen kalp hastalıkları, yenidoğanlardaki majör hastalıklar arasında en sık görülenler olup, görülme sıklığı 1000 canlı doğumda 6-8 olarak belirlenmiştir (Zan ve ark. 2015).

Moderntıptaki ilerlemeye bağlı teşhis ve tedavideki gelişmelere karşın, konjenital rahatsızlıklara bağlı kardiyovasküler anormallikler günümüzde de bebek ölümlerinin en sık nedenidir. Bu nedenle erken teşhis ve zamanında müdahale, konjenital kalp hastalıklarına bağlı komplikasyonların, ölüm oranının ve sağlık bakım maliyetlerinin azaltılması açısından önem teşkil etmektedir (Yurdakul ve ark. 2016).

2.1. Konjenital Kalp Hastalıklarında Beslenme

Konjenital kalp hastalığı; çocuklarda büyüme geriliğine sebep olan kronik bir hastalıktır. Konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde büyümedeki gerilik ve yetersiz besin alımı durumu hastalığın alt türlerine göre değişiklik göstermektedir. Beslenme öyküsü alınması, besin tüketim kayıtlarının tutulması ve yenidoğan izlemi kritik öneme sahiptir, ancak pubertenin gecikmesi, endokrin büyüme faktörlerinde anomaliler, besin ögesi alımında yetersizlik ve fiziksel aktivite düzeyinde düşüş gibi risk etmenlerine rağmen konjenital kalp hastalığında malnütrisyon durumunu gösteren çalışmalara literatürde daha fazla ihtiyaç duyulmaktadır (Bayraktar 2020).

2.1.1. Konjenital Kalp Hastalığı Olan Bebeklerde Enerji Gereksinimi

Yetersiz besin emilimi, enteral beslenmeye geçişte gecikmeler ve artan metabolik taleplere ek olarak, KKH olan yenidoğanların daha yüksek enerji harcamaları vardır. Konjenital kalp yetmezliği olan bebeklerin, sağlıklı bebeklere göre ameliyat öncesi dönemde daha yüksek dinlenme enerji harcamasına sahip olduğu görülmüştür (Nydegger ve ark. 2009). De Wit ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonucunda, kardiyopulmoner bypass gerektiren KKH hastalarının ameliyattan 0-7 gün sonra ölçülen ortalama enerji harcamasının $73,6 \pm 15,11$ kkal/kg/gün, bypass olmayan hastalarda $58,3 \pm 10,88$ kkal/kg/gün olduğu bildirilmiştir (De Wit ve ark. 2010).

2.1.2. Konjenital Kalp Hastası Olan Bebeklerin Makro Besin Ögesi Gereksinimi

Konjenital kalp hastalığı ile birlikte metabolik hızı artan bebekte büyüme geriliği görülebilmektedir. Bu nedenle doğru bir beslenme tedavisiyle sağlıklı yaşitlarına yakın büyüme eğrisi seyredilebilir. 2021 yılında yayınlanan bir çalışmaya göre konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda makro besin ögesi gereksinimleri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Tablo 1. Konjenital kalp hastalığı olan bebeklerde makro besin ögesi gereksinimleri (Çeltik 2021).

Makro Besin Ögesi	Miktar	Toplam Enerjiye Oranı (%)
Protein	1,5-4 g/kg/gün	15-20
Yağ	2-4 g/kg/gün	25-35
Karbonhidrat	4-8 g/kg/gün	50-55

2.1.3. Konjenital Kalp Hastası Olan Bebeklerin Mikro Besin Ögesi Gereksinimi

Mikro besin ögesi yetersizlikleri, besin ögesi emilim bozuklukları ve protein-enerji malnütrisyonu ile birlikte konjenital kalp hastalığına sahip bebeklerde görülebilmektedir. Mikro besin öğelerindeki bu eksiklik büyüme ve gelişme durumunu etkilemektedir. Klinikte özellikle görülen en önemli eksiklik mikro besin öğelerinde görülmekte olup, konjenital kalp hastalığı olan bebeklere özellikle yağda çözünen A, D, E, K vitaminleri ve suda çözünen B vitaminleri verilmesi uygun olmaktadır (Bayraktar 2020). Normal besin alımı sağlanabilen bebeklerde mikro besin öğelerinin ekstra eklenmesi elzem olmayabilir, ancak diyare, emilim bozukluğu, kusma gibi durumlar görüldüğünde diyet içerisine vitamin-mineral eklemesi yapılabilmektedir (Köksal 2003).

Konjenital kalp hastalığına sahip bebeklerde sodyum, demir gibi bazı eser elementlerin eksikliğine de rastlanabilmektedir. Sodyum bu bağlamda önemli rol oynamaktadır. Günlük olarak 1-2 mmol/kg olacak şekilde sodyum verilmesi uygun görülmektedir. Sıvı tüketiminin azalması durumuyla birlikte hastalarda demir, kalsiyum, ve bazı minerallerin bebeğin

diyetine ek yapılması gerekmektedir (Bayraktar 2020). Demir eksikliği anemisi oluşan hastalarda demir takviyesiyle birlikte kaslarda olumlu etki ve yaşam kalitesinde de artış gözlemlenebilmektedir (Köksal 2003).

3. FOLİK ASİT VE KONJENİTAL KALP HASTALIKLARI ARASINDAKİ İLİŞKİ

Gebelik öncesi yeterli folik asit alımı anne karnındaki bebeği nöral tüp defektine karşı korumaktadır. Gebelik planlayan kadınlara gebelik öncesi dönemden itibaren, günde 400 mcg folik asit suplementasyonu verilmesi ve gebeliğin ilk 3 ayı boyunca da bu desteğin devam ettirilmesi ülkemizde beslenme politikası olarak yürütülmektedir (TÜBER 2022).

Folik asit suplementasyonunun hem nöral tüp defektleri hem de konjenital kalp hastalıklarını önlediğini ileri süren çalışmada, folik asit içeren multivitaminlerin gebelik öncesi kullanımının KKH riskinin azaltılmasındaki etkisini göstermek amaçlanmıştır. Sonuç olarak yapılan bu müdahale çalışmasında sıklığı 1000 doğumda 0.7-1 olan konjenital kalp hastalıklarının folik asit içeren multivitamin takviyeleriyle yaklaşık %40 önlenildiği bildirilmiştir (Czeizel ve ark. 2013).

Çin'de 2010-2012 yılları arasında yapılan bir kohort çalışmada konjenital kalp hastalığına sahip 94 doğum yapan anne incelenmiştir. Çalışmanın sonucunda gebelik öncesi (gebelikten 12 ay önce) folik asit takviyesi kullananlar ve kullanmayan anneler karşılaştırılmış ve kullanan annelerin bebeklerinde konjenital kalp hastalığı riskinde azalma (OR = 0.57, 95%CI: 0.34-0.95) bildirilmiş olup, bazı KKH alt tipleri için (büyük arterlerin malformasyonu; kardiyak septa; atriyal septal defekt) koruyucu bir etki gözlenmiştir. Birden fazla farklı KKH türü (örneğin, patent duktus arteriyozuslu atriyal septal defektli bebek) olması durumu için de benzer bir koruyucu etki görülmüştür. Folik asit takviyesi kullanmayan ve diyetle folat alımı daha düşük olan kadınların bebeklerinde 2 katı kadar artmış KKH riski olduğu belirtilmiştir (Mao ve ark. 2017).

Kuzey Hollanda'da gerçekleştirilen bir vaka-kontrol çalışmasında ise gebelik öncesinde folik asit desteği alan ve almayan anneler karşılaştırılmış ve folatla ilişkili olmayan diğer malformasyonlara göre konjenital kalp hastalıkları (KKH) riski üzerinde gebelik öncesi folik asit kullanımının

potansiyel koruyuculuğunu araştırmak amaçlanmıştır. 1996-2005 yılları arası kayıtlar incelenmiş, sonuçlar ise çalışmanın ek perikonsepsiyonel folik asit kullanımının bebeklerde KKH riskini azalttığı hipotezini desteklemiştir. Gebelik öncesi folik asit takviyelerinin kullanımı, herhangi bir konjenital kalp hastalığı görülme riskinde yaklaşık %20 azalma ile ilişkilendirilmiştir (van Beynum ve ark. 2010).

Çin'de 2010 yılında gerçekleştirilen bir başka vaka-kontrol çalışmasında ise toplam 358 vaka ve 422 sağlıklı birey incelenmiş (aynı hastane içerisinde bebeklerine KKH tanısı konan anneler vaka olarak, bebeklerinde anomali olmayan anneler kontrol olarak seçilmiş olup), bununla birlikte, 1 ay boyunca FA takviyesi kullandığını bildiren annelerin, takviyenin başlangıç zamanına bakılmaksızın, izole KKH veya çoklu KKH'lı bebek sahibi olma riski önemli ölçüde düşük bulunmamıştır. Özellikle gebelikten önceki ilk 3 ayda FA takviyesi kullanımı bildiren annelerde, kullanmayan gruptaki annelerle karşılaştırıldığında, izole KKH'lar ve onun alt tipine sahip bebek sahibi olma riski önemli ölçüde daha düşük gözlemlenmiştir (Li ve ark. 2013).

Çin'in kuzeybatısında gerçekleştirilen başka bir vaka-kontrol çalışmasında ise gebelikte folik asit ve demirden zengin beslenmenin konjenital kalp hastalıklarıyla olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Perinatal bebekler (canlı doğumlar ve ölü doğumlar dahil) ve ultrason ve testlerle 28. gebelik haftasının altında KKH tanısı konulan fetüsler vaka grubuna alınmıştır. Çalışma sonucunda, gebelik sırasında folik asit ve demir tüketiminin (diyetle demir alımı ≥ 29 mg/gün ve folik asit alımı ≥ 200 mcg/gün olacak şekilde), yenidoğanlarda KKH riski ile negatif korelasyonda olduğu gözlemlenmiş ve yenidoğanlarda azalmış KKH riskinde folik asit ve demirden zengin beslenme arasında istatistiksel olarak anlamlı etkileşim görülmüştür (Yan ve ark. 2022).

Gebelik öncesi folik asit takviyesinin konjenital kalp hastalığına karşı koruma sağladığı öne sürülmektedir. Folat maruziyetinin altın standart biyolojik belirteci olan annenin kırmızı kan hücresi folat düzeyi ve yenidoğan bebeğin KKH riski arasındaki ilişki adına çalışmalar yeterli değildir. Bu amaçla 29 ayrı doğumunda gerçekleştirilen bir vaka-kontrol çalışmasında bireylerin gebelik öncesi veya gebeliğin erken dönemlerinde

maternal kırmızı kan hücresi folat düzeyleri değerlendirilmiştir. Katılımcılar, KKH'li çocuğu olan 197 anne vaka grubu ve sağlıklı çocuğu olan 788 anne kontrol grubu olarak tasarlanmıştır. Çalışma daha yüksek maternal kırmızı kan hücresi folatının yenidoğanlarda azalmış KKH riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Vaka grubunun, kontrol grubundan daha düşük maternal kırmızı kan hücresi folat konsantrasyonlarına sahip olduğu görülmüştür (714 nmol/L'ye karşı 788 nmol/L). Maternal kırmızı kan hücresi folat konsantrasyonları, yenidoğanın konjenital kalp hastalığına sahip olması riskiyle ters ilişkili bulunmuştur. Mendel randomizasyonu, maternal kırmızı kan hücresi folat konsantrasyonlarındaki her 100 nmol/L artışın, bebeklerde azalan KKH riski ile anlamlı şekilde ilişkili olduğunu göstermiştir (Chen ve ark. 2022).

Wang ve arkadaşlarının 2022'de gerçekleştirdiği çalışmada fetal konjenital kalp kusurlarının önlenmesinde tek başına folik asit suplementasyonu veya folik asit içeren multivitamin desteği ile maternal perikonsepsiyonel (gebelik öncesi) takviyenin etkilerini belirlemek amaçlanmıştır. Folik asit veya folik asit içeren multivitamin desteği ile annenin gebelik öncesi takviye alımının yenidoğanlarda özellikle KKH riskini azaltmakta olduğu bildirilmiştir. Multivitamin desteği, gebe kalmadan önce başlatıldığında daha büyük bir koruyucu etki sağlamaktadır. Tek başına folik asit suplementasyonu ve folik asit içeren multivitamin desteği arasında KKH'leri önleme açısından anlamlı herhangi bir fark bulunamamıştır (Wang ve ark. 2022).

Multivitamin ve folik asit takviyelerinin konjenital kalp hastalıklarının riskini azaltmadaki etkisini belirlenmek için Amerika'da yapılan bir derleme çalışmasında, gebelik ve erken gebelik sırasında folik asit içeren multivitamin takviyelerinin kullanımını, yenidoğanlarda doğumsal kalp hastalığı riskinin azalmasıyla ilişkilendirmiştir. Folik asit içeren multivitamin takviyelerinin kalp hastalıklarını etkili bir şekilde önleyebileceğine dair olasılıklar öne sürülmektedir (Botto ve ark. 2003).

Benzer şekil de başka bir meta-analiz çalışmasında gebelik planlayan ve halihazırda gebe kadınların nöral tüp defekti olan bir bebek dünyaya getirme riskini azaltmak için diyetlerine günlük en az 0,4 mg folat (yüksek risk altındaki kadınlar için

4 mg) takviyesi yapmaları gerektiği belirtilmiştir. Maternal folat takviyesi ile KKH riskinin azalması arasındaki pozitif ilişki sağlam bir biçimde ortaya koyulmaktadır (Feng ve ark. 2015).

SONUÇ VE ÖNERİLER

Gebelik, doğurganlık çağındaki her kadın için olası ve son derece doğal bir fizyolojik durumdur. Anne karnında gelişen bebeğin sağlıklı doğması da annenin gebe kalmadan öncesinden itibaren yeterli ve dengeli beslenmesiyle son derece yakından ilişkilidir. Folik asit, başta nöral tüp defektleri gibi birçok hastalığın bebekte gelişmesini önlemektedir ve ülkemiz beslenme rehberinde de bahsedilmiştir. Aynı zamanda yapılan çalışmalarla da konjenital kalp rahatsızlıklarının da gelişmesi riskinin önüne geçtiği bildirilmektedir. Aile planlaması uygulamaları burada önem kazanmaktadır. Gebelik planlaması yapıldığında anne adaylarına diyetlerine ek günde 400 mcg folik asit desteği sağlanması ve gebeliğin ilk trimester süresince de bu desteğin devam ettirilmesi önerilmektedir. Özellikle gebelik öncesi folik asit alımının artırılması, folik asit içeren takviyelerin kullanılmasıyla yenidoğan bebekte konjenital kalp hastalıkları riskinin daha da düşürülmesi söz konusudur. Anne adaylarının gebelik öncesi hem folat içeriği yüksek sebze ve meyvelerden zengin beslenmesi, hem de folat takviyesi ile günlük folat alımını artırması beklenen sağlıklı doğum oranlarını artıracaktır. Konjenital kalp hastalıkları bebeklerde sıklıkla görülen, en sık ölüm sebebi olarak gösterilen ancak teşhisi zor yapılan bir sorundur ve gebelik düşünen anne adaylarının bu konuda bilinçlendirilmesi önem kazanmaktadır. Bu bağlamda, daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

YAZARLIK KATKISI

Fikir/Kavram: FK, HAÇ, TKC; Makale Yazımı: FK, HAÇ; Kaynakça Hazırlama: HAÇ.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

FİNANSAL DESTEK

Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

- Bayraktar, NA. (2020). Biventriküler ve Univentriküler Konjenital Kalp Hastalarının Bazı Biyokimyasal Bulguları ile Beslenme Durumlarının Değerlendirilmesi. Başkent Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Diyetetik Programı Doktora Tezi, Ankara.
- Botto, LD, Mulinare, J, & Erickson, JD. (2003). Do multivitamin or folic acid supplements reduce the risk for congenital heart defects? Evidence and gaps. *Am. J. Med. Genet. A*, 121(2):95-101. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20132>
- Chen, H., Zhang, Y., Wang, D., Chen, X., Li, M., Huang, X., ... & SPCC (Shanghai Preconception Cohort) Group. (2022). Periconception Red Blood Cell Folate and Offspring Congenital Heart Disease: Nested Case-Control and Mendelian Randomization Studies. *Ann. Intern. Med.*, 175(9), 1212-1220. <https://doi.org/10.7326/m22-0741>
- Cheng, Z., Gu, R., Lian, Z., & Gu, H. F. (2022). Evaluation of the association between maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. J.*, 21(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s12937-022-00772-2>
- Czeizel, A. E., Dudás, I., Vereczkey, A., & Bánhidly, F. (2013). Folate deficiency and folic acid supplementation: the prevention of neural-tube defects and congenital heart defects. *Nutrients*, 5(11), 4760-4775. <https://doi.org/10.3390/nu5114760>
- Çeltik, C. (2021). Nutrition in children with congenital heart disease. *Umraniye Pediatri Dergisi*, 1(3).
- De Wit, B., Meyer, R., Desai, A., Macrae, D., & Pathan, N. (2010). Challenge of predicting resting energy expenditure in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 11(4), 496-501. <https://doi.org/10.1097/pcc.0b013e3181ce7465>
- EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). (2014). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Folate. *EFSA J.*, 12(11), 1-59. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3893>
- Feng, Y., Wang, S., Chen, R., Tong, X., Wu, Z., & Mo, X. (2015). Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *Sci. Rep.*, 5(1), 8506. <https://doi.org/10.1038/srep08506>
- Green, N. S. (2002). Folic acid supplementation and prevention of birth defects. *J. Nutr.*, 132(8), 2356S-2360S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.8.2356s>
- Gropper, S. S., & Smith, J. L. (2012). Advanced nutrition and human metabolism. Cengage Learning.
- Köksal G. (2003). Doğumsal Kalp Hastalıklarında Beslenme. *Sürekli Tıp Eğitimi Dergisi*, 12(2): 57-60.
- Li, X., Li, S., Mu, D., Liu, Z., Li, Y., Lin, Y., ... & Zhu, J. (2013). The association between periconceptional folic acid supplementation and congenital heart defects: a case-control study in China. *Prev. Med.*, 56(6), 385-389. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2013.02.019>
- Liu, S., Joseph, K. S., Luo, W., León, J. A., Lisonkova, S., Van den Hof, M., ... & Kramer, M. S. (2016). Effect of folic acid food fortification in Canada on congenital heart disease subtypes. *Circ.*, 134(9), 647-655. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.022126>
- Mao, B., Qiu, J., Zhao, N., Shao, Y., Dai, W., He, X., ... & Zhang, Y. (2017). Maternal folic acid supplementation and dietary folate intake and congenital heart defects. *PLoS One*, 12(11), e0187996. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187996>
- Moore, J. P., & Aboulhosn, J. A. (2017). Introduction to the congenital heart defects: anatomy of the conduction system. *Card. Electrophysiol. Clin.*, 9(2), 167-175. <https://doi.org/10.1016/j.ccep.2017.02.001>
- Nydegger, A., Walsh, A., Penny, D. J., Henning, R., & Bines, J. E. (2009). Changes in resting energy expenditure in children with congenital heart disease. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 63(3), 392-397. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602956>
- Park, I. S. (Ed.). (2019). An Illustrated Guide to Congenital Heart Disease: From Diagnosis to Treatment-From Fetus to Adult. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-981-13-6978-0>
- Pierpont, M. E., Basson, C. T., Benson Jr, D. W., Gelb, B. D., Giglia, T. M., Goldmuntz, E., ... & Webb, C. L. (2007). Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Congenital Cardiac Defects Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circ.*, 115(23), 3015-3038. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.106.183056>
- TÜRKİYE BESLENME REHBERİ (TÜBER) (2022). Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Sağlık Bakanlığı Yayın No:1031, Ankara.
- van Beynum, I. M., Kapusta, L., Bakker, M. K., den Heijer, M., Blom, H. J., & de Walle, H. E. (2010). Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands. *Eur. Heart J.*, 31(4), 464-471. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp479>
- Van Der Bom, T., Zomer, A. C., Zwinderman, A. H., Meijboom,

- F. J., Bouma, B. J., & Mulder, B. J. (2011). The changing epidemiology of congenital heart disease. *Nat. Rev. Cardiol.*, 8(1), 50-60. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.166>
- Wang, D., Jin, L., Zhang, J., Meng, W., & Ren, A. (2022). Maternal periconceptional folic acid supplementation and risk for fetal congenital heart defects. *J. Pediatr.*, 240, 72-78. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.09.004>
- 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. <https://doi.org/10.3390/nu8030152>
- World Health Organization. (2012). Guideline: daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. World Health Organization.
- 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), 1206. <https://doi.org/10.3390/nu9111206>
- Yan, M. X., Zhao, Y., Zhao, D. D., Dang, S. N., Zhang, R., Duan, X. Y., ... & Qu, P. F. (2022). The Association of Folic Acid, Iron Nutrition during Pregnancy and Congenital Heart Disease in Northwestern China: A Matched Case-Control Study. *Nutrients*, 14(21), 4541. <https://doi.org/10.3390/nu14214541>
- Yurdakul Ertürk, E., Küçüködük, Ş., Baysal, K., Ayyıldız, P., Yılmaz, A. & Oğur, G. (2016). Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde Konjenital Kalp Hastalığı Tanısı Alan Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi. *Güncel Pediatri*, 14 (2) , 67-73. <https://doi.org/10.4274/jcp.02486>
- Zan, S., Yapıcıoğlu, H., Erdem, S., Özlü, F., Satar, M., Özbarlas, N., ... & Poyrazoğlu, H. (2015). Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitelerinde son beş yılda izlenen konjenital kalp hastalarının retrospektif incelenmesi. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Derg.*, 58(1), 7-16.