

## Derleme

# Türkiye’de Folik Asit Perikonsepsiyonel Olarak Kullanılmalı Mıdır?

## Should Folic Acid Be Used Periconceptionally in Turkey?

Prof. Dr. Ayse Filiz AVSAR\*, Op. Dr. Serdar KAYA\*\*, Op. Dr. Başak KAYA\*\*

\*Yıldırım Beyazıt Univ. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

\*\* Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hast. Kadın Hast. ve Doğum Kliniği

### Özet

Gebelikte folat eksikliği ile nöral tüp defektleri (NTD) ve bazı konjenital anomaliler arasında ilişki kuran birçok çalışma mevcuttur. Nöral tüp defektlerinin önlenmesinde folik asit profilaksinin ne şekilde yapılacağı literatürde yaygın tartışmalara konu olmuştur. Bu derlememizde, gebelikte folik asit kullanımını güncel literatürler ışığında irdelemeyi amaçladık.

**Anahtar Kelimeler:** Folat, gebelik, nöral tüp defekti.

### Abstract

Many studies relate folate deficiency during pregnancy with neural tube defects and congenital disorders. How folic acid prophylaxis should be carried out has been a contentious topic in the literature. In this review, we aimed to examine folic acid use according to current literature.

**Key words:** Folate, pregnancy, neural tube defect.

### Giriş

Folat (vit B9), suda çözünebilen, insan vücudunda sentezlenemeyen önemli bir B-kompleks vitamindir. Doğal olarak oluşan folat, hem hayvansal hem bitkisel kaynaklı gıdalarda bulunur. Folat, nükleik asit ve aminoasit metabolizmasında görevli önemli bir koenzimdir. Folik asit alımının yetersiz olduğu toplumlarda megaloblastik anemi, kardiovasküler hastalıklar, major depresyon, şizofreni, Alzheimer hastalığı ve çeşitli karsinomların riskinin arttığı bildirilmektedir<sup>1,2,3</sup>. Özellikle gebelikte folat eksikliği ile nöral tüp defektleri (NTD) ve bazı konjenital anomaliler arasında ilişki kuran birçok çalışma mevcuttur. Nöral tüp defektlerinin önlenmesinde folik asit profilaksinin gerekliliği, kimlere, hangi dozda, ne süre ile verileceği literatürde yaygın tartışmalara konu olmuştur. Bu derlememizde, gebelikte folik asit kullanımını güncel literatürler ışığında irdelemeyi amaçladık.

### Folat

Folat, doğal gıdalarda poliglutamit formunda bulunur ve bu form folatın sentetik bir türevi olan folik asite (monoglutamik asit) göre daha az absorbe edilir. Başlıca doğal folat kaynakları karaciğer, yumurta sarısı, yeşil yapraklı sebzeler ve baklagillerdedir. Folik asit doğal gıdalarda nadir olarak bulunan ancak daha aktif olan formdur, genellikle vitamin preparatlarında ve folik asit ile takviye edilmiş gıdalarda bulunur<sup>4,5,6</sup>. Organizmada çeşitli tek karbon grubu transfer reaksiyonlarında koenzim olarak görev alan folat, özellikle pürin, timidin sentezi ve aminoasit metabolizmasında anahtar rol oynayarak DNA ve RNA sentezinde önemli bir görev alır<sup>4,5</sup>. Ayrıca folat, metionin-homosistein döngüsünde homosisteine, metionin sentaz ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimleri aracılığıyla metil grubu eklenmesinde görev alarak plazma total homosistein düzeyinin düzenlenmesinde etkili olur<sup>7</sup>. Diyet ile alınan

ve çoğunlukla poliglutamamata deriveleri şeklinde olan folat, öncelikle intestinal lümeninde folat konjugaz aracılığı ile monoglutamamata hidrolize olur ki, bu reaksiyon folat absorpsiyonunda hız kısıtlayıcı basamaktır. Hidroliz sonrasında monoglutamamata deriveleri özellikle duodenum ve jejunumdan aktif transport ile absorbe edilir ve böylece portal dolaşıma geçen monoglutamamata deriveleri karaciğer tarafından poliglutamamata derivelerine dönüştürülerek depolanır, ya da dolaşıma verilir. Plazmada folat başlıca albumine bağlı olarak taşınır, folatın hücrel transportu çok sayıda farklı folat transport sistemleri aracılığıyla sağlanır<sup>8,9</sup>. Doğal gıdalardan alınan folatın çoğu unstabil ve ultraviyole maruziyeti, uzun süreli pişirme, konserve gibi işlemler esnasında yapısı bozulur, etkinliği azalır<sup>9</sup>.

### **Nöral Tüp Defektleri**

Embriyonik gelişimin 3-4. haftalarında nöral tüpün yanlış ya da tam olmayan kapanması sonucunda oluşan nöral tüp defektleri santral sinir sisteminin en sık görülen konjenital anomalisidir. Major konjenital anomaliler arasında ise kardiyak defektlerden sonra ikinci sırada yer alır. Nöral tüp defektinin prevalansı coğrafik bölgeye, etnik kökene ve sosyoekonomik düzeye göre değişmekle birlikte genellikle 1000 canlı doğumda 1'dir. Batı dünyasında en yüksek prevalans 1000 canlı doğumda 10 NTD vakasının görüldüğü İzlanda ve İskoçya'dadır<sup>6</sup>. Türkiye'de yapılan çalışmalarda ise NTD prevalansının 1000 canlı doğumda 3 olduğu gösterilmiştir; bu sıklık Kuzey ve Doğu Anadolu'da en yüksek (1000 canlı doğumda 4,3 ve 4,5), Batı Anadolu'da en düşüktür (1000 canlı doğumda 2,1)<sup>10</sup>. Major konjenital malformasyon olarak nöral tüp defektleri fetal ve infant mortalitesinin ve morbiditesinin önde gelen nedenlerindedir (11-14). NTD vakalarının %95'i ilk kez, %5'i ise daha önce NTD'li gebelik öyküsü olan gebelerde ortaya çıkmaktadır. Nöral tüp defektlerinin kranial ve kaudal olmak üzere 2 ana formu vardır. En önemli kranial defekt anensefali (serebral korteks ve kalvarium gelişim bozukluğu) iken, başlıca kaudal defekt ise displastik spinal kord ve spinal kolon yokluğu ile karakterize lumbosakral bölgedeki bir orta hat defektli olan spina bifidadır. Nöral tüp defektli vakalarının 1/3' ünü oluşturan anensefali, letal bir anomalidir, intrauterin ya da doğumdan hemen sonra ölümle sonuçlanır. Spina bifida ise vakaların 2/3' ünü oluşturur, parapleji, alt ekstremitelerde paraliz, mesane

ve barsak fonksiyon bozukluğuna yol açar; eşlik eden başka bir patolojik durum olmadıkça genellikle fatal değildir<sup>6,11</sup>.

Nöral tüp defektlerinin etyolojisi net olarak aydınlatılamamakla birlikte genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimiyle oluşan multifaktöriyel bir durum olduğu düşünülmektedir. İrlanda ve Çin'in bazı bölgelerinde hastalığın yüksek prevalansa sahip olması etyolojide genetiğin etkisini desteklemektedir. Hastalığın risk faktörleri arasında önceki nöral tüp defektli öyküsü, nöral tüp defektli partner, yakın akrabalarda nöral tüp defektli öyküsü, folik asit eksikliği, tip1 diabetes mellitus, valproik asit, aminopterin, talidomid ve karbamazepin kullanımı, obezite gibi medikal risk faktörleri ve pestisit, radyasyon, kurşun, anestezi ajan maruziyeti, maternal ateş ve sigara kullanımı gibi medikal olmayan risk faktörleri söz konusudur.<sup>9,15-17</sup>

### **Folat ve Gebelik**

Gebelikteki folat metabolizması ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda; gebelikte fetal ve uteroplasental büyüme ve gelişmeye bağlı olarak folat ihtiyacının arttığı bildirilmektedir. İntravenöz folik asit uygulaması yapılan gebelerin hızlı bir folik asit plazma klirensine sahip olduğu gösterilmiştir ve gebelerdeki artmış folat katabolizmasının ve üriner folat atılımının gebedeki artmış folat ihtiyacına katkıda bulunduğu düşünülmüştür<sup>5,18-20</sup>. Folik asit desteği almayan gebelerde dolaşımdaki folat seviyeleri düşük bulunmuştur ve bunun olası nedenleri olarak, fetal ve uteroplasental gelişime bağlı artmış katabolizma, kan hacmi artışına bağlı hemodilüsyon, azalmış folat absorpsiyonu, folat metabolizması üzerine gebelik hormonlarının etkisi ve folat alım eksikliği bildirilmektedir<sup>5,18,19,21</sup>. Transplasental folat geçişinin maternal plazma folat konsantrasyonu ile direkt ilişkili olduğu ve yeterli transplasental folat geçişi için maternal plazma folat konsantrasyonunun 7 nmol/L üzerinde olması gerektiği bildirilmiştir<sup>5,15,22</sup>. Organizmadaki folat düzeyi başlıca serum ve kırmızı küre folat seviyelerinin ölçümü ile değerlendirilir. Bunlardan serum folatı yakın zamandaki folat alımını yansıtırken, kırmızı küre folat seviyeleri ise uzun dönem doku deposunu gösterir. Yetersiz folat alımı öncelikle serum folat konsantrasyonunda, sonra ise kırmızı küre folat konsantrasyonunda azalmaya ve homosistein seviyelerinde artışa yol açar<sup>23</sup>. Serum folat düzeyinin 7-14 nmol/L ve kırmızı küre folat düzeyinin

320-360 nmol/L' nin üzerinde olmasının yeterli olduğu bildirilmiştir <sup>5,9</sup>.

### Folat ve NTD

İlk kez 1950-60'lı yıllarda gebelikte folat eksikliğinin megaloblastik anemi ve NTD'ye yol açtığı ve folik asit desteği ile gebelikte folat eksikliğinin önlenebileceği öne sürülmüştür. Smithells ve ark. 1976 yılında gebelikteki folik asit eksikliğinin NTD'ne neden olduğunu bildirmişlerdir <sup>24</sup>. Perikonsepsiyonel folik asit kullanımının NTD oluşumunu ve tekrarını azalttığı 1980-1990'larda gösterilebilmiş ve gebelikte folat eksikliği ve NTD arasındaki ilişki doğrulanabilmiştir. 1984 yılında Seller ve ark. önceki gebeliğinde NTD öyküsü olan gebelerde yaptıkları çalışmada prekonsepsiyonel folik asit kullanımı ile NTD rekürrensinde İrlanda'da 3,6 kat, İngiltere'de yaklaşık 2 kat azalma tespit etmişlerdir <sup>25</sup>. Maternal folik asit desteği ile NTD riskinde Mulinare ve ark. %60 <sup>26</sup>, Bower ve Stanley %75 <sup>27</sup>, Werler ve ark. %40 <sup>28</sup>, Shaw ve ark. %35 <sup>29</sup> ve Berry ve ark. %41 azalma <sup>30</sup> bildirmiştir. Mills ve ark. ise 1989 yılında yaptıkları bir çalışmada NTD riskinin azalmasında prekonsepsiyonel folik asit tedavisinin etkisini bulamamışlardır <sup>31</sup>. Medical Research Council (MRC) grubunun 1991'de sonuçlarını yayınladığı bir çalışmada, NTD'li gebelik öyküsü olan 593 kadına prekonsepsiyonel en az 1 ay önce ve ilk trimester boyunca 4 mg folik asit desteği verilirken, 602 kadına plasebo verilmiştir. Perikonsepsiyonel folik asit desteği alan grupta NTD rekürrensinde %72 azalma tespit edilmiştir <sup>32</sup>. Abramsky ve ark. İngiltere'de 1990'lı yılların başından beri perikonsepsiyonel artırılmış folik asit alımı ile NTD'de bir azalma görülemediğini belirtmişlerdir <sup>33</sup>. Kallen ve ark. 2002 yılında İsveç'deki tıbbi doğum kayıtlarından yararlanarak yaptıkları bir çalışmada perikonsepsiyonel folik asit desteğinin konjenital malformasyon hızı üzerine koruyucu bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir <sup>34</sup>. Czeizel ve ark. yaptıkları bir çalışmada perikonsepsiyonel 0,8 mg folik asit içeren multivitamin desteği alan kadınlarla destek almayan kadınları karşılaştırdıklarında; 1 NTD vakası çalışma grubunda görülürken 9 NTD vakası kontrol grubunda görülmüş (OR: 0,11). Folik asit içeren multivitaminlerin NTD üzerine olan koruyucu etkisi olduğu sonucuna varmışlardır. Ayrıca bu çalışmada folik asit içeren multivitamin desteğinin konjenital kardiovasküler anomalileri anlamlı olarak azalttığı ancak orofasiyal defektler üzerine koruyucu etkisinin olmadığı sonucuna varmışlardır <sup>35</sup>. Goh ve ark. 2006 yılında yaptıkları metaanalizde folik asit içeren multivitaminlerin NTD üzerine olan koruyucu etkisi vaka

kontrollü çalışmalarda (OR:0,67), randomize kontrollü ve kohort çalışmalarda (OR:0,52) gösterilmiştir. Ayrıca folik asit içeren multivitamin desteğinin konjenital ekstremite defektleri üzerine koruyucu etkisi olduğu, orofasiyal defektler ve üriner sistem defektleri üzerine etkili olmadığı belirtilmiştir <sup>36</sup>. Folik asitin NTD oluşumunu önlemedeki etki mekanizması net bilinmemekle birlikte, folik asit alımının artırılması ile dokulardaki folat konsantrasyonunun arttığı ve belki de nöral tüpün gelişimi ve kapanması ile ilgili bilinmeyen bir metabolik defektin üstesinden geldiği bildirilmiştir <sup>37</sup>. Folik asitin bazı anomalili fetusların abortusuna (terathanasia) neden olabileceği belirtilmiş ve folik asitin NTD'leri önleyici etkisi buna bağlanmıştır <sup>38</sup>. Botto ve ark. 10 ülkenin 13 milyondan fazla doğum kayıtlarını incelemişler ve 1988-1998 yılları arasında folik asit desteği ile NTD prevalansında belirgin bir azalma tespit etmemişlerdir <sup>5,39</sup>. Perikonsepsiyonel folik asit desteğini hükümet politikası olarak uygulayan ülkelerde NTD prevalansında % 17 azalma saptanırken, uygulamayan ülkelerde ise % 0,9 azalma saptanmıştır <sup>40</sup>.

Folik asitin NTD'leri ve bazı diğer konjenital anomalileri önleyici etkisinin gösterildiği çalışmalar ışığında çeşitli kurumlar üreme çağındaki kadınların ve gebelerin folik asit desteği almaları yönünde öneriler ileri sürmüşlerdir. 1970'de US Food and Nutrition Board, gebelerin 200-400 mcg/gün folik asit desteği alması gerektiği önerisinde bulunmuştur <sup>5,41</sup>. 1991 yılında MRC çalışmasının sonuçlarının yayınlanmasının ardından Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından NTD'li gebelik öyküsü olan yüksek riskli kadınların gebelik öncesinde ve ilk trimester boyunca 4 mg/gün folik asit kullanmaları gerektiği bildirilmiştir <sup>32,42</sup>. Ardından 1992 yılında CDC gebe kalma yeteneğine sahip tüm kadınların folattan zengin diyetle ek olarak 0,4 mg/gün folik asit kullanmaları gerektiği önerisinde bulunmuştur <sup>43</sup>. Bu önerileri ACOG'u da içeren birçok grup onaylamışlardır <sup>44</sup>. 1996 yılında US Preventive Services Task Force (USPSTF), gebelik planlayan kadınların ya da gebe kalma yeteneğine sahip tüm kadınların folik asit desteği almasını önermiştir <sup>45</sup>. 1998 yılında Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine, gebe kalma yeteneğine sahip tüm kadınların folattan zengin gıdalara ek olarak 0,4 mg/gün folik asit desteği ve/veya folik asitten zenginleştirilmiş (food fortification) diet almalarını önermiştir <sup>37</sup>. Üreme çağındaki kadınların az bir kısmının rutin folik asit desteği alması, hatta gebeliklerinde folik asit almalarına rağmen gebeliklerin %50'den fazlasının plansız olması, çoğu gebeliklerin

tanısının nöral tüp defektlerinin olduğu çok erken gebelik haftaları sonrası olması, planlı folik asit desteğinin kısmen etkisiz kalmasına sebep olmaktadır. Etkili bir perikonsepsiyonel folik asit desteği sağlanması amacıyla gıdaların folik asit ile zenginleştirilmesi (food fortification) fikri öne sürülmüştür. Amerika Birleşik Devletlerinde 1998 yılında tahılların folik asit ile zenginleştirilmesi zorunlu hale getirilmiştir (140 mcg/100 gr tahıl). Böylece standart bir diyet alan kadının günlük ek olarak 200 mcg folik asit desteği almış olduğu saptanmıştır<sup>6,44</sup>. Gıdaların folik asit ile zenginleştirilmesi ayrıca Brezilya, Kanada, İzlanda, Şili, Kosta Rika, Güney Afrika, Ürdün gibi birçok ülkede de uygulamaya girmiştir. Gıdaların folik asit ile zenginleştirilmesinin uygulandığı ülkelerde folik asit alımının ve kan folat düzeyinin belirgin bir şekilde arttığı saptanmıştır (46 - 48). Honein ve ark., ABD'de doğum kayıtlarından yararlanarak yaptıkları bir çalışmada gıdaların folik asit ile zenginleştirilmesi sonrasında, NTD prevalansında %19'luk bir azalma olduğunu belirlemişlerdir<sup>13</sup>. Yapılan bir çalışmada İzlanda ve Kanada'da gıdaların folik asit ile zenginleştirilmesi sonrası NTD insidansında %78 azalma saptanmıştır<sup>49</sup>. Pacheco ve ark., Brezilya'da gıdaların folik asit ile zenginleştirilmesi öncesinde ve sonrasındaki NTD prevalanslarını karşılaştırmak amacıyla yapmış oldukları bir çalışmada; gıdaların folik asit ile zenginleştirilmesi öncesinde, 2000-2004 yılları arasındaki NTD prevalansını 1000 canlı doğumda 0,72 olarak saptarken, zenginleştirme sonrası 2005-2006 yılları arasında NTD prevalansını 1000 canlı doğumda 0,51 olarak saptamışlardır ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır<sup>14</sup>. 2004 yılında Kim, yüksek dozlarda folik asit desteğinin kansere yol açan bir etkisinin olabileceğinin altını çizmiş ve gıdaların folik asit ile zenginleştirilmesinin uygulandığı toplumlarda bu uygulamanın uzun dönem sonuçlarının dikkatli bir şekilde izlenmesini önermiştir<sup>50</sup>.

Türkiye'deki NTD sıklığı ile ilgili yapılan çeşitli çalışmalar mevcuttur. İl bazında yapılan çeşitli çalışmalarda, NTD prevalansı 1000 canlı doğumda 3-5,8 olarak bulunmuştur. Tunçbilek ve ark.nın, 1999 yılında Türkiye genelinde yapmış olduğu bir çalışmada NTD prevalansı 1000 canlı doğumda 3 olarak saptanmıştır. Yine bu çalışmada, Kuzey ve Doğu Anadolu'da en yüksek, Batı Anadolu'da en düşük NTD sıklığı saptanmıştır. Maternal düşük eğitim düzeyi, ileri maternal yaş varlığında NTD riskinin daha yüksek olduğu bulunmuştur<sup>10</sup>. Öner ve ark. yaptıkları bir çalışmada Edirne'de adolesan kızlarda biyokimyasal folik asit düzeylerini incelemişlerdir. Bu

çalışmanın sonucunda incelenen adolesan kızların %37,6'sında folik asit düzeylerinin yeterli olduğu ( $\geq 6$  ng/ml), %46'sında sınırdaki olduğu (3-5,9 ng/ml) tespit edilmiş, adolesan kızların sadece %16,3'de ise folik asit düzeyleri yetersiz bulunmuştur (<3 ng/ml). Kırsal kesimde %20,1 oranında folik asit eksikliği saptanırken, bu oran kentsel kesimde % 14,7 olarak bulunmuştur. Düşük gelir düzeyine sahip grupta folik asit eksikliğinin daha yüksek oranda görüldüğü belirlenmiştir<sup>51</sup>. Aydın ve ark., yaptıkları bir çalışmada daha önceden NTD'li çocuk doğurma öyküsü olan 190 olguya 5 mg folik asit ve multivitamin preparatı en geç gebelikten 2 ay önce başlanmış ve en az gebeliğin ilk 2 ayı boyunca verilmiş. Kontrol grubu olarak ise NTD'li çocuk doğurma öyküsü olan gebelik öncesi folik asit ve multivitamin kullanma öyküsü olmayan 173 olgu belirlenmiş. Prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin tedavisi verilen 190 olguda NTD tekrarı görülmez iken kontrol grubunda %4 oranında (7 olgu) NTD tekrarı görülmüştür. Çalışma sonucunda yazarlar, NTD'li gebelik öyküsü olan kadınların takip eden gebeliklerinden en geç 8 hafta önce en az 5 mg folik asit kullanımına başlamaları ve folik asit kullanımını en erken 8. gebelik haftasına kadar devam ettirmeleri gerektiği önerisinde bulunmuşlardır<sup>17</sup>. Ülkemizde 2002 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yayınlanan bir kılavuzda, üreme çağındaki tüm kadınların prekonsepsiyonel dönemde ve gebeliklerinin ilk trimesteri boyunca günlük folik asit desteği almaları gerektiği belirtilmiştir<sup>52</sup>. Baykan ve ark.nın 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada, 1083 kadına folik asit ve NTD ile ilgili bilgi düzeyini ölçmek amaçlı sorular sorulmuş. Bu çalışmada kadınların %46,3'nün folik asit ile ilgili bilgi sahibi olduğu ancak daha azının folik asit ve NTD ilişkisi hakkında bilgi sahibi olduğu, ana bilgi kaynaklarının sağlık personeli ve medya olduğu, gebe olmayan kadınların ancak %3,5'nin günlük folik asit desteği aldığı, ileri yaş ve düşük eğitim seviyesi ile bilgi düzeyinin azaldığı bulunmuştur<sup>53</sup>.

Çeşitli gebelik komplikasyonları ile folik asit eksikliği arasında bağlantı olduğuna dair çalışmalar mevcut olsa da literatürde konu ile ilgili bir çelişki söz konusudur. Folik asit eksikliği ile ablasyo plasenta arasında 1960-1970 yıllarda yapılan bazı çalışmalarda ilişki gösterilmesine rağmen, daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar bunu doğrulamamıştır<sup>5</sup>. Folik asit ve preeklampsi ilişkisi hakkında son zamanlarda yapılan, 25 çalışmayı içeren bir meta-analizde hiperhomosisteineminin preeklampsi etyolojisinde yer aldığına dair kanıtların yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır<sup>5,54</sup>. Ray ve ark.

yaptıkları bir çalışmada Kanada'da gıdaların folik asit ile zenginleştirilmesi uygulaması sonrasında artmış folik asit alımının preeklampsi riski üzerine etkisi gösterilememiştir<sup>5,55</sup>. Folik asit eksikliği ve spontan abortuslar arasında ilişki olduğu ve folik asit desteği ile tekrarlayan abortların önlenebileceğine dair görüşler olmasına karşın pek çok çalışmada folik asit desteğinin spontan abort hızına etkisi olmadığı belirtilmiştir<sup>5,56-58</sup>. Yapılan çalışmalarda gıdaların folik asit ile zenginleştirilmesi sonrasında kromozomal anomalilerin prevalansında değişiklik saptanmamış<sup>5,59</sup>, perikonsepsiyonel multivitamin kullanımının otozomal trizomi riski üzerine etkisi bulunmamıştır<sup>5,60</sup>.

Karen ve Goh yapmış oldukları bir derlemede artmış folik asit alımı ile bazı kanserler arasındaki ilişkiyi ortaya koymuşlardır. Metaanaliz sonuçlarına göre artmış folik asit alımı ile meme kanseri riskinde azalma olduğu belirtilirken, postmenopozal hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber meme kanseri riskinde artış olabileceği, 5 mg/gün folik asit kullanımı ile meme kanserinin mortalitesinde artış olabileceği belirtilmiştir. Ayrıca folik asit kullanımı ile kolorektal kanser riski arasında ters bir ilişki olduğu ancak folik asit kullanımının potansiyel olarak kolorektal adenom riskini artırabileceği belirtilmiştir. Pankreas kanseri, seröz tip over kanseri riskinde folik asit alımı ile azalma olduğu, folik asit kullanımının baş-boyun kanserleri, ösefagus ve mide kanserlerine karşı koruyucu etkisinin olabileceği belirtilmiştir. Gıdaların folik asit ile zenginleştirilmesi sonrasında servikal karsinogenezis içeren hücrelerde DNA metilasyonu derecesi ya da paterni arasında ilişki kurulamamıştır<sup>61</sup>. Ayrıca yüksek folat düzeyleri ile yaşlı populasyonda kognitif fonksiyonlarda bozulma olabileceği ifade edilmiştir<sup>62</sup>. Olası vitamin B12 eksikliğine bağlı semptomlar folik asit kullanımı sırasında maskelenebilir, bazı hastalarda düşük dozlarda dahi folik asite bağlı idiosenkratik reaksiyon gelişebilir<sup>63</sup>.

Sonuçta; ülkemizde folik asit preparatlarının rutin kullanımının önerilmesinin, temel verilerde netlik olmaması dolayısı ile, doğru olmadığı, önceden NTD'li fetusa sahip anne adaylarında kan folik asit seviyelerine bakarak prekonsepsiyonel destek sağlanıp sağlanmaması kararının verilmesinin daha doğru olacağı, yiyeceklere folik asit ilave edilmiş ülkelerde de NTD sayılarında istatistiksel olarak anlamlı olmayan sonuçlar elde edildiği ve sağlam veriler elde edilinceye kadar eksiklik olan vakalarda destek sağlanması gerektiği bilinmelidir

## Kaynaklar

1. Eskes T. From anemia to spina bifida-the story of folic acid. A tribute to Professor Richard Smithells. *Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;90(2):119-23
2. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression and dementia. *BMJ* 2002;324(7352):1512-5
3. Ford ES, Byers TE, Giles WH. Serum folate and chronic disease risk: findings from a cohort of United States adults. *Int J Epidemiol* 1998;27(4):592-8
4. Wagner C. Biochemical role of folate in cellular metabolism. In: Bailey LB, ed. *Folate in health and disease*. New York, NY: Marcel Dekker, 1995:23-42
5. Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. *Am J Clin Nutr* 2006;83(5):993-1016
6. Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1):285-8
7. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993;270(22):2693-8
8. Butterworth CE Jr, Baugh CM, Krumdieck CL. A study of folate absorption in man utilizing carbon-14-labeled polyglutamate synthesized by the solid phase method. *J Clin Invest* 1969;48(6):1131-42
9. Krishnaswamy K, Nair KM. Importance of folate in human nutrition. *Br J Nutr* 2001;85(2):115-24
10. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikışıoğlu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. *Turk J Pediatr* 1999;41(3):299-305
11. Boyles AB, Billups AV, Deak KL, Siegel DG, Mehlretter L, Slifer SH, et al. Neural tube defect and folate pathway genes: family-based association tests of gene-gene and gene-environment interactions. *Environ Health Perspect* 2006;114(10):1547-52
12. Green-Raleigh K, Carter H, Mulinare J, Prue C, Petrini J. Trends in folic acid awareness and behavior in the United States: The Gallup Organization for the March of Dimes Foundation Surveys, 1995-2005. *Matern Child Health J* 2006;10(5):177-82
13. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001;285(23):2981-6
14. Pacheco SS, Braga C, Souza AI, Figueiroa JN. Effects of folic acid fortification on the prevalence of neural tube defects. *Rev Saude Publica* 2009;43(4):565-71
15. McLone DG. The etiology of neural tube defects: the role of folic acid. *Child Nerv Syst* 2003;19(7-8):537-9
16. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol* 2010;39(1):i110-21
17. Aydın K, Çağdaş A, Kayserili H, Kuseyri F, Tükel T, Eriş H, Apak MY. Prekonsepsiyonel folik asit ve multivitamin

- tedavisinin nonsendromik nöral tüp defektlerinin yineleme riski üzerine etkisi. *T Klin J Gynecol Obst* 1999;9(3):183-9
18. McPartlin J, Halligan A, Scott JM, Darling M, Weir DG. Accelerated folate breakdown in pregnancy. *Lancet* 1993;341(8838):148-9
  19. Caudill MA, Gregory JF III, Hutson AD, Bailey LB. Folate catabolism in pregnant and nonpregnant women with controlled folate intakes. *J Nutr* 1998;128(2):204-8
  20. Gregory JF III, Caudill MA, Opalko J, Bailey LB. 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* 2001;131(7):1928-37
  21. Bruinse HW, van den Berg H. Changes of some vitamin levels during and after normal pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;61(1):31-7b
  22. Baker H, Frank O, Deangelis B, Feingold S, Kamintzky HA. Role of placenta in maternal-fetal vitamin transfer in humans. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141(7):792-6
  23. Eichner ER, Pierce HI, Hillman RS. Folate balance in dietary-induced megaloblastic anemia. *N Engl J Med* 1971;284(17):933-8
  24. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. *Arch Dis Childh* 1976;51:944-50
  25. Seller MJ, Nevin C. Periconceptional vitamin supplementation and the prevention of neural tube defects in South-East England and Northern Ireland. *J Med Genet* 1984;21(5):325-30
  26. Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ. Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988;260(21):3141-5
  27. Bower C, Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural-tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Med J Aust* 1989;150(11):613-9
  28. Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA. Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *JAMA* 1993;269(10):1257-61
  29. Shaw GM, Schaffer D, Verlie EM, Morland K, Harris JA. Periconceptional vitamin use, dietary folate and the occurrence of neural tube defects. *Epidemiology* 1995;6(3):219-26
  30. Berry RJ, Li Z, Erickson DJ, Li S, Moare CA, Wang H et al. Prevention of neural tube defects with folic acid in China. China-U.S Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999;341(20):1485-90
  31. Mills JL, Rhoadas GG, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Lassman MR, Walden ME et al. The absence as a relation between the periconceptional use of vitamins and neural tube defects. National Institute of Child Health and Human Development Neural Tube Defects Study Group. *N Engl J Med* 1989;321(7):430
  32. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338(8760):131-7
  33. Abramsky L, Botting B, Chapple J, Stone D. Has advice on periconceptional folate supplementation reduced neural tube defects? *Lancet* 1999;354(9183):998-9
  34. Kallen BA, Olausson PO. Use of folic acid and delivery outcome: a prospective registry study. *Reprod Toxicol* 2002;16(4):327-32
  35. Czeizel AE, Dobo M, Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70(11):853-61
  36. Goh YI, Bollano E, Einarson TR, Koren G. Prenatal multivitamin supplementation and rates of congenital anomalies: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28(8):680-9
  37. National Academy of Sciences (1998) Dietary references intakes: thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. A report of the Standing Committee on the Scientific evaluation of dietary reference intakes and its panel on folate, other B-vitamins and choline and sub-committee on upper reference levels in nutrients, pp. 196-305. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press
  38. Hook EB, Czeizel AE. Can terathanasia explain the protective effect of folic acid supplementation on birth defects? *Lancet* 1997;350():513-5
  39. Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, et al. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ* 2005;330(7491):571
  40. Busby A, Abramsky L, Dolk H, Armstrong B; Eurocat Folic Acid Working Group. Preventing neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ* 2005;330(7491):574-5
  41. Food and Nutrition Board, National Research Council. Maternal nutrition and the course of pregnancy. Washington DC: National Academy of Sciences 1970
  42. Center for Disease Control. Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects-1983-1991. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1991;40(30):513-6
  43. Center for Disease Control. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of case of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;41(14):1-7
  44. Cheischer N; ACOG practice bulletin. Neural tube defects. Number 44, July 2003 *Int J Obstet Gynaecol* 2003;83(1):123-33
  45. Wolff T, Witkop CT, Miller T, Shamsuzzoha BS. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defect: An update of the evidence for the US Preventive Services Task Force. *Ann Inter Med* 2009;150(9):632-9

46. Ray JG. Folic acid food fortification in Canada. *Nutr Rev* 2004;62():35-9
47. Hertrampf E, Cortes F. Folic acid fortification of wheat flour: Chile. *Nutr Rev* 2004;62():44-8
48. Choumenkovitch SF, Selhub J, Wilson PWF, Rader JL, Rosenberg IH, Jacques PF. Folic acid intake from fortification in United States exceeds predictions. *J Nutr* 2002;132():2792-8
49. Liu S, West R, Randell E, Longerich L, O'Connor KS, Scott H, et al. A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. *BMC Pregnancy Childbirth* 2004;4(1):20
50. Kim YI. Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? *Am J Clin Nutr* 2004;80(5):1123-8
51. Öner N, Vatansever Ü, Karasalihoğlu S, Ekuklu G, Çeltik C, Biner B. The prevalence of folic acid deficiency among adolescent girls living in Edirne, Turkey. *J Adolesc Health* 2006;38(5):599-606
52. Tunçbilek E, Temel E, Özalp İ, Teziç T, Köse R, Üstündağ M, Haznedaroğlu D, Kaptan H (2002) Genetic diseases. Handbook for health personel. TC Ministry of Health General Directory of Health Project, T.R. Ministry of Health General Directorate of Mother and Child Health and Family Planning, Ankara
53. Baykan Z, Öztürk A, Poyrazoğlu S, Gün İ. Awareness, knowledge, and use of folic acid among women: a study from Turkey. *Arch Gynecol Obstet* 2010 DOI 10.1007/s00404-010-1547-5
54. Mignini LE, Latthe PM, Villar J, Kilby MD, Carroli G, Khan KS. Mapping the theories of preeclampsia: the role of homocysteine. *Obstet Gynecol* 2005;105(2):411-25
55. Ray JG, Mamdani MM. Association between folic acid food fortification and hypertension or preeclampsia in pregnancy. *Arch Intern Med* 2002;162(15):1776-7
56. Martin RH, Harper TA, Kelso W. Serum-folic acid in recurrent abortions. *Lancet* 1965;1(7387):670-2
57. Gindler J, Li Z, Berry RJ, et al. Folic acid supplements during pregnancy and risk of miscarriage. *Lancet* 2001;358(9284):796-800
58. Czeizel AE, Dudas I, Metneki J. Pregnancy outcomes in a randomised controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation. Final report. *Arch Gynecol Obstet* 1994;255(3):131-9
59. Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Cole DEC, Wyatt PR. Prevalence of trisomy 21 following folic acid food fortification. *Am J Med Genet* 2003;120A(3):309-13
60. Botto LD, Mulinare J, Yang Q, Liu Y, Erickson JD. Autosomal trisomy and maternal use of multivitamin supplements. *Am J Med Genet* 2004;125A(2):113-6
61. Koren G, Goh I. Increasing folate supplementation for selected groups of Canadian women. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29(12):992-6
62. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folates and vitamin B12 status in relation to anemia, macrocytosis and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 2007;85(1):193-200
63. Eichholzer M, Tonz O, Zimmermann R. Folic acid: a public-health challenge. *Lancet* 2006;367(9519):1352-61

**Yazışma Adresi / Correspondence:**

Prof Dr Ayse Filiz Avsar,  
Yıldırım Beyazıt Univ. Tıp Fak.  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı  
**e-posta:** afy60@hotmail.com