

GEBELERDE FOLİK ASİT DÜZEYLERİ

FOLIC ACID LEVEL IN PREGNANCY

Dr. Mine Öztürk, Dr.Cengiz Demir, Dr. İmdat Dilek

ARAŞTIRMA

ÖZET

Amaç: Van yöresinde yaşayan gebelerde folik asit düzeylerini ölçerek folik asit eksikliği oranını belirlemek.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışmaya 700 gebe alındı. Folik asit düzeyinin 3 ng/ml'nin altında olması eksiklik olarak kabul edildi. Olgular yaş, gebelik sayısı, hematinik ilaç kullanımı ve trimesterlere göre gruplanarak folik asit düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Olguların tümünde folik asit ortalaması 5.99 ± 4.01 ng/ml iken, bu değer 1, 2 ve 3. trimesterlerde sırasıyla 6.28 ± 3.62 , 6.01 ± 4.10 ve 5.77 ± 4.21 ng/ml idi. Olguların tümünde folik asit eksikliği oranı %17.57 iken, bu oran 1, 2 ve 3. trimesterlerde sırasıyla %11, %20 ve %20.9 olarak belirlendi. Gebelik sayısı 1-3, 4-6 ve 7 ve daha fazla olan gruplarda folik asit düzeyleri ve eksiklik oranları sırasıyla 6.61 ± 4.54 ng/ml ev %12.53, 5.2 ± 2.96 ng/ml ve %24.64 ve 5.08 ± 3.1 ng/ml ve %23.33 olarak bulundu. Ortalama folik asit düzeyi 15-24, 25-34 ve >35 yaş gruplarında sırasıyla, 5.97 ± 3.5 , 6.05 ± 4.13 ve 5.07 ± 2.66 ng/ml idi.

Sonuç: Van yöresinde yaşayan gebelerde folik asit eksikliği oranının oldukça yüksek olduğu; replasman tedavisi almayan, 35 yaşın üzerinde gebeliği olan, gebelik sayısı üçten fazla olan ve gebeliğin son iki trimesterinde eksiklik oranının daha da yükseldiği görüldü.

Anahtar kelimeler: Gebelik, folik asit düzeyi, folik asit eksikliği

GİRİŞ

Gebelikte fizyolojik nedenlerin dışında anemi sıklıkla demir eksikliğine bağlı olmaktadır. Demir eksikliği dışında gebelerde anemiye yol açan diğer en sık neden folat eksikliğidir. Gebelikte fetüs, plasenta, uterin hipertrofi ve annenin artmış eritrosit kitlesinin ihtiyacını karşılamak üzere folat ihtiyacı artar. Maternal eksiklik karşısında plasenta fetüse folatı aktif olarak transport eder. Plazma folatı, gebelik ilerle-

İletişim:

Dr. İmdat Dilek

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Hematoloji Kliniği

GSM: 05355878727,

e-mail: imdilek@hotmail.com

RESEARCH

ABSTRACT

Aim: Folate deficiency ratio in pregnant women residing in Van region was investigated by measurement of serum folic acid levels.

Patients and Methods: The study included 700 pregnant women. Diagnosis of folate deficiency was made with folate levels below 3 ng/ml. Association of age, number of gestation, use of folate supplementation were compared with folate deficiency rates.

Results: Mean folate level was 5.99 ± 4.01 ng/ml (0.5-24 ng/ml) in whole study population. Folate deficiency was diagnosed in 17.57% of the pregnant women. Folate levels in 1st, 2nd and 3rd trimesters were 6.28 ± 3.62 ng/ml, 6.01 ± 4.1 ng/ml and 5.77 ± 4.21 ng/ml respectively. Rates of folate deficiency were 11%, 20% and 20.9% in the advancing trimesters. When folic acid levels of the whole group were compared according to number of pregnancies, significant differences were observed between these having 1 to 3 pregnancies (6.61 ± 4.54 ng/ml) and 4 to 6 pregnancies (5.2 ± 2.96 ng/ml) and between 1 to 3 pregnancies and 7 or more pregnancies (5.08 ± 3.1 ng/ml), ($p < 0.001$). Rate of folic acid deficiency was 12.53% in women with 1-3 pregnancies, 24.64% in these having 4 to 6 pregnancies and 23.33% in these having 7 or more pregnancies. Mean folic acid level was 5.97 ± 3.5 in 15-24 ages, 6.05 ± 4.13 in 25-34 ages and 5.07 ± 2.66 in older than 35 years; the levels significantly decrease after the age of 35 ($p < 0.05$).

Conclusion: The folic acid deficiency is quite prevalent in pregnant women living in Van region. It was even higher in patients not taking folate replacement, older than 35, having more than 3 pregnancies and last 2 trimester.

Key words: Pregnancy, folic acid level, folic acid deficiency

dikçe düşer. Termde normal değer in yaklaşık yarısına iner. Ayrıca renal klirensteki artış, annenin hematinik kaynakları için büyük bir yüküdür (1-4).

Diyetle alınan folat eksikliğine bağlı megaloblastik anemi gebe kadınlarda oldukça sık olarak görülür. Çoğul gebeliklerde bu oran belirgin olarak artmaktadır (1-4). Hematolojik bulguların yanı sıra folat eksikliği nöral tüp defektlerinin ortaya çıkmasında predispozan bir faktördür. Çalışma-

Tablo 1. Gebelerin Yaş ve Trimesterlerine Göre Ortalama Folik Asit ve Folik Asit Eksikliği Oranları

Grup	Yaş Ortalaması	Gebe Sayısı-(%)	Folik Asit Düzeyi (ng/ml)	Folik Asit Eksikliği oranı n (%)
1. Trimester	27,6±6,3	207-(29,5)	6,28±3,62	23 (11)
2. Trimester	26,7±5,9	197-(28,1)	6,01±4,1	40 (20)
3. Trimester	27±5,9	296-(42,2)	5,77±4,21	62 (20,9)
Tüm Grup	27,1±6,03	700- (100)	5,99±4,01	125 (17,3)

lar, annenin konsepsiyondan önce başlayarak gebeliğin ilk 3 ayında kullanacağı günde 0.4 mg folik asit ile nöral tüp defektlerinin %70 oranında önlenebileceğini göstermektedir (5,6). Folik asit eksikliğinde nöral tüp defektleri dışında, damak yarığı gibi orta hat defektleri, Down sendromu, tekrarlayan düşükler ve preeklampsi görülebilir (7-10). Bu çalışmada, Van yöresinde yaşayan değişik yaş gruplarındaki gebelerde folat düzeylerinin ölçümü amaçlandı.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya, Van'da yataklı sağlık kurumlarına müracaat eden ve merkezde bulunan on sağlık ocağında gebe takip fişleri ile belirlenen farklı trimesterlerde bulunan 700 gebe kadın alındı. Gebelerin yaşı, kaçınıcı gebeliği olduğu, hematik ilaç kullanımı (folik asit, demir, vitamin preparatı gibi) ve kaçınıcı trimesterde olduğu kaydedildi. Gebeler gebelik sayısına göre gruplandı. Gebelik sayısı 1-3 olanlar grup I, gebelik sayısı 4-6 olanlar grup II ve gebelik sayısı 7 veya daha fazla olanlar grup II-I olarak kabul edildi. Yaşa göre, 15-24, 25-34 ve >35 olmak üzere üç gruba, gebelik ayına göre 1-3. ayda olanlar 1. trimester; 4-6. ayda olanlar 2. trimester; 7-9. ayda olanlar 3. trimester olmak üzere üç gruba ayrıldılar. Ayrıca, folik asit tedavisi alan ve almayan olmak üzere de iki gruba ayrıldı.

Gebe kadınlardan aç karnına alınan kan örnekleri 5000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Alınan serumlar çalışma yapılana kadar -20 °C'de derin dondurucuda etiketlenerek saklandı. Folik asit ölçümleri Kemilüminessens yöntemi ile (BIO DPC firmasının İmmunite 2000 cihazı, USA ve İmmunite marka ticari kiti, USA) yapıldı. Folik asit düzeyi <3 ng/ml olanlar folik asit eksikliği olarak kabul edildi.

Gruplara One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi uygulandı; p<0.05 bulunduğu için grupların normal dağılım göstermediği sonucuna varıldı. Bu nedenle grup sayıları iki-

den fazla, denek örneklemeleri birbirinden bağımsız olduğu için Kruskal-Wallis varyans analizi ile karşılaştırma yapıldı. p<0.05 bulunan değişkenler için gruplar arasındaki farklılığın kaynağını araştırmak amacıyla Mann-Whitney U istatistik analizi yapıldı. p<0.05 anlamlı kabul edildi. Veriler ortalama ±standart sapma şeklinde ifade edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 700 gebenin yaş ortalaması 27.1 (yaş aralığı 15-50) idi. Gebelerin 207'si (%29.5) 1. trimesterde, 197'si (%28.1) 2. trimesterde ve 296'sı (%42.2) 3. trimesterde idi. Gebelerin yaş ortalaması 1. trimesterde 27.6±6.3, 2. trimesterde 26.7±5.9 ve 3. trimesterde 27.09±5.91 idi. Tüm gebelerin ortalama folik asit düzeyi 5.99 ± 4.01 ng/ml ve folik asit eksikliği oranı %17.57 idi. Ortalama folik asit düzeyi 1. trimesterde 6.28±3.62 ng/ml, 2. trimesterde 6.01±4.1 ng/ml ve 3. trimesterde ise 5.77±4.21 ng/ml bulundu. 1. trimesterde %11 (23/207), 2. trimesterde %20 (40/197) ve 3. trimesterde %20.9 (62/296) oranında folik asit eksikliği bulundu. Gebelerin folik asit düzeylerinin trimester ilerledikçe anlamlı olarak düştüğü görüldü (p<0.01,Tablo 1). Tüm grubun yaş, gebelik sayısı, gebelik ayı ve folik asit ortalamaları ile ilgili veriler (Tablo 2) de verilmiştir.

Yaşlarına göre; 1. Grupta 254 (%36.28), 2. Grupta 347 (%49.57) ve 3.Grupta 99 (%14.14) gebe olgu bulunmaktaydı. Bu grupların ortalama folik asit düzeyleri sırasıyla: 5.97±3.5, 6.05±4.13 ve 5.07±2.66 ng/ml idi. Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında Grup 1 ve 2'de folik asit düzeyleri birbirine yakınken (p>0.05), grup 3'de folik asit düzeyi grup 1 ve 2'den anlamlı olarak düşüktü (p<0.05,Tablo 3).

Tüm olgularda ortalama gebelik sayısı 3.61±2.39 idi. Gebelik sayısına göre 1. grupta 399 (%57) olgu, 2. grupta 211 (%30.1) olgu ve 3.grupta ise 90 (%12.8) olgu vardı. Bu grupların folik asit ortalamaları sırası ile 6.61±4.54, 5.2±2.96 ve 5.08±3.1 ng/ml idi. Gruplar folik asit düzeyleri

Tablo 2. Tüm Grubun Yaş, Gebelik Sayısı, Gebelik Ayı ve Folik Asit Ortalamaları

Değişkenler	Yaş	Gebelik sayısı	Gebelik Ayı	Folik asit(ng/ml)
Ortalama	27,15	3,61	5,5	5,99
Standart Hata	0,22	0,09	0,10	0,15
Standart Sapma	6,03	2,39	2,69	4,01
Minimum	15	1	1	0,5
Maximum	50	12	9	24,00

Tablo 3. Gebelik Yaşına Göre Ortalama Folik Asit Düzeyleri

Grup	Yaş Aralığı	n (%)	Folik asit düzeyi (ng/ml)	Folik asit eksikliği oranı n(%)
Grup 1	15-24	254 (36,28)	5,97±3,5	34 (13,38)
Grup 2	25-34	347 (49,5)	6,05±4,13	63 (18,15)
Grup 3	>35	99 (14,1)	5,07±2,66	26 (26,26)

Tablo 4- Gebelik Sayısına Göre Gruplar ve Ortalama Folik Asit Düzeyleri

Grup	Gebelik Sayısı	n-(%)	Folik asit düzeyi (ng/ml)	Folik asit eksikliği oranı n(%)
Grup 1	1-3	399-(57)	6,61±4,54	50(12,53)
Grup 2	4-6	211-(30,1)	5,2±2,96	52(24,64)
Grup 3	7 ve ↑	90-(12,8)	5,08±3,1	21(23,33)

açısından karşılaştırıldığında grup 2 ve 3'deki gebelerde folik asit düzeyleri grup 1'deki gebelerden anlamlı olarak düşüktü ($p<0.001$). Gebelik sayısı dörtten fazla olanlarda folik asit düzeylerinin anlamlı olarak düştüğü görüldü ($p<0.05$, Tablo 4).

Gebelerin 90'ı (%12.8) hematolitik replasman tedavisi almakta, 610'u ise (%87.2) tedavi almamaktaydı. Ortalama folik asit düzeyi hematolitik replasman tedavisi almayanlarda alanlara göre (5.27 ± 3.11 vs 7.92 ± 5.32 ng/ml) anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$).

TARTIŞMA

Folat iki önemli biyolojik role sahiptir. İlk olarak vitamin B₁₂ ile beraber DNA ve RNA'nın biosentezinde rol oynar. Folik asit vücutta bir koenzim olan tetrahidrofolata metabolize olur ve pürin-primidinlerin sentezinde kullanılır. İkinci olarak folik asit epitelyal hücre bütünlüğünün sürdürülmesi ve normal eritropozde rol alır (11). Çalışmalar gebelerdeki demir eksikliği anemisinin tedavisine folat eklenmesinin aneminin düzelmesine olumlu katkı yaptığını göstermiştir (12,13). Özellikle derin anemi durumunda bu düzelmenin daha belirgin olduğu vurgulanmıştır.

Gebelikte fetus, plasenta, uterin hipertrofi ve annenin eritrosit ihtiyacını karşılamak üzere folat ihtiyacı artar ve günlük gereksinim 400 mg'a yükselir. Depo edilmiş folik asit miktarı organizmanın ihtiyacını yaklaşık 4-5 ay süre ile sağlayabilmektedir. Bu nedenle folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi, daha çok son trimesterde görülür (14). Çalışmamızda gebelik sürecinin ilerlemesiyle birlikte serum folat değerlerinin düştüğü ve birinci trimester ile karşılaştırıldığında son iki trimesterde olan gebelerde folat eksikliği oranının daha yüksek olduğu görüldü.

FDA tarafından yiyecek maddelerine folik asit eklenmesini tavsiye edilmekle birlikte bir çok ülkede olduğu gibi ülkemizde de bu katkılar yoktur. Günlük tavsiye edilen folat değerine ulaşmak için vitamin ilavesine gereksinim vardır (5,6). Çalışmamızda da daha önce folik asit desteği alan

grupta folat düzeyleri anlamlı düzeyde yüksekti. Bu da tüm gebelik sürecindeki kadınlara folik asit desteğinin sağlanması gerektiği görüşünü desteklemektedir.

Doğurganlık çağındaki kadınların folik asitle ilgili bilgi sahibi olma oranlarının %46 ile %85 arasında değiştiği ve bu popülasyondaki kadınlarda folik asit kullanım oranlarının %20 ile %68 arasında olduğu bildirilmektedir (15-17). Yetersiz diyet alan veya vitamin desteği yapılmayan kadınların yarısından çoğunda folat eksikliği görülebileceği bildirilmektedir (18). Amerika'da doğurganlık çağındaki kadınların %30'unun düzenli bir şekilde folik asit takviyesi aldığı bildirilmektedir (19). Çalışmamızdaki 700 gebede folik asit ya da diğer hematolitiklerden birini alma oranı %12.8 bulunmakla birlikte bunun düzenli olmadığı anlaşıldı.

Çalışmamızda da görüldüğü üzere gebelik sayısı arttıkça folat eksikliği oranları da artmaktadır (1). İngiltere'de gebelerde folik asit eksikliği insidansının %0.2-5 arasında olduğu bildirilmektedir (1). Çalışmamızda ise tüm gebelerde folik asit eksikliği oranı %17.57 olarak tespit edildi. Bölgeimizdeki gebelerde folik asit eksikliği oranının yüksek çıkması diyetle yetersiz alım ve doğum sıklığı ile açıklanabilir. Vanden Broek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 150 anemik gebe kadının folat eksikliği prevalansı %34 olarak bulunmuştur (20). Bu çalışma spesifik bir grupta folik asit değerlerini ele almıştır. Çalışmamızda ele aldığımız gebeler bu şekilde özel alt gruplara ayrılmamıştır.

Çalışmamızda ortalama serum folat düzeyi 5.9 ng/ml olarak belirlendi. Çalışmalara bakıldığında gebelerde ortalama serum folat düzeylerinin farklı aralıklarda bildirildiği görülmektedir. Çalışmamıza yakın olan değerler (5.6 ng/ml) bildirildiği gibi, daha yüksek değerler de (17 ng/ml) bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (21,22).

Sonuç olarak, bu çalışma Van yöresinde yaşayan gebelerde folat eksiklik oranının yüksek olduğunu göstermiştir. Replasman tedavisi almayan, gebelik yaşı 35 üzerinde olan, gebelik sayısı üçten fazla olan ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde folik asit eksikliği oranı daha da artmaktadır.

KAYNAKLAR

1. DK James, PJ Steer CP Weiner, B Gonik. High risk pregnancy management options. 2nd (ed). Published by WB Saunders;1999. p. 729,734-36.
2. NJ Wald, MR law, JK Morris, DS Wald. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001;358:2069-73.
3. Centers for Disease Control and Prevention; Economic costs of birth defects and cerebral palsy. US. 1992. *MMWR* 44. 1995:694-9.
4. Felkner M, Suarez L, Hendrichs K Gunter EW. Blood folate levels on the Texas-Meksiko border. *Tex Med* 2002;98:58-60.
5. American Academy of Pediatrics, Policy statement. Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics* 1993;92:493-4.
6. Friel JK, Frecker M, Frase FC. Nutritional patterns of mothers of children with neural tube defects in Newfoundland. *Am J Med Genet* 1995;55:195-9.
7. Patterson D. Folate metabolism and the risk of Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract* 2008;12:93-7.
8. James SJ. Maternal metabolic phenotype and risk of Down syndrome. *Am J Med Gen* 2004;127A:1-4.
9. Hall JG. Re: Down syndrome and folic acid deficiency. *Am J Med Genet A* 2004;131A:327.
10. Canfield MA, Collins JS, Botto LD, et al. For the National Birth Defects Prevention Network. Changes in the birth prevalence of selected birth defects after grain fortification with folic acid in the United States: findings from a multi-state population-based study. *Birth Defects Research (Part A)* 2005;73:679-689.
11. Gleicher N, Buttino L. Principles & Practice Of Medical Therapy in Pregnancy. 3rd (Ed). Mc Graw-Hill Medical Publishing 1998. p. 313-14,1159-60.
12. Zavaleta N, Caulfield LE, Garcia T, Changes in iron status during pregnancy in peruvian women receiving prenatal iron and folic acid supplements with or without zinc- Instituto de Investigation Nutricional, Lima, Peru, *Am J Clin Nutr* 2000;71:956-61.
13. Juarez-Vazquez J, Bonizzoni E, Scotti A, Iron plus folate is more effective than iron alone the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy: a randomised, double blind clinical trial, Dr Daro Fernandez Hospital, Mexico, *BJOG* 2002;109:1009-14.
14. Ali R. Megaloblastik ve diğer makrositik anemiler. In: Dolar E. İç Hastalıkları, Nobel&Güneş Tıp Kitabevi. Bursa, 2005. p. 559-64.
15. Abdulrazzaq YM, Al-Gazali LI, Bener A, et al. Folic acid awareness and intake survey in the United Arab Emirates. *Reprod Toxicol* 2003;17:171-6.
16. CDC. Use of dietary supplements containing folic acid among women of childbearing age-United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005;54:955-8.
17. Coll O, Pisa S, Palacio M, Quinto L, Cararach V. Awareness of the use of folic acid to prevent neural tube defects in a Mediterranean area. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:173-7.
18. Doyle W, Srivastava A, Crawford MA, Bhtlti R, Brooke Z, Casteloe K. Inter-pregnancy folat and iron status of women in an inner-city population. Institute of Brain Chemistry human Nutrition, University of North London, London N7 8DB, UK. *Br J Nutr* 2001;86:81-7.
19. Cuskly GJ, McNutty H, Scot JM. Effect of increasing dietary folate on red cell folate: implication for prevention of neural tube defects. *Lancet* 1996;347:657-9.
20. Van den Broek NR, Letsky EA. Etiology of anemia in pregnancy in south Malawi. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:247-56.
21. McMullin MF, Young PB, Bailie KE, Savage GA, Lappin TR, White R. Homocysteine and methylmalonic acid as indicators of folate and vitamin B12 deficiency in pregnancy. *Clin Lab Haematol* 2001;23:161-5.
22. Kaplan JS, Iqbal S, England BG, Zawacki CM, Herman WH. Is pregnancy in diabetic women associated with folate deficiency? *Diabetes Care* 1999;22:1017-21.