

Proteine Bağlı Olmayan Folat Düzeylerinin Anne Sütünde İncelenmesi

Evaluation of Unbound Folate Levels in Breast Milk

Fatih Yeşildal*

Esin Koç**

Taner Özgürtaş***

* İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul, Türkiye

** Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatri Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

*** Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Ana Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

Başvuru Tarihi: 17 Kasım 2019

Kabul Tarihi: 23 Ocak 2020

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, preterm ve term doğan bebeklerin anne sütündeki folat bağlayıcı proteine (FBP) bağlı olmayan serbest haldeki folat miktarının farklı olup olmadığını ve laktasyonun ilk 28 günündeki seyrini incelemektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 9 tanesi term, 8 tanesi geç preterm ve 9 tanesi preterm doğum yapan olmak üzere toplam 26 anne dahil edildi. Annelerden kolostrum (3. gün sütü), geçiş sütü (7. gün sütü) ve olgun süt (28. gün sütü) numuneleri toplandı. Numunelerden Siemens ADVIA Centaur XP (Tarrytown, New York, ABD) otoanalizörü kullanılarak kemilüminesan teknikle folat seviyeleri ölçüldü. FBP ile ilgili olarak analiz öncesinde ayrı bir işlem yapılmadı ve yalnızca FBP'ye bağlı olmayan folat miktarı analiz edildi.

Bulgular: Her doğum grubunda 3, 7 ve 28. günlerdeki anne sütlerinde FBP'ye bağlı olmayan folat seviyelerinin anlamlı olarak farklı olduğu ($p<0.001$) ve kolostrumda olgun süte göre anlamlı olarak daha düşük olduğu ($p<0.001$) saptandı. Preterm, geç preterm ve term grupları arasında sadece 28. gün toplanan sütler arasında anlamlı fark bulundu ($p=0.033$) ve anne sütündeki FBP'ye bağlı olmayan folat seviyesi preterm grupta term gruba göre anlamlı olarak ($p=0.039$) daha yüksekti.

Sonuç: Anne sütünde FBP'ye bağlı olmayan folat konsantrasyonları, FBP'nin seyrine ters yönlü olarak, kolostrumda en düşük seviyededir ve laktasyon sürecinde zamanla artarak olgun sütte en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Preterm ve term grupları arasında 3. ve 7. gün süt örneklerinde FBP'ye bağlı olmayan folat konsantrasyonları arasında anlamlı fark olmaması nedeniyle; annede ve bebekte folat metabolizmasına ilişkin başka bir bozukluk olmadığı sürece, preterm doğan bebeklere laktasyon döneminde kolostrum ve geçiş sütünün yeterli olacağı, olgun süttten itibaren takviye gerekebileceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: anne sütü; folat; folik asit; 5-metil tetrahidrofolat; preterm doğum

Fatih Yeşildal:	https://orcid.org/0000-0002-8738-5964
Esin Koç:	https://orcid.org/0000-0003-3898-9857
Taner Özgürtaş:	https://orcid.org/0000-0003-1110-6671

Yazışma adresi: Fatih Yeşildal
İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi
Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul
e-posta: fyesildal@yahoo.com

ABSTRACT

Aim: The aim of this study was to investigate whether there is a difference in the amount of free folate that is unbound to the folate binding protein (FBP) in breast milk of preterm and term delivery groups, and the course of lactation in the first 28 days.

Materials and Methods: A total of 26 mothers were included in the study, 9 gave term, 8 gave late preterm and 9 gave preterm delivery. Colostrum (3rd day milk), transition milk (7th day milk) and mature milk (28th day milk) samples were collected from mothers. Folate levels were measured by chemiluminescent technique using Siemens ADVIA Centaur XP (Tarrytown, New York, USA) autoanalyser. No separate procedure was performed regarding FBP before the analysis and only the amount of folate unbound to the FBP was analyzed.

Results: In each delivery group, the folate levels unbound to the FBP were significantly different ($p<0.001$) and significantly lower in colostrum than in mature milk ($p<0.001$). There was a significant difference between preterm, late preterm and term delivery groups only on the 28th day ($p=0.033$); and the folate levels unbound to the FBP in breast milk samples of preterm delivery group was significantly higher than the term delivery group ($p=0.039$).

Conclusion: Folate concentrations unbound to the FBP in breast milk are at the lowest level in colostrum, contrary to the course of FBP, and increase over time during lactation to reach the highest level in mature milk. Since there was no significant difference between the preterm and term delivery groups considering the folate levels unbound to FBP in 3rd and 7th day milk samples; colostrum and transition milk would be sufficient alone for feeding of preterm delivery infants during lactation period, unless there is another problem in folate metabolism of mother or infant, and fortification may only be required for mature milk.

Keywords: breast milk; folate; folic acid; 5-methyl tetrahydrofolate; preterm delivery

GİRİŞ

Folat, pteridin halkalarına paraaminobenzoil glutamat eklenmesiyle oluşan B grubu bir vitamindir. Sentetik hali çoğunlukla folik asit şeklindedir (1). Anne sütünde ağırlıklı olarak indirgenmiş bir folat olan N-5-metil tetrahydrofolat (MTHF) halinde bulunur (2, 3). Bunun haricinde daha az miktarlarda diğer indirgenmiş folat çeşitleri olan THF; 5,10-metenil-THF ve 5-formil-THF de bulunur. Sentetik halini takviye amaçlı kullanan annelerin sütünde indirgenmiş folat bileşiklerinin haricinde, metabolize olmamış folik asit de bulunur. Bunların tamamı total folat olarak isimlendirilir (3).

Folat; formil ve metil gibi tek karbon birimlerinin taşınması reaksiyonlarında görev alır. Bu reaksiyonların pürin, pirimidin sentezi ve aminoasit metabolizmasında önemi büyüktür. DNA sentezinde, homosisteinin metiyonine geri dönüşümünde folat gereklidir (4-6). Ayrıca metil gruplarının ana kaynağı olduğu için epigenetik metilasyon reaksiyonlarında da kritik rolü vardır (7).

Dünya Sağlık Örgütü, doğumdan sonraki ilk 6 aylık dönemde, bebeklere yalnızca anne

sütü verilmesini önermektedir (8). Buna göre, sadece anne sütü alan bebeklerde; bebeğe ait mikro besin durumu, başta vitaminler olmak üzere, doğrudan ve sadece anne sütüne endekslidir. Anne sütündeki mikro besin içeriğini, annenin diyet ve beslenmesinin ne ölçüde etkilediği ve bu mikro besinlerin anne sütünde düşük olması durumunda, bebeğin nasıl etkilendiği konularında az sayıda çalışma vardır.

Folat meme epitelinden süte aktif taşıma ile salınır. Yani annede folat eksikliği olsa bile, süte aktarılan miktar, anneyi tüketinceye kadar yine de büyük ölçüde korunur (9). Folat, sütte çoğunlukla folat bağlayıcı proteine (FBP) bağlı olarak bulunur (10). FBP, folatın biyoyararlanımını artırır. Özellikle THF ve MTHF'nin, FBP'ye bağlı değilken, yarılanma ömürlerinin çok kısa olduğu ve bu nedenle FBP'nin folat stabilizasyonunda önemli rolü olduğu bildirilmiştir (11).

Fetal ve infantil dönemdeki hızlı büyüme ve gelişme nedeniyle hem anne hem de bebeğin folata ihtiyacı artar (12, 13). Gebelik dönemindeki folat eksikliği bebeklerde nöral tüp defekti (NTD) gibi ağır nörolojik sorun-

lara yol açar (5, 14). Annede ise megaloblastik anemi tablosuna neden olur. Bebeklik döneminde folat eksikliği de büyüme ve gelişme geriliğine neden olur (12).

Avrupa Birliği'nde hamile kadınlarda folat için "besin alma değeri" günlük 400 µg, emzirenlerde ise günlük 350 µg olarak belirlenmiştir (15). Anne sütüne geçen folat miktarının annenin durumuna ve doğumdan sonra geçen süreye göre değişebileceği bildirilmiştir (16).

Bu çalışmanın amacı, anne sütündeki FBP'ye bağlı olmayan folat miktarının bebeğin doğum haftasına (preterm, term) göre farklı olup olmadığını ve laktasyonun ilk 28 günündeki seyrini incelemektir. Bu sayede takviye folat kullanımı gibi durumlar da değerlendirilebilecektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya 9 tanesi term, 8 tanesi geç preterm ve 9 tanesi preterm doğum yapan olmak üzere toplam 26 anne dahil edildi. Bu annelerden postpartum 3, 7 ve 28. günlerde süt örnekleri alındı. 3. gün alınan süt örneği kolostrum, 7. gün alınan süt örneği geçiş sütü, 28. gün alınan süt örneği ise olgun süt olarak tanımlandı. Gebelik haftalarına göre; 34. haftadan daha önceki doğumlar preterm, 34-37. haftalar arasındaki doğumlar geç preterm ve 37. haftadan sonraki doğumlar term doğum olarak gruplandırıldı. Çoğul gebelikler ve konjenital malformasyonlar çalışmadan dışlandı.

Her anne, süt numunesinin alınacağı gün sabah saat 08:00 - 09:00 arasında tek göğüsten tüm sütü bir göğüs pompası (Medela Mini Electric) yardımıyla tamamen boşalttı ve bunun yaklaşık 4 mL kadar kısmı tüplere ayrıldı. Bu sayede sütün ilk gelen kısmı ile sonradan gelen kısmı arasındaki farktan kaynaklanabilecek hata da ortadan kaldırıldı. Tüpler +4°C'de 2000 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Analiz üstteki yağ tabakasından olumsuz etkileneceği için, üst fazdaki yağ tabakasının bulaşmasını ve yeniden karışmasını engellemek amacıyla, enjektör iğnesiyle yağ tabakasının altındaki faza ulaşılarak, buradan folat analizi yapıla-

cak numuneler ayrıldı. Toplamda 78 adet anne sütü numunesi analiz gününe kadar - 80 °C'de saklandı. Folat ölçümleri, kemilüminesan immünölçüm yöntemiyle, Siemens ADVIA Centaur XP otoanalizöründe (Tarrytown, New York, ABD) yapıldı. Analiz öncesinde FBP denatürasyonu için yüksek sıcaklıklara kadar ısıtma veya bazı enzimlerle muamele etme işlemleri yapılmadı. Yani FBP'ye bağlı olan folat serbestleştirilmedi. Elde edilen değer; FBP'ye bağlı olmayan, redükte folat ve folik asiti de içeren, serbest haldeki folat fraksiyonu idi. Grup karşılaştırmalarında ANOVA ve post hoc Tukey testleri kullanıldı. Demografik özelliklerdeki parametrik olmayan veriler için Kruskal Wallis testi uygulandı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bu araştırma Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınan izin ile yapılmıştır.

BULGULAR

Çalışmaya katılan anne ve bebeklerin demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Doğumdaki anne yaşı, doğum şekli, bebeğin ilk doğum olup olmaması, bebeğin cinsiyeti özellikleri açısından gruplar benzer niteliklere sahiptir. Bebeklerin doğum ağırlığı, boyu ve baş çevresi ise beklendiği üzere preterm, geç preterm ve term gruplarında anlamlı olarak farklıdır.

Toplanan anne sütü numunelerindeki FBP'ye bağlı olmayan folat değerleri 1.69 – 11.23 ng/mL aralığında değişmektedir. Laktasyon günlerine ve doğum haftasına ve göre FBP'ye bağlı olmayan folat seviyeleri Tablo 2'de görülmektedir.

Laktasyon günleri göz önünde bulundurularak, sadece doğum haftasına göre ayrılan gruplar arasında FBP'ye bağlı olmayan folat düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (ANOVA testi, p=0.439) (Tablo 2). Sadece preterm grup düşünüldüğünde 3, 7 ve 28. günlerdeki sütler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0.001). Post hoc Tukey testi sonuçlarına göre 3. ve 28. gün sütleri (p<0.001) ile; 7 ve 28. gün sütleri (p<0.001) arasında anlamlı fark bulundu. Sadece geç

Tablo 1. Çalışmaya katılan anne ve bebeklerin demografik özellikleri

	p (ANOVA)	Preterm (n=9)	Geç Preterm (n=8)	Term (n=9)
Doğum şekli (sezaryen/normal)	0.618	7/2	5/4	6/3
Bebek cinsiyeti (erkek/kız)	0.648	6/3	5/4	4/5
Primipar	0.843	7	6	6
Doğumda anne yaşı (yıl)	0.717	28.2 ± 4.6	29.8 ± 4.5	29.7 ± 4.9
Bebeğin baş çevresi (cm)	<0.001 ^a	28.6 ± 3.6	32.8 ± 1.9	34.6 ± 1.5
Bebeğin boyu (cm)	<0.001 ^a	39.6 ± 4.8	47 ± 3.5	50.1 ± 0.7
Bebeğin doğum ağırlığı (g)	<0.001 ^a	1495 ± 506	2629 ± 534	3544 ± 219

^aKruskal Wallis testi uygulanmıştır.**Tablo 2.** Doğum haftasına ve laktasyon günlerine göre FBP'ye bağlı olmayan folat değerleri (ng/mL)

	Kolostrum (n=26)	Geçiş Sütü (n=26)	Olgun Süt (n=26)	p (ANOVA)	Tüm Sütler (n=78)
Preterm (n=27)	2.11 ± 0.81	3.57 ± 1.31	7.63 ± 2.4	<0.001	4.43 ± 2.86
Geç Preterm (n=24)	2.04 ± 0.98	4.05 ± 2.32	4.92 ± 2.16	0.020	3.67 ± 2.20
Term (n=27)	2.44 ± 1.08	3.52 ± 1.38	5.29 ± 1.92	0.002	3.75 ± 1.87
p (ANOVA)	0.653	0.781	0.033	-	0.439
Tüm Doğumlar (n=78)	2.2 ± 0.94	3.7 ± 1.65	5.98 ± 2.42	<0.001	3.96 ± 2.35

Değerler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir.
İstatistiksel olarak anlamlı olan p değerleri koyu yazılmıştır.

preterm grup düşünüldüğünde 3, 7 ve 28. günlerdeki sütler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.020). İkili karşılaştırmalar açısından sadece 3 ve 28. gün sütleri arasında fark bulundu (p=0.018). Sadece term grup düşünüldüğünde 3, 7 ve 28. günlerdeki sütler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p=0.002). Post hoc Tukey sonuçlarına göre 3 ve 28. gün sütleri arasında (p=0.001), 7 ve 28. gün sütleri arasında (p=0.050) anlamlı fark saptandı.

Doğum haftaları göz önünde bulundurulmaksızın, sadece laktasyon günlerine göre ayrılan süt grupları arasında, FBP'ye bağlı olmayan folat düzeyleri açısından, istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (ANOVA testi, p<0.001) (Tablo 2). Post hoc Tukey ikili karşılaştırmalar sonucunda 3 ve 7. günler arasında (p=0.009), 3 ve 28. günler arasında (p<0.001), 7 ve 28. günler arasında (p<0.001)

anlamlı fark bulundu. Sadece kolostrum veya sadece geçiş sütü grupları düşünüldüğünde, doğum haftalarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (ANOVA testi, sırasıyla p=0.653 ve p=0.781). Sadece olgun sütler düşünüldüğünde ise preterm, geç preterm ve term doğum grupları arasında anlamlı fark vardı (ANOVA testi, p=0.033). İkili karşılaştırmalarda preterm ile geç preterm grupları arasında (p=0.044) ve preterm ile term grupları arasında (p=0.039) anlamlı fark bulundu.

TARTIŞMA

Fetal ve infantil dönemdeki büyüme ve gelişme için anne sütü çok kritik bir öneme sahiptir. Bu süreçte gerekli olan protein, yağ, karbonhidrat, birçok trofik faktör ve diğer mikrobeyinler anne sütünde mevcuttur (2, 8, 17). Folat, anne sütündeki en önemli mikro

besinlerden biridir. Laktasyonda bu besinler iki grupta incelenir. Grup 1 besinlerin (tiamin, riboflavin, B6 vitamini, B12 vitamini, kolin, retinol, A vitamini, D vitamini, selenyum, iyot) anne kanında azalması, doğrudan sütte de azalmalarına yol açar. Diğer taraftan bunların besin takviyeleriyle anneye verilmesi doğrudan sütteki miktarlarını da artırır ve bebeğe fayda sağlar. Grup 2 besinlerin (folat, kalsiyum, demir, bakır ve çinko) anne sütündeki miktarları ise anne kanındaki miktarlarından veya annenin besinle alımından hemen etkilenmez. Annenin depoları tamamen tükenmedikçe, daha stabil seviyelerde seyrederler. Bu gruptaki besinlerin anneye destek olarak verilmesi, ilk aşamada bebekten ziyade anneye faydalıdır (2). Folat eksikliği söz konusu olduğunda, hem anneye hem de bebeğe ayrı ayrı takviye verilmesi daha uygundur.

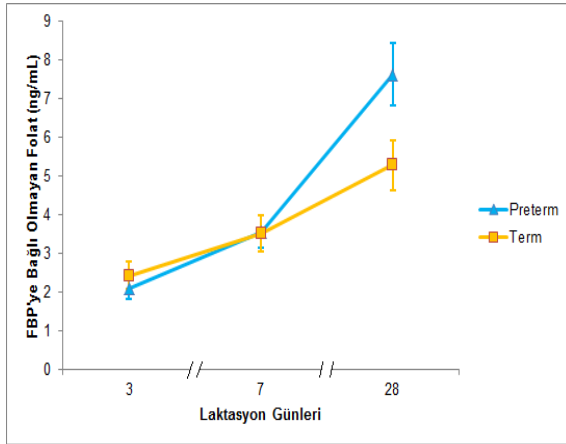
Gebelikte folat eksikliğinin en bilinen sonucu bebeklerdeki NTD'dir. Gebelik döneminde annenin folat seviyelerinin uygun düzeylerde tutulabilmesi için birçok ülkede gebelik döneminde annelere folat desteği verilir. Bunun haricinde işlenmiş tahıl ürünlerinde de zenginleştirme yapan ülkeler vardır. Bu sayede NTD sıklığında ciddi azalma kaydedilmiştir (18). Folat ihtiyacı bebeklerdeki hızlı büyüme ve gelişme nedeniyle oldukça fazladır. Bu nedenle doğumdan sonra bile folat eksikliği açısından ciddi takip gerekir. 0-12 aylık bebeklerin günlük alması gereken folat miktarı 66-80 µg olarak belirlenmiştir (13). Bebekteki uzun süreli folat eksikliği büyüme gelişme geriliği ve megaloblastik anemi tablosuyla kendini gösterir. Bu çalışmaya dahil edilen annelerin hiçbirinde gebelikleri boyunca folat eksikliği bulunmayıp, doğan bebeklerde de NTD veya ilişkili patolojiler yoktur. Anneler gebelik boyunca 400 µg/gün folat takviyesi almaktadır. Annelerin gebelik öncesi ve gebelik döneminde folat takviyesi kullanması veya beslenmelerinde folat açısından farklı rejimler uygulaması serum folat seviyelerinde farklılıklar oluşturabilir, ancak sütlerindeki folat seviyeleri oldukça stabil seyreder (2). Çünkü folat, Grup 2 besinler arasında yer almaktadır. Bu çalışmaya katılan annelerin hiçbirinde folat

eksikliği bulunmadığı için; gebelik süresince annelerin beslenme ve takviye yoluyla aldıkları folat miktarları farklı olsa bile; bu durum anne sütündeki FBP'ye bağlı olmayan folat seviyelerinde ciddi bir bias oluşturmaz. Diğer taraftan tüm annelerin gebelik öncesinde ve gebelik dönemindeki beslenmelerinin standardize edilmesi de mümkün değildir. Bu çalışmanın güçlü yönü; sadece doğum zamanına göre anne sütlerinin incelenmemiş olması, aynı annelerden farklı zamanlarda alınan numunelerle yine aynı annelerin kolostrum, geçiş sütü ve olgun sütlerindeki değişimin ortaya konmuş olmasıdır. Her annenin besinlerle aldığı folat miktarının eşit ve aynı olması mümkün değildir ancak katılımcıların her birinde ilk 28 günde sütlerdeki FBP'ye bağlı olmayan folatın seyri aynı yöndedir.

Anne sütü içeriğinde oldukça yüksek miktarlarda FBP bulunmaktadır. Bir çalışmada FBP seviyelerinin kolostrumda en yüksek seviyede bulunduğu, geçiş sütü ve olgun süte doğru zamanla azaldığı bildirilmiştir (19). Bu azalmaya bağlı olarak da laktasyon sürecinde zamanla FBP'ye bağlı olmayan folat miktarında da artış olması beklenir. Bizim çalışmamızda da bu tabloyla uyumlu olarak; doğum haftasına göre her grupta, bağlı olmayan folat miktarının, kolostrumda olgun süte göre anlamlı olarak daha düşük seviyelerde olduğu görülmektedir. Bağlı olmayan folat seviyesi ilk 28 gün boyunca, önceki başka bir çalışmada bildirilen FBP'deki azalmayla (19) zıt yönlü olarak, beklendiği şekilde gittikçe artış göstermiştir (Şekil 1).

Preterm doğan bebeklerle term doğan bebeklerin anne sütlerindeki total folat seviyeleriyle ilgili farklı bulgular ortaya koyan çalışmalar vardır. Bir çalışmada term gruptaki kolostrum, geçiş sütü ve olgun süt örneklerindeki total folat miktarının preterm gruba göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (20). Diğer taraftan başka bir çalışmada ise preterm grubunda anne sütündeki total folat miktarının term grubuna göre daha yüksek seyrettiği raporlanmıştır (21). Bu durum; FBP'ye bağlı olan folatın serbestleştirilmesi konusundaki farklılıklar ve çeşitli bakterilerin kullanıldığı farklı ölçüm tekniklerindeki

sorunlarla; dolayısıyla da önceki dönemlerde anne sütündeki total folat miktarının ölçümü ile ilgili standardizasyon olmamasıyla ilgili olabilir. Günümüzde bu sorunlara karşın; FBP'nin ısıyla denatürasyonu veya enzimlerle parçalanarak folatın serbestleştirilmesi gibi ön işlemler sonrasında, kemilüminesan veya LC MS/MS teknikleriyle daha doğru sonuçlar elde edilebilmektedir (22). Total folat miktarı içerisinde doğal redükte folatlar haricinde sentetik metabolize olmamış folik asit de vardır. Bu çalışmada ön işlem yapılmaksızın, FBP'ye bağlı olmayan folat seviyeleri değerlendirilerek, elde edilen sonuçların sadece olgun süt örneklerinde preterm grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kolostrum ve geçiş sütü örneklerinde ise preterm gruba ait anlamlı bir fark görülmemiş ve bağlı olmayan folat seviyelerinin term ve preterm grupta benzer seyrettiği görülmüştür (Şekil 1).



Şekil 1. Preterm ve term doğum gruplarındaki kolostrum (3. gün), geçiş sütü (7. gün) ve olgun süt (28. gün) örneklerinde FBP'ye bağlı olmayan folat seviyelerinin değişimi (Ortalamalar standart hata çubukları ile birlikte verilmiştir).

THF ve MTHF bileşikleri labil folat bileşikler olduğu için çoğunlukla FBP'ye bağlıdır. FBP sayesinde stabiliteleri korunur (11). Kolostrumda FBP seviyelerinin çok yüksek olması bu durumla ilişkili olabilir. Çünkü yenidoğanlarda hızlı büyüme nedeniyle folatın redükte formlarına çok fazla ihtiyaç duyulur. Bu labil formların da, bebeğin intestinal lümeninden emilinceye kadar bozunmaması gerekir.

FBP'nin değişik folat bileşiklerine karşı afinitesi farklıdır. Örneğin FBP'nin sentetik folik asite afinitesi, doğal MTHF'ye olan afinitesinden daha yüksektir. Bu nedenle sentetik folik asitin FBP'den disosiyasyon hızı da çok daha yavaştır (23). Bu nedenle anne sütü takviyelerinde folik asit yerine MTHF kullanılması önerilir. Anne sütü takviyelerinde folik asit kullanıldığında, anne sütündeki FBP ile bağlanan folik asitin bir kısmının bebeğin intestinal lümeninde FBP'den ayrılmadan kaldığı ve bu nedenle anne sütü takviyelerindeki folik asitin biyoerişilebilirliğinin MTHF'ye göre daha düşük olduğu bildirilmiştir (24). Anne sütündeki total folatın büyük kısmının metabolize olmamış sentetik folat olduğu bildirilmiştir (22). FBP'ye bağlı redükte folat bileşiklerinin metabolik olarak daha kıymetli olduğu da düşünüldüğünde; bu çalışmadaki FBP'ye bağlı olmayan folat seviyelerinin doğumdan sonraki ilk 28 günde zamanla yükselmesi bulgusu ve başka bir çalışmadaki FBP seviyesinin de zıt yönde seyir izlemesi bulgusu (2); anne sütündeki redükte folat bileşiklerinin daha yüksek bir verimle bebeğe aktarılması açısından; kolostrumun daha değerli olduğunu ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, kolostrumda FBP'ye bağlı olmayan folat seviyeleri en düşük iken, laktasyon süresince gittikçe artmaktadır. 28. gündeki olgun sütlerin bağlı olmayan folat düzeyi, preterm doğan grupta term gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir. Ancak kolostrum ve geçiş sütünde preterm grubuyla term grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Buna göre; aslında preterm doğan bebeklere, annede folat metabolizmasında belirgin bir bozukluk olmadığı sürece, laktasyon döneminde kolostrum ve geçiş sütünün yeterli olacağı, olgun süttten itibaren takviye gerekebileceği söylenebilir. Anne sütü takviyesi veya formül mama kullanımına dair bir karar sınırı belirleyebilmek için; sütte eş zamanlı olarak FBP seviyeleri ve total folatı yansıtan tüm folat bileşiklerinin ayrı ayrı değerlendirildiği, anne ve bebeğin serum ve eritrosit folat seviyelerinin incelendiği daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica*. 2014;44(5):480-8.
2. Allen LH. B vitamins in breast milk: relative importance of maternal status and intake, and effects on infant status and function. *Adv Nutr*. 2012;3(3):362-9.
3. Page R, Robichaud A, Arbuckle TE, Fraser WD, MacFarlane AJ. Total folate and unmetabolized folic acid in the breast milk of a cross-section of Canadian women. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(5):1101-9.
4. Elmadfa I, Meyer AL. Vitamins for the first 1000 days: preparing for life. *Int J Vitam Nutr Res*. 2012;82(5):342-7.
5. Moyers S, Bailey LB. Fetal malformations and folate metabolism: review of recent evidence. *Nutr Rev*. 2001;59(7):215-24.
6. Stover PJ. Folate biochemical pathways and their regulation. *Folate in health and disease*. 2009;2.
7. Burdge GC, Lillycrop KA. Folic acid supplementation in pregnancy: Are there devils in the detail? *Br J Nutr*. 2012;108(11):1924-30.
8. Organization WH. Report of the expert consultation of the optimal duration of exclusive breastfeeding, Geneva, Switzerland, 28-30 March 2001. Geneva: World Health Organization, 2001.
9. Mackey AD, Picciano MF. Maternal folate status during extended lactation and the effect of supplemental folic acid. *Am J Clin Nutr*. 1999;69(2):285-92.
10. Nygren-Babol L, Jagerstad M. Folate-binding protein in milk: a review of biochemistry, physiology, and analytical methods. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012;52(5):410-25.
11. Jones ML, Nixon PF. Tetrahydrofolates are greatly stabilized by binding to bovine milk folate-binding protein. *J Nutr*. 2002;132(9):2690-4.
12. Lamers Y. Folate recommendations for pregnancy, lactation, and infancy. *Ann Nutr Metab*. 2011;59(1):32-7.
13. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline: National Academies Press (US); 1998.
14. Viswanathan M, Treiman KA, Kish-Doto J, Middleton JC, Coker-Schwimmer EJ, Nicholson WK. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: An Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;317(2):190-203.
15. Stamm RA, Houghton LA. Nutrient intake values for folate during pregnancy and lactation vary widely around the world. *Nutrients*. 2013;5(10):3920-47.
16. Keizer SE, Gibson RS, O'Connor DL. Postpartum folic acid supplementation of adolescents: impact on maternal folate and zinc status and milk composition. *Am J Clin Nutr*. 1995;62(2):377-84.
17. Yesildal F, Koc E, Tas A, Ozgurtas T. Angiopoietins in Human Breast Milk. *Breastfeed Med*. 2016;11:366-9.
18. Castillo-Lancellotti C, Tur JA, Uauy R. Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. *Public Health Nutr*. 2013;16(5):901-11.
19. Nygren-Babol L, Sternesjö Å, Björck L. Factors influencing levels of folate-binding protein in bovine milk. *International dairy journal*. 2004;14(9):761-5.
20. Ford JE, Zechalko A, Murphy J, Brooke OG. Comparison of the B vitamin composition of milk from mothers of preterm and term babies. *Arch Dis Child*. 1983;58(5):367-72.
21. Udipi SA, Kirksey A, West K, Giacoia G. Vitamin B6, vitamin C and folacin levels in milk from mothers of term and preterm infants during the neonatal period. *Am J Clin Nutr*. 1985;42(3):522-30.
22. Guignard L, Nembrini C, Moulin J, Meisser K, Silva-Zolezzi I, Kratzsch J, et al. A Rapid Chemiluminescence Assay for Measurement of Folate in Small Volumes of Breast Milk. *Molecules*. 2019;24(15).
23. Nygren-Babol L, Sternesjö Å, Jägerstad M, Björck L. Affinity and rate constants for interactions of bovine folate-binding protein and folate derivatives determined by optical biosensor technology. Effect of stereoselectivity. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2005;53(13):5473-8.
24. Verwei M, Arkbage K, Havenaar R, van den Berg H, Witthoft C, Schaafsma G. Folic acid and 5-methyltetrahydrofolate in fortified milk are bioaccessible as determined in a dynamic in vitro gastrointestinal model. *J Nutr*. 2003;133(7):2377-83.