

ОТЛЕМТАЦИЈА СО ФОФНА КИСЕЛИНА ВО ПРЕВЕЛЦИЈА НА ДЕФЕКТИ НА НЕУРАНТА ТУБА

Др Сиј. мед. Емилија Јашовик-Славеска
Спец. гинеколог-акушер
ГЗУ Медихелп
Битола

Адекватна исхрана на мајката пред концепција и во тек на бременост

- Влијае на текот и исходот на бременоста
 - Ја зголемува веројатноста дека бременоста и породувањето ќе поминат без компликации
 - Ја зголемува веројатноста за раѓање на терминско и добро развиено дете
 - Го смалува ризикот од постпартални компликации
 - Влијае на адекватна лактација
 - Го подобрува мајчиното идно здравје, особено во поглед на репродуктивното здравје

C Lepido OAC Nutrient in pregnancy. Mineral and vitamin supplements. Am J Clin Nutr 2000; 72(1Suppl):280S-290S

Antenatal magnesium - ACOG, RCOG, WHO, COCHRANE data base

- Сите нутритивни потреби на бремените жени можат да бидат задоволени со адекватна исхрана
 - Нема потреба од рутинска суплементација, освен во случај на фолати и евентуално препарати со железо
 - Зошто и пограј овие препораки актуелната клиничка практика во разните земји од светот е поинаква?
 - Фармацевтски маркетинг или вистински потреби?
 - Нутритивно компромитираната бременност тешко се дијагностицира - суплементацијата ги прави лекарот и пациентката посигурни
 - Потенцијалната корист од рутинската суплементација го надминува секој ризик што може да и се препише.

Folic Acid Supplementation in Prevention of Neural Tube Defects

Journal of Clinical Endocrinology
Sponsor of QualityNet® and Accredited by JRCI, Medicare, and the American Society for Accreditation of Laboratory Proficiency
Corresponding author: Steven M. Muir PhD, Department of Endocrinology & Metabolism, University of Alberta, Edmonton, AB T6G 2G4, Canada.
Published online July 14, 2010. Ann Med. July 22, 2010. First issue: July 29, 2010.
Copyright © 2010 John Wiley & Sons, Ltd. This is an open-access article under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License, which permits free distribution, public display, and reproduction for non-commercial purposes, provided the original author(s) and source are cited.

Editorial

Neural tube defects (NTDs) are congenital anomalies (CA) of the central nervous system. They are the most common birth defects during early embryonic brain formation (CBF) and examples of neural system malformations (NSM). Bifid spine (BS), spina bifida occulta (SBO), meningocele, myelomeningocele (MMC) and anencephaly are the most frequent NTDs [1]. BS and SBO are the least severe anomalies, while MMC and anencephaly are the most severe [2].

As a general category of business activities, there is little room for major shifts in either market or dated condition. Therefore there is a limited chance for complete prevention of PTECs are the most frequent cause of PTECs. The second most frequent cause of PTECs is the depreciation of oil prices, which were perceived both as a risk (or PTEC) and as a reality (market-based PTECs) defined as a group of events. One of the main reasons for the increasing prevalence between 2010 and 2014 was the decreasing correlation between oil and gas prices. While the birth prevalence of PTECs appears higher than the death prevalence, the death prevalence is higher than the birth prevalence in North America. The prevalence is very low (0.0001-0.001).

The regulation of the embryo development, who involves the formation of the first well-defined animal structure (blastula), which forms during the third week of gestation (20-28 days) [21]. The regulation is the embryonic process that leads to the ultimate development of the neural tube. This process can be divided into three phases:

CHARITY CROWN HALL 100 BY JOHN TROTTER, JAMES BROWN, AND ROBERT MCKEE

"PROGRAMMING"

- Случувањата познати како програмирање во феталниот живот имаат долгочини ефекти врз метаболизмот, со далекусежни влијанија врз ризикот од хронични заболувања во зрелниот период
 - Добро докажан и документиран биолошки феномен
 - Експериментални докази дека нутрицијата може да биде важен и веројатно „централен“ програминг стимулус за сусцептивност за болести во зрелниот период

2. Hocher B. More than genes: The advanced fetal programming hypothesis. *J Reprod Immunol* 2014 Oct;104-105:8-11. doi: 10.1016/j.jri.2014.03.001. Epub 2014 Mar 21.

3. Drake AJ, Walker BR. The intergenerational effects of fetal programming: non-genetic mechanisms for the inheritance of low birth weight and cardiovascular risk. *Am J of Endocrinology* (2004) 180: 1-16.

Иницица на конгестивният епокапт

- Дефектите на НТ се конгенитални аномалии (КА) на ЦНС.
 - Тие се најчестите дефекти манифестирали на раѓање, посредувајќи срцевите аномалии (СА) и аномалиите на уринарниот систем.
 - EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies), 2003-2007, вкупна преваленца на мајор конгениталните аномалии 23.9/1000 раѓања.
 - Груирањето на аномалиите покажа дека СА се најчестите нехромозоматски аномалии (6.5/1000), следуваат дефектите на екстремитетите (3.8/1000), аномалиите на уринарниот систем (3.1/1000) и на крај аномалиите на ЦНС (2.3/1000).

4. Dolk H, Loane M, Game E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Arch Dis Child* 2010; 886: 349-364.

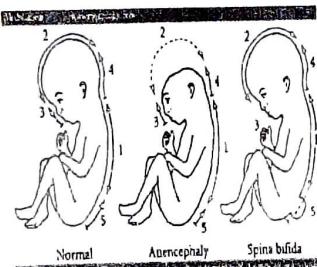
Дефиниција

- КА се посебна група на нарушувања, кои се случуваат како последица на многу рано влијание на одредени фактори и нарушен услови во кои се развива на плодот. Можноста за целосна превенција на КА е ограничена.
- ДНТ се со најчеста фреквенција меѓу конгениталните аномалии на ЦНС.
- ДНТ се дефинираат како група на тешки КА на ЦНС кои се резултат на нарушеното затворање на неуралната туба, во периодот на неурализација која се случува помеѓу 18 и 28 ден после концепција.
- Широк светот, преваленцата на ДНТ (spina bifida и аненцефалија) варира кај различни популации. Во некои подрачја, како на пример Северна Кина преваленцата е мошне висока (1/200).

5. Sadler TW. Langman's medical embryology. — 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2012
Kluwer business. Philadelphia, 2012

Неурализација

- **Примарна неурализација**— се поврзува со отворени ДНТ и резултира со состојби како што се аненцефалија, менингомислоцела (отворена спина бифида) и краниорахизија.
- **Секундарната неурализација**— се поврзува со дефекти кои се препокриени со кожа во подрачјето на рбетниот мозок, кои се асимптоматски (спина бифида) акулта и тешки нарушувања на рбетниот мозок класифицирани како затворени ДНТ.



7. Correa AJ, Greene ND. Neural tube defects—Disorders of neurulation and related embryonic processes. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2013; 2: 213–227.

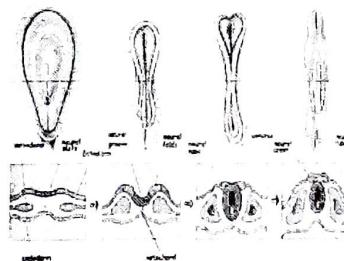
Неурализација- формирање на првата добре дефинирана чешичила структура-Неурална туба

- НТ се формира во период од 18-28 ден.

Неурализацијата е ембрионален процес кој води кон конечно формирање на НТ. Овој процес може да се подели на две фази:

- **Примарна неурализација**

- **Секундарната неурализација**



6. Sadler, T. W. Langman's medical embryology. — 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business. Philadelphia, 2012
8. Gilles J, Jermajyan T. The Basics of Brain Development. Neurosurgery Rev. 2010; 20: 327–340. DOI: 10.1007/s11055-010-9148-4

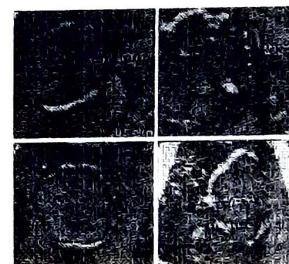
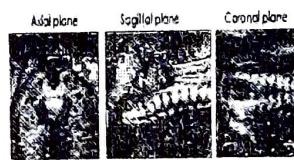
Дијагноза на ДНТ

- Ултразвучна диагностика

- МСАФП

- АФАФП

- АФ ацетилхолинестерза



8. Gun Y, Suk-Joo C, Cheong-Rae R, Jong-Hwa K. An antenatally diagnosed huge meningocele associated with successful term delivery and postnatal management. J Womens Med. 2010 Sep;3(3):117-121.

Превенција за ДНТ

- Може да се објасни како интеракција помеѓу гените и факторите на животната среда (дефицит на нутриенти).
- ДНТ најчесто се случуваат во услови на низок социо-економски статус на мајките.
- Ризикот за ДНТ или други ФА сензитивни КА можат да го зголемат и некои клинички фактори и услови. Тие услови се:
 - пациентки со специфичен генотип кој е здружен со зголемен ризик за ДНТ.
 - претходна бременост со ДНТ или фамилијарна историја за ДНТ.
 - малиапсоредија (вспомогателни интестинални заболувања).
 - обвештет (БМИ>35kg/m²).
 - дроги/табак.
- неправилното и лош животен стил

• Потенцијалото кои користат антиепилептични лекови, антагонисти на фолат (антропрексат, судорамид) цигари, како и оние кои припаѓаат на високо-рисична група на етичка основа (Сирија, Келти, Северна Кинези).

9. Kennedy D, Koren G. Identifying women who might benefit from higher doses of folic acid in pregnancy. Canadian Family Physician - Le Médecin de la famille canadien. 2012; 58: 394-397.

© 2012 The Authors. Journal compilation © 2012 Association of Medical Microbiology and Immunobiology. Journal of Clinical Microbiology, 49, 1111–1115, 2012 DOI: 10.1128/JCM.03481-11. All rights reserved.

Commentary: A brief history of folic acid in the prevention of neural tube defects

Nicholas J. Wald FRS

Medical Institute of Preventive Medicine, Bath, and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, Charing Cross Street, London WC1X 9HT, UK. E-mail: njw@bath.ac.uk

Accepted: 11 March 2011

In the 1970s, Richard E. Morrissey and Elizabeth Ballantyne noted that women who had given birth to children with serious birth defects, notably neural tube defects, were likely to have an absolute folate concentration and 1-[4-³H] folate incorporation indicative of impaired folate status than women with unaffected children. These observations encouraged scientists to investigate the concept of oral folate supplementation to determine if it might reduce the risk of birth defects.

The first randomised controlled trial showed that women who took folic acid before and during pregnancy had a significantly reduced risk of having a child with a neural tube defect. This observation was replicated in separate studies that followed and one of the often seen statistics presented

Перинципија на суплементација со ФА и мултивитамини во цел на поддршка на Д-ТГ и други КА

Една од најголемите студии во овој поглед беше Студијата на Унгарската Периконцепцијска Служба, спроведена во 1984 година. Половина од учесниците во студијата беа суплементирани со микронутриентна комбинација (12 витамини и тоа: FA 0.8 mg, B₁ 4.0 mg, B₆ 2.6 mg, B₂ 1.8 mg, 4 минерали и три олигоелементи). Другата половина од учесниците во студијата беше суплементирана со плацебо. Учесниците употребуваа суплементација најмалку еден месец пред концепција и најмалку два месеца после неа (критичен период за ДНТ). Оваа студија ја покажа ефикасноста на мултивитамините во редукција на КА, особено редукцијата на СА. Ефикасноста од употребата на 0.4 mg ФА беше прикажана во Кинеско-Американската студија. Употребата на 0.4 mg ФА, доведе до редукција на ДНТ дури за 79%.

13. Czelzel AE, Dudka I, Paput L, Brzinsky F. Prevention of Neural-Tube Defects by Folic Acid, Methylfolate, or Multivitamins? Ann Nutr Metab 2011; 58:263-271 DOI: 10.1159/000321533

Улогата на физите во етиологијата на пресенчјата при АДП

- **Фолатот (витамин B9)**, е еден од 13 есепцијални витамињи.
 - **Диететскиот фолат** е природна состојка (зелен лиснат зеленчук, мешунки, јолчка, имир и агруми).
 - **Фолната киселина** е синтетски диететски суплемент добиен на вештачки начин.
 - Двете состојки мора да претрпнат трансформација (редукција) за да учествуваат во клеточниот метаболизам.
 - L-5-Methyltetrahydrofolate (5-MTHF; L-methylfolate)- доминантна микронутриентска форма на фолатот што циркулира во плазмата и е вклучена во биољашкиот процес.

- 3. Casella AB, Dadda I, Pappal L, Bischetti F. Prevention of Neural-Tube Defects with Periconceptional Folic Acid: Merits and Risks of Maternalizing? *Ann Nutr Metab* 2011; 56: 263-271. DOI: 10.1159/000327111.

Улогата на физиотеатрот со етнологијата/преченијата на ДНТ

- После оброј го месо, риба, овојче или зеленчук, доаѓа до ослободување на аминокиселини [метионин]. Метионинот конвергира до токсичниот метаболит хомоцистенин. Човечкото тело можне брзо го неутрализира овој метаболит. Но, неутрализацијата има потреба од витамин B12 (кајо ко-фактор) и 5-MTHF (вако метил донор). (Важноста на фолатниот дефицит!!! За ДНТ)
 - Важна причина за хиперхомоцистениемаја и/или недостиг на метионин е полимицозидизам на MTHF-редуктазата генот. Ниската активност на MTHF-редуктазата епизодите ја смалува продукцијата на 5-MTHF и ги покачува нивоите на хомоцистенин. Ова е можна причина за одлагање на процесот на затворање на неуралната туба и следствено на тој појава на ДНТ. Хиперхомоцистениемата е една од водечките причини за ДНТ.

13. Ozkizil AE, Duden I, Papay L, Barthélémy F. Prevention of Neural-Tube Defects with Periconceptional Folic Acid, Methylfolate, or Multivitamin? *Ann Nutr Metab* 2011; 56: 253-271. DOI: 10.1159/000330778
14. Hoffmann AY. The history of folic acid. *Br J Haematol* 2001; 113: 570-580.

Fraser-Luria Ha U-17

- *Искрана богата со фолати- Човекот не може да предуцира фолати - голем диететски извор на фолати се свеж и замрзнат лиснат листичук, агруми (лимон, портокал и сл) и нивни сокови, чигер, пченчен леб и мешунките како што е гравот. Така, потребите од овој хидросолубилен витамин делумно се надоместуваат со диететски внес на фолати.^[4,1]

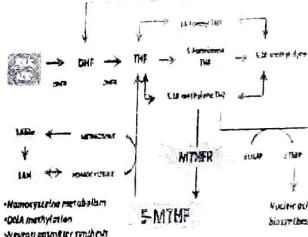
- Многу студии покажаа дека периконцепционалниот внес и суплементација со ФА, кај некои популации може да ја смили дури за 70% инциденцата на ДНТ.

- *Овие резултати придонесоа да во САД се донесе одлука за фортификација на производите од житни култури со ФА, почнувајќи од 1996, а со цел да се постигне поголема сигурност дека жените кои планираат бременост или се веќе времени, внесуваат соодветна количина на ФА. Иако со фортификацијата беше смалена инцидентата на ДНТ, сепак постапката на фортификација не го елиминира комплетно проблемот со ДНТ.¹²

10. Hoffbrand AV. The history of folic acid. *Br J Haematol* 2001; 113: 573-583.
 11. Theresa O Scholl TD, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl): 1285S-303S.
 12. Smith D, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 1113-1115.

విషయాల వా ప్రశ్నలుగా ఇంటాలోనే ప్రశ్నలు చేసి ప్రశ్నలు చేసి విషయాల వా ప్రశ్నలుగా ఇంటాలోనే ప్రశ్నలు చేసి ప్రశ్నలు చేసి

- Синтетската форма на ФА мора најпрво да се трансформира во форма на природен tetrahydrofolate (THF), кој претпушта конверзија до 5,10-MTHF и 5-MTHF.



13. Czelzel AE, Dudás I, Paput L, Bánhegyi F. Prevention of Neural-Tube Defects: Methylfolate, or Multivitamin? Ann Nutr Metab 2011; 58:283-311. DOI: 10.1159/000329404

Digitized by srujanika@gmail.com

- Светската Здравствена Организација во цел на превенција на ДИТ препоручува суплементација со ФА во дневна доза од 0.4 mg ФА. Доколку суплементацијата се започнува после првите триместри од бременоста тој не го има никаков ефект во цел на превенција на ДИТ.

- Жени со историја за ДНТ и жени со одреден зголемен ризик - 4-5 пог
 - Глацијалка бременост = 0,8 год и повеќе

- www.who.int/nutrition/publications/nutrient-recommendations-for-pregnant-women, World Health Organization 2012

Супермегапроект

- Диета богата со фолати е важен фактор за превенција на ДНТ, но недоволна да го неутриализира ризикот од КА.
 - Фортификацијата на храната со ФА, не може да обезбеди оптимално ниво на фолати во плазмата.
 - Тоа значи дека суплементацијата во периконцепционалниот период, во моментов е најдобар начин за да се подобри фолатниот статус за relativно кус период (4-12 седмици).
 - Фолатна суплементација- Кој избор е подобар?
 - ФА или МВФ
 - ФА или Метилфолат?
 - 50% од сите бремености се непланирани и што со нив?

18. Obaid R, Holzgrave IV, Platzer K. Is 5-methyltetrahydrofolate an alternative to folic acid for the prevention of neural tube defects? *J. Perinat. Med.* 2013; 41(5): 460-463

18. Czaja AE, Dudas J, Vereszkey A, Bánkihy F. Folate Deficiency and Folate Intake in Hungarian Women. *Acta Nutr. Hung.* 2013; 63(1): 57-62

of Neural-Tube Defects and Congenital Heart Defects Nutrients 2013; 5(12):3253-3261

Folic Acid Supplementation and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect Prevention

James A. Greenberg, MD; Stacey J. Bell, DSc, RD,
Sonya Luan, MD; Yen-Cheng Wu, MD, PhD

Main Points

- Dendrites are spiny membrane duality properties because it is also resulted by growth and development of the tree. Focal deficiency tree was associated with abnormalities in both neurons (neuronal, perineurial neuropathies) and related congenital abnormalities.
- The strip theory of pain is a generic name for the idea of causally related components based on the field-like structure induced by damage, developed as one of the 12 important theories. It cannot be attributed to von Frey, but it is based on his work. The strip theory of pain consists of two main parts: the field of pain and the field of hyperesthesia. The field of pain is relatively small and localized, while the field of hyperesthesia is relatively large and widespread.
- Referred pain and solid pain is mistakenly called as referred pain. Referred pain is a pain that is perceived in a peripheral location in response to a stimulus that acts on a different part of the body. Solid pain is a pain that is perceived in a peripheral location in response to a stimulus that acts on the same part of the body.
- Local or peripheral sensitization is a phenomenon that can occur in peripheral nerve fibers. Local sensitization is a process where the sensitivity of a peripheral nerve fiber increases after a brief period of stimulation. This is usually caused by mechanical, thermal, or chemical stimuli. Local sensitization is a process that occurs in peripheral nerve fibers and is characterized by a decrease in the threshold of activation of the fiber.
- Referred pain has been demonstrated in patients against local noxious stimulus, including mechanical and cooling stimuli. Local cooling is a process where a cool probe is applied to a specific area of the skin. Local cooling and heating are used to induce local sensitization and referred pain respectively. Local cooling is a process that induces local sensitization and referred pain.

11-2011-1-2011 SÉANCES EN CONSULTATION EN CYROLOGIE

354-10

- Цел: да се промовира адекватна превенција на ДНТ (и др. КА).
 - Неопходна е едукацијата на младите жени за правилна употреба на суплементација со ФА и најмалку еден месец пред и најмалку два месеци после концепцијата.
 - Може да се превенираат и до 90% од ДНТ.
 - Три начини за превенција на ДНТ:
 - внес на фолати со исхрана,
 - проконцепцијска суплентација со ФА и МВ
 - фортреконцепција на брашното со ФА, која метода се употребува во Европа.

Bento Metaphor

Природно идентичниот фолат на 5-MTHF, 5-5-MTHF синтетизиран е како калциумова сол и на пазарот го има под името Metfolin.

Предности на 6S-5-MTHF во однос на ФА:

- I. Препаратот не го маскира дефицитот од витамин B12:

2,65-5-MTHF е веќе биолошки активна форма;

3. не спречува метаболизирање на ФА во крата;

а тој се абсорбира и искористува најмалку колку и ФА. 13%.

Because it is Seven Times More Bioavailable Than Synthetic Folic Acid

L-methylfolate

Synthesis of L-methylfolate

- D-ribofuranose-5-phosphate
- Dihydroxyacetone phosphate
- 2-ketoglyceraldehyde
- 3-phosphoglycerate
- 3-phosphoglycerdehyde
- 3-hydroxy-3-methylglutamate
- L-methylfolate

17. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu YK. Folic Acid Supplementation and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect Prevention. *Rev Obstet Gynecol*. 2011;4(2):52-59 doi: 10.3909/rogo157.

18. Willems FF et al. Pharmacokinetic study on the utilisation of 5-methyltetrahydropyran with coronary artery disease. British Journal of Pharmacology (2004) 141: 827-837.

3307-10

• Во голем број индустириализирани земји, голем проблем е што околу 50% од бременостите се непланирани. Доколку жените имаат непланирана бременост и истите не користеле суплементи, тие нема да имаат корист од оваа превентивна мерка од периконцепционалниот период.

„Во моментот на првото изостанување на менструацијата време кога може бременоста да се препознае, веќе станула избор за 15-от постконцепционален ден и во тој момент на урнината туѓа е веќе подготвена за затворање.“

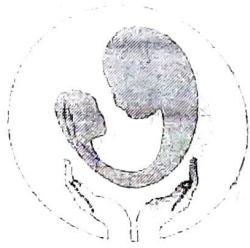
• Примарната превенция на КА (базирана на контрола на факторите на ризик) е крауджулна приоритетна политика, коя включува периконцепционална грижа и комплигент пристап към населението.

19. Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing HK, Magnus P, Meltzer HM, Haugen M, Ueland PM, Paita MA, and predictors of folic acid supplement use among pregnant women: The Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 84: 1134-41.

1990-1991
1991-1992
1992-1993
1993-1994
1994-1995
1995-1996
1996-1997
1997-1998
1998-1999
1999-2000

卷之三





ЗДРУЖЕНИЕ НА ПРИВАТНИ ГИНЕКОЛОЗИ – АКУШЕРИ
НА МАКЕДОНИЈА



ЛЕКАРСКА КОМОРА
НА МАКЕДОНИЈА

СЕРТИФИКАТ

на

Др. Спец. мед. Емилија Јашовик - Сивеска, спец. гинеколог - акушер

предавач на стручен состанок на тема:

Суплементација со ФА во превенција на дефекти на неурална туба

Предавањето е акредитирано при ЛКМ.

Букурешт, 14.11.2015 г.



УО на ЗПГАМ
Претседател
Др. Душко Филиповски