

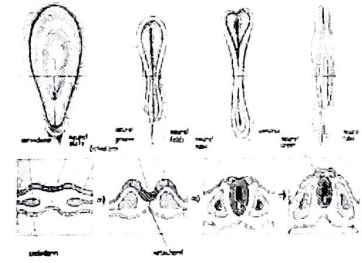
Дефиниција

- КА се посебна група на нарушувања, кои се случуваат како последица на многу рано влијание на одредени фактори и нарушени 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 нарушено затворање на неуралната туба, во периодот на неурилација која се случува помеѓу 18 и 28 ден после концепција.
- Ширум 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 a Wolters Kluwer business. Philadelphia, 2012

Неурилација- формирање на првата добро дефинирана неурална структура-Неурална туба

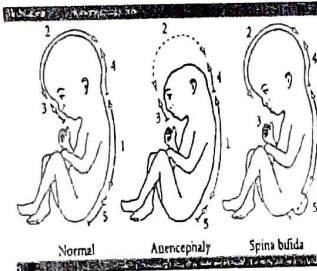
- НТ се формира во период од 18-28 ден. Неурилацијата е ембрионален процес кој води кон конечно формирање на НТ. Овој процес може да се подели на две фази:
- Примарна неурилација
- Секундарната неурилација



6. Sadler, T. W. Langman's medical embryology.— 12th ed. Lippincott Williams & Wilkins a Wolters Kluwer business. Philadelphia, 2012
 8. Ellis J, Jernigan T. The Basics of Brain Development. *Neuropsychol Rev* 2010; 20: 327-348. DOI: 10.1007/s11065-010-9148-4

Неурилација

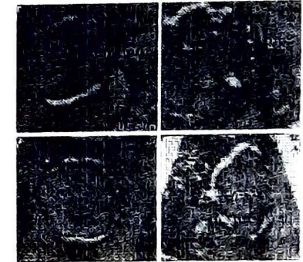
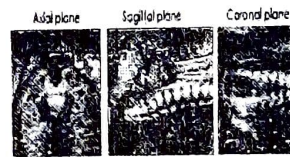
- Примарна неурилација- се поврзува со отворени ДНТ и резултира со состојби како што се аненцефалија, менингомиелоцела отворена спина бифида) и краниорахизиса.
- Секундарната неурилација- се поврзува со дефекти кои се препокрени со кожа во подрачјето на лобниот мозок, кои се асимптоматски (спина бифида окулта и тешки нарушувања на лобниот мозок класифицирани како затворени ДНТ.



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

Дијагноза на ДНТ

- Ултразвучна дијагностика
- МСАФП
- АФАФП
- АФ ацетилхолинестерза



8. Gun Y, Suk-Joo G, Cheong-Rae R, Jang-Hwa K. An antenatally diagnosed huge non-syndromic encephalocele with successful term delivery and postnatal management. *J Womens Med* 2010 Sep 3(3):117-121

Привички за ДНТ

- Многу да се објасни како интеракција помеѓу гените и факторите на животната средина (дефицит на нутриенси).
- ДНТ најчесто се случуваат во услови на низок социо- економски статус на мајките.
- Ризикот за ДНТ или други ФА сепаративни 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,
- малопорција (воспалителни интестинални заболувања),
- обезитет (БМИ>35kg/m²),
- дијабетес,
- неуривителност и лош животен стил.
- Пациентките кои користат антиепилептични лекови, антагонисти на фолати (метотрексат, сулфонамиди), цигари, кафе и оние кои припаѓаат на високо-ризична група на етничка основа (Сини, Келти, Северни Кинези).

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

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

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

Nicholas J. Wald MD

Division Institute of Preventive Medicine, Rice and the London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, Christchurch House, London E14 4DJ, UK. E-mail: n.j.wald@qmul.ac.uk

Accepted: 13 March 2011

In the 1960s, Richard Neubergh and Elizabeth Heald reported that women who had given birth to children with spina bifida defects (neural tube defects) were likely to have an elevated folic acid (5,6,7,8-tetrahydropteroyl glutamate) excretion level, indicating of impaired folate status. Their work with unaffected children. These observations encouraged Scudlitz to

propose a hypothesis that folate deficiency in women might reduce the risk of spina bifida. The lowest excretion level of the top quartile women was unlikely to have given birth to a child with spina bifida. This explanation was possible, but explanation was that folate and one of the other seven vitamins prevented

Периконцепциска суплементација со ФА и мултивитамини во цел на превенција на ДНТ и други КА

Една од најголемите студии во овој поглед беше Студијата на Унгарската Периконцепциска Служба, спроведена во 1984 година. Половина од учесничките во студијата беа суплементирани со микронутриентна комбинација (12 витамини и тоа: FA 0.8 mg, B₁₂ 4.0 mg, B₆ 2.6 mg, B₂ 1.8 mg, 4 минерали и три олигоелементи). Другата половина од учесничките во студијата беше суплементирана со плацебо. Учесничките употребуваа суплементација најмалку еден месец пред концепција и најмалку два месеци 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. Czeizel AE, Dudás I, Papai L, Bánhidy F. Prevention of Neural-Tube Defects with Periconceptional Folic Acid, Methylolate, or Multivitamins? *Ann Nutr Metab* 2011; 58:263-271. DOI: 10.1159/000330770

Превенција на ДНТ

• Исхрана богата со фолати- Човекот не може да продуцира фолати (голем диететски извор на фолати се свеж и замрзнат зелен листат зеленчук, агруми (лимон, портокал и сл) и нивни сокови, цигер, пченичен леб и мешунките како што е гравот. Така, потребите од овој хидросолубилан витамин делумно се надоместуваат со диететски внес на фолати.^{10,11}

• Многу студии покажаа дека периконцепционалниот внес и суплементација со ФА, кај некои популации може да ја смали 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 бремени, внесуваат соодветна количина на ФА. Иако со фортификацијата беше смалена инциденцата 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: 579-583
11. Theresa O Scholl TO, Johnson WG. Folic acid influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2005; 71(suppl): 1285S-303S
12. Smith D, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? *Am J Clin Nutr* 2007; 77: 7-11

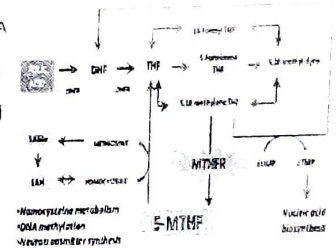
Улогата на фолатите во етиологијата/превенцијата на ДНТ

- Фолатот (витамин В9), е еден од 13 **есенцијални** витамини.
- **Диететскиот фолате** природна состојка (зелен листат зеленчук, мешунки, жолчка, цигер и агруми).
- **Фолната киселина** е синтетски диететски суплемент добиен на вештачки начин.
- Двете состојки мора да претрпат трансформација (редукција) за да учествуваат во клеточниот метаболизам.
- L-5-Methyltetrahydrofolate (5-MTHF; L-methylfolate)- доминантна микронутриентна форма на фолатот што циркулира во плазмата и е вклучена во биолошкиот процес.

13. Czeizel AE, Dudás I, Papai L, Bánhidy F. Prevention of Neural-Tube Defects with Periconceptional Folic Acid, Methylolate, or Multivitamins? *Ann Nutr Metab* 2011; 58:263-271. DOI: 10.1159/000330770
14. Hoffbrand AV. The history of folic acid. *Br J Haematol* 2001; 113: 579-583

Улогата на фолатите во етиологијата/превенцијата на ДНТ

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



13. Czeizel AE, Dudás I, Papai L, Bánhidy F. Prevention of Neural-Tube Defects with Periconceptional Folic Acid, Methylolate, or Multivitamins? *Ann Nutr Metab* 2011; 58:263-271. DOI: 10.1159/000330770
14. Hoffbrand AV. The history of folic acid. *Br J Haematol* 2001; 113: 579-583

Улогата на фолатите во етиологијата/превенцијата на ДНТ

- После оброк го месо, риба, овошје или зеленчук, доаѓа до ослободување на аминокиселини (метионин). Метионинот конвертира до токсичниот метаболит хомоцистеин. Човекото тело мошне брзо го неутрализира овој метаболит. Но, неутрализацијата има потреба од витамин В12 (како ко-фактор) и 5-MTHF (како метил донор). (Важноста на фолатниот дефицит!!! за ДНТ)
- Важна причина за хиперхомоцистеинемија и/или недостиг на метионин е полиморфизам на MTHF-редуктаза генот. Ниската активност на MTHF-редуктаза ензимите ја смалува продукцијата на 5-MTHF и ги покачува нивоата на хомоцистеин. Ова е можна причина за одлагање на процесот на затворање на неуралната туба и следствено на тоа појава на ДНТ. Хиперхомоцистеинемијата е една од водечките причини за ДНТ.

13. Czeizel AE, Dudás I, Papai L, Bánhidy F. Prevention of Neural-Tube Defects with Periconceptional Folic Acid, Methylolate, or Multivitamins? *Ann Nutr Metab* 2011; 58:263-271. DOI: 10.1159/000330770
14. Hoffbrand AV. The history of folic acid. *Br J Haematol* 2001; 113: 579-583

Препоруки

• Светската Здравствена Организација во цел на превенција на ДНТ, препорачува суплементација со ФА во дневна доза од 0.4 mg ФА. Доколку со суплементацијата се започнува после првиот триместар од бременоста тогаш таа нема никаков ефект во цел на превенција на ДНТ

- Жени со историја за ДНТ и жени со одреден зголемен ризик 4-5 mg
- Близначка бременост=0.8mg и повеќе

14. Guidelines: Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. World Health Organization 2012

ФА Суплементација

- Диета богата со фолати е важен фактор за превенција на ДНТ, но недоволна да го неутрализира 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 моментот е најдобар начин за да се подобри фолатниот статус за релативно кус период (4-12 седмици).
- Фолатна суплементација- Кој избор е подобар?
- ФА или МВ?
- ФА или Метилфолат?
- 50% од сите бремености се непланирани и што со нив?

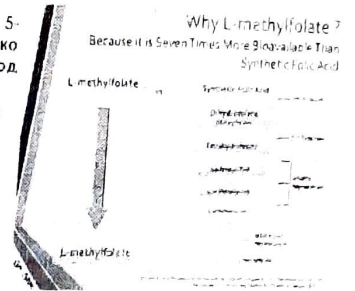
16. O'Neil R, Holzgava W, Platzek K. Is 5-methyltetrahydrofolate an alternative to folic acid for the prevention of neural tube defects? J. Perinat. Med. 2013; 41(5): 480-403
 17. Czeizel AE, Dudás I, Veszteg A, Bánhidy F. Folate Deficiency and Folic Acid Supplementation in the Prevention of Neural-Tube Defects and Congenital Heart Defects. Nutrients 2013; 5(11): 4193-4203. doi:10.3390/nu5114193

Зошто Метилфолат?

Природно идентичниот фолат на 5-MTHF, 6S-5-MTHF синтетизиран е како калциумова сол и на пазарот го има под името Mefololin.

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

1. Препаратот не го маскира дефицитот од витамин В12;
2. 6S-5-MTHF е веќе биолошки активна форма;
3. Не спречува метаболизирање на ФА во крвта;
4. Тој се абсорбира и искористува најмалку колку и ФА.^{13,14}



17. Greenberg JA, Bell SJ, Guan Y, Yu YH. Folic Acid Supplementation and Pregnancy: More Than Just Neural Tube Defect Prevention. Rev Obstet Gynecol. 2011;4(2):52-59. doi: 10.3909/rog0157
 18. Willems FF et al. Pharmacokinetic study on the utilisation of 5-methyltetrahydrofolate in patients with coronary artery disease. British Journal of Pharmacology (2004)141: 625-30

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

JAMES A. SHIBUYA, MD, FACOG, FRC, DRC, RD, FRCPC
 TERRY BLAIR, MD, FACOG, FRC, DRC, RD, FRCPC

Main Points

- Optimal folate intake during pregnancy, because it is also needed for growth and development of the fetus, folic acid intake has been associated with abnormalities in birth order (maternal, peripheral neuropathy) and (congenital anomalies).
- The fetus fetus is usually born in a certain time for the group of genetically related compounds based on the folate status. Folate deficiency is associated with an increased risk of neural tube defects (NTDs) and other congenital anomalies. Folate deficiency is also associated with an increased risk of miscarriage and stillbirth. Folate deficiency is also associated with an increased risk of preterm delivery and low birth weight. Folate deficiency is also associated with an increased risk of placental abruption and preeclampsia. Folate deficiency is also associated with an increased risk of postnatal growth retardation and cognitive impairment.
- Folate deficiency is also associated with an increased risk of neural tube defects (NTDs) and other congenital anomalies. Folate deficiency is also associated with an increased risk of miscarriage and stillbirth. Folate deficiency is also associated with an increased risk of preterm delivery and low birth weight. Folate deficiency is also associated with an increased risk of placental abruption and preeclampsia. Folate deficiency is also associated with an increased risk of postnatal growth retardation and cognitive impairment.
- Folate deficiency is also associated with an increased risk of neural tube defects (NTDs) and other congenital anomalies. Folate deficiency is also associated with an increased risk of miscarriage and stillbirth. Folate deficiency is also associated with an increased risk of preterm delivery and low birth weight. Folate deficiency is also associated with an increased risk of placental abruption and preeclampsia. Folate deficiency is also associated with an increased risk of postnatal growth retardation and cognitive impairment.

Заклучок

• Во голем број индустријализирани 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 станува збор за 15-от постконцепционален ден и во тој момент науралната туба е веќе подготвена за затворање.

• Примарната превенција на КА (базирана на контрола на факторите на ризик) е круцијална пристојна политика, која вклучува периконцепционална грижа и комплемен пристап кон населението.

19. Nilsen RM, Veisset SE, Gjessing HK, Magnus P, Maitzer HW, Haugen M, Ursin PW. Patterns 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

Заклучок

- Цел: да се промовира адекватна превенција на ДНТ (но 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:
 1. внес на фолати со исхрана.
 2. периконцепциска суплементација со ФА и МВ
 3. Фортификација на брашното со ФА, која метода сеуште не се употребува во Европа.

Безбедноста на витаминот





**ЗДРУЖЕНИЕ НА ПРИВАТНИ ГИНЕКОЛОЗИ – АКУШЕРИ
НА МАКЕДОНИЈА**



**ЛЕКАРСКА КОМОРА
НА МАКЕДОНИЈА**

С Е Р Т И Ф И К А Т

на

Др. Спец. мед. Емилија Јашовиќ - 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