



# Značaj upotrebe folne kiseline u trudnoći

## The importance of folic acid use in pregnancy

Miodrag Savović

Dom Zdravlja Niš

### Apstrakt

Trudnoća je poseban period u životu žene. Intenzivan rast i razvoj ploda uslovljavaju i značajne promene u fiziološkim procesima u organizmu majke. Potreban unos nutritivnih elemenata je način na koji se može sprečiti nastanak kongenitalnih anomalija koje su povezane sa deficitarnom ishranom.

Postoje preporuke stranih udruženja, zaključno sa Svetskom zdravstvenom organizacijom, za ishranu pre, tokom trudnoće i u periodu dojenja. O značaju upotrebe folne kiseline pre začeća i tokom prvih nedelja od začeća u sprečavanju nastanka deficita neuralne cevi postoje studije iz poslednjih decenija dvadesetog veka. Defekti neuralne cevi obuhvataju grupu anomalija sa kojima se najčešće srećemo u svakodnevnom radu, a među njima su najčešće spina bifida i anencefalus.

Uključivanje adekvatne terapije već u vreme planiranja porodice značajno je za uspešan razvoj ploda u toku trudnoće i željeni ishod posle porođaja.

**Cljučne reči:** folna kiselina, defekti neuralne tube, trudnoća

### Abstract

Pregnancy is a unique period in a woman's life. Intensive growth and fetal development are to cause significant physiological changes in mothers' organisms. Adequate intake of nutritive elements represents a way to prevent congenital anomalies associated with dietary deficiency.

There are numerous dietary suggestions for the period before conception, during pregnancy, as well as during lactation, from many health organizations, including the World Health Organization (WHO).

Studies from the late nineties of the 20th century suggest considerable significance between folic acid intake and preventing neural tube defects. Neural tube defects are a group of congenital anomalies we see in everyday work with patients, the most common being spina bifida and anencephaly.

Prescribing adequate therapy as soon as during family planning is significant for successful development during pregnancy and wishful outcomes after birth.

**Key words:** folic acid, Neural tube defects, pregnancy

### Uvod

Trudnoća je period od 40 nedelja koji podrazumeva intenzivni rast i razvoj ploda, praćen i uslovljen značajnim fiziološkim procesima u organizmu majke. Adekvatan unos nutritivnih elemenata u ovom periodu je jedan od načina na koji se može sprečiti nastanak kongenitalnih anomalija koje su povezane sa nedostatkom određenih mikro- i makronutrijenata. Redovno praćenje, evaluacija i korekcija dijete trudnica, idealni su i u periodu planiranja porodice, a pre začeća, i neophodni su deo zdravstvene podrške trudnicama. Vitamini i minerali, kao mikronutrijenti, neophodni su, uglavnom, u manjim količinama, ali su esencijalni za normalno odvijanje različitih fizioloških funkcija i održavanje homeostaze, kako organizma majke, tako i ploda. Njihov neadekvatan unos može dovesti do posledica po razvoj ploda, ali i do zdravstvenih problema majke (1). Mnoga stručna udruženja, nacionalna, kao i internacionalna, a zaključno sa Svetskom zdravstvenom

organizacijom (World Health Organisation – WHO), dala su preporuke za ishranu pre i tokom trudnoće, kao i tokom dojenja. Studije iz devedesetih godina prošlog veka su ukazale na značaj primene folne kiseline pre začeća i tokom prvih nedelja u sprečavanju nastanka defekta neuralne cevi (2, 3). Defekti neuralne cevi obuhvataju grupu kongenitalnih anomalija sa kojima se najčešće srećemo u svakodnevnom radu, a među kojima su najčešće spina bifida i anencefalus. Druge anomalije povezane sa nedostatkom folne kiseline su pojedine srčane anomalije, anomalije urinarnog trakta i ekstremiteta.

### Razvoj centralnog nervnog sistema

Proces razvoja centralnog nervnog sistema – neurulacija počinje u 4. nedelji gestacije. Do 6. nedelje je formirano 5 moždanih mehurova (proencefalom, mezeencefalom, rombencefalom, telencefalom, diencefalom) na kranijalnom kraju neuralne cevi (4). S obzirom na



vremenski tok neurulacije, malformacije neuralne cevi se dele na one nastale tokom neurulacije (ukoliko izostane zatvaranje bilo kog pola neuralne cevi) i one nastale nakon nje. Sagitalnim cepanjem mehurova nastaju dve polovine, one rastu obuhvatajući srednji telencefal, diencefal i mezencefal, dok se interhemisferna fisura produbljuje, a od čijeg mezenhima nastaje *falx cerebri*. Nakon formiranja dve polovine, primarna šupljina u telencefalonu deli se na dve lateralne komore (4). Od podeljenog prozencefalona nastaje kora velikog mozga, *corpora striata*, olfaktorni režnjevi, talamus, optički put, zadnji režanj hipofize i epifiza. U isto vreme sa razvojem mozga, dolazi do formiranja kičmenog stuba od zadebljanih bočnih zidova, koji time zatvaraju lumen neuralne cevi, čime se krajem 6. nedelje završava neurulacija zatvaranjem kranijalnog i kaudalnog kraja neuralne cevi.

### Najčešće anomalije CNS-a

Prema načinu nastanka, anomalije CNS-a se dele na:

- anomalije zatvaranja neuralne cevi (akranija, eksencefalija, anencefalija, meningomijelokela, meningoencefalokela, spina bifida),
- poremećaje ventralne indukcije koji nastaju tokom 5. i 6. nedelje (holoprozencefalija),
- poremećaje ageneze i disgeneze (mikrocefalija i hidrancefalija koje nastaju zbog okluzije vratnih žila),
- poremećaje veličine (kongenitalni hidrocefalus i Dandy-Walkerova anomalija).

U radu sa pacijentima najčešće se sreću anencefalija sa akranijom, spinom bifidom i encefalokelom, ređe ventrikulomegalija, hidrancefalija, holoprozencefalija (5).

### Anencefalija

Anencefalija je letalna kongenitalna anomalija kod koje nedostaju moždane hemisfere i koštani svod lobanje zbog poremećaja zatvaranja kranijalnog dela neuralne cevi tokom ranog embrionalnog razvoja (6). Anencefalija se smatra najčešćim defektom neuralne cevi. Poremećaj u razvoju neuralne cevi može zahvatiti i kaudalnije krajeve, te uz anencefaliju u 9 do 30% slučajeva nalazimo i *spinu bifidu* (6). Podaci o incidenci variraju između 1,4:10 000 do 4,7:10 000 porođaja u Velikoj Britaniji i 2,6:10 000 u SAD (7). U pobačenom materijalu učestalost anencefalije je 5 puta veća (8). Anencefalija je prva kongenitalna anomalija dijagnostificirana ultrazvukom *in utero* (9). Dva znaka upozoravaju na anencefaliju:

- nedostatak jasne linije kalote koja ograničava fetalnu glavicu (nedostatak kosti kranijuma),
- nejasan izgled intrakranijalnih struktura (nedostatak fetalnog mozga, prisustvo mase nepravilnih odjeka koji potiču od nediferentovanog tkiva na bazi lobanje).

### Spina bifida

Spina bifida je kongenitalna malformacija koja nastaje zbog neuspelog spajanja zadnjeg luka kičmenih pršljenova u središnjoj liniji kičmenog stuba. Defekt može zahvatiti ceo kičmeni stub (*rachischisis*), ali se najčešće nalazi u lumbosakralnom delu (10).

Rascepi kičmenog stuba mogu se podeliti na ventralne i dorzalne. Ventralni defekti su retki i karakterišu se rascepom tela pršljena i pojavom ciste u donjim cervikalnim ili gornjim torakalnim pršljenovima. Dorzalni defekti su češći, i pojavljuju se u 2 oblika: spina *bifida occulta* i spina *bifida aperta*. Kod zatvorenih oblika rascepa kičmene moždine (*spina bifida occulta*) ne postoji direktna komunikacija između cerebroskinalnog prostora i spoljašnje okoline i predstavlja najjednostavniji oblik ove anomalije (javlja se u 15% slučajeva). Kičmena moždina i njene ovojnice su netaknute, a defekt se uvek nalazi na nivou L-S ili S1 kičmene moždine (7). Spina *bifida aperta* (85% slučajeva) se najčešće manifestuje kao cistična lezija (*spina bifida cystica*), a neuralni kanal može biti potpuno otkriven ili pokriven meningealnom membranom. Ukoliko tumor sadrži samo meninge lezija naziva se meningomijelokela. Najvažnije kategorije anomalija udruženih sa spinom bifidom su Arnold-Chiarijeva malformacija tip II, polimikrogirija, encefalokela i *pes equinovarus*.

Transvaginalnim ultrazvučnim pristupom moguće je jasno prikazati kičmeni stub od 12. nedelje trudnoće, transabdominalnim između 16. i 20. nedelje trudnoće (9). Na longitudinalnom preseku se kičmeni stub prikazuje dvema paralelnim linijama. Treba pratiti kontinuitet od spoja sa glavom do sakruma i uočiti izbočenja (meningokela i mijelomeningokela) (9). Na poprečnom preseku se bolje uočavaju mali defekti nakon serije poprečnih preseka od cervikalnog dela do sakruma. Normalni fetalni kičmeni stub ima oblik zatvorenog prstena, pri čemu osifikacioni centri čine trougao. U slučaju defekta umesto zatvorenog prstena presek ima oblik slova U (sa otvorenim krajem prema fetalnim leđima) (9). Tokom trećeg trimestra lamine kičmenih pršljenova i *processus spinosus* su jasno vidljivi na ultrazvučnom pregledu. Nedostatak ovih struktura ukazuje na postojanje spina bifide (7).

### Cefalokela

Cefalokela predstavlja protruziju meninga (sa moždanim tkivom – encefalokele ili bez moždanog tkiva – kranijalne menigokele) kroz defekt kostiju glave. Više od 75% lezija smešteno je okcipitalno, dok su parijetalne, frontalne ili nazofaringealne cefalokele retke (11). Veličina lezije je varijabilna. Cefalokela se ultrazvučno prikazuje kao vrećasta anehogena anomalija smeštena uz glavu, ograničena tankom hiperehogenom opnom. Ukoliko se u vreći hernije nalazi i moždano tkivo, sadržaj će dati mešani odjek. Dijagnoza se sa sigurnošću postavlja, ako se prikaže koštani defekt na lobanji (7).

## Folna kiselina

Folna kiselina (vitamin B9) je značajna u hemijskim reakcijama koje uključuju transfer jednog ugljenikovog atoma, a u sintezi i metilaciji DNK i metabolizmu aminokiselina. Folna kiselina se ne sintetisuje u ljudskom organizmu, što znači da se mora uneti u organizam ishranom. Folati su soli folne kiseline koji se nalazi u hrani (zeleno lisnato povrće: spanać, kelj, zelena salata, brokoli, citrusno voće, mahunarke, jaja, goveđa džigerica). Koncentracija folata u namirnicama varira i zavisi od eventualne termičke obrade, zbog čega je i njihova raspoloživost varijabilna, i po pravilu niža nego sintetski oblik koji se može naći u brojnim dodacima ishrani. Pokazano je da suplementacija folnom kiselinom u dozi od 400 mikrograma (uobičajena doza u suplementima) dovodi do uspostavljanja adekvatne koncentracije folata u serumu i eritrocitima nakon sedam nedelja (12). Deficit vitamina B12 je važno isključiti pre započinjanja terapije folnom kiselinom, naročito kod trudnica sa megaloblastnom anemijom, jer je njenom suplementacijom moguće zamaskirati isti. Kako bi se smanjio rizik nastanka neuroloških komplikacija usled neprepoznatog nedostatka vitamina B12, Američki institut za medicinu (The Institute for Medicine – IOM) definisao je 1998. godine maksimalnu preporučenu dozu od 1 mg folne kiseline u preparatima. U današnje vreme se često preporučuje uzimanje vitamina B12 zajedno sa folnom kiselinom (13). Postoji nekoliko studija koje dovode u vezu primenu većih doza folne kiseline tokom trudnoće i atopijskih bolesti u detinjstvu (14, 15), kao i sporiji neurokognitivni razvoj dece (16). Epidemiološke studije ne daju konzistentne podatke. Međutim, zbog svega ovog se, osim u situacijama kada postoji povišen rizik od niskih koncentracija folne kiseline i nastanka defekta neuralne cevi, ne preporučuje suplementacija folnom kiselinom u koncentraciji većoj od 1 miligrama dnevno. Suplementacija folnom kiselinom jednom dnevno je preporučena od strane nekoliko nacionalnih tela i internacionalnih zdravstvenih organizacija za sve žene u reproduktivnom periodu, imajući u vidu da

je veliki broj trudnoća neplaniran, a da je period razvoja neuralne cevi rani prvi trimestar (13). Sve preporuke najvećih zdravstvenih organizacija se slažu da je suplementacija folnom kiselinom, a u cilju prevencije defekta kongenitalnih anomalija centralnog nervnog sistema, neophodna najmanje 4, a idealno 12 nedelja pre začeća, zatim tokom organogeneze u cilju pravilnog razvoja i rasta ploda. Trudnoće kod kojih je povećan rizik za nastanak defekta neuralne cevi jesu one kod kojih jedan od roditelja ima dete sa nekim oblikom defekta neuralne cevi, odnosno oni roditelji kod kojih je anomalija dijagnostifikovana. Pozitivna porodična anamneza (srodnik u drugom ili trećem kolenu), upotreba određenih lekova koji snižavaju koncentraciju folata u krvi (antiepileptici: valproat, karbamazepin, fenotoin, metformin, metotreksat itd.), gojaznost, dijabetes tip I ili II, stanja u kojima dolazi do neke vrste gastrointestinalne malapsorpcije (celijakija, inflamatorne bolesti creva), pojedine hirurške intervencije, hronična bubrežna insuficijencija, alkoholizam, su samo neki od mogućih faktora rizika. Evropska agencija za bezbednost hrane (EFSA), IOM i WHO savetuju primenu folne kiseline u dozi od 600 mikrograma dnevno, najmanje 12 nedelja pre začeća, zatim tokom celog preioda trudnoće i dojenja, a najmanje 4–6 nedelja postpartalno. Ukoliko postoji povećani rizik od nastanka defekta neuralne cevi ili drugih anomalija, savetuje se suplementacija u dozi od 600 mikrograma dnevno, 12 nedelja pre začeća, 5 miligrama folne kiseline dnevno, tokom prvog trimestra, i 600 mikrograma dnevno do kraja trudnoće i tokom dojenja.

## Zaključak

Većina kongenitalnih anomalija nervnog sistema ubraja se u one sa posledicama kako za fetus, tako i za roditelje. Pravovremena upotreba folne kiseline i adekvatna ultrazvučna dijagnostika smanjuju skoro u potpunosti rizik za nastanak anomalija.

## Literatura

1. Marangoni F, Cetin I, Verduci E, et al. Maternal Diet and Nutrient Requirements in Pregnancy and Breastfeeding. An Italian Consensus Document. *Nutrients* 2016; 8: 629.
2. Rush D, Stein Z, Susser M. A randomized controlled trial of prenatal nutritional supplementation in New York City. *Pediatrics* 1980; 65: 683-97.
3. Kramer MS, Kakuma R. Energy and protein intake in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(4): CD000032.
4. Chervenak FA, Isaacson G, Streltsoff J. Craniospinal and facial defects. In: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (eds). *High risk pregnancies*. London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo: WB Saunders; 1994: 871-900.
5. Kurjak A, Kos M. Ultrazvučna dijagnostika fetalnih malformacija. U: *Ginekologija i perinatologija II*. Kurjak A i sur. (ur). Varaždinske Toplice: Tonomir; 2003: 205-40.
6. Chervenak FA, Isaacson G, Lorber J. Anomalies of the fetal head, neck and spine: Ultrasound Diagnosis and management. Philadelphia: WB Saunders Co; 1988
7. Thieme G, Manco-Johanson ML, Cioffi-Ragan D. Three-dimensional neonatal neurosonography. In: Kurjak A i Kupešić S. *Clinical Application of 3D sonography*. New York, London: The Parthenon Publishing Group; 2000: 181-90.
8. Giroud A. Anencephaly. U: Vinken GW, Bruyn PW, ur. *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 30. Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press; 1977: 173-208.
9. Campbell S, Johnstone FD, Holt EM, et al. Anencephaly: Early ultrasonic diagnosis and active management. *Lancet* 1972; 2: 1226.
10. Kurjak A. Prenatalna ultrazvučna dijagnostika i terapija malformacija ploda. U: Zergollern Lj, Kurjak A. *Prenatalna dijagnostika*. Zagreb: JUMENA; 1984: 93-175.

11. Ingrahm FD, Swan H. Spina bifida and cranium bifidum. I. A survey of 546 cases. *N Engl J Med* 1943; 228: 559.
12. Guinotte CL, Burns MG, Axume JA, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677C->T variant modulates folate status response to controlled folate intakes in young women. *J Nutr* 2003; 133: 1272-80.
13. Goetzl LM, 2021. Folic acid supplementation in pregnancy. *U Post TW* (urednik): *UpToDate*. *UpToDate*, pristupljeno 25. jula 2022, <https://www.uptodate.com/contents/folic-acid-supplementation-in-pregnancy>
14. Blatter J, HAN YY, Forno E, et al. Folate and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 12-7.
15. Veeranki SP, Gebretsadik T, Dorris SL, et al. Association of folic acid supplementation during pregnancy and infant bronchiolitis. *Am J Epidemiol* 2014; 179: 938-46.
16. Chatzi L, Papadopoulou E, Koutra K, et al. Effect of high doses of folic acid supplementation in early pregnancy on child neurodevelopment at 18 months of age: the mother-child cohort „Rhea“ study in Crete, Greece. *Public Health Nutr* 2012; 15: 1728-36.