

ORIGINALNI RAD – ORIGINAL ARTICLE

Prevenција spinalnog disrafizma primenom folne kiseline
Prevention of Spina bifida by folic acid

Bojana Cokić

Zdravstveni centar „Zaječar“, Dečije odeljenje

Sažetak **Uvod:** Folna kiselina je neophodna za funkcionisanje svake ćelije i za izgradnju svih novih ćelija, za konverziju nekih aminokiselina, ima i važnu ulogu u eritropoezi. Značajna je za normalan razvoj neuralne cevi i zbog toga je veoma značajna za normalan razvoj ploda. Prenatalna primena folne kiseline, u primarnoj i sekundarnoj prevenciji defekata neuralne cevi, poznata je unazad nekoliko decenija. U radu prikazujemo poznate dokaze o dejstvu folne kiseline na prevenciju nastanka defekata neuralne cevi, ali i na pravilnu suplementaciju u trudnoći, te mogućnost dejstva suplementacije folnom kiselinom na druge ishode trudnoće.
Metodologija: Istraživanje je sprovedeno u Opštini Zaječar. U porodilištu Zdravstvenog centra Zaječar, u periodu od 1987. do 2015. godine rođeno je 22 145. dece. Od tog broja 13-ro dece sa defektom neuralne cevi ili 0,587/1000 živorođene dece. Majke čija deca su imala Spinu bifidu nisu koristile u toku trudnoće folnu kiselinu. Od 2012. godine, kada je uvedena primena folne kiseline, nije rođeno nijedno dete sa ovom kongenitalnom anomalijom.
Rezultati: Rezultati istraživanja govore da je broj dece sa defektom neuralne cevi u padu, nakon primene folne kiseline.
Zaključak: Pokazan je značaj primene folne kiseline kod trudnica sa ciljem prevencije urođenih anomalija neuralne cevi.

Cljučne reči: Folna kiselina, Spina bifida, prevencija

Summary **Introduction:** Folic acid is necessary for cell functioning and normal development of new cells, for activation of some amino acids, for erythropoiesis. It is also important for the normal development of the neural tube. Therefore, it is very important in the development of the fetus. Prenatal use of folic acid, in primary and secondary prevention of defects of the neural tube, has been known for several decades. The paper presents well known evidence of the effect of folic acid on the prevention of defects in the neural tube, but also on the correct supplementation in pregnancy, and the possibility of the effect of folic acid supplementation on other outcomes of pregnancy.
Methodology: The survey was conducted in the Municipality of Zaječar. The incidence of children with defective neural tube in the period from 1987-2015 is shown. Data were obtained from Registry for congenital anomalies. Diagnosis in all children is postnatal. During the analysed period there was 22 145 born children, and apart of that number there was 13 children with defective neural tube, which means 0,587/1000 live newborns. Mothers of affected children have not been on folic acid supplementation. After 2012. Folic acid was introduced during pregnancy, until 2015 no defective neural tube in newborns at all.
Results: The results of our retrospective analyses show that the number of children with Spina bifida decreased when folic acid was introduced as supplementatuion before and during the pregnancy..
Conclusion: Folic Acid is important in preventing defects in the neural tube.

Key words: Folic acid, Spina bifida, prevention.

Uvod

Folna kiselina je jedan od vitamina B grupe. Prvi put izolovana je 1940. godine iz spanaća (lat. Folium : list). Engleska doktorka Luciviliis (1888-1964.) iz bolnice „Royal Free“ u Londonu prva otkriva i opisuje folnu kiselini kao preventivni faktor protiv anemije. (Slika 1)
Folna kiselina je neophodna za sintezu DNA, za funkcionisanje svake ćelije i izgradnju svih novih ćelija. Takođe za konverziju nekih aminokiselina, ima važnu ulogu u eritropoezi. Ima značajnu ulogu za normalan razvoju

ploda. Naučno je dokazana njena uloga za normalan razvoj neuralne cevi. (1, 2, 3)

Folna kiselina se nalazi u listovima zelenog povrća, spanaća, blitve. Pored toga se nalazi i u orasima, kvascu, svinjskoj, goveđoj, jagnjećoj i pilećoj jetri, žitaricama, žumancu, voću i voćnim sokovima (4, 5, 6)

Slika 1. Luci Vilis
Picture 1. Lucy Willis

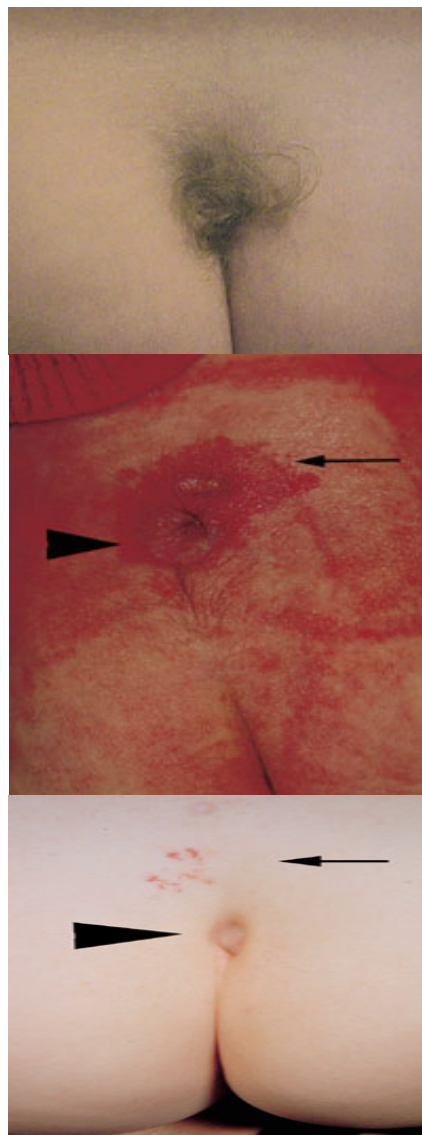


Podaci iz Sjedinjenih američkih država pokazuju da se svake godine 4000 trudnoća završava rođenjem deteta sa SB. Godišnje se rodi 240-oro dece sa SB, odnosno 20-oro mesečno. (19)

Klinička slika

Zatvorena SB prepoznaje se po promenama na koži iznad koštanog rascepa, pojačana dlakavost, prošireni kapilari, masno tkivo, vrečasto udubljenje na koži sakralnog predela. Otvorena SB vrlo je jasna, na leđima u srednjoj liniji vidljiva je cista, kao kila, prekrivena kožom koja može da ruptuira. (10, 11, 12, 13, 14, 16).

Slika 2. Spina bifida occulta (Zatvorena spina bifida)
Picture 2. Spina bifida occulta



Folna kiselina iz prirodnih izvora je manje iskoristljiva nego iz gotovih preparata. Na osnovu naučnih istraživanja (US Public Health 1992., Institute of Medicine 1998.) preporučuje se primena folne kisleine u dozi od 400-800 mcg, koja smanjuje rizik za nastajanje defekta neuralne cevi i do 80%. Folna kiselina je dostupna, cena pristupačna, oko 200 RSD. (5).

Defekt neuralne cevi je ozbiljan urođeni defekt koji uključuje:

- Anencefaliju (predstavlja nerazvijen mozak i nepotpunu lobanju. Većina dece ne preživi ni par sati nakon rođenja).
- Encefalokelu (nastaje zbog otvora u lobanji kroz koji izlazi moždano tkivo, većina dece sa encefalokelom ne preživi ili su teško retardirana).
- Spinu bifidu ili spinalni disrafizam. (8, 9, 10)

Spina bifida (SB) ili spinalni disrafizam predstavlja rascep kičmenog stuba i nepotpuno zatvaranja kičmene moždine. Poremećaj se obično javlja tokom prvih meseci trudnoće. Incidenca je 0,5-1 na 1000 živorođene dece. SB je jedna od najčešćih urođenih anomalija spojiva sa životom. Oboljenje nastaje usled udruženog delovanja genetskih faktora i faktora sredine.

Ko je pod povećanim rizikom?

Žene koje:

- Imaju spinu bifidu,
- Koje su rodile dete sa SB
- Koje su rodile dete sa nekim defektom neuralne cevi
- Insulin zavisani dijabetes majke
- Neki antikonvulzivi (valproična kiselina, karbamazepam)
- Gojaznost (7, 15)

Slika 3. Spina bifida aperta (Otvorena spina bifida)
Picture 3. Spina bifida aperta



Intrauterino postavljena dijagnoza je najznačajnija.

Lečenje

Lečenje je moguće hirurško i medikamentozno. Hirurško lečenje sprečava nastajanje infekcija i povreda kičmene moždine, ali ne uspostavlja funkciju, koja nedostaje nakon rođenja.

Poslednjih decenija operacija se izvodi intrauterino. Najnovije studije su pokazale da novorođenčad, podvrgnuta operaciji pre rođenja, imaju bolju prognozu od onih koje su operisane posle rođenja. (9)

I nakon intervencije pitanje je da li će dete imati normalan razvoj. Važno pitanje, a odgovor je veoma složen. Jedan deo dece ima uredan mentalni i fizički razvoj. Nažalost, ima dece koja su ometena u razvoju, najčešće motornom, te su vezana za invalidska pomagala, zavisna od pomoći drugih. Nije retko da u sklopu ovih problema postoje inkontinencija, psihičke i kognitivne smetnje (15, 18, 19, 20, 21).

Prevenција Spine bifide

Naučna istraživanja pokazuju da je folna kiselina važna u sprečavanju defekata neuralne cevi.

Žene koje nisu pod povećanim rizikom uzimaju 0.4 mg folne kiseline svaki dan, a one pod rizikom 4 mg svaki dan. (1, 2).

Naše istraživanje

Metodologija

Istraživanje je sprovedeno Opštini Zaječar. Prikazana je incidenca dece sa defektom neuralne cevi u periodu od 1987-2015. godine. Podaci su dobijeni iz registra za kongenitalne anomalije. Dijagnoza u sve dece je postavljena je postnatalno. Majke čija deca su imala Spinu bifidu nisu koristile u toku trudnoće folnu kiselinu.

Rezultati

U porodilištu Zdravstvenog centra Zaječar u periodu od 1987. do 2015. godine rođeno je 22 145. dece. Od tog broja 13-oro dece sa defektom neuralne cevi ili 0,587/1000 živorođene dece. 11-oro dece je imalo otvorenu SB (Slika 4) , jedno dete zatvorenu SB, jedno mrtvorodeno sa anencefalijom (Slika 5). Poslednje dete sa spinom bifidom je rođeno 2012. godine.

U terminu je rođeno 11-oro dece (84,62%), i dva deteta pre termina (15,38%). Živorodjenih je bilo 12. (92,30%) i jedno mrtvorodeno (7,70%). Sa izolovanom defektom neuralne cevi je rođeno 5. (38,46%). Sa udruženim anomalijama rođeno je osmoro dece (61,54%). Muškog pola bilo je desetero dece (76,92%), a ženskog pola troje (23,08%). Prosečna vrednost Apgar scora je 6,12±2,44. Prosečna porodajna težina je iznosila 2668,75±826,29 gr.

U daljem postnatalnom toku troje dece je imalo letalan ishod u prvom mesecu života (infekcija CNS-a) i tri školska deteta je takođe imalo letalan ishod zbog bubrežne insuficijencije. Jedno dete je egzistiralo postnatalno od komplikacija stečenog hidrocefalusa (Slika 6).

Dva deteta sa izolovanim defektom neuralne cevi je živo bez neuroloških komplikacija.

Najstariji pacijent ima 28 godina. Nažalost invalid, ali očuvanog intelekta i bez pratećih anomalija bubrega.

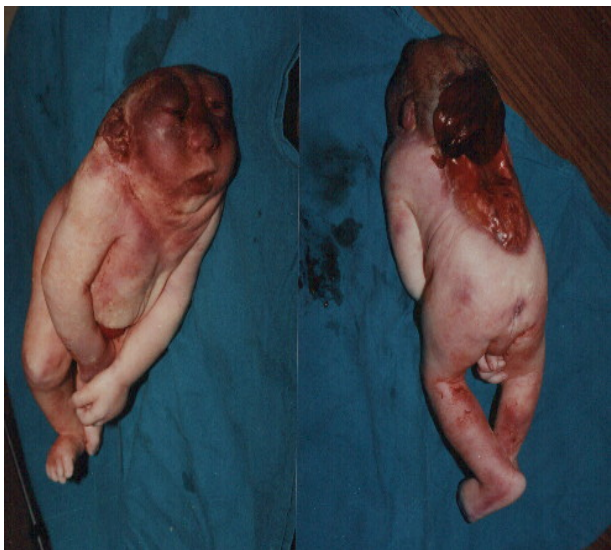
Slika 4. Naš pacijent sa otvorenom SB

Picture 4. Our patient with SB



postnatalno. U preživelih pacijenata invalidnost narušava kvalitet života.

Slika 5. Naš pacijent sa anencefalijom
Picture 5. Our patient with anencephaly



Slika 6. Naš pacijent sa hidrocefalusom
Picture 6. Our patient with hydrocephalus



Deca...to su naše sutrašnje sudije...(M. Gorki)

Literatura

1. Grosse SD, Berry RJ, Tilford JM, Kucik JE, Waitzman NJ. Retrospective assessment of cost savings from prevention: Folic acid fortification and spina bifida in the U.S. American Journal of Preventive Medicine. January 2016.
2. Mertens P. Spina Bifida and primary prevention. Orphanet Journal of Rare Diseases 20127(Suppl 2): A18.
3. Osterhues A, Ali NS, Michels KB. The role of folic acid fortification in neural tube defects: a review. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2013; 53, 1180–1190.
4. Patel N, Viguera AC, Baldessarini RJ. Mood. Stabilizing Anticonvulsants, Spina Bifida, and Folate Supplementation: Commentary. J Clin Psychopharmacol. 2018; Feb 38 (1):7-10.
5. Ricks, D. J. et al. Peru's national folic acid fortification program and its effect on neural tube defects in Lima. Rev. Panam. Salud Publica 2012; 32, 391–398.
6. Systematic Reviews. Folic acid supplements before conception and in early pregnancy (up to 12 weeks) for the prevention of birth defects. 2015, Issue 12.
7. American Pregnancy Association 2017. Maternal Serum Alpha-Fetoprotein Screening (MSAFP) . 2016 Sep 2.
8. Schechter MS, Liu T, Soe M, et al. Sociodemographic Attributes and Spina Bifida Outcomes. Pediatrics. 2015 April; 135(4).
9. Saadai P, Farmer DL. Fetal surgery for myelomeningocele. Clinics in Perinatology 2012; 39 (2), 279–288.
10. American Association for Clinical Chemistry. 2017; Glossary: Spina Bifida.
11. National Center for Advancing Translational Sciences/Genetic and Rare Diseases. U.S. Department of Health and Human Services; Neural Tube Defects. 2017.
12. Copp AJ, Stanier P, Greene ND. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. Lancet Neurol 2013;12: 799-810.
13. Oakeshott P, Hunt GM, Poulton A. et al. Open spina bifida: birth findings predict long-term outcome. Arch Dis Child 2012; 97, 474–476.
14. Juriloff DM, Harris M J. Hypothesis: the female excess in cranial neural tube defects reflects an epigenetic drag of the inactivating X chromosome on the molecular mechanisms of neural fold elevation. Birth Defects Res Clin Mol Teratol 2012; 94, 849–855.
15. Agopian AJ, Tinker SC, Lupo PJ, et al. Proportion of neural tube defects attributable to known risk factors. Birth Defects Res Clin Mol Teratol 2013; 97, 42–46.
16. Bahlmann F. et al. Cranial and cerebral signs in the diagnosis of spina bifida between 18 and 22 weeks of gestation: a German multicenter study. Prenat Diag 2014; 35, 228–235.
17. Adzick NS. Fetal surgery for myelomeningocele: trials and tribulations. Isabella Forshall Lecture. J Pediatr Surg 2012; 47, 273–281.
18. Murray CB et al. A longitudinal examination of health-related quality of life in children and adolescents with spina bifida. J Pediatr Psychol 2014.

Zaključak

Incidenca na našem materijalu odgovara incidenci iz literature. Dijagnoza u sve dece je postavljena je

19. Wilde J J, Petersen JR, Niswander L. Genetic, epigenetic, and environmental contributions to neural tube closure. *Annu Rev Genet* 2014; 48, 583–611.
20. Stubberud J, Langenbahn D, Levine B, et al. Emotional health and coping in spina bifida after goal management training: a randomized controlled trial. *Rehabil Psychol* 2014; 60, 1–16.
21. EUROCAT. Special Report: Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe. 2009.

Primljeno/Received: 18.02.2018.
Prihvaćeno/Accepted: 04.03.2018.

Correspondance to:

Bojana Cokić
Zdravstveni centar Zaječar, Dečije odeljenje
19000 Zaječar Rasadnička bb
e-mail: laboca@mts.rs
Telefon 019420-383, 065 2 420 383
