

# ACID FOLIC VÀ NGUY CƠ SINH NON

TS. Lâm Đỗ Phương Uyên

Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Sinh non được coi là một hội chứng đa yếu tố, với gần 70% sinh non do chuyển dạ tự nhiên hoặc vỡ màng ối và 30% do các nguyên nhân khác. Do đó, sinh non có thể được phân loại thành sinh non tự phát và sinh non có chỉ định. Sinh non đi kèm với các biến chứng bao gồm chấn thương não, bệnh võng mạc do sinh non, bại não và kém phát triển, là một trong những vấn đề sức khỏe toàn cầu nghiêm trọng nhất hiện nay. Những biến chứng này ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng cuộc sống của trẻ và là gánh nặng lớn cả về mặt xã hội và kinh tế<sup>[4,8]</sup>. Mặc dù nhiều nghiên cứu đang diễn ra, tỷ lệ sinh non vẫn chưa giảm đáng kể, nguyên nhân có thể do rất nhiều cơ chế sinh học khác nhau giữa các cá thể, và việc hạn chế hiểu biết về các quá trình bệnh lý góp phần gây ra sinh non. Việc xác định các yếu tố rủi ro hướng đến phòng ngừa nguy cơ sinh non hiện đang được đặt lên ưu tiên hàng đầu và có ý nghĩa quan trọng trong việc quản lý và phòng ngừa sinh non.

Dinh dưỡng thai kỳ là yếu tố quan trọng quyết định thời gian mang thai và sự phát triển của thai nhi, từ đó ảnh hưởng đến kết quả thai kỳ. Dữ liệu thực nghiệm từ các nghiên cứu trên động vật cho thấy tình trạng biến dưỡng folate của thai phụ đóng một vai trò trong sinh non. Folate là một loại vitamin B thiết yếu đóng vai trò tổng hợp DNA và phân chia tế bào để hỗ trợ sự tăng trưởng và phát triển của thai nhi. Khi mang thai, nhu cầu về folate tăng lên do sự phát triển nhanh chóng của thai nhi. Một nghiên cứu trước đây báo cáo rằng phụ nữ mang thai có nhu cầu folate cao hơn từ 5 đến 10 lần so với phụ nữ không mang thai<sup>[4]</sup>. Nồng độ folate trong máu, bao gồm folate trong huyết thanh hay huyết

tương hoặc hồng cầu, được coi là chỉ số đáng tin cậy về tình trạng folate<sup>[9]</sup>. Folate không thể được tổng hợp bởi cơ thể và con người hoàn toàn phụ thuộc vào nguồn thực phẩm hoặc chất bổ sung trong chế độ ăn uống để cung cấp folate. Một số nghiên cứu lớn đã mô tả mối liên quan giữa lượng folate hấp thụ và sinh non<sup>[4]</sup>. Một số nghiên cứu dịch tễ học gần đây đã chỉ ra rằng nồng độ folate trong máu thấp khi mang thai có liên quan đến việc tăng nguy cơ sinh non, trong khi một số nghiên cứu khác lại không chỉ ra mối liên hệ nào giữa nồng độ folate trong máu và sinh non. Li và cộng sự (2019)<sup>[4]</sup> đã thực hiện một phân tích tổng hợp đánh giá mối liên quan giữa nguy cơ sinh non với nồng độ folate trong máu và lượng folate trong chế độ ăn. Tác giả đã kết luận rằng, nồng độ folate trong máu, hay việc bổ sung acid folic và lượng folate trong chế độ ăn uống có liên quan tiêu cực đến nguy cơ chung của sinh non. Trong khi đó, lượng folate trong chế độ ăn uống không liên quan đáng kể đến nguy cơ sinh non.

Một số nghiên cứu sinh học đã giải thích vai trò của folate trong sinh non. Folate góp phần vào sự trưởng thành của tế bào trứng và quá trình hình thành bánh nhau sớm<sup>[4]</sup>. Thiếu folate có thể dẫn đến tình trạng bánh nhau kém và ảnh hưởng đến sự phát triển cũng như duy trì tuần hoàn bánh nhau trong tử cung, gây ra kết quả thai kỳ kém bao gồm cả sinh non<sup>[1]</sup>. Qua quan sát cho thấy các chất vận chuyển folate, chuyển folate từ hệ tuần hoàn của mẹ sang thai nhi, có nồng độ thấp hơn ở nhau thai non tháng so với nhau thai đủ tháng<sup>[2]</sup>. Hơn nữa, folate cũng là một yếu tố quan trọng trong quá trình chuyển hóa homocysteine, đây có thể là một

yếu tố góp phần gây ra bệnh mạch máu bánh nhau. Các nghiên cứu dịch tễ học đã cho thấy nồng độ homocysteine tăng cao có liên quan đến sinh non<sup>[4]</sup>. Ngoài ra, tình trạng folate trong thời kỳ mang thai có thể đóng vai trò chống viêm. Nhiều trường hợp sinh non có liên quan đến phản ứng viêm bất thường, nguyên nhân thường là do nhiễm trùng và viêm trong tử cung.

## **NỒNG ĐỘ FOLATE TRONG MÁU VÀ NGUY CƠ SINH NON**

Đối với nguy cơ chung của sinh non liên quan đến nồng độ folate trong máu, đã có một số nghiên cứu đo nồng độ folate trong huyết tương hoặc huyết thanh và trong hồng cầu. Xét về tuổi thai, không có mối liên quan nào giữa nồng độ folate trong máu trong tam cá nguyệt đầu và tam cá nguyệt thứ hai với nguy cơ sinh non. Tuy nhiên, tác giả lại tìm thấy mối liên hệ nghịch đảo giữa nồng độ folate trong máu trong tam cá nguyệt thứ ba và nguy cơ sinh non<sup>[4]</sup>. Điều này có thể được giải thích bởi cơ chế như sau: rối loạn chức năng bánh nhau là một trong những yếu tố nguy cơ đối với sinh non. Nghiên cứu bởi Wang và cộng sự (2016)<sup>[7]</sup> quan sát thấy nồng độ folate trong máu của thai phụ giảm từ tháng thứ 5 của thai kỳ và nồng độ homocysteine trong huyết tương tăng lên trong giai đoạn sau của thai kỳ. Có thể mức độ folate của thai phụ trong tam cá nguyệt thứ ba không đủ ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi bằng cách ảnh hưởng tiêu cực đến chức năng của bánh nhau trong giai đoạn thai nhi phát triển nhanh. Các nghiên cứu trước đây đã báo cáo rằng tình trạng rối loạn chức năng bánh nhau kéo dài từ tuần thứ 24 của thai kỳ có liên quan đến việc tăng nguy cơ dẫn đến kết quả bất lợi của thai kỳ. Mặt khác, folate cũng có thể gián tiếp tham gia vào sự phát triển của bánh nhau thông qua việc đóng vai trò trong chu trình homocysteine. Thiếu folate có thể làm gián đoạn chức năng của các enzyme trong quá trình chuyển hóa homocysteine và dẫn đến sự gia tăng nồng độ homocysteine. Nghiên cứu của Maged và cộng sự (2017)<sup>[5]</sup> đã cho thấy nồng

độ homocysteine tăng cao cũng liên quan đến stress oxy hóa, co thắt động mạch, tổn thương nội mô và huyết khối nhau thai, tất cả đều làm tăng nguy cơ biến chứng thai kỳ. Hơn nữa, folate là một vitamin nhóm methyl quan trọng và nồng độ folate trong huyết tương của thai phụ có liên quan đến quá trình methyl hóa DNA của thai nhi, do đó ảnh hưởng đến sự phát triển của thai nhi. Sulaiman và cộng sự (2017)<sup>[6]</sup> đã cho thấy mức folate của thai phụ trong giai đoạn cuối thai kỳ quan trọng hơn mức folate trong giai đoạn đầu thai kỳ đối với sự phát triển tổng thể của thai nhi. Do đó, có một mối liên hệ nghịch đảo giữa mức folate của thai phụ trong tam cá nguyệt thứ ba và nguy cơ sinh non, và nồng độ folate này trong tam cá nguyệt thứ ba có thể là một yếu tố dự báo gián tiếp của sinh non.

Khi thực hiện phân tích phân nhóm, một số nghiên cứu cho thấy folate trong huyết tương hay huyết thanh cao có liên quan đến nguy cơ sinh non thấp hơn 30%, trong khi folate trong hồng cầu không liên quan đến nguy cơ sinh non<sup>[4]</sup>. Nhìn chung, nồng độ folate trong hồng cầu được xem là yếu tố phản ánh tình trạng folate trong 3 – 4 tháng trước đó, và folate huyết tương hoặc huyết thanh là yếu tố ngắn hạn phản ánh sự biến động của lượng folate hấp thu vào cơ thể từ chế độ ăn uống hoặc bổ sung trong thời gian gần nhất. Ngoài ra, các phương pháp khác nhau để đo folate trong máu có thể là lý do tiềm ẩn dẫn đến sự không đồng nhất và sự khác biệt giữa các kết quả tương ứng với huyết thanh hoặc huyết tương và hồng cầu đối với nguy cơ sinh non.

## **LƯỢNG FOLATE TRONG CHẾ ĐỘ ĂN VÀ NGUY CƠ SINH NON**

Hiện đã có một số nghiên cứu đoàn hệ đánh giá lượng folate trong chế độ ăn uống và nguy cơ sinh non, và cũng có nghiên cứu báo cáo các kết quả riêng biệt được phân tầng theo thời điểm bắt đầu bổ sung (trước khi thụ thai và sau khi thụ thai). Các nghiên cứu được thực hiện với 95.448 người tham gia. Trong các nghiên cứu này, có 3 nghiên cứu báo cáo nguy cơ chung của sinh

non liên quan đến lượng folate trong chế độ ăn. Kết quả cho thấy có một mối liên hệ nghịch đảo giữa lượng folate trong chế độ ăn và nguy cơ sinh non nói chung. Tuy nhiên, 3 nghiên cứu này lại không phân biệt giữa sinh non tự nhiên và sinh non do điều trị. Các tác giả chỉ đưa ra kết luận rằng lượng folate trong chế độ ăn có mối liên hệ nghịch đảo đáng kể với nguy cơ sinh non nói chung, rất phù hợp với kết quả nghiên cứu cắt ngang thực hiện bởi Deniz và cộng sự (2018)<sup>[3]</sup>. Trong khi đó, các nghiên cứu khác phân tích cụ thể dạng sinh non nhận thấy lượng folate trong chế độ ăn không làm giảm đáng kể nguy cơ sinh non. Tuy nhiên, cần thêm nhiều dữ liệu đánh giá trong tương lai để giải thích cụ thể hơn về mối liên hệ này.

## BỔ SUNG ACID FOLIC VÀ NGUY CƠ SINH NON

Trong số 13 nghiên cứu đoàn hệ đánh giá việc bổ sung acid folic và nguy cơ chung của sinh non, có 6 nghiên cứu đã báo cáo kết quả riêng biệt được phân tầng theo thời điểm bắt đầu bổ sung gồm trước khi thụ thai và sau khi thụ thai. Trong số các nghiên cứu này, 4 nghiên cứu chỉ sử dụng acid folic và 15 nghiên cứu sử dụng acid folic có chứa vitamin tổng hợp. Hàm lượng chính xác của acid folic ở mức 200 – 400  $\mu\text{g}$  mỗi ngày (theo đề xuất của WHO), hoặc acid folic liều cao hơn 1.000  $\mu\text{g}$  mỗi ngày<sup>[4]</sup>.

Li và cộng sự (2019)<sup>[4]</sup> đã thực hiện phân tích hồi quy tổng hợp với thời gian bắt đầu bổ sung, khu vực địa lý, nguồn thuần tập và mối liên kết với nguy cơ sinh non, cỡ mẫu, năm nghiên cứu và liều lượng acid folic. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt đáng kể nào được ghi nhận giữa các nhóm nhỏ này. Tuy nhiên, thời điểm bắt đầu bổ sung acid folic trước khi thụ thai có liên quan đến việc giảm đáng kể nguy cơ sinh non, trong khi bắt đầu bổ sung acid folic vào thời điểm sau khi thụ thai có liên quan đến việc giảm nhẹ nguy cơ sinh non. Khi phân tích được phân tầng theo liều lượng acid folic, việc bổ sung acid folic với liều hàng ngày < 1.000  $\mu\text{g}$  có liên quan đến nguy

cơ sinh non, trong khi việc bổ sung acid folic với liều lượng hơn 1.000  $\mu\text{g}$  hàng ngày không liên quan đáng kể đến nguy cơ sinh non. Như vậy, việc bổ sung acid folic làm giảm nguy cơ sinh non, đặc biệt là bắt đầu bổ sung acid folic ở giai đoạn trước khi thụ thai có hiệu quả hơn trong việc giảm nguy cơ sinh non so với sau khi thụ thai. Về mặt sinh học có thể giải thích rằng folate có thời gian bán hủy là 100 ngày, nồng độ folate trong tuần hoàn giảm khi thai kỳ tiến triển. Vì vậy, việc bắt đầu bổ sung acid folic trước khi thụ thai làm tăng đáng kể nồng độ folate trong hồng cầu của thai phụ và ngăn ngừa suy giảm nồng độ folate trong huyết thanh sau khi mang thai, điều này có thể có lợi cho sự phát triển của thai nhi.

Một điều đáng lo ngại rằng lượng acid folic cao có thể liên quan đến sự phát triển bất thường của phôi thai và các kết quả sức khỏe tiêu cực lâu dài ở thế hệ con. Việc bổ sung acid folic chỉ có hiệu quả trong việc giảm nguy cơ sinh non nếu bổ sung hàng ngày với liều < 1.000  $\mu\text{g}$  và bổ sung acid folic liều cao  $\geq 1.000 \mu\text{g}$  mỗi ngày không ảnh hưởng đến nguy cơ sinh non. Do đó, ngưỡng 1.000  $\mu\text{g}$  acid folic được lựa chọn bổ sung cho thai phụ vì hầu hết các vitamin bổ sung đều chứa < 1.000  $\mu\text{g}$  acid folic<sup>[4]</sup>.

## KẾT LUẬN

Mức folate cao ở thai phụ vào cuối thai kỳ và việc bổ sung acid folic có liên quan đáng kể với nguy cơ sinh non thấp. Việc bắt đầu bổ sung acid folic sớm trước khi mang thai có tác dụng bảo vệ đáng kể nguy cơ sinh non. Khi đánh giá số lượng trẻ sinh non ngày càng tăng và các báo cáo gần đây về tác dụng bảo vệ ống thần kinh của việc bổ sung folate trong thời kỳ mang thai, thai phụ nên tăng cường và bắt đầu bổ sung folate sớm trước khi thụ thai để giảm nguy cơ sinh non và rủi ro tiếp theo đối với nguy cơ suy giảm phát triển thần kinh. Điều này sẽ giúp phân tầng nguy cơ lâm sàng liên quan đến sinh non và giúp tư vấn cũng như chăm sóc sức khỏe thai kỳ tốt hơn và an toàn hơn.

Mời xem tiếp  
ở trang 25