



نقش فولیک اسید در پیش گیری از بروز سندرم داون و عوارض همراه آن

آرزو چراغی

گروه مامایی- دانشگاه آزاد اسلامی واحد مسجدسلیمان- مسجدسلیمان- ایران

چکیده :

مقدمه : سندرم داون شایعترین اختلال ژنتیکی شناخته شده در سرتاسر جهان است. بروز آن در مادران بالاتر از 35 سال، بیشتر محتمل است اما بروز آن در زنان کمتر از 35 سال، گواه بر دلیل وجود مشکلات دیگری می باشد. فولیک اسید با مکانیسم های مختلف می تواند از بروز نقائص کروموزومی و عوارض همراه این نقائص پیشگیری نماید.

روش کار: با مرور 9 مقاله مرتبط و با استفاده از کلید واژه های – Down syndrome- Folic acid – Birth defects در پایگاه های علمی مرتبط، مطالعه حاضر انجام شد. متن کامل مقالات مرتبط، انتخاب و مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها : بر خلاف اکثر متون که نقش فولیک اسید را صرفاً در پیشگیری از بروز نقائص لوله عصبی عنوان می کردند می توان گفت که علاوه بر آن، فولیک اسید با تأثیرات بر DNA - هموسیستئین خون و سایر فاکتورهای حیاتی، می تواند از بروز سندرم داون و نقائص همراه آن، مانند اختلالات مغزی- شناختی، بیماری های روان، ناهنجاری های قلبی، امفالوسل و عوارض دیگر همراه این سندرم یا به صورت بروز منفرد آنها، جلوگیری کند.

بحث و نتیجه گیری : تمامی زنان سنین باروری می بایست از سه ماه قبل از اقدام به بارداری تا پایان بارداری، حداقل 400 میکرو گرم فولیک اسید روزانه مصرف نمایند. طبق برخی متون علمی، مصرف بی رویه این ویتامین نیز با اختلالات مختلف همراه است بنابراین مصرف بهینه آن می بایست به زنان کاندید دریافت آن، توضیح داده شود.

کلمات کلیدی : فولیک اسید- سندرم داون- هموسیستئین – امفالوسل



مقدمه

سندرم داون یا تریزومی 21، یکی از ناهنجاری های کروموزومی مسبب بروز ناتوانی ها و اختلالات مختلف مانند نارسایی رشد، ناتوانی های حرکتی، اختلالات ذهنی و بیماری های مختلف جسمی می باشد (1). میزان بروز سندرم داون یک در هر 700 یا 800 تولد زنده می باشد. از دیگر اختلالات همراه سندرم داون، می توان به بروز آلزایمر، ناهنجاری های ظاهری مانند اختلال در ریخت شناسی یا تعداد انگشتان دست و پاها و سایر اختلالات جسمی، چاقی، بیماری های تیروئید، دیابت و آلوپسی، اشاره نمود. علل مختلفی مانند سن مادر، مواجهات محیطی مادر مانند مواجهات شغلی، دود سیگار، سطح اجتماعی - اقتصادی مادر یا کمبود مواد معدنی ممکن است منجر به بروز آسیب کروموزومی و در نهایت بروز سندرم داون که شایع ترین اختلال کروموزومی شناخته شده در سرتاسر جهان است شود (2). از طرفی فولیک اسید، نقش مهمی در واکنش های بیولوژیکی بدن دارد. نتیجه تحقیقات مختلف، نشان داده است که این ماده معدنی، ممکن است نقش مهمی در پیشگیری از بیماری های انسان و حتی بیماری های مختلف جنینی مانند اختلالات کروموزومی داشته باشد (3). با توجه به اینکه سندرم داون از ناهنجاری های مهم تاثیر گذار بر سلامت نوزادان و بزرگسالان مبتلا می باشد و علل مختلف کمتر شناخته شده ای ممکن است منجر به بروز سندرم داون شوند که ممکن است در مشاوره زنان در دوره اقدام به بارداری یا قبل از بارداری و یا زنان دارای سابقه تولد نوزادان مبتلا به این اختلال، مورد غفلت قرار گیرند، مطالعه حاضر با هدف بررسی نقش فولیک اسید بر بروز سندرم داون یا پیشگیری از آن و عوارض همراه آن انجام پذیرفت.

روش کار

در مطالعه حاضر با استفاده از کلید واژه های Folic acid- Down syndrome- Birth defects در پایگاه های علمی مرتبط و با استفاده از 9 مقاله مرتبط و با مطالعه متن کامل مقالات جمع آوری شده به بررسی نقش فولیک اسید در پیشگیری یا بروز سندرم داون و عوارض همراه آن یا عوارض منفرد موثر بر تکامل جنین، پرداخته شد.

یافته ها :

یکی از دلایل اصلی بروز سندرم داون، عدم جداسازی درست کروموزوم 21 انسان به خصوص در مرحله میوز تقسیم سلولی می باشد. نتیجه تحقیقات مختلف، حاکی از آن است که فولات می تواند در این پروسه، نقش مهمی داشته باشد. به طوری که تعدادی از مقالات مرتبط، کاهش سطح فولیک اسید خون و پلی مورفیسم های ژن های متابولیسم کننده فولات و متعاقباً افزایش هموسیستئین را در زنان دارای کودک مبتلا به سندرم داون نشان داده اند. از طرفی کمبود فولیک اسید می تواند منجر به صدمات DNA و بروز اختلالات کروموزومی در انسان شود. آل یاسین و همکاران در مطالعه خود به بررسی 226 مادر دارای نوزاد مبتلا به سندرم داون پرداختند. آنان در مطالعه خود بیان کردند که کمبود فولات و متعاقب آن افزایش هموسیستئین خون، می تواند منجر به منجر به کاهش اکسیژن رسانی به فولیکول ها و در نهایت مرگ فولیکولی شود که می تواند دلیلی جهت عدم جدا سازی درست کروموزوم ها به خصوص شماره 21 شود (4). مواد معدنی در متیلاسیون و ترمیم DNA نقش مهمی دارند. نقائص سنتز فولیک اسید و ویتامین های گروه B مانند B12 و پیریدوکسین در بروز اختلالات کروموزوم ها تاثیر گذار می باشد. ناکافی بودن سطوح خونی این ویتامین ها با بروز صدمات ژنتیکی همراه می باشد (5). در سال 1992 سرویس سلامت عمومی، توصیه کرده است که تمامی زنان سنین باروری، 400 میکروگرم (0/4 میلی گرم) فولیک اسید روزانه، جهت کاهش نقائص لوله عصبی نوزاد مصرف نمایند. نتایج تحقیقات مرتبط، حاکی از آن بوده است که کمبود این ماده معدنی، در بروز ناهنجاری های زمان تولد مانند بیماری مادرزادی قلب در نوزاد، موثر بوده است. کمبود فولیک اسید، ممکن است در ارتباط با صدمات کروموزومی منجر شونده به بیماری های مادرزادی قلب جنین های مبتلا به تریزومی 21 نیز موثر



باشد (6) Mills و همکاران در مطالعه خود بیان کردند که غیر طبیعی بودن کروموزوم ها و سندرم های کروموزومی می تواند از علل مسبب بروز امفالوسل در کودکان مبتلا به سندرم داون باشد. همچنین در مطالعه آنان بیان شده است که دریافت ویتامین های B9 و B12 در زمان حول و حوش لانه گزینی جنین، می تواند منجر به کاهش خطر امفالوسل شود (7). سندرم داون در مادران مسن تر بیشتر دیده می شود اما وقوع آن در زنان سنین کمتر نشاندهنده حوادث دیگری در کروموزوم ها می باشد. نتایج چندین مطالعه در سر تا سر جهان حاکی از آن است که پلی مورفیسم ژنتیکی در متابولیسم فولات ممکن است در بروز سندرم داون نقش داشته باشد. از طرفی پلی مورفیسم در آنزیم متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز نیز از علل مسبب بروز سندرم داون می باشد (8). Kannane و همکاران در مطالعه خود بیان کردند که فولات از مواد معدنی موثر در کاهش سرطان ها، بیماری های قلبی - عروقی، اختلالات شناختی و افسردگی می باشد. همچنین مادران باردار با مصرف این ماده، می توانند از بروز اختلالات مغزی - نخاعی، در کودک خود، پیشگیری کنند. بطوریکه در مادران طبیعی و فاقد اختلال زمینه ای، مصرف روزانه 4 میکرو گرم در روز و در مادران دارای نوزاد مبتلا به اختلالات لوله عصبی، بیماری های وابسته به سن مادر و یا مادران دارای افسردگی، می بایست روزانه دوز بالای (5 میلی گرم) فولیک اسید از دو ماه قبل از اقدام به بارداری تا پایان سه ماهه اول بارداری، تجویز شود (9). همچنین فولات از مواد مغذی مهم و حیاتی می باشد که در تبدیل هموسیستئین به متیونین، نقش دارد. متیلاسیون DNA در عملکرد مختلف سلول های بدن، نقش حیاتی دارد که یکی از عمکردهای مهم آن نسخه برداری از کروموزوم X می باشد. ژن معیوب کروموزوم 21 ممکن است با بیماری های مادرزادی قلب در ارتباط باشد. از طرفی بیان بیش از حد ژن سیستاتینوین بتا سنتاز که در کروموزوم 21 واقع شده است باعث کمبود عملکردی فولات در بافت های بیماران مبتلا به تریزومی 21 می شود (10). طبق گایدلاین های پزشکی، تمامی زنان باردار می بایست در طی سه ماه قبل از اقدام به بارداری تا پایان بارداری، فولیک اسید مصرف کنند زیرا دوره حساس دو الی دوازده هفته ابتدایی تشکیل رویان و جنین، زمانی بحرانی جهت پیشگیری از نقائص هنگام تولد می باشد و این در حالیست که بسیاری از زنان ممکن است در هفته های ابتدایی بارداری از باردار بودن خود، بی خبر بوده و جنین در معرض خطرات کاهش فولات قرار گرفته باشد (11). میزان طبیعی فولات، جهت رشد قسمت های مختلف مغز جنین از جمله شبکه کورویید که در سنتر مایع مغزی - نخاعی مشارکت دارد لازم است. همچنین کمبود فولات در تشکیل و رشد طبیعی سایر قسمت های مغزی موثر می باشد بطوریکه کمبود آن با بروز تشنج، آتاکسی، اختلالات روانی - حرکتی و کره ارتباط دارد. هیپومیلیناسیون نخاع نیز ممکن است در کمبود آن دیده شود. کاهش اختلالات همراه اسکیزوفرنی مانند توهمات، به دنبال تجویز فولیک اسید، ممکن است دلیلی جهت تایید این ویتامین در پیشگیری از اختلالات روانی نیز باشد. نتیجه تحقیقات مرتبط در موش ها نشان داده که کمبود فولیک اسید در موش، با آتروفی مراکز خون ساز بدن مانند کبد، طحال، تیموس، مغز استخوان همراه می باشد (12). بنابراین به نظر می رسد که کمبود فولیک اسید می تواند با مکانیسم های مختلف بیان شده، منجر به بروز سندرم های کروموزومی از جمله تریزومی 21 و عوارض همراه آن مانند بیماری های دستگاه عصبی مرکزی - اختلالات قلبی - عروقی، ناهنجاری های دیواره شکم و ... شود.

بحث و نتیجه گیری :

کمبود فولیک اسید با مکانیسم های مختلف می تواند منجر به بروز سندرم داون و عوارض متعدد همراه آن شود به همین دلیل مصرف بهینه آن در دوره سه ماه قبل از اقدام به بارداری تا پایان بارداری با دوز مناسب در تمامی زنان کاندید بارداری، تاکید می شود. [Donnellan](#) و همکاران در مطالعه خود بیان کردند که ویتامین های گروه B از جمله B6-B12 در واکنش های مهم حیاتی، نقش بهینه دارند و کمبود هر یک می تواند منجر به آسیب ژنتیکی گردد (13) که با نتایج مقالات مرتبط، همسو می باشد. بنابراین تجویز مکمل فولیک اسید در حد بهینه تا حد زیادی از بروز نقائص مختلف کروموزومی و بسیاری از نقائص همراه آن ها موثر است. باید توجه نمود که مصرف بی رویه فولیک اسید نیز می تواند منجر به آسیب قسمت های مختلف بدن شود که باید توجه خاصی به تجویز بهینه آن گردد. بنابراین توصیه می شود تمام زنان در مرحله اقدام به بارداری، روزانه 400 میکروگرم که معادل 0/4 میلی گرم فولیک اسید است را از سه ماه قبل از اقدام به بارداری تا پایان ماه چهارم بارداری (هفته 16) به صورت داروی خالص و پس از هفته هفده با شروع مولتی ویتامین مینرال در غالب مولتی ویتامین تا پایان بارداری، مصرف نمایند.



References

- 1- Colvin KL, Yeager ME. What people with Down Syndrome can teach us about cardiopulmonary disease. *Eur Respir Rev*. 2017 Feb 21;26(143):160098. doi: 10.1183/16000617.0098-2016.
- 2- Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, Sherman SL, Reeves RH. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Feb 6;6(1):9. doi: 10.1038/s41572-019-0143-7.
- 3- Hollis ND, Allen EG, Oliver TR, Tinker SW, Druschel C, Hobbs CA, O'Leary LA, Romitti PA, Royle MH, Torfs CP, Freeman SB, Sherman SL, Bean LJ. Preconception folic acid supplementation and risk for chromosome 21 nondisjunction: a report from the National Down Syndrome Project. *Am J Med Genet A*. 2013 Mar;161A(3):438-44. doi: 10.1002/ajmg.a.35796.
- 4- Ay SA, Tahmasbimirgani M. Investigating the 844ins68 polymorphism of the folic acid cycle cystathionine beta synthase gene as a maternal risk factor for Down syndrome in Iran. *Zist shenasi iran*. 2008;21(5): 885-890.
- 5- Bortolus R, Blom F, Filippini F, van Poppel MN, Leoncini E, de Smit DJ, Benetollo PP, Cornel MC, de Walle HE, Mastroiacovo P; Italian and Dutch folic acid trial study groups. Prevention of congenital malformations and other adverse pregnancy outcomes with 4.0 mg of folic acid: community-based randomized clinical trial in Italy and the Netherlands. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 May 13;14:166. doi: 10.1186/1471-2393-14-166.
- 6- Bean LJ, Allen EG, Tinker SW, Hollis ND, Locke AE, Druschel C, Hobbs CA, O'Leary L, Romitti PA, Royle MH, Torfs CP, Dooley KJ, Freeman SB, Sherman SL. Lack of maternal folic acid supplementation is associated with heart defects in Down syndrome: a report from the National Down Syndrome Project. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011 Oct;91(10):885-93. doi: 10.1002/bdra.22848.
- 7- Mills JL, Carter TC, Kay DM, Browne ML, Brody LC, Liu A, Romitti PA, Caggana M, Druschel CM. Folate and vitamin B12-related genes and risk for omphalocele. *Hum Genet*. 2012 May;131(5):739-46. doi: 10.1007/s00439-011-1117-3.
- 8- Ginani CTA, Luz JRDD, Silva SVE, Coppedè F, Almeida MDG. Association between MTHFR C677T and A1298C gene polymorphisms and maternal risk for Down syndrome: A protocol for systematic review and/or meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Jan 21;101(3):e28293. doi: 10.1097/MD.
- 9- Kannane S, Touloun O, Boussaa S. The prevalence of neural tube defects and their prevention by folic acid supplementation. *Clin Nutr ESPEN*. 2024 Oct;63:57-67. doi: 10.1016/j.clnesp.
- 10- Bean LJ, Allen EG, Tinker SW, Hollis ND, Locke AE, Druschel C, Hobbs CA, O'Leary L, Romitti PA, Royle MH, Torfs CP, Dooley KJ, Freeman SB, Sherman SL. Lack of maternal folic acid supplementation is associated with heart defects in Down syndrome: a report from the National Down Syndrome Project. *Birth Defects Res A*



Clin Mol Teratol. 2011 Oct;91(10):885-93. doi: 10.1002/bdra.22848. Epub 2011 Aug 24.

- 11- Dong J, Yin LL, Deng XD, Ji CY, Pan Q, Yang Z, Peng T, Wu JN; Early Pregnancy Ultrasound Screening, Maternal Exposures and Congenital Malformation Risk collaborators. Initiation and duration of folic acid supplementation in preventing congenital malformations. BMC Med. 2023 Aug 7;21(1):292. doi: 10.1186/s12916-023-03000-8.
- 12- Y, Nechaev V, Kardasheva S, Sedova A, Kurbatova A, Bueverova E, Kopylov A, Malsagova K, Dlamini JC, Ivashkin V. The Concept of Folic Acid in Health and Disease. Molecules. 2021 Jun 18;26(12):3731. doi: 10.3390/molecules26123731.
- 13- Donnellan L, Simpson BS, Dhillon VS, Costabile M, Fenech M, Deo P. Folic acid deficiency increases sensitivity to DNA damage by glucose and methylglyoxal. Mutagenesis. 2022 Apr 2;37(1):24-33. doi: 10.1093/mutage/geac003. PMID: 35079805; PMCID: PMC9186029.



The role of folic acid in the prevention of Down syndrome and its associated complications

Arzou Cheraghi

Department of Midwifery , Islamic Azad University, Masjed Soleyman Branch ,Masjed Soleyman , Iran

Abstract:

Introduction: Down syndrome is the most common genetic disorder known worldwide. It is more likely to occur in mothers over 35 years old, but its occurrence in women under 35 years old is proof of the existence of other problems. Folic acid can prevent the occurrence of chromosomal defects and complications associated with these defects through different mechanisms.

Methodology: The present study was conducted by reviewing 9 related articles and using keywords Down syndrome-Folic acid-Birth defects in related scientific databases. The full text of relevant articles was selected and reviewed.

Findings: Contrary to most of the texts that stated the role of folic acid only in preventing the occurrence of neural tube defects, it can be said that in addition, folic acid can prevent the occurrence of neural tube defects with its effects on blood DNA-homocysteine and other vital factors. To prevent Down's syndrome and its associated defects, such as brain-cognitive disorders, mental illnesses, heart abnormalities, emphalocele and other complications associated with this syndrome or as their individual occurrences.

Discussion and conclusion: All women of reproductive age should consume at least 400 micrograms of folic acid daily from three months before trying to conceive until the end of pregnancy. According to some scientific texts, excessive use of this vitamin is associated with various disorders, so its optimal use should be explained to women who are candidates to receive it.

Key words: Folic acid - Down's syndrome - Homocysteine - Emphalocele