

مکمل دهی اسید فولیک در دوره بارداری

سعید قوامزاده^۱، همایون بابازاده^۲، ایرج نیک‌بخش^۳

چکیده

اسید فولیک به دلیل نقشی که در ساخت DNA و تقسیم یاخته‌ای دارد، از ویتامین‌های مهم در دوره بارداری به‌شمار می‌آید. یاخته‌هایی که رشد و تکثیر بسیار سریعی دارند؛ مانند، یاخته‌های جنینی، پوششی روده‌ها و سرطانی، به این ویتامین نیازمندند. به همین دلایل نیاز به اسید فولیک در دوره بارداری دو چندان می‌گردد پژوهش‌های فراوان نشان می‌دهد که رشد و تکامل مغز و دستگاه عصبی جنین به وضعیت تغذیه‌ای اسید فولیک در دوره بارداری بستگی دارد. پژوهش‌های نوین به این پرسش که چگونه می‌توان میزان مورد نیاز این ویتامین را در دوره بارداری یا پیش از آن برآورده کرد پاسخ می‌دهند.

گل واژگان: اسید فولیک، مکمل دهی، بارداری

مجله پزشکی ارومیه، سال سیزدهم، شماره اول ص ۷۳-۸۱، بهار ۱۳۸۱

۱- مربی تغذیه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۲- مربی گروه بهداشت دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

۳- کارشناس پژوهش، معاونت پژوهشی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

مقدمه

زنانی که پیشینه NTD داشتند، به طور معنی دار تا ۷۱٪ کاهش دهد (۷ و ۶).
پژوهش‌های مداخله‌ای و بازتاب‌های آن:
از آنجا که بیش از ۹۵ درصد بارداری‌های که با یکی از گونه‌های NTD ها همراه بود، در خانواده‌هایی رخ می‌دهد که هیچ پیشینه‌ای از چنین نقائص را ندارند، پژوهش‌های مداخله‌ای بیشتر این گروه از مادران را هدف قرار داده‌اند. البته باید دانست زنانی که در یکی از بارداری‌های خود با NTD روبرو شده‌اند و با خود دچار Spina Bifida بوده‌اند، خطر پیدایش NTD ها در بارداری‌هایشان ۱۰ برابر بیشتر خواهد بود (۸).
پژوهش‌های انجام شده در مجارستان نشان داد زنانی که مولتی ویتامین دارای اسید فولیک دریافت کرده بودند در نوزادشان NTD دیده نشد. لیکن ۶ مورد NTD در گروه پلاسیبو رخ داد (۰/۰۱) (P=۰/۰۹). این پژوهش ثابت کرد که مکمل مولتی ویتامین دارای ۰/۸ میلی‌گرم اسید فولیک از پیدایش NTD ها در زنانی که پیشتر با NTD در نوزادشان روبه‌رو نشده‌اند جلوگیری می‌نماید.
Werler و همکاران در سال ۱۹۹۳ گزارش کردند که دریافت روزانه ۰/۴ میلی‌گرم اسید فولیک در دوره پیش از بارداری تا کمی پس از باردار شدن، خطر NTD ها در زنانی که پیشتر با NTD ها روبه‌رو نشده بودند، را تا ۶۰ درصد می‌کاهد (۱۰).
بر پایه این پژوهش‌ها، سازمان بهداشت عمومی

در سال ۱۹۵۵ M.M. Nelson، برای نخستین بار گزارش کرد که بکارگیری آنتی‌متابولیت‌های اسید فولیک در موش‌های باردار، هیولازا (Teratogen) می‌باشد (۲ و ۱). سپس این آزمون بر روی انسان نیز نتایج مشابهی داد (۱). پس از آن بررسی‌های پژوهشگر فرانسوی Giroud نشان داد که اسید فولیک یک عامل مهم در تکامل لوله عصبی در دوره جنینی است (۳ و ۱). از این هنگام پژوهش‌ها درباره اسید فولیک و اثر آن بر روی تکامل لوله عصبی جنین، سال‌ها به دست فراموشی سپرده شد. از سال ۱۹۷۶ با شناختن اثر کمبود اسید فولیک در پیدایش نقائص لوله عصبی یا (Neural Tube Defects: NTD) دوره دوم پژوهش‌ها پیرامون اسید فولیک با بررسی‌های Smithells آغاز گردید (۴). فراوان‌ترین نقص‌های لوله عصبی که به کمبود اسید فولیک بستگی دارند عبارتند از: A.nencephal Spina, Bifida و Iniencephaly (۱۰ و ۲۸). وی گزارش کرد که غلظت پایین فولات و ویتامین C در یاخته‌های سرخ خون در سه ماهه سوم بارداری زنانی دیده شده، نوزاد دچار Neural tube defect (NTD) به دنیا آورده‌اند. سپس پژوهش‌های دوسوکور (Double blind) در انگلیس نشان دادند که دوز دارویی اسید فولیک (۴ میلی‌گرم) به تنهایی می‌تواند پیدایش NTD را در

آتروسکلروزیس پیشگیری نماید. ولسی همچنین می‌تواند از پیدایش NTD ها نیز جلوگیری کند (۱۷). در سال ۱۹۹۸ Rodriguez و همکاران پژوهشی انجام دادند که هدف از آن بررسی کمبود اسید فولیک و دیگر عوامل خطرزا و ارتباط آنها با NTD ها در میان روستائیان مکزیک بود. یافته‌های این پژوهش نشان داد که دو عامل خطرزا (Risk Factor) در پیدایش NTD ها بسیار مهم می‌باشد، کمبود اسید فولیک ($P=0/04$) و داشتن پیشینه NTD ها در فرزند قبلی ($P=0/04$) (۱۸). از سوی دیگر Kihlberg در سال ۱۹۹۹ در یک مقاله مروری نوشت که هم پژوهش‌های شاهد موردی و هم پژوهش‌های مداخله‌ای نشان داده‌اند که خوردن مکمل اسید فولیک پیش از بارداری با کاهش معنی‌دار فراوانی NTD ها، چه در زنانی که بیشتر با NTD ها روبه‌رو بودند و چه آنها که نبودند، همراه است. وی ابراز عقیده کرد که دادن مکمل اسید فولیک ممکن است با کاهش فراوانی ناهنجاری‌های مادرزادی دیگر، زایمان‌های زودرس و تأخیر رشد درون زهدانی (IUGR) نیز وابستگی داشته باشد لیکن مکانیزم آن بر ما پوشیده است. در این مقاله هم‌چنین اشاره شده است که آنزیم وابسته به اسید فولیک که ناهنجاری مادرزادی در آن می‌تواند باعث افزایش خطر هوموسیستئین پلاسما و از این رو افزایش خطر پیدایش NTD ها شود، آنزیم ۱۰ و ۵ میلی‌نتراترایدروفولات ردوکتاز حساس به گرما می‌باشد (۱۹).

آمریکا توصیه نمود که همه زنانی که در سنین باروری‌اند و ممکن است باردار شوند، باید روزانه ۰/۴ میلی‌گرم اسید فولیک جهت کاهش Spina Bifida و دیگر NTD ها دریافت کنند (۱۱). این توصیه سپس به‌وسیله چندین کشور پیروی شد. نتایج چند پژوهش همراه با تاریخ انجام و یافته‌هایشان در جدول ۱ آمده است.

پژوهش‌های نوین درباره NTD ها:

چند گزارش درباره فراوانی NTD ها در کشورهای گوناگون به چاپ رسیده است. از جمله گفته شده این فراوانی در ایرلند ۱/۹ در هزار (۱۲)، در کالیفرنیا ۰/۹ در هر هزار (۱۳) و در جورجیای آمریکا ۱/۲ در هزار تولد (۱۴) است. در سال ۱۹۹۵، Wald و Bower با پژوهش‌های خود به این نتیجه رسیدند که برای دریافت مقدار کافی اسید فولیک روزانه باید ۸ لیوان آب یرتقال یا سه واحد کلم بروکسل خورده شود. از آنجایی که خوردن روزانه این اندازه از خوراکی‌های گفته شده دشوار است، آنها پیشنهاد کردند که بانوان باردار همواره بایند مکمل اسید فولیک بخورند (۱۵). Tucker در سال ۱۹۹۶ با پژوهش‌های خود به این نتیجه رسید که ممکن است مکمل اسید فولیک در جلوگیری از پیدایش NTD ها تنها در برخی از مادران باردار کارگر باشد و نه در همه مادران (۱۶).

مکمل‌های اسید فولیک یک اثر دیگر نیز دارند و آن کاستن از میزان هوموسیستئین خون است. گفته می‌شود که این اثر می‌تواند از

آشفستگی ژنی در بکی از نژادهای موش‌های دچار NTD در ژنی رخ می‌دهد که این ژن یک عامل رونویسی را رمزدار می‌نماید این عامل رونویسی PAX^3 نامیده می‌شود (۲۱). پژوهش‌های نوین نشان می‌دهند که در شرایط ویژه می‌توان با دادن اسید فولیک از این آشفستگی ژنی جلوگیری کرد (۲۲). Molloy و همکاران در سال ۱۹۹۷ نشان دادند دوز خوراکی اسید فولیک به اندازه ۴ میلی‌گرم فراوانی NTD ها در میان زنان بارداری که در زایمان‌های پیشین خود، نوزاد دچار NTD به دنیا آورده‌اند را به‌طور معنی‌دار کاهش می‌دهد (۲۶). اثر پیشگیری این ویتامین می‌تواند به یک زیر گروه از نمونه‌ها که دچار آشفستگی در متابولیسم فولات می‌باشند (که به احتمال زیاد این آشفستگی مربوط به آنزیم ۱۰و۵ متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز است)، محدود شود. افراد هوموزیگوت که به آشفستگی در این آنزیم حساس به گرما گرفتارند، ۵ تا ۱۵ درصد مردم جامعه را در بر می‌گیرند. این افراد معمولاً دچار هوموسیستینمیای خفیف نیز بوده (جدول ۲) و از این رو با خطر بیماری‌های رگی و بارداری‌های همراه با NTD ها روبه‌رو می‌باشند. این یافته‌ها همچنین نشان می‌دهد که شماری کم ولی چشمگیر از افراد جامعه ممکن است نیازهای بیشتری به فولات تکمیلی داشته باشند. از سوی دیگر بالا بودن اندازه هوموسیستین خون در مادرانی که نوزاد دچار NTD ها داشتند، بسیار دیده شده است، پژوهش‌ها روشن نموده‌اند که دادن مکمل‌های اسید فولیک می‌تواند به وسیله

Brandenburg و همکاران در سال ۱۹۹۹ که به‌دنبال یک پژوهش چهار ساله به این نتیجه رسیده‌اند که درصد زنانی که از سودمند بودن اسیدفولیک آگاه بودند از ۴۱ درصد به ۹۰ درصد رسیده و درصد زنانی که مکمل آن را می‌خوردند از ۱۸ درصد به ۶۰ درصد افزایش یافته است. با این حال، زنان کمی، مکمل اسید فولیک را با دوز مناسب و در زمان مناسب می‌خوردند (۲۵ درصد). آنها نتیجه گرفتند که مکمل دهی موثر برای زنان باید از راه غنی‌سازی خوراک باشد نه از راه آگاهی دادن به زنان (۲۳). Jacqies و همکاران در سال ۱۹۹۹ با پژوهش خود نشان دادند که غنی‌سازی فراورده‌های غلاتی غنی شده با اسید فولیک (۱۴۰ میکروگرم در ۱۰۰ گرم ماده غذایی) با بهبود چشمگیر وضعیت تغذیه‌ای اسیدفولیک در سطح کلان به‌جا مانده، این است که کم خونی ناشی از کمبود ویتامین B12 با دادن اسید فولیک می‌تواند بهتر شده و بهبود یابد ولی آسیب‌های عصبی ناشی از این کمبود به‌جا مانده و فراگیر می‌شود. از این رو دادن مکمل اسید فولیک، تنها نشانه این کمبود را پنهان می‌کند (۱۷). در سال ۱۹۹۹ Brada و همکاران گزارش کردند که مکمل روزانه با دوز ۲۰۰ میکروگرم اسید فولیک بسیار موثر بوده و برای مصرف مردم جامعه در سطح کلان بی‌زیان است (۲۵) در سال ۱۹۹۳ Essein و همکاران گزارش کردند که Spina Bifida که در جنین یک موش آزمایشگاهی دیده شد، با خوراندن متیونین اضافی به مادر، از میان رفت (۲۰).

برای مادرانی که خود دچار کمبود ویتامین B12 می‌باشند، ممکن است گرفتار پیامدهای ناگوار این مکمل دهی شوند (۲۲، ۲۳). یادآوری می‌شود که دوز تکمیلی این ویتامین برای مادرانی که خود دچار NTD بوده و یا در بارداری‌های پیشین نوزاد دچار NTD زائیده‌اند، باید ۴ میلی‌گرم در روز و دیگر مادران ۰/۴ میلی‌گرم در روز باشد (۲۸).

۳- غنی سازی خوراکی‌ها می‌تواند موثرترین راه مکمل دهی به شمار آید. در کشور آمریکا، از سال ۱۹۹۸ غنی سازی غلات با اسید فولیک آغاز شده است. لیکن پرسشی در این باره هنوز به‌جا مانده و آن این است که آیا می‌توان با این غنی سازی، هم از پیدایش NTD ها پیش گرفت و هم دچار پیامدهای ناگوار کمبود ویتامین B12 در برخی‌ها نشد (۲۵).

باید دانست که در ایران پژوهش‌های گسترده‌ای پیرامون فراوانی پیدایش NTD ها در نوزادان بخش‌های گوناگون کشور و روشهای مناسب برخورد با آن انجام نشده است. از این رو پژوهش در این باره بسیار به‌جا خواهد بود.

بهبود متابولیسم اسید فولیک (که به آنزیم متیونین سیتاز مربوط می‌شود)، از فراوانی NTD ها بکاهد. بر پایه این یافته‌ها گفته شده که چون آشفستگی در کارکرد آنزیم متیوین سیتاز در اتیولوژی NTD ها پیشنهاد شده، از این‌رو دادن مکمل ویتامین B12 نیز می‌تواند در کاهش خطر پیدایش NTD ها کارگر افتد. باید دانست که این انگاره هنوز در پژوهش‌ها آزموده نشده است (۲۷).

نتیجه‌گیری و بحث

نگاهی به گفتار بالا، این نکته را روشن می‌نماید که برای رساندن اندازه مناسب اسید فولیک به بدن زنانی که در سن باروری می‌باشند، سه راه می‌توان پیشنهاد کرد:

- ۱- خوردن خوراکی‌های سرشار از اسید فولیک و دیگر ویتامین‌ها، مقدار اسید فولیک، که از راه خوراکی روزانه به بدن می‌رسد، ۰/۱۸ تا ۰/۲ میلی‌گرم است. اینکه بتوان این دریافت را از راه خوراکی به سه برابر افزایش داد، دشوار است (۲۵).
- ۲- مکمل دهی پیش از بارداری تا کمی پس از باردار شدن، بر خوردی ساده و سودمند است. لیکن بیش از نیمی از بارداری‌ها بدون برنامه‌ریزی رخ می‌دهند. هم‌چنین این روش اگر در سطح کلان و

References

1. Bendich A, Dekelbaum RJ: Preventive nutrition, the comprehensive guide for health professionals the first. New Jersey, Torowa press, 1997: 351-371.
2. Girod A: The nutrition of the embryo. 2nd ed, Illionoise, 'Illinoise, Springfield, 1970: 690-7.
3. Hebbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. Lancet, 1965, 1: 1254.
4. Smithells RW, sheppard S, Schorah CJ: Vitamin deficiencies and neural

- tube defects. Arch Dis Child. 1976, 51: 944-949.
5. Czeizel AE: Folic acid in the prevention of neural tube defects. J pediat Gastroenter Nutr. 1995, 4-16
 6. Nevin NC, Seller MG: Prevention of neural tube defect recurrences. Lancet. 1990, 1: 178-179.
 7. Burrner FN: Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects JAMA. 1991, 266:1191-1197.
 8. Czeizel AE, Tusnady G: Aetiological Studies of Isolated common congenital Abnormalities in Hungary. Akademiai Kiado, Budapest, 1984, 26: 112-27.
 9. Czeizel AE, Dudas I: Prevention of first occurrence of neural – tube defects by periconceptual vitamin supplementation. New Engl J Med. 1992, 327:1832-1835.
 10. Werler MM, Shapior S, Mitchell AA: Periconceptual folic acid exposure and risk of occurrent tube defects JAMA. 1993; 1257-1261.
 11. Apollon SE, Li C: Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifids and other neural tube defects. MMWR. 1992, 41: 1233-1238.
 12. Daly LE, Kire PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM: Folate levels and neural tube defects. JAMA, 1995, 274: 1698-1702.
 13. Cunningham GC: California's public health policy in preventing neural tube defects by folate supplementation. West J Med, 1995, 162:256-267.
 14. Mills JL, Rhoads GG, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, LassmanMR, Walden M, Depp OR, Hoffman HG: The absence of relation between the periconceptual use of vitamins and neural tube defects. N Engl J Med 1989, 321: 430-435.
 15. Wald N, Bower C: Folic acid and the prevention of neural tube defects. Bri Med J, 1995, 310: 1019-1020.
 16. Tucher JK, Weler MM, Louik C, Shaoiro S, Mitchell AA: Prepregnant weight in relation to risk of neural tube defects JAMA, 1996, 275: 1089-1092.
 17. Brody T: Nutritional biochemistry. 2nd ed, San Diego, Academic press, 1999: 514-516.
 18. Rodriguez MM, Guerrero RJF, Parra QM, Segura PMJ, Levario CM, Sotelo HEI: Folic acid deficiency and its association with neural tube defects in northern Mexico. Salud publica Mex, 1998, 40: 4744-480.
 19. Kihlberg R, Bui TH, Jorgensen C, Soderhjelm L: Folic acid protects against neural tube defects, but how many women of reproductive age been informed about this fact?. Lakartidningen, 1999, 96: 1961-1963.
 20. Essein FB, wannberg SL: Methionine but not Folic acid or vitamin B12 alters the frequency of neural tube defects in Axd mutant mice. J nutr, 1993, 123: 27-34.
 21. Baldwin CT, Hoth CF, Amos JA, da-Silva EQ, Milunsky A: An exinic mutation in the HuP2 paired domain gene causes Waardenburg's syndrome. Nature. 1992, 355: 637-638.
 22. Crop CG, Fleming J, Doube A: Folic acid spplementation prevent deficient blood. J Rheumatol, 1998, 25: 2473-2475.

23. Brandenburg H, Traas MA, Laudy J, Ursem N, Westerveld AM, Wladimioff JW: Periconceptual use of Folic acid amongst women of advanced maternal age. *Prenat diag*, 1999, 19: 132-135.
24. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PW, Rosenberg IH: The effect of Folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med*, 1999, 340: 1449-1454.
25. Bradai R, Siger D, Chakroun R: Folic acid supplementation by 200 microgram per day during the periconceptual period: a necessary public health approach to reducing incidence spina bifida. *Contracept Fertil Sex*, 1999, 27:238-242.
26. Molloy AM, Daly S, Mills JL, Kirke PN, Whitehead AS, Rammsbotton D, Couley MR, Weir DG, Scott GM: A mutation in 5, 10- methylene -- FH4 reductase and its relation to neural tube defects. *Lancet*, 1997, 349: 1591-1593.
27. Combs GF: The vitamins, fundamental aspects in nutrition and health. 2nd ed, San Diego, Academic press, 1998: 393-394.
28. Mitchell MK: Nutrition across the life span. 2nd ed. Philadelphia. WB Saunders co, 1997: 179.
29. Wu D, Pardidge WM: Blood – brain barrier transport of reduced Folic acid *pharm Res*. 1999; 16: 415-419
30. Bentley JR, Ferrini RL, Hill LL: American college of preventive medicine public policy statement: Folic acid fortification of grain products in the U S to prevent neural tube defects. *Am J Prev Med*, 1999, 16:264-267.
31. Usui M, Matsuoka H, Miyazaki H, Ueda S, Imaizumi T. Endothelial dysfunction by acute hyperhomocysteinaemia: restoration by Folic acid. *Clin sci Colch*, 1999, 96: 235-239.

جدول ۱- نتایج آزمون شاهد. موردی مداخله‌ای درباره نقش مکمل دهی اسید فولیک در NTDها*

خطر نسبی (با حدود اطمینان ٪۹۵)	میزان NTD (برحسب نسبت وقوع NTD در کل بارداریها)		مکمل اسید فولیک	مطالعه
	گروه دارو شما (شاهد)	گروه مورد		
۰/۴۲(۰/۰۴-۲/۹۷)	۴ در ۵۱ مورد	۲ در ۶۰ مورد	۴mg	(1981) Laumece و همکاران
۰/۳۴(۰/۱۰-۰/۷۴)	۲۱ در ۶۰۲ مورد	۶ در ۵۹۳ مورد	مولتی ویتامین ± ۴mg	(1989) Milunsky و همکاران
۰/۰۰(۰/۰۰-۰/۸۵)	۲ در ۲۱۰۴ مورد	۱۰ در ۲۰۵۲ مورد	مولتی ویتامین ± ۰/۸mg	(1992) Czeizel, Fritz

*کتابنامه: رفرنس شماره ۲۷

جدول ۲- اثر ژنوتیپ ۵ و ۱۰ متیلن - THF ردوکتاز بر روی وضعیت تغذیه‌ای هموسیستین و ویتامین B12 و فولات در انسان*

ژنوتیپ			متابولیت
+/+	-/+	-/-	
۱۷/۱±۱۱/۵	۱۳/۲±۳/۱	۱۳/۴±۳/۴	هموسیستین (Mμ)
۲۳۳±۹۴	۲۷۱±۱۲۱	۲۴۶±۱۳۰	ویتامین B12 (pM)
۶۴۳±۱۸۶	۵۱۷±۱۸۲	۵۴۱±۱۸۸	فولات یاخته‌های سرخ (nM)
۹/۵±۳/۱	۱۲/۸±۷/۷	۱۲/۸±۷/۵	فولات پلاسما (nM)

* کتابنامه: رفرنس شماره ۱۷

FOLIC ACID SUPPLEMENTATION IN PREGNANCY: AN ARTICLE REVIEW

S.Ghavamzadeh¹, M.S; H.Babazadeh², M.S; I.Nikbakhsh³, B.S.

Abstract

Since folic acid possesses a key role in DNA synthesis and cell proliferation, it is one of the important vitamins in pregnancy. All cells having rapid differentiation and proliferation (e.g. fetal cells, epithelial cells of alimentary tract and malignant cells) require this vitamin. Thus, RDA for folic acid is almost twofold in pregnancy. A large number of studies have revealed that brain and neural tube development in fetus depend on maternal nutritional status of folic acid. Recent investigations have answered to this question: how can we provide necessary amount of folic acid in periconceptual period?

Key words: *Folic acid, Supplementation, Pregnancy*

Address: *Department of Nutrition, School of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran.*

Source: *UMJ 2002 13(1) ISSN 1027 – 3727.*

1. *Instructor of Nutrition, Urmia University of Medical Sciences*
2. *Instructor of Physiology, Urmia University of Medical Sciences*
3. *Researcher, Urmia University of Medical Sciences*