مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان/ دوره یازدهم/ پائیز ۱۳۸۵/ ۶۳-۵۷

بررسی اثر فولیک اسید بر غلظت سطح روی پلاسما در موش صحرایی ماده

مرتضی ابوذری‌پور[۱]، دکتر فردین عمیدی[۲]، دکتر محمد جعفر رضایی[۳]، دکتر فردین فتحی[۴]

۱- کارشناس ارشد آناتومی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان (مؤلف مسئول) t_aboozary@yahoo.com

۲- استادیار آناتومی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان

۳- استادیار آناتومی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان

۴- استادیار آناتومی، عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان

چکیده

زمینه و هدف: تراتوژنیسیتی ثابت شدهٔ نقصان سطح روی و بیان فرضیه‌هایی مبنی بر تداخل عمل فولیک اسید و جذب روی، ما را بر آن داشت که به بررسی اثر فولیک اسید بر میزان سطح روی پلاسما بپردازیم.

روش بررسی: در این مطالعهٔ تجربی از دو گروه استفاده شد. هر گروه شامل ۶ موش صحرایی ماده از نژاد آلبینو با وزن ۲۵۰گرم بود که تحت شرایط یکسان محیطی و تغذیه‌ای قرار داشتند و به روش تصادفی انتخاب شده بودند. تک دوز فولیک اسید به میزان ۴mg/Kg به روش داخل صفاقی به رت‌های گروه تجربی تزریق گردید و رت‌های گروه کنترل نیز نرمال سالین را با دوز ۴mg/Kg دریافت کردند. غلظت روی پلاسما توسط دستگاه جذب اتمی سنجیده شد و تحلیل داده‌ها با روش آماری t-test صورت گرفت.

یافته‌ها: میانگین روی پلاسما در گروه تجربی (۲۷/۹۰±۲/۲۳) پایین‌تر از گروه کنترل (۴۲/۱±۰/۵۷۹) بود. (t=۱۵/۱۴ و P=۰/۰۰۰)

نتیجه‌گیری: فولیک اسید موجب کاهش سطح روی در پلاسما می‌گردد.

کلید واژه‌ها: فولیک اسید ، روی ، پلاسما

وصول مقاله: ۸۴/۱۰/۲۵ اصلاح نهایی: ۸۵/۵/۱۶ پذیرش مقاله: ۸۵/۶/۲

مقدمه

غلظت سرمی روی در طی بارداری کاهش می‌یابد (۱) و روی نقش مهمی در رشد و تکامل جنین ایفاء می‌کند، در این مطالعه اثرات بالقوهٔ فولیک اسید بر غلظت روی پلاسما مورد بررسی قرار گرفته است.

فولات یک کوانزیم لازم برای تکامل گلبولهای قرمز و سفید، عملکرد نرمال دستگاه معدی روده‌ای و حفظ تمامیت دستگاه عصبی است (۲).

به علاوه فولات مراحل متابولیک درگیر در سنتز پورین و پیریمیدین را تسهیل کرده، در سیکل متیونین- هوموسیستئین و در متابولیسم آمینواسیدهای گلایسین، سرین و هیستیدین نقش دارد (۳). به دلیل نقش فولات در این مراحل متابولیک، نقصان فولات می‌تواند در ایجاد نقایص جنینی نقش داشته باشد (۴).

مصرف پیش از بارداری مکملهای فولیک اسید توسط زنان در پیشگیری از نقایص لولهٔ عصبی در جنین مؤثر است. از طرفی، روی نیز از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. روی در رشد و تکامل رویان نقش مهمی را ایفا کرده و برای تکامل نرمال جنین ضروری است، در واکنشهای بیوشیمیایی متعددی نقش داشته و از اجزاء بیش از ۲۰۰ سیستم آنزیمی است (۵).

Milne و همکارانش (۶) پس از مشاهده افزایش دفع مدفوعی روی در افرادی که مکمل فولیک اسید را

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-18]

دریافت کرده بودند، پیشنهاد کردند که فولیک اسید ممکن است سطح روی انسانی را دستخوش تغییر کند. اما آنها در نهایت پی بردند که دفع ادراری روی کاهش یافته است از این رو بالانس روی تحت تأثیر قرار نگرفته بود.

در تحقیق دیگری (۷) رابطه‌ای بین عوارض بارداری با دیسترس‌های جنینی و غلظت پایین روی پلاسما وابسته به غلظت بالای فولات تائید شده بود. آنها مشاهده کردند مکملهای فولیک اسید موجب اختلال در جذب روی شده و نقصان روی مسئول ایجاد این عوارض بارداری است.

Simmer و همکارانش (۸) اثرات فولات و مکملهای آهن- فولات را بر جذب روی مورد بررسی قرار دادند. هر دو مکمل میزان روی پلاسما را کاهش دادند، با مکمل آهن- فولات اثرات بیشتری مشاهده گردید. در این مطالعه بررسی سطح روی صرفاً در طی ۴ ساعت پس از تجویز مکمل صورت گرفت، بنابراین این احتمال وجود دارد که جذب روی دچار تأخیر شده باشد و نه کاهش.

یک رابطهٔ منفی نیز بین فولات خون مادری و غلظت روی شیر در بالغین شیرده یافت گردید (۹). چون بافت پستان یک محل فعال متابولیک به شمار می‌رود، نیازهای تغذیه‌ای شدیدی دارد، در صورتیکه یک تداخل عمل رخ دهد احتمالاً اول در این ناحیه دیده می‌شود.

ممکن است فولیک اسید و روی یک کمپلکس غیر قابل حل در معده تشکیل دهند (۱۰). چون این مسئله در PH=۶ مشکلی ایجاد نمی‌کند از این رو این گونه کمپلکس‌ها ممکن است در دوازدهه حل گردند و جذب روی را دچار اختلال سازند. اکسید روی مشکلات بیشتری ایجاد می‌کند زیرا در PH پایهٔ رودهٔ کوچک نیز غیر قابل حل است (۱۱). از این رو در مکمل‌های شامل اکسید روی در صورتیکه تداخل عملی رخ دهد روی قابلیت جذب کمتری پیدا می‌کند.

تعدادی از مطالعات نیز هیچ اثر مضری از فولیک اسید بر روی جذب و میزان سطح روی نشان نداده‌اند.

Keating و همکارانش (۱۲) نشان دادند فولیک اسید با دوز ده میلی‌گرم پس از تجویز روی (۲۵ میلی‌گرم) به شش مرد سالم جوان غلظت روی را تحت تأثیر قرار نداد. Butterworth و همکارانش (۱۳) غلظت سطح روی را در بیمارانی با دیسپلازی متوسط و شدید گردنی که فولیک اسید را با دوز ۱۰ میلی‌گرم و یا دارو نما را دریافت می‌کردند مورد بررسی قرار دادند، غلظت سرمی روی در طی دورهٔ دریافت مکمل، بدون تغییر باقی مانده بود.

Krebs و همکارانش (۱۴,۱۵) نیز نشان دادند فولیک اسید با دوز ۳۰ میلی‌گرم، بر جذب روی در سه فرد بالغ سالم و فولیک اسید تجویزی طی ۴-۱سال با دوز ۵±۱۰میلی‌گرم در روز در ۸ فرد با سندم X شکننده اثر مختصری دارند.

در مطالعهٔ دیگری رابطه‌ای بین غلظت سرمی روی و نقایص لولهٔ عصبی در ۲۷خانم با زایمانهای منتج به نقایص لولهٔ عصبی و ۱۰۸ نمونهٔ کنترل در مرکز تحقیقات پزشکی و آزمایشات بررسی‌های ویتامینی یافت نگردید (۱۶).

Kauwell و همکارانش (۱۷) اثر فولیک اسید را بر سطح روی و اثر میزان روی را بر مصرف فولات در ۱۲ مرد سالم مورد بررسی قرار دادند، در این مطالعهٔ کوتاه مدت بالینی مکمل فولیک اسید سطح روی را تحت تأثیر قرار نداد و مصرف فولات نیز تحت تأثیر میزان

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-18]

روی قرار نگرفت. مطالعه‌ای در رت (۱۸) یک تداخل عمل تراتوژنیک سینرژیتیک را در صورت نقصان همزمان روی و فولات بیان می‌کند. بنابراین اگر سطح روی سرم پایین است مصرف مکمل روی توصیه می‌گردد.

Goldenberg &Tamura این احتمال را مورد بررسی قرار دادند (۱۵) و پس از مطالعات متعددی به این نتیجه رسیدند که ممکن است اثرات مضر فولیک اسید وابسته به میزان سطح روی افراد باشد که در میان زنان باردار کمتر است. در این مطالعه اثر مضر احتمالی فولیک اسید بر روی سطح روی پلاسما مورد بررسی قرار گرفت تا در صورت وجود این احتمال، در طی بارداری مصرف فولیک اسید با روی همراه گردد.

روش بررسی

در این تحقیق از موشهای صحرایی (رت) نژاد آلبینو (Albino) استفاده شد. این حیوانات در محیطی با درجه حرارت ۲۵-۲۰ درجهٔ سلسیوس و رطوبتی به میزان ۶۰-۵۰ درصد با سیکل روشنایی ۱۲ساعته در حیوان خانهٔ دانشگاه علوم پزشکی کردستان نگاهداری می‌شدند (مردادسال ۱۳۸٤).

تغذیهٔ موشها از غذای آماده شده و استاندارد شرکت پارس و ازآب لوله‌کشی شهری بود.

موشهای انتخاب شده دارای وزن ۲۵۰ گرم بودند؛ که بطور تصادفی در ۲ گروه ٦ تایی درون قفسهای مخصوص نگاهداری می‌شدند.

گروه اول گروه کنترل بوده نرمال سالین را با دوز (4ml/Kg) و گروه دوم گروه تجربی مورد مطالعه بوده فولیک اسید را با دوز 4mg/Kg به روش داخل صفاقی دریافت می‌کردند.

۲٤ ساعت پس از تزریق؛ موشها به روش گردن زدن ساکریفای شده؛ خون لازم برای تهیهٔ پلاسما را درون لوله‌های آزمایش جمع‌آوری کرده و توسط دستگاه سانتریفوژ، پلاسمای آن جدا گردید. پلاسما را توسط Samplerهای اپندروف جدا کرده درون کاپ‌های اپندروف ریخته و تا زمان آزمایش بعدی در درجه حرارت منهای ۷۲ درجهٔ سلسیوس نگاهداری شدند. در این تحقیق برای تحلیل داده‌ها از روش آماری t-test استفاده شد.

روش اندازه‌گیری روی

اندازه‌گیری روی در پلاسما به روش Henkin و همکارانش (۱۹) و توسط دستگاه جذب اتمی بدون شعله با مدل شیمادزو صورت گرفت. تمامی ظروف مورد استفاده قبلاً به دقت شسته شده وسپس به مدت ۲٤ ساعت در محلول ۲ درصد اتیلن‌دی‌آمین ترا استیک اسید (EDTA) قرار می‌گرفت؛ جهت پاک شدن مقادیر احتمالی روی ظرفها به مدت چندین ساعت درآب دیونیزه و نهایتاً درظرف حاوی محلول اسیدنیتریک ۰/۲ درصد قرار می‌گرفتند. پس از این عمل ظروف ۵ بار توسط آب دیونیزه شستشو داده می‌شدند.

در خاتمه جهت کسب اطمینان کامل مبنی بر اینکه هیچ گونه آلودگی در ظروف شستشو داده شده وجود ندارد؛ پس از آخرین شستشو مقداری آب دیونیزه وارد هر کدام ازظروف نموده و میزان جذب ناشی از آن توسط دستگاه جذب اتمی اندازه‌گیری می‌شد. چنانچه این میزان با جذب خوانده شده توسط بلانک یکی بود؛ ظروف مورد استفاده قرار می‌گرفت؛ در غیر این صورت شستشو تکرار می‌شد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-18]

تهیهٔ منحنی استاندارد روی

پس از آماده سازی ظروف و وسایل لازم با استفاده از یک گرم پودر روی، استاندارد 1000PPM روی با کمک آب دیونیزه و اسیدکلریدریک ساخته شد. به کمک این استاندارد، استانداردهای کاری PPb ٤٠ و ۲۰، ۱۰، ۵ ساخته شدند. آب دیونیزهٔ دو بار تقطیرشده بعنوان بلانک انتخاب گردید. هر کدام از استانداردها سه بار و هر بار ۵ میکرولیتر بطور جداگانه به داخل کوره دستگاه جذب اتمی تزریق می‌گشت. در صورتی که اختلاف سه پیک (Peak) حاصله بیشتر یا مساوی ۱۰٪ بود برای بار چهارم یا پنجم تزریق تکرار می‌شد. پس از اندازه‌گیریهای مکرر مشخص شد که منحنی کالیبراسیون روی تنها در محدودهٔ حداکثر تا 40PPb خطی می‌باشد.

قبل از تزریق استانداردها به داخل کوره برنامهٔ پنج سیکل حرارتی به دستگاه داده می‌شد. این پنج سیکل حرارتی شامل: خشک کردن، خاکسترکردن، اتمیزه‌کردن نمونه و پاک کردن و سرد کردن کوره گرافیتی بود که بطور خلاصه در جدول ۱ شرایط دستگاهی هر مرحله شامل درجه حرارت، زمان، جریان گاز و نوع افزایش درجهٔ حرارت Step/Ramp آمده است.

جدول ۱: سیکل‌های حرارتی مورد استفاده جهت اندازه‌گیری نمونه‌ها و استانداردهای روی

مرحله	درجه حرارت (سلیسیوس)	زمان (ثانیه)	Step/Ramp	جریان گاز (لیتر در دقیقه)
خشک کردن	۱۵۰	۳۰	Step	۱/۵
خاکستر کردن	۳۰۰	۲۰	S	۱/۵
اتمیزه کردن	۱۳۰۰	۳	S	۰
پاک کردن	۲۵۰۰	۲	S	۱/۵
سرد کردن	۰	٤٠	S	۱/۵

گاز مورد استفاده در این دستگاه؛ آرگون با درجه خلوص ۹۹/۹۹٪ بود. میزان جریان گاز ۱/۵ لیتر در دقیقه تنظیم شد. لازم به ذکر است که جهت جلوگیری از به هدر رفتن نمونه؛ میزان جریان گاز در مرحلهٔ اتمیزه شدن صفر بود. از لامپ دوتریوم نیز جهت تصحیح زمینه استفاده می‌شد. طول موج انتخابی نیز همان طول موج مربوط به روی یعنی ۲۱۳/۹ نانومتر (Nm) بود.

یافته‌ها

نتایج مطالعه مبنی بر آن است که میزان روی پلاسمای نمونه‌های گروه تجربی پایین‌تر از نمونه‌های گروه کنترل است.

غلظت روی موجود در پلاسمای نمونه‌ها (با واحد ppb) طبق جداول ۲ تا ٤ بدست آمد:

جدول ۲: غلظت روی پلاسمای نمونه‌های گروه کنترل

SPL#	ABS	غلظت
۱	۱/۰۲۷	٤۱/۵۹۳
۲	۱/۰٤۵	٤۰/۵۰۰
۳	۱/۱۷۵	٤۳/۳٤۲
۴	۱/۰۹٦	٤۰/۵۸۱
۵	۱/۱۲۱	٤۰/٤۲۷
۶	۱/۱۲۱	٤۱/٤۱۰

SPL: شمارهٔ نمونه

ABS: میزان جذب اتمی

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-18]

جدول ۳: غلظت روی پلاسمای نمونه‌های گروه تجربی

غلظت Con	ABS	SPL#
۲۳/۵۳۸	۰/۸۰۹	۱
۲۹/٤٤۹	۰/۷۸۹	۲
۲۷/۹۷۵	۰/۸۰٦	۳
۲۹/۲۲٤	۰/۸٦٤	٤
۲۸/۵۰۱	۰/۸۱۳	۵
۲۹/۱۰۲	۰/۷۸۸	٦

جدول ۴: تغییرات غلظت روی موجود در پلاسمای نمونه‌های گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل

گروه	تعداد	میانگین	SD
کنترل	۶	۴۲/۲	۰/۵۷۹
تجربی	۶	۲۷/۹۶	۲/۲۳

P=0/000

غلظتها با واحدppb می‌باشند ولی از آنجایی که مجبور به رقیق کردن نمونه‌ها به میزان ۲۰ برابر شدیم برای تعیین غلظت واقعی (Actual Concentration) هر یک از نمونه‌ها باید عدد حاصله را در۲۰ ضرب نماییم که البته در مقایسه دوگروه تغییری ایجاد نخواهد کرد.

بحث

مطالعات متعددی نشان داده‌اند که فولیک اسید، به واقع ریسک نوزادانی با نقایص لولهٔ عصبی را کاهش می‌دهد (۲۲-۲۰)، اما محققینی نیز پیشنهاد کرده‌اند که فولیک اسید موجب اختلال در جذب روی شده و نقصان روی، مسئول ایجاد عوارضی است از جمله: اگزنسفالی(۲۳)، میکروسفالی(۲۴)، تکامل معیوب دنده‌ها (۲۴)، میکروگناتیا (۲۴)، اتصال یا فقدان انگشتان (۲۴,۲۶)، کاهش وزن مغز(۲۳) و کاهش وزن نوزاد (۲۳).

Cadval و همکارانش گزارش کردند که میزان سطح روی سرمی در مادران دارای نوزادان انسفال به طور قابل توجهی پایین‌تر از مادران با نوزادان نرمال بود (۲۶).

از زنان مطالعه شده توسط Jameson (۲۷) ۹ نفر زن، نوزادانی با نقایص جنینی داشتند و ۶ نفر دیگر پائین‌ترین سطح روی سرمی را که در طی هفتهٔ ۲۱ بارداری ثبت شده بود دارا بودند.

Bauman و همکارانش (۲۸) گزارش کردند که ۷ تا از ۹ مادری که نوزادانی با انسفالی به دنیا آورده بودند دچار هایپوزینک امیا بودند.

در مطالعهٔ ما کاهش غلظت روی پلاسما (Mean±Sd) در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل ثابت کرد که فولیک اسید جذب روی را معیوب می‌کند و موجب اختلال در جذب روی می‌گردد. در این مطالعه برای وجود این احتمال که ممکن است جذب روی در ساعات اولیه دچار تأخیر گردد بر خلاف مطالعات قبلی که مثلا چهار ساعت پس از تجویز فولیک اسید سطح روی را سنجیده بودند، بررسی سطح روی بیست و چهار ساعت بعد از تجویز فولیک اسید صورت گرفت تا مشکل مطالعات قبلی مرتفع گردد. ما توصیه می‌کنیم زنان باردار مکملهای فولات را از روز صفر حاملگی با دوز تعیین شده توسط FDA (چهار میلی‌گرم) دریافت دارند. مکمل‌ها همچنین برای اختلالات کلینیکی که ریسک نقصان فولات را افزایش می‌دهند توصیه می‌گردند (۲۹).

نتیجه‌گیری

ما معتقدیم که نتایج این تحقیق بیان می‌کند که تجویز روی در طی بارداری برای جلوگیری از وقوع

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-18]

نقایص تولد می‌تواند حداقل به اندازهٔ اهمیت تجویز فولیک اسید باشد زیرا فولیک اسید موجب کاهش سطح روی می‌گردد که آن نیز می‌تواند اختلالات جنینی متعددی را موجب گردد.

References

1. Wolfe SA, Gibson RS, Gadowsky SL, Oconor DL. Zinc status of a group of pregnant adolescents at 36 week gestation living in southern Ontario. Am Coll Nutr1994; 13: 154-64.
2. Lewis DP, Van Dyke DC, Willhit LA, stumbo PJ, Berg MJ. Phenytoin-FA inters action. Am Pharmacother 1995; 29: 726-35.
3. Dansky LV, Rosenblatt DS, and Andermann E. Mechanisms of teratogenecies: FA interaction. Ann Pharmacother 1995; 29:726-35
4. Hibbard BM. Folates & fetal development. Br J Abstet Gynecol 1993; 100: 307-9.
5. Tamura T, Goldenberg RL. Zinc nutriture & pregnancy outcome.Nutr Res 1996; 16:139-81.
6. Milne DB, Canfied WK, Mahalk IR, and sandstand HH: Effect of oral folic acid supplements on zinc, cooper, and iron absorption and exertion.
Am J Clin Nutr 1984, 39:535-9.
7. Mukherjee MD, Sandstend HH. Maternal zinc, iron, folic acid, and protein nutriture & outcome of human pregnancies.Am J Clin Nutr 1984; 40: 496-507.
8. Simmer K, Iles CA, James C, and Tampson Rph. Are iron – folate supplements harmful? Am J Clin Nutr 1987; 45: 122-5.
9. Keizer RE, Gibson RS, O'connor DL. Postpartum folic acid supplementation of adolescents.Am J Clin Nutr 1995; 62: 337-84.
10. Ghishon FK. Intestinal transport of zinc and FA:a mutual inhibitory effect.AM J Clin Nutr 1986; 43: 258-62.
11. Wolf SA. Zinc status of a group of pregnant adolescents at 36 weeks gestation living in southern Ontario.Am J Clin Nutr 1994; 13: 154-64.
12. Keating JN, Wada L: Folic acid effect on zinc absorption in humans & in the rat.Am J Clin Nutr 1987; 46: 835-839.
13. Butterworth CE. Zinc concentration in plasma and erythrocytes of subjects receiving folic acid supplementation. Am J Clin Nutr 1988; 47: 484-6.
14. Krebs NF. The effects of pharmacological doses of folate on zinc absorption and zinc status. Am J Clin Nutr 1988; 47: 783.
15. Tamura T, Goldenberg RL. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationships to pregnancy outcome. Am J Clin Nutr 56: 365-370.
16. Hambidge M, Hacksaw A, Wald N. Neural tube defects and serum zinc.Br J Obstet Gynecol 1989; 96: 61-66.
17. Kauwell GPA, Bailey LB. Zinc status is not adversely affected by folic acid supplementation and zinc intake does not impair folate utilization in human subjects. British Journal of Nutrition 2001; 45: 345-349.
18. Bremert JC,Dreosti IE, and Tulsi Rs. Teratogenic interaction of folic acid and zinc deficiencies in the rat.Nutr Rep Int 1989; 39: 383-90.
19. Henkin Rambler CW and Wolf RO. Estimation of zinc absorption of parotid salivary flamless atomic absorption specterophotometery in normal subject's patients with idiopathic hypigeosia.Lab Clin J 1975; 86: 175.
20. Milunsky. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. J of the American MED Association 1989; 262(20): 2847-52.
21. Czeizel, Andrew E and Istvan Dudas. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by perioconceptional vitamin supplementation.The New Eng J of Med 1992; 327: 1832-5.
22. Elwood Mark. Prevention of neural tube defects. New Zealand Medical J 1993; 12(8): 517-8.
23. Nau H. A new model for embryo toxicity testing. Life Sci J 1981; 29: 2083-14.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-18]

24. Dalens B. Teratogenicity of valproic acid.J Pediat 1980; 97: 332-33.
25. Glay SA, Mcvie R, Chen H. Possible teratogenic effect of valproic acid.J Pediatr 1981; 99: 828.
26. Cadvar AO, Arcasoy A, and Baycu T, Himmetetoglu O. Zinc deficiency effects brain hippocampal morphology and behavior. Fed Proc Neuropathology 1984; 571: 38.
27. Jameson S. Zinc status and pregnancy outcome in humans. New York Alan R Liss 1982; 46(5): 39-52.
28. Buamah PK, Russel M, Bates C, Ward Am, and Skilen Aw. Maternal zinc status.Br J Gynaecol 1984; 571: 38.
29. Science Direct-Nutrition: Effect of folic acid supplementation on plasma zinc concentration. Am NV acad Sci 2005; 678: 178-192.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-02-18]