بررسی ارتباط سطح سرمی اسیدفولیک با نتایج روش‌های غربالگری سه‌ماهه‌ی اول سندرم داون و کاریوتیپ جنین در مادران باردار پرخطر مراجعه‌کننده به مرکز آموزشی- درمانی الزهراء تبریز

فاطمه سادات حجازی[۱]، عزیزه فرشباف خلیلی[۲]، مهدی مهدی‌پور[۳]، فاطمه عباسعلیزاده[۴]، مهناز شهنازی[۵]*

تاریخ دریافت ۱۴۰۰/۰۹/۰۸ تاریخ پذیرش ۱۴۰۱/۰۲/۰۳

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: هدف از این مطالعه بررسی ارتباط بین سطوح سرمی اسیدفولیک با نتایج روش‌های غربالگری سندرم داون سه‌ماهه اول و کاریوتایپ جنین در زنان باردار پرخطر بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، سطح سرمی اسیدفولیک ۲۳۲ زن باردار پرخطر با استفاده از روش الایزا و غربالگری سندرم داون به روش کاریوتایپ اندازه‌گیری شد .تجزیه‌وتحلیل آماری با استفاده از رگرسیون لجستیک چند متغیره با استفاده از آزمون استراتژی پس رو انجام شد .

یافته‌ها: در مطالعه ما، ۹۷ درصد از شرکت‌کنندگان اسیدفولیک مصرف کردند، اندازه‌گیری سطح سرمی نشان داد، ۶/۹ درصد از شرکت‌کنندگان سطوح اسیدفولیک پایین و ۵/۶ درصد از غربالگری‌های مثبت سندرم داون دارای کاریوتایپ مثبت بودند .بر اساس نتایج آزمون رگرسیون لجستیک چند متغیره، مقدار ترانس لوسنسی گردن NT (Nuchal Translucency)، (OR=4.72; 95% CI: 4.01– 11.07; p<0.001) و سن همسر (OR=1.23; 95% CI: 1.05– 1.43; p=0.009)پیش‌بینی کننده‌های کاریوتایپ سندرم داون جنین در مادران باردار پرخطر بودند . بین سطوح سرمی اسیدفولیک و نتایج کاریوتیپ سندرم داون رابطه معنی‌داری وجود نداشت (P>۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که سطح سرمی اسیدفولیک پیشگویی‌کننده نتایج غربالگری سه‌ماهه‌ی اول سندرم داون و کاریوتیپ جنین نیست.

کلیدواژه‌ها: سندرم داون، آزمایش‌های غربالگری دابل مارکر، NT، اسیدفولیک

مجله پرستاری و مامایی، دوره نوزدهم، شماره یازدهم، پی‌درپی ۱۴۸، بهمن ۱۴۰۰، ص ۸۷۷-۸۶۷

آدرس مکاتبه: گروه مامایی، تبریز،دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران ، تلفن: ۰۹۱۴۳۰۰۲۴۳۳

Email: mshahnazi@tbzmed.ac.ir

مقدمه

سندرم داون نوعی عقب‌ماندگی ذهنی است که معمولاً به‌جای دو کپی از کروموزوم ۲۱ انسانی، سه کپی از آن حاصل می‌شود و شایع‌ترین نوع بیماری‌های کروموزومی انسانی است (۲,۱). این سندرم حدود ۱:۵۰۰ حاملگی را تحت تأثیر قرار می‌دهد و در ۱:۸۰۰ تا ۱:۱۰۰۰ تولد زنده دیده می‌شود (۳). ویژگی‌های خاص صورت، عقب‌ماندگی ذهنی شدید و عقب‌ماندگی رشد از تظاهرات بالینی عمده‌ی تریزومی ۲۱ هستند (۲, ۴). تظاهرات بالینی شامل هیپوتونی عمومی، کوتاهی قد، جمجمه‌ی کوچک، شکاف‌های پلکی مورب، چین‌خوردگی‌های عمیق اطراف و گوشه‌ی چشم، زبان بزرگ، گوش‌های کوچک و ... هستند (۵). همچنین افزایش خطر ابتلا به سرطان‌هایی مانند لوسمی و مشکلات متابولیکی متعدد ازجمله دیابت و بیماری تیروئید، ناهنجاری‌های قلبی عروقی و مشکلات تنفسی وجود دارد (۷،۶).

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی و گروه مامایی، کمیته تحقیقات دانشجویان، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

[۲] استادیار علوم تغذیه، پژوهشکده سالمندی، مرکز تحقیقات طب فیزیکی و توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران.

[۳] استادیار بیولوژی تولید مثل، مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز و گروه بیولوژی تولید مثل، دانشکده علوم نوین، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

[۴] استاد، گروه زنان و زایمان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

[۵] استادیار فیزیولوژی، گروه مامایی، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران (نویسنده مسئول)

افرادی که دارای خطر بالا برای داشتن فرزند سندرم داون هستند به شرح زیر می‌باشند: سن بالای ۳۵ سال، سابقه‌ی بارداری غیرطبیعی ازجمله داشتن کودکانی با سندرم داون و سقط مکرر خودبه‌خودی، زایمان جنین مرده در بارداری‌های قبلی، غربالگری سرولوژی غیرطبیعی برای سندرم داون در اوایل و میانه‌ی بارداری، غربالگری غیرطبیعی ضخامت چین پشت گردن جنین با استفاده از سونوگرافی کالر داپلر در بین هفته‌های ۱۴-۱۱ بارداری (۲).

هیچ درمانی برای سندرم داون وجود ندارد و تشخیص زودهنگام امکان آمادگی برای تولد و مراقبت‌های بعدی از یک کودک مبتلا به سندرم داون یا پیشنهاد برای ختم بارداری را به والدین می‌دهد (۶).

احتمال ابتلای جنین به این بیماری ژنتیکی به‌وسیله‌ی ترکیبی از نتایج غربالگری سندرم داون، پارامترهای سونوگرافی، سن مادر، سن بارداری و وزن مادر مورد ارزیابی قرار می‌گیرد (۲). مؤثرترین روش غربالگری برای تریزومی ۲۱ با ترکیبی از سن مادر، اندازه‌گیری سونوگرافیک ضخامت چین گردنی جنین و آزمایشات بیوشیمیایی خون مادر برای گنادوتروپین کوریونی آزاد انسانی(BhCG) و پروتئین A پلاسمایی مرتبط با بارداری (PAPP-A=Pregnancy-associated plasma protein A) در هفته‌های ۱۳-۱۱ بارداری با میزان تشخیص حدود ۹۰ درصد و میزان مثبت کاذب ۵ درصد می‌باشد (۸). بااین‌حال نتایج غربالگری مثبت، نیاز به تأیید با آزمایشات تشخیصی مانند آمنیوسنتز یا نمونه‌برداری از پرزهای کوریونی (CVS) دارند. آمنیوسنتز یک روش تهاجمی است که در آن نمونه‌ی مایع آمنیوتیک از رحم گرفته می‌شود که معمولاً بین هفته‌های ۱۴ تا ۱۶ بارداری انجام می‌شود. (۹).

متابولیسم غیرطبیعی فولات به‌عنوان یک عامل خطر مادر برای سندرم داون در جمعیت‌های مختلف شناخته شده است (۱۰). مطالعات انجام شده بر روی سلول‌های کشت‌شده‌ی انسان نشان داده که کمبود فولات قادر به ایجاد آنوپلوئیدی در کروموزوم ۲۱ می‌باشد (۱۱). اسیدفولیک یا فولات جزئی از خانواده ویتامین B است (۱۲) و به‌عنوان اهداکننده و گیرنده‌ی واحدهای تک کربنه در طی سنتز پیش سازهای اسید نوکلئیک و اسیدآمینه می‌باشد (۱۳) کمبود فولات با هیپومتیلاسیون DNA، آسیب DNA، بی‌ثباتی کروموزوم، جداسازی غیرطبیعی کروموزوم و آنوپلوئیدی کروموزوم ۲۱ همراه است (۱۰).

کمبود فولات منجر به برخی جهش‌های ژنتیکی می‌شود، ازاین‌رو پژوهشگران به این نتیجه رسیدند که احتمال دارد مصرف فولات بتواند در شیوع سندرم داون تأثیر داشته باشد و شاید دلیل اضافه کردن اسیدفولیک به رژیم غذایی، حفاظت در برابر سندرم داون می‌باشد که یکی از شایع‌ترین اختلالات تکاملی در ایالات‌متحده است (۱۴). آموزش تغذیه برای تأکید بر اهمیت مصرف فولات ممکن است برای پیشگیری مؤثر از سندرم داون مفید باشد (۱۵).

نتایج مطالعه‌ای در ترکیه نشان داده که هیپومتیلاسیون DNA با آسیب کروموزومی خودبه‌خود و سطح پایین فولات سرم همراه است (۱۶). همچنین نتایج مطالعه‌ای در ژاپن نشان داده که سطح پایین اسیدفولیک سرم و افزایش هموسیستئین پلاسما ممکن است در ایجاد سندرم داون در ژاپن نقش داشته باشد (۱۵). بنابراین، غلظت فولات سرم ممکن است یک آزمایش تشخیص معتبر باشد، به‌ویژه اگر در رابطه با مقادیر فولات در گلبول‌های قرمز انجام شود (۱۷).

ازآنجایی‌که گرفتن نمونه خون نسبتاً غیرتهاجمی است، به‌عنوان یک روش ترجیحی برای ارزیابی وضعیت سلامتی به‌وسیله‌ی اندازه‌گیری سطح متابولیک‌ها و نتیجه‌گیری از مقادیر آن در نظر گرفته می‌شود (۱۸)، داده‌های حاصل از این آزمایشات ممکن است در کمک به درک فیزیولوژی و بیوشیمی سندرم داون، نسبت به روش‌های تشخیصی قبل از تولد مفید باشند (۱۹). لذا، این مطالعه باهدف بررسی ارتباط سطح سرمی اسیدفولیک با نتایج روش‌های غربالگری سه‌ماهه‌ی اول سندرم داون و کاریوتیپ جنین در مادران باردار پرخطر مراجعه‌کننده به مرکز آموزشی- درمانی الزهراء تبریز طراحی گردید.

مواد و روش کار

جامعه‌ی پژوهش این مطالعه‌ی مقطعی توصیفی- تحلیلی (هم‌گروهی)، زنان باردار با حاملگی ۱۴ تا ۲۰ هفته بودند که نتایج غربالگری سه‌ماهه‌ی اول سندرم داون (نتایج سونوگرافی NT و دابل مارکر) برای آن‌ها پرخطر گزارش شده بود و از آبان ماه سال ۱۳۹۷ تا اردیبهشت‌ماه سال ۱۳۹۸جهت انجام آمنیوسنتز به مرکز آموزشی و درمانی الزهراء، بخش طب جنین، مراجعه کرده بودند. این مطالعه در تاریخ ۹۷/۰۶/۰۵ با کد اخلاق IR.TBZMED.1397.452 به تصویب کمیته‌ی اخلاق و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است.

معیارهای ورود به مطالعه شامل: بارداری تک قلویی، سن بارداری ۲۰-۱۴ هفته، داشتن نتیجه‌ی سونوگرافی NT، داشتن نتایج آزمایشات بیوشیمیایی غربالگری دابل مارکر با میزان خطر بالا ازلحاظ سندرم داون (میزان ریسک بیشتر یا مساوی ۱:۲۵۰) که برای انجام آمنیوسنتز مراجعه کرده‌اند، تکمیل برگه رضایت شرکت در مطالعه و معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل: انصراف هرکدام از افراد شرکت‌کننده در مطالعه در حین پر کردن پرسشنامه، مصرف قرص اسیدفولیک در روز خون‌گیری، مصرف مینرال‌های حاوی مس و روی در روز خون‌گیری می‌باشند.

حداقل حجم نمونه با سطح اطمینان ۹۵ درصد و با در نظر گرفتن مقدار p از مطالعات قبل (حساسیت سونوگرافی NT برابر با ۷۴ درصد، حساسیت تست دابل مارکر برابر با ۶۳ درصد و حساسیت آمنیوسنتز ۱۰۰ درصد) و مقدار d (خطا اطراف نسبت) ۰/۱، با توجه به بالاتر بودن حجم نمونه‌ی محاسبه‌شده بر اساس نسبت حساسیت تست دابل مارکر نسبت به سایر برآوردها، حجم نمونه برابر با ۲۳۰ نفر در نظر گرفته شد و نهایتاً ۲۳۲ نفر وارد مطالعه شدند (۹). پس از معرفی خود و توضیح اهداف تحقیق و اطمینان دادن به افراد در خصوص محرمانه بودن تمامی اطلاعات افراد شرکت‌کننده، از کلیه‌ی افراد واجد شرایط شرکت‌کننده در پژوهش، رضایت‌نامه‌ی کتبی آگاهانه اخذ شد. اطلاعات فردی، تاریخچه‌ی مامایی و پرسشنامه‌ی مربوط به عوامل خطر مرتبط با سندرم داون به‌صورت مصاحبه‌ی چهره به چهره برای افراد موردپژوهش تکمیل شد و سپس اطلاعات حاصل از انجام سونوگرافی NT و آزمایشات بیوشیمیایی غربالگری از پرونده‌ی بیمار بررسی و در پرسشنامه‌ی مربوطه ثبت شد. قبل از انجام آمنیوسنتز، حدود ۵ سی‌سی خون وریدی از افراد موردپژوهش تهیه و در لوله‌های آزمایش بدون ماده ضد انعقاد ریخته شده و به آزمایشگاه ارسال شد و با دور ۳۰۰۰ در دقیقه به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند. سرم‌های جداشده در میکروتیوب ریخته شدند و بلافاصله در دمای $-70^{\circ}c$ تا زمان اندازه‌گیری‌ها نگهداری شدند و در زمان انجام آزمایشات در دمای ۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد ذوب‌شده و مورداستفاده قرار می‌گرفتند. اندازه‌گیری سطح سرمی اسیدفولیک با روش ELISA و با استفاده از کیت اسیدفولیک Monobind Elisa Folate ساخت شرکت سامان تجهیز نور، انجام شد.

آمنیوسنتز بدون ناشتایی و بدون بی‌حسی لوکال، با رعایت شرایط استریل و با استفاده از سوزن مخصوص آمنیوسنتز و توسط متخصصان طب جنین انجام شد. پس از انجام آمنیوسنتز توسط متخصصین طب جنین مرکز آموزشی و درمانی الزهراء تبریز، نمونه‌ی مایع آمنیوتیک به یکی از آزمایشگاه‌های معتبر ژنتیک پزشکی در تبریز ارسال شد و جواب آزمایش حدوداً پس از ۲ الی ۳ هفته آماده شد. نحوه‌ی انجام کار در آزمایشگاه‌های ژنتیک پزشکی به این صورت است که آزمایش کشت سلولی بر روی نمونه‌های کوچک سلول‌های جنینی اخذشده در مایع آمنیوتیک انجام شده و کاریوتیپ کامل جنین مشخص می‌شود. در این مرحله، درصورتی‌که افراد موردپژوهش برای نشان دادن جواب کاریوتیپ جنین دوباره به درمانگاه مرکز آموزشی و درمانی الزهرا مراجعه می‌کردند، پژوهشگر در آن زمان نتایج حاصل از آمنیوسنتز را مشاهده و در پرسشنامه ثبت می‌کرد. در غیر این صورت پژوهشگر از طریق تماس تلفنی با نمونه‌های موردپژوهش و دریافت نتایج حاصل از آمنیوسنتز، این نتایج و اطلاعات را در پرسشنامه مربوطه ثبت کرد.

داده‌های به‌دست‌آمده از مطالعه به‌وسیله روش‌های آماری توصیفی (فراوانی، درصد، میانگین و انحراف معیار) با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ (IBM SPSS Statistics, IBM Corporation, Chicago, IL) SPSS/ ver 23 موردبررسی و تجزیه‌وتحلیل آماری قرار گرفت. برای تعیین میزان ارتباط سطوح سرمی اسیدفولیک با نتایج روش‌های غربالگری سه‌ماهه‌ی اول سندرم داون و کاریوتیپ جنین از آزمون رگرسیون لجستیک با روش بک وارد استفاده شد. برای تعیین ارتباط سندرم داون با عوامل خطر، از رگرسیون لجستیک چند متغیره استفاده شد. از آزمون Hosmer– Lemeshow برای تناسب بهتر مدل رگرسیون لجستیک استفاده شد. در این مطالعه p کمتر از۰۵/ ۰ ازلحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شده است.

یافته‌ها

تعداد ۲۳۲ نفر از مادران باردار واجد شرایط وارد مطالعه شدند. مشخصات فردی-اجتماعی و مامایی زنان باردار پرخطر شرکت‌کننده در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. ۲۱۹ نفر از زنان موردمطالعه (۹۴/۴ درصد) قومیت ترک داشتند و محل سکونت حدود سه‌چهارم زنان (۷۲/۸ درصد) شهر بود و بیش از نیمی از زنان (۵۵/۶ درصد) اظهار داشتند که درآمد ماهیانه‌ی آن‌ها برابر با مخارج زندگی است. یک‌پنجم زنان (۱۸/۱درصد) در بارداری بار اول بودند. نوع زایمان قبلی حدود نیمی از زنان (۴۲/۷ درصد) به‌صورت واژینال (طبیعی) بود و حدود سه‌چهارم زنان (۷۱/۱ درصد) سابقه سقط‌جنین در بارداری‌های قبلی را نداشتند. اکثریت افراد موردمطالعه (۹۷ درصد) سابقه‌ی مصرف قرص اسیدفولیک را داشتند. (جدول ۱).

میانگین (انحراف معیار) سن افراد موردپژوهش ۳۳/۹۷ (۶/۷۳) بود که بیش از نیمی از افراد (۵۷/۳ درصد) در گروه سنی ۳۰-۴۰ سال قرار داشتند. حدود نیمی از زنان حاضر در این مطالعه (۴۰/۹ درصد) شاخص توده‌ی بدنی بین ۲۵ تا ۲۹ داشتند. اکثریت زنان موردمطالعه (۹۰/۹ درصد) خانه‌دار بوده و نیز اکثر زنان سابقه‌ی به دنیا آوردن فرزند ناهنجار (۹۷/۴ درصد)، سابقه‌ی وجود ناهنجاری در فامیل درجه اول (۹۸/۷ درصد)، سابقه‌ی نازایی (۹۱/۴ درصد) و سابقه‌ی استفاده از روش‌های کمک باروری (۹۱/۸ درصد) را نداشتند. حدود دوسوم از زنان تحت مطالعه (۶۶/۸ درصد) سابقه‌ی مصرف دارو یا مکمل در طی ۶ ماه گذشته را نداشتند و هیچ‌کدام از زنان موردمطالعه سابقه‌ی استفاده از قرص‌های پیشگیری از بارداری در حین بارداری و سابقه‌ی مصرف سیگار و دخانیات نداشتند. میانگین (انحراف معیار) سن همسر افراد مشارکت‌کننده در مطالعه ۳۷/۶۰ (۶/۹۰) بود و شغل همسر بیش از نیمی از افراد موردمطالعه

(۵۸/۶ درصد) شغل آزاد بود. حدود یک‌سوم از همسران افراد موردمطالعه (۲۹/۳ درصد) سیگاری بودند. میانگین (انحراف معیار) طول مدت مصرف سیگار توسط همسران زنان موردمطالعه ۳/۷۹ (۶/۹۱) و میانگین (انحراف معیار) تعداد مصرف روزانه‌ی سیگار توسط این افراد ۳/۱۶ (۶/۵۷) بود (جدول ۲).

نتایج کاریوتایپ جنین در افراد موردمطالعه نشان داد که ۲۱۹ (۹۴/۴ درصد) نفر از مادران دارای کاریوتایپ جنین سالم و ۱۳ (۵/۶ درصد) افراد دارای کاریوتایپ جنین سندرم داون بودند. میانگین (انحراف معیار) معیار سونوگرافیک غربالگری یا NT در افراد موردپژوهش ۲/۰۷ (۰/۹۱) بود و میانگین (انحراف معیار) مقادیر آزمایشات بیوشیمیایی غربالگری دابل مارکر در افراد شرکت‌کننده برای پروتئین A پلاسمایی مرتبط با بارداری برحسب miu/ml ۲/۴۸ (۲/۶۸) و برای گنادوتروپین کوریونی آزاد انسانی برحسب ng/ml ۶۴/۸۳ (۴۳/۷۶) بود (جدول ۳).

بر اساس نتایج به‌دست‌آمده ۹۷درصد افراد موردمطالعه قرص اسیدفولیک مصرف کرده بودند که به‌طور میانگین دوز اسیدفولیک مصرفی روزانه ۱/۸۹ میلی‌گرم بود و اکثریت افراد موردمطالعه دوز ۱ میلی‌گرمی مکمل اسیدفولیک را مصرف کرده بودند. میانگین سطح سرمی اسیدفولیک در خون مادران موردمطالعه ۰/۵۸۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر بود.

بر اساس نتایج آزمون رگرسیون لجستیک چندمتغیره، ترانس لوسنسی گردن (NT) و سن همسران و طول مدت مصرف سیگار در همسران زنان موردمطالعه در مرحله آخر در مدل باقی‌مانده و جزو پیشگویی‌کننده‌ی نتایج کاریوتایپ جنین در زنان باردار پرخطر، ازنظر ابتلا جنین به سندرم داون، بودند. شانس ابتلا جنین به سندرم داون در افرادی که اندازه‌ی ترانس لوسنسی گردن (NT) آن‌ها بالاتر از حد نرمال بود، حدود ۴/۷ برابر افرادی بود که اندازه‌ی ترانس لوسنسی گردن (NT) آن‌ها در حد نرمال قرار داشت. همچنین شانس ابتلا جنین به سندرم داون به ازای هر واحد افزایش سن همسران زنان موردمطالعه، ۲۳ درصد بیشتر بود ولی بین سطح سرمی اسیدفولیک و نتایج کاریوتایپ جنین ارتباط وجود نداشت. (جدول ۴).

جدول (۱): مشخصات فردی-اجتماعی و مامایی زنان باردار پرخطر شرکت‌کننده در مطالعه (n=232)

مشخصات	تعداد (درصد)	مشخصات	تعداد (درصد)
قومیت		**نوع زایمان‌ها**	
ترک	۲۱۹ (۹۴/۴)	عدم انجام زایمان	۵۳ (۲۲/۸)
فارس	۰	طبیعی	۹۹ (۴۲/۷)
کرد	۱۳ (۵/۶)	سزارین	۷۱ (۳۰/۶)
		طبیعی و سزارین	۹ (۳/۹)
محل سکونت		**مصرف اسیدفولیک**	
شهر	۱۶۹ (۷۲/۸)	بله	۲۲۵ (۹۷)
روستا	۶۳ (۲۷/۲)	خیر	۷ (۳)
درآمد		**تعداد اسیدفولیک مصرفی (روزانه)×**	۰/۹۷ (۰/۱۸)
کمتر از مخارج زندگی	۱۰۳ (۴۴/۴)		
برابر با مخارج زندگی	۱۲۹ (۵۵/۶)		
بیشتر از مخارج زندگی	۰		
تعداد بارداری		**دوز اسیدفولیک مصرفی (روزانه)× (میلی‌گرم)**	۱/۸۹ (۲/۴۶)
۱	۴۲ (۱۸/۱)		
۲ و ۳	۱۵۴ (۶۶/۴)		
۴ و بیشتر	۳۶ (۱۵/۵)		
تعداد زایمان		**طول مدت مصرف اسیدفولیک (ماه)×**	**۳/۶۳ (۲/۷۱)**
۰	**۵۲ (۲۲/۴)**		
۱	**۱۰۷ (۴۶/۱)**		
۲ و بیشتر	**۷۳ (۳۱/۵)**		

تعداد فرزند زنده		**سن بارداری بر اساس سونوگرافی اول× (روز)**	۱۱۱/۰۳ (۸/۲۰)
۰	۵۳ (۲۲/۸)		
۱	۱۰۸ (۴۶/۶)		
۲ و بیشتر	۷۱ (۳۰/۶)		
تعداد سقط		**نوع زایمان‌ها**	
۰	۱۶۵ (۷۱/۱)	عدم انجام زایمان	۵۳ (۲۲/۸)
۱	۴۶ (۱۹/۸)	طبیعی	۹۹ (۴۲/۷)
۲ و بیشتر	۲۱ (۹/۱)	سزارین	۷۱ (۳۰/۶)
		طبیعی و سزارین	۹ (۳/۹)

جدول (۲): مشخصات مرتبط با عوامل خطر سندرم داون در زنان باردار پرخطر شرکت‌کننده در مطالعه (n=232)

مشخصات	تعداد (درصد)	مشخصات	تعداد (درصد)
سن مادر (سال)		**شغل همسر**	
میانگین (انحراف معیار)*	۳۳/۹۷ (۶/۷۳)	آزاد	۱۳۶ (۵۸/۶)
زیر ۲۰	۱۰ (۴/۳)	کارمند بخش دولتی	۲۸ (۱۲/۱)
۲۰-۳۰	۵۳ (۲۲/۸)	کارمند بخش خصوصی	۱۱ (۴/۷)
۳۱-۴۰	۱۳۳ (۵۷/۳)	بازنشسته	۴ (۱/۷)
بالای ۴۰	۳۶ (۱۵/۵)	بیکار	۵ (۲/۲)
		کارگر	۴۸ (۲۰/۷)
وزن مادر (kg)×	۷۱/۲۹ (۱۲/۸۰)	**سابقه‌ی استفاده از روش‌های کمک باروری**	۱۹ (۸/۲)
شاخص توده‌ی بدنی مادر (kg/m2)		**نوع روش کمک باروری**	
میانگین (انحراف معیار)*	۲۷/۶۸ (۴/۸۵)	عدم استفاده از روش کمک باروری	۲۱۳ (۹۱/۸)
زیر ۱۸/۵	۶ (۲/۶)	IVF	۲ (۰/۹)
۱۸/۲۴-۵/۹	۶۴ (۲۷/۶)	IUI	۵ (۲/۲)
۲۹-۲۵/۹	۹۵ (۴۰/۹)	آمپول HCG و دارو	۱۲ (۵/۲)
۳۰ و بالاتر	۶۷ (۲۸/۹)		
شغل مادر		**قرار گرفتن در معرض تابش اشعه X در حین بارداری**	۴ (۱/۷)
خانه‌دار	۲۱۱ (۹۰/۹)		
شاغل در منزل	۳ (۱/۳)		
شاغل در خارج از منزل	۱۸ (۷/۸)		
داشتن رژیم غذایی خاص مادر	۱۸ (۷/۸)	**طول مدت قرارگیری در معرض اشعه×** (دقیقه)	۰/۰۶ (۰/۵۰)
سابقه‌ی ناهنجاری در فرزندان قبلی	۲۲۶ (۹۷/۴)	**سن همسر×** (سال)	۳۷/۶۰ (۶/۹۰)
سابقه‌ی ناهنجاری در فامیل درجه اول مادری	۳ (۱/۳)	**سیگاری بودن همسر**	۶۸ (۲۹/۳)
سابقه‌ی نازایی	۲۰ (۸/۶)	**طول مدت مصرف سیگار همسر (سال)×**	۳/۷۹ (۶/۹۱)
مدت‌زمان نازایی× (سال)	۰/۴۸ (۱/۹۰)	**تعداد مصرف روزانه سیگار (نخ)×**	۳/۱۶ (۶/۵۷)

استفاده از قرص‌های پیشگیری از بارداری در حین بارداری	۰ (۰) ۲۳۲ (۱۰۰)	**رژیم غذایی خاص همسر**	۰ (۰)
مصرف سیگار و دخانیات مادر	۰ (۰)	**سابقه‌ی ناهنجاری در فامیل درجه اول همسر**	۴ (۱/۷)
مصرف دارو یا مکمل در ۶ ماه گذشته	۷۷ (۳۳/۲)		

جدول (۳): نتایج غربالگری سندرم داون در سه‌ماهه اول بارداری و نتایج کاریوتایپ جنین در افراد موردپژوهش (۲۳۲ نفر)

مشخصات	میانگین (انحراف معیار)
ضخامت چین پشت گردنی جنین (NT) (mm)	۲/۰۷ (۰/۹۱)
پروتئین A پلاسمایی مرتبط با بارداری (PAPP.A, miu/ml)	۲/۴۸ (۲/۶۸)
پروتئین A پلاسمایی مرتبط با بارداری (PAPP.A MOM)	۰/۸۰ (۰/۶۳)
گنادوتروپین کوریونی آزاد انسانی ((Free BHCG (ng/ml))	۶۴/۸۳ (۴۳/۷۶)
گنادوتروپین کوریونی آزاد انسانی ((Free BHCG (MOM))	۲/۱۵ (۱/۲۷)
نتایج کاریوتایپ[×]	
46 XX	۱۰۸ (۴۶/۶) ۱۱۱ (۴۷/۸)
46 XY	۴ (۱/۷) ۹ (۳/۹)
47 XX	
47 XY	

جدول (۴): عوامل پیشگویی‌کننده سندرم داون در زنان باردار پرخطر شرکت‌کننده در مطالعه بر اساس رگرسیون لجستیک با روش پس رو

متغیرها	OR*	95% CI** for Odds		P-value
		UPPER	LOWER	
سن مادر	۰/۸۷۸	۱/۰۴۱	۰/۷۴۱	۰/۱۳۵
ضخامت چین پشت گردنی جنین (NT)	۴/۷۲۳	۱۱/۰۷۴	۴/۰۱۴	<۰/۰۰۱
پروتئین A پلاسمایی مرتبط با بارداری (PAPP.A MOM)	۰/۲۴۴	۱/۴۲۰	۰/۰۴۲	۰/۱۱۷
سن همسر	۱/۲۳۰	۱/۴۳۸	۱/۰۵۲	۰/۰۰۹
طول مدت مصرف سیگار همسر (سال)	۱/۰۷۰	۱/۱۶۱	۰/۹۸۶	۰/۱۰۵

بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر بر روی ۲۳۲ نمونه از زنان باردار پرخطر که جهت انجام آمنیوسنتز مراجعه کرده بودند، انجام گرفت. افراد شرکت‌کننده در این مطالعه، مادرانی بودند که در سن بارداری ۲۰-۱۴ هفته بوده و نتایج آزمایشات دابل مارکر و سونوگرافی غربالگری سه‌ماهه‌ی اول (NT) آن‌ها ازنظر سندرم داون پرخطر گزارش شده بود. درمجموع ۲۱۹ نفر کاریوتایپ سالم و ۱۳ نفر کاریوتایپ سندرم داون داشتند.

هدف اولیه‌ی غربالگری آنوپلوئیدی با استفاده از سونوگرافی و یا آنالیز نشانگرهای مختلف بیوشیمیایی سرم مادری، در ابتدا باهدف تشخیص سندرم داون و به میزان کمتر برای تشخیص تریزومی ۱۸

می‌باشد؛ که میزان تشخیصی ۹۶-۷۵ درصد (بسته به روش غربالگری استفاده‌شده) با میزان مثبت کاذب در محدوده‌ی ۱۰-۵ درصد را گزارش کرده است (۲۰).

کاربرد بالینی غربالگری‌ها این است که بدانیم آیا آزمایش غربالگری واقعاً برای بیماران قابل‌اعتماد و مفید است یا خیر؟ ارزش پیش‌بینی مثبت (PPV) یک معیار در تست‌های غربالگری است و زمانی مفید است که تست موردنظر، بیماران مثبت را نشان می‌دهد. ارزش پیش‌بینی مثبت در آنوپلوئیدی‌ها بسیار حساس به شیوع و میزان خطر قبلی است.

مؤثرترین روش غربالگری برای تریزومی ۲۱ با ترکیبی از سن مادر، اندازه‌گیری سونوگرافیک ضخامت چین گردنی جنین (NT) و آزمایشات بیوشیمیایی خون مادر برای گنادوتروپین کوریونی آزاد انسانی(BhCG) و پروتئین A پلاسمایی مرتبط با بارداری (PAPP-A=Pregnancy-associated plasma protein A) در هفته‌های ۱۱-۱۳ بارداری با میزان تشخیص حدود ۹۰ درصد و میزان مثبت کاذب ۵ درصد می‌باشد (۸). آزمایشات غربالگری دقت ضعیفی، با میزان منفی کاذب بین ۱۲ تا ۲۳ درصد و میزان مثبت کاذب بین ۱,۹ تا ۵,۲ درصد دارند (۲۰).

در مطالعه‌ی حاضر، ارزش پیش‌بینی مثبت ۵/۶ درصد محاسبه شد که نشان می‌دهد ۵/۶ درصد از کل افراد موردمطالعه که نتیجه‌ی آزمایشات غربالگری مثبت داشتند، واقعاً بیمار هستند و نتیجه‌ی آزمایشات غربالگری دابل مارکر ۹۴/۴ درصد افراد موردمطالعه مثبت کاذب می‌باشد.

چین پشت گردنی جنین(NT= Nuchal Translucency) که به‌وسیله‌ی سونوگرافی انجام می‌شود در جنین‌های مبتلا به سندرم داون در مقایسه با جنین‌های طبیعی در همان سن بارداری، افزایش اندازه‌ی NT را دارند (۲۱). مطالعه حاضر رابطه مثبت معنی‌داری بین مقدار NT و کاریوتایپ سندرم داون نشان داد، به‌طوری که شانس ابتلا جنین به سندرم داون در افرادی که اندازه‌ی ترانس لوسنسی گردن (NT) آن‌ها بالاتر از حد نرمال بود، حدود ۴/۷ برابر افرادی بود که اندازه‌ی ترانس لوسنسی گردن (NT) آن‌ها در حد نرمال قرار داشت. این نشان می‌دهد که NT می‌تواند نشانگر موثری در موارد کاریوتایپ‌های سندرم داونی در جنین باشد.

در تعدادی از مطالعات، متابولیسم غیرطبیعی و کمبود اسید-فولیک را با ایجاد آنوپلوئیدی در کروموزوم ۲۱ مرتبط دانسته‌اند (۱۱,۱۰). در مطالعه‌ی ما، ارتباطی بین سطح سرمی اسیدفولیک مادران باردار با وجود سندرم داون در جنین‌هایشان به دست نیامد. در مطالعه‌ی حاضر، ۹۷درصد افراد موردمطالعه قرص اسیدفولیک مصرف کرده بودند که میانگین سطح سرمی اسیدفولیک در افراد موردمطالعه ng/ml ۰/۵۸۵ می‌باشد. عدم ارتباط معنادار در این زمینه می‌تواند به این خاطر باشد که درصد کمی از افراد مطالعه با کاریوتیپ مثبت می‌باشند و برای یافتن چنین ارتباطی نیاز به مطالعات با حجم نمونه بالاتر می‌باشد. البته همانطور که گفته شد چون این یک مطالعه مقطعی می‌باشد ارتباط بین متغیرها الزاماً علت و معلولی نیست. در این مطالعه اغلب افراد شرکت‌کننده اسیدفولیک مصرف کرده بودند و اغلب آن‌ها سطح سرمی اسیدفولیک بالایی داشتند، بنابراین ارتباط آن با نتایج کاریوتیپ مشخص نشد. برای استنتاج قوی باید کارآزمایی بالینی و مطالعات مورد-شاهدی تدوین شود.

درمقالات آمده است که کمبود فولات منجر به برخی جهش‌های ژنتیکی می‌شود (۱۴)، ازاین‌رو پژوهشگران به این نتیجه رسیدند که مصرف فولات می‌تواند تأثیر مهمی در شیوع سندرم داون داشته باشد و اینکه مادران کودکان مبتلا به سندرم داون، به‌طور قابل توجهی، دارای سطوح بالاتر هموسیستئین و سطح پایین فولات در خون هستند و شیوع بالاتری از جهش در ژن متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز وجود دارد که برای متابولیسم فولات مورد نیاز است (۱۴). همچنین ارتباط بین نقایص جدی هنگام تولد و پیشگیری از آن توسط اسیدفولیک به خوبی ثابت شده است (۱۷). نتایج مطالعه‌ای که توسط Takamura و همکاران در سال ۲۰۰۴ در شهر ناگازاکی ژاپن باهدف اندازه‌گیری سطوح هموسیستئین، اسیدفولیک و دیگر عوامل مرتبط با متابولیسم هموسیستئین در مادران کودکان مبتلا به سندرم داون انجام شده است، نشان داد که سطوح پلاسمایی هموسیستئین در مادران کودکان مبتلا به سندرم داون در مقایسه با گروه کنترل، به‌طور قابل توجهی بالاتر بود و همچنین سطوح سرمی اسیدفولیک در مادران کودکان DS به‌طور معنی‌داری پایین بود. در این مطالعه نشان داده شده است که وضعیت فولات مادر ممکن است با وقوع سندرم داون در ژاپن همراه باشد (۱۵).

یافته‌های یک مطالعه مورد-شاهدی نیز که ارتباط بین مصرف مکمل‌های غذایی در ماه اول بارداری و ابتلا به سندرم داون را بررسی کرده است نشان داده که در بین مکملهای بارداری، فقط مصرف اسیدفولیک و آهن در اولین ماه بارداری در موارد سندرم داون در مقایسه با افراد کنترل، به‌طور قابل توجهی رواج کمتری داشت و نتایج این مطالعات نشانگر این است که مصرف مادر از مکمل‌های اسیدفولیک و آهن ممکن است تأثیر پیشگیرانه‌ای بر سندرم داون در ماه اول ماه بارداری داشته باشد (۲۲).

نتایج مطالعه‌ی Hollis و همکاران که به بررسی فرضیه‌ی عدم مصرف مکمل اسیدفولیک توسط مادر در طول زمان بارداری و افزایش خطر ابتلا به عدم جدا شدن کروموزوم ۲۱ پرداخته و این‌که این خطر، بسته به منشاء خطای میوتیک ممکن است متفاوت باشد نشان داده است که هیچ ارتباطی بین عدم مصرف مکمل اسیدفولیک

و جدا نشدن کروموزوم‌ها برای همه خطاهای ترکیبی میوز مادر وجود ندارد. (adjusted OR=1.16; 95% CI: 0.90–1.48; p=0.122). بااین‌حال، هنگامی که افراد موردمطالعه با توجه به سن مادری و خطای میوز طبقه بندی شدند، ما بین عدم مصرف مکمل اسیدفولیک مادران و خطای عدم عملکرد MII در مادران مسن ارتباط معنی دار مشاهده شده است (۲۳). (OR=2.00; 95% CI: 1.08– 3.71; p=0.013)

گزارش برخی مطالعات حاکی از آن است که کمبود اسیدفولیک مادران باعث افزایش خطرات نقص در جداشدن دوک‌ها و تغییر غلظت کروموزوم در طی میوز تخمک می‌شود. در مطالعه‌ی Tsuji و همکاران که بر روی دو گروه موش آزمایشگاهی انجام شده است و به منظور القای کمبود اسیدفولیک در موش‌ها، موش‌های ماده برای ۵۸ روز از رژیم غذایی بدون اسیدفولیک تغذیه شدند. نتایج این مطالعه نشان داد که غلظت اسیدفولیک در کبد، هموسیت، رحم، تخمدان و دفع ادرار در گروه کمبود اسیدفولیک در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود و موش‌های گروه کمبود اسیدفولیک در طول تقسیم میوز تخمک، در وضعیت کمبود اسیدفولیک قرار داشتند و هیچ تفاوتی در فراوانی تخمک‌های غیرطبیعی بین گروه‌های شاهد و کمبود اسیدفولیک وجود نداشت. در نتیجه، این مطالعه نشان داده است که کمبود اسیدفولیک بر میوز تخمک تأثیر نمی‌گذارد، با وجود اینکه غلظت بسیار کمی از اسیدفولیک در تخمدان ایجاد می‌کند (۲۴).

نتایج مطالعات نشان می‌دهد، متابولیسم غیرطبیعی فولات به‌عنوان یک عامل خطر مادر برای سندرم داون می‌باشد (۱۰) و کمبود فولات با هیپومتیلاسیون DNA، آسیب DNA، بی‌ثباتی کروموزوم، جداسازی غیرطبیعی کروموزوم و آنوپلوئیدی کروموزوم ۲۱ همراه است (۲۵).

پلی مورفیسم های ژنتیکی در آنزیم‌های کلیدی متابولیسم فولات؛ در تغییر سطح فولات و هموسیستئین، در کاهش فعالیت آنزیم و همچنین در میزان متیلاسیون مجدد هموسیستئین مشخص شده است. برخی از مطالعات به بررسی رابطه بین پلی مورفیسم ژن‌های رمزگذاری کننده آنزیم‌های درگیر در مسیر متابولیسم فولات مادر و به دنیا آوردن کودک مبتلا به DS پرداختند و هیچ ارتباطی با تغییر ژنتیکی در ژن‌های مسیر متابولیسم فولات یافت نشد، در حالی که در برخی مطالعات دیگر به یک اثر افزاینده با انواع مختلفی از ژن‌ها اشاره کردند. در واقع نتایج این مطالعات درمورد پلی مورفیسم‌های ژنتیکی در مسیر متابولیسم اسیدفولیک نشان می‌دهد، برخی از پلی مورفیسم‌ها به‌عنوان عامل خطری برای داشتن فرزند سندرم داون هستند و برخی دیگر از آن‌ها عامل خطر محسوب نمی‌شوند (۲۶،۲۵).

محدودیت اصلی مطالعه، مقطعی بودن است که ارتباط بین متغیرها الزاماً علت و معلولی نیست. در این مطالعه اکثر افراد شرکت‌کننده (۹۷ درصد) مکمل اسیدفولیک مصرف می‌کردند و این سبب شد ارتباط سطح سرمی آن با نتایج کاریوتایپ جنین خوب مشخص نشود. محدودیت دیگر تعداد کم بارداری‌های دارای جنین سندرم داون نسبت به تعداد نمونه‌های موردمطالعه بود.

مطالعه‌ی ما اولین مطالعه‌ی توصیفی همراه با اندازه‌گیری سطح سرمی در ایران است که به بررسی ارتباط سطح سرمی اسیدفولیک با نتایج روش‌های غربالگری سه‌ماهه‌ی اول سندرم داون و کاریوتیپ جنین در مادران باردار پرخطر پرداخته است. اگرچه مطالعه ما نشان داد که سطح سرمی اسیدفولیک پیشگویی‌کننده نتیجه کاریوتیپ سندرم داونی در جنین نمی‌باشد ولی استنتاج قوی باید مطالعه مورد-شاهدی تدوین شود که شامل دو گروه باشد یکی زنان باردار پرخطر دارای نتیجه کاریوتیپ سالم و گروه دیگر زنان باردار پرخطر دارای نتیجه کاریوتیپ بیمار ازنظر سندرم داون، در این حالت هست که تفاوتها خودش را خوب نشان می‌دهد. همچنین علاوه بر بررسی سطح سرمی اسیدفولیک، سطح اسیدفولیک گلبول‌های قرمز و نیز سطح هموسیستئین خون مادران نیز اندازه‌گیری شود. هموسیستئین یک نشانگر حساس از وضعیت فولات است که به‌طور معکوس با سطوح فولات در پلاسما و با فولات و فولات متیل در گلبول‌های قرمز ارتباط دارد (۲۷).

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از پرسنل بیمارستان الزهرا(س) و آزمایشگاه مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی دانشگاه علوم پزشکی تبریز که ما را در انجام این تحقیق یاری نمودند کمال تشکر را داریم .همچنین از مسئولین دانشکده پرستاری و مامایی و معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز بابت حمایت‌های مالی‌شان تشکر می‌کنیم.

References:

1. Hu H, Jiang Y, Zhang M, Liu S, Hao N, Zhou J, et al. A prospective clinical trial to compare the performance of dried blood spots prenatal screening for Down's syndrome with conventional non-invasive testing technology. Exp Biol Med 2017; 242(5):547-53.

2. Ke W-L, Zhao W-H, Wang X-Y. Detection of fetal cell-free DNA in maternal plasma for Down syndrome,

Edward syndrome and Patau syndrome of high risk fetus. Int J Clin Exp Med 2015;8(6):9525-30.

3. Gekas J, Langlois S, Ravitsky V, Audibert F, van den Berg DG, Haidar H, et al. Non-invasive prenatal testing for fetal chromosome abnormalities: review of clinical and ethical issues. Appl Clin Genet 2016; 9:15.

4. System CPS, Rusen ID. Congenital anomalies in Canada: a perinatal health report, 2002: Canadian Perinatal Surveillance System; 2002.

5. Down syndrome 2013. Available from: https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D004314.

6. Alldred, Kate S, Takwoingi, Yemisi, Guo, Boliang, et al. First and second trimester serum tests with and without first trimester ultrasound tests for Down's syndrome screening. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 2017; (3).

7. Irving CA, Chaudhari MP. Cardiovascular abnormalities in Down's syndrome: spectrum, management and survival over 22 years. Arch Dis Child 2012; 97(4):326-30.

8. Nicolaides KH, Syngelaki A, Gil M, Atanasova V, Markova D. Validation of targeted sequencing of single-nucleotide polymorphisms for non-invasive prenatal detection of aneuploidy of chromosomes 13, 18, 21, X, and Y. Prenat Diagn 2013;33(6):575-9.

9. Baluja-Conde IB, Rodríguez-López MR, Zulueta-Rodríguez O, Ruiz-Escandón B, Bermúdez-Velásquez S. Biochemical serum markers for Down syndrome screening. Rev Biomed 2005;16(4):259-72.

10. Zampieri BL, Biselli JM, Goloni-Bertollo EM, Vannucchi H, Carvalho VM, Cordeiro JA, et al. Maternal risk for Down syndrome is modulated by genes involved in folate metabolism. Dis Markers 2012;32(2):73-81.

11. Migliore L, Migheli F, Coppede F. Susceptibility to aneuploidy in young mothers of Down syndrome children. ScientificWorldJournal 2009;9:1052-60.

12. folic acid 2016. Available from: https://meshb.nlm.nih.gov/record/ui?ui=D005492.

13. Coppedè F. Risk factors for Down syndrome. Arch Toxicol 2016;90(12):2917-29.

14. Trissler RJ. Folic acid and Down syndrome. J Acad Nutr Diet 2000;100(2):159.

15. Takamura N, Kondoh T, Ohgi S, Arisawa K, Mine M, Yamashita S, et al. Abnormal folic acid-homocysteine metabolism as maternal risk factors for Down syndrome in Japan. Eur J Nutr 2004;43(5):285-7.

16. Boduroglu K, Alanay Y, Koldan B, Tuncbilek E. Methylenetetrahydrofolate reductase enzyme polymorphisms as maternal risk for Down syndrome among Turkish women. Am J Med Genet A 2004;127a(1):5-10.

17. Green NS. Folic acid supplementation and prevention of birth defects. J Nutr 2002;132(8 Suppl):2356s-60s. Epub 2002/08/07. PubMed PMID: 12163692.

18. Duncan TM, Reed MC, Nijhout HF. The relationship between intracellular and plasma levels of folate and metabolites in the methionine cycle: a model. Mol Nutr Food Res 2013; 57(4):628-36.

19. Baggot PJ, Eliseo AJ, DeNicola NG, Kalamarides JA, Shoemaker JD. Organic acid concentrations in amniotic fluid found in normal and Down syndrome pregnancies. Fetal Diagn Ther 2008; 23(3):245-8.

20. Norwitz ER, Levy B. Noninvasive prenatal testing: the future is now. Rev Obstet Gynecol 2013;6(2):48-62.

21. Shiefa S, Amargandhi M, Bhupendra J, Moulali S, Kristine T. First Trimester Maternal Serum Screening Using Biochemical Markers PAPP-A and Free β-hCG for Down Syndrome, Patau Syndrome and Edward Syndrome. Indian J Clin Biochem 2013; 28(1):3-12.

22. Czeizel AE, Puho E. Maternal use of nutritional supplements during the first month of pregnancy and decreased risk of Down's syndrome: case-control study. Nutrition 2005;21(6):698-704; discussion 74.

23. Hollis ND, Allen EG, Oliver TR, Tinker SW, Druschel C, Hobbs CA, et al. Preconception folic acid supplementation and risk for chromosome 21 nondisjunction: a report from the National Down Syndrome Project. Am J Med Genet A 2013; 161 a(3):438-44.

24. Tsuji A, Noguchi R, Nakamura T, Shibata K. Folic Acid Deficiency Does Not Adversely Affect Oocyte Meiosis

in Mice. Journal of nutritional science and vitaminology.2016; 62(6):375-9.

25. Balduino Victorino D, de Godoy MF, Goloni-Bertollo EM, Pavarino ÉC. Genetic Polymorphisms Involved in Folate Metabolism and Maternal Risk for Down Syndrome: A Meta-Analysis. Dis Markers 2014; 2014:517504.

26. Coppedè F. The genetics of folate metabolism and maternal risk of birth of a child with Down syndrome and associated congenital heart defects. Front Genet 2015; 6:223.

27. Cuckle HS. Primary prevention of Down's syndrome. Int J Med Sci 2005; 2(3):93-9.

Original Article

RELATIONSHIP BETWEEN THE SERUM LEVELS OF FOLIC ACID WITH THE RESULTS OF FIRST TRIMESTER DOWN SYNDROME SCREENING METHODS AND FETAL KARYOTYPE IN HIGH RISK PREGNANT WOMEN REFERRING TO THE ALZAHRA EDUCATIONAL HOSPITAL OF TABRIZ

Hejazi-Shishavan F-S[1], Farshbaf-Khalili A[2], Mahdipour M[3], Abbasalizadeh F[4], Shahnazi M[5]*

Received: 29 November, 2021; Accepted: 23 April, 2022

Abstract

Background & Aims: To investigate associations between serum levels of folic acid with the results of the first trimester Down syndrome screening methods and fetal karyotype in high-risk pregnant women.
Materials & Methods: In this cross-sectional study, serum levels of folic acid in 232 high risk pregnant women were measured using ELISA method and Down syndrome screening was done using karyotyping. Statistical analysis was done applying multivariate logistic regression by backward strategy tests.
Results: In our study, 97% of participants consumed folic acid; serum level measurements revealed that 6.9% of participants had low folic acid levels and 5.6% of Down syndrome positive screenings had positive karyotype. Based on the results of multivariate logistic regression test, NT (Nuchal Translucency) (OR: 4.72, [4.01-11.07]) and husband age (OR: 1.23, [1.05-1.43]) were the predictors of fetal Down syndrome karyotype in high-risk pregnant women. There were no significant relationships between serum folic acid levels and any of the Down syndrome karyotype results ($p>0.05$).
Conclusion: These findings demonstrate that serum folic acid concentration is not the predictive marker of Down syndrome karyotype in high risk pregnant women who have positive Down syndrome screening through double marker test.
Keywords: Down syndrome, folic acid, NT (Nuchal Translucency), Double marker test

Address: Faculty of Nursing and Midwifery, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
Tel: +989143002433
Email: mshahnazi@tbzmed.ac.ir

Copyright © 2022 Nursing and Midwifery Journal
This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cited.

[1] Stem Cell Research Center and Department of Midwifery, Students' Research Committee, Faculty of Nursing and Midwifery, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[2] Aging Research Institute, Physical medicine and rehabilitation Research Centre, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[3] Stem Cell Research Center, Tabriz University of Medical Sciences and Department of Reproductive Biology, Faculty of Advanced Medical Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[4]Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
[5]Department of Midwifery, Faculty of Nursing and Midwifery, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (Corresponding author)