Research on Medicine *Original Article*

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences Vol.42; No.3; 2018

Effect of Folic Acid Overdose on the Histomorphometric Indices of Pancreatic Tissue in *NMRI* Mice Embryo

Sara Rahmani[1], Merangiz Sadughi[1], Gholamreza Kaka[2*], Seyed Homayoon Sadraie[2]

1. Azad University of Biological Sciences, North Tehran Branch
2. Neurosciences Research center and Department of Anatomy, Baqiyatallah University of Medical Sciences

(Received: 2017/11/21 Accept: 2018/07/17)

Abstract

Background: *Embryonic period is the most sensitive stage of the human life in confronting with taken material by mother. The goal of the present study was to evaluate the effect of folic acid overdose on days 8, 9, and 10 of gestation on the pancreatic tissue.*

Materials and Methods: *A total of 20 pregnant mice were equally divided into four groups. The control group received no injection. The sham group received distilled water injection and experimental groups received folic acid in doses of 0.45 µg (1 experimental group = E1) and 0.6 µg (2 experimental group = E2) intraperitoneally on days 8, 9, and 10 of gestation. Data were analyzed using SPSS (version 22) and ANOVA test with Tukey at the significance level of $p \leq 0.05$.*

Results: *After treatment with folic acid, uterine bleeding was not observed in the mice and no morphological abnormalities were found in control, sham, and experimental groups.*

Moreover, in implanted places, no percentage of the embryos died, were absorbed or aborted. In the study of pancreatic tissue, area of largest acini (P=0.096) (979.7 ± 67) and the nuclear number in the largest acini (P=0.087) (15 ± 2) in E2 group had no significant increase as compared with that of the control group.

Conclusion: *It seems that administration of the extract of folic acid to pregnant mice leads to changes in the development of pancreatic tissue. Therefore, it is recommended that this vitamin be consumed during pregnancy under physician's supervision.*

Keywords: *Pancreas; Embryo; Folic acid; Mouse*

** Corresponding Author: Gholamreza Kaka*
Email: gh_kaka@yahoo.com

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-21]

پژوهش در پزشکی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
مقاله پژوهشی
دور ۴۲، شماره ۳، ۱۳۹۷، صفحات ۱۷۶ تا ۱۸۱

بررسی تاثیر مصرف خوراکی بیش از حد لازم فولیک‌اسید در دوران بارداری روی شاخص‌های هیستومورفومتریک بافت پانکراس جنین موش نژاد *NMRI*

سارا رحمانی[۱]، مهرانگیز صدوقی[۱]، غلامرضا کاکا[۲]*، سید همایون صدرایی[۲]

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال
۲- مرکز علوم اعصاب وگروه علوم تشریح، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله(عج)

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۰۸/۳ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۴/۲۴

چکیده:

سابقه وهدف: دوره جنینی حساس‌ترین مرحله از زندگی انسان در مواجهه با مواد برداشت شده توسط مادر است. هدف از این تحقیق، بررسي تاثیر مقادیر بالای فولیک‌اسید در روزهای ۸ ، ۹ و ۱۰ بارداری روی بافت پانکراس است.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش تجربی روی ۲۰ سر موش کوچک آزمایشگاهی باردار نژاد *NMRI* به چهار گروه مساوی تقسیم شدند. گروه شاهد هیچ تزریقي نداشت. گروه شم آب مقطر و گروه‌هاي تجربی، فولیک‌اسید را به میزان ۰/۴۵ میکروگرم (گروه تجربی *E1 =1*) و ۰/۶ میکروگرم (گروه تجربی *E2 = 2*) در روزهای ۸ ، ۹ و ۱۰ بارداري به صورت داخل صفاقی دریافت کردند. داده‌ها با روش آماري *ANOVA* و آزمون *Tukey* در نرم‌افزار *Spss22* تجزیه و تحلیل آماری شده و تفاوت‌ها در سطح $P<0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: پس از تیمار با فولیک‌اسید، در موش مادر، هیچ گونه خون‌ریزی رحمی و در جنین‌های گروه‌هاي شاهد، شم و تجربی هیچ گونه ناهنجاری ظاهري مشاهده نشد. نتایج حاصل از بررسی جایگاه‌های لانه‌گزینی شده جنین در رحم مادر نیز بیانگر این مطلب بود که هیچ درصدی از جنین‌ها دچار مرگ، جذب یا سقط نشده‌اند. در بررسي بافت پانکراس، وسعت بزرگ‌ترین آسینی‌ها *(67 ± 979.7) (P= 0.096)* و تعداد هسته‌های بزرگ‌ترین آسینی‌ها *(2 ± 15) (P= 0.087)*، در گروه *E2* نسبت به گروه شاهد افزایش غیر معناداری را نشان داد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد مصرف فولیک‌اسید با دوز بالا در موش باردار، باعث بروز تغییرهای هیستولوژیک و هیستومورفومتریك در تکامل بافت پانکراس شود. از این‌رو توصیه می‌شود این ویتامین در دوران بارداری با احتیاط کامل توسط فرد و همچنین با تجویز پزشک مصرف شود.

واژگان کلیدی: پانکراس، جنین، فولیک اسید، موش کوچک

مقدمه:

فولیک‌اسید (ویتامین B۹) ویتامین محلول در آب است(۱) که توسط گیاهان و میکروارگانیسم‌ها تولید می‌شود(۵، ۲). کمبود فولیک‌اسید به عنوان دومین دلیل معمول کم‌خونی‌های تغذیه‌ای در جهان شناخته شده است. نوزادان، کودکان و به ویژه زنان باردار بیشتر تحت تاثیر این مشکل قرار می‌گیرند(۶). برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که مصرف فولیک‌اسید به احتمال عامل حفاظتی مهمی برای برخی از نتایج تولد بوده است؛ مانند: جدا شدن زودرس جفت، سقط خود به خودی جنین، مرده زایی، زایمان زودرس، رشد نامطلوب جنین و پره اکلامپسی(۸ – ۷). با درنظر گرفتن مزایای آن برای سلامتی، استفاده از ۰/۴ میلی‌گرم فولیک‌اسید سنتتیک(مصنوعی)، شامل غذاهای غنی شده یا قرص‌های ویتامین، توصیه شده است(۱۲– ۹ ، ۵). مطالعه‌ای در افراد ۸۰– ۲۰ ساله شیرازی نشان داد که شیوع فقرفولات سرم در جامعه مطالعه شده ۱۸/۵ درصد بوده است(۱۳). همچنین شیوع فقر فولات سرم در زنان سنین باروری در استان گلستان ۳ /۱۴ درصد(۱۴) در لبنان ۲۵/۱ درصد(۱۵) و در چین ۲۴درصد گزارش شده است(۱۶). در تحقیقی نشان داده شد که بین دریافت فولات کامل و کاهش خطر سرطان پانکراس در زنان (نه در مردان) رابطه‌ای وجود دارد(۱۷). پانکراس به شدت در متابولیسم مواد غذایی از طریق تولید و ترشح آنزیم‌ها و هورمون‌ها دخیل است. سوء جذب – وضعیتی که میزان دریافت کالری بیمار برای پاسخگویی به نیازهای متابولیکی ناکافی است – در بیماران مبتلا به سرطان پانکراس رایج است. این ممکن است به

نویسنده مسئول: غلامرضا کاکا

پست الکترونیک: *gh_kaka@yahoo.com*

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-21]

یک وضعیت کاتابولیکی ناشی از دریافت ناکافی مواد مغذی و یک روند پاتولوژیکی افزایش مواد مغذی منجر شود. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که بسیاری از بیماران مبتلا به سرطان پانکراس از سوءتغذیه، بی اشتهایی و افزایش نیاز به کالری، رنج می‌برند که به کاهش وزن منجر می‌شود. اغلب ۸۰درصد بیماران مبتلا به سرطان پانکراس، هنگام تشخیص بیماری از کاهش وزن با خبر هستند و بیش از یک سوم بیماران بیش از ۱۰ درصد وزن اولیه خود را از دست داده‌اند(۲۲- ۱۸). اگرچه فولیک‌اسیدها بی‌خطر و تا حدودی عاری از سمیت هستنداما تعداد کمی از مطالعه‌ها، احتمال آثار جانبی مضر استفاده از دوزهای بالا در طول بارداری(۲۶ - ۲۳) و دیگر مراحل زندگی را نشان می‌دهند(۲۷). به تازگی مشاهده شده که دوزهای بالاتر از حد فولیک‌اسید ممکن است بر تکامل روانی از یک تا ۸ سال اثرگذار باشد. مطالعه‌های متعددی رابطه بین فولیک‌اسید و اختلال‌های آلرژیک یا آسم در کودکان را نشان داده است(۲۸). با وجود اینکه فولیک‌اسید ممکن است خطر تعدادی از عواقب بد بارداری و مشکلات دوران کودکی را کاهش دهد اما بسیاری از سوال‌ها در مورد آثار احتمالی استفاده از دوزهای بالای فولیک‌اسید در دوره‌های مختلف در طول بارداری همچنان باقی‌مانده است. در این زمینه، بیشتر مطالعه‌ها روی دریافت فولات رژیم غذایی در دوره پیش از بارداری توجه داشته‌اند(۳۲ - ۲۹) و فقط تعداد کمی استفاده از فولیک‌اسید را مدتی بعد از دوره بسته شدن اطراف لوله عصبی ارزیابی کرده‌اند(۳۳). بنابراین تحقیق در مورد میزان دریافت فولات مادر و استفاده از دوزهای بالای فولیک‌اسید در طول بارداری برای روشن شدن آثار احتمالی نتایج تولد و سلامتی دوران کودکی لازم است(۲۸، ۳۶- ۳۴). در این تحقیق که در این زمان و در مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله(عج) انجام شد سعی بر آن شد که تاثیر مصرف خوراکی دوز بالای فولیک‌اسید در زمان بارداری روی رشد و نمو جنین و همچنین تغییرهای هیستومورفومتری بافت پانکراس جنین موش مطالعه شود.

مواد و روش‌ها:

در این تحقیق که به روش تجربی انجام شد از پودر فولیک اسید و از آب دوبار تقطیر، به عنوان حلال (حجم حلال، برای هر بار تزریق معادل با حداکثر نیم سی‌سی) استفاده شد. برای تعیین دوز فولیک‌اسید برای گروه‌های تجربی از تناسب بین وزن و دوز دارو استفاده شد.

گروه‌بندی حیوانات: تعداد ۲۰ سر موش کوچک آزمایشگاهی ماده بالغ نژاد NMRI در شرایط استاندارد روشنایی، در دمای ۲ ± ۲۳ درجه سانتی‌گراد و آب وغذای کافی نگهداری شدند. تعداد ۳ تا ۵ موش ماده همراه با یک موش نر برای جفت‌گیری در یک قفس قرار داده شدند. صبح روز بعد، موش‌های ماده‌ای که بارور بودند، از سایر موش‌ها جدا و در چهار گروه شاهد، شم، تجربی۱ (E1) و تجربی ۲ (E2) قرار داده شدند. گروه شاهد، دارویی دریافت نمی‌کرد. گروه شم تنها حلال را دریافت می‌کرد و گروه‌های تجربی گروه‌هایی بودند که دارو دریافت می‌کردند. با توجه به این که آزمایش در ارتباط با تاثیر مقدار بیش از حد لازم فولیک‌اسید روی بافت پانکراس است، معادل ۰/۴۵ میکروگرم فولیک‌اسید (برای گروه تجربی۱) و ۰/۶ میکروگرم (برای گروه تجربی ۲)، در نظر گرفته شد. پس از مثبت بودن تست بارداری، تاریخ روز صفر موش‌های باردار یادداشت و در روزهای ۸ ، ۹ و ۱۰ بارداری با محلول فولیک اسید تحت تیمار قرارگرفتند. تزریق هر روز ساعت ۱۰ صبح به وسیله سرنگ انسولینی و به شکل درون صفاقی، در ناحیه بین کشاله ران و شکم حیوان با زاویه ۴۵ درجه انجام شد. برای گروه شم نیز به میزان نیم سی‌سی آب مقطر(حلال فولیک‌اسید) به صورت درون صفاقی تزریق شد. مطالعه رشد و نمو جنینی این حیوان نشان می‌دهد که روزهای ۸ ، ۹ و۱۰ بارداری موش کوچک آزمایشگاهی مطابق با اندام‌زایی بوده و شروع شکل‌گیری و پیدایش تا حدودی همه اندام‌ها در این سه روز انجام شد تمامی آزمایش‌ها و تجربه‌های انجام شده بر اساس دستورالعمل کمیته کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله(عج) طراحی و به کار گرفته شد. سپس نمونه‌ها با استفاده از استریومیکروسکوپ از نظرظاهری بررسی شدند. همچنین با کمک ترازوی دیجیتال وزن جنین‌ها با دقت اندازه‌گیری و طول فرق سری – نشیمن‌گاهی جنین‌ها با استفاده ازکولیس ورنیه اندازه‌گیری و ثبت شدند.

نمونه‌برداری بافتی: تعداد پنج جنین از جنین‌های هر موش باردار به‌طور تصادفی انتخاب و در فرمالین۱۰درصد به مدت ۲۴ ساعت فیکس شدند. سپس جنین‌ها به دو نیم چپ و راست تقسیم و به مدت ۲۴ ساعت دیگر در فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفتند. از آنجا که در موش، بافت پانکراس به‌صورت منتشر در اطراف روده‌ها و معده قرار گرفته است و مانند انسان نیست که برش‌های طولی و عرضی در آن مطرح باشد، جنین‌های فیکس شده پس از پردازش بافتی با استفاده از پارافین قالب‌گیری شدند. مقاطع ساجیتال ۵ میکرومتری از هر نیمه ۱۰ مقطع یک به ۲۰ و به فاصله ۱۰۰ میکرومتر از جنین‌ها تهیه و توسط هماتوکسیلین- ائوزین (H&E) رنگ‌آمیزی شدند. برای بررسی وسعت بافت پانکراس ۲۰ مقطع ساجیتال با فاصله ۱۰۰ میکرون از یکدیگر از قسمت میانی جنین به طرفین راست و چپ تهیه و محاسبات انجام شد. مطالعه هیستومورفومتری: برای اندازه‌گیری های بافتی در بزرگنمایی‌های ×۴۰ و ×۱۰۰ و ×۴۰۰ از میکروسکوپ Nikon مجهز به دوربین دیجیتال استفاده شد. از هر مقطع بافتی پانکراس تعداد پنج عکس تهیه و سپس توسط نرم‌افزار موتیک بررسی هیستومورفومتری شدند. برای اندازه‌گیری‌های هیستومورفومتری مختلف، ابتدا از خط‌کش یکصدم میلی‌متر که در آن فاصله هر قسمت ۱۰ میکرومتر بود تصاویر با بزرگنمایی‌های مذکور تهیه شد.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها: داده‌های به دست آمده با روش آماری ANOVA و آزمون Tukey در نرم‌افزار Spss22 تجزیه و تحلیل آماری شدند و تفاوت‌ها در سطح $P<0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

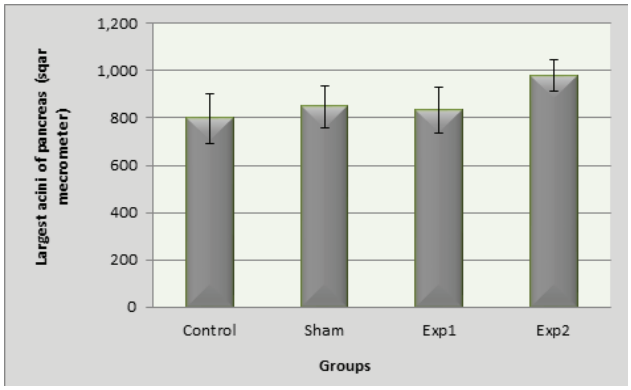
یافته‌ها:

پس از آنکه موش‌های مادر با فولیک‌اسید تحت تیمار قرار گرفتند، تا مرحله بعدی تزریق، رفتار آن‌ها بررسی شد. این طور به نظر رسید که پس از کنار زدن در قفس، تمایل به حالت فرار در آن‌ها نسبت به مرحله اول که با فولیک اسید تحت تیمار قرار گرفتند، تا حدودی کمتر شده بود. همچنین واکنش کمتری نسبت به تزریق نشان دادند. به علاوه، هیچ‌گونه خونریزی رحمی در ارتباط با آن‌ها مشاهده نشد.

پس از خارج کردن جنین‌ها در روز ۱۹ بارداری از رحم، تمامی جنین‌های گروه‌های تجربی از لحاظ مورفولوژی ظاهری، بررسی شدند. در این ارتباط هیچ‌گونه ناهنجاری ظاهری و حتی ناهنجاری‌های جزیی نیز در آن‌ها مشاهده نشد.

بررسی جایگاه‌های لانه‌گزینی شده نشان دادند که تعداد کل جایگاه‌های لانه‌گزینی با تعداد کل جنین‌های قابل مشاهده در مورد هر مادر، با یکدیگر یکسان بودند. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که هیچ درصدی از جنین‌ها دچار مرگ، جذب یا سقط نشده‌اند.

در بررسی بافت پانکراس، میانگین وسعت بزرگ‌ترین آسینی، در گروه E2 نسبت به گروه شاهد، افزایش غیرمعناداری داشته است(نمودار ۱ و شکل ۱).



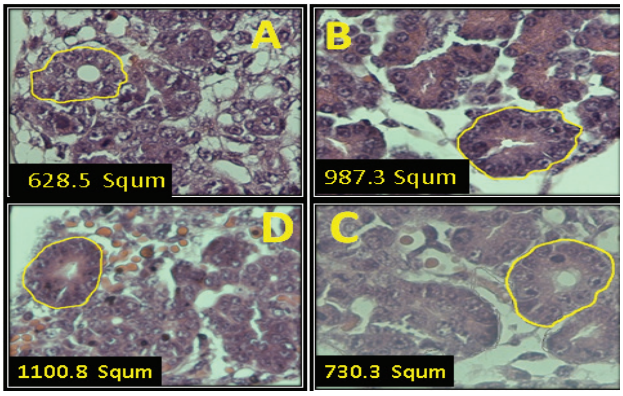
نمودار شماره ۱- وسعت بزرگ‌ترین آسینی، در جنین موش‌ها برحسب گروه‌های شاهد وتجربی تحت تیمار با دوز بالای فولیک اسید را نشان می‌دهد. همان‌طور که در نمودار مشخص است میانگین وسعت بزرگ‌ترین آسینی در گروه E2 در مقایسه با سه گروه دیگر افزایش غیر معناداری دارد.

بحث:

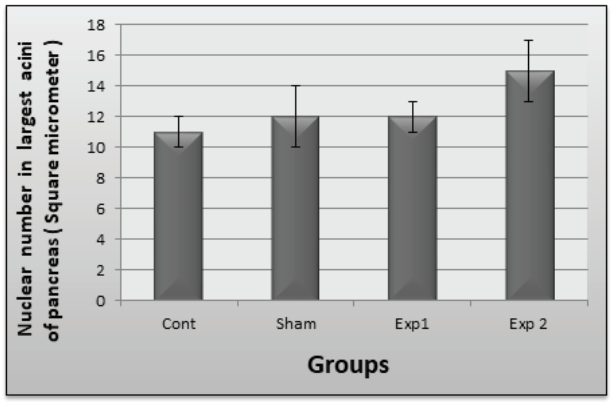
تحقیق حاضر نشان داد که اگر فولیک‌اسید به میزان ۱/۵ و ۲ برابر حد مجاز مصرف شود، قادر است در جریان رشد و نمو جنین و همچنین تکامل بافت پانکراس دخالت کرده و تغییرهایی را سبب شود.

کمبود فولیک‌اسید مصرفی دوران بارداری خطر ابتلا به نتایج بد حاملگی را افزایش

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-21]



شکل۱- تصاویر هیستومورفومتریک بافت پانکراس جنین موش های متعلق به گروه های مختلف شامل گروه شاهد (A)، گروه شم (B)، گروه تجربی یک یا(C) E1 و گروه تجربی دو یا (D) E2 را نشان می‌دهد. میانگین وسعت بزرگ‌ترین آسینی در گروه E2 در مقایسه با سه گروه دیگر افزایش غیرمعناداری را نشان می‌دهد (رنگ‌آمیزی H&E و بزرگنمایی × ۴۰۰).



همچنین شمارش هسته‌های بزرگ‌ترین آسینی نشان داد که تعداد هسته‌ها، در گروه E2 نسبت به گروه شاهد افزایش غیر معناداری را نشان داده است(نمودار ۲).
نمودار شماره۲- تعداد هسته‌های بزرگ‌ترین آسینی در پانکراس جنین‌ها بر حسب گروه‌ها. همان‌طور که در نمودار مشخص است تعداد هسته‌ها در گروه E2 در مقایسه با سه گروه دیگر افزایش غیر معناداری دارد.

می‌دهد(۳۴). این ویتامین در ساخته شدن گروه از هموگلوبین شرکت دارد، بنابراین کمبود آن باعث بیماری‌های مختلفی از جمله کم‌خونی مگالوبلاستیک، یا بیماری‌های جنینی می‌شود(اسپینابیفیدا). همچنین‌افزایش هموسیستئین پلاسما(۳۵) بیماری‌های سرطان، آلزایمر و بیماری‌های قلبی _ عروقی در بزرگسالان، با کمبود فولیک‌اسید ارتباط داشته‌اند(۱۱،۱۲،۳۶،۳۷). بر خلاف تاثیر کمبود این ویتامین، طبق بررسی‌های این تحقیق نشان داده شد که در اثر افزایش مصرف فولیک‌اسید به میزان ۱/۵ و ۲ برابر توسط مادر، جنین‌ها از نظر ظاهر مشکلی نداشتند. حتی به بعضی از مادران در گروه‌های تجربی۱ (دوز ۱/۵ برابر) و تجربی ۲ (دوز ۲ برابر) اجازه تولد به نوزادهایشان داده شد که در این ارتباط هیچ عارضه و ناهنجاری خاصی در آن‌ها مشاهده نشد و همگی آن‌ها دارای رشد و نمو جسمی و رفتاری طبیعی بودند.
همچنین آنالیزهای آماری و منحنی‌های مربوطه بیان می‌کند که وسعت بزرگ‌ترین آسینی در گروه تجربی ۲ نسبت به گروه شاهد، افزایش غیر معناداری را نشان داده است. مشابه این تحقیق، در سال ۱۳۹۱ نشان داده شد که با مصرف ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم عصاره آبی زرشک بر بافت پانکراس جنین موش، میانگین وسعت جزایر لانگرهانس نسبت به گروه شاهد افزایش معناداری داشته است(۳۸) و همین‌طور در تحقیقی که توسط خرسندی و همکاران(۱۳۹۰)، در ارتباط با اثر متفورمین روی حجم جزایر لانگرهانس در پانکراس موش سوری، انجام شده است، چنین گزارش شده که متفورمین به صورت وابسته به دوز باعث افزایش حجم جزایر لانگرهانس می‌شود(۳۹). پانکراس دارای دو قسمت درون‌ریز و برون‌ریز است: بخش درون‌ریز دارای جزایر کوچکی به نام جزایر لانگرهانس است. این بخش بدون مجاری بوده و فرآورده‌های هورمونی خود را که انسولین و گلوکاگون است به جریان خون ترشح می‌کند، در حالی‌که بخش برون‌ریز آن تولیدکننده آنزیم‌های گوارشی است(۴۰). در دوره جنینی تشکیل جزایر، آسینی و مجاری پانکراس وابسته به بیان ژن pdx-1 است. می‌توان گفت که بیان ژن Pdx-1 برای تشکیل جوانه اولیه لوزالمعده لازم و ضروری است و تشکیل جزایر، آسینی و مجرای پانکراتیک وابسته به آن است. پس بیان ژن Pdx-1 برای بقای پانکراس و عملکردهای بعدی آن در طول دوران زندگی در قسمت اندوکرینی پانکراس لازم است. لازم به ذکر است، پروتئین Pdx-1 به پروموتور انسولین متصل و باعث بیان و فعال شدن ژن انسولین می‌شود(۴۱) و از طرفی دیگر، Perfetti و همکاران، اثر GLP-1 را بر پانکراس رتها بررسی کرده و نشان دادند که تیمار با GLP-1 به مدت دو روز سبب افزایش چهار برابری بیان پروتئین pdx-1 می‌شود(۴۲). با توجه به این مطلب، می‌توان احتمال داد که افزایش وسعت بزرگ‌ترین آسینی در آزمایش ما به دلیل این تغییر بیان ژنی باشد. شرط آنکه یک ماده خاص با منشأ محیطی بر جنین تاثیر گذارد این است که آن ماده بتواند از سد خونی- جفتی عبور کند. از آنجا که تیمار فولیک‌اسید در روزهای مطابق با اندامزایی انجام شده است، فولیک‌اسید از طریق تاثیر روی زمان، سرعت و میزان بیان ژن‌های مؤثر در تمایز، تاثیر خود را ایجاد کرده است. در مطالعه حاضر نیز افزایش محدوده مورد نظر می‌تواند به دلیل عبور فولیک‌اسید از جفت باشد و می‌توان این احتمال را داد که تیمار با دوز بالای فولیک‌اسید سبب افزایش بیان ژن pdx-1 شده که در اثر افزایش بیان این ژن میانگین وسعت بزرگ‌ترین آسینی افزایش غیر معناداری را نشان داده است.
همچنین آنالیزهای آماری و منحنی‌های مربوطه بیان می‌کند که تعداد هسته‌ها در گروه تجربی ۲ نسبت به گروه شاهد، افزایش غیر معناداری را نشان داده است. در آزمایشی مشابه که در مورد تاثیر دوز بالای فولیک‌اسید روی مگاکاریوسیت‌ها انجام شده، نتایج حاکی از آن است که با افزایش دوز فولیک‌اسید به صورت ۱/۵ و ۲ برابر، تعداد هسته مگاکاریوسیت‌ها در گروه‌های تجربی نسبت به گروه شاهد افزایش یافته است(۴۳). فولیک‌اسید در سنتز پایه‌ها و زنجیره‌های DNA، برای تشکیل سلول‌های جدید در شرایط رشد و تقسیم سریع سلولی، از جمله بارداری و زایمان نیز مورد نیاز است(۳۷). می‌توان گفت تاثیر ایجاد شده در رشد و افزایش تعداد سلول‌ها در تحقیق حاضر، همگی در ارتباط با نقش خاص فولیک‌اسید در سنتز بازهای پورینی و پیریمیدنی و اسیدهای نوکلئیک بوده است(۴۴) که این ویژگی به صورت مستقیم باعث افزایش سرعت تکثیر و همانندسازی در DNA و در نتیجه افزایش تعداد سلولی شده است.

نتیجه‌گیری:

به نظر می‌رسد مصرف فولیک‌اسید با دوز بالا در موش باردار، باعث بروز تغییر هیستولوژیک و هیستومورفومتریک در تکامل بافت پانکراس جنین شود. از این رو توصیه می‌شود این ویتامین در دوران بارداری با احتیاط کامل توسط فرد و همچنین با تجویز پزشک مصرف شود.

تشکر و قدردانی :

این مطالعه با پشتیبانی مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله(عج) انجام شد که به این وسیله تشکر و قدردانی می‌شود.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-21]

منـابع:

1. Zhang ZQ, Tang Y. Solid-phase reactor flow-injection on-line oxidizing spectrofluorimetry for determination and dissolution studies of folic acid. Anal Bioanal Chem 2005;381(4):932-6.

2. Zhao S, Yuan H, Xie C, Xiao D. Determination of folic acid by capillary electrophoresis with chemiluminescence detection. J Chromatogr A 2006; 1107(1-2): 290-3.

3. Sun Y, Zhang Z, Xi Z, Shi] Z. Determination of folic acid by high-performance liquid chromatography with direct electrogenerated chemiluminescence reaction. Luminescence 2010;25(1): 61-5.

4. Song Z, Zhou X. Chemiluminescence flow sensor for folic acid with immobilized reagents. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 2001;57(13): 2567-74.

5. Song Z, Wang L. Chemiluminescence inhibition assay for folic acid using flow injection analysis. Phytochem Anal 2003; 14(4): 216-20.

6. Gonzalez MJ, Schmitz KJ, Matos MI, López D, Rodríguez JR, Gorrín JJ. Folate supplementation and Neural tube defects: a review of a public health issue. Puerto Rico Health Sci J 1997; 16(4): 387-93. [abstract]

7. Tamura T, Picciano MF. Folate and human reproduction. Am J Clin Nutr 2006 ; 83(5):993–1016.

8. Mantovani E, Filippini F, Bortolus R , Franchi M. Folic acid supplementation and preterm birth: results from observational studies. BioMed Res Int 2014 ; 481914.

9. Azizi SN, Shakeri P, Chaichi MJ, Bekhradnia A, Taghavi M, Ghaemy M. The use of imidazolium ionic liquid/copper complex as novel and green catalyst for chemiluminescent detection of folic acid by Mn-doped ZnS nanocrystals. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 2014; 122:482-8.

10. Aceituno-Medina M, Mendoza S, Lagaron JM, Lopez- Rubio A. Photoprotection of folic acid upon encapsulation in food-grade amaranth (Amaranthus hypochondriacus L.) protein isolate – Pullulan electrospun fibers. Food Science and Technology 2015; 62: 970-975.

11. Zhang BT, Zhao L, Lin JM. Determination of folic acid by chemiluminescence based on peroxomonosulfate-cobalt(II) system. Talanta 2008; 74(5):1154-9.

12. Wabaidur SM, Alam SM, Lee SH, Alothman ZA, Eldesoky GE, Chemiluminescence determination of folic acid by a flow injection analysis assembly. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 2013;105 : 412-7.

13. Shams M, Homayouni K, Omrani GR. Serum folate and and vitamin B12 Status in healthy Iranian adults. East Mediterr Health J 2009; 15(5): 1285-92.

14. Abdollahi Z, Elmadfa I, Djazayeri A, Sadeghian S, Freisling H, Mazandarani FS, et al. Folate, Vitamin B12 and Homocysteine Status in Women of Childbearing age: Baseline Data of Folic Acid Wheat Flour Fortification in Iran. Ann Nutr Metab 2008; 53(2): 143-50.

15. Al Khatib L, Obeid O, Sibai AM, Batal M, Adra N, Hwalla N. Folate deficiency is associated with nutritional anaemia in Lebanese women of childbearing age. Public Health Nutr 2006; 9(7): 921-7.

16. Zhu JH, Hu DJ, Hao L, Zhang BL, Cogswell ME, Bailey LB, et al. Iron, folate, and B(12) deficiencies and their associations with anemia among women of childbearing age in a rural area in Northern China. Int J Vitam Nutr Res 2010; 80(2): 144-54.

17. Oaks BM, Dodd KW, Meinhold CL, Jiao L, Church TR, Stolzenberg-Solomon RZ. Folate intake, post–folic acid grain fortification, and pancreatic cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. Am J Clin Nutr 2010;91: 449–55.

18. Bye A, Jordhøy MS, Skjegstad G, Ledsaak O, Iversen PO, Hjermstad MJ. Symptoms in advanced pancreatic cancer are of importance for energy intake. Support. Care Cancer 2013;21(1):219–227.

19. Davidson W, Ash S, Capra S, Bauer J; Cancer Cachexia Study Group.Weight stabilisation is associated with improved survival duration and quality of life in unresectable pancreatic cancer. Clin Nutr 2004; 23(2): 239–247.

20. Ferrucci LM, Bell D, Thornton J, Black G, McCorkle R, Heimburger DC, et al. Nutritional status of patients with locally advanced pancreatic cancer: A pilot study. Support. Care Cancer 2011;19(11):1729–1734.

21. Richter E, Denecke A, Klapdor S, Klapdor R. Parenteral nutrition support for patients with pancreatic cancer—Improvement of the nutritional status and the therapeutic outcome. Anticancer Res 2012 ;32(5): 2111–2118.

22. Gärtner S, Krüger J, Aghdassi AA, Steveling A, Simon P, Lerch MM, et al. Nutrition in Pancreatic Cancer: A Review. Gastrointest Tumors 2016; 2(4): 195–202.

23. Pastor-Valero M, Navarrete-Muñoz EM, Rebagliato M, Iñiguez C, Murcia M, Marco A, et al. Periconceptional folic acid supplementation and anthropometric measures at birth in a cohort of pregnant women in Valencia, Spain. Br J Nutr 2011;105(9):1352–60.

24. Takimoto H, Hayashi F, Kusama K, Kato N, Yoshiike N, Toba M, et al. Elevated maternal serum folate in the third trimester and reduced fetal growth: a longitudinal study. J Nutr Sci Vitaminol 2011;57(2):130–7.

25. Zetstra-van der Woude PA, De Walle HE, Hoek A, Bos HJ, Boezen HM, Koppelman GH, et al. Maternal high-dose folic acid during pregnancy and asthma medication in the offspring. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2014;23(10) :1059–65.

26. Valera-Gran D, García de la Hera M, Navarrete-Muñoz EM, Fernandez-Somoano A, Tardón A, Julvez J, et al. Folic Acid supplements during pregnancy and child psychomotor development after the first year of life. JAMA Pediatr 2014;168(11): e142611.

27. Vollset SE, Clarke R, Lewington S, Ebbing M, Halsey J, Lonn E, et al. Effects of folic acid supplementation on overall and site-specific cancer incidence during the randomised trials: meta-analyses of data on 50,000 individuals.Lancet 2013;381(9871):1029–36.

28. Brown SB, Reeves KW, Bertone-Johnson ER. Maternal folate exposure in pregnancy and childhood asthma and allergy: a systematic review. Nutr Rev 2014;72(1):55–64.

29. Martínez-Frías ML, Grupo de trabajo del ECEMC. [folic acid dose in the prevention of congenital defects]. Med Clin (Barc) 2007;128 :609–16.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-21]

30. Timmermans S, Jaddoe VW, Mackenbach JP, Hofman A, Steegers-Theunissen RP, Steegers EA. Determinants of folic acid use in early pregnancy in a multi-ethnic urban population in the Netherlands: the Generation R study. Prev Med 2008;47(4):427–32.

31. Paulik E, Császár J, Kozinszky Z, Nagymajtényi L. Preconceptional and prenatal predictors of folic acid intake in Hungarian pregnant women. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;145(1):49–52.

32. Cueto HT, Riis AH, Hatch EE, Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM. Predictors of preconceptional folic acid or multivitamin supplement use: a cross-sectional study of Danish pregnancy planners. Clin Epidemiol 2012;4:259–65.

33. Nilsen RM, Vollset SE, Gjessing HK, Magnus P, Meltzer HM, Haugen M, et al. Patterns and predictors of folic acid supplement use among pregnant women: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. Am J Clin Nutr 2006; 84(5):1134 – 41.

34. Scholl TO, Johnson WG. folic acid: infuenece on the outcome of pregnancy.Am J Clin Nutr 2000;71:(5 Suppl):1295S-303S.

35. Kauwell GP, Lippert BL, Wilsky CE, Herrlinger-Garcia K, Hutson AD, Theriaque DW. Folic acid status of elderly women following moderate folic acid depletion responds only to a higher folic acid intake. J Nutr 2000; 130(6): 1584-90.

36. Shishehbore MR, Sheibani A, Haghdost A. Kinetic spectrophotometric method as a new strategy for the determination of vitamin B9 in pharmaceutical and biological samples. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 2011; 81(1): 304-7.

37. Azizi SN, Shakeri P, Chaichi MJ, Bekhradnia A, Taghavi M, Ghaemy M. The use of imidazolium ionic liquid/copper complex as novel and green catalyst for chemiluminescent detection of folic acid by Mn-doped ZnS nanocrystals. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 2014; 122:482-8.

38. Shogh N , Kaka GH R. The study of teratogenic effects extract of Berberis integerrima on pancreatic tissue in Balb/c mouse embryo : Iran University, North Tehran Branch; 2012. (Texi in Persian)

39. Khorsandi LS, Bahramzadeh S, Hashemitabar M, Kalantar mahdavi SR. Metformin Effect on the Mouse Pancreatic Langerhans Islets Volume, Cell and Molecular Research Center : Iran University, Ahwaz Jundishapur University of Medical Sciences ; 2010. (Full Text in Persian)

40. Kent GC, Miller L .Comparative Anatomy of the Vertebrates 8thed. university of Tehran press ;2010 .P 462. (Text in Persian)

41. Nguyen MT, Satoh H, Favelyukis S, Babendure JL, Imamura T, Sbodio JI, et al. JNK and tumor necrosis factor-alpha mediated free fatty acid-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes.J Biol Chem 2005;280(42):35361-71.

42. Perfetti R, Zhou J, Doyle ME, Egan JM. Glucagon-like peptide-1 induces cell proliferation and pancreatic-duodenum homeobox-1 expression and increases endocrine cell mass in the pancreas of old, glucose-intolerant rats. Endocrinology 2000;141(12):4600-5.

43. Darbani M. Effect of folic acid overdose on the organogenesis of NMRI mice embryo: Iran University , North Tehran Branch ; 2011. (Texi in Persian).

44. Fathollahi A, khodaie M., translator. Katzung basis and clinical pharmacology. Arjmand Publications; 2007: 675-680. (Text in Persian

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-11-21]