

## Stress Oxidative in Down Syndrome: Mechanisms, Managements

Seyed Mostafa Nachvak, Ph.D.,<sup>1</sup> Shida Ahani  
Kamangar<sup>2</sup>

Received: 29.6.11 Revised: 24.7.11 Accepted: 10.9.11

### Abstract

**Objective:** The study of stress oxidative as a pathogenic process in Down Syndrome (DS) patients is the goal of this paper. **Methods:** Explaining the mechanism of oxidative stress in DS, describing radical reactions to determine the type of free radical that can cause major damage, and the incidence of injury and studying strategies for coping with oxidative stress in DS are the issues considered in this paper. **Conclusion:** An increase in the expression of super oxide dismutase gene and mitochondrial dysfunction are the main factors in hydroxyl radical generation and oxidative stress in DS. Now, according to the studies done, a diet rich in fruit and vegetables based on taste desire of patient with DS along with regular physical activity are suggested as practical means to reduce oxidative stress in patients with DS.

**Keywords:** Stress oxidative, Down Syndrome, Mechanisms, Managements

1- **Corresponding Author:** Academic Member of Research Institute of Exceptional Children (Email: smnachvak@hotmail.com)  
2- Academic Member of Research Institute of polimer & petroshimi IranExceptional Children

## استرس اکسیداتیو در نشانگان داون: راهکارها، تدبیرها

دکتر سید مصطفی نچواک<sup>۱</sup>، شیدا آهنی کامانگر<sup>۲</sup>

دریافت: ۹۰/۴/۸، تجدیدنظر: ۹۰/۵/۲، پذیرش: ۹۰/۷/۱۸

### چکیده

**هدف:** نشانگان داون رایج‌ترین ناهنجاری کروموزومی و شایع‌ترین علت کم‌توانی ذهنی در جوامع انسانی است. در آسیب‌شناسی این نشانگان به‌ویژه در بروز کم‌توانی ذهنی، استرس اکسیداتیو از مطرح‌ترین عوامل است. بررسی استرس اکسیداتیو به‌مثابه فرایندی آسیب‌رسان در مبتلایان به نشانگان داون، موضوعی است که در این مقاله مورد بررسی قرار گرفته است. **روش:** تشریح استرس اکسیداتیو در نشانگان داون، تبیین واکنش‌های رادیکالی به‌منظور تعیین نوع رادیکالی که می‌تواند عامل اصلی آسیب و بروز صدمه باشد و بررسی راهکارهای مقابله با استرس اکسیداتیو در نشانگان داون، مواردی هستند که در این مقاله به آنها پرداخته شده است. **نتیجه‌گیری:** افزایش بیان ژن مولد آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز و عملکرد نامناسب میتو کندری عوامل اصلی در تولید رادیکال هیدروکسیل و بروز استرس اکسیداتیو در نشانگان داون هستند. در حال حاضر، با استناد به مطالعات انجام شده رژیم غذایی غنی از میوه و سبزیجات که براساس میل و ذائقه فرد مبتلا به نشانگان داون تهیه شده باشد، همراه با انجام منظم فعالیت‌های جسمی به‌صورت راهکار عملی در کاهش استرس اکسیداتیو در مبتلایان به نشانگان داون پیشنهاد می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** نشانگان داون، استرس اکسیداتیو، کم‌توانی ذهنی

۱- نویسنده مسئول: عضو هیئت علمی پژوهشکده کودکان استثنایی  
۲- عضو هیئت علمی پژوهشگاه پلیمر و پتروشیمی ایران

## مقدمه

نشانگان داون<sup>۱</sup> بیان فنوتیپی تریزومی<sup>۲</sup> ۲۱ در انسان است. این نشانگان با مجموعه‌ای از ناهنجاریهای ساختاری و کارکردی همراه است. کودکان مبتلا به نشانگان داون، در مقایسه با سایر کودکان همسال خود، معمولا کوچک‌تر و مراحل رشد فیزیکی و روانی در آنها، آهسته‌تر است. نشانگان داون رایج‌ترین ناهنجاری کروموزومی و شایع‌ترین علت کم‌توانی ذهنی در جوامع انسانی است. میزان بروز نشانگان داون ۱ در ۷۰۰ تولد زنده است و در بین همه گروههای نژادی و سطوح مختلف اجتماعی- اقتصادی بروزی یکسان دارد (مگاربانه و راول و میرچر، ۲۰۰۹).

در آسیب‌شناسی بیماریها و اختلالات متعددی، استرس اکسیداتیو به‌مثابه عاملی موثر، مطرح است. آزمایشها و پژوهشهای فراوانی، استرس اکسیداتیو<sup>۳</sup> در مبتلایان به نشانگان داون را نشان داده‌اند (جانوویک، کلیمنز و مک‌لود، ۱۹۹۸؛ پینتو، نیوز و پالا، ۲۰۰۲؛ پرلویی جی، ۲۰۱۱). یاخته‌های مغزی به علت ویژگیهای خاص زیر بسیار آسیب پذیرند: بالا بودن میزان متابولیسم، مصرف بالای اکسیژن، فراوان بودن اسیدهای چرب غیراشباعی<sup>۴</sup> در غشاء، انباشت ذخایر آهن و ظرفیت کم آنتی اکسیدانی در برابر افزایش استرس اکسیداتیو و رادیکالهای آزاد.<sup>۵</sup> دانشمندان آسیب و مرگ سلولهای عصبی را یکی از عوارض استرس اکسیداتیو در بدن می‌دانند. بر همین اساس پژوهشگران بسیاری از عوارض و ناهنجاریهای مشاهده‌شده در نشانگان داون به‌ویژه کم‌توانی ذهنی، پیری زودرس<sup>۶</sup>، بروز زود هنگام بیماری آلزایمر<sup>۷</sup>، مرگ برنامه‌ریزی شده<sup>۸</sup> سلولهای عصبی، نقص در عملکرد دستگاه ایمنی و حتی وضعیت قیافه و چهره ظاهری را از عواقب و پیامدهای استرس اکسیداتیو می‌دانند (ناگی، ۱۹۹۹).

استرس اکسیداتیو در نشانگان داون، همراه با سؤالات و ابهاماتی است از قبیل اینکه سازوکار واقعی این استرس چگونه است، کدامیک از رادیکالهای آزاد،

عامل اصلی بروز صدمه و آسیب است و دیگر اینکه مناسب‌ترین و مؤثرترین راهکار در مقابله با این رخداد چیست.

با توجه به سؤالات فوق، مقاله حاضر در سه بخش تنظیم شده است؛ در بخش نخست، سازوکارهای مطرح در خصوص استرس اکسیداتیو در نشانگان داون، مورد بررسی قرار خواهد گرفت؛ تبیین نقش رادیکالهای آزاد با توجه به سازوکارهای مطرح، موضوع بخش دوم است؛ در بخش پایانی نیز راهکارهای مقابله با استرس اکسیداتیو در نشانگان داون شرح داده می‌شود.

## سازوکارهای استرس اکسیداتیو در نشانگان داون

## استرس اکسیداتیو

استرس اکسیداتیو فرایندی است که در آن، تعادل میان پرواکسیدان<sup>۹</sup>ها و آنتی اکسیدان<sup>۱۰</sup>ها به شدت به سوی عوامل اکسیداتیو متمایل می‌شود. و می‌تواند بالقوه منجر به صدمات بیولوژیک شود (جانوویک، کلیمنز و مک‌لود، ۱۹۹۸).

آنتی اکسیدانها موادی هستند که اکسیداسیون را به تاخیر می‌اندازند یا مهار می‌کنند و پرواکسیدانها که عمده آنها را گونه‌های فعال اکسیژن<sup>۱۱</sup> تشکیل می‌دهند و از میان آنها رادیکالهای آزاد (رادیکال آزاد نوعی اتم بسیار فعال با الکترون جفت نشده<sup>۱۲</sup> است) خطرناک‌ترند، مواد سمی هستند که می‌توانند موجب صدمات اکسیداتیو به چربیها، پروتئینها و اسیدهای نوکلئیک شوند (زیت نانووا، کوریتار و آرهما، ۲۰۰۴).

درجات خفیف استرس اکسیداتیو برای اکثر سلولها قابل تحمل است؛ زیرا دارای سیستم های ترمیم کننده‌ای هستند که مولکولهای آسیب‌دیده را شناسایی، حذف و جایگزین می‌کنند. این امکان نیز وجود دارد که سلولها در پاسخ به استرس اکسیداتیو دفاع آنتی اکسیدانی را افزایش دهند، اما استرس اکسیداتیو شدید یا طولانی‌مدت می‌تواند موجب آسیب یا مرگ سلول شود.

تنفسی در میتوکندری مبتلایان به نشانگان داون را نشان داده‌اند (کیم و دیکولنسیکی و کایرنز، ۲۰۰۰؛ پالاردو و لیورت و لیبل ۲۰۱۰).

دسته‌ای دیگر از پژوهشگران جهش در DNA میتوکندریایی و نقص در آنزیمهای ترمیم‌کننده DNA را در سلول‌های افراد مبتلا به نشانگان داون گزارش کرده‌اند (دروژینا، نایر و لیدوکس، ۱۹۹۸). این موضوع ثابت شده که تعداد جهشهای به‌وجود آمده در DNA میتوکندریایی با افزایش سن در یاخته‌های مختلف از جمله در اووسیت‌ها<sup>۱۸</sup> افزایش می‌یابد (کیفه نیون نایر چیلید و پاول، ۱۹۹۵). آنوپلوییدی<sup>۱۹</sup> (ناهنجاری در تعداد کروموزمها) از عوارض جهش در DNA میتوکندریایی در اووسیت است؛ همچنین ارتباط بین جهش در DNA میتوکندریایی و بیماری آلزایمر و دیابت، موضوعی شناخته‌شده است (والاس، ۱۹۹۹). نکته جالب توجه این است که هر دو بیماری در مادران کودکان مبتلا به نشانگان داون، شایع هستند (نارچی و کولایلات، ۱۹۹۷؛ اسکایف و کاپل ولی، ۱۹۹۴). منشأ ژنوم<sup>۲۰</sup> (اطلاعات وراثتی) میتوکندری در انسانها ژنوم مادر است؛ بنابراین هرگونه جهش و یا اختلال در این ژنوم، می‌تواند به فرزند نیز منتقل شود.

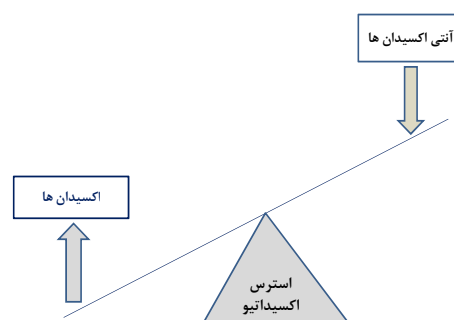
جهش در DNA میتوکندریایی و نقص در کمپلکسهای ناقل الکترون نه تنها باعث اختلال در فسفریلاسیون اکسیداتیو و متابولیسم انرژی است، بلکه باعث افزایش تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن همانند رادیکال سوپراکسید نیز می‌شود.

#### واکنشهای رادیکالی در تبیین استرس اکسیداتیو در نشانگان داون

وجود استرس اکسیداتیو و اثبات آن مقوله‌ای است که به وفور در مرور مطالعات مربوط به آسیب‌شناسی نشانگان داون یافت می‌شود، اما متأسفانه در بیشتر این مطالعات به چگونگی ایجاد و سازوکارهای پدیدار شدن این استرس، اشاره‌ای واضح و روشن نشده است. یکی از مشکلات عمده‌ای که همواره در مطالعات

#### راههای ایجاد استرس اکسیداتیو

در حالت طبیعی میان تولید مشتقات اکسیژن و دفاع آنتی اکسیدانی، تعادل برقرار است؛ این عمل به آن معناست که حد اقل دو راه برای ایجاد استرس وجود خواهد داشت: کاهش آنتی اکسیدانها یا افزایش تولید مشتقات اکسیژن در حدی است که فراتر از توان مقابله آنتی اکسیدانها باشد (شکل ۱).

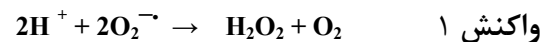


شکل ۱- تعادل استرس اکسیداتیو

#### استرس اکسیداتیو در نشانگان داون

عوامل متفاوتی به‌عنوان عوامل بروز استرس اکسیداتیو در نشانگان داون مطرح شده‌اند. دسته‌ای از دانشمندان معتقدند از آنجا که جایگاه ژن مولد آنزیم سوپراکسید دیسموتاز<sup>۲۱</sup> بر روی کروموزم ۲۱ قرار دارد و با توجه به اینکه مبتلایان به نشانگان داون به جای ۲ عدد از این کروموزم سه عدد از آن را در سلولهای خود دارند؛ بنابراین براساس فرضیه ژن دوزاژ<sup>۱۴</sup> انتظار افزایش ۵۰ درصدی در فعالیت این آنزیم، وجود دارد (میدوریکاوا و کاوانیشی، ۲۰۰۱).

آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز آنزیمی، آنتی اکسیدانی است که باعث تبدیل رادیکالهای سوپر اکسید<sup>۱۵</sup> به هیدروژن پراکسید<sup>۱۶</sup> می‌شود (واکنش ۱).

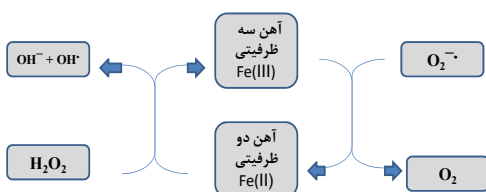
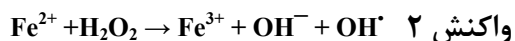


دانشمندان دیگری نقص عملکرد میتوکندریایی<sup>۱۷</sup> را در پژوهشهای خود به اثبات رسانده‌اند. یافته‌های آزمایشگاهی، نقص در کمپلکسهای III, I و V زنجیره

انواع عفونتها افزایش تولید آنیونهای سوپر اکسید به وسیله سلولهاست.

یافته‌های بیوشیمیایی آسیب اکسیداتیو در مولکولهای DNA را در مبتلایان به نشانگان داون نشان داده‌اند (جوانوویک و کلیمنتز و مک لود، ۱۹۹۸). در پازل رادیکالهای درگیر در فرایند استرس اکسیداتیو در نشانگان داون آنچه که مشخص است این است که رادیکالهای سوپر اکسید ( $O_2^{\cdot-}$ ) و پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ ) به هیچ عنوان با بازهای DNA واکنش نشان نمی‌دهند و از سوی دیگر، ثابت شده که رادیکالهای هیدروکسیل<sup>۲۳</sup> ( $OH^{\cdot}$ ) می‌توانند هر چهار باز مولکول DNA را مورد یورش و آسیب قرار دهند (وایزمن و هالی ول، ۱۹۹۶). لذا با در کنار هم گذاشتن این موارد، این فرض که افزایش رادیکالهای هیدروکسیل باعث آسیب اکسیداتیو و پیامدهای بالینی ناشی از آن در نشانگان داون است، تقویت می‌یابد.

سؤالی که در اینجا مطرح می‌شود این است که این رادیکالهای هیدروکسیل از کجا می‌آیند و اینکه روش و راه تشکیل آن چگونه است. واکنشها و مسیرهای چندی برای تولید رادیکال هیدروکسیل ( $OH^{\cdot}$ ) پیشنهاد شده، اما واکنشی که بیش از همه مورد توجه دانشمندان قرار گرفته واکنش فنتون<sup>۲۴</sup> است (واکنش ۲، شکل ۲). در این واکنش مولکولهای آهن دو ظرفیتی با مولکولهای پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ ) که به وفور در سلولهای مبتلایان به نشانگان داون وجود دارند، ترکیب می‌شوند و محصول بسیار خطرناکی به نام رادیکال هیدروکسیل ( $OH^{\cdot}$ ) را تولید می‌کنند. (گلد استین و ملیراستین و زاپاسکی، ۱۹۹۳).



شکل ۲- مسیرهای واکنش فنتون

مربوط به مداخلات آنتی اکسیدانی مشاهده می‌شود، این است که مداخله معمولاً بدون توجه به نوع رادیکال انجام می‌شود، حال آنکه اگر نوع رادیکال آسیب‌رسان مشخص باشد، قطعاً "محقق در انتخاب نوع آنتی‌اکسیدان نیز درست‌تر عمل خواهد کرد.

در نشانگان داون نکته کلیدی در تبیین وقوع استرس اکسیداتیو تشکیل انبوهی از پراکسید هیدروژن در داخل سلول است. حال سوال این است که این همه هیدروژن پراکسید از کجا آمده، سوبسترای<sup>۲۱</sup> (ماده اولیه) تشکیل آن از کجا تامین می‌شود و نهایتاً "اینکه فرجام متابولیکی آن، چه خواهد بود؟

آنزیم سوپراکسید دیسموتاز رادیکالهای سوپر اکسید ( $O_2^{\cdot-}$ ) را به پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ ) تبدیل می‌کند (واکنش ۱). جایگاه ژن مولد این آنزیم بر روی کروموزوم ۲۱ قرار دارد و در تریزومی ۲۱ یا همان نشانگان داون بیان این ژن ۵۰٪ بیش از وضعیت عادی است (گاله سریان، سیدی و هاردمیر، ۲۰۰۱). بنابر این در سلولهای افراد مبتلا به نشانگان داون، امکان انجام واکنش فوق ۵۰٪ بیشتر از سلولهای افراد عادی است.

در تامین سوبسترای اصلی این واکنش، یعنی آنیون سوپر اکسید چند مورد مطرح است: مورد اول بدکاری میتوکندری است؛ به طوری که نقص در کمپلکسهای زنجیره تنفسی، میتوکندری را در مبتلایان به نشانگان داون به نوعی مولد رادیکال سوپر اکسید تبدیل کرده است (کاپونه، کیم و جووانوویچ، ۲۰۰۲).

مورد دیگر این است که میزان ابتلا به عفونت و بیماریهای التهابی در نشانگان داون، از شیوع بالایی برخوردار است؛ یافته‌های مطالعات اخیر، حاکی از ناهنجاری در سلولهای سیستم ایمنی ذاتی<sup>۲۲</sup> کودکان مبتلا به نشانگان داون است. این وضعیت کودکان را مستعد ابتلا به انواع عفونت می‌کند. یکی از پیامدهای

استفاده از مکملهای آنتی‌اکسیدان در پیشگیری و کاهش عوارض ناشی از استرس اکسیداتیو در افراد مبتلا به نشانگان داون، مفید باشد. مکملهای آنتی‌اکسیدان می‌توانند تأثیرات مخرب عوامل اکسیدان در بدن را کاهش دهند. در طی سالها، درمانهای متفاوتی در مبتلایان به نشانگان داون، مطرح شده که همگی مورد بحث است و توافق جمعی برای استفاده از این درمانها وجود ندارد. آنچه اخیراً، بیشتر مورد توجه قرار گرفته، مصرف آنتی‌اکسیدانهاست.

یکی از راههای تعیین اثر و مقایسه قدرت آنتی‌اکسیدانی مکملهای آنتی‌اکسیدان انجام کارآزماییهای بالینی<sup>۲۹</sup> است. با توجه به اینکه تا به امروز، در خصوص تأثیر مکملهای آنتی‌اکسیدان در مبتلایان به نشانگان داون هیچ‌گونه کارآزمایی بالینی که از نظر روش‌شناختی به گونه‌ای باشد که بتوان به آن استناد کرد، انجام نشده لذا در مورد مصرف انواع مکملهای آنتی‌اکسیدان در مبتلایان به نشانگان داون، فعلاً نمی‌توان پروتکلی را چه به لحاظ نوع و چه به لحاظ دوز مصرفی ارائه داد و باید همچنان منتظر یافته‌های جدید بود.

شرایط ویژه کودکان دچار نشانگان داون، انجام کارآزماییهای بالینی را بی‌اندازه دشوار می‌سازد و شاید از همین رو است که بیشتر مطالعات مربوط به استرس اکسیداتیو در نشانگان داون، مقطعی و توصیفی بوده‌اند و تنها شمار اندکی از پژوهشها، تأثیر آنتی‌اکسیدانها را بر شاخصهای استرس اکسیداتیو به بوته آزمایش گذارده‌اند. وانگهی در اکثر قریب به اتفاق این مطالعات، تعداد افراد مورد بررسی، نسبتاً اندک و یا طول مدت مداخله نسبتاً کوتاه بوده است. در این خصوص می‌توان به مطالعات بنت و مک‌کلی لند و کریجزمان (۱۹۸۳)، ودرز (۱۹۸۳)، اسمیت و اسپیکن و پیترسون (۱۹۸۴)، کولمن، سابل و بگوان (۱۹۸۵)، بیدر و گری و نیوکومب (۱۹۸۹)، ایس، تان و گلیبرت (۲۰۰۸) اشاره کرد.

یکی از موارد تقویت این فرضیه، حضور آهن در نزدیکی مولکولهای DNA است. آهن در جوار DNA قرار دارد و به راحتی به وسیله گونه‌های فعال اکسیژن از پروتئینهای باند شونده به آنها جدا می‌شود ( $O_2^-$ ) باعث رهایی آهن از فریتین<sup>۲۵</sup> و  $H_2O_2$  باعث رهایی آهن از پروتئینهای هم<sup>۲۶</sup> می‌شود ( وایزمن و هالی ول، ۱۹۹۶). از سوی دیگر میتوکندری در مبتلایان به نشانگان داون، با توجه به نقصهای ساختاری و کارکردی آن، به یک مولد آنیون سوپر اکسید تبدیل شده است (کاپونه و کیم و جودانیوویچ، ۲۰۰۲). همان‌گونه که در شکل ۲ مشاهده می‌شود رادیکال سوپر اکسید نقش مهمی در احیا و باز چرخش<sup>۲۷</sup> آهن و راه اندازی واکنش فنتون ایفا می‌کند.

#### راهکارهای مقابله با استرس اکسیداتیو در نشانگان داون

پژوهشگران کم‌توانی ذهنی در نشانگان داون را ناشی از استرس اکسیداتیو می‌دانند (تیل و فوکس، ۲۰۰۵). میزان مصرف اکسیژن در بافت مغز، بسیار بالاست. مغز علی‌رغم اینکه کمتر از ۲ درصد وزن بدن را دارد، اما ۲۰ درصد اکسیژن مصرفی بدن را به خود اختصاص داده است. در مغز میزان چربیهای چند غیر اشباعی زیاد، اما آنتی‌اکسیدانهای درون‌زاد<sup>۲۸</sup> کم، در برخی نواحی مغز مقدار آهن زیاد، اما مقادیر فریتین کم است. تمامی این موارد که ذکر شد، مغز را به بافتی آسیب‌پذیر در برابر استرس اکسیداتیو تبدیل کرده است (هررا و جیتمتز و آروما، ۲۰۰۹).

از دیدگاه تغذیه‌ای، با توجه به نقش استرس اکسیداتیو در ایجاد آسیب در DNA، تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی این بیماران با تمهیدات تغذیه‌ای، اهمیت بسزایی پیدا می‌کند.

نتایج تحقیقات تعدادی از پژوهشگران، حاکی از عدم کفایت سازوکارهای جبرانی در مقابله با استرس اکسیداتیو در افراد مبتلا به نشانگان داون است (پاستور و توزی و گاتیا، ۲۰۰۳). بنابراین ممکن است

پس از آن مشاهده شود که تمایل به مصرف کدام نوع، بیشتر از بقیه است و برهمن اساس، نسبت به انتخاب میوه و سبزی، طبق ذائقه و میل آنها اقدام شود. مورد دیگر این است که سعی شود در منوی غذای افراد مبتلا به نشانگان داون، از گنجاندن غذاهایی مانند انواع سوسیس و کالباس، انواع کباب و غذاهای سرخ‌کردنی که به نحوی باعث تشدید استرس اکسیداتیو می‌شوند، پرهیز شود.

همان‌گونه که در بالا ذکر شد، در مبتلایان به نشانگان داون، باید به نقش ویژه آهن در تسهیل واکنش فنتون در تولید رادیکالهای خطرناک هیدروکسیل، توجه خاصی کرد. به همین علت لازم است پزشکان قبل از تجویز هر نوع مکمل آهن برای این افراد، از شاخصهای تعیین وضعیت آهن مانند فریتین که از حساسیت بالایی برخوردارند، کمک بگیرند. البته در این مورد نیز (کمبود احتمالی آهن) در مبتلایان به نشانگان داون، استفاده از رژیمهای غذایی، نسبت به استفاده دارویی ارجح است. یافته‌های تعدادی از پژوهشها نشان داده است که فعالیت منظم جسمی و هوازی<sup>۳۲</sup> از طریق تقویت دفاع آنتی اکسیدانی بدن، می‌تواند در کاهش استرس اکسیداتیو در مبتلایان به نشانگان داون موثر باشد (زامبرانو و مارکوینا و سولیارن، ۲۰۰۹؛ اوردونز و روستی و روستی، ۲۰۱۰).

### خلاصه و نتیجه‌گیری

در آسیب‌شناسی نشانگان داون، یکی از بارزترین و نگران‌کننده‌ترین علائم، کم‌توانی ذهنی است. مرگ و اختلال در کارکرد سلولهای عصبی، به علت آسیب اکسیداتیو به‌عنوان یکی از عوامل اصلی در ایجاد و تعمیق کم‌توانی ذهنی در افراد مبتلا به نشانگان داون، مطرح است. افزایش ۵۰ درصدی ژن مولد آنزیم سوپر اکسید دیسموتاز و بدکاری میتوکندری به علت نقص در کمپلکسهای زنجیره تنفسی، از عوامل بروز استرس اکسیداتیو در نشانگان داون هستند. آسیب اکسیداتیو

میوه و سبزیجات به‌مثابه منابع غذایی غنی از آنتی‌اکسیدانهای طبیعی، نقش موثری در افزایش توان آنتی‌اکسیدانی بدن دارند؛ مطالعات نقش این مواد غذایی را در کاهش استرس اکسیداتیو و صدمات ناشی از آن در انسانها نشان داده‌اند (هررا و همکاران، ۲۰۰۹). به جز استرس اکسیداتیو عوارضی همانند یبوست (موره، ۲۰۰۸) و چاقی (گراماتیکیوپولو و مانائی و تسیگلا، ۲۰۰۸) از موارد شایع در مبتلایان به نشانگان داون هستند. در هر دو این موارد، توصیه به مصرف مناسب و کافی میوه و سبزیجات از اصول اولیه درمان است. وعده‌های غذایی توصیه‌شده<sup>۳۰</sup> میوه و سبزیجات برای کودکان ۱۵-۷ سال مصرف ۳-۴ وعده در روز است. یافته‌های پژوهشی که به منظور بررسی ارتباط بین مصرف میوه و سبزیجات با زیست‌شاخصهای<sup>۳۱</sup> استرس اکسیداتیو در بین کودکان مبتلا به نشانگان داون در سطح شهر تهران انجام شده بود نشان داد که بیش از ۶۵٪ از کودکان مبتلا به نشانگان داون، هیچ نوع سبزی را در طول روز، مصرف نکرده بودند و میزان مصرف در ۳۵٪ نیز کمتر از یک وعده در روز بود؛ به عبارتی حتی یک کودک مبتلا به نشانگان داون وجود نداشت که حداقل یک وعده سبزی در روز، مصرف کرده باشد. مصرف میوه در ۵۱٪ از همین کودکان، کمتر از یک وعده در روز گزارش شده بود. نکته در خور توجه در این بررسی، عدم ارتباط بین میزان مصرف میوه و سبزیجات با سطح اجتماعی-اقتصادی و محل زندگی کودکان مورد مطالعه بود (نچواک و همکاران، زیر چاپ).

بررسیهای تغذیه‌ای نشان داده‌اند میوه و سبزی جزء مواد غذایی دلخواه و مورد علاقه افراد مبتلا به نشانگان داون نیست و این افراد متأسفانه تمایلی به مصرف این نوع مواد غذایی، از خود نشان نمی‌دهند (کولینز، ۱۹۹۹). این نوع الگوی غذایی معضل استرس اکسیداتیو را در آنها پیچیده‌تر می‌کند. راهکار عملی برای مقابله با این وضعیت، این است که انواع مختلف میوه و سبزیجات به این افراد پیشنهاد شود و

- 6) aging
- 7) Alzheimer's disease
- 8) apoptosis
- 9) pro oxidants
- 10) anti oxidant
- 11) reactive oxygen species
- 12) unpaired
- 13) superoxide dismutase
- 14) gene dosage
- 15) superoxide radicals
- 16) hydrogen peroxide
- 17) mitochondrial dysfunction
- 18) oocytes
- 19) aneuploidy
- 20) genome
- 21) substrate
- 22) innate immune
- 23) hydroxyl radical
- 24) Fenton reaction
- 25) ferritin
- 26) haem protein
- 27) recycling
- 28) endogenous
- 29) clinical trial
- 30) recommended daily servings
- 31) biomarkers
- 32) aerobic

#### منابع

- Bennett F, McClelland S, & Kriegsmann E.(1983). Vitamin and mineral supplementation in Down syndrome. *Paediatrics* 72: 707-713.
- Bidder R, Gray P, & Newcombe R.(1989). The effects of multivitamin and minerals on children with Down syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 31: 532-537.
- Capone G, Kim P, & Jovanovich S. (2002). Evidence for increased mitochondrial superoxide production in Down syndrome. *Life Sciences*, 3;70(24):2885-95.
- Coleman M, Sabel S, & Bhagavan HN.(1985). A double blind study of vitamin B6 in Down syndrome infants Part 1-Clinical and biochemical results. *Journal of Mental Deficiency Research*. 29: 233-240.
- Collins, M. (1999). Down syndrome nutritional aspects. In M. J. Sadler, j. j. Strain & B. Caballero (Eds.), *Encyclopedia of Human Nutrition*. San Diego. Academic press
- Druzhyina N , Nair RG, & LeDoux SP. ( 1998). *Defective repair of oxidative damage in mitochondrial DNA in Down syndrome. Mutation Research*, 409:81-9.
- Ellis JM, Tan HK, & Gilbert RE.(2008). Supplementation with antioxidants and folic acid for children with Down's syndrome: randomised controlled trial. *British Medical Journal*. Mar 15;336(7644):594-7.
- Goldstein S, Meyerstein D, Czapski G. (1993). The Fenton reagents. *Free Radical Biology & Medicine*, 15(4):435-45.

در مولکولهای DNA موضوعی است که به کرات در پژوهشهای مربوط به بررسی وضعیت استرس اکسیداتیو در مبتلایان به نشانگان داون، نشان داده شده است. نظر به پتانسیلی که رادیکالهای هیدروکسیل در ایجاد آسیب به مولکولهای DNA دارند، لذا این فرض که رادیکال اصلی در بروز آسیب اکسیداتیو در نشانگان داون رادیکال هیدروکسیل است، قوت می‌یابد. روشن شدن این موضوع می‌تواند به پژوهشگران در انتخاب نوع آنتی اکسیدان مناسب جهت انجام کارآزماییهای بالینی، کمک کند. شکل گیری رادیکال هیدروکسیل از طریق واکنش فنتون و به کمک یونهای دو ظرفیتی آهن است. در دانش تغذیه مکملهای غذایی فراوانی از قبیل ویتامینهای E، C، A، کوآنزیم Q<sub>10</sub>، سلنیم، آلفا لیپوئیک اسید و غیره به‌عنوان آنتی اکسیدان مطرح هستند و معمولاً در پژوهشهایی که با هدف کاهش استرس اکسیداتیو انجام می‌گیرد، از آنها استفاده می‌شود. توصیه به مصرف هر نوع مکمل غذایی می‌بایست با پشتوانه علمی یعنی با استناد به نتایج کارآزماییهای بالینی باشد. یافته‌های کارآزماییهای بالینی در مورد مصرف مکملهای آنتی اکسیدان در افراد مبتلا به نشانگان داون به لحاظ روش شناختی به‌گونه‌ای نیست که بتوان با تکیه بر آنها، توصیه به مصرف مکمل کرد. با توجه به این موارد، مناسب‌ترین راهکار جهت کاهش استرس اکسیداتیو و آسیبهای ناشی از آن در افراد مبتلا به نشانگان داون، توصیه به مصرف میوه و سبزیجات و انجام فعالیتهای منظم جسمی است. نکته‌ای که باید به آن توجه جدی کرد، این است که توصیه به مصرف میوه و سبزی در افراد مبتلا به نشانگان داون، باید بر اساس نوع ذائقه و میل آنها باشد.

#### یادداشتها

- 1) Down syndrome
- 2) trisomy
- 3) stress oxidative
- 4) poly unsaturated fatty acid
- 5) free radicals

- Grammatikopoulou MG, Manai A, & Tsigga M.(2008). Nutrient intake and anthropometry in children and adolescents with Down syndrome-a preliminary study. *Developmental neurorehabilitation*, 11: 260-267.
- Gulesserian T, Seidl R, & Hardmeier R.(2001). Cairns N, Lubec G. Superoxide dismutase SOD1, encoded on chromosome 21, but not SOD2 is overexpressed in brains of patients with Down syndrome. *Journal of Investigative Medicine*, 49(1):41-6.
- Herrera E, Jiménez R, & Aruoma OI.(2009). Aspects of antioxidant foods and supplements in health and disease. *Nutrition Reviews*, 67 Suppl 1:S140-4.
- Jovanovic SV, Clements D, & MacLeod K. (1998). Biomarkers of oxidative stress are significantly elevated in Down syndrome. *Free Radical Biology & Medicine*, 25:1044-48.
- Keefe DL, Niven –Fairchild T, & Powell S. (1995). Mitochondrial deoxyribonucleic acid deletion in oocytes and reproductive aging in women. *Fertility and Sterility*, 64:577-83.
- Kim SH, Vlkolinsky R, & Cairns N. (2000). Decreased levels of complex III core protein 1 and complex V beta chain in brains from patients with Alzheimer's disease and Down syndrome. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 57:1810-6.
- Mégarbané A, Ravel A, & Mircher C. (2009). The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genetic in Medicine*. 11(9):611-6.
- Midorikawa K, & Kawanishi S. (2001). Superoxide dismutases enhance H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced DNA damage and alter its site specificity. *Federation of European Biochemical Societies Letters*, 495:187-90.
- Moore SW.(2008). Down syndrome and the enteric nervous system. *Pediatric Surgery International*, 24: 873-83.
- Nachvak, S.M., Neyestani, T.R., Keshawarz, A.S. & Speakman, J.R. (2010). *Low consumption of fruit and vegetables, and markers of oxidative stress in children with Down syndrome. Down Syndrome Research and Practice. (in press).*
- Nagy Z. (1999). Mechanisms of neuronal death in Down's syndrome. *Journal of neural transmission. Supplement*, 57:223-45.
- Narchi H, & Kulaylat N.(1997). High incidence of Down's syndrome in infants of diabetic mothers. *Archives of Disease in Childhood*, 77:242-244.
- Ordóñez FJ, Rosety I, Rosety MA, (2010). Aerobic training at moderate intensity reduced protein oxidation in adolescents with Down syndrome. *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, Jul 29.
- Pallardó FV, Lloret A, & Lebel M, (2010). Mitochondrial dysfunction in some oxidative stress-related genetic diseases: Ataxia-Telangiectasia, Down Syndrome, Fanconi Anaemia and Werner Syndrome. *Biogerontology*, Aug;11(4):401-19.
- Pastore A, Tozzi G, & Gaeta LM. (2003). Glutathione metabolism and antioxidant enzymes in children with Down syndrome. *Journal of Pediatrics*, May;142(5):583-5.
- Perluigi M, di Domenico F, & Fiorini A, (2011). *Oxidative stress occurs early in Down syndrome pregnancy: A redox proteomics analysis of amniotic fluid. Proteomics Clinical Applications*, 5(3-4):167-78.
- Pinto M, Neves J, & Palla M. (2002). Oxidative stress in Portuguese children with Down syndrome. *Downs Syndr Research and Practice*, 8:79-82.
- Schupf N, Kapell D, & Lee JH. (1994). *Increased risk of Alzheimer's disease in mothers of adult with Down's syndrome. Lancet*, 344:353-356.
- Smith GF, Spiken D, & Peterson CP. (1984). Use of megadoses of vitamins with minerals in Down syndrome. *Journal of Pediatrics*. 105: 228–234.
- Thiel R, & Fowkes SW.(2005). Can cognitive deterioration associated with Down syndrome be reduced?. *Medical Hypotheses*, 64, 524-532.
- Wallace DC. (1999). *Mitochondrial Diseases in Man and Mouse. Science*, 283:1482-1488.
- Weathers C.(1983). Effects of nutritional supplementation on IQ and certain other variables associated with Down syndrome. *American Journal of Mental Deficiency*. 88: 214–217.
- Wiseman H, & Halliwell B.(1996). Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species : role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochemical Journal*, 313, 17-29.
- Zambrano JC, Marquina R, & Sulbarn N.2009. Aerobic exercise reduced oxidative stress in saliva of persons with Down syndrome. *Research in Sports Medicine*, 17(3):195-203.
- Zitnanova I, Korytar P, & Aruoma OI. (2004). Uric acid and allantoin in Down syndrome: antioxidant and oxidative stress mechanism. *Clinica Chimica Acta*, 341:139-46.