

## شیوع نقایص لوله عصبی و عوامل خطرزای مرتبط با آن

### در متولدین زایشگاه‌های شهرستان بیرجند

### طی سال‌های ۷۹-۱۳۷۵

دکتر محمد افشار<sup>۱</sup>، صدیقه کیانفر<sup>۲</sup>

#### چکیده

مقدمه و هدف: نقایص واقع در لوله عصبی، یک گروه هتروژن از ناهنجاری‌هاست که به علت نقص در بسته شدن لوله عصبی در بین هفته‌های سوم و چهارم دوره رویانی ایجاد می‌گردد. شایع‌ترین اشکال این ناهنجاری شامل آنانسفالی، اسپینایفیدا، آنسفالوسل می‌باشد. اکثریت نقایص مربوط به لوله عصبی در اثر توارث چند عاملی (ژنتیک و محیط) ایجاد می‌گردند. شیوع این ناهنجاری براساس نژاد، موقعیت جغرافیایی و عوامل مستعدکننده دیگر در هر ناحیه متفاوت می‌باشد. به همین منظور مطالعه‌ای توصیفی - تحلیلی در جهت تعیین شیوع این ناهنجاری و علل احتمالی آن از سال ۱۳۷۵ تا ۱۳۷۹ در سطح زایشگاه‌های شهرستان بیرجند صورت گرفت.

مواد و روش‌ها: از بین ۱۶۷۸۵ تولد انجام شده در دو زایشگاه موجود در شهر بیرجند، نوزادان مبتلا به نقایص لوله عصبی شناسایی شده و بر اساس کدهای ICD-9 سازمان جهانی بهداشت دسته‌بندی گردیدند. سپس با مادران آنها مصاحبه‌ای صورت گرفت و پرسشنامه‌ای برای آنها تکمیل گردید. اطلاعات مربوطه ثبت گردیده و با استفاده از نرم‌افزار SPSS آنالیز گردید.

یافته‌ها: شیوع این نقایص، در سطح زایشگاه‌های شهرستان بیرجند ۲/۹۷ در هزار تولد بود که نسبت به اکثر مناطق مختلف دنیا بالاتر است. بیشترین انواع این نقایص شامل آنانسفالی (۴۶ درصد) و سپس اسپینایفیدا (۱۶ درصد) بود. سابقه ازدواج فامیلی، سابقه سقط، سابقه ناهنجاری در بستگان، سابقه داشتن فرزند ناهنجار قبلی در خانواده، سابقه بیماری در طی بارداری و زایمان در فصل زمستان از جمله عوامل خطر موجود در شرح حال این مادران بود. ۹۶ درصد مادران در طی بارداری اسید فولیک مصرف نکرده بودند.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه در مقایسه با مطالعات دیگر مناطق جهان نشان‌دهنده شیوع بالای NTD در این منطقه است و انجام مطالعات تکمیلی برای بررسی علل آن لازم است.

واژه‌های کلیدی: نقایص لوله عصبی، شیوع، ازدواج فامیلی، سابقه ناهنجاری، سابقه سقط، آنانسفالی، اسپینایفیدا

\*۱- استادیار گروه بافت‌شناسی و جنین‌شناسی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند

نشانی: بیرجند، خیابان معلم، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، گروه بافت‌شناسی و جنین‌شناسی

تلفن: ۵-۴۴۴۳۰۴۱-۰۵۶۱، نمابر: ۴۴۳۳۰۰۴، پست الکترونیک: [afshar\\_md@yahoo.com](mailto:afshar_md@yahoo.com)

۲- کارشناس ارشد مامایی

## مقدمه

نقایص لوله عصبی (NTDs)<sup>۱</sup> شامل طیف وسیعی از ناهنجاری‌هاست که تماماً در اثر نقص در بسته شدن لوله عصبی در طی مسیر تکاملی در بین هفته‌های سوم و چهارم دوره رویانی رخ می‌دهد. شایع‌ترین اشکال این ناهنجاری شامل آنانسفالی، اسپینایفیدا، آنسفالوسل می‌باشد که در بین این سه ناهنجاری، آنانسفالی شدیدترین شکل این ضایعات می‌باشد که در اثر عدم بسته شدن نوروپور قدامی به وجود می‌آید و نوزاد دارای این ناهنجاری به علت عدم تشکیل کاسه‌سر و مغز، قبل از تولد یا لحظاتی بعد از تولد، خواهد مرد (۱).

اکثریت نقایص مربوط به لوله عصبی در اثر توارث چندعاملی ایجاد می‌گردند. به عبارتی هر دو عامل ژنتیک و محیط در ایجاد این طیف از ناهنجاری‌ها دخالت دارند. اختلالات واقع در یک ژن منفرد برای مثال در نشانگان مکمل<sup>۲</sup> اختلالات کروموزومی (تریزومی‌های ۱۳، ۱۸ و ۲۱)، مصرف بعضی از داروها<sup>۳</sup>، ابتلا به بعضی از بیماری‌ها (دیابت)، هیپرترمی و تماس با بعضی از مواد (ارسنیک و سرب) و کمبود اسیدفولیک از جمله عوامل خطر شناخته شده در NTDs می‌باشند (۵-۲).

شیوع این ناهنجاری بر اساس نژاد، موقعیت جغرافیایی و عوامل مستعد کننده دیگر متفاوت می‌باشد. در ایالت متحده آمریکا بعد از ناهنجاری‌های قلبی مادرزادی، نقایص لوله عصبی دومین ناهنجاری شایع در این کشور می‌باشد. به طوری که میزان بروز این ناهنجاری ۲-۱ در هر هزار تولد گزارش شده است. این درحالی است که در بریتانیای کبیر میزان بروز این ناهنجاری بیشتر از آمریکا است (۶).

با توجه به این که بررسی‌های اپیدمیولوژیکی، اولین گام شناسایی گستره و عوامل دخیل یک بیماری در منطقه می‌باشند، مطالعه‌ای توصیفی به منظور بررسی شیوع NTDs و عوامل خطر مرتبط با آن در سطح زایشگاه‌های شهرستان بیرجند از سال ۷۵ تا سال ۷۹ به مدت ۵ سال صورت گرفت. این مطالعه دیدگاه‌های جدیدی را از وضعیت بیماری NTDs در این منطقه برای ما مشخص نمود.

## مواد و روش‌ها

محیط پژوهش در این مطالعه دو زایشگاه موجود در

شهرستان بیرجند، امام‌رضا (ع) و مهر بود و جامعه مورد پژوهش زنان باردار مراجعه کننده به این دو زایشگاه بودند که تعداد ۱۶۷۸۵ زایمان را در این دو محل انجام داده بودند. نمونه‌های مورد پژوهش شامل مادرانی بود که فرزندان آنها دارای یکی از اشکال NTDs بودند. نمونه‌گیری به صورت متوالی صورت گرفت. انواع NTDs در قالب ۶ گروه شامل آنانسفال، آنسفالوسل، اسپینایفیدا (منگوسلومیلومنگوسل)، اسپینایفیدا (منگوسلومیلومنگوسل) به همراه هیدروسفالی، ایننسفال و نوزادان دارای NTDs همراه با سایر ناهنجاری‌های دیگر غیرعصبی مثلاً اندام و دستگاه تناسلی بر اساس کدهای مشخص ICD-9 سازمان جهانی بهداشت دسته‌بندی گردیدند. مادران دارای نوزاد NTDs پس از زایمان مورد مصاحبه حضوری قرار می‌گرفتند و پرسشنامه‌ایی که از قبل روایی و اعتبار آن توسط دو متخصص زنان و اطفال مورد تأیید قرار گرفته بود، برای آنها تکمیل می‌گردید. این پرسشنامه حاوی اطلاعات دموگرافیک اولیه و سؤالاتی پیرامون مواجهه مادران با عوامل خطر مربوط به NTDs از قبیل مصرف دارو، ابتلا به بیماری، سابقه نوزاد قبلی ناهنجار بود.

اطلاعات پس از جمع‌آوری با استفاده از نرم‌افزار SPSS مورد آنالیز قرار گرفت و نتایج در قالب جداول توزیع فراوانی ثبت گردید. آزمون‌های ANOVA، فیشر و کای اسکور مورد استفاده قرار گرفت. سطح معنی دار بودن  $P < 0/05$  انتخاب گردید.

## یافته‌ها

شیوع NTDs در طی ۵ سال (از سال ۱۳۷۵ تا ۱۳۷۹) در سطح زایشگاه‌های شهر بیرجند برابر ۲/۹۷ در هزار تولد بود. بررسی شیوع نقایص لوله عصبی به تفکیک نوع ناهنجاری نشان داد که آنانسفالی دارای بیشترین شیوع (۱/۳۷) در هر ۱۰۰۰ تولد) و آنسفالوسل و ایننسفال دارای کمترین شیوع (۰/۱۸) در هر ۱۰۰۰ تولد) بود. بعد از آنانسفالی، اسپینایفیدا از شیوع بالاتری برخوردار بود (جدول ۱).

میانگین سنی مادران  $28 \pm 6/1$  سال با دامنه ۱۸ تا ۴۲ سال و میانگین سنی همسران آنها  $32 \pm 8/6$  سال بود. تفکیک میانگین سنی مادران بر حسب نوع ناهنجاری نشان داد که کمترین میانگین سنی، مربوط به مادران دارای نوزاد آنانسفال ( $26/69 \pm 5/30$  سال) و آنسفالوسل ( $26/66 \pm 7/5$  سال) و بیشترین میانگین سنی مربوط به مادران دارای نوزاد ایننسفال ( $37/33 \pm 5$  سال) بود. آزمون ANOVA نشان داد که اختلاف

<sup>1</sup> Neural Tube Defects

<sup>2</sup> Meckel syndorme

<sup>3</sup> Carbamazepine - Valproic Acid

نسبت فAMILI به تفکیک نوع ناهنجاری نشان داد که نسبت فAMILI نزدیک در بین مادران با نوزاد آنانسفالو اسپینایفیدا به همراه هیدروسفالی بیش از دیگر گروه‌ها دیده می‌شود. ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود (جدول ۳).

از نظر جنسیت نوزادان (۵۸ درصد) ۲۹ نوزاد دختر، (۳۴ درصد) ۱۷ نوزاد پسر و (۸ درصد) ۴ نوزاد غیرقابل تشخیص بودند. نسبت شیوع NTDS در دخترها نسبت به پسرها ۱/۷ به ۱ برابر بود.

از نظر سابقه سقط (۷۳ درصد) ۳۶ نفر فاقد سابقه سقط قبلی و (۱۸ درصد) ۱۹ نفر سابقه یک بار سقط قبلی و (۸ درصد) ۴ نفر دارای بیش از یک بار سابقه سقط قبلی بودند.

از نظر سابقه بیماری در کل مادران مورد مطالعه، (۴۶ درصد) ۲۳ نفر دارای سابقه بیماری در طی بارداری خود بودند. شایع‌ترین بیماری مادران در زمان بارداری (۳۰ درصد) ۷ نفر از ۲۳ نفر سرماخوردگی، (۱۳ درصد) ۳ نفر دارای دیابت و (۵۷ درصد) ۱۳ نفر دیگر دارای بیماری‌های مختلفی از جمله روماتیسم، دندان درد، پیلونفریت، عفونت واژینال، میگرن، تنگی نفس و... بودند. ابتلا به سرماخوردگی و دیابت در بین مادران دارای نوزادان اسپینایفیدا نسبت به دیگر گروه‌ها بیشتر بود ولی این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود (جدول ۳).

از نظر سابقه مصرف دارو در زمان بارداری برای درمان بیماری (۶۸ درصد) ۳۴ نفر هیچ دارویی مصرف نکرده بودند، (۱۲ درصد) ۶ نفر از داروهای مسکن و ضدسرماخوردگی استفاده کرده بودند، (۱۰ درصد) ۵ نفر آنتی‌بیوتیک و (۱۰ درصد) ۵ نفر داروهای متفاوت دیگری مصرف کرده بودند (جدول ۳).

از نظر وجود سابقه نوزاد ناهنجار قبلی، (۸۲ درصد) ۴۱ نفر فاقد سابقه و (۱۸ درصد) ۹ نفر دارای سابقه یک یا دو نوزاد ناهنجار قبلی بودند.

از نظر شیوع فصلی این ناهنجاری به ترتیب شامل ۳۲ درصد (زمستان)، ۲۸ درصد (پاییز)، ۲۶ درصد (بهار) و ۱۴ درصد (تابستان) بودند. فصل‌های زمستان و پاییز دارای بیشترین شیوع و تابستان دارای کمترین شیوع این ناهنجاری بود. از نظر سابقه مصرف اسید فولیک توسط مادران، (۹۶ درصد) ۴۵ نفر فاقد سابقه مصرف این دارو بودند، (۴ درصد) ۵ نفر از این دارو در طی بارداری استفاده نموده بودند ولی هیچ‌کدام از این ۵ نفر به طور منظم از این دارو استفاده نکرده بودند.

معنی داری بین میانگین سنی مادران دارای نوزاد آنانسفال و ایننسفال وجود دارد ( $P < 0.05$ ).

جدول ۱: توزیع فراوانی و شیوع نقایص لوله عصبی در بین ۱۶۷۸۵ تولد

نوع ناهنجاری	تعداد (درصد)	شیوع در هر ۱۰۰۰ تولد
آنانسفال	۲۳ (۴۶)	۱/۳۷
اسپینایفیدا	۸ (۱۶)	۰/۴۷
اسپینایفیدا و هیدروسفالی	۷ (۱۴)	۰/۴۱
NTD و آنومالی‌های غیرعصبی	۶ (۱۲)	۰/۳۶
آنسفالوسل	۳ (۶)	۰/۱۸
ایننسفال	۳ (۶)	۰/۱۸
کل ناهنجاری‌ها	۵۰ (۱۰۰)	۲/۹۷

بررسی رده‌های سنی کل مادران مورد مطالعه نشان داد که احتمال تولد نوزادان دارای NTDS در مادران زیر ۲۵ سال و مادران بالای ۳۰ سال شایع‌تر می‌باشد (جدول ۲).

جدول ۲: شیوع و توزیع فراوانی نقایص لوله عصبی برحسب سن مادران

سن مادران	فراوانی مطلق	شیوع در هر ۱۰۰۰ تولد
کمتر از ۲۵ سال	۱۹	۱/۱۳
۲۵-۲۹ سال	۱۰	۰/۵۹
بیشتر از ۳۰ سال	۲۱	۱/۲۵
تمام سنین	۵۰	۲/۹۷

از نظر شیوه زایمان، (۶۴ درصد) ۳۲ نفر دارای زایمان طبیعی و (۳۶ درصد) ۱۸ نفر به طریقه سزارین زایمان کرده بودند. بررسی شیوه زایمان به تفکیک نوع ناهنجاری نشان داد که از ۳۲ نفر دارای زایمان طبیعی بیشترین زایمان طبیعی (۵۹/۴ درصد) ۱۹ نفر مربوط به مادران دارای نوزاد آنسفال بود. از بین ۱۸ نفر سزارین بیشترین شیوع سزارین (۲۷/۸ درصد) ۵ نفر مربوط به مادران دارای نوزاد اسپینایفیدا به همراه هیدروسفال بود (جدول ۳).

از نظر وجود سابقه ارتباط فAMILI در بین کل مادران (۴۶ درصد) ۲۳ نفر هیچ سابقه فAMILI نداشتند، (۴۰ درصد) ۲۰ نفر دارای سابقه فAMILI نزدیک و (۱۴ درصد) ۷ نفر دارای سابقه فAMILI دور بودند. بیشترین شکل سابقه فAMILI نزدیک شامل دخترخاله و پسرخاله و سپس پسرعمو و دخترعمو بود. بررسی

جدول ۳: توزیع فراوانی تعدادی از عوامل خطر در مادران مورد مطالعه به تفکیک نوع ناهنجاری نوزادانشان

کل N=۵۰	NTD و ناهنجاری‌های دیگر (N=۶) تعداد (درصد)	اسپینایفیدا و هیدروسفال (N=۷) تعداد (درصد)	اینیسفال (N=۳) تعداد (درصد)	آنسفالوسل (N=۳) تعداد (درصد)	اسپینایفیدا (N=۸) تعداد (درصد)	آنسفال (N=۲۳) تعداد (درصد)	انواع نقایص لوله عصبی	
							عوامل خطر	
۲۳	۲ (۸/۷)	۲ (۸/۷)	۲ (۸/۷)	۲ (۸/۷)	۴ (۱۷/۴)	۱۱ (۴۷/۸)	ندارد	
۲۰	۲ (۱۰)	۴ (۲۰)	۱ (۵)	۱ (۵)	۴ (۲۰)	۸ (۴۰)	نسبت فامیلی	
۷	۲ (۲۸/۶)	۱ (۱۴/۳)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۴ (۵۷/۱)	نزدیک	
۳۲	۵ (۱۵/۶)	۲ (۶/۳)	۰ (۰)	۲ (۶/۳)	۴ (۱۲/۵)	۱۹ (۵۹/۴)	دور	
۱۸	۱ (۵/۶)	۲ (۲۷/۸)	۳ (۱۶/۷)	۱ (۵/۶)	۴ (۲۲/۲)	۴ (۲۲/۲)	طبیعی	
۲۷	۳ (۱۱/۱)	۳ (۱۱/۱)	۱ (۳/۷)	۱ (۳/۷)	۴ (۱۴/۸)	۱۵ (۵۵/۶)	سزارین	
۷	۱ (۱۴/۳)	۲ (۲۸/۶)	۰ (۰)	۱ (۱۴/۳)	۲ (۲۸/۶)	۱ (۱۴/۳)	بدون بیماری	
۳	۱ (۳۳/۳)	۱ (۳۳/۳)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۳۳/۳)	۰ (۰)	سرمایه‌خوردگی	
۱۳	۱ (۷/۷)	۱ (۷/۷)	۲ (۱۵/۴)	۱ (۷/۷)	۱ (۷/۷)	۷ (۵۳/۸)	دیابت	
۳۴	۵ (۱۴/۷)	۴ (۱۱/۸)	۲ (۵/۹)	۲ (۵/۹)	۵ (۱۴/۷)	۱۶ (۴۷/۱)	سایر موارد	
۶	۰ (۰)	۱ (۱۶/۷)	۰ (۰)	۱ (۱۶/۷)	۰ (۰)	۴ (۶۶/۷)	نداشته‌اند	
۵	۱ (۲۰)	۱ (۲۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۴۰)	۱ (۲۰)	مسکن	
۵	۰ (۰)	۱ (۲۰)	۱ (۲۰)	۰ (۰)	۱ (۲۰)	۲ (۴۰)	آنتی‌بیوتیک‌ها	
۵	۰ (۰)	۱ (۲۰)	۱ (۲۰)	۰ (۰)	۱ (۲۰)	۲ (۴۰)	سایر داروها	

\*آزمون فیشر اختلاف معنی‌داری را نشان داد ( $P < ۰/۰۵$ ) ، \*\*در مورد سایر عوامل خطر اختلاف معنی‌دار نبود.

## بحث

سیستانی ۹/۵ در هر ۱۰۰۰ تولد، فارس ۲/۳۵ در هر ۱۰۰۰ تولد و در بین ترکمن‌ها ۷/۸۴ در هر ۱۰۰۰ تولد گزارش گردیده است که نشان می‌دهد شیوع ناهنجاری‌های لوله عصبی در آن منطقه نیز بسیار بالا می‌باشد (۱۳).

این مطالعه نشان داد که آنانسفالی شایع‌ترین شکل ناهنجاری NTDs در این منطقه می‌باشد و ۴۶ درصد از NTDs را شامل می‌شود. این در حالی است که Spina Bifida (SB) (مننگوسل و میلو مننگوسل به همراه هیدروسفال و بدون هیدروسفال) تنها ۳۰ درصد از کل NTDs را تشکیل می‌داد. با توجه به این که هر دوی این ناهنجاری‌ها جزء شایع‌ترین اشکال NTDs هستند، با این وجود در بسیاری از کشورها میزان SB بیش از آنانسفالی می‌باشد. برای مثال در یک مطالعه ۶ ساله در کارولینای جنوبی میزان SB از ۴۰ تا ۵۸ درصد و آنانسفالی از ۲۹ تا ۴۸ درصد متغیر بود. در مطالعه‌ای که به منظور تعیین NTDs در ترکیه (۱۹۹۹) صورت گرفت مشخص شد که میزان SB نسبت به آنانسفالی ۱/۲ برابر بیشتر است (۱۱). مطالعات مختلف در اکثر نواحی آسیا و حتی آفریقا نیز میزان شیوع آنانسفالی را کمتر از SB گزارش نموده‌اند (۷). این در حالی است که پاره‌ای از گزارشات حکایت از بالا بودن آنانسفالی نسبت به SB دارد. برای مثال در شهر فیسل‌آباد پاکستان شیوع آنانسفالی ۳/۲ در هر ۱۰۰۰ تولد و SB به میزان ۲ در هر ۱۰۰۰ تولد گزارش شده است (۱۴). در گرگان نیز میزان آنانسفالی بیش از SB گزارش گردیده است (۱۳).

در این منطقه، ناهنجاری‌های آنسفالوسل و اینیسفالی از شیوع کمتری برخوردار بود و این مسأله مشابه با اکثر مطالعات

شیوع ناهنجاری NTDs در سطح زایشگاه‌های بیرجند برابر با ۲/۹۷ در هر ۱۰۰۰ تولد بود که در مقایسه با بسیاری از مناطق دنیا شیوع نسبتاً بالایی دارد. برای مثال شیوع این ناهنجاری در شهر Cape آفریقای جنوبی برابر با ۱/۷ در ۱۰۰۰ تولد است (۷). مطالعه‌ای اپیدمیولوژیکی که در شهر Lisbon پرتغال صورت گرفت نشان داد که میزان شیوع این ناهنجاری ۰/۶ در هر ۱۰۰۰ تولد می‌باشد (۸).

در آلمان میزان شیوع این ناهنجاری بین ۱ تا ۱/۵ در هر ۱۰۰۰ تولد (۹) و در آمریکا بین ۱ تا ۲ در ۱۰۰۰ تولد در نوسان است (۶). در مطالعه‌ای که توسط استونسون و همکاران در بین سال‌های ۱۹۹۲ تا ۱۹۹۸ روی شیوع NTDs در ایالت کارولینای جنوبی انجام شد، نشان داد که میزان شیوع این ناهنجاری از ۱/۸۹ به ۰/۹۵ در هر ۱۰۰۰ تولد نزول پیدا کرده است که یکی از عوامل اصلی این کاهش روند رو به افزایش تجویز اسید فولیک به مادران باردار بوده است (۱۰). البته در پاره‌ای از کشورها میزان ناهنجاری NTDs از شیوع بالایی برخوردار است که از آن بین می‌توان از کشورهای انگلیس، چین و ترکیه با شیوع تقریبی بین ۲ تا ۳ در هر ۱۰۰۰ تولد نام برد (۱۱).

متأسفانه در ایران تحقیقات کمی در این رابطه صورت گرفته است. در تهران در سال ۱۳۷۹ دکتر فرهود میزان NTDs را ۱/۷۶ در هر ۱۰۰۰ تولد برآورد نموده است (۱۲).

در مطالعه‌ای دیگر که در گرگان به وسیله دکتر گلعلی‌پور و همکاران صورت گرفته، میزان NTDs در بین قومیت‌های

اپیدمیولوژی نواحی مختلف جهان می‌باشد.

بیشتر مطالعات انجام شده روی NTDS نشان داده است که سن به عنوان یک عامل خطر پیچیده در NTDS مطرح می‌گردد. به طوری که برخلاف اکثر ناهنجاری‌ها که میزان ناهنجاری‌ها با افزایش سن بیشتر می‌شود و ارتباط این دو عمدتاً به صورت مستقیم و خطی است در NTDS شیوع سنی به صورت U شکل می‌باشد. به عبارتی دو دامنه سنی، زنان باردار جوان و مسن، در معرض بیشترین خطر می‌باشند (۱۵). مطالعاتی نیز وجود دارند که نشان می‌دهد با افزایش سن میزان NTDS کاهش می‌یابد (۱۶ و ۱۷).

یافته‌های این تحقیق نشان داد که میانگین سنی در کل مادران دارای NTDS برابر با  $28 \pm 6/1$  سال با دامنه تا ۴۲ سال می‌باشد و احتمال بروز NTDS در بین مادران کمتر از ۲۵ سال و بیشتر از ۳۰ سال بیشتر است (جدول ۲). این مسأله کاهش سن و افزایش سن را به عنوان عامل خطر NTDS مطرح می‌نماید.

شیوع فصلی در NTDS نیز از ویژگی خاصی تبعیت می‌کند. بدین صورت که اکثر مطالعات نشان می‌دهد که توزیع فراوانی این ناهنجاری در فصول پاییز و زمستان به بیشترین مقدار خود می‌رسد. یکی از علل احتمالی این مسأله، کمبود منابع حاوی اسید فولیک در ابتدای زمان باروری است (۱۸ و ۱۹). در این منطقه نیز بیشترین شیوع NTDS در فصل زمستان (۳۲ درصد از کل NTDS) و سپس در فصل پاییز (۲۸ درصد از کل NTDS) بود. با توجه به این موضوع به نظر می‌رسد باروری‌هایی که در فصول اواخر زمستان و اوایل بهار صورت می‌پذیرد، از نظر تأمین منابع اسید فولیک باید بیشتر مورد توجه قرار گیرند.

فراوانی میزان شیوع NTDS در دخترها نسبت به پسرها در اکثر مطالعات اپیدمیولوژیکی اثبات شده است (۲۰-۲۳). در این تحقیق نیز نسبت توزیع جنسی یکسان نبوده و نسبت دخترها به پسرها ۱/۷ به ۱ بود. البته این نسبت در انواع NTDS متفاوت بود. برای مثال در آنانسفالی این نسبت ۲ به ۱ بود و در اسپینایفیدا ۱/۶ به ۱ بود. ولی در هر صورت میزان این ناهنجاری در دخترها بیش از پسرها بود.

بسیاری از ناهنجاری‌ها در بین نوزادان حاصل از ازدواج‌های فامیلی با توجه به امکان بروز ژن‌های نهفته افزایش پیدا می‌نماید. میزان ناهنجاری‌های قلبی، شکاف کام، ناهنجاری‌های سیستم عصبی و... تماماً در نوزادان حاصل از

ازدواج‌های فامیلی افزایش می‌یابد (۲۴).

در این مطالعه، میزان ازدواج فامیلی در بین مادران مورد مطالعه ۵۴ درصد بود که ۴۰ درصد این ارتباطات نزدیک و به صورت ازدواج پسرخاله- دخترخاله و پسرعمو- دخترعمو بود و ۱۴ درصد آن به صورت ازدواج‌های دورتر فامیلی بودند. این موضوع حساسیت ازدواج‌های فوق را در بروز ژن‌های نهفته معیوب بیان می‌دارد. از طرفی در پاره‌ای از انواع NTDS از جمله آنانسفالی وجود ازدواج فامیلی پرخطرتر نیز می‌گردد. به طوری که ۵۲ درصد از مادران دارای نوزاد آنانسفال دارای ازدواج‌های فامیلی بودند که ۳۴/۸ درصد از آن به صورت ازدواج‌های نزدیک بود.

این مطالعه همچنین نشان داد که ۸۲ درصد مادران دارای نوزاد NTDS، فاقد سابقه نوزاد ناهنجار قبلی و ۷۳ درصد نیز فاقد سابقه سقط قبلی بودند. این مسأله باعث می‌گردد که احتمال بروز NTDS در مادران با ازدواج‌های فامیلی از طریق مشاوره ژنتیکی را به میزان زیادی غیرقابل پیش‌بینی گردد.

پاره‌ای از مطالعات نشان داده‌اند که ممکن است ۹۵ درصد مادران دارای نوزاد NTDS فاقد هرگونه سابقه سقط قبلی و سابقه وجود این ناهنجاری در خانواده خود باشند (۲۵).

در این مطالعه شایع‌ترین بیماری مادران مورد مطالعه در طی دوران بارداری سرماخوردگی (۳۰ درصد) و ۷ نفر و سپس دیابت (۱۳ درصد) ۳ نفر بود.

اطلاعات ضد و نقیضی در رابطه با ابتلاء مادران به سرماخوردگی و افزایش خطر بروز NTDS وجود دارد. پاره‌ای از این گزارش‌ها آنفلوآنزا و اکثر بیماری‌های دستگاه تنفسی که با افزایش تب همراه هستند را به عنوان یکی از عوامل خطر NTDS در نظر می‌گیرند (۲۶). ولی در مقابل، گزارشاتی نیز وجود دارد که ارتباط قابل قبولی را بین این بیماری‌ها و NTDS ذکر نمی‌کنند.

در رابطه با دیابت اکثر مطالعات بیان می‌دارند که رابطه مستقیمی بین ابتلاء به دیابت و افزایش بروز NTDS وجود دارد (۳). در هر صورت هر دوی این بیماری‌ها در مادران دارای نوزاد اسپینایفیدا بیش از گروه‌های دیگر دیده شد، ولی این تفاوت از نقطه نظر آماری معنی‌دار نبود.

مصرف دارو در زمان بارداری، یکی از علل اصلی ایجاد ناهنجاری‌هاست. آثار ترانوتونیک یک سری از داروها به روی جنین اثبات شده است. برای مثال والپرویک اسید و کاربامازپین (داروهای ضد صرع) و مصرف زیاد ویتامین A در

بالای NTDS انجام شد، مشخص گردید که با تجویز اسید فولیک، به میزان ۷۲ درصد می‌توان از عود مجدد این ناهنجاری کاست. در این تحقیق همچنین مشخص گردید که تجویز مولتی‌ویتامین بدون فولوات اثرات محافظتی در برنخواهد داشت (۳۰).

در بسیاری از کشورها از جمله کانادا با توجه به غنی‌سازی آرد و نان با اسید فولیک به میزان زیادی از شیوع این ناهنجاری کاسته‌اند و توانسته‌اند میزان این ناهنجاری را تا حدود زیادی ثابت نگه‌دارند.

با توجه به تحقیق فوق، سن مادران، ازدواج‌های فامیلی، فصل باروری، عدم مصرف اسید فولیک، سابقه بیماری و مصرف دارو در زمان بارداری و جنسیت نوزادان از عوامل خطر موثر در NTDS می‌باشند، لذا مطالعات تکمیلی گسترده‌تری در این رابطه توصیه می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

لازم می‌دانم از همکاری معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند به خاطر فراهم نمودن بودجه کافی برای اجرای این پژوهش تشکر نمایم.

دوران بارداری از جمله علل اصلی ایجاد NTDS می‌باشند. ولی در رابطه با مصرف آنتی‌بیوتیک‌ها و قرص‌های مسکن و ارتباط آن با NTDS اطلاعات مشخصی وجود ندارد (۲۷ و ۲۸). در مطالعه ما بیشترین مصرف دارو در زمان بارداری مربوط به مسکن‌ها و آنتی‌بیوتیک‌ها بود.

این مطالعه نشان داد که ۹۵ درصد از مادران دارای نوزاد NTDS در دوران بارداری خود از اسید فولیک استفاده نکرده بودند و ۵۵ درصد باقی‌مانده نیز به طور منظم در زمان بارداری از این دارو مصرف نکرده بودند.

در دهه‌های اخیر مطالعات گسترده‌ای به منظور اثرات محافظتی اسید فولیک در جلوگیری از بسیاری از ناهنجاری‌ها از جمله NTDS صورت گرفته‌است که اکثریت این مطالعات بر اثرات مؤثر این دارو در جلوگیری از ناهنجاری‌ها تأکید داشته‌اند (۲۹ و ۵). زمانی که برای تجویز اسید فولیک توصیه می‌گردد، یک ماه قبل از حاملگی است و می‌بایست تا هفته ۱۰ تا ۱۲ حاملگی تداوم یابد. میزان دوز مصرفی اسید فولیک ۰/۴ میلی‌گرم در روز می‌باشد. در مطالعه‌ای که توسط انجمن تحقیقات پزشکی بریتانیا روی ۱۸۱۷ زن باردار با خطر

### منابع

- Campbell LR, Dayton DH, Sohal GS. Neural tube defects: a review of human and animal studies on the etiology of neural tube defects. *Teratology*. 1986; 34(2):171-87.
- O'Reilly GC, Shields LE. Karyotyping for isolated neural tube defects. A report of two cases. *J Reprod Med*. 2000; 45(11):950-2
- Aberg A, Westbom L, Kallen B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev*. 2001; 61(2): 85-95.
- Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). *Epilepsia* 2000;41(11): 1436-43.
- Shaw GM, Nelson V, Todoroff K, Wasserman CR, Neutra RR. Maternal periconceptional use of electric bed-heating devices and risk for neural tube defects and orofacial clefts. *Teratology* 1999; 60(3):124-129.
- Texas Birth Defects Monitoring Division. <http://www.tdh.state.tx.us/tbdmd/risk/risk7-NTDS.htm>. Last updated: 8 May 2005.
- Buccimazza SS, Molteno CD, Dunne TT, Viljoen DL. Prevalence of neural tube defects in Cape Town, South Africa. *Teratology*. 1994; 50(3):194-9.
- Teixeira AL, Loreto H, Machado Mdo C, de Almeida JM. Neural tube defects. The 10-year experience of a central maternity hospital. *Acta Med Port*. 1994; 7(7-8):419-25.
- Koch M, Fuhrmann W. Epidemiology of neural tube defects in Germany. *Hum Genet*. 1984; 68(2):97-103.
- Stevenson RE, Allen WP, Pai GS, Best R, Seaver LH, Dean J, Thompson S. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. *Pediatrics*. 2000; 106(4):677-83.
- Tuncbilek E, Boduroglu K, Alikasifoglu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. *Turk J Pediatr*. 1999; 41(3):299-305.
- Farhud DD, Hadavi V, Sadigh H. Epidemiology of neural tube defects in the word and IRAN. *Iranian J. Public Health*. 2000; 29:83-90.
- Golalipour MJ, Vakili MA, Arya A. Neural Tube Defects in Newborn in the South-east of the Caspian Sea border. *Medical Journal of the Islamic Republic of IRAN*. 2003; 16(4):199-203.
- Sumera Tahir, Mahmood Aleem, Faiza Salam. Prevalence and Management of Anencephaly at division Headquarter Hospital Faisalabad. *Pak J Med Sci*. 2002; 18(4):302-305.

- 15) Little L, Elwood JM. Epidemiology of neural tube defects. Reproductive and Perinatal Epidemiology. Kiley M, Ed., CRC Press, Boston, 1991, 251-336.
- 16) Owen TJ, Halliday JL, Stone CA. Neural tube defects in Victoria, Australia: potential contributing factors and public health implications. Aust N Z J Public Health. 2000; 24(6):584-9.
- 17) Hendricks KA, Simpson JS, Larsen RD. Neural tube defects along the Texas-Mexico border, 1993-1995. Am J Epidemiol. 1999; 149(12):1119-27.
- 18) Castilla EE, Orioli IM, Lugarinho R, Dutra GP, Lopez-Camelo JS, Campana HE, et al. Monthly and seasonal variations in the frequency of congenital anomalies. Int J Epidemiol. 1990; 19(2):399-404.
- 19) Bound JP, Harvey PW, Francis BJ. Seasonal prevalence of major congenital malformations in the Fylde of Lancashire 1957-1981. J Epidemiol Community Health. 1989; 43(4):330-42.
- 20) Lary JM, Paulozzi LJ. Sex differences in the prevalence of human birth defects: a population-based study. Teratology. 2001; 64(5):237-51
- 21) Forrester MB, Merz RD. Prenatal diagnosis and elective termination of neural tube defects in Hawaii, 1986-1997. Fetal Diagn Ther. 2000; 15(3):146-51.
- 22) Whiteman D, Murphy M, Hey K, O'Donnell M, Goldacre M. Reproductive factors, subfertility, and risk of neural tube defects: a case-control study based on the Oxford Record Linkage Study Register. Am J Epidemiol. 2000; 152(9):823-8.
- 23) Riley MM, Halliday JL, Lumley JM. Congenital malformations in Victoria, Australia, 1983-95: an overview of infant characteristics. J Paediatr Child Health. 1998; 34(3):233-40
- 24) Rittler M, Liascovich R, Lopez-Camelo J, Castilla EE. Parental consanguinity in specific types of congenital anomalies. Am J Med Genet. 2001; 102(1):36-43.
- 25) Stoltenberg C, Magnus P, Lie RT, Daltveit AK, Irgens LM. Birth defects and parental consanguinity in Norway. Am J Epidemiol. 1997; 145(5):439-48.
- 26) Zhang J, Cai WW. Association of the common cold in the first trimester of pregnancy with birth defects. Pediatrics. 1993; 92(4):559-63.
- 27) Chavez GF, Cordero JF, Becerra JE. Leading major congenital malformations among minority groups in the United States, 1981-1986. MMWR CDC Surveill Summ. 1988; 37(3):17-24.
- 28) Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of ampicillin treatment during pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2001; 185(1):140-7.
- 29) Shaw GM, Lammer EJ, Zhu H, Baker MW, Neri E, Finnell RH. Maternal periconceptional vitamin use, genetic variation of infant reduced folate carrier (A80G), and risk of spina bifida. Am J Med Genet. 2002; 108(1):1-6.
- 30) U.S. Centers for Disease Control: Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects-1983-1991. MMWR 1991;40:513-516.