

نقص لوله عصبی در نوزادان زنده متولد شده: میزان بروز و عوامل موثر بر آن

چکیده

طاهره افتخار*

زینت قنبری

فدیه حق‌اللهی

گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات بهداشت باروری ولیعصر، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسئول: تهران، بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره)، بیمارستان ولیعصر(عج)، کدپستی: ۱۴۱۹۴، تلفن: ۶۶۹۳۹۳۳۰، email: eftekhhar35@yahoo.com

کلمات کلیدی: نقص مادرزادی لوله عصبی، کمبود اسید فولیک، اختلالات ژنتیکی.

مقدمه

اختلال لوله عصبی (NTD) بیماری شایع مادرزادی در نوزادان است که شامل بیماری‌های اسپینابیفیدا، آنسفالی و منگو میلو سل می‌باشد.^۱ NTD بر اساس وضعیت جنینی نمایان یا پنهان بودن بافت عصبی به دو نوع باز و بسته تقسیم می‌شود. نوع باز (Open-NTD) می‌تواند در هر قسمتی از سیستم اعصاب مرکزی ایجاد شود و همراه با نشت مایع مغزی نخاعی می‌باشد.^۱ این آنومالی مربوط به پروسه عصبی شدن اولیه بافت عصبی می‌باشد در نوع بسته مغز به ندرت درگیر است و اغلب مربوط به اختلال مرحله ثانویه است و بافت عصبی قابل مشاهده نیست و نقص به خوبی اپی تلیالیزه، شده و پوست روی آن را پوشانده است اگر چه ممکن است پوست دیسپلازیک باشد.^۱ آنومالی‌های مغزی در اختلالات لوله عصبی شامل آنسفالی، انسفالوسل (منگوسل، منگو میلو سل) و کرانیوراستتیزیس توتال درمال

سینوس مادرزادی می‌باشد و آنومالی‌های مربوط به نخاع شامل اسپینابیفیدا، میلومنگوسل و منگوسل، میلویشیزی، درمال سینوس مادرزادی، اختلالات لیپوماتو، اسپلیت کورد، لیپومیلومنگوسل، دیاستومیلیا و آژنری کودال می‌باشد.^۱ این اختلال ناشی از عوامل متعدد محیطی و ژنتیکی است که به دنبال اختلال در بسته شدن لوله عصبی در هفته سوم تا چهارم حاملگی رخ می‌دهد.^۲ اگر چه نوزادان آنانسفال در روز اول بعد از تولد فوت می‌کنند ولی در برخی موارد مثل اسپینابیفیدا نوزادان زنده مانده و دچار درجات متفاوتی از معلولیت مثل فلج اندام، بی‌اختیاری ادراری و مدفوع می‌شوند.^۲ انسیدانس NTD از سال ۱۹۷۰ تا ۱۹۸۹ ۵۰٪ کاهش یافته است و از ۱/۳ به ۰/۶ در هزار تولد زنده کاهش یافته است.^۳ در این مدت نسبت اسپینابیفیدا به آنسفالی افزایش یافته است و این میزان در نژاد سفید نسبت به سایر نژادها کاهش بیشتری داشته است. انواع NTD

اسیدفولیک مصرف نکرده‌اند خطر NTD را ۳/۳٪ افزایش می‌دهد. تجویز اسیدفولیک به این افراد این آنومالی را به شدت کاهش می‌دهد. در مطالعه دیگر با اضافه کردن اسیدفولیک به آرد اثر این ماده روی افراد چاق بررسی شده است.^۵ با وجود اینکه در افراد چاق به ازاء هر ۱۰kg افزایش وزن ریسک NTD ۱/۱٪ تا ۳/۱٪ افزایش می‌یابد، اضافه کردن اسید فولیک به آرد موجب کاهش ریسک حتی در افراد چاق به میزان افراد با BMI نرمال می‌شود.^۹ این معلولیت‌ها موجب هزینه‌های سنگین و ایجاد فشار روانی بر خانواده و جامعه گردد.

روش بررسی

در یک مطالعه مقطعی و صرفاً^{۱۰} توصیفی کلیه نوزادان مادران مراجعه کننده به بیمارستان‌های زنان وابسته به دانشگاه تهران در طی سال‌های ۸۲-۱۳۸۰ که در آن مراکز زایمان شده‌اند تحت بررسی قرار گرفتند و میزان فراوانی انواع NTD و فراوانی مصرف اسیدفولیک و عوامل خطرزای مادران نوزادان NTD بررسی شده است. جمع‌آوری اطلاعات از طریق پرسشنامه‌های که توسط انترن‌های بخش زنان تکمیل شده است، صورت گرفت. تشخیص NTD در نوزادان توسط پزشک متخصص اطفال انجام شده است و در ثبت اطلاعات مربوطه مادر و نوزاد ملاحظات اخلاقی رعایت شده است. از آزمون‌های آماری توصیفی جهت تجزیه و تحلیل اطلاعات استفاده گردید.

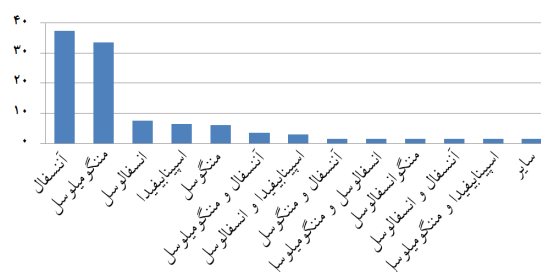
یافته‌ها

در این مطالعه از تعداد ۳۸۴۷۳ مورد زایمان ۱۴۳ نوزاد مبتلا به NTD شناسایی گردید. در کل میزان شیوع NTD ۳/۸ مورد در هزار تولد بوده است که بالاتر از استانداردهای جهانی می‌باشد. در مورد مصرف اسیدفولیک در این مادران هیچ موردی از مصرف اسیدفولیک توسط مادران قبل از حاملگی ذکر نشده است و فقط ۲۰٪ مادران یعنی ۲۸ نفر سابقه مصرف اسیدفولیک داشته‌اند که عمدتاً^{۱۱} بعد از قطع قاعدگی که در حدود هفته ۷-۶ حاملگی بوده است. شایع‌ترین انواع NTD در این نوزادان آنسفالی (۳۷/۸٪) منگومیلوسل (۳۲/۹٪) آنسفالوسل (۷/۷٪)، اسپنایبفیدا (۶٪) و منگوسل (۵/۶٪) بوده است. ۶۴/۶٪ مادران در رده سنی ۲۹-۲۰ سال، ۱۵/۴٪ در رده سنی ۳۴-۳۰ سال و ۱۲/۶٪ در رده سنی ۱۹-۱۵ سال بوده‌اند. ۴۳/۵٪ از مادران ۲۵-۲۰ BMI داشته‌اند. ۴۶/۲٪ مادران حاملگی اول و ۲۲/۴٪ حاملگی

تک گیر نیز در نوزادان دختر کاهش داشته است. بیشترین انسیدانس در قبیله اپالچیا کوه‌های شرقی ایالات متحده آمریکا به میزان یک در هزار تولد زنده می‌باشد. انسیدانس در غرب آمریکا بالاتر از شرق آن است.^۳ در بریتانیا نیز میزان NTD بالا بوده و در ژاپن کم است. در اروپا پایین‌ترین میزان در میلان و بالاترین در ایرلند می‌باشد.^۳ میزان شیوع در چین ۳/۷ در هزار تولد زنده گزارش شده است.^۴ در هند و شرق مدیترانه میزان انسیدانس NTD بالاست. در سفیدپوستان شرق میزان آنسفالی بیشتر از اسپنایبفیدا گزارش شده است.^{۳،۴} در آنسفالی و مواردی که قسمت فوقانی تنوریال مغز و ساقه مغز خوب تمایز نیافته و رشد نکرده است، میزان بقا برای نوزاد بین چند ساعت تا حداکثر دو روز می‌باشد. در سایر موارد بر اساس میزان اختلال NTD ممکن است در اوایل روزهای تولد فوت کند و یا یک طول عمر نرمال داشته باشند.^۱ موارد منگومیلوسل بقای بالایی دارند و میزان فراوانی آن یک در ۱۲۰۰ تا یک در ۱۴۰۰ در تولد می‌باشد.^۳ در آمریکا ۶۰۰۰ تا ۱۱۰۰۰ نوزاد مبتلا در سال متولد می‌شوند. پارالزی اختلال در کنترل ادرار و مدفوع و هیدروسفالی شایع‌ترین مشکلات همراه کلینیکی می‌باشند.^۲ کند ذهنی شدید در ۱۵-۱۰٪ موارد دیده می‌شود. ۱۵-۱۰٪ قبل از سن مدرسه می‌میرند ولی اغلب تا بزرگسالی زنده می‌مانند. ۵۰٪ هوش نرمال دارند.^۵ این بیماری در سفید پوستان بیشتر از سیاهان دیده می‌شود. مطالعات وسیعی که در مورد اثر اسید فولیک انجام شده است نشان داده است که مصرف روزانه ۴۰۰ میکروگرم اسیدفولیک کمی قبل از حاملگی تا سه ماه بعد توانسته است میزان فراوانی NTD را تا ۷۲٪ کاهش دهد.^۶ یک مطالعه مولتی سنتریک^۱ در آمریکا ۶۰٪ کاهش در وقوع NTD را در زنانی که اسید فولیک مصرف کرده‌اند، گزارش کرده است. موسسه GALLUP در یک مطالعه بزرگ^۷ در سال ۱۹۹۵ مصرف روزانه اسیدفولیک را در زنان ۱۸ تا ۴۵ سال توصیه می‌نماید. در دهه اخیر مصرف قبل از حاملگی اسیدفولیک نشان داده است که می‌تواند باعث کاهش عود و ایجاد NTD بشود. مطالعات زیادی روی تاثیر عوامل ژنتیک در بیمار NTD انجام شده است. ژن‌های مختلفی که می‌تواند روی راه‌های متابولیسم اسیدفولیک تاثیر گذارد، شناخته شده است. بیشترین مطالعات روی موتاسیون C622T در ژن MTHFR^۸ انجام شده است. در یک مطالعه دیگر در چین^۵ یک ژن به نام RFC1 شناخته شده است. وجود این ژن باعث افزایش ریسک NTD می‌شود. وجود این ژن در مادرانی که

جدول-۱: فراوانی NTD در طی سه سال

سال بررسی	فراوانی زایمان	فراوانی NTD	شیوع (در هزار مورد)
۱۳۸۰	۱۳۸۹۵	۳۵	۲/۵
۱۳۸۱	۱۲۶۷۸	۴۰	۳/۲
۱۳۸۲	۱۱۹۰۰	۶۸	۵/۷



نمودار-۱: فراوانی نسبی انواع NTD

دوم بوده‌اند. فقط ۸/۳٪ سابقه نازایی داشته‌اند. ۵۱/۷٪ زایمان‌ها به صورت طبیعی و ۴۸/۳٪ موارد به صورت سزارین بوده است. در ۲۸٪ موارد تولدها در فصل زمستان بوده است. از ۱۴۳ نوزاد NTD ۱۲ نفر دچار آنومالی‌هایی چون سندرم دندی واکر، دررفتگی مادرزادی مفصل هانش، ناهنجاری قفسه سینه گاستریشیزی و امفالوسل و کام شکری بوده‌اند. شایع‌ترین آنومالی‌ها همراه NTD کلاب فوت و هیدروسفالی بود. در مادران این نوزادان ۹/۱۱٪ سابقه دیابت، فشارخون، سابقه اپی‌لپسی و بیماری عصبی روانی داشته‌اند و ۹/۸٪ مادران تحت درمان با داروهای آنتی اپی‌لپتیک (مانند هالوپریدول و کاربامازپین) و داروهای آنتاگونیست اسید فولیک مثل سولفاسالازین-پریمیدون تریمتوپرین بوده‌اند. یک نفر از مادران بیماری قلب و دو نفر بیماری کلاژنواسکولار داشتند. ۵/۶٪ در حاملگی دچار پراکالمپسی شدند. ۹/۱٪ در حین حاملگی دچار بیماری ویروسی، انفلونزا، سرخچه و آبله مرغان و ۱۳ مورد UTI گزارش شده است. عوامل خطرزا NTD فقط در ۵/۶٪ بیماران گزارش شده است. ۹۵٪ از بیماران سابقه‌ای از تولد نوزادان مبتلا به NTD در زایمان‌های قبلی و همچنین سابقه فامیلی نداشته‌اند. روی هم رفته در ۸۰٪ مادران ریسک فاکتوری برای NTD در نوزادان وجود نداشته است.

بحث

NTD یک بیماری چند عاملی است دومین اختلال شایع بعد از بیماری قلبی مادرزادی در متولدین زنده می‌باشد.^۱ در این میان آنسفال و اسپینا بیفیدا شایع‌ترین فرم آن است.^۱ وضعیت اجتماعی

اقتصادی پایین، چاقی، سوء تغذیه، سابقه فامیلی، تراژون‌ها داروهای آنتی اپی‌لپتیک و آنتاگونیست‌های اسید فولیک و عوامل محیطی و ژنتیکی تواما باعث ایجاد این اختلال می‌شود. عدم بسته شدن لوله عصبی در هفته چهارم آمبریونز باعث معلولیت‌های شدید می‌شود.^۳ در این مطالعه از ۳۸۴۷۳ مورد زایمان ۱۴۳ نوزاد مبتلا به NTD زنده متولد شده است که نسبت به سایر مطالعات بالاست می‌تواند ناشی از ارجاع بیشتر آنها به مراکز آموزشی و یا عدم مصرف اسید فولیک یا عوامل ژنتیک و غیره باشد. فراوانی مبتلایان به NTD از تعداد ۷/۵ مورد در ده هزار نوزاد زنده به تدریج کاهش یافته و در سال ۱۹۸۹ به ۱/۶ در ده هزار تولد رسید.^۷ مطالعه دیگر، در انگلستان نشان داد که با مصرف دوز بالای اسید فولیک میزان فراوانی NTD ۷۲٪ کاهش یافت.^۵ از ۹ مطالعه که از سال ۱۹۸۱ تا ۱۹۹۲ انجام شده است هشت مطالعه ۷۰-۵۰٪ کاهش فراوانی NTD با مصرف اسید فولیک را گزارش کرده است.^۵ یک بررسی در آمریکا نشان داد که نیمی از حاملگی‌ها بدون برنامه بوده و با اضافه کردن ۴۰۰ μg اسید فولیک سنتتیک به رژیم غذایی زنان در سن باروری ۷۰٪ کاهش در بروز NTD دیده شد و انسیدانس NTD از دو به ۰/۶ در هزار تولد رسید.^{۱۰} مکانیسم بیومدیكال اسید فولیک در کاهش NTD هنوز شناخته نشده است. به هر حال هرگونه اختلال در متابولیسم اسید فولیک چه به صورت مصرف داروهای آنتاگونیست اسید فولیک یا اختلالات ژنتیکی که منجر به اختلال در متابولیسم اسید فولیک می‌شود می‌تواند میزان فراوانی NTD را افزایش دهد. مصرف داروهای آنتاگونیست اسید فولیک مثل کاربامازین و الپورویک اسید، فنی توئین و فنوباریتال (اپی‌لپتیک‌ها) در پریمیدون و سولفاستامین، تریمتوپرین باعث افزایش NTD می‌شوند مصرف برخی این داروها شانس NTD را چهار برابر افزایش می‌دهد^۳ که در مطالعه حاضر ۹/۸٪ مادران سه ماهه اول تحت درمان این داروها بوده‌اند و تحت هیچ‌گونه مشاوره‌ای قبل از بارداری قرار نداشته‌اند. در یک مطالعه در آمریکا در بین زنانی شمالی که تا سن ۲۰ هفتگی حاملگی اسید فولیک مصرف نکرده بودند میزان فراوانی NTD ۴/۸ در هزار تولد بوده است و در منطقه جنوب در بین همین گروه زنان میزان NTD یک در هزار تولد بوده است و در کسانی که اسید فولیک مصرف کرده‌اند این میزان به یک و در جنوب به ۰/۶ در هزار تولد رسید که نشان‌دهنده اثر قوی اسید فولیک در کاهش NTD حتی در حضور فاکتورهای ژنتیک یا رژیم غذایی

موارد عدم مصرف اسیدفولیک ۳/۳۰٪ افزایش داده است، در صورت مصرف اسیدفولیک این میزان به شدت کاهش یافته است.^۴ در مطالعه انجام شده در بریتانیا ۱۹۸۸^۴ مصرف غذاهای با میزان بالای اسیدفولیک میزان شیوع NTD را کاهش نداده است بلکه مصرف اسیدفولیک به میزان ۴۰۰ میکروگرم روزانه به صورت مکمل در تمام طول دوران باروری به عنوان عامل موثر کاهش NTD پیشنهاد شده است.^۷ شایع ترین فرم آنومالی های NTD در این مطالعه آنسفالی بوده است. منگومیولوسل با ۳۲/۹٪ دومین آنومالی شایع بوده است در صورتی که در مطالعات انجام شده در آمریکا، اروپا و چین آنومالی شایع که تقریباً با شیوعی برابر آنسفالی و اسپاینایفیدا است.^۳ شیوع آنومالی در مادران با سن ۲۹-۲۰ سال (۶۴/۴) نشان دهنده جوان بودن جمعیت کشور است و آنومالی های همراه در این مطالعه سندرم دندی واکر و دررفتگی مادر زادی مفصل هانش (۱۳٪) است. همراهی هیدروسفالی و کلاب فوت با NTD زیاد دیده شده است. روی هم رفته در ۸۰٪ مادران مورد مطالعه ریسک فاکتور محیطی برای NTD یافت نشد. ژن های موتاسیون یافته نیز می تواند عامل این آنومالی ها باشد. جهت کاهش NTD اطلاع رسانی وسیع توسط رسانه ها و گسترش مراکز بهداشتی برای آموزش و مشاوره قبل از ازدواج و بارداری. مصرف ۴۰۰ μg اسید فولیک روزانه در تمام سنین باروری و استفاده از روش های بیماریابی در تشخیص زودرس و ختم بارداری توصیه می شود. در مادران پرخطر اندازه گیری آلفافتوپروتئین سرم، سونوگرافی و اندازه گیری استیل کولین استراز مایع آمنیوتیک توصیه می شود. مشاوره آموزش جهت آماده نمودن مادران با سابقه زایمان NTD میزان شیوع این عارضه را تا حد زیادی خواهد کاست.^{۱۱،۱۲}

می باشد^۸ با توجه به اینکه کشور ما در منطقه ای است که از نظر میزان شیوع NTD نسبتاً بالاست، انجام آموزش های منظم و جدی قبل از بارداری و مصرف اسیدفولیک می تواند تا ۸۰٪ NTD را کاهش دهد. در آمریکا، کانادا و شیلی برای کاهش NTD اقدام به اضافه کردن اسیدفولیک به آرد مصرفی یا غلات نموده اند.^{۱۰،۱۱} این افزایش میزان فولات گلوبول های قرمز را بالا برده است و باعث بهبود وضعیت خونی افراد شده است. با اضافه کردن ۲/۲mg به ۱kg آرد به طور متوسط معادل ۱۰۰ μg اسیدفولیک به رژیم غذایی روزانه اضافه شده است. این میزان شیوع NTD را فقط ۲۰٪ کاهش داده است به همین جهت در آمریکا میزان اسیدفولیک را دو برابر نموده و میزان دریافت را به ۲۰۰ μg اسیدفولیک رسانیده است.^{۱۰،۱۱} برای ایجاد حداکثر اثر پیشگیری اسید فولیک از NTD باید از قبل از حاملگی روزانه ۴۰۰ μg اسیدفولیک به صورت سنتتیک مصرف شود.^۱ بر اساس مطالعه اکلاهاما ۷۰٪ کاهش در میزان NTD با تجویز ویتامین قبل از حاملگی گزارش شده است که این افراد ۱۵٪ از طریق توصیه و ۴۴٪ از طریق روزنامه و ۲۱٪ از طریق رادیو و تلویزیون و فقط ۱۷٪ به توصیه پزشکان اسید فولیک را قبل از حاملگی شروع کردند.^۱ در این مطالعه از ۱۴۳ نوزاد NTD تقریباً هیچکدام سابقه مصرف اسیدفولیک را در مرحله قبل از حاملگی نداشتند و ۲۸ مورد اسیدفولیک را بعد از تأخیر قاعدگی و حدوداً در هفته ۸-۷ حاملگی شروع کردند. مطالعات، گروه هایی از ژن های موتاسیون یافته موثر در متابولیسم اسید فولیک را شناسایی کردند. از طرفی عوامل محیطی مثل تب، بیماری های ویرال، مصرف برخی داروهای تراتوژن، چاقی هم جزء ریسک فاکتورهای شناخته شده برای NTD می باشند یا وجود ژن RFC1 که ریسک NTD را در

References

- Jaiio G, Tibor B. Neural tube defect. E-medicin specialties neurology. 2005; Available from: [http://www.emedicin.com].
- Volcik KA, Northrup H. Spina bifida and other neural tube defects. *Current Problems in Pediatrics* 2000; 30: 313-32.
- Hernández-Díaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Neural tube defects in relation to use of folic acid antagonists during pregnancy. *Pediatr Phys Ther* 2001; 13: 215.
- Pei L, Zhu H, Ren A, Li Z, Hao L, Finnell RH, et al. Reduced folate carrier gene is a risk factor for neural tube defects in a Chinese population. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2005; 73: 430-3.
- Mira J. Folic acid in NTD medical journal. 1996; Available from: [http://www.health.state.ok.us/program/hpromo/medj/nrdef96.html].
- Hertrampf E, Cortes F, Erickson JD, Cayazzo M, Freire W, Bailey LB. Consumption of folic acid-fortified bread improves folate status in women of reproductive age in Chile. *J Nutr* 2003; 133: 3166-9.
- Bailey LB, Rampersaud GC, Kauwell GP. Folic acid supplements and fortification affect the risk for neural tube defects, vascular disease and cancer: evolving science. *J Nutr* 2003; 133: 1961-68.
- Green N. Folic acid supplementation and prevention of birth defects. The American Society for Nutritional Sciences. *J Nutr* 132: 2356-60.
- Ray JG, Wyatt PR, Vermeulen MJ, Meier C, Cole DE. Greater maternal weight and the ongoing risk of neural tube defects after folic acid flour fortification. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 261-5.
- Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285: 2981-6.
- Toriello HV. Professional Practice and Guidelines Committee, American College of Medical Genetics. Folic acid and neural tube defects. *Genet Med* 2005; 7: 283-4.
- Henricks k, et al. Neural tube defect surveillance and folic acid intervention. *JAMA* 2000; 283: 2928-30.

Neural tube defect in alive neonates: incidence rate and predisposing factors

Eftekhar T.*
Ghanbari Z.
Haghollahi F.

Department of Gynecology, Vali-e-Asr Reproductive Health Research Center, Tehran University of Medical Sciences

Abstract

Background: Neural Tube Defect (NTD) characterized by failure of neural tube to close properly be the second most common born defect after congenital heart disease. The most prevalent forms of NTD are Anencephaly and Spinal-bifida. Many factors are involved in this anomaly. New researches suggest environmental factors like radiation, hyperthermia, Vitamin A and acid folic deficiency, anti epileptic drug like Carbamazepine, Phenobarbital, phenytoin, Folic acid antagonist like Sulfasalazine, Triamethrine and systemic disease like diabet mellitus, obesity, genetic factors, the most schance 40 to 70 percentages.

Methods: In this survey cross sectional study was conducted in five hospitals depend to Tehran university during three years. Study subject identified through review of admission and discharge at major hospital through regular contact with newborn nurseries and birth hospital.

Results: In 38473 reported cases, 143 cases have neural tube defect. Among NTD cases, 11.9% of mothers had medical diseases in their previous history such as diabetes mellitus, epilepsy-psychiatric, and disorder-heart diseases. In this study group, 5.6% have preclampsia during pregnancy period. The most common NTD anomaly in this study was anencephaly and meningomyelocele that was different from studies in literature.

Conclusion: NTD result from failure of neural tube close threats fetus health up to 28 days after conception. When is often prior to the recognition of pregnancy since many pregnancy are unplanned NTD prevention is best achieve by adequate daily folic acid intake thought of reproductive ages .educational effort to promote daily intake of folic acid supplemental by women of reproductive age and NTD risk factor should be done. Early diagnostic procedure for high risk pregnancy advised.

Keywords: Neurl tube defect, anencephaly, folic acid defieciency.

* Corresponding author: Vali-e-Asr Hospital , Imam Khomainsi Hospital, Keshavarz Blvd., Tehran, 14194, IRAN
Tel: +98-21-66939320
email: eftekhar35@yahoo.com