

مقاله پژوهشی

## بررسی میزان نقایص لوله عصبی و فاکتورهای موثر در بروز آن در زمان لقاح در زنان باردار

مریم کشاورز\*، دکتر غلامرضا بابائی\*\*، ملیحه جوانمرد\*\*\*

### چکیده

**مقدمه و هدف:** نقایص لوله عصبی (NTD) پس از نقایص قلبی شایع ترین ناهنجاری های مادرزادی و انسیدانس آن ۲-۱/۴ در هر ۱۰۰۰ تولد زنده است. این نقایص ناشی از اختلال در بسته شدن لوله عصبی در هفته سوم و چهارم زندگی جنینی است. شناسایی و آموزش پیشگیری از عوامل خطر را اهمیت زیادی داشته و از بسیاری از مشکلات عاطفی مادر و تحمیل هزینه های ارزی کشور پیشگیری می نماید.

**روش کار:** در این مطالعه از میان کلیه مادران مراجعه کننده به زایشگاه فاطمیه شاهرود از اول فروردین ۱۳۷۷ تا پایان شهریور ۱۳۸۱ تعداد ۱۰۰ نفر از مادرانیکه نوزاد سالم بدنیا آورده بودند به صورت نمونه گیری تصادفی سیستماتیک بعنوان گروه شاهد انتخاب و از نظر بعضی از مشخصات و فاکتورهای موثر در بروز نقایص لوله عصبی با گروه مادرانیکه در مدت ۴/۵ سال اخیر نوزاد و یا جنین با نقص لوله عصبی بدنیا آورده بودند (گروه مورد) مقایسه شدند.

**یافته ها:** در مدت ۴/۵ سال، از تعداد ۱۴۵۸۸ مورد زایمان در مراجعین به زایشگاه فاطمیه شاهرود تعداد ۵۵ مورد (۳/۷) در ۱۰۰۰ (تولد) نقص لوله عصبی جنین و یا نوزاد مشخص شد. نتایج حاصل از انجام تست کای دو نشان داد که در گروه مادران با نوزاد و یا جنین با نقص لوله عصبی، بروز تب شدید در حوالی زمان لقاح و در اوایل بارداری (OR=۰/۰۵ CI=0/006 -۰/۴۴)، هیدرآمنیوس (P<۰/۰۰۱ و OR=۰/۰۴۵ CI=0/00۵ -۰/۳) در طرفی بین دوگروه تفاوت آماری معنی داری در مصرف مکمل اسید فولیک مشاهده نشد و هر دو گروه مکمل اسید فولیک را از ماه سوم بارداری به بعد مصرف می کردند.

**نتیجه گیری:** نظر به اینکه تکامل لوله عصبی در شروع هفته سوم بارداری و قبل از آگاهی زنان از بارداریشان اتفاق می افتد، و با توجه به طبیعت پر خرج نقایص لوله عصبی تجویز اسید فولیک به میزان توصیه شده (روزانه ۴۰۰ میکروگرم) توسط مرکز کنترل بیماریها (CDC) و انجمن زنان و مامائی امریکا (ACOG) در کلیه زنانی که در سنین باروری (۴۵-۱۵ سال) هستند و به مراکز بهداشتی درمانی مراجعه می کنند پیشنهاد می شود، از طرفی توجه به بروز تب در حوالی تخمک گذاری به عنوان یکی از فاکتورهای موثر در بروز نواقص لوله عصبی اهمیت داشته و در کاهش میزان نواقص لوله عصبی موثر خواهد بود.

**کلیدواژه ها:** نواقص لوله عصبی / فاکتور های موثر

\* عضو هیئت علمی دانشکده علوم پزشکی شاهرود

\*\* دانشیار و عضو هیئت علمی دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

\*\*\* کارشناس ارشد آمار ....

## مقدمه

سیستم عصبی مرکزی (CNS<sup>۱</sup>) اولین سیستمی است که در دوران جنینی تکامل می یابد (۱) و نقایص لوله عصبی (NTD<sup>۲</sup>) شایعترین نقص سیستم عصبی مرکزی هستند. این نقایص ناشی از اشکال در بسته شدن لوله عصبی بین هفته سوم و چهارم تکامل جنینی (۲ و ۳) و از علل مرده زائی، مرگ و میر نوزادان و معلولیت‌های شدید مادام العمر هستند (۴ و ۵). نقص لوله عصبی پس از نقایص قلبی شایعترین ناهنجاری مادرزادی و انسیدانس آن ۲-۱/۴ در ۱۰۰۰ تولد زنده است (۶). اگر چه علت دقیق نقایص لوله عصبی مشخص نیست اما در زمان لقاح فاکتورهائی مانند دریافت اشعه، دارو، سوء تغذیه، عوامل شیمیائی و ژنتیکی در تکامل سیستم عصبی مرکزی و بروز نقص لوله عصبی موثر می باشند (۲). ارزش مالی یا هزینه های پزشکی و آموزشی برای افراد با نقص لوله عصبی بسیار بالاست. درمان مشکلات ارتوپدیک، عفونتهای عود کننده دستگاه ادراری، انسداد و یا عفونت شنتها در این افراد نیاز به بستری شدنهای متوالی است، هم چنین تهیه صندلیهای چرخ دار و تعدیل و جایگزین کردن این وسایل همزمان با رشد کودک به صرف هزینه زیادی نیاز است متوسط هزینه برای بچه های با نقص اسپینایفیدی شدید ۱/۰۰۰/۰۰۰ دلار بر آورد شده است (۵). با توجه به اینکه شناسائی و آموزش پیشگیری از عوامل خطر بروز نقایص لوله عصبی می تواند بسیاری از مشکلات عاطفی خانواده ها و هزینه های ارزی کشور را کاهش دهد (۶)، مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان فراوانی نقایص لوله عصبی و بررسی فاکتورهای موثر در زمان لقاح در زنان باردار مراجعه کننده به زایشگاه فاطمیه شهر شاهرود انجام شد.

## روش کار

از ابتدای فروردین ۱۳۷۷ تا پایان شهریور ماه ۱۳۸۱ از تعداد ۱۴۵۸۸ مورد زایمان در مراجعین به زایشگاه فاطمیه شاهرود تعداد ۵۵ نفر نوزاد و یا جنین با نقص لوله عصبی به عنوان گروه مورد شناسائی شد. کلیه موارد نقص

ساختمانی یا تکاملی از ناحیه سر تا انتهای ستون فقرات جنین یا نوزاد، به عنوان نقص لوله عصبی در نظر گرفته شد. در گروه سالم نمونه گیری به صورت نمونه گیری تصادفی سیستماتیک انجام شد، بدین ترتیب که اسامی تعداد ۱۰۰ نفر از زنانی که جنین یا نوزاد سالمی را در مدت ۴/۵ سال اخیر بدنیا آورده بودند به طور تصادفی از دفاتر زایمانی انتخاب شد. در هر دو گروه پرسشنامه به صورت مصاحبه حضوری و استفاده از پرونده های پزشکی پر شد. با توجه به کافی نبودن اطلاعات پرونده های موجود در بیمارستان، در هر دو گروه مورد و شاهد پس از یافتن اسامی و آدرس افراد از دفاتر اتاق زایمان، با مراجعه به مراکز بهداشتی درمانی (شهری و روستائی) محل سکونتشان و حضورشان در مراکز و یا با مراجعه به منازلشان و اطمینان دادن به محرمانه بودن اطلاعات، پرسشنامه به صورت مصاحبه حضوری با تعداد ۴۳ نفر تکمیل گردید. سوالات مربوط به سن، تعداد حاملگی، تعداد زایمان، سقط و تعداد بچه زنده در زمان حاملگی مورد نظری که منجر به تولد نوزاد با نقص لوله عصبی و یا نوزاد سالم شده بود، هم چنین فاکتورهائی خطری که می توانست در بروز نقص لوله عصبی موثر باشند در پرسشنامه منظور گردید. مصرف داروهایی که متابولیسم اسید فولیک را در بدن مختل می کند از جمله فنو باربیتال، فنی تونین، متوتروکسات و دی فنیل هیدانتوئین، تری متو پریم (۷) در نظر گرفته شد. با توجه به اینکه نقش تراژون بودن افزایش درجه حرارت بدن در حیوانات ثابت شده، فاکتورهائی از جمله انجام ورزشهای سخت و شدید بطوریکه بتواند در مدت زمانی ایجاد گرما زدگی یا افزایش درجه حرارت بدن کند، عادت به دوش گرفتن با آب داغ، عادت به انجام سونا، بروز تب و گرمزدگی، هم چنین تاثیر فصل در زمان لقاح مورد بررسی قرار گرفت. تعیین زمان شروع مصرف مکمل اسید فولیک با پرسش از واحدهای مورد پژوهش، هم چنین کنترل زمان ثبت شروع مکمل در پرونده های کنترل بارداری موجود در مراکز بهداشتی درمانی انجام شد. با توجه به تغییر مکان محل سکونت

1 - Central nervous system

2-Neural tube defect

معنی داری نداشت (جدول ۱) .

نتایج حاصل از انجام تست کای دو نشان داد که مصرف دارو هائی که متابولیسم اسید فولیک را مختل می کند، نسبت فامیلی با همسر، انجام ورزشهای سخت و شدید، عادت به دوش گرفتن با آب داغ، گرمزدگی بلافاصله قبل و در ماه اول بارداری، تماس با مواد شیمیائی و پاک کننده های قوی، ابتلای به دیابت آشکار، مصرف اسید فولیک در سه ماهه اول بارداری و نقص لوله عصبی در حاملگی قبلی بین دو گروه تفاوت آماری معنی داری نداشت. هیچ یک از واحدهای مورد پژوهش اسید فولیک را قبل از بارداری مصرف نمی کردند. در هیچیک از نمونه های دو گروه موردی از مصرف الکل ، سیگار ، استفاده از سونا و دریافت اشعه وجود نداشت. بروز تب در حوالی زمان لقاح و یا در ماه اول بارداری هم چنین بروز هیدرآمنیوس ( $P < 0.001$ ) در بارداری در گروه مورد ( با نقص لوله عصبی) بیشتر بود. ۷ نفر (۱۶/۳٪) از گروه مورد، تب در حوالی زمان لقاح و یا در ماه اول بارداری را ذکر نمودند (جدول ۲). دو گروه از نظر میزان تحصیلات و محل سکونت ( شهر و روستا) تفاوتی نداشتند. عدم تاثیر فصل گرما در زمان لقاح در بروز آنومالیهای لوله عصبی در نمودار شماره ۱ مشخص شده است.

#### جدول ۱: مقایسه مشخصات در دو گروه مادران با جنین یا نوزاد با و بدون نقص لوله عصبی

P-value	گروه کنترل ( بدون نقص لوله عصبی)	گروه مورد xx ( با نقص لوله عصبی)	گروه فاکتور
* NS	۲۶ ± ۵/۹	۲۶/۶ ± ۵/۷	سن ( سال)
* NS	۲/۲ ± ۱/۴	۲/۵ ± ۱/۴	تعداد حاملگی
* NS	۱ ± ۱/۲	۱/۲ ± ۱/۴	تعداد زایمان
* NS	۰/۲ ± ۰/۵	۰/۲ ± ۰/۵	سقط
* NS	۱ ± ۱/۲	۰/۷ ± ۱	تعداد بچه زنده

\* No Significant

xx از مجموع ۵۵ نفر با تعداد ۴۳ نفر مصاحبه کامل انجام گرفت.

تعدادی از واحدهای مورد مطالعه و مهاجرت آنها از شهر شاهرود در مجموع با تعداد ۴۳ نفر در گروه مورد مصاحبه و اطلاعات جمع آوری شده از هر دو گروه مورد و شاهد با استفاده از برنامه آماری SPSS و آزمون آماری کای دو، فیشر و تی تست انجام شد. تست Sample KS جهت بررسی نرمالیتی متغیرهای کمی استفاده شد. در موارد نرمال نبودن متغیرها، با استفاده از Mann- U Test و Whitney- مقایسه انجام و P-Value کمتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

#### نتایج

در مدت ۴/۵ سال از تعداد ۱۴۵۸۸ مورد زایمان در مراجعین به زایشگاه فاطمیه شاهرود، تعداد ۵۵ مورد (۳/۷٪ در ۱۰۰۰ تولد) نقص لوله عصبی جنین و یا نوزاد مشخص شد. بیشترین میزان آنومالی به ترتیب آنانسفالی<sup>۱</sup> و اسپینا بیفیدا<sup>۲</sup> و کمترین میزان مننگوسل<sup>۳</sup> بود. از تعداد ۵۵ مورد نوزاد و یا جنین با نقص لوله عصبی، میزان آنانسفالی (۱۸٪) (۳۲/۷٪) (۱۸ مورد)، اسپینابیفید (۳۲/۷٪) (۱۸ مورد)، هیدروسفالی<sup>۴</sup> (۲۰٪) (۱۱ مورد)، مننگومیوسل<sup>۵</sup> (۹/۱٪) (۵ مورد)، میکروسفالی<sup>۶</sup> (۳/۷٪) (۲ مورد) و مننگوسل (۱/۸٪) (۱ مورد) بود. میانگین سن ، تعداد حاملگی ، تعداد زایمان، سقط و تعداد بچه زنده بین دو گروه تفاوت آماری

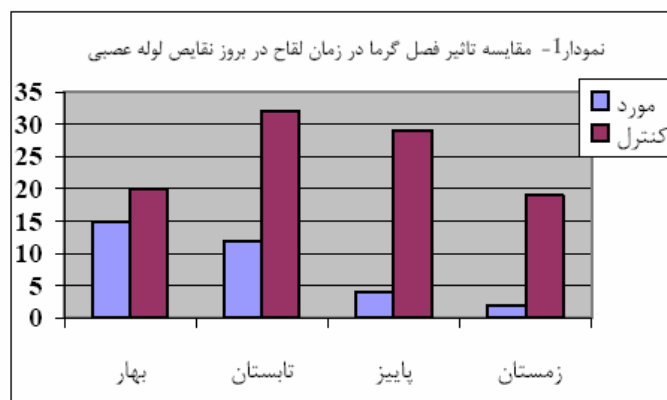
1 -Anencephaly  
2 -Spina bifida  
3 -Meningocele  
4 - Hydrocephaly  
5 -Meningomyelocele  
6 -Microcephaly

جدول ۲: مقایسه فاکتورهای مؤثر در دو گروه با و بدون نقص لوله عصبی در جنین و یای نوزاد

P-Value	†CI	*OR	گروه کنترل (بدون نقص لوله عصبی)	گروه مورد (با نقص لوله عصبی)	فاکتور های موثر مطالعه شده
P<.۰۰۱	(۰/۰۰۶-۰/۴۴)	۰/۰۵	۱(۰/۱)	۷(۰/۱۶/۳)	تب در زمان لقاح و در ماه اول بارداری
P<.۰۰۱	(۰/۰۰۵-۰/۰۳)	۰/۰۴۵	۱(۰/۱)	۹(۰/۲۰/۹)	هیدر آمنیوس در بارداری
‡NS	(۰/۹۸-۱/۰۷)	۱/۰۲	۰(۰/۰)	۱(۰/۲/۳)	مصرف دارو در بارداری
‡NS	(۰/۹۸-۱/۰۷)	۱/۰۲	۱(۰/۰)	۱(۰/۲/۳)	دریافت اشعه
‡NS	(۰/۰۷-۹/۷)	۰/۹	۲(۰/۲)	۱(۰/۲/۳)	انجام ورزشهای سخت و شدید
‡NS	(۰/۳-۳/۶)	۱	۱۰(۰/۱۰)	۴(۰/۹/۳)	عادت به دوش گرفتن با آب داغ
‡NS	(۰/۰۸-۲/۲)	۰/۴	۳(۰/۳)	۳(۰/۷)	گرمزدگی بلافاصله قبل و ماه اول بارداری
‡NS	(۰/۲-۵/۸)	۱	۵(۰/۵)	۲(۰/۴/۷)	تماس مداوم با مواد شیمیائی و پاک کننده قوی
‡NS	(۰/۹۵-۱)	۰/۹۹	۲(۰/۲)	۰(۰/۰)	ابتلای به دیابت آشکار
‡NS	(۰/۴-۱/۵)	۰/۷	۳۵(۰/۳۵)	۱۸(۰/۴۱/۹)	نسبت فامیلی با همسر
‡NS	(۰/۹-۴/۶)	۲	۳۸(۰/۳۸)	۱۰(۰/۲۳/۳)	مصرف اسید فولیک در سه ماهه اول بارداری

‡در مجموع با تعداد ۴۳ نفر مصاحبه شد

\*Odds ratio; † Confidence interval; ‡ No Significant



## بحث

نواقص لوله عصبی در امریکا تقریباً ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ بارداری (۶) و تقریباً ۴۰۰۰ مورد حاملگی در طی یکسال گزارش شده است (۸ و ۹)، شیوع نواقص لوله عصبی در کانادا ۸/۰ در هر ۱۰۰۰ تولد (۱۰) و در بعضی از مناطق چین در حدود ۷ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد زنده، تقریباً ۱۰ برابر میزان این نقص در کشورهای غربی گزارش شده است (۱۱) نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان داد که میزان نقایص لوله عصبی در شاهرود (۳/۷ در ۱۰۰۰ تولد) تقریباً ۲ برابر متوسط میزان اعلام شده در کتابهای مرجع (۲ - ۱/۴) در هر ۱۰۰۰ تولد زنده می باشد. در مطالعه ای توصیفی که دکتر کتایچی و همکارانش در مدت یکسال انجام دادند، با بررسی تعداد کل ۲۳۱۶۰ زایمان در دو بیمارستان میرزا کوچک خان و اکبر آبادی، میزان شیوع ناهنجاری دستگاه عصبی را ۴/۷ در هر ۱۰۰۰ تولد زنده و مرده گزارش کردند (۱۲). اگر چه علت نقایص لوله عصبی نامشخص است، اما به نظر می رسد که عوامل ژنتیکی و محیطی از جمله مصرف دارو، الکل، افزایش درجه حرارت بدن در بیماریهای تب دار، دریافت اشعه و کمبود اسید فولیک در بروز آن دخالت داشته باشد (۳).

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که بروز تب شدید در ابتدای بارداری در بروز نقایص لوله عصبی موثر بوده است. نقش ترانوتوزینستی افزایش درجه حرارت در حیوانات ثابت شده، اما بررسی بر روی نقش افزایش درجه حرارت بدن در بروز آنومالی نوزادان ادامه دارد (۱۳). در مطالعه ما اکثریت افراد از علت تب خود آگاهی نداشتند. با توجه به امکان تاثیر تب و ابتلای به بیماریهای عفونی در بروز نواقص لوله عصبی، در صورت بروز تب، پیشگیری از بارداری در حوالی زمان تخمک گذاری توصیه می شود. از طرفی هر چند هیچ یک از واحدهای مورد مطالعه ما سابقه دریافت اشعه را در حوالی زمان لقاح ذکر نمی کردند، اما طی سالهای اخیر نقش دریافت اشعه در حوالی زمان لقاح به عنوان یکی از فاکتورهای موثر در بروز نواقص لوله عصبی مورد بحث قرار گرفته است (۲).

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داد که دریافت مقدار کافی اسید فولیک قبل و در ابتدای بارداری، ۵۰ تا ۷۰ درصد از موارد نقایص لوله عصبی را کاهش می دهد (۸ و ۱۳ و ۱۴ و ۱۵)، هم چنین بر طبق گزارش مجمع تحقیقات پزشکی، دریافت روزانه اسید فولیک به شکل قرص، به میزان ۷۲ درصد از بروز آنانسفالی و اسپینا بیفیدا پیشگیری می نماید (۱۶). در سال ۱۹۹۲، سرویس بهداشت عمومی ایالات متحده امریکا (USPHS) <sup>۱</sup> ضرورت استفاده روزانه ۴۰۰ میکروگرم اسید فولیک در زنان در سنین باروری (۴۵-۱۵ سال) را تاکید نمود (۶ و ۱۷ و ۱۸). در این مطالعه در هر دو گروه قبل از بارداری، موردی از مصرف اسید فولیک مشاهده نشد و اکثریت مادران در هر دو گروه مورد و شاهد قرص اسید فولیک را از ماه سوم بارداری به بعد مصرف می کردند. تکامل لوله عصبی در شروع بارداری ( هفته ۴ - ۳ پس از لقاح ) یعنی قبل از آگاهی زنان از بارداریشان اتفاق می افتد (۱۹). با توجه به اینکه بارداری در اکثریت زنان بدون برنامه ریزی می باشد، لذا تجویز اسید فولیک به میزان توصیه شده توسط CDC و ACOG <sup>۳</sup> (روزانه ۴۰۰ میکروگرم) قبل از بارداری در کلیه زنانی که در سنین باروری هستند برای دریافت خدمات بهداشتی درمانی و حتی تنظیم خانواده به مراکز بهداشتی درمانی مراجعه می کنند پیشنهاد می شود.

باید توجه نمود بزرگترین مانع برای دریافت اسید فولیک، عدم آگاهی زنان از فواید استفاده از اسید فولیک است، حتی زنانی که در مورد اسید فولیک شنیده اند از ضرورت استفاده از اسید فولیک قبل از بارداری آگاهی ندارند (۶) ارزش مالی یا هزینه های پزشکی و آموزشی برای افراد با نقص لوله عصبی بسیار بالاست بنابر این آموزش در زمینه دریافت اسید فولیک قبل از بارداری اهمیت داشته (۲۰) و صرفه اقتصادی را به همراه خواهد داشت. نتایج بعضی از مطالعات نشان می دهد که آموزش عمومی به زنان در سنین باروری مصرف اسید فولیک را از ۸٪ به ۳۵٪ افزایش می دهد (۲۱).

1-United state public health service

2-Child bearing age

3-American college of obstetrics and gynecology

5. Stevenson RE, Allen WP, Shashidhar PG, 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.
6. Mersereau PW. Preventing neural birth defects. *Small Talk*. 2002; 12:1-5.
7. Amitai Y. Folic acid antagonists during pregnancy and risk of birth defects. *The New Eng J of Med*. 2001; 344(12): 933-935.
8. Than LC, Watkins M, Daniel K L, Serum folate levels among women attending family planning clinics-Georgia 2000; *MMWR*. 2002 ; 13: 4-8.
9. Center For Disease Control and Prevention. Neural tube defect surveillance and Folic acid intervention-Texas-Mexico Border, 1993-1998. *MMWR*. 2000; 49: 1-4.
10. French M R, Barr SI, Levy-Milne R. Folate intake and awareness of folate to prevent neural tube defects; a survey of women living in Vancouver, Canada (Research). *J of the Am Diabetic Association*. 2003.103: 181-5.
11. Moore CA, Li S, Li Z, Hong S, Gu Ha, Berry RJ, Mulinare J, Erickson JD. Elevated rates of sever neural tube defects in a high-prevalence area in northern china. *Am J of Med Genetics*. 1997; 73: 113-118.
۱۲. کتابچی سید ابراهیم ، قدسی سید محمد ، نجات فریده، تعیین میزان بروز ناهنجاریهای بارز دستگاه عصبی در متولدین دو مرکز زایمانی تهران. مجله علمی سازمان نظام پزشکی ، دوره هجدهم ، شماره ۴ ، ۱۳۷۹ ، ۲۸۱ - ۲۷۷.
13. Halliday AC. Congenital abnormalities. In: Bennett VR, Brown LK, editors: *Myles Text book for Midwives*. 13th ed. Published by Churchill Livingstone, Edinburgh. 1999: 795-814.
14. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong L-Y C. Impact of folic acid fortification of the us food

تحقیقات مختلف نشان داده است که مصرف مکمل اسید فولیک خطر نواقص تولد مانند شکاف لب، شکاف کام، نواقص دستگاه ادراری، نواقص قلبی مادرزادی را بطور مشخص کاهش می دهد (۶ و ۲۲ و ۲۳ و ۲۴) در ضمن اسید فولیک ممکن است نقش محافظت کننده در مقابل بعضی از انواع سرطان و بیماریهای قلبی داشته باشد (۶) از طرفی مشکل دیگر عدم جذب کافی فرم طبیعی فولات غذا و عدم تمایل بعضی از زنان در دریافت روزانه مکمل اسید فولیک است (۶) لذا اداره دارو و غذا (FDA) در سال ۱۹۹۶ غنی سازی حبوبات و غلات را با اسید فولیک توصیه نمود (۶ و ۲۵) . گزارش تحقیقات میلز و همکارانش نشان داد که افزایش سطح فولات سرم از ۵۰ ng/ml به ۴۰۰ ng/ml ، میزان نقایص لوله عصبی را از ۶/۶ به ۰/۸ در ۱۰۰۰ کاهش می دهد (۲۵) .

#### نتیجه نهائی

در مجموع با توجه به فواید استفاده از اسید فولیک و نقش استفاده از این مکمل به عنوان یک فاکتور بسیار موثر در پیشگیری از بروز نواقص لوله عصبی، غنی سازی مواد غذایی و آموزش فواید استفاده از مکمل اسید فولیک در کلیه زنان در سنین بارداری پیشنهاد می شود.

#### منابع

1. Mckinney ES, Ashwill JW, Murray SS, James SR, Gorrie TM, Droske SC. *Maternal-Child Nursing*. Published by W.B. Saunders company. 2000: 1479-80.
2. Stoll BJ, Kliegman RM. The fetus and neonatal infant. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. In: *Nelson Textbook of pediatrics*. 16th ed. Published by W.B. Saunders Company, Philadelphia. 2000: 488.
3. Perry SE. Conception, Fetal development and genetics. Lowdermilk DL, Perry SE, Bobak AM, editors. In: *Maternity Women's Health care*. 7th edition. Published by M Mosby, London. 2000: 315.
4. COUNINGHAM FG, GANT NF, LEVENO KJ, Gilstrap III LG, Health JC, Wenstrom KD. *Williams Obstetrics*. 21st edition. Published by Mcgraw\_Hill company. New York. 2001: 237.

- defects. *JAMA*. 2001; 258: 2981-86.
20. Ahluwalia IB, Daniel KL. Are women with recent live births aware of the benefits of folic acid. *MMWR*. 2001; 50: 3-14.
  21. Sandler AD. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the united states. *J of Develop & Behavior pediatrics*. 2001.
  22. Henadez-Dlaz S, Werler MM, Walker AM. Folic acid antagonist during pregnancy and the risk of birth defects. *The new Eng J of Med*. 2000; 343: 1608-14.
  23. Jugessur A, Wilcox AJ, Lie R T, Murray J C, Taylor JA, Ulvik A, Drevon CA, Vindenes HA, Aboholm FE. Exploring the effects of methyl enetetra hydrofolate reeducates Gene Variants C677T and A1298C on the risk of oro facial clefts in 261 Norwegian Case-Parent triads. *Am J Epid*. 2003; 157: 1083-91.
  24. Kim YI. Role of folate in colon cancer development and progression. *The J of Nutrition*. 2003 ; 133: 3731.
  25. Mills JL. Fortification of foods with Folic acid-How much is enough? *The N Eng J of Med*. 2000; 342: 1442-45.
  15. Canfield MA, Anderson JL, Waller DK, Palmer SE, Kaye CI. Folic acid awareness and use among women with a history of a neural tube defect pregnancy - Texas, 2000 - 2001. *MMWR*. 2002; 51(13): 16-19.
  16. Oakley GP. Prevention of neuraltube defects. *The N Eng J of Med*. 1999; 341: 1546.
  17. O'Mara AM, Whedon MB. Hematologic Problems. In: Lewis SM, Heilkemper MM, Dirksen SR, editors: *Medical Surgical Nursing*. 5th Ed. Published by M. Mosby, Baltimore. 2000: 736-769.
  18. Center For Disease Control and Prevention: Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate united states, 1995-1996 and 1999-2000. *MMWR*. 2004; 53(17): 362-365.
  19. Center For Disease Control and Prevention: Surveillance summaries temporal trends in the incidence of birth defects-united states. *MMWR*. 1997; 46 (49): 1171-76.