

ناهنجاری لوله عصبی و ارتباط آن با ازدواج فامیلی، قومیت و سن مادر در شهر گرگان

دکتر محمدجعفر گلعلی پور^۱، دکتر الهام مبشری^۲، دکتر آرزو میرفاضلی^۳
محمدعلی وکیلی^۴، دکتر فاطمه کلنگی میاندره^۵

چکیده

مقدمه و هدف: نقایص لوله عصبی یکی از مهم‌ترین ناهنجاری‌ها در نوزادان در بدو تولد می‌باشد. این مطالعه به منظور تعیین میزان نقایص لوله عصبی (NTDs) و انواع آن و ارتباط این ناهنجاری با جنس نوزاد، قومیت، ارتباط فامیلی و سن مادر در گرگان انجام گردید.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی کلیه نوزادان زنده و مرده در طی سال‌های ۸۰-۱۳۷۶ از مجموع ۲۶۲۸۰ تولد با مقایسه با یک نمونه هزار نفری از نوزادان سالم و به صورت توصیفی تحلیلی و مقطعی از نظر شیوع NTD، نسبت جنسی، نوع NTD، ازدواج فامیلی، قومیت و سن مادر در مرکز آموزشی درمانی دزیانی گرگان انجام گردید. داده‌ها پس از جمع‌آوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS و به کمک آزمون آماری کای دو اسکوئر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. یافته‌ها: میزان NTD ۳/۰۸ در ۱۰۰۰ تولد و در جنس مذکر ۲/۷۸ در هزار و در جنس مؤنث ۳/۳۸ در هزار تعیین گردید. نسبت جنس مؤنث به مذکر ۱/۳۱ تعیین گردید. میزان اسپینایفیدا، آنانسفالی و آنسفالوسل به ترتیب ۱/۴۸، ۱/۴۸ و ۰/۱۱ در هزار تعیین گردید. میزان NTD براساس قومیت ۶/۷۸ در هزار، ۴/۷۶ در هزار و ۲/۴۱ در هزار به ترتیب در گروه قومی ترکمن، سیستانی و فارس بومی تعیین گردید که این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بوده است ($P < ۰/۰۵$). میزان NTD در مادران زیر ۲۰ سال ۲/۲۹ در هزار، در گروه مادران ۳۰-۳۴ ساله ۳/۳۷ در هزار و در گروه سنی ۳۵ و به بالا ۲/۵۴ در هزار تعیین گردید. همچنین در ۲۹/۶ درصد والدین نوزادان مبتلا به NTD دارای ارتباط فامیلی بوده‌اند. نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که میزان NTD در این منطقه بالا بوده و ممکن است در ارتباط با قومیت و بافت جمعیتی منطقه باشد.

واژه‌های کلیدی: آنانسفالی، اسپینایفیدا، قومیت، جنس، ازدواج فامیلی

- ۱ - دانشیار دانشکده پزشکی گرگان، نشانی: گرگان، مرکز ناهنجاری‌های مادرزادی گرگان
- ۲ - متخصص زنان و زایمان و استادیار دانشگاه علوم پزشکی گرگان، نشانی: گرگان، مرکز آموزشی-درمانی دزیانی، تلفن: ۰۱۷۱-۲۲۲۴۸۵۹
- ۳ - فوق تخصص نوزادان و استادیار دانشگاه علوم پزشکی گرگان
- ۴ - دانشجوی دکتری آمار زیستی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی گرگان
- ۵ - پزشک عمومی

مقدمه

در انسان تشکیل لوله عصبی در بین روزهای ۱۶ تا ۲۷ دوره رویانی انجام می‌گیرد و عقیده بر این است که اتصال چین‌های عصبی برای تشکیل لوله عصبی در مکان‌های مختلف صورت می‌گیرد (۱ و ۲). نقایص لوله عصبی (NTDs)^۱ نقایصی هستند که به علت اختلال در تشکیل لوله عصبی ایجاد شده و شامل آنانسفالی، اسپینایفیدا و آنسفالوسل می‌باشد (۳). نقایص لوله عصبی دومین ناهنجاری جدی بعد از ناهنجاری قلب می‌باشد (۴ و ۵). نقایص لوله عصبی از عوامل مهم مورثاتی و موریدیتی و ناتوانی درازمدت در سنین بعدی عمر به شمار می‌آید (۶). همچنین درمان و بازتوانی معلولین ناشی از NTD هزینه هنگفتی را به جامعه تحمیل می‌کند (۷ و ۸). به طوری که در کانادا هزینه مراقبت بچه‌های مبتلا به NTD از نوع اسپینایفیدا ۱/۷ میلیون دلار در سال برآورد شده است (۹). لذا منطقی به نظر می‌رسد که جهت شناخت و پیشگیری از بروز این ناهنجاری مادرزادی گامی برداشته شود.

عوامل خطرزای زیادی در ایجاد ناهنجاری‌های NTD مشخص شده‌اند. مصرف اسیدالپرویک، کربامازپین، متوتروکسات، آمینوپرسین، دیابت مادر، وضعیت اقتصادی و اجتماعی پایین و هیپرترمی می‌تواند میزان ابتلا به NTD را افزایش دهد. همچنین فاکتورهای ژنتیکی به عنوان عوامل خطرزا در بروز NTD مهم می‌باشند (۱۰-۱۷). میزان NTD در هنگام تولد با توجه به شرایط کشورها، مناطق جغرافیایی، قومیتها و نژادها متفاوت بوده و ۱ در ۱۰۰ تولد در بعضی از مناطق چین به ۱ در ۵ هزار تولد یا کمتر در بعضی از کشورهای اسکاندیناوی متفاوت است (۷).

این مطالعه در گرگان مرکز استان گلستان با تنوع قومیتی و شرایط اکولوژیکی متفاوت و به منظور تعیین میزان بروز NTD

در یک دوره چهارساله و ارتباط آن با قومیت، سن مادر و ارتباط فامیلی والدین انجام شد.

بیماران و روش کار

این مطالعه در طی سال‌های ۱۳۷۶ لغایت ۱۳۸۰ از دیماه ۱۳۷۶ لغایت پایان بهمن‌ماه ۱۳۸۰ روی ۲۶۲۸۰ تولد در بیمارستان دزینی که ۷۰ درصد زایمان‌های منطقه در این بیمارستان انجام می‌گیرد، صورت گرفت. مطالعه از نوع توصیفی، تحلیلی و به صورت مقطعی مقایسه‌ای می‌باشد. تمام نوزادانی که زنده و یا مرده با نقایص لوله عصبی متولد شده‌اند مورد معاینه دقیق توسط متخصص کودکان قرار گرفتند، تمام مشخصات این نوزادان از نظر جنس، وزن، نوع ناهنجاری، سن مادران و گروه قومیتی والدین، ارتباط فامیلی والدین، مصرف دارو در طی سه ماهه اول دوره حاملگی و محل سکونت والدین مشخص و در پرسشنامه‌ای ثبت گردید. به منظور مقایسه و بررسی رابطه علت و معلولی و با توجه به عدم دسترسی به قومیت، رابطه فامیلی و سن مادر در ۲۶۱۹۹ نوزاد بدون NTD، یک نمونه ۱۰۰۰ نفری سالم از نوزادان (هر سال ۲۵۰ نوزاد) انتخاب و اطلاعات مورد نظر از نوزادان و مادران آنها جمع‌آوری گردید. نقایص لوله عصبی به سه دسته اسپینایفیدا، آنانسفالی و آنسفالوسل براساس ICD9 دسته‌بندی گردید. نوزادانی که دارای آنانسفالی و اسپینایفیدا با هم بودند در گروه آنانسفالی و نوزادانی با آنسفالوسل و اسپینایفیدا در گروه اسپینایفیدا دسته‌بندی شدند (۱۸). داده‌ها پس از ورود به کامپیوتر توسط نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۱۱/۵) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای توصیف اطلاعات از جداول و نمودارها استفاده گردید. برای تحلیل اطلاعات آماری از آزمون آماری کای دو استفاده شده است. سطح معنی‌داری آزمونها $P \leq 0.05$ در نظر گرفته شد.

^۱ Neural Tube Defects

یافته‌ها

در ۲۶۲۸۰ نوزاد متولد شده طی دیمه ۱۳۷۶ لغایت بهمن ماه ۱۳۸۰ در مرکز آموزشی درمانی دزیانی گرگان ۸۱ نوزاد مبتلا به NTD (۴۶ دختر و ۳۵ پسر) متولد شدند. میزان بروز NTD در ۳/۰۲ در هزار تعیین گردید. میزان NTD در دختران ۳/۳۸ در هزار و در متولدین پسر ۲/۷۸ در هزار تعیین گردید. در مقایسه با گروه شاهد، نسبت به ابتلا به ناهنجاری NTD بر حسب جنسیت نوزاد معنی دار نبود. نسبت ابتلا جنس مؤنث به مذکر ۱/۲۱ برآورد گردید.

میزان NTD در گروه قومی فارسی بومی ۲/۴۱ در هزار و در گروه قومی ترکمن ۶/۷۸ در هزار و در گروه قومی سیستانی ۴/۷۶ در هزار می‌باشد. نسبت گروه قومی در NTD در گروه‌های قومی مختلف متفاوت (۶۰/۵ درصد فارس، ۲۲/۲ درصد ترکمن و ۱۷/۳ درصد سیستانی) و با اختلاف معنی دار می‌باشد ($P \leq 0.05$).

میزان شیوع NTD در گروه سنی زیر ۲۰ سال مادران ۲/۲۹ در هزار، در گروه سنی ۲۰-۳۴ سال ۳/۳۷ در هزار و در گروه سنی ۳۵ سال و به بالا ۲/۵۴ در هزار برآورد گردید. در مقایسه توزیع فراوانی نسبی گروه‌های سنی مادر در نوزادان با NTD و سالم مشخص گردید که ۱۴/۸ درصد متولدین NTD و ۱۹/۹ درصد متولدین سالم از مادران زیر ۲۰ سال برآورد گردید که این نسبت‌ها با اختلاف معنی دار نبوده است (جدول ۱).

میزان شیوع NTD در جامعه شهری ۲/۹۱ در هزار و در جامعه روستایی ۳/۰۱ در هزار برآورد گردید که این اختلاف معنی دار نبوده است. در مقایسه نسبت مادران شهری در دو گروه نوزادان با NTD و سالم مشخص گردید که ۳۹/۷ درصد مادران نوزادان ناهنجرار و ۴۰/۵ درصد مادران نوزادان سالم در جامعه شهری می‌باشند که با توجه به آزمونهای آماری، این نسبت‌ها با اختلاف معنی دار نبوده است.

در ۲۹/۶ درصد نوزادان مبتلا به NTD والدین دارای ارتباط فAMILIY بوده است که این اختلاف نیز معنی دار نبوده است.

میزان بروز NTD بر حسب نوع NTD در جدول ۲ نشان داده شده است. میزان آنانسفالی در این مطالعه ۳۹ نفر در هزار، اسپینایفیدا ۳۹ نفر در هزار و آنسفالوسل ۳ نفر در هزار تعیین گردید. بر حسب جنس میزان آنانسفالی در نوزادان پسر ۱/۱۹ در هزار و در نوزادان دختر ۱/۷۹ در هزار و میزان اسپینایفیدا در نوزادان پسر و دختر به ترتیب ۱/۱۹ و ۱/۷۹ در هزار تعیین گردید (جدول ۳). آنسفالوسل در پسرها ۲/۲۳ در ده‌هزار (۰/۲۲ در هزار) و ۱/۱۴ در ده‌هزار در کل افراد تعیین شد.

جدول ۲: توزیع فراوانی و درصد نوع ناهنجاری NTD

نوع ناهنجاری NTD	فراوانی نوع NTD	درصد نوع ناهنجاری	میزان در هزار تولد
اسپینایفیدا	۳۹	۴۸/۱۵	۱/۴۸
آنانسفالی	۳۹	۴۸/۱۵	۱/۴۸
آنسفالوسل	۳	۳/۷۰	۰/۱۱
جمع	۸۱	۱۰۰	۳/۰۸

جدول ۳: توزیع فراوانی و درصد نوع ناهنجاری NTD

بر حسب جنس

نوع ناهنجاری NTD	پسر	دختر
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
اسپینایفیدا	۱۶ (۴۵/۷)	۲۳ (۵۰)
آنانسفالی	۱۶ (۴۵/۷)	۲۳ (۵۰)
آنسفالوسل	۳ (۸/۶)	۰ (۰)
جمع	۳۵ (۱۰۰)	۴۶ (۱۰۰)

جدول ۱: توزیع فراوانی ناهنجاری NTD بر حسب سن مادران

سن مادر به سال	درصد متولدین نوزادان سالم	فراوانی و درصد NTD	شیوع در هزار
< ۲۰	۱۹/۹	۱۲ (۱۴/۸)	۲/۲۹
۲۰-۳۴	۷۱/۱	۶۳ (۷۷/۸)	۳/۳۷
≥ ۳۵	۹	۶ (۷/۴)	۲/۵۴
جمع	۱۰۰	۱۰۰	۳/۰۸

بحث

در این مطالعه که طی سال‌های ۸۰-۱۳۷۶ در مرکز آموزشی - درمانی دزیانی گرگان بر روی ۲۶۲۸۰ نوزاد متولد شده صورت گرفت، ۸۱ نوزاد مبتلا به ناهنجاری NTD بودند که میزان شیوع NTD، ۳/۰۸ در ۱۰۰۰ تولد برآورد گردید که در مقایسه با شیوع در سایر مطالعات چون دکتر اربابی در تهران (۱۹) شیوع ۱ در ۱۰۰۰، در کانادا (۹) ۴-۱ در ۱۰۰۰، در شمال انگلیس (۲۰) ۱/۷۹ در هزار، در ترکیه (۲۱) ۳/۰۱ در هزار، در شمال شرق فرانسه (۲۲) ۱/۰۹ در هزار، در کالیفرنیا آمریکا (۱۸) ۰/۹۳ در هزار، در تگزاس (۱۸) ۱/۴۶ در هزار، در عربستان (۲۳) ۱/۰۹ در هزار، در شمال چین (۲۴) ۰/۹ در هزار، در کبک (۲۴) ۱/۴۱ در هزار، و در کیپ تاون آفریقای جنوبی (۲۵) ۱/۷۴ - ۰/۶۳ در هزار، شیوع در مطالعه ما بیشتر گزارش گردید.

میزان NTD در این مطالعه در مقایسه با مطالعات انجام شده در شمال چین (۲۶) با شیوع ۵/۶۸ در ۱۰۰۰، و در شرق ایرلند (۲۷) با شیوع ۴/۶۹ در هزار، کمتر می‌باشد.

در این مطالعه از ۸۱ نوزاد مبتلا به NTD، ۳۷ نوزاد (۴۵/۷ درصد) مبتلا به اسپینا بیفیدا، ۳۱ نوزاد (۳۸/۳ درصد) مبتلا به آنسفال، ۳ نوزاد (۳/۷ درصد) مبتلا به آنسفالوسل، ۸ نوزاد (۹/۹ درصد) مبتلا به نقص توام اسپینا بیفیدا و آنسفال و ۲ نوزاد (۲/۵ درصد) مبتلا به نقص توام اسپینا بیفیدا و آنسفالوسل بودند که شیوع آنها به ترتیب ۱/۴۱، ۱/۱۸، ۰/۱۱، ۰/۳ و ۰/۰۷ در ۱۰۰۰ برآورد گردید.

در مطالعه‌ای که در جنوب آمریکا (۲۸) انجام شد شیوع اسپینا بیفیدا، آنسفال و آنسفالوسل را به ترتیب ۶/۲، ۶ و ۲/۴ در ۱۰۰۰۰ گزارش کردند. در مطالعه انجام شده در آمریکا (۱۸)، شیوع این ناهنجاری‌ها را به ترتیب ۷/۱، ۶/۴ و ۱/۱ در ۱۰۰۰۰ گزارش نمودند. در بررسی که در شمال شرق

فرانسه (۲۹) انجام شده بود شیوع آنها را به ترتیب ۰/۶۲، ۰/۳۳ و ۰/۱۴ در ۱۰۰۰ گزارش گردید. همچنین مطالعه‌ای در عربستان شیوع اسپینا بیفیدا را ۱/۰۹ در ۱۰۰۰ گزارش نمود (۲۳). در تمامی موارد بالا شیوع انواع ناهنجاری نسبت به مطالعه ما کمتر گزارش شده بود به جز شیوع آنسفالوسل در جنوب آمریکا (۲۸) که بیشتر از مطالعه ما بوده است.

در بررسی که انجام شد شیوع NTD در قومیت‌های مختلف با یکدیگر تفاوت داشت. بیشترین شیوع در قومیت ترکمن (۶/۷۸ در ۱۰۰۰)، سپس در قومیت سیستانی (۴/۷۶ در ۱۰۰۰) و کمترین شیوع در قومیت فارس بومی (۲/۴۱ در ۱۰۰۰) برآورد گردید که این نتایج مشابه نتایج سایر مطالعات بود که اختلاف شیوع NTD را در قومیت‌ها و نژادهای مختلف نشان دادند. از جمله مطالعه‌ای که در کالیفرنیا آمریکا (۲۰) و کیپ تاون آفریقای جنوبی (۲۵) انجام شد، شیوع NTD را در نژاد سفید بیشتر از نژاد سیاه گزارش کردند. در بررسی دیگری که در کانادا (۹) انجام شد، دریافتند که نژادهای ایرلندی، هندی و ولزی ریسک بیشتری برای ابتلا به NTD دارند. در مطالعه‌ای در آمریکا (۱۸) شیوع NTD را در خانم‌های Hispanic بیشتر از Anglo گزارش کردند.

در این مطالعه شیوع NTD در دخترها (۳/۳ در ۱۰۰۰) بیشتر از پسرها (۲/۷ در ۱۰۰۰) برآورد گردید. نسبت دختر به پسر ۱/۳۱ گزارش شد که این نتیجه مشابه نتایج سایر مطالعات (۱۸ و ۱۹ و ۲۱ و ۲۹ و ۳۰) می‌باشد که شیوع NTD را در دخترها بیشتر از پسرها می‌دانند.

در بررسی که انجام شد نسبت ابتلا به ناهنجاری NTD و سن مادر، با توجه به آزمون آماری معنی‌دار نبود. در حالی که نتایج مطالعات در کالیفرنیا آمریکا (۳۱) افزایش سن مادر را ریسک فاکتور مهمی برای NTD ذکر کرده است. همچنین در مطالعه‌ای که در کیپ تاون آفریقای جنوبی (۲۵) صورت

با توجه به شیوع بالای NTD در این منطقه پیشنهاد می‌گردد مطالعه‌ای به صورت گسترده در استان گلستان و در صورت امکان در شمال ایران انجام شود. همچنین ایجاد و تاسیس بانک اطلاعاتی، انجام سونوگرافی تشخیصی طی هفته‌های ۲۰-۱۵ حاملگی جهت تشخیص قبل از تولد NTD ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از ریاست و مدیریت و بخش نوزادان بیمارستان دزیانی و خانم معصومه حاجی‌زاده اعلام می‌نمایند.

گرفت، نتیجه گرفتند که مادران زیر ۲۰ سال و بالای ۳۵ سال ریسک بیشتری برای تولد نوزاد مبتلا به NTD دارند.

در این مطالعه نسبت فامیلی والدین در تمام موارد مبتلا به NTD، ۲۹/۶ درصد گزارش گردید که در مقایسه با مطالعه انجام شده در ایرلند (۲۷) که نسبت فامیلی والدین در ۵ درصد موارد وجود داشت بیشتر است. در مورد اسپاینایفیدا در ۳۷/۵ درصد والدین با یکدیگر نسبت فامیلی داشتند. در مقایسه با مطالعه انجام شده در عربستان (۲۳) که نسبت فامیلی والدین در اسپاینایفیدا را ۸۹ درصد گزارش کردند، کمتر می‌باشد.

منابع

- Golden JA, Chernoff GF: Multiple sites of anterior neural tube closure in humans: evidence from anterior neural tube defects (anencephaly). *Pediatrics*. 1995; 95: 506-10.
- Van Allen MI, Kalousek DK, Chernoff GF, Jarilloff D, Harris M, McGillivray BC, Yong SL, Langlois S, Macleod PM, Chitoyat D, et al. Evidence for multi-site closure of the neural tube in humans. *Am J Med Genet*. 1993; 47(5): 723-43.
- Coop AJ, Brook FA, Estibeiro JP, Shum AS, Cockcroft DL. The embryonic development of mammalian neural tube defects. *Prog Neurobiol*. 1990; 35(5): 363-403.
- Lynberg MC, Khoury MJ. Contribution of birth defects to infant mortality among racial / ethnic minority groups, United States. 1983 in: CDC surveillance summaries, July 1990; *MMWR*, 1990; 39 (ss-3): 1-12.
- Safdarian L. Neural Tube defects and prevention. *J Iranian Pedia*. 1998; 10(2): 177-82.
- Lary JM, Edmonds LD. Prevalence of spina bifida at birth – United States, 1983-1990. A comparison of two surveillance system. *Teratology*. 1997; 56(1-2) : 19-30.
- Botto LD, Yang A. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) and birth defects. *Am J Epidemiol*. 2000; 1; 151(9): 862-877.
- Harris JA, James L. State by state cost of birth defects – 1992 *Teratology*. 1997; 56(1,2): 11-2.
- Canadian Paediatric Society. Prenoconceptional use of folic acid for reduction of the risk of neural tube defects. *Paediatrics & Child Health*. 1997; 2(2): 152-154.
- Nau H. Valproic acid – induced neural tube defects. In : Bock G, March J, (eds), *Neural Tube Defects*. Ciba Foundations symp 181. Chichester, England: John Wiley and Sons Ltd., PP: 1994; 144-160.
- Warkany J. Aminopterin and methotrexate: folic acid deficiency. *Teratology* 1978; 17: 353-8.
- Shaw EB. Fetal damage due to maternal aminopterin ingestion. *Am J Dis Child* 1972; 124:93-4.
- Holmes LB. Spina bifida: anticonvulsants and other maternal influences. In : Bock G, Marsh J, eds. *Neural tube defects*. Ciba Foundation symp 181. Chichester. England: John Wiley & Sons. Ltd. 1994: 332-8.
- Mills JL, Baker L, Goldman S. Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week. *Diabetes* 1979; 28: 292-3.
- Elwook JM, Little J, Elwood JH. Epidemiology and control of neural tube defects. Oxford, England : Oxford University Press, 1992.

- 16) Milunsky A, Ulcikas M, Rothman KJ, Willette W, Jick SS, Jick H. Maternal heat exposure and neural tube defects. *JAMA*. 1992, 268(7): 882-5.
- 17) Vanderput NM, Steegers-Theunissen RP, Frosst P, Trijbels FJ, Eskes TK, Vanden Heuvel LP, Mariman EC, Den Heijer M. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet*. 1995; 346(8982): 1070-1.
- 18) Hendricks KA, Simpson JS, Larsen RD. Neural Tube defect along the Texas, Mexico border. *Am J Epidemiol*. 1999 Jun 15; 149(12): 1119-27.
- 19) Arbabi AH, Babak D. The survey of major congenital anomaly. 10th pediatric international GonGeres. Tehran. 1991. P: 583-94.
- 20) Rankin J, Glinianaia S, Brown R, Renwick M. The changing prevalence of neural tube defects: A population – based study in the north of England, 1984-96. [Northern congenital Abnormality Survey steering Group.] *Paediatr – Perinat – Epidemiol*. 2000; 14(2): 104-10.
- 21) Tuncbilek E, Bodurogluk, Alikasifoglu M. Neural Tube defect in Turkey. Prevalence, Distribution and risk factor. *Turk J Pediatr*. 1999; 41(3): 299-305.
- 22) Alembik Y, Dott B, Roth MP, Stoll C. Prevalence of neural tube defects in northeastern France, 1979-1992 impact of prenatal diagnosis. *Ann Genet* 1995; 38(1): 49-53.
- 23) Murshid WR. Spina bifida in Saudi Arabia: is consanguinity among the parents a risk factor? *Pediatr Neurosurg*. 2000; 32(1): 10-2.
- 24) De-Wals-P, Trochet C, pinsonneault L. Prevalence of neural tube defect in the province of Quebec. *Can J Public Health*. 1999; (4): 237-9.
- 25) Buccimazza SS, Molteni CD, Dunne TT, Viljoen DL. Prevalence of neural tube defects in cape town, south Africa. *Teratology*. 1994; 50(3): 194-9.
- 26) Moore CA, Li S, Li Z, Hong SX, Gu HQ, Berry RJ, Mulinare J, Erickson JD. Elevated rates of severe neural tube defects in a high prevalence area in northern china *Am J Med Genet*. 1997; 73(2): 113-8.
- 27) MC Donnell RJ, Johnson Z, Delaney V, Dack P. East Ireland 1980-1994. *Epidemiol community Health*. 1999; 53(12): 782-8.
- 28) Castilla EE, Orioli IM. Epidemiology of neural tube defects in south America. *Am J Med Genet*. 1985; 22(4): 695-702.
- 29) Stoll C, Dott B, Roth MP, Alembik Y. Etiologic and epidemiologic aspects of neural tube defect. *Arch France Pediatr*. 1988; 45(9): 617-22.
- 30) Morris JK, Wald NJ. Quantifying the decline in the birth prevalence of neural tube defects in England and Wales. *J Med Screen*. 1999; 6(4): 182-5.
- 31) Strassburg MA, Greenland S, Portigal LD, Sever LE. A population – based case control study of anencephalus and spina bifida in a low – risk area. *Dev Med Child Neurol*. 1983; 25(5): 632-41.