DOI: 10.22122/jhsr.v16i4.3941 Published by Vesnu Publications

Journal of Health System Research Vol. 16, No. 4, Winter

Received: 15.07.2019 Accepted: 25.12.2019 Published: 04.01.2021

The Incidence and Factors Associated with Major Congenital Malformations Recorded in Newborns Born in Chaharmahal and Bakhtiari Province, Iran, in 2016

Nadia Mohammadi-Dashtaki[1], Mehrdad Hosseinpour[2], Mohammad Reza Maracy[3]

Original Article

Abstract

Background: Congenital malformations are one of the causes of infants' disability and death. This study was performed to determine the incidence of major congenital anomalies and their relationship with some related factors at birth.

Methods: In this cross-sectional study, all newborns born in hospitals of Chaharmahal and Bakhtiari Province, Iran, were evaluated for major congenital malformations at birth. Information recorded in the case file including parent and infant characteristics was extracted from the Iranian Maternal and Neonatal Network (IMaN). Data were analyzed using generalized linear model (poisson regression).

Findings: Of 19666 newborns studied, 63 (3.2 per 1000) had major congenital malformations at birth. In the crude model, pregnancy age, neonatal birth weight, neonatal height, and neonatal head circumference variables were significantly associated with congenital malformations. In adjusted model 1, residence was significantly related to the incidence of congenital malformations and in adjusted model 2, the incidence of congenital malformations was related to neonatal pregnancy age, neonatal birth weight, and neonatal head circumference.

Conclusion: In some congenital malformations, disability can be prevented by early diagnosis and treatment. Therefore, the emphasis on public education to consider appropriate gestational age, proper nutrition before and during pregnancy, and emphasis on pre-pregnancy and during pregnancy care is necessary to prevent congenital anomalies.

Keywords: Incidence; Major Congenital Malformation; Risk factors; Infant; Iran

Citation: Mohammadi-Dashtaki N, Hosseinpour M, Maracy MR. **The Incidence and Factors Associated with Major Congenital Malformations Recorded in Newborns Born in Chaharmahal and Bakhtiari Province, Iran, in 2016.** J Health Syst Res 2020; 16(4): 257-64.

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته تحقیقات دانشجویی و گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه جراحی کودکان، بیمارستان کودکان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده مسؤول: محمدرضا مرآئی؛ استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

Email: mrmaracy@yahoo.co.uk

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 Unported License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

DOI: 10.22122/jhsr.v16i4.3941 Published by Vesnu Publications

بررسی بروز و عوامل مرتبط با ناهنجاری‌های عمده مادرزادی ثبت شده در نوزادان متولد شده در استان چهارمحال و بختیاری در سال ۱۳۹۵

نادیا محمدی دشتکی[۱]، مهرداد حسین‌پور[۲]، محمدرضا مرآثی[۳]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ناهنجاری‌های مادرزادی، یکی از علل ناتوانی و مرگ نوزادان است. پژوهش حاضر به منظور تعیین میزان بروز ناهنجاری‌های مادرزادی عمده و ارتباط آن‌ها با برخی عوامل مرتبط در نوزادان در بدو تولد انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه مقطعی، تمام نوزادان متولد شده در بیمارستان‌های استان چهارمحال و بختیاری در سال ۱۳۹۵، از نظر وجود ناهنجاری مادرزادی عمده در بدو تولد مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات ثبت شده در پرونده شامل مشخصات والدین و نوزاد بود که از سامانه مادر و نوزاد استخراج گردید. داده‌ها با استفاده از مدل خطی تعمیم یافته (Poisson regression) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: از ۱۹۶۶۶ نوزاد مورد بررسی، ۶۳ نوزاد (۳/۲ در هزار) دچار ناهنجاری مادرزادی عمده در بدو تولد بودند. در مدل خام، ارتباط معنی‌داری بین متغیرهای سن جنینی نوزاد، وزن و قد نوزاد و دور سر نوزاد هنگام تولد با بروز ناهنجاری مادرزادی وجود داشت. در برازش مدل ۱، ارتباط معنی‌داری بین محل سکونت با بروز ناهنجاری مادرزادی مشاهده شد و در برازش مدل ۲، بروز ناهنجاری مادرزادی با سن جنینی نوزاد، وزن نوزاد و دور سر نوزاد هنگام تولد مرتبط بود.

نتیجه‌گیری: در تعدادی از ناهنجاری‌های مادرزادی، با تشخیص اولیه و درمان می‌توان از ایجاد ناتوانی و معلولیت پیشگیری کرد. بنابراین، تأکید بر آموزش همگانی جهت در نظر گرفتن سن مناسب بارداری، تغذیه مناسب قبل از بارداری و در دوران بارداری و تأکید بر مراقبت‌های قبل از بارداری و حین بارداری به منظور پیشگیری از بروز ناهنجاری‌های مادرزادی، الزامی به نظر می‌رسد.

واژه‌های کلیدی: بروز؛ ناهنجاری مادرزادی عمده؛ عوامل خطر؛ نوزاد؛ ایران

ارجاع: محمدی دشتکی نادیا، حسین‌پور مهرداد، مرآثی محمدرضا. **بررسی بروز و عوامل مرتبط با ناهنجاری‌های عمده مادرزادی ثبت شده در نوزادان متولد شده در استان چهارمحال و بختیاری در سال ۱۳۹۵.** مجله تحقیقات نظام سلامت ۱۳۹۹؛ ۱۶ (۴): ۲۶۴-۲۵۷

دریافت مقاله: ۱۳۹۸/۴/۲۴ پذیرش مقاله: ۱۳۹۸/۸/۳ تاریخ چاپ: ۱۳۹۹/۱۰/۱۵

مقدمه

طبق تعریف سازمان بهداشت جهانی، ناهنجاری‌های مادرزادی شامل نقایص منفرد یا متعدد ساختاری، عملکردی یا بیوشیمیایی- مولکولی هستند که در زمان تولد وجود دارند و قابل تشخیص می‌باشند (۴-۱). این ناهنجاری‌ها، از جمله علل مداخلات پزشکی، بیماری‌ها و ناتوانی درازمدت و مرگ در سنین بعدی به شمار می‌روند (۹-۵، ۱).

ناهنجاری‌های مادرزادی ممکن است در هر مرحله از تکامل جنین رخ دهند و از نظر عوامل ایجادکننده، نوع، وسعت و تناوب متفاوت هستند (۱۷-۱۰، ۵، ۳، ۲). این ناهنجاری‌ها از نظر شدت، به دو دسته ماژور و مینور و از نظر درگیری اندام‌ها، به منفرد و چندگانه تقسیم می‌شوند. ناهنجاری ماژور یا عمده به ناهنجاری‌های آناتومیکی گفته می‌شود که زندگی و عملکرد طبیعی فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهد و نیاز به جراحی، ترمیم و مداخلات درمانی دارد و حدود ۲ درصد از تمام نوزادان زنده با ناهنجاری‌های شایع، شامل این دسته از ناهنجاری‌ها می‌باشند. آنومالی مینور یا خفیف، یک تغییر ساختاری را شامل می‌شود که نیاز به درمان ندارد و یا با روشی ساده و بدون عواقب قابل درمان است و در حدود ۴ درصد جمعیت مشاهده می‌شود (۲۲-۱۸، ۱۶، ۱۱، ۴، ۲). ناهنجاری‌های عمده اغلب به راحتی قابل تشخیص هستند، اما ناهنجاری‌های خفیف نیاز به معاینات دقیق‌تر دارند. اهمیت ناهنجاری‌های خفیف این است که گاه جزیی از یک سندرم خاص می‌باشند و شناسایی آن‌ها، به تشخیص سندرم کمک می‌کند و در برخی موارد نشان دهنده وجود یک ناهنجاری عمده هستند (۱۲، ۱۱).

طبق آمار سازمان جهانی بهداشت در سال ۲۰۱۶، سالانه حدود ۲۹۵ هزار نوزاد در سراسر جهان طی ۲۸ روز اول پس از تولد، به علت آنومالی‌های مادرزادی فوت می‌کنند (۳).

۵ درصد از همه نوزادان در هنگام تولد دارای ناهنجاری مادرزادی می‌باشند و ۲ درصد ناهنجاری‌های مادرزادی عمده دارند (۲۴، ۲۳، ۹).

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، کمیته تحقیقات دانشجویی و گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشیار، گروه جراحی کودکان، بیمارستان کودکان امام حسین (ع)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده مسؤول: محمدرضا مرآثی؛ استاد، گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
Email: mrmaracy@yahoo.co.uk

به طور کلی، ۳ تا ۵ درصد نوزادان، نقص قابل تشخیص در ابتدای تولد دارند که این اختلالات ناشی از عوامل ژنتیکی، محیطی یا هر دوی آن‌ها است (۲۶، ۲۵، ۵). میزان بروز ناهنجاری‌های عمده در ایران و جهان متفاوت می‌باشد که ممکن است ناشی از تفاوت‌های جغرافیایی، نژادی، اجتماعی و اقتصادی باشد (۵). گاهی شاخص‌های محیطی در بروز آن تأثیر دارند و ازدواج‌های فامیلی در بعضی نژادها نقش مهمی در ایجاد ناهنجاری‌ها دارند (۲۷، ۱۳، ۸).

پیش‌تر مطالعاتی درباره شیوع ناهنجاری در ایران و منطقه انجام شده است، اما با توجه به تغییرات بهداشتی و افزایش عوامل زیان‌آور محیطی طی سال‌های اخیر، لزوم انجام تحقیقات در این زمینه بیشتر از گذشته مشخص می‌شود. همچنین، درمان و بازتوانی معلولان ناشی از ناهنجاری‌های مادرزادی، هزینه هنگفتی را به جامعه تحمیل می‌کند و علاوه بر این، همیشه نتایج مطلوب را برای فرد معلول و جامعه به دنبال نخواهد داشت. از طرف دیگر، برخی ناهنجاری‌های مادرزادی شدید، باعث سقط و یا مرگ داخل رحمی جنین می‌شود. منطقی به نظر می‌رسد که شناخت و پیشگیری از بروز ناهنجاری‌های مادرزادی برای جوامع، به مراتب با صرفه‌تر از درمان و یا بازتوانی خواهد بود (۳۳-۲۸، ۶، ۵). بنابراین، تعیین میزان بروز این ناهنجاری‌ها و شناسایی عوامل مرتبط و برطرف ساختن آن‌ها تا حد امکان به نفع خانواده و جامعه است (۲).

ناهنجاری‌های مادرزادی در کشورهای مختلف جهان و همچنین، نقاط مختلف ایران صورت گرفته است، اما اطلاعی در خصوص میزان بروز آن در استان چهارمحال و بختیاری در دسترس نیست. از این‌رو، پژوهش حاضر به منظور بررسی بروز ناهنجاری‌های مادرزادی در استان چهارمحال و بختیاری در سال ۱۳۹۵ انجام گردید. با استفاده از نتایج مطالعه حاضر، ضمن آگاهی از وضعیت موجود و شناسایی عوامل مرتبط با بروز این ناهنجاری‌ها در این منطقه، می‌توان نسبت به برطرف ساختن عوامل زمینه‌ای قابل کنترل به منظور پیشگیری از بروز برخی از ناهنجاری‌ها اقدام نمود.

روش‌ها

در این تحقیق توصیفی- تحلیلی که از نوع مقطعی بود، تمام نوزادان متولد شده از ابتدای فروردین تا پایان اسفند سال ۱۳۹۵ در بیمارستان‌های استان چهارمحال و بختیاری که در آن‌ها بخش زایمان وجود داشت [شامل هاجر، امام علی (ع)، سیدالشهداء (ع)، شهدا، امام رضا (ع)، امام جواد (ع)، ولی‌عصر (عج)، امام سجاد (ع)]، از نظر ناهنجاری‌های مادرزادی عمده مورد بررسی قرار گرفتند. روش نمونه‌گیری به صورت تمام شماری از همه بیمارستان‌های مذکور بود. بنابراین، حجم جمعیت مورد مطالعه برابر با تعداد کل نوزادان متولد شده در بیمارستان‌های استان چهارمحال و بختیاری در این مقطع زمانی بود.

برای جمع‌آوری داده‌ها، از اطلاعات ثبت شده در پرونده‌های مادران زایمان کرده با استفاده از سامانه مادر و نوزاد (ایمان) استفاده گردید. این اطلاعات شامل مشخصات والدین (سن مادر، نسبت خویشاوندی والدین، میزان تحصیلات مادر، محل سکونت، ملیت مادر، تعداد بارداری، تعداد زایمان قبلی، تعداد سقط) و مشخصات نوزاد (تاریخ تولد نوزاد، جنسیت نوزاد، مرتبه تولد، نوع زایمان، وزن نوزاد، قد نوزاد، دور سر نوزاد، نوع ناهنجاری بدو تولد) بود. برای بررسی مجدد اطلاعات موجود در پرونده‌ها و سامانه مادر و نوزاد، تمامی کسانی که ناهنجاری داشتند، مجدد از طریق پرونده و سامانه با استفاده از شماره پرونده و کد ملی مادر تطبیق داده شدند که مورد خطایی یافت نشد. علاوه بر آن، داده‌ها مجدد پاکسازی شد؛ بدین معنی نوزادانی که ناهنجاری مادرزادی در آن‌ها ثبت شده بود، حداقل باید یک مورد از انواع ناهنجاری را داشته باشند و کسانی که فاقد ناهنجاری ثبت شده بودند، از نظر وجود ناهنجاری مادرزادی عمده مورد بررسی قرار گرفتند.

انواع ناهنجاری مادرزادی بر اساس لیست طبقه‌بندی بین‌المللی بیماری‌ها (International Classification of Diseases یا ICD) در قالب گروه‌های ۱- ناهنجاری‌های مادرزادی دستگاه عصبی (Q00-Q07)، ۲- ناهنجاری‌های مادرزادی چشم، گوش، صورت و گردن (Q10-Q18)، ۳- ناهنجاری‌های مادرزادی دستگاه گردش خون (Q20-Q28)، ۴- ناهنجاری‌های مادرزادی دستگاه تنفسی (Q30-Q34)، ۵- شکاف کام و لب شکری (Q35-Q37)، ۶- سایر ناهنجاری‌های مادرزادی دستگاه گوارش (Q38-Q45)، ۷- ناهنجاری‌های مادرزادی اندام تناسلی (Q50-Q56)، ۸- ناهنجاری‌های مادرزادی دستگاه ادراری (Q60-Q64)، ۹- ناهنجاری‌ها و تغییر شکل‌های دستگاه عضلانی- اسکلتی (Q65-Q79)، ۱۰- سایر ناهنجاری‌های مادرزادی (Q80-Q89)، ۱۱- سایر ناهنجاری‌های کروموزومی که در جای دیگر طبقه‌بندی نشده است (Q90-Q99)، تقسیم‌بندی گردید (۳۴).

برای توصیف داده‌های کمی از میانگین، انحراف معیار و برای داده‌های کیفی از فراوانی و درصد و برای تعیین رابطه خام پیامد با هر یک از متغیرها از آزمون‌های Independent t و χ^2 استفاده شد. با استفاده از مدل خطی تعمیم یافته (Generalized linear model یا GLM) با لینک لوگ و خانواده Poisson، نسبت خطر بروز ناهنجاری بر حسب مشخصه‌های مادر و نوزاد برآورد گردید. در نهایت، داده‌ها در نرم‌افزار آماری STATA نسخه ۱۴ (version 14, STATA Corporation LP, USA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. حدود اطمینان ۰/۹۵ و $P < ۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در پژوهش حاضر، در مجموع ۱۹۶۶۶ پرونده نوزاد که در بیمارستان‌های استان چهارمحال و بختیاری در سال ۱۳۹۵ متولد شده بودند، مورد بررسی قرار گرفت که از این تعداد، ۵۳۹۰ نوزاد در بیمارستان هاجر شهرکرد، ۳۶۰۱ نوزاد در بیمارستان امام علی (ع) فرخشهر در شهرستان شهرکرد، ۴۴۷ نوزاد در بیمارستان امام رضا (ع) اردل، ۲۵۰۳ نوزاد در بیمارستان ولی‌عصر (عج) بروجن، ۲۱۱۵ نوزاد در بیمارستان سیدالشهداء (ع) فارسان، ۵۴۵۸ نوزاد در بیمارستان شهدای لردگان و ۱۵۲ نوزاد در بیمارستان امام جواد (ع) ناغان شهرستان کیار متولد شدند که ۱۰۰۴۸ نوزاد (۵۱/۰۹ درصد) پسر و ۹۶۱۱ نوزاد (۴۸/۸۷ درصد) دختر بودند و ۷ مورد ابهام جنسی داشتند. این ۷ مورد با ابهام جنسی به طور برابر در دو گروه دختر و پسر تقسیم شدند. از تعداد کل نوزادان متولد شده، ۱۹۶۶۴ نفر ایرانی و ۲ نفر غیر ایرانی بودند. میانگین سن جنینی نوزادان در هنگام تولد، ۲/۱ ± ۳۸/۴ هفته، میانگین وزن هنگام تولد آن‌ها ۵۱۹/۱ ± ۳۰۸۱/۵ گرم، میانگین قد هنگام تولدشان ۳/۳ ± ۴۹/۱ سانتی‌متر و دور سر هنگام تولد نوزادان ۲/۰ ± ۳۴/۵ سانتی‌متر بود. میانگین سن مادران، ۵/۷ ±۲۸/۲ سال و میانگین تعداد بارداری آنان، ۱/۳± ۲/۳ مرتبه گزارش گردید.

یافته‌ها نشان داد که ۶۳ مورد (۳/۲ در هزار) نوزاد دارای ناهنجاری

مادرزادی عمده بودند که از این تعداد، ۳۴ مورد (۳/۸ در هزار) نوزاد متولد شده در بیمارستان‌های شهرستان شهرکرد، ۲ مورد (۴/۵ در هزار) نوزاد متولد شده در بیمارستان شهرستان اردل، ۱۱ مورد (۴/۴ در هزار) نوزاد متولد شده در بیمارستان شهرستان بروجن، ۹ مورد (۴/۳ در هزار) نوزاد متولد شده در بیمارستان شهرستان فارسان، ۶ مورد (۱/۱ در هزار) نوزاد متولد شده در بیمارستان شهرستان لردگان و ۱ مورد (۶/۶ در هزار) نوزاد متولد شده در بیمارستان شهرستان کیار، ناهنجاری مادرزادی عمده داشتند.

بروز ناهنجاری مادرزادی در نوزادانی که والدین آن‌ها نسبت خویشاوندی داشتند (۰/۴ درصد)، در مقایسه با نوزادانی که والدین آن‌ها نسبت خویشاوندی نداشتند (۰/۳ درصد)، بیشتر بود، اما بر اساس مدل تطبیق یافته ۱ [Incidence rate ratio (IRR) = ۱/۵ (CI) Confidence interval = ۰/۲-۹/۵ ۹۵ درصد] این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود.

بروز ناهنجاری مادرزادی در نوزادان متولد شده با سن جنینی کمتر از ۳۷ هفته (۱/۲ درصد) در مقایسه با نوزادان متولد شده با سن جنینی بیشتر از ۳۷ هفته (۰/۲ درصد)، بیشتر بود و از نظر آماری این اختلاف در مدل خام (IRR = ۵/۴ ،۹۵ CI = ۳/۹-۲/۲ درصد) و مدل تطبیق یافته ۲ (IRR = ۲/۱ ،۹۵ CI = ۱/۴-۰/۶ درصد) معنی‌دار بود.

بروز ناهنجاری مادرزادی در نوزادانی با وزن کمتر از ۲۵۰۰ گرم (۱/۴ درصد) در مقایسه با نوزادانی با وزن بیشتر از ۲۵۰۰ گرم (۰/۲ درصد)، بیشتر بود. این اختلاف در مدل خام (IRR = ۶/۲ ،۹۵ CI = ۳/۷-۱۰/۴ درصد) و مدل تطبیق یافته ۲ (IRR = ۲/۴ ،۹۵ CI ۱/۵-۰/۶ درصد) از نظر آماری معنی‌دار بود.

بروز ناهنجاری‌های مادرزادی در نوزادانی با دور سر غیر نرمال (۱/۲ درصد) در مقایسه با دور سر نرمال (۰/۲ درصد) بیشتر بود. این اختلاف بر اساس مدل خام (IRR = ۵/۶ ،۹۵ CI = ۳/۴-۹/۳ درصد) و مدل تطبیق یافته ۲ (IRR =۲/۴ ،۹۵ CI = ۱/۵-۱/۰ درصد) از نظر آماری معنی‌دار بود.

بروز ناهنجاری‌های مادرزادی در نوزادانی با قد غیر نرمال (۱/۶ درصد) در مقایسه با قد نرمال (۰/۳ درصد) بیشتر بود. این اختلاف از نظر آماری طبق مدل خام (IRR = ۶/۲ ،۹۵ CI = ۴/۴-۱۱/۳ درصد) معنی‌دار بود، اما بر اساس مدل تطبیق یافته ۲ (IRR = ۱/۲ ،۹۵ CI = ۰/۵-۲/۸ درصد) معنی‌دار نبود.

بروز ناهنجاری مادرزادی در ساکنان شهری (۰/۴) در مقایسه با نوزادان ساکن روستا (۰/۳) بیشتر بود. بر اساس مدل خام (CI = ۰/۸-۲/۳ ۹۵ درصد، IRR = ۱/۴). این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار نبود، اما در مدل تطبیق یافته ۱ (IRR = ۱/۷ ،۹۵ CI = ۱/۰۲-۳/۰۰ درصد) معنی‌دار بود.

بروز ناهنجاری مادرزادی در نوزادان حاصل از زایمان پنجم و بالاتر (۰/۹ درصد) در مقایسه با نوزادان حاصل از زایمان اول (۰/۴ درصد) بیشتر بود، اما این اختلاف طبق مدل خام (IRR = ۲/۳ ،۹۵ CI = ۰/۹-۵/۵ درصد) و مدل تطبیق یافته ۱ (IRR = ۱/۹ ،۹۵ CI = ۰/۷-۵/۱ درصد) از نظر آماری معنی‌دار نبود.

تعداد بارداری و تعداد زایمان قبلی به دلیل هم‌خطی بودن، هم‌زمان وارد مدل‌های ۱ نشدند.

نتایج داده‌های مطالعه در جدول ۱ ارایه شده است.

با توجه به این که همه بارداری‌ها به زایمان ختم نمی‌شوند و ممکن است منجر به سقط شوند، می‌توان ادعا نمود همه زایمان‌های اول حاصل اولین بارداری نیستند. به عنوان مثال؛ در مطالعه حاضر، ۶۹۳۲ نوزاد حاصل اولین زایمان بودند که از این تعداد، فقط ۶۲۱۸ نوزاد حاصل بارداری اول بودند. ۵۵۲ نوزاد حاصل بارداری دوم با سابقه یک سقط قبلی، ۱۳۴ نوزاد حاصل بارداری سوم با سابقه دو سقط قبلی، ۲۲ نوزاد حاصل بارداری چهارم با سابقه سه سقط قبلی، ۲ نوزاد حاصل بارداری پنجم با سابقه چهار سقط قبلی، ۳ نوزاد حاصل بارداری ششم با سابقه پنج سقط قبلی و ۱ نوزاد حاصل بارداری هشتم با سابقه هفت سقط قبلی بودند (جدول ۲).

بحث

بر اساس نتایج به دست آمده از پژوهش حاضر، بروز ناهنجاری‌های مادرزادی عمده در کل نوزادان متولد شده در استان چهارمحال و بختیاری در سال ۱۳۹۵، ۳/۲ در هزار بود. در مطالعاتی که در نقاط مختلف ایران (۱۹، ۱۶، ۱۵، ۱۳، ۱۱، ۹، ۶، ۵، ۲) و جهان (۴۳-۳۵، ۱) صورت گرفته است، آمار متفاوتی از بروز ناهنجاری مادرزادی گزارش گردیده است.

بر اساس تحقیقات صورت گرفته در نقاط مختلف ایران، ۴/۲ درصد نوزادان متولد شده در رشت (۲)، ۰/۵ درصد در بیرجند (۵)، ۱/۰۱ درصد در گرگان (۶)، ۱/۸ درصد در مشهد (۹)، ۱/۸ درصد در سیستان (۱۱)، ۳/۰ درصد در بندرعباس(۱۳)، ۰/۴ درصد در بابل (۱۵)، ۲/۸ درصد در همدان (۱۶) و ۵/۵ درصد در زنجان (۱۹) دچار ناهنجاری مادرزادی بودند.

در پژوهش‌های خارجی انجام شده، بروز ناهنجاری مادرزادی در هند ۱/۴ درصد (۱)، در اوگاندا ۷/۶ درصد (۳۵)، در مصر ۲/۵ درصد (۳۶)، در بحرین ۲/۷ درصد (۳۷)، در لبنان ۱/۷ درصد (۳۸)، در چین ۱/۵ درصد (۳۹)، در ترکیه ۲/۱ درصد (۴۰)، در سوئد ۳/۵ درصد (۴۱)، در پاریس ۳/۳ درصد (۴۲) و در تانزانیا ۲۹ درصد (۴۳) گزارش شده است.

تفاوت در بروز ناهنجاری‌های مادرزادی در نقاط مختلف کشور و دنیا ممکن است ناشی از تفاوت در شاخص‌های ژنتیکی، نژادی، فرهنگی، اجتماعی و اقتصادی افراد، روش ارزیابی نوزادان و نوع آنومالی‌های مورد مطالعه (ماژور و مینور) باشد. البته باید توجه داشت که در برخی از مطالعات، فقط ناهنجاری آشکار مورد بررسی قرار گرفته است. تفاوت در روش‌های مورد استفاده به منظور تشخیص این ناهنجاری‌ها و ویژگی‌های جامعه مورد مطالعه (زنده یا مرده بودن نوزادان) نیز دلیل بخشی از این اختلافات می‌باشد (۲).

در تحقیق حاضر، بین وزن کم نوزاد هنگام تولد با ناهنجاری مادرزادی رابطه معنی‌داری مشاهده گردید که با نتایج پژوهش‌های انجام شده در زنجان (۱۹)، هند (۱)، مصر (۳۶) و تانزانیا (۴۳) همخوانی داشت، اما در مطالعات صورت گرفته در رشت (۲) و سیستان (۱۱)، بین وزن هنگام تولد و ناهنجاری مادرزادی رابطه‌ای مشاهده نگردید. همچنین، نتایج به دست آمده از تحقیق حاضر بر اساس مدل تطبیق یافته نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین قد نوزاد هنگام تولد و بروز ناهنجاری مادرزادی عمده وجود نداشت که با یافته‌های پژوهش انجام شده در سیستان (۱۱) همسو بود. با توجه به این که اندازه قد و وزن نوزاد هنگام تولد، نتیجه نحوه تغذیه مادر در دوران بارداری، انجام مراقبت‌های دوران بارداری و دریافت مکمل‌ها از جمله فولیک اسید، کلسیم، آهن و ویتامین‌ها در مراقبت‌های دوران بارداری می‌باشد، کمبود دریافت مواد مغذی در دوران بارداری، می‌تواند باعث بروز ناهنجاری‌های مادرزادی و عدم رشد کافی نوزاد شود (۴۶-۴۳).

سن جنینی نوزاد از دیگر متغیرهای مورد بررسی در مطالعه حاضر بود که ارتباط معنی‌داری با بروز ناهنجاری مادرزادی داشت. این یافته با نتایج به دست آمده از تحقیقات صورت گرفته در رشت (۲)، بابل (۱۵)، زنجان (۱۹) و مصر (۳۶) مشابه بود.

جدول ۱. نسبت خطر بروز ناهنجاری‌های مادرزادی عمده بر حسب مشخصه‌های مادر و نوزاد با استفاده از Generalized linear model (GLM)با لینک لوگ و خانواده Poisson

نام متغیر		تعداد نوزاد	تعداد ناهنجاری	نسبت خطر بروز خام	نسبت خطر بروز تطبیق شده (مدل ۱*)	نسبت خطر بروز تطبیق شده (مدل ۲*)
سن مادر (سال)	< ۱۹	۱۱۰۸	۳	۰/۸۸ (۰/۲۷-۲/۸۰)	۰/٦٤ (۰/۲-۲/۱)	-
	۲۰-۳٤	۱۵٦۹۷	٤۸	۱	۱	-
	≥ ۳۵	۲۸٦۱	۱۲	۱/٤۰ (۰/۷۳-۲/٦۰)	۱/۳۰ (۰/٦۵-۲/٦۰)	-
تحصیلات مادر	دیپلم و زیر دیپلم	۱٦٤٤۹	۵۷	۱/۷ (۰/۷۵-٤/۰٤)	۲/۱۰ (۰/۹۰-۵/۱۰)	-
	بالاتر از دیپلم	۳۰۱٤	٦	۱	۱	-
نسبت خویشاوندی والدین	دارند	٦۳٦۸	۲۵	۱/٤۰ (۰/۸۳-۲/۳۰)	۱/۵۰ (۰/۹۰-۲/۵۰)	-
	ندارند	۱۳۲۹۸	۳۸	۱	۱	-
محل سکونت دایم	روستایی	۹۰۳۰	۲٤	۱	۱	-
	شهری	۱۰٦۳٦	۳۹	۱/٤۰ (۰/۸۳-۲/۳۰)	۱/۷۰ (۱/۰۲-۳/۰۰)	-
تعداد زایمان قبلی	بدون زایمان	٦۹۳۲	۲۸	۱	۱	-
	۱-۳	۱۲۰۸۹	۲۹	۰/٦۰ (۰/۳۵ -۱/۰۰)	۰/۵۱ (۰/۳۱ -۰/۹۲)	-
	≥ ٤	٦٤۵	٦	۲/۳۰ (۰/۹۵ -۵/٦۰)	۱/۹۰ (۰/۵-۷/۱)	-
تعداد بارداری	اولین بارداری	٦۲۱۸	۲٦	۱	-	-
	۲-٤	۱۲۲۲۳	۳۰	۰/٦۰ (۰/۳۰ -۱/۰۰)	-	-
	≥ ۵	۱۲۲۵	۷	۱/٤ (۰/٦-۳/۱)	-	-
سابقه سقط	فاقد سقط	۱٦۳۷۰	۵۵	۱	۱	-
	≥ ۱	۳۲۹٦	۸	۰/۷ (۰/۳-۱/۵)	۰/۷۲ (۰/۳-۱/۵)	-
نوع زایمان	سزارین	۸۱۳۳	۲۷	۱/۱ (۰/٦-۱/۸)	-	۰/۹ (۰/۵-۱/۵)
	طبیعی	۱۱۵۲۳	۳٦	۱	-	۱
سن جنینی نوزاد (هفته)	پره‌ترم	۱۷۷۰	۲۲	۵/٤ (۳/۲-۹/۲)	-	۲/۱ (۱/۰ -٤/٦)
	ترم	۱۷۸۹٦	٤۱	۱	-	۱
جنسیت نوزاد	پسر	۱۰۰۵۲	۳۱	۱	-	۱
	دختر	۹٦۱٤	۳۲	۱/۰۸ (۰/٦٦-۱/۸۰)	-	۱/۰٤ (۰/٦۰-۱/۷)
مرتبه تولد	تک قلو	۱۹۳۳۰	٦۲	۱	-	۱
	چند قلو	۳۳٦	۱	۰/۹۳ (۰/۱۳-٦/۷۰)	-	۰/۲۰ (۰/۰۳-۱/۵۰)
وزن هنگام تولد (گرم)	< ۲۵۰۰	۱٦۵۸	۲۳	٦/۲ (۳/۷-۱۰/٤)	-	۲/٤۰ (۱/۰۰-۵/٦۰)
	> ۲۵۰۰	۱۸۰۰۸	٤۰	۱	-	۱
قد نوزاد (سانتی‌متر)	< ٤۵	۸٦۰	۱٤	٦/۲ (٤/٤-۱۱/۳)	-	۱/۲ (۰/۵-۲/۸)
	> ٤۵	۱۸۸۰۰	٤۹	۱	-	۱
دور سر نوزاد (سانتی‌متر)	نرمال	۱۷۷۱۲	۳۹	۱	-	۱
	غیر نرمال	۱۹٤۷	۲٤	۵/٦ (۳/٤-۹/۳)	-	۲/٤ (۱/۱-۵/۰)

*متغیرهای مربوط به مادر شامل سن مادر، تحصیلات مادر، نسبت خویشاوندی والدین، محل سکونت، تعداد زایمان قبلی و سابقه سقط وارد مدل شد.

**متغیرهای مربوط به نوزاد شامل نوع زایمان، سن جنینی نوزاد، جنسیت نوزاد، مرتبه تولد نوزاد، وزن نوزاد هنگام تولد، قد نوزاد هنگام تولد و دور سر نوزاد هنگام تولد وارد مدل شد.

بر اساس مدل تطبیق یافته ۱، در پژوهش حاضر، بین محل سکونت و ناهنجاری مادرزادی رابطه معنی‌داری مشاهده گردید، اما در مدل خام رابطه‌ای وجود نداشت که با نتایج مطالعه انجام شده در زنجان (۱۹) مطابقت داشت.

در تحقیق حاضر، ارتباط معنی‌داری بین بروز ناهنجاری مادرزادی و جنسیت نوزاد مشاهده نگردید که مشابه بررسی‌های انجام شده در رشت (۲)، بابل (۱۵)، زنجان (۱۹)، مصر (۳۶) و اوگاندا (۳۵) می‌باشد و با نتایج به دست آمده از پژوهش‌های صورت گرفته در همدان (۱۶)، هند (۱)، سوئد (۴۱) و تانزانیا (۴۳) مطابقت داشت.

نتایج مطالعه حاضر نشان داد، اختلاف معنی‌داری بین نسبت خویشاوندی والدین و بروز ناهنجاری مادرزادی وجود نداشت که با یافته‌های تحقیقات انجام شده در همدان (۱۶) و سیستان (۱۱) مشابهت و با نتایج به دست آمده از پژوهش مصر (۳۶) مغایرت داشت.

جدول ۲. تعداد بارداری بر حسب تعداد سقط قبلی

تعداد بارداری	تعداد سقط قبلی							کل
	۰	۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	
۱	٦۲۱۸	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	٦۲۱۸
۲	٥۸۳٤	٥٥۲	۰	۰	۰	۰	۰	۰	٦۳۸٦
۳	۲۸۸٥	۱۰٦٤	۱۳٤	۰	۰	۰	۰	۰	٤۰۸۳
٤	۹۳۹	٥۹۰	۲۰۳	۲۲	۰	۰	۰	۰	۱۷٥٤
٥	۲۹٥	۲٥۰	۱٥٤	٤۹	۲	۰	۰	۰	۷٥۰
٦	۱۲۸	۸٤	٤۸	۲٥	۸	۳	۰	۰	۲۹٦
۷	٤۳	۲٤	۱٥	۱٥	۸	٤	۰	۰	۱۰۹
۸	۱٥	۷	۷	٤	٥	۳	۳	۱	٤٥
۹	٦	۱	۱	۲	۰	۱	۰	۱	۱۲
۱۰	٤	۲	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۷
۱۱	۲	۱	۰	۰	۰	۰	۰	۰	۳
۱۲	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۰	۰	۱
۱۳	۱	۰	۰	۰	۱	۰	۰	۰	۲
کل	۱٦۳۷۰	۲٥۷٥	٥٦۳	۱۱۸	۲٤	۱۱	۳	۲	۱۹٦٦٦

بروز ناهنجاری مادرزادی بر حسب سن مادر در بین گروه‌های مختلف سنی اختلاف معنی‌داری نداشت که با نتایج مطالعات انجام شده در همدان (۱۶)، رشت (۲)، بابل (۱۵)، زنجان (۱۹)، گرگان (۶) و بندرعباس (۱۳) در ایران و اوگاندا (۳۵)، مصر (۳۶) و تانزانیا (۴۳) در خارج از ایران مشابه بود و با یافته‌های تحقیقات صورت گرفته در هند (۱) و سوئد (۴۱) تفاوت داشت.

با توجه به این که داده‌های پژوهش حاضر از پرونده‌های بیماران استخراج شد و ممکن است برخی از مادران در بیمارستان‌های استان زایمان نکرده باشند که باعث کم‌شماری می‌شود، می‌توان این امر را از نقاط ضعف مطالعه قلمداد نمود. از دیگر نقاط ضعف تحقیق این بود که ممکن است کودک ناهنجار به علت تشخیص ناصحیح در ناهنجاری، در زمره نوزادان سالم طبقه‌بندی شده باشد (تورش سوء طبقه‌بندی).

نتیجه‌گیری

به طور کلی، بروز ناهنجاری مادرزادی در پژوهش حاضر نسبت به مطالعات دیگر که در این زمینه انجام شده است، کمتر بود. دلیل این امر شاید فقط بررسی ناهنجاری‌های مادرزادی عمده آشکار در بدو تولد باشد و شامل ناهنجاری‌هایی که در بدو تولد آشکار نیست و در سال‌های اولیه بعد از تولد نوزاد آشکار می‌شود و همچنین، ناهنجاری‌هایی که در دوران جنینی منجر به سقط می‌گردند، نمی‌باشد.

تعدادی از ناهنجاری‌های مادرزادی عمده، به قدری مسأله‌ساز هستند که باعث مرگ می‌شوند، اما در تعدادی از آن‌ها با تشخیص و درمان زودهنگام، می‌توان از معلولیت و یا ناتوانی جلوگیری کرد. بنابراین، با افزایش آگاهی جامعه به خصوص زنان در سن باروری جهت در نظر گرفتن سن مناسب بارداری، تغذیه مناسب قبل از بارداری و دوران بارداری، تأکید بر مراقبت‌های قبل و حین بارداری به منظور پیشگیری از بروز ناهنجاری‌های مادرزادی الزامی است.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد رشته اپیدمیولوژی با شماره ۳۹۷۵۴۹، مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد و توسط گرانت مؤسسه ملی تحقیقات پزشکی ایران (نیماد) به شماره ۹۷۱۲۴۸ انجام شد که از مراکز مذکور تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

1. Bhalerao A, Garg R. Pattern of congenital anomalies at birth. Int J Obstet Gynaecol Res 2016; 3(7): 420-6.
2. Jalali SZ, Fakhraie SH, Afjaei SA, Kazemian M. The incidence of obvious congenital abnormalities among the neonates born in Rasht hospitals in 2011. J Kermanshah Univ Med Sci 2015; 19(2): 109-17. [In Persian].
3. World Health Organization. Congenital anomalies [Online]. [cited 2020]; Available from: URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies
4. Martin RJ, Fanaroff AA. Fanaroff and Martin's neonatal-perinatal medicine e-book: Diseases of the fetus and infant. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2010.
5. Amini Nasab Z, Aminshokravi F, Moodi M, Eghbali B, Fatemimogadam F. Demographical condition of neonates with congenital abnormalities under Birjand city health centers during 2007-2012. J Birjand Univ Med Sci 2014; 21(1): 96-103. [In Persian].

6. Golalipour MJ, Ahamadpour M, Vakili MA. Gross congenital malformations in 10000 births (Gorgan Dezyani Hospital 1997-99). J Gorgan Univ Med Sci 2002; 4(2): 42-7.
7. Malhotra P, Thapar K. Pattern of Major Congenital Anomalies and their Outcome. International Journal of Medical and Dental Sciences 2015; 4(1): 577-81.
8. Shahnazi M, Azari S. Contributing factors in major malformations in neonatals born in alzahra medical-educational hospital, Tabriz. Nursing and Midwifery Journal (Tabriz) 2010; 5(18): 49-56. [In Persian].
9. Khatami F, Mamuri GA. Survey of congenital major malformation in 10,000 newborns. Iran J Pediatr 2005; 15(4): 315-20. [In Persian].
10. Kurinczuk JJ, Hollowell J, Boyd PA, Oakley L, Brocklehurst P, Gray R. The contribution of congenital anomalies to infant mortality [Online]. [cited 2010]; Available from: URL: https://www.npeu.ox.ac.uk/downloads/files/infant-mortality/Infant-Mortality-Briefing-Paper-4.pdf
11. Hosseini S, Nikravesh A, Hashemi Z, Rakhshi N. Race of apparent abnormalities in neonates born in Amir-Almomenin hospital of Sistan. J North Khorasan Univ Med Sci 2014; 6(3): 573-9. [In Persian].
12. Pouladfar GR, Malahzadeh AR. The prevalence of minor congenital anomalies and normal variations in neonates in Bushehr port. Iran South Med J 2005; 8(1): 43-52. [In Persian].
13. Nazemi Gheshmi A, Nikuei P, Khezri M, Rajaie M, Hajizadeh F, Salmanian S, et al. The frequency of congenital anomalies in newborns in two maternity hospitals In Bandar Abbas: 2007-2008. Genet 3rd millennium 2012; 9(4): 2554-9. [In Persian].
14. Nelsen LM, Shields KE, Cunningham ML, Stoler JM, Bamshad MJ, Eng PM, et al. Congenital malformations among infants born to women receiving montelukast, inhaled corticosteroids, and other asthma medications. J Allergy Clin Immunol 2012; 129(1): 251-4.
15. Hajian K, Sharifi F, Sharifzadeh-Baii M, Shareapour M. Prevalence of major abnormality and some of its related factors in thenewborns in Shahid Yahyanejad hospital in Babol (2001). J Guilan Univ Med Sci 2005; 14(55): 70-5. [In Persian].
16. Eghbalian F, Sabzehei MK, Karimi R, Monsef AR. Frequency of congenital malformations and its associated factors in newborn infants in Fatemiyeh and Besat hospitals of Hamedan in 2015. Urmia Med J 2018; 29(4): 240-5. [In Persian].
17. Wong DL. Whaley & Wong's nursing care of infants and children. Philadelphia, PA: Mosby; 1999.
18. Hematyar M, Khajouie P. Prevalence of congenital anomalies in 1000 live births in Javaheri hospital, Tehran, 2004. Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch 2005; 15(2): 75-8. [In Persian].
19. Marzban A, Sadeghzadeh M, Mousavinasab N D. Frequency of congenital malformations observed in neonatal in Zanjan Vali-Asr Hospital during 2000-2001. J Zanjan Univ Med Sci 2002; 9(37): 33-8. [In Persian].
20. Mohammadzadeh I, Sorkhi H, Alizadeh-Navaei R. Prevalence of External Congenital Abnormalities in North of Iran. Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. Genet 3rd millennium 2012; 11(1): 2990-5.
21. Mclean SD. Congenital nomalies. In: MacDonald M, Mullett MD, Seshia MM, editors. Avery's Neonatology: Pathophysiology and management of the newborn. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 839-58.
22. Eaton CJ, Lister GD. Syndactyly. Hand Clin 1990; 6(4): 555-75.
23. Sayehmiri K, Kaffashian MR, Ranaei E. Investigating the prevalence of congenital anomalies and its associated factors in ilam city. Iran J Basic Med Sci 2016; 3(2): 41-5. [In Persian].
24. Graham JM. Fetal dysmorphology. Clinics in Perinatology 1990; 17(3): 513-47.
25. Lorente C, Cordier S, Goujard J, Ayme S, Bianchi F, Calzolari E, et al. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. Am J Public Health 2000; 90(3): 415-9.
26. Cunningham G, Williams JW. Williams's obstetrics. New York, NY: Appleton & Lange; 1997.
27. Anthony S, van der Pal-de Bruin KM, Graafmans WC, Dorrepaal CA, Borkent-Polet M, van Hemel OJ, et al. The reliability of perinatal and neonatal mortality rates: differential under-reporting in linked professional registers vs. Dutch civil registers. Paediatr Perinat Epidemiol 2001; 15(3): 306-14.
28. Stevenson AC, Johnston HA, Stewart MI, Golding DR. Congenital malformations. A report of a study of series of consecutive births in 24 centres. Bull World Health Organ 1966; 34(Suppl): 9-127.
29. Zarante I, Lopez MA, Caro A, Garcia-Reyes JC, Ospina JC. Impact and risk factors of craniofacial malformations in a Colombian population. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009; 73(10): 1434-7.
30. Tomatir AG, Demirhan H, Sorkun HC, Koksal A, Ozerdem F, Cilengir N. Major congenital anomalies: a five-year retrospective regional study in Turkey. Genet Mol Res 2009; 8(1): 19-27.

31. Moore KL, Persaud TV. Before we are born: Essentials of embryology and birth defects. Philadelphia, PA: Saunders; 1993.
32. Petrini J. Birth defects surveillance data from selected states. Teratology 1997; 56(1-2): 115-75.
33. Harris JA, James L. State-by-state cost of birth defects-1992. Teratology 1997; 56(1-2): 11-6.
34. World Health Organization. Birth defects surveillance: A manual for programme managers. Geneva, Switzerland: WHO; 2014.
35. Ndibazza J, Lule S, Nampijja M, Mpairwe H, Oduru G, Kiggundu M, et al. A description of congenital anomalies among infants in Entebbe, Uganda. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2011; 91(9): 857-61.
36. El Koumi MA, Al Banna EA, Lebda I. Pattern of congenital anomalies in newborn: A hospital-based study. Pediatr Rep 2013; 5(1): e5.
37. Al Arrayed SS. Epidemiology of congenital abnormalities in Bahrain. East Mediterr Health J 1995; 1(2): 248-52.
38. Bittar Z. Major congenital malformations presenting in the first 24 hours of life in 3865 consecutive births in south of Beirut. Incidence and pattern. J Med Liban 1998; 46(5): 256-60.
39. Cheng N, Bai Y, Hu X, Pei H, Li Y, Zhang W, et al. A base-line survey on birth defects in Gansu province, West China. Ann Trop Paediatr 2003; 23(1): 25-9.
40. Oztarhan K, Gedikbasi A, Yildirim D, Arslan O, Adal E, Kavuncuoglu S, et al. Prevalence and distribution of congenital abnormalities in Turkey: Differences between the prenatal and postnatal periods. Congenit Anom (Kyoto) 2010; 50(4): 221-5.
41. Persson M, Cnattingius S, Villamor E, Soderling J, Pasternak B, Stephansson O, et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: Cohort study of 1.2 million singletons. BMJ 2017; 357: j2563.
42. Lelong N, Thieulin AC, Vodovar V, Goffinet F, Khoshnood B. Epidemiological surveillance and prenatal diagnosis of congenital anomalies in the Parisian population, 1981-2007. Arch Pediatr 2012; 19(10): 1030-8.
43. Mashuda F, Zuechner A, Chalya PL, Kidenya BR, Manyama M. Pattern and factors associated with congenital anomalies among young infants admitted at Bugando medical centre, Mwanza, Tanzania. BMC Res Notes 2014; 7: 195.
44. Bortolus R, Blom F, Filippini F, van Poppel MN, Leoncini E, de Smit DJ, et al. Prevention of congenital malformations and other adverse pregnancy outcomes with 4.0 mg of folic acid: community-based randomized clinical trial in Italy and the Netherlands. BMC Pregnancy Childbirth 2014; 14: 166.
45. Oliveira CI, Fett-Conte AC. Birth defects: Risk factors and consequences. J Pediatr Genet 2013; 2(2): 85-90.
46. Almeida LF, Araujo Junior E., Crott GC, Okido MM, Berezowski AT, Duarte G, et al. Epidemiological risk factors and perinatal outcomes of congenital anomalies. Rev Bras Ginecol Obstet 2016; 38(7): 348-55.