

# بررسی بعضی عوامل مؤثر در ایجاد ناهنجاریهای مادرزادی در شهر اصفهان سال ۸۹-۱۳۷۸

دکترحیدرعلی داوری<sup>۱</sup>، دکتر عبدالمهدی بقایی

## چکیده مقاله

**مقدمه.** بزرگترین و مهمترین سرمایه هر کشور نسل آینده سالم، دانا، باهوش و خلاق است. ناهنجاریهای مادرزادی عامل مهمی در ناکارآمدسازی این سرمایه عظیم هستند که حدود ۲۰٪ از آنها علل غیر ژنتیک دارند و مربوط به تأثیر عوامل محیطی و تراتوژن در دوران بارداری می‌باشد و با توجه به شیوع ۱۴-۸ درصد این بیماریها، شناخت هر چه بیشتر این عوامل که در جوامع مختلف متفاوت هستند و پیشگیری از آنها می‌تواند مانع آسیبهای سنگین اقتصادی و اجتماعی ناشی از معلولیت‌های این بیماریها در جامعه شود.

**روشها.** مطالعه بصورت مورد - شاهد (case-control) در شهر اصفهان انجام شد گروه مورد شامل ۵۰۰ کودک زیر یکسال مبتلا به ناهنجاری مادرزادی که جهت درمان به مراکز آموزشی و درمانی شهر اصفهان مراجعه و بطور نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند و گروه شاهد شامل ۲۰۰۰ کودک زیر یکسال سالم که بطریق نمونه‌گیری تصادفی ساده از مراجعین به مراکز بهداشتی درمانی شهر اصفهان انتخاب شدند. مادران این بچه‌ها از طریق مصاحبه و مدارک پزشکی از نظر سابقه، مصرف دارو، خونریزی واژینال، عکسبرداری از شکم و لگن، بیماری عفونی و تب‌دار، تروما به شکم در دوران بارداری و همچنین سن مادر، ازدواج فامیلی و سابقه وجود ناهنجاریهای مادرزادی در فامیل، مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات با نرم‌افزار SPSS تجزیه و تحلیل شده و نسبت خطرزایی عوامل (odd's Ratio) با حدود اطمینان ۹۵٪ محاسبه گردید.

**نتایج.** ازدواج فامیلی در گروه مورد ۲/۴۰٪ در گروه شاهد ۲/۲۱٪ بوده (OR=۲/۵) سابقه خونریزی واژینال در گروه مورد ۶/۱۰٪ در گروه شاهد ۳/۵٪ بوده (OR=۳/۲) سابقه عکسبرداری شکم و لگن در گروه مورد ۳ مورد در گروه شاهد ۱ مورد (OR=۱۲/۳) سابقه مصرف دارو در گروه مورد ۳/۲۴٪ در گروه شاهد ۷/۴٪ بوده (OR=۶/۵) سابقه بیماری تب‌دار و عفونی در گروه مورد ۷/۱۴٪ در گروه شاهد ۹/۱ (OR=۸/۹) سابقه تروما در گروه مورد ۱۰٪ در گروه شاهد ۱٪ (OR=۱۰/۱) سابقه وجود ناهنجاری در فامیل در گروه مورد ۳/۲۳٪ در گروه شاهد ۹/۳ (OR=۷/۵) و درصد فراوان ناهنجاری در کودکان مادران زیر ۱۸ سال و مادران بالای ۳۵ سال در مقایسه با کودکان مادران ۱۸-۳۵ سال بطور معنی‌داری بالاتر بوده است (P<0.001).

**بحث.** در بررسی متون مطالعات مشابهی در سایر نقاط دنیا از جمله آمریکا انجام شده که هر چند از نظر آمار و ارقام تفاوت‌های مختصر با نتایج این مطالعه وجود دارد. ولی در مجموع همه آنها نقش عوامل

خطرزای مورد بررسی را تأیید نموده‌اند و هر اقدام و تدبیر فردی یا جمعی از جمله آگاهی دادن به مردم و حذف و پیشگیری از عوامل فوق‌الذکر نقش مؤثری در جلوگیری از این‌گونه ناهنجاریها خواهد داشت.

● واژه‌های کلیدی: ناهنجاریهای مادرزادی، اصفهان، مطالعه مورد - شاهد، نسبت خطرزایی.

## مقدمه

بزرگترین و مهمترین سرمایه هر کشور نسل آینده سالم، دانا، باهوش و خلاق است. ناهنجاریهای مادرزادی عامل مهمی در ناکارآمدسازی این سرمایه عظیم هستند. فراوانی این بیماریها در کشورهای غربی از ۸ تا ۱۴ درصد متغیر بوده و حدود ۱/۰ جمعیت را در بر می‌گیرد. در کشور ما نیز با رقم ۵ میلیون نفر در کل جمعیت این نسبت تقریباً صادق است (۱). هر چند این ناهنجاریها اکثراً علل ژنتیکی دارد ولی حدود بیش از ۲۰ درصد آنها در اثر عوامل محیطی و تراتوژن در دوران جنینی است که بالقوه قابل پیشگیری هستند و با توجه به تفاوت‌های جغرافیایی و فرهنگی جوامع، متفاوت هستند (۲). ازدواج‌های فامیلی با شیوع ۵۵ درصد در اصفهان (۱)، متولدین در مادران بالای ۳۵ سال و زیر ۱۸ سال (۳) تروما (۴) خونریزیهای دوران حاملگی (۵) مصرف دارو (۶) (۷) بیماریهای عفونی مادر (۸) برخورد اشعه (۹) علل مولتی فاکتوریال و ناشناخته دیگر (۱۰، ۱۱) می‌توانند جزء عوامل تأثیرگذار در ایجاد ناهنجاریهای مادرزادی باشند لذا هر گونه اقدام جدی در جهت شناسایی این عوامل و پیشگیری از آنها باعث سالم‌سازی و بهسازی هر چه بیشتر نسل آینده و جلوگیری از آسیب‌های اجتماعی و اقتصادی خواهد شد که مطالعات منطقه‌ای در جوامع مختلف می‌توانند گامی مؤثر در این رابطه باشند.

## روشها

مطالعه بصورت مورد - شاهد در سالهای ۱۳۷۸-۱۳۷۹ در شهرستان اصفهان انجام گرفت. گروه مورد ۵۰۰ کودک زیر یکسال مبتلا به ناهنجاریهای مادرزادی قابل رویت که از بین بیمارستان بستری در بخش‌های جراحی مراکز آموزشی - درمانی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۱- گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان، اصفهان

مادران در گروه مورد سابقه مصرف دارو داشتند. این فراوانی در گروه شاهد  $4/7\%$  برآورد شد. ( $OR=6/5$ ,  $CI95\%:4/1-7/2$ ). بیماری تب‌دار عفونی در  $14/7\%$  مادران گروه مورد و در  $1/9\%$  مادران گروه شاهد گزارش شده ( $OR=8/9$ ,  $CI95\%:5/1-9/2$ ).

در  $23/3\%$  کودکان گروه مورد سابقه ناهنجاری مادرزادی در فامیل آنها یافت شد. در حالیکه تنها  $4/9\%$  کودکان گروه شاهد، فردی با علائم ناهنجاری مادرزادی در فامیل خود داشتند. ( $OR=7/5$ ,  $CI95\%:6/2-8/1$ ). تعداد مادران در سه گروه سنی زیر ۱۸ سال، ۱۸-۳۵ سال و بیشتر از ۳۵ سال در مجموع هر دو گروه مورد و شاهد تقریباً برابر بوده و میزان ناهنجاری قابل رؤیت به ترتیب در سه گروه  $25/2\%$  درصد،  $13/2\%$  درصد و  $20/5\%$  درصد ( $P<0/001$ ).

### بحث

در این بررسی ملاحظه شد که قرارگیری در برابر اشعه X با نسبت خطرزایی  $12/3$  بالاترین احتمال ایجاد ناهنجاری مادرزادی را به دنبال داشته است. پس از آن به ترتیب سابقه تروما و بیماری تب‌دار عفونی در مادر و نیز سابقه وجود ناهنجاری مادرزادی در فامیل، سابقه مصرف دارو و وجود خونریزی رحمی طی حاملگی از عوامل خطر بوده‌اند.

نکته قابل ذکر در این نوع مطالعات آنچه که نتایج را مخدوش می‌نماید مشکلات ناشی از سوگرایی فراخوانی و اطلاعات است. برخی از عوامل خطر ذکر شده این پژوهش و پژوهشهای قبلی متضمن پاسخگویی صحیح و دقیق و خارج از فشار احساسات مادر است. چنانچه مشخص است، انجام چنین بررسیهایی به شدت مطالعات همگروه کنترل شده نتایج قابل اعتمادتری بدست خواهد داد. هر چند برخی از عوامل مثل سابقه مواجهه با X-ray یا ازدواج فامیلی کمتر دستخوش این نوع سوگرایی‌ها می‌شوند.

نسبت مبتلایان پسر در گروه شاهد تقریباً معادل سه بر یک برآورد شده است، که مؤید پژوهشهای قبلی با این نتیجه است که شیوع ناهنجاریهای مادرزادی در جنس مذکر بالاتر است (۱). با توجه به آنکه قریب به اتفاق مراجعات بیماران به مراکز پزشکی داخل در مطالعه می‌باشد می‌توان تا حدود زیادی به نتایج حاصل از این نسبت جنسی اعتماد کرد. با استناد به نتایج مطالعات قبلی  $55\%$  ازدواجها در شهرستان اصفهان، ازدواج فامیلی می‌باشد (۱). در این مطالعه نسبت ازدواج فامیلی به ازدواج غیر فامیلی در گروه شاهد تقریباً نصف گروه مورد است عدم تعادل بین دو گروه از نظر نسبت جنسیتها در صورتی نتایج مطالعه را مخدوش خواهد کرد که ارتباط مشخص یا احتمالی بین عوامل خطر مورد پژوهش و جنسیت وجود داشته باشد با توجه به آنکه چنین احتمالی بعید به نظر می‌رسد بنابراین فرض مخدوش بودن نتایج حاصل تناسب جنسیت دو گروه تا حدود زیادی غیر محتمل خواهد بود. در مطالعه‌ای که در ایالت نیویورک آمریکا صورت گرفته  $90\%$  از مادران بادرار سابقه مصرف حداقل یک دارو را در شرح حال دوران حاملگی خود ذکر کرده‌اند (۶۷) در مطالعه حاضر جمعاً  $8/6\%$  نمونه‌های

بطور نمونه‌گیری آسان انتخاب شدند و گروه شاهد شامل  $2000$  نفر از کودکان زیر یکسال مراجعه کننده جهت معاینات دوره‌ای به مراکز بهداشتی شهرستان اصفهان که سالم بودند و از نظر سایر شرایط مشابه گروه مورد بودند و بطور نمونه‌گیری تصادفی ساده انتخاب شدند. داده‌های مربوط از طریق مصاحبه با والدین کودکان مورد و شاهد جمع‌آوری و در چک‌لیست و فرم‌های جمع‌آوری داده‌ها وارد گردید. عوامل خطر شامل سابقه مصرف دارو، وجود خونریزی واژینال، عکسبرداری از شکم و لگن، وجود بیماری عفونی و تب‌دار در مادر و سابقه ضربه به شکم در طول بارداری، از مادر سؤال می‌شد. همچنین اطلاعات در مورد جنس کودک، سن مادر در زمان بارداری، وجود سابقه ناهنجاری مادرزادی در فامیل نزدیک و نسبت فامیلی والدین در فرم جمع‌آوری اطلاعات ثبت می‌شد. برای همسان‌سازی شیوه جمع‌آوری داده‌ها و کاهش سوگرایی مشاهده‌گر و سوگرایی فراخوانی (Recall bias) کلیه پزشکان طرح در مورد نحوه جمع‌آوری داده و سوالاتی که باید از مادران مطرح می‌کردند، آموزش دیدند. منظور از مصرف دارو هر دارو بجز داروهای تقویتی و مسکن‌های ساده بود. بیماری عفونی تب‌دار به مواردی اطلاق می‌گردید که منجر به مراجعه به پزشک، تشخیص و درمان شدن، ترومای شکم مواردی در نظر گرفته می‌شد که باعث عوارضی از جمله درد، خونریزی و یا مراجعه به پزشک و بستری شده و وجود سابقه خونریزی از رحم به هر میزان سابقه مثبت در نظر گرفته می‌شد و یکبار عکسبرداری از شکم و لگن به عنوان مورد مثبت برخورد با اشعه ایکس فرض می‌گردید. اطلاعات در نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۶ وارد شد. برای عوامل خطر مورد بررسی نسبت خطرزایی (Odd's Ratio) با حدود اطمینان (Confidence Interval)  $95\%$  محاسبه گردید.  $10$  نفر از گروه مورد به دلیل احتمال قوی تأثیر recall bias از مطالعه خارج شدند.

### نتایج

جمعاً  $490$  نفر کودک زیر یکسال مبتلا به ناهنجاریهای قابل رویت و  $2000$  کودک سالم بررسی شدند. توزیع جنسی در گروه مورد  $73/5\%$  پسر در مقابل  $26/5\%$  دختر بود. این توزیع در گروه شاهد به ترتیب  $51/5\%$  پسر و  $48/5\%$  دختر برآورد شد.  $40/2\%$  از ازدواجها در گروه مورد ازدواج فامیلی بود. این فراوانی در گروه شاهد معادل  $21/2\%$  کل ازدواجها را شامل می‌شد. ( $OR=2/5$ ,  $CI95\%:1/8-3/4$ ). به عبارتی وجود ازدواج فامیلی احتمال ایجاد ناهنجاری مادرزادی را  $2/5$  برابر افزایش داده است.  $10/6\%$  مادران گروه مورد وجود خونریزی رحمی را طی دوران بارداری متذکر شدند. در حالیکه این رقم در گروه شاهد معادل  $3/5\%$  پاسخگویان را شامل می‌شده است ( $OR=3/2$ ,  $CI95\%:2/7-4/2$ ) سابقه یکبار مواجهه با اشعه ایکس در گروه مورد سه نفر و در گروه شاهد یک مورد وجود داشت که در هر چهار مورد گرافی با ماده حاجب بوده احتمال ابتلا به ناهنجاری مادرزادی در کودکانی که مادر آنها در معرض اشعه X قرار گرفته بودند  $12/3$  برابر بیشتر از گروه شاهد برآورد شد ( $OR=12/3$ ,  $CI95\%:8/1-13/1$ ).  $24/3\%$  از

خطر احتمال بروز ناهنجاری مادرزادی در این مطالعه مثل سایر مطالعات مورد تأیید قرار گرفته است (۲ و ۱۱).

سابقه ضربه به شکم در حین حاملگی هر چند در این مطالعه به عنوان عامل قوی برای احتمال بروز ناهنجاری بوده است ولی به احتمال زیاد ناشی از سوگرایی یادآوری و ناشی از احساس مادر برای انتقال مشکل به وجود آمده به مسئله‌ای خارج از حیطه خود است که در مطالعات مشابه هم به آن اشاره شده است (۴). هر چند در آن مطالعات هم این متغیر در ایجاد ناهنجاری مادرزادی مؤثر شناخته شده است. در ضمن ناهنجاریهای مادرزادی در مادران زیر ۱۸ سال سن و بالای ۲۵ سال سن نسبت به مادران در سنین ۱۸-۲۵ سال بطور معنی‌دار بالاتر بوده ( $P < 0.001$ ) که این موضوع با نتیجه مطالعات مشابه هم خوانی دارد (۳) در مجموع نتایج این مطالعه ضمن تأیید مجدد عوامل خطر شناخته شده در ایجاد ناهنجاری مادرزادی الگوئی از شدت عوامل مذکور در جامعه مورد بررسی را ارائه می‌دهد. لازم است با ارائه آموزشهای لازم به مادران و ارائه‌دهندگان خدمات بهداشتی در اصلاح و تعدیل عوامل خطر قابل کنترل کوشش شود.

مورد پژوهش واجد چنین سابقه‌ای بوده‌اند هر چند دلیل تفاوت این دو عدد را می‌توان تا حدودی ناشی از نقض جمع‌آوری اطلاعات در مطالعه حاضر دانست ولی پرهیز مادران جامعه حاضر از مصرف داروها بر اساس باورهای فرهنگی می‌تواند یک علت اصلی این تفاوت باشد.

ارتباط بالای مصرف دارو با بروز ناهنجاریهای نوزادی با نتایج مطالعات مشابه همخوانی دارد (۶ و ۷) و همچنین نقش بیماریهای تبدار عفونی مادر در ایجاد ناهنجاریها مشابه نتایج مطالعه‌ای است که در آمریکا انجام شد (۵). سابقه مواجهه با اشعه X به عنوان عامل شناخته شده بروز ناهنجاریهای مادرزادی در مطالعه ما نیز تأثیر زیادی داشته است ( $OR = 12/3$ ) که با مطالعات دیگر همخوان است (۶). هر چند بروز خونریزی وازینال طی درمان حاملگی می‌تواند به عنوان افزایش خطر احتمال ناهنجاری مادرزادی به شمار رود ولی رابطه علت و معلولی بین این دو ابعاد قابل بررسی در این مطالعه نبود. به عبارتی شاید بروز ناهنجاری سبب خونریزی حاملگی شده باشد. با این حال همزمانی این دو پدیده در مطالعات دیگر هم مورد بحث و تأیید قرار گرفته است (۵). سابقه فامیلی مثبت هم به عنوان عامل افزاینده

## مراجع

- ۱- سروری ع.ا. ازدواجهای فامیلی و بیماریهای ژنتیکی کودکان. انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و انتشارات نورین سپاهان اصفهان: ایران ۱۳۷۴.
- 2- Bishop JB, Witt KL, sloane RA: Genetic toxicities of human teratogens. *Mutat - Res.* 1997 Dec12, 396 (1-2):9-43.
- 3- Fretts RC, Usher RH: Causes of fetal death in women of advanced maternal age. *Obstet Gynecol*, 1997 89:40.
- 4- Scorpio RJ, Esposito TJ, Smith LG, Gens DR: Blunt trauma during pregnancy. Factors affecting fetal outcome. *J Trauma*, 1992 32:213 .
- 5- Crane JMG, Van DenHof Mc, DoddsI, Armson A, Liston R: Neonatal outcomes with placenta previa. *Obstet Gynecol*, 1999 93:541.
- 6- Queisser IA, Eggarsi, stolz, kileninger BD, schlaefel K: serial examination of 20,248 newborn fetus and infants: correlations between drug exposure and major malformations. *Am-J-Med-Genet* 1996; 63(1):268-76.
- 7- Koren G, Bologna M, Long D, Feldman Y, Shear NH: Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. *Am J Obstet Gynecol*, 1989 160:1190.
- 8- Siegel M: Congenital malformation following chickenpox, measles mumps, and hepatitis: Result of a cohort study. *TAMA*, 1993 226:1521 .
- 9- Brent RL: Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre-and post conception environmental radiation exposures. *Teratology*, 1999 59:182.
- 10- Czeizel A: The activities of the Hungarian center for congenital anomaly control. *World-Health-Stat-Q* 1988, 41(3-4). 219-27.
- 11- Thomas M. Multifactorial diseases. *Annals of the ICRP*. 1999; 29(3-4): 17-26.