

تعیین سطح سرمی روی در مادران ناهنجاری‌های لوله عصبی در گرگان

دکتر آذرخس منصوریان* - دکتر محمد جعفر گلعلی پور** - دکتر الهام میشری*** - محمد علی وکیلی****

* دانشیار گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات ناهنجاری‌های مادرزادی گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گرگان
 ** دانشیار گروه جنین شناسی، مرکز تحقیقات ناهنجاری‌های مادرزادی گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گرگان
 *** استادیار گروه زنان و زایمان، مرکز تحقیقات ناهنجاری‌های مادرزادی گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گرگان
 **** مربی آمار حیاتی گروه بهداشت و پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی گرگان

تاریخ دریافت مقاله: ۸۳/۷/۲

تاریخ پذیرش: ۸۴/۷/۱۰

چکیده

مقدمه: نقائص لوله عصبی (NTD) متشکل از گروهی از ناهنجاری‌های مادرزادی است که شامل اسپینا بی‌فیدا، آنانسفالی و آنسفالوسل می‌باشد. مطالعه کلی نشان داده‌است که میزان NTD در گرگان ۳/۱۲ در هزار تولد می‌باشد. بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که کاهش روی یکی از عوامل مهم ناهنجاری‌های لوله عصبی است.

هدف: تعیین و مقایسه سطح سرمی روی در مادران دارای نوزادان مبتلا به NTD و مادران نوزادان سالم در این منطقه. مواد و روش‌ها: این مطالعه تحلیلی از نوع مورد-شاهدی بر روی تمامی نوزادان مبتلا به NTD متولد شده در طول یک سال، در مرکز آموزشی درمانی دزیانی گرگان در سال ۱۳۸۲ انجام گردید.

نمونه خون مادران دارای نوزادان مبتلا به NTD (۲۳ نفر) و هم‌زمان نمونه خون مادران نوزادان سالم (۳۶ نفر) گرفته شد و پس از سانتریفیوژ سرم حاصله به روش اسپکتروفتومتر میزان NTD سرم بر حسب $\mu\text{mol/Lit}$ (میکرومول در لیتر) تعیین گردید. همچنین مشخصات دموگرافیک والدین و نوزادان ثبت گردید. داده‌ها پس از ورود به کامپیوتر توسط نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. نتایج: کاهش روی در ۱۳ (۵۶/۵٪) نفر از گروه مورد و ۷ نفر (۱۹/۴٪) از گروه شاهد دیده شد. تست لجستیک ارتباط بین کاهش روی و NTD (۱۶/۹۹-۱/۵۱: OR=۵/۰۶، ۹۵٪ CI) و ارتباط بین مصرف دارو در سه ماهه اول را با NTD (۱۳۰/۹۷-۱۳۱/۳۱، ۹۵٪ CI، OR=۱۳/۱۲) تایید نمود. نتیجه گیری: این مطالعه نشان داد که کاهش روی در سرم مادران دارای نوزادان مبتلا به NTD می‌تواند یکی از عوامل مؤثر در ایجاد NTD در این منطقه باشد.

کلید واژه‌ها: انسفالیت/ دیسراسیم ستون مهره‌ها/ روی / مادران/ نقص‌های لوله عصبی

مقدمه

نقص لوله عصبی (NTD) یک ناهنجاری شدید مادرزادی است که بعلت اختلال در تشکیل لوله عصبی ایجاد می‌شود و شامل: اسپینابی‌فیدا، آنانسفالی و آنسفالوسل است (۱). نقائص لوله عصبی از مهم‌ترین علل مرگ و میر و ناتوانی جسمی در نوزادان و بچه‌هاست (۲). در ایالات متحده آمریکا بعد از ناهنجاری مادرزادی قلب دومین ناهنجاری مادرزادی جدی نقص لوله عصبی است (۳).

میزان بروز ناهنجاری لوله عصبی برحسب مناطق جغرافیایی، قوم و نژاد متفاوت است، به طوری که از یک مورد تولد در ۱۰۰۰ تولد زنده در مناطقی از چین تا حدود ۱ مورد در ۵۰۰۰ تولد زنده یا کمتر در کشورهای اسکاندیناوی

متفاوت است (۴).

اتیولوژی این ناهنجاری‌ها بخوبی و به‌طور کامل مشخص نشده و اغلب عوامل مولتی‌فاکتوریال، ژنتیکی و محیطی نظیر عوامل تغذیه‌ای را در ایجاد این بیماری مؤثر می‌دانند (۵، ۶ و ۷). عوامل تغذیه‌ای نظیر کاهش اسید فولیک و کاهش Zinc دومین عامل مؤثر و مهم در ناهنجاری‌های عصبی می‌باشد (۸). روی یک عنصر است که در اعمال بیولوژیکی متعدد در ارگانیزم نظیر تقسیم سلولی، تکامل و تمایز اهمیت داشته و به‌عنوان یک کوفاکتور در مسیرهای متابولیسمی گوناگون در سنتز اسیدهای فولیک مشارکت دارد (۸، ۹ و ۱۰).

رگرسیون برای تعیین Odds Ratio و CI ۹۵٪ استفاده گردید. ضریب اطمینان مطالعه ۹۵٪ تعیین شد.

بعضی از مطالعات انجام شده در نقاط مختلف دنیا نشان دهنده نقش کاهش روی در NTD بوده است (۹، ۱۰ و ۱۱).

نتایج

۲۳ مادر با نوزاد ناهنجار و ۳۶ مادر با نوزاد سالم در این مطالعه وارد شدند.

بیشترین نوع ناهنجاری لوله عصبی اسپینالی فیدا ۱۴ مورد (۶۱٪) و بدنبال آن آنانسفالی با ۷ مورد (۳۰٪) و آنسفالی با ۲ مورد (۹٪) بوده اند.

دامنه سن مادران گروه مورد بین ۲۱ تا ۴۲ سال، در حالی که دامنه سن مادران گروه شاهد بین ۱۷ تا ۳۷ سال بود. دامنه سنی پدران گروه مورد بین ۲۲ تا ۴۲ و برای گروه شاهد ۲۰ تا ۴۰ سال بوده است.

هیچ اختلاف آماری معنی داری بین دامنه سنی مادران دو گروه وجود نداشت. مولتی پاریتی در ۴/۱۷٪ گروه مورد و ۷/۱۶٪ گروه شاهد وجود داشت (جدول ۱).

جدول ۱: تاریخچه خانواده نوزاد

مشخصات	مورد (n=۲۳)	شاهد (n=۳۶)	انحراف معیار
سن مادر (سال)	۲۶/۹±۶/۱	۲۵/۶±۵/۳	۰/۳۸
سن پدر (سال)	۳۰/۱±۶/۱	۲۹/۰±۶/۱	۰/۳۳
تعداد زایمان (n)	۴ (۱۷/۴٪)	۶ (۱۶/۷٪)	۰/۴۸
سابقه سقط جنین (n)	۵ (۱۳/۹٪)	۳ (۱۳/۰٪)	۰/۶۲
سابقه NTD	-	-	-
سابقه سایر موارد ناهنجاری های مادرزادی	۴ (۱۱/۱٪)	۱ (۴/۳٪)	۰/۳۵

میانگین و انحراف معیار طول حاملگی برای گروه مورد ۳۶/۳۹±۲/۳۵ (دامنه بین ۳۱ تا ۳۸ هفته) و برای گروه کنترل ۳۸/۵۳±۵/۸۱ (دامنه بین ۳۶ تا ۳۹ هفته) ($p < 0/001$) بود (جدول ۲). میانگین و انحراف معیار میزان روی سرم در مادران گروه مورد ۱۱/۴۱±۶/۳ و کمتر از گروه شاهد (۱۳/۴۳±۶/۳) انحراف معیار ± میانگین (دامنه ۲۸/۲-۶/۲) بود ($p < 0/092$) (جدول ۳). ۱۳ نفر از گروه مورد (۵۶/۵٪) و ۷ نفر از گروه شاهد (۱۹/۴٪) دارای کاهش روی سرم بوده اند.

مواد و روش ها

این مطالعه به صورت تحلیلی مورد-شاهدی در مرکز آموزشی-درمانی بیمارستان دزیانی انجام شد. موارد شامل تمامی مادران با نوزادان مبتلا به NTD و شاهدها، از مادران نوزادان سالم متولد شده پس از هر نوزاد ناهنجار مبتلا به NTD انتخاب شدند. با توجه به برآورد اولیه میزان روی در مادران نوزادان با NTD و سالم در سطح اطمینان ۹۵٪ توان آزمون ۸۰٪ حداقل ۲۱ نفر برای هر گروه مورد نیاز بود که در این مطالعه ۲۳ مورد و ۳۶ شاهد بررسی شدند.

در این مطالعه نمونه خون مادران کلیه نوزادان دچار نقص لوله عصبی پس از تأیید تشخیص توسط متخصص کودکان و همزمان، نمونه خون مادران نوزادان سالم گرفته شد و پس از سانتریفوژ، سرم بدست آمده بررسی آنالیز با استفاده از کیت های آزمایشگاهی شرکت RONDOS انگلستان به روش اسپکتوفتومتر و تعیین میزان Zinc سرم بر حسب $\mu\text{mol/Lit}$ بکار رفت. از طریق مصاحبه با مادران و تکمیل پرسشنامه، اطلاعاتی در زمینه مشخصات والدین نظیر سن والدین، مولتی پاریتی، سقط قبلی، سابقه وجود ناهنجاری مادرزادی در نوزادان قبلی ثبت شد. همچنین مشخصات دموگرافیک نوزادان شامل قد و وزن، سن حاملگی و در معرض دارو بودن در مدت سه ماهه اول حاملگی ثبت شد.

میزان روی سرم مادر چنانچه کمتر از $10/6 \mu\text{mol/Lit}$ بود کاهش میزان روی تلقی گردید.

داده ها پس از ورود به کامپیوتر توسط نرم افزار آماری SPSS ۱۱/۵ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و برای توصیف اطلاعات از جداول و در تحلیل داده ها از تست های آماری شامل تست کای اسکور و من-ویتنی و تست دقیق جکسر استفاده شد. علاوه بر این از تست لجستیک و

تعیین سطح سرمی روی مادران در ناهنجاریهای لوله عصبی در گرگان

تست رگرسیون لجستیک نشان داد که یک ارتباط بین حضور NTD و کاهش روی ($p = 0/008$, $OR = 5/06$, $95\% CI: 1/51-16/99$) وجود دارد (جدول ۴). همچنین رگرسیون لجستیک نشان داد که بین مصرف دارو در سه ماهه اول حاملگی با بروز NTD ارتباط وجود دارد ($p = 0/028$, $OR = 13/12$, $95\% CI: 1/31-130/97$) (جدول ۴).

جدول ۲: تاریخچه زمان بارداری و خصوصیات نوزادان

مشخصات	مورد (n=۲۳) انحراف معیار ± میانگین	شاهد (n=۳۶) انحراف معیار ± میانگین	P- value
وزن نوزاد (gram)	۲۹/۱۰ ± ۷/۲۶	۳۴/۶۰ ± ۴/۹۰	
قد نوزاد (cm)	۴۶/۴ ± ۴/۷۵	۴۹/۷ ± ۲/۵۰	۰/۰۰۶*
سن جنین (هفته)	۳۶/۳۹ ± ۲/۳۵	۳۸/۵۳ ± ۰/۸۱	۰/۰۰۱**
قرار گرفتن مادر در معرض دارو در سه ماهه اول حاملگی	۶ (%۲۶/۱)	۱ (%۲/۸)	۰/۰۰۷*

*از نظر آماری قابل توجه **از نظر آماری قابل توجه ، از تست (من-وی تی) استفاده شد

جدول ۳: سطح سرمی روی در مادران با نوزادان NTD و مادران با نوزادان سالم

انحراف معیار	شاهد (n=۳۶)	مورد (n=۲۳)	رویی (mg/dL)
۰/۰۹۲*	۱۳/۴۳ ± ۶/۳	۱۱/۴۱ ± ۶/۳	

* به دلیل غیرطبیعی بودن (محاسبات روی) لگاریتم طبیعی میزان روی به جای میزان روی در این آزمایشات مورد بررسی قرار گرفت

جدول ۴: آنالیز رگرسیون لجستیک، مقادیر و پارامترهای بررسی شده در این مطالعه

فاکتور خطر	OR	95%CI	انحراف معیار
پائین بودن سطح روی	۵/۰۶	۱/۵۱-۱۶/۹۹	۰/۰۰۸*
مصرف دارو در سه ماهه اول (n)	۱۳/۱۲	۱/۳۱-۱۳۰/۹۷	۰/۰۲۸*

* قابل توجه در $P < 0/05$

Odds Ratio, CI: Confidence Interval OR:

بحث و نتیجه گیری

می‌باشد (۱۶ و ۱۵). نتایج این مطالعه قابل مقایسه با مطالعه‌ای که در ترکیه انجام شده است (۱۷). Gengiz در ترکیه در یک مطالعه مورد-شاهدی نشان داد که میزان روی سرم مادران با نوزادان مبتلا به NTDs به‌طور معنی‌داری کمتر از میزان روی سرم مادران با نوزادان سالم بود (۱۷).

از طرف دیگر گزارش‌هایی نشان داده‌اند که ارتباطی بین کمبود روی سرم مادران و NTDs نوزادان وجود ندارد

در این مطالعه ۵۶٪ از مادران گروه مورد و ۱۹/۴٪ از مادران گروه شاهد دچار کمبود روی سرم بودند. این مطالعه نشان داد که ارتباط معنی‌داری بین ناهنجاری‌های لوله عصبی نوزادان و کمبود روی سرم مادران وجود دارد ($p = 0/008$, $OR = 5/06$, $95\% CI: 1/51-16/99$). نتایج این مطالعه مشابه نتایج تحقیقات انجام شده توسط Buamah در کانادا (۱۰)، Favier در فرانسه (۱۳)، Velie در کالیفرنیا (۹)، Groenen در هلند (۱۴) و سایر مطالعات

نظیر Hambidge (۱۶)، Nikolov در صوفیه بلغارستان (۱۸)، Weekes (۱۹) و Ghosh در چین (۲۰). علاوه بر این، در یک مطالعه نشان داده شده است که ارتباط معنی داری بین رژیم غذایی مادران در حین بارداری و نقائص لوله عصبی وجود دارد (۲۱). مطالعه‌های قبلی نشان داده‌اند که چنانچه رژیم غذایی فاقد روی و یا دارای مواد جاذب و رقابت کننده روی در سیستم گوارشی باشد، می‌تواند موجب کاهش روی گردد (۲۲، ۲۴ و ۲۵). تصور ما بر این است که رژیم غذایی مورد استفاده در این منطقه بخاطر وجود کلسیم و فیبرسبب کاهش جذب روی می‌گردد. کاهش روی می‌تواند ناشی از مصرف نان در رژیم غذایی باشد. در فراوری نان از جوش شیرین استفاده می‌شد که جوش شیرین مانع شکستن اسید فتیک موجود در گندم شده و از این طریق مانع جذب روی از سیستم گوارش می‌شود (۲۵ و ۲۶). با توجه به نقش روی در ساختمان بسیاری از آنزیم‌ها، کاهش آن می‌تواند سبب ساخت غیرطبیعی اسیدهای فولیک و پروتئین‌ها و پلی‌مریزاسیون غیرطبیعی توپولین، اختلالات کروموزوم‌ها، بیان ژن‌های تأثیرگذار در مرگ سلولی و افزایش پراکسیداسیون لیپیدهای غشا سلولی گردد که این فرایندها موجب ناهنجاری در ساختمان لوله عصبی و بروز NTD می‌شوند (۸، ۲۳ و ۲۷). همچنین گزارش Cavdar از ترکیه مبنی بر موفقیت درمان با سولفات روی در یک زن جوان با سابقه دو تولد نوزاد مبتلا به NTD نشان داد که کمبود روی می‌تواند ایجادکننده

NTD در نوزادان باشد (۲۸). در سال‌های اخیر مشخص شده است که مصرف فولات نقش مهمی در جلوگیری از بروز NTDs دارد (۳۲-۲۹). این نتایج منجر به طراحی برنامه مکمل فولات در زنان باردار گردید. با وجود این برنامه‌ها NTD به‌عنوان یکی از ناهنجاری‌های مهم مادرزادی مهم در دنیا باقی مانده است. این یافته‌ها ما را به این مسئله هدایت کرد که تمام موارد NTD در رابطه با کمبود فولات نمی‌باشد و عوامل دیگر هم در ایجاد NTD دخالت دارند یک مطالعه که توسط Velie انجام شد نشان داد که روی یک نقش جلوگیری‌کننده در ایجاد NTD دارد (۹). مطالعات دیگر نیز نشان دهنده نقش کمبود روی در ایجاد نقائص لوله عصبی می‌باشد (۲۲ و ۳۳). همچنین در این مطالعه تفاوت معنی داری بین گروه شاهد و مورد که مصرف دارو در سه ماهه اول حاملگی داشتند وجود داشت که مسئله‌ای پذیرفته شده در ناهنجاری‌های مادرزادی است. نتیجه‌گیری نهائی: در این مطالعه ما ارتباط بین ناهنجاری‌های لوله عصبی و کاهش سطح سرمی روی مادر یافتیم. این یافته‌ها اهمیت سلامت مادر و اهمیت تغذیه‌ای و ترانس‌امانت‌ها را به‌عنوان عوامل احتمالی بروز NTD نشان می‌دهد. **تشکر و قدردانی:** نویسندگان مقاله مراتب تشکر و تقدیر خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه بخاطر تقبل هزینه‌های طرح و از خانم دکتر آرزو میرفاضلی، خانم معصومه حاجی زاده و خانم ثریا غفاری بخاطر همکاری صمیمانه اعلام می‌دارند.

منابع

- Copp AJ, Brokk FA, Extibrio JP, et al. The Embryonic Development of Mamalian Neural Tube Defects. *Prog Neurobiol* 1990;35:636-403.
- Lary JM, Edmonds LD. Prevalence of spina Bifida at Birth—Unites states, 1983-1990. A Comparison of Two Surveillance System. *Teratology* 1997;56(1-2):19-30.
- 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.
- Botto LD, Yang A. Methylene Tetrahydrofolate Reductase (MTHFR) and Birth Defects. *Am J Epidemiol* 2000 ; 151(9) :862-877.
- Copp AJ, Brokk FA, Extibrio JP, et al. The embryonic development of mamalian neural tube defects. *Prog Neurobiol*. 1990; 35:636-403.
- Lary JM, Edmonds LD. Prevalence of Spina Bifida at Birth – Unired Sates, 1983-1990. A

- Comparison of Two Surveillance System. *Teratology* 1997; 56(1-2) : 19-30.
6. 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.
7. Borro LD, Yang A. Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) and birth defects. *Am J Epidemiol.* 2000; 1; 151(9):862-877.
8. Golalipour MJ, Vakili MA, Arya B. Neural Tube Defects in Newborns in the South-East of the Caspian Sea Border. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran* 2003; 16(4): 199-203.
9. Miluashy A, et al. Jick and ETC Maternal Zinc and Fetal Neural Tube Defects. *Teratology* 1992; 46: 341-8.
10. Harris JA, James L. State by State Cost of Birth Defects-1992. *Teratology* 1997; 56(1,2): 11-2.
11. Canadian Paediatric Society. Pnecneptional Use of Folic Acid for Reduction of the Risk of Neural Tube Defects. *Paediatrics & Child Health* 1997; 2(2): 152-154.
12. Candar AO, Bahceci M, Akar N, Erten J, Babacon E, Arcasoy A, Yavuz H Zinc Status in Pregnancy and the Occurance of Anencephaly in turkey. *Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1998; 2(1):9-14 .
13. Hambidge M, Hackshaw A, Wald N. Neural Tube Defects and Serum Zinc Br J Obstet Gynaecol 1993; 100(8) : 764-9 .
14. Cavador AO, A Arcasoy, T Baycu, Himmetoglu O. Zinc Deficiency and Anencephaly in Turkey. *Teratology* 1980 ; 22:141.
15. Buamal Pk, Mrussel, Cbates, AM ward, Skillen AW. Maternal zinc Status: A Determination of CNS Malformation. *Br J Obstet Gynaecol* 1984 ; 91:788-90.
16. Favier M A, Favier ER, Gvignier M. La Carence en Zinc Chez La Mere Peut – elle etre Responsable de L'apparition de Spina Bifida Aperta Chez Le Fetus ? *Rev int ped* 1987; 174 : 34 – 40.
17. Ghosh A, LYY fong, CW wan, SG laing, JSK woo, wongv. Zinc Deficiency is not a Cause for Abortion, Congenital Abnormality and Small-for Gestational Age Infant in Chinese Woman. *Bri J Bstet Gynacol* 1985 ; 92:886-97.
18. Claude Stoll, Beatrice Dott, Yves Alembik, Christian Koehl. Maternal Trace Elemnt, Vitamin B₁₂, Vitamin A, Folic Acid and Fetal Malformation, *Reproductive. Toxicology* 1999; 13 (1): 53–57.
19. Bergman KE, Makosch G, Tews K-H. Abnormalities of Hair Zinc Concentration in an Others of Newborn Infant's with Spina Bifida . *Am J Clin Natr* 1980; 33:2145-50.
20. Cavador AO, Bahceci M, Akar N, Erten J, Yavuz H, Effect of Zinc Supplementation in a Turkish Woman With Two Previous Anencephalic Infants. *ynecol Obstet Invest* 1991; 32 (2) : 123-5.

Determine Serum Zinc Level of Mothers in Neural Tube Defects in Gorgan

Mansoorian A.R.(Ph. D), Golalipoor M.J.(Ph. D), Mobasheri E.(MD), Vakili M.A.(MSc)

Abstract

Introduction: Neural tube defects (NTD) comprise a group of congenital malformation that includes spina bifida, anencephaly and encephalocele. Pervious study has shown that the rate of NTDs is 3.12 per 1000 in Gorgan. Some studies have indicated that Zinc deficiency is one of the causative factors of NTDs.

Objective: This study carried out to compare the serum Zinc level in maternal affected NTDs with healthy controls.

Materials and methods: This case- control study carried out to compare the serum Zinc level in 23 mothers with affected NTDs newborns and 36 healthy controls in Dezyani Hospital in Gorgan during 2003 by spectrophotometry technique.

Results: Zinc deficiency was found in 13(36.5%) of the cases and 7(19.4 %) of the controls. The logistic regression analytic showed the relation between the presence of NTDs with Zinc deficiency (OR=5.06, 95%CI: 1.51-16.99) and drug exposure during 1st trimester in mothers (OR=13.12, 95%CI: 1.31-130.97).

Conclusion: Our findings indicated that maternal Zinc deficiency was thought to be one of the important factors in the NTD etiology.

Key words: Encephalitis/ Mothers/ Neural Tube Defects/ Spinal Dysraphism/ Zinc