

## Congenital Anomalies in Newborns: Review Article

### ARTICLE INFO

#### Article Type

Review Article

#### Authors

Shahla Roodpeyma<sup>1\*</sup>, MD

Farkhondeh Behjati<sup>2,3,4</sup> , PHD

Farideh Shiva<sup>5</sup>, MD

<sup>1</sup> Retired Professor of Pediatric Cardiology, Department of Pediatric Cardiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

<sup>2</sup> Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran.

<sup>3</sup> Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran.

<sup>4</sup> Genetics Research Centre, University of Social Welfare and Rehabilitation Sciences, Tehran, Iran.

<sup>5</sup> Retired Professor of Pediatric, Department of Pediatric, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

#### \*Corresponding Author

Address: Ekbatan Town,  
Sarem Research Center,  
Tehran, Iran.

Phone: +98 02144670883

[sh.roodpeyma@gmail.com](mailto:sh.roodpeyma@gmail.com)

#### Article History

Received: August 27, 2021

Accepted: September 11, 2021

e Published: July 30, 2022

### ABSTRACT

**Introduction:** Congenital anomalies (CAs) are a worldwide problem and an important cause of childhood death, chronic illness, and disability. They result from defective embryogenesis or intrinsic abnormalities in the development process and often lead to long-term disability, which may have significant impacts on individuals, families, health-care systems, and societies. The most common, severe congenital anomalies include heart defects, neural tube defects and the Down syndrome. Although congenital anomalies may be the result of one or more genetic, infectious, nutritional or environmental factors, it is often difficult to identify the exact causes. Some congenital anomalies can be prevented; timely vaccination of the mother, adequate intake of folic acid or iodine through fortification of foods or supplementation during pregnancy, and adequate antenatal care are just 3 examples of primary preventive methods. Physicians involved in the provision of health care for children and adolescents, need a basic understanding of how to evaluate and when to refer children and adolescents with congenital anomalies to the respective subspecialty. Therefore, the aim of this article is to review the incidence, and different patterns of birth defect or congenital anomalies in several Eastern Mediterranean developing countries.

**Materials and Methods:** In this study, the terms Birth Defects, Congenital Anomalies and Congenital Malformations are synonymous and have been used interchangeably throughout this article.

**Conclusion:** This study provides useful information about the extent and range of congenital malformations diagnosed immediately after birth in infants and highlighted the prevalence and types of congenital malformations. Maternal vaccination, adequate intake of folic acid or iodine through fortification of main foods or supplements during pregnancy, and adequate prenatal care are just three examples of contraceptive methods.

**Keywords:** Congenital Anomalies; Infants; Congenital Heart Defects.

## ناهنجاری های مادرزادی در نوزادان: مقاله ی مروری

شهلا رودپیما<sup>۱\*</sup>، فرخنده بهجتی<sup>۲،۳،۴</sup>، فریده شیوا<sup>۵</sup>

<sup>۱</sup> استاد بازنشسته قلب کودکان، گروه قلب کودکان، دانشکده پزشکی، بیمارستان شهید مدرس، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.  
<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات باروری و نابروری صرم، بیمارستان فوق تخصصی صرم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.  
<sup>۳</sup> پژوهشکده سلولی و مولکولی و سلول های بنیادی صرم (SCRC)، بیمارستان فوق تخصصی صرم، تهران، ایران.  
<sup>۴</sup> مرکز تحقیقات ژنتیک، دانشگاه علوم توانبخشی و سلامت اجتماعی، تهران، ایران.  
<sup>۵</sup> استاد بازنشسته کودکان، گروه کودکان، دانشکده پزشکی، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

مادرزادی دارند به پزشک مربوطه ارجاع دهند. بنابراین؛ هدف از این مطالعه، بررسی میزان شیوع و طرح های مختلف نقائص مادرزادی در چند کشور در حال توسعه می باشد.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه، واژه های نقایص تولد (Birth Defects)، آنومالی های مادرزادی (Congenital Anomalies) و ناهنجاری های مادرزادی (Congenital Malformations) مترادف هستند و در کل این مقاله به جای یکدیگر استفاده شده اند.

**نتیجه گیری:** این مطالعه اطلاعات مفیدی در مورد میزان و طیف ناهنجاری های مادرزادی تشخیص داده شده بلافاصله پس از تولد در نوزادان ارائه می دهد و شیوع و انواع نقایص مادرزادی را برجسته کرد. واکسیناسیون مادر، دریافت کافی اسید فولیک یا ید از طریق غنی سازی غذاهای اصلی یا مکمل در دوران بارداری و مراقبت کافی قبل از زایمان تنها ۳ نمونه از روش های پیشگیری هستند.

**کلید واژه ها:** ناهنجاری های مادرزادی؛ نوزادان؛ نقایص مادرزادی قلب.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۶/۲۰

\* نویسنده مسئول: شهلا رود پیما

### چکیده

**مقدمه:** آنومالی ها یا ناهنجاری های مادرزادی یک مشکل جهانی هستند و یک علت عمده ی مرگ و میر، بیماری مزمن و معلولیت در کودکان می باشند. این عوامل سبب نقص تکامل جنین یا ناهنجاری هائی در پدیده تکامل آن می شوند و در غالب مواقع منجر به معلولیت می گردند. این موضوع می تواند اثرات قابل توجهی بر روی بیمار و افراد فامیل او و همچنین سیستم بهداشتی-درمانی و اجتماع داشته باشد. مهم ترین و شدید ترین آنومالی های مادرزادی شامل نقایص قلب، لوله عصبی و سندرم داون می باشند. اگر چه آنومالی های مادرزادی ممکن است به علت یک یا بیش از فاکتورهای زیر مانند ژنتیک، عفونی، تغذیه ای و یا محیطی ایجاد شوند، ولی غالباً مشخص کردن علت اصلی آن ها مشکل است. بعضی از آنومالی های مادرزادی قابل پیشگیری هستند. واکسیناسیون به موقع مادر، دریافت کافی اسید فولیک و یا عنصر ید از طریق غذا در طی دوره بارداری و همچنین مراقبت های کافی دوران بارداری، سه نمونه ی پیشگیری اولیه از آنومالی های نوزاد به شمار می روند. پزشکانی که مسئول مراقبت های بهداشتی کودکان و نوجوانان هستند به یک آگاهی اولیه برای بررسی ابتدائی بیمار نیاز دارند تا بتوانند کودکان و نوجوانانی را که آنومالی

### مقدمه

سازمان جهانی بهداشت (WHO)، آنومالی های مادرزادی (CAS) را به عنوان ناهنجاری های ساختاری، عملکردی یا متابولیکی تعریف کرد که در طول زندگی داخل رحمی منشأ می گیرند و می توانند در عملکرد بدن اختلال ایجاد کنند<sup>[۱]</sup>. این آنومالی ها از امبریوژنیز معیوب یا ناهنجاری های ذاتی در فرآیند رشد ناشی می شوند<sup>[۲]</sup>. سیستم های مختلفی برای طبقه بندی ناهنجاری های مادرزادی استفاده شده اند. این ناهنجاری ها را می توان بر اساس شدت به ناهنجاری های عمده و جزئی طبقه بندی کرد<sup>[۳]</sup>.

روش دیگر، طبقه بندی بین المللی بیماری ها (ICD) از جمله CAS بر اساس سیستم بدن آسیب دیده است. گزارش شد که ناهنجاری های مادرزادی مربوط به مغز (۱۰ به ۱۰۰۰ تولد زنده) در مقایسه با قلب (۸ به ۱۰۰۰ تولد زنده)، کلیه (۴ به ۱۰۰۰ تولد زنده) و اندام اسکلتی (۱ به ۱۰۰۰ تولد زنده) بیشترین میزان بروز را دارند در حالی که سایر موارد دارای بروز ترکیبی (۶ به ۱۰۰۰ تولد زنده) هستند<sup>[۴]</sup>. CAS همچنین می تواند بر اساس علت شکل گیری این آنومالی ها به سه گروه تقسیم شود: ژنتیکی، محیطی و چند

International Classification of Diseases<sup>۱</sup>

Congenital Anomalies<sup>۱</sup>

مجله تحقیقات پزشکی صرم

تریزومی ۲۱ شایع ترین علت ژنتیکی ناتوانی ذهنی است. انواع مختلف خطاهای کروموزومی منجر به سندرم داون می شود. عوامل مرتبطی که خطر جداسازی کروموزوم ۲۱ را افزایش می دهند، شامل سن مادر و نوترکیبی هستند<sup>[۱۲]</sup>. میزان بروز سندرم داون در تولدهای زنده تقریباً ۱ در ۷۳۳ تولد است که بروز در زمان لقاح بیش از دو برابر این میزان می باشد. این تفاوت به دلیل از دست دادن زود هنگام بارداری است. افراد مبتلا بیشتر مستعد نقایص مادرزادی قلب (۵۰ درصد) از قبیل نقایص سپتوم دهلیزی یا نقص بالشتک اندوکارد، نقایص سپتوم بطنی، مجرای شریانی باز و تترالوژی فالوت هستند.

آترزی دستگاه گوارش (آترزی اثنی عشر یا مری) و ناهنجاری های مهره ای نیز شایع هستند. وجود نوکال ترانس لوسنسی (Nuchal Translucency or NT) در سونوگرافی مجموعه ای از مایع زیر پوست پشت گردن جنین در سه ماهه اول بارداری است، مطالعه ای توسط Mogra و همکاران در سال ۲۰۱۱ برای تعیین ارتباط نقایص مادرزادی قلب با NT و نیز جنسیت جنین انجام شد. آن ها به این نتیجه رسیدند که بیشتر جنین ها (۶۶ تا ۷۶ درصد) با تریزومی ۲۱ دارای قلب طبیعی از نظر ساختاری در اکوکاردیوگرافی هستند و وجود CHD ساختاری با افزایش NT همراه نبود. افزایش بروز نقص دیواره بین دهلیزی بطنی (Atrio-Ventricular Septal Defect) در جنس مونث در مطالعه آن ها تأیید شد، اما تفاوت قومیتی مشاهده نشد<sup>[۱۳]</sup>.

#### بحث:

ناهنجاری های مادرزادی (CAs) یک مشکل جهانی است که باعث سقط جنین و مرگ نوزاد و یا ناتوانی های جسمی طفل پس از تولد می شود. بر اساس مطالعه Global Burden of Disease ناهنجاری های مادرزادی تعداد ۵۱۰۴۰۰ مرگ در سراسر جهان را در سال ۲۰۱۰ به خود اختصاص دادند<sup>[۱۴]</sup>. یک مطالعه، الگو و عوامل خطر مرتبط با ناهنجاری های مادرزادی را در نوزادان متولد شده در بیمارستان آموزشی شهر اربیل عراق تعیین کرد. تمامی تولدهایی که از اول آوریل ۲۰۱۵ تا پایان مارس ۲۰۱۶ در بیمارستان آموزشی این شهر رخ داد، ثبت گردید. همه نوزادان با ناهنجاری های مادرزادی شناسایی شدند و میزان و انواع شایع این ناهنجاری ها تخمین زده شد. سپس، یک مطالعه مورد-شاهدی شامل کلیه زنانی که دارای نوزادان ناهنجاری مادرزادی بودند با همان تعداد از زنانی که نوزادان آن ها این ناهنجاری ها را نداشتند، انجام شد. داده ها با استفاده از پرسشنامه ساختاریافته ای جمع آوری شد. از ۳۵۸۰۳ تولد ثبت شده در زایشگاه آموزشی اربیل، تعداد ۱۳۰ نفر مادر باردار نوزادی با حداقل یک ناهنجاری مادرزادی به دنیا آوردند که میزان ناهنجاری ۳٫۶۳ در ۱۰۰۰ زایمان بود. شایع ترین ناهنجاری ها مربوط به سیستم عصبی مرکزی (۳۷٫۷ درصد) و پس از آن سیستم اسکلتی عضلانی (۲۳٫۱ درصد) و دستگاه گوارش (۲۰٫۸ درصد) بود. ارتباط آماری معنی داری بین زایمان کودک با

عاملی؛ اگرچه، علت دقیق CAS در حدود ۴۰ تا ۶۰ درصد موارد ناشناخته است. هر دو علت ژنتیکی و محیطی در حدود ۲۵ درصد موارد شناسایی شده اند که تقریباً ۱۵ درصد از ناهنجاری های مادرزادی صرفاً توسط عوامل ژنتیکی ایجاد می شود<sup>[۱۵]</sup>.

علت دقیق بسیاری از ناهنجاری ها که در گروه چند عاملی قرار می گیرند، گرچه ناشناخته هستند ولی تصور می شود که به دلیل تعامل بین عوامل ژنتیکی و محیطی باشد<sup>[۱۶]</sup>. ناهنجاری های ناشی از قرار گرفتن در معرض عوامل محیطی شناخته شده (به عنوان مثال، تراتوژن ها از جمله عفونت های مادر) به طور جداگانه درمان می شوند. تراتوژن ها ممکن است در طول فرآیند جنین زایی (امبریونیزیس) تغییرات مختلفی از جمله شکستگی کروموزومی، جهش ژنی یا مهار آنزیم ایجاد کنند. این تغییرات تحت تأثیر عوامل مختلفی مانند دوز تراتوژن، دفعات قرار گرفتن در معرض یا مرحله رشد جنین قرار دارند. ناهنجاری های مرتبط با اختلالات کروموزومی به عنوان بخشی از سندرم کروموزومی مربوطه درمان می شوند و ناهنجاری های مرتبط با اختلالات تک ژنی، سندرم ژنتیکی یا خویشاوندی به عنوان اختلالات ارثی دسته بندی می گردند. این مراحل طبقه بندی گروه بزرگی از ناهنجاری های مادرزادی را با علت چند عاملی یا ناشناخته از خود باقی می گذارند<sup>[۱۷]</sup>.

عاملی که ممکن است خطر بروز CAS را افزایش دهند عبارتند از اختلالات ژنتیکی، عوامل اجتماعی-اقتصادی و عوامل دموگرافیک از قبیل خویشاوندی والدین، عفونت های مادر در دوران بارداری، سوء مصرف مواد مخدر، پرتوهای یونیزان و آلودگی شیمیایی و هوا. شرایط مرتبط با بارداری مانند دیابت وابسته به انسولین و فشار خون بالا در دوران بارداری نیز با بروز ناهنجاری های مادرزادی در نوزاد مرتبط است<sup>[۱۸]</sup>. عوامل قومیتی و محیطی بر شیوع تولد برخی از گروه های ناهنجاری های غیر سندرمی، از جمله نقایص لوله عصبی و شکاف های کام و لب تأثیر می گذارند. تنوع و شیوع نسبتاً ثابت تولد این ناهنجاری های غیرقابل توضیح نشان می دهد که بسیاری از آن ها رخداد های تصادفی در طول فرآیند پیچیده رشد جنینی هستند<sup>[۱۸]</sup>.

شرایط مرتبط با بارداری مانند دیابت وابسته به انسولین، فشار خون بالا در دوران بارداری مانند خونریزی قبل از زایمان، بارداری دوقلو، اولیگوهیدرآمنیوس و پلی هیدرآمنیوس نیز با CAS بیشتری مرتبط هستند<sup>[۱۹]</sup>. الیگوهیدرآمنیوس سبب تداخل در حرکات جنین شده و با ایجاد یک آبشار از رویدادهای رشدی، منجر به ناهنجاری جنین می شود. با حذف عوامل خطر یا ایجاد عوامل محافظتی می توان از برخی ناهنجاری های مادرزادی پیشگیری کرد. مداخلات مهم در دوران بارداری شامل دریافت کافی ویتامین ها و مواد معدنی به ویژه اسید فولیک، اجتناب از مواد مضر مانند تنباکو و جلوگیری از قرار گرفتن در معرض محیط با مواد خطرناک مانند فلزات سنگین و آفت کش ها، تراتوژن ها و تشعشعات می باشد.

گروه سنی ۲۱ تا ۳۰ سال قرار داشتند. ناهنجاری‌های مادرزادی (۳،۳ درصد) در چندزایی در مقایسه با نخست‌زا (۱،۸ درصد) بیشتر دیده شد. سیستم‌های غالب درگیر شامل سیستم اسکلتی-عضلانی (۳۳،۲ درصد) و سپس سیستم گوارشی (GI) (۱۵ درصد) بود. *Talipes Equinovarus* (۱۷،۱ درصد) شایع‌ترین ناهنجاری در گروه اسکلتی-عضلانی، شکاف لب و شکاف کام در GI بود. *Cas* بیشتر با وزن کم هنگام تولد، نارس بودن، چند قلوآیی، والدین منسوب و زایمان سزارین مرتبط بودند. این محققان به این نتیجه رسیدند که آگاهی عمومی در مورد عوامل خطر قابل پیشگیری باید ایجاد شود و تشخیص زودهنگام قبل از تولد و مدیریت ناهنجاری‌های رایج به شدت توصیه گردد [۲۴].

یک سری موارد گذشته‌نگر و یک مطالعه مورد-شاهدی برای تخمین فراوانی، توصیف انواع و شناسایی عوامل خطر احتمالی *CA* در میان نوزادان بستری شده در بیمارستان دانشگاهی در اسکندریه مصر انجام شد. سوابق بیماران برای سال‌های ۲۰۱۰ تا ۲۰۱۵ بررسی شد و نمونه‌ای متشکل از ۲۰۰ نوزاد (۱۰۰ نفر مورد و ۱۰۰ نفر شاهد) از نوزادان مراجعه‌کننده به کلینیک‌های عمومی اطفال، جراحی اطفال و ژنتیک بیمارستان اخذ گردید. داده‌ها با استفاده از چک لیست سوابق و پرسشنامه مصاحبه‌ای از پیش طراحی شده جمع آوری شد. این مطالعه نشان داد که ناهنجاری‌های مادرزادی دستگاه گوارش (۳۸ درصد)، سیستم اسکلتی-عضلانی (۳۲،۹ درصد) و سیستم گردش خون (۱۱ درصد) شایع‌ترین انواع *CA* بودند. پسران بیشتر از دختران (۶۳ درصد در مقابل ۳۷ درصد) مبتلا شده بودند. عوامل خطر اصلی برای *CAs* والدین مسن‌تر، عوارض دوران بارداری، داروهای تجویز شده، قرار گرفتن در معرض مواد شیمیایی و آفت‌کش‌ها در دوران بارداری بودند [۲۵]. مطالعه‌ای که در دانشگاه *Ain Shams* قاهره در سال‌های ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۹ انجام شد، ارتباط معنی‌داری را بین سن مادران بالای ۳۵ سال و *CA* نشان داد [۲۶].

در یک مطالعه توصیفی در *Rabat*، آن‌ها تمام موارد ناهنجاری‌های مادرزادی تشخیص داده شده در بیمارستان و زایشگاه بهداشت باروری "*les Orangers*" در *Rabat* را از اول ژانویه ۲۰۱۱ تا ۳۱ ژوئن ۲۰۱۶ جمع آوری کردند. داده‌ها بر روی برگه‌های از پیش طراحی شده و یک رجیستری از ناهنجاری‌ها ثبت گردید و شیوع عمومی و اختصاصی برای هر ناهنجاری محاسبه شد. سپس یک تجزیه و تحلیل به منظور شناسایی انواع ناهنجاری‌ها انجام شد. آنها ۲۴۵ مورد ناهنجاری‌های مادرزادی را از مجموع ۴۳۹۲۳ تولد ثبت شده ثبت کردند. شیوع ۵،۵۸ درصد در هر ۱۰۰۰ تولد که ۱۹،۲ درصد آن *FDIU* (مرگ جنین در رحم) بود. سندرم پلی ناهنجاری در ۲۶،۵ درصد موارد مشاهده شد که در مجموع ۴۷۰ ناهنجاری را تشکیل می‌داد. ناهنجاری‌های اسکلتی-عضلانی با نرخ ۳۳ درصد غالب بود، پس از آن ناهنجاری‌های عصبی (۱۸ درصد) که ۳۱ درصد آن هیدروسفالی، ۲۶،۲ درصد آنسفالو و ۲۰،۲۴ درصد اسپینا بیفیدا بودند. ناهنجاری‌های چشم، گوش، صورت و گردن در ۱۲ درصد موارد، در حالی که ناهنجاری‌های ژنتیکی در ۸،۵ درصد مشاهده شد و سندرم داون ۸۷،۵ مورد از این ناهنجاری‌ها را تشکیل می‌داد. تشخیص قبل از تولد ناهنجاری‌های مادرزادی در ۲۸،۶ درصد موارد ایجاد شد [۲۷]. نقص‌های اسکلتی-عضلانی

ناهنجاری‌های مادرزادی و یا سابقه مادر از داشتن فرزند قبلی با ناهنجاری‌های مادرزادی، وجود رابطه فامیلی والدین و سابقه بیماری زمینه‌ای مادر وجود داشت. دو پارامتر شغل مادر و سیگار کشیدن هیچ تاثیری بر بروز ناهنجاری‌های مادرزادی نداشت [۱۵]. این مطالعه، اطلاعاتی پایه را برای پیشگیری در آینده و مدیریت بهتر بیمارانی که احتمالاً نوزادانی با ناهنجاری‌های مادرزادی دارند، ارائه می‌دهد. ناهنجاری‌های سیستم عصبی مرکزی که هم به صورت ناهنجاری‌های تک سیستمی و هم به صورت چند سیستمی رخ می‌دهند، شایع‌ترین نوع ناهنجاری‌های یافت شده در این مطالعه بودند. بروز این ناهنجاری احتمالاً به علت کمبود غذاهای غنی شده با اسید فولیک باشد. مطالعات نشان داده‌اند که مصرف روزانه اسید فولیک به تنهایی یا به صورت مکمل مولتی ویتامین قبل و تا سه ماهه اول بارداری می‌تواند به پیشگیری از بروز نقص لوله عصبی کمک کند [۱۷،۱۶].

اعتقاد بر این است که ازدواج‌های فامیلی نقش مهمی در خطر ناهنجاری‌های مادرزادی دارند. خطر ابتلای کودک به یک بیماری ارثی مغلوب در میان والدینی که نسبت خانوادگی نزدیک دارند بیشتر است [۱۹،۱۸].

در گزارشی از کشور ترکیه و در شهر دنیزلی، توزیع و ویژگی‌های دموگرافیک *CAs* به مدت پنج سال مورد ارزیابی قرار گرفت. سوابق ۶۳۱۵۹ تولد، بین سال‌های ۲۰۰۰ و ۲۰۰۴ به صورت گذشته‌نگر بررسی شد. *CAs* اصلی بر اساس سال، ناهنجاری اندام، جنسیت، روابط خانوادگی، سن مادر، میزان مرگ و میر و روش زایمان طبقه‌بندی شدند. تعداد ۱۸۳ مورد نقص مادرزادی عمده در میان ۶۳۱۵۹ تولد زنده وجود داشت که شیوع آن ۲،۹ بر ۱۰۰۰ بود. ناهنجاری‌های سیستم عصبی مرکزی شایع‌ترین نقایص (۳۱ درصد)، شکاف کام/لب (۱۹ درصد)، ناهنجاری‌های سیستم اسکلتی-عضلانی (۱۴ درصد) و ناهنجاری‌های کروموزومی (۱۳ درصد) بودند. در میان نوزادان مبتلا به ناهنجاری‌های عمده، ۱۴ درصد زنده نماندند، ۵۶ درصد از طریق واژینال بدنیا آمدند و ۲۵ درصد سقط شدند [۲۰]. گزارش دیگری از اروپا نشان داد که ناهنجاری‌های مادرزادی کشنده در سیستم عصبی مرکزی در گروه نوزادان مرده وجود دارد. نقایص قلبی-عروقی و ربوی در دوره نوزادی بارزتر بود. ناهنجاری‌های دستگاه ادراری-تناسلی و ناهنجاری‌ها جزئی، بیشتر در مرگ‌های پری‌ناتال دیده می‌شود بدون اینکه عاملی در علت مرگ مشاهده گردد [۲۱].

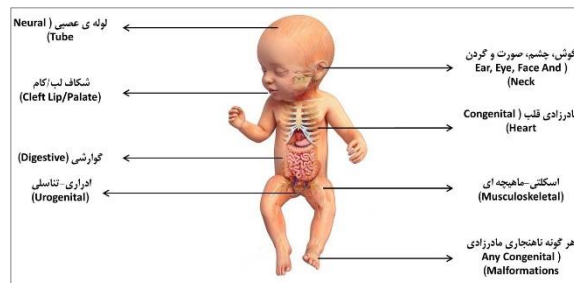
ناهنجاری‌های مادرزادی، ۸ تا ۱۵ درصد از مرگ‌های پری‌ناتال و ۱۳ تا ۱۶ درصد از مرگ و میر نوزادان در هند را تشکیل می‌دهد [۲۳،۲۲]. یک مطالعه توصیفی-مقطعی در بخش مراقبت از نوزادان در بیمارستان پزشک *R.G.Kar* از سپتامبر ۲۰۱۱ تا اگوست ۲۰۱۲ در هند انجام شد. تمامی نوزادان زنده متولد شده در این بیمارستان در این مدت وارد مطالعه گردیدند. نوزادان از نظر وجود ناهنجاری‌های مادرزادی مورد بررسی قرار گرفتند و مادران از نظر متغیرهای اجتماعی و جمعیت شناختی مصاحبه شدند. در طول دوره مطالعه، ۱۲۸۹۶ نوزاد متولد شدند که از این تعداد ۲۸۶ نوزاد *CM* با شیوع ۲،۲۲ درصد داشتند. اکثر زنان (۵۵،۷ درصد) در

طی یک دوره ی یک ساله (۲۰۰۸ تا ۲۰۰۹)، ۴۵ نفر مادر معتاد به تریاک و نوزادان آن‌ها در یک مطالعه مورد-شاهدی در زایشگاه نیک نفس کرمان-ایران وارد مطالعه شدند. مصرف مواد مخدر مادر از طریق خود گزارش‌دهی با مصاحبه ساختاریافته تعیین شد. نوزادانی که در معرض تریاک داخل رحمی قرار داشتند از نظر سندرم ترک اعتیاد Neonatal Abstinence Syndrome (NAS) ارزیابی و تحت درمان قرار گرفتند. مشخصات دموگرافیک و عوارض پری‌ناتال مورد و شاهد از پرونده پزشکی مادران به دست آمد. همه موارد مادران مورد مطالعه معتاد به تریاک استنشاقی بودند و هیچ کدام متادون درمانی دریافت نکردند. هیچ یک از افراد سیگاری با مصرف زیاد، یا مصرف الکل دارای نتایج سرولوژیکی مثبت برای بیماری‌های مقاربتی نبودند. میانگین سنی در هر دو گروه مورد و شاهد مشابه و شیوع اعتیاد به تریاک در همسران گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد بیشتر بود ( $P=0,001$ )، سطح تحصیلات ( $P=0,01$ ) و وضعیت اجتماعی-اقتصادی ( $P=0,001$ ) در گروه مورد به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه کنترل بود. وزن کم هنگام تولد (LBW) در نوزادان در معرض تریاک در مقایسه با نوزادان گروه شاهد بیشتر بود ( $P=0,001$ ). در نوزادان در معرض مصرف تریاک مادران، علائم NAS در ۳۲ نفر (۷۱ درصد) مشاهده شد که در ۲۵ مورد (۵۵ درصد) نیاز به درمان دارویی داشتند. نویسندگان نتیجه گرفتند که اعتیاد به تریاک در زنان باردار ایرانی با افزایش فراوانی LBW در نوزادان همراه است. علاوه بر این، تقریباً نیمی از نوزادانی که در داخل رحم در معرض تریاک قرار می‌گیرند، نیاز به درمان دارویی برای NAS دارند. این یافته‌ها از نیاز به مداخلات جامع مبتنی بر شواهد چند رشته‌ای در جمعیتی که در معرض خطر هستند، حمایت می‌کند.<sup>[۳۱]</sup>

علت ناهنجاری‌های مادرزادی ممکن است ژنتیکی (۳۰ تا ۴۰ درصد) یا محیطی (۵ تا ۱۰ درصد) باشد. در بین علل ژنتیکی، ناهنجاری کروموزومی حدود ۶ درصد، اختلالات تک ژنی حدود ۲۵ درصد و علل چندعاملی ۲۰ تا ۳۰ درصد است و نیز در حدود ۵۰ درصد موارد، علت مشخص نیست.<sup>[۳۲]</sup> در گزارشی از جنوب شرقی نیجریه طی بازه زمانی ژانویه ۲۰۰۷ تا مارس ۲۰۱۱، در مجموع ۶۰۷ نوزاد در بخش نوزادان یک بیمارستان ریفرال بستری شدند. تعداد ۱۷ نوزاد دارای ناهنجاری‌های مادرزادی از انواع مختلف بودند که شیوع آن ۲,۸ درصد بود. ناهنجاری‌های عمومی که در این نوزادان دیده شد عمدتاً نقایص مادرزادی ناشی از جراحی بوده و شامل شکاف لب/کام، نقص لوله عصبی (به تنهایی یا همراه با سایر ناهنجاری‌ها)، ناهنجاری‌های اندامها (اغلب در ترکیب با انواع مختلف نقص لوله عصبی)، امفالوسل، فتق ناف، ناهنجاری‌های آنورکتال و بدشکلی همراه با ناهنجاری‌های مادرزادی متعدد می‌باشند.<sup>[۳۳]</sup>

یک مطالعه مروری بین سال‌های ۱۹۹۲ تا ۲۰۱۴ توسط Vatankhah و همکاران (۲۰۱۷) مورد بررسی قرار گرفت. مرور مطالعات از طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی ایران مدکس، Scopus، Magiran، SID و PubMed انجام شد. مطالعات توصیفی و مقطعی با هدف بررسی شیوع

در صدر فهرست ناهنجاری‌ها در اکثر سری‌ها قرار دارند؛ شاید به این دلیل که بسیار قابل مشاهده هستند و از این رو به راحتی در هنگام تولد شناسایی می‌شوند (شکل ۱).



شکل ۱: اندام‌های درگیر در بروز ناهنجاری‌های مادرزادی در نوزاد

دوره اولیه داخل رحمی (بین هفته سوم تا هشتم بارداری) دوره حیاتی زندگی برای رشد طبیعی اندام هاست. هرگونه نقص و مشکل در آن دوره ممکن است منجر به ناهنجاری‌های مادرزادی شود.<sup>[۲۸]</sup> ناهنجاری‌های مادرزادی در ۳ درصد از نوزادان وجود دارند و نزدیک به ۷ درصد مرگ و میر نوزادان در سراسر جهان را تشکیل می‌دهند.<sup>[۲۹]</sup> یک مطالعه مورد-شاهدی از فوریه ۲۰۱۸ تا ژانویه ۲۰۱۹ در بیمارستان‌های Bale Zone اتیوپی انجام شد. در مجموع ۴۰۹ نفر خانم (۱۳۶ مورد و ۲۷۳ شاهد) انتخاب شدند. مادرانی که نوزادان‌شان با هر نوع ناهنجاری مادرزادی متولد شده بودند، به عنوان مورد و مادرانی که نوزادان‌شان هیچ گونه ناهنجاری مادرزادی نداشتند به عنوان شاهد در نظر گرفته شدند. کنترل‌ها به روش قرعه‌کشی از بخش زایمان انتخاب و برای هر مورد، دو کنترل متوالی اختصاص داده شد.

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از رگرسیون لجستیک استفاده گردید. انواع مختلفی از CA در طول دوره مطالعه تشخیص داده شد. از ۱۳۶ مورد ناهنجاری مادرزادی، ۴۲ نفر (۳۱ درصد) آنانسفالی و ۲۷ نفر (۱۹,۸ درصد) دچار اسپینایفیدا بودند. زنانی که در دوران بارداری فعلی در معرض آفت‌کش‌ها قرار گرفته بودند، دو برابر بیشتر از هم‌تایان خود مستعد تولد نوزادان ناقص بودند. به‌علاوه، زنانی که در دوران پیش از بارداری خات (Khat با نام علمی *Catha edulis*) را می‌جویدند، دو برابر بیشتر از زنانی که در این فعالیت شرکت نمی‌کردند، نوزادانی با نقص مادرزادی داشتند. خات یک داروی گیاهی محرک است، به این معنی که پیام‌های ارسالی بین مغز و بدن را تسریع می‌کند. جویدن برگ‌های درختچه همیشه سبز، محرکی شبیه آمفتامین آزاد می‌کند، اگرچه بسیار اعتیادآور است. خات بخشی از سنت‌های اجتماعی در مناطقی از خاورمیانه مانند عربستان سعودی و یمن و در شرق آفریقا مانند سومالی است.<sup>[۳۰]</sup>

Low birth weight<sup>۴</sup>

Neonatal Abstinence Syndrome<sup>۴</sup>

مجله تحقیقات پزشکی صرام

عوارض قلبی-عروقی در نوزادان این مادران بود. همچنین، این مطالعه با هدف بررسی روابط احتمالی بین ضایعات قلبی نوزادان، نوع دیابت مادر و داده‌های سوماتیک نوزادان انجام شد. در مجموع ۳۲ نوزاد IDMs (۱۸ نفر نوزاد مذکر و ۱۴ نفر نوزاد مونث) مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماری مادرزادی قلب در ۶ نوزاد (۱۸,۷ درصد) مشاهده شد که ۳ نفر از آن‌ها ناهنجاری‌های کنوترونکال<sup>۱</sup> داشتند. کاردیومیوپاتی هیپرتروفیک (HCM) در ۱۵ مورد (۴۶,۹ درصد) دیده شد. تعداد ۲۲ نوزاد (۶۸,۸ درصد) نسبت به سن حاملگی (LGA) بزرگتر بودند. دیابت بارداری در ۲۱ نفر مادر (۶۵,۶ درصد) مشاهده گردید. بین انواع دیابت مادر و فراوانی CHD ( $P=0,9$ ) و فراوانی HCM در نوزادانشان ( $P=0,9$ ) رابطه معنی‌داری پیدا نشد. ضمناً، ارتباط معنی‌داری از نظر آماری بین LGA و میزان CHD ( $P=0,6$ ) یا میزان HCM ( $P=0,4$ ) یافت نشد. نتایج شیوع بالای CHD را در IDM در کلینیک قلب و عروق کودکان نشان داد. هیچکدام از انواع دیابت مادر و یافته‌های جسمی نوزادان با بروز عوارض قلبی ارتباطی نداشت<sup>[۳۶]</sup>.

بیماری مادرزادی قلبی در میان نوزادان مادران دیابتی در مقایسه با جمعیت عمومی زنان و زایمان تا پنج برابر افزایش یافته است. نقایص کنوترونکال، به ویژه بطن راست با دو مجرای خروجی، جابجایی شریان‌های بزرگ و تنه شریانی به عنوان ناهنجاری‌های اولیه مرتبط با دیابت مادر شناخته می‌شوند. این احتمال وجود دارد که ناهنجاری‌های مهاجرت تاج عصبی مسؤول نقایص قلبی دیده شده در حاملگی‌های دیابتی باشد.

در مطالعه دیگری که توسط Meyer-WittKopf و همکاران (۱۹۹۶) انجام شد، ۲۵ تا ۳۵ درصد از جنین‌های مبتلا به نقص قلبی، سایر ناهنجاری‌های قابل تشخیص سونوگرافی را داشتند<sup>[۳۷]</sup>.

جدول ۱: بروز ناهنجاری‌های مادرزادی همانطور که در مطالعات چندین کشور در حال توسعه گزارش شده است.

Country	Study	Total number of affected patients	Central nervous system (%)	Gastrointestinal system (including defect palate) (%)	Musculoskeletal system (%)	Cardiovascular system (%)	Genitourinary system (%)
Turkey	Tomatir et al (2009) <sup>20</sup>	۱۸۳	۳۱	۱۹	۱۴		
Nigeria	Obu et al (2012) <sup>33</sup>	۱۷	۹۸	۲			
India	Sarkar et al (2013) <sup>24</sup>	۲۸۶	۱۱,۳	۱۵	۳۳,۳	۹,۱	۱۰,۵
Iraq	Ameen et al (2018) <sup>15</sup>	۱۳۰	۳۷,۷	۲۰,۹	۲۳,۳		
Egypt	Abdou et al (2019) <sup>25</sup>	۲۰۰		۳۰	۳۲,۹	۱۱	
Morocco	Forci et al (2021) <sup>27</sup>	۲۴۵	۱۸		۳۳		

### نتیجه گیری:

این مطالعه اطلاعات مفیدی در مورد میزان و طیف ناهنجاری‌های مادرزادی تشخیص داده شده بلافاصله پس از تولد در نوزادان ارائه می‌دهد. همچنین، شیوع و انواع نقایص مادرزادی را برجسته کرده است. CAS می‌تواند منجر به ناتوانی طولانی مدت شوند و تأثیرات قابل توجهی بر افراد، خانواده‌ها،

ناهنجاری‌های مادرزادی در نوزادان وارد مطالعه شدند. جستجوی دستی برای برخی از مجلات و وبسایت‌های مرتبط انجام شد. فهرست منابع مطالعات مورد بررسی قرار گرفت و داده‌ها با استفاده از نرم افزار 2 CMA تجزیه و تحلیل قرار شدند. از ۴۵۵ مطالعه، ۲۷ مورد در مطالعه متاآنالیز گنجانده شد. شیوع کلی ناهنجاری‌های مادرزادی در میان نوزادان ۲,۳ درصد برآورد گردید. میزان شیوع کلی، از نظر جنسیت در پسران ۳ درصد و در دختران ۲ درصد تخمین زده شد. بیشترین میزان شیوع مربوط به ناهنجاری‌های اسکلتی عضلانی (۲۷,۵ درصد)، ناهنجاری‌های پوستی (۱۹,۷ درصد) و ناهنجاری‌های دستگاه تناسلی-ادراری (۱۵,۸ درصد) و کمترین میزان شیوع مربوط به دستگاه تنفسی (۱,۸۲ درصد) بود. این پژوهشگران به این نتیجه رسیدند که شیوع ناهنجاری‌های مادرزادی در بین نوزادان در ایران بالاست و راهبردهای پیشگیرانه مانند مشاوره ژنتیکی، راه حل مناسب به نظر می‌رسد<sup>[۳۴]</sup>.

در پژوهش دیگری در مورد ناهنجاری‌های مادرزادی در ایران، مطالعه مورد-شاهدی به منظور بررسی عوامل خطر در بیماری‌های مادرزادی قلبی توسط Roodpeyma و همکاران (۲۰۰۲) انجام شد. نمونه‌ها شامل ۳۴۶ کودک مبتلا به این بیماری بودند که از سال ۱۹۹۵ تا ۲۰۰۰ در یکی از بیمارستان‌های دانشگاهی در تهران بستری شده و گروه شاهد (تعداد ۳۴۶ نفر) به طور تصادفی از بین کودکان بدون CHD که در همان دوره بستری شده بودند، انتخاب شدند. سوابق پزشکی هر دو مورد و شاهد بررسی شد. ده عامل خطر مورد مطالعه قرار گرفت و مشخص شد که در بین افراد بیمار نسبت به گروه شاهد شیوع بیشتری دارد (۴۷ درصد در مقابل ۳۵ درصد،  $OR=34.05$ ;  $P<0,005$ ). ناهنجاری‌های اضافه بر بیماری قلبی ( $OR=34.05$ ;  $P<0,001$ ) و ناهنجاری‌های کروموزومی ( $OR=34.05$ ;  $CI95: 23.3-49.8$ ;  $P<0,001$ ) عوامل خطر مهم برای CHD بودند. سندرم‌های بدشکلی یا دیسفورمیک ( $P=0,05$ ) و CHD در خواهر و برادر ( $P<0,001$ ) نیز از عوامل مهم خطر بودند. بیماری مادر و مصرف دارو در سه ماهه اول بارداری، سابقه سقط‌های قلبی و مرده‌زایی مادر، خویشاوندی والدین و ضایعات قلبی والدین عوامل خطر قابل توجهی برای CHD در فرزندان نبودند. نتایج نشان می‌دهد که عوامل ژنتیکی با خطر بیشتری برای CHD نسبت به عوامل محیطی مرتبط هستند<sup>[۳۵]</sup>.

علیرغم بهبود مراقبت‌های پزشکی ارایه شده در دوران بارداری برای مادران دیابتی، عوارض قلبی در نوزادان آن‌ها هنوز بیشتر از جمعیت عادی است. ناهنجاری‌های مادرزادی ستون فقرات و سیستم اسکلتی، دستگاه ادراری-تناسلی<sup>۱</sup>، سیستم قلبی-عروقی و وضعیت احشایی به طور قابل توجهی در میان نوزادان مادران دیابتی شایع‌تر هستند. خاص‌ترین ناهنجاری آژنزی ساکرال<sup>۲</sup> است. بین جولای ۲۰۱۰ تا ژوئن ۲۰۱۱، ارزیابی‌های اکوکاردیوگرافی دوبعدی/M-mode و داپلر در نوزادان مادران دیابتی (IDMs)<sup>۳</sup> در کلینیک سرپایی بخش قلب و عروق کودکان یکی از بیمارستان‌های دانشگاهی در تهران انجام شد. هدف اولیه بررسی طیف

<sup>۱</sup> Genitourinary  
<sup>۲</sup> Sacral Agenesis  
<sup>۳</sup> Diabetic Mothers

<sup>۱</sup> نقص مادرزادی قلبی در ناحیه خروجی بطن‌ها  
<sup>۲</sup> Large for Gestational Age

- neonatal outcome. *Journal of Surgery Pakistan* 15, 34-37 (2010).
4. Mitchell, R. N., Kumar, V., Fausto, N., Abbas, A. K. & Aster, J. C. *Pocket Companion to Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease E-Book*. (Elsevier Health Sciences, 2011).
  5. Mohammed, Y. A., Shawky, R. M., Soliman, A. & Ahmed, M. M. Chromosomal study in newborn infants with congenital anomalies in Assiut University hospital: Cross-sectional study. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* 12 (2011).
  6. Moorthie, S. *et al*. Estimating the birth prevalence and pregnancy outcomes of congenital malformations worldwide. *Journal of community genetics* 9, 387-396 (2018).
  7. Dutta, S. Human teratogens and their effects: a critical evaluation. *IJRR* 2, 525-536 (2015).
  8. Feldkamp, M. L., Carey, J. C., Byrne, J. L., Krikov, S. & Botto, L. D. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *bmj* 357 (2017).
  9. Rizk, F., Salameh, P. & Hamadé, A. Congenital anomalies: prevalence and risk factors. *Universal Journal of Public Health* 2, 58-63 (2014).
  10. Rasmussen, S. A., Erickson, J. D., Reef, S. E. & Ross, D. S. Teratology: from science to birth defects prevention. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 85, 82-92 (2009).
  11. Blackburn, S. *Maternal, Fetal, & neonatal physiology-E-book: a clinical perspective*. (Elsevier Health Sciences, 2017).
  12. Sherman, S. L., Allen, E. G., Bean, L. H. & Freeman, S. B. Epidemiology of Down syndrome. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews* 13, 221-227 (2007).
  13. Mogra, R., Zidere, V. & Allan, L. Prenatally detectable congenital heart defects in fetuses with Down syndrome. *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 38, 320-324 (2011).
  14. Lozano, R. *et al*. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The lancet* 380, 2095-2128 (2012).
  15. Ameen, S. K., Alalaf, S. K. & Shabila, N. P. Pattern of congenital anomalies at birth and their correlations with maternal characteristics

سیستم مراقبت‌های بهداشتی و جوامع داشته باشند. شایع‌ترین و شدیدترین CAS، نقص قلبی، نقص لوله عصبی و سندرم داون هستند. اگرچه CA ممکن است نتیجه یک یا چند عامل ژنتیکی، عفونی، تغذیه‌ای یا محیطی باشد، اغلب شناسایی علل دقیق آن دشوار است. می‌توان از برخی CAS جلوگیری کرد. واکسیناسیون مادر، دریافت کافی اسید فولیک یا ید از طریق غنی‌سازی غذاهای اصلی یا مکمل در دوران بارداری و مراقبت کافی قبل از زایمان تنها ۳ نمونه از روش‌های پیشگیری هستند.

#### تابیدیه اخلاقی:

هویت بیمار کاملاً محرمانه بوده و این پژوهش با دریافت رضایت نامه کتبی از بیمار انجام گرفته است.

#### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاران محترم در آکادمی علوم صرام تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

#### تعارض منافع:

در این مطالعه تعارض منافع وجود نداشت.

#### سهم نویسندگان:

تمامی نویسندگان در انجام این مقاله و نیز پژوهش مورد نظر نقش داشتند.

#### منابع مالی:

این مطالعه هزینه چندانی نداشته است.

#### منابع

1. Organization, W. H. Helping people with developmental disorders: meeting report: autism spectrum disorders and other developmental disorders: from raising awareness to building capacity: World Health Organization, Geneva, Switzerland 16-18 September 2013: easy read. (World Health Organization, 2014).
2. Francine, R., Pascale, S. & Aline, H. Congenital anomalies: prevalence and risk factors. *mortality* 1, 2 (2014).
3. Shamim, S., Chohan, N. & Sobia, Q. Pattern of congenital malformations and their



26. Shawky, R. M. & Sadik, D. I. Congenital malformations prevalent among Egyptian children and associated risk factors. *Egyptian Journal of Medical Human Genetics* **12**, 69-78 (2011).
27. Forci, K. *et al.* Prevalence of congenital malformations at the "les Orangers" maternity and reproductive health Hospital of Rabat: descriptive study of 470 anomalies. *BMC pediatrics* **20**, 1-10 (2020).
28. Malla, B. One year review study of congenital anatomical malformation at birth in Maternity Hospital (Prasutigriha), Thapathali, Kathmandu. *Kathmandu Univ Med J* **5**, 557-560 (2007).
29. Ahmed, W., Dey, D. & Farid, R. Prevalence and pattern of congenital anomalies and its outcome at Chattagram Maa-O-Shishu general hospital. *Chattagram Maa-O-Shishu Hospital Medical College Journal* **16**, 22-25 (2017).
30. Mekonnen, A. G., Hordofa, A. G., Kitila, T. T. & Sav, A. Modifiable risk factors of congenital malformations in bale zone hospitals, Southeast Ethiopia: an unmatched case-control study. *BMC pregnancy and childbirth* **20**, 1-9 (2020).
31. Derakhshan, R., Roodpeyma, S., Balaei, P. & Bakhshi, H. A Case-Control Study on Perinatal outcomes of opium-addicted pregnant women and their offsprings in Rafsanjan, Iran. *Journal of Comprehensive Pediatrics* **5**, e15779 (2014).
32. Rajangam, S. & Devi, R. Consanguinity and chromosomal abnormality in mental retardation and or multiple congenital anomaly. *J Anat Soc India* **56**, 30-33 (2007).
33. Obu, H. A., Chinawa, J. M., Uleanya, N. D., Adimora, G. N. & Obi, I. E. Congenital malformations among newborns admitted in the neonatal unit of a tertiary hospital in Enugu, South-East Nigeria-a retrospective study. *BMC research notes* **5**, 1-6 (2012).
34. Vatankhah, S., Jalilvand, M., Sarkhosh, S., Azarmi, M. & Mohseni, M. Prevalence of congenital anomalies in Iran: A review article. *Iranian journal of public health* **46**, 733-743 (2017).
35. Roodpeyma, S., Kamali, Z., Afshar, F. & Naraghi, S. Risk factors in congenital heart disease. *Clinical pediatrics* **41**, 653-658 (2002).
36. Roodpeyma, S., Rafieyan, S., Khosravi, N. & Hashemi, A. Cardiovascular complications in the maternity teaching hospital, Erbil city, Iraq. *BMC Pregnancy and Childbirth* **18**, 1-8 (2018).
16. Czeizel, A. E. & Dudas, I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *New England journal of medicine* **327**, 1832-1835 (1992).
17. Group, M. V. S. R. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *The lancet* **338**, 131-137 (1991).
18. Mir, N. A., Galczek, W. C. & Soni, A. Easily identifiable congenital malformations in children: survey of incidence and pattern in 32,332 live born neonates. *Annals of Saudi medicine* **12**, 366-371 (1992).
19. Al Hosani, H., Salah, M., Abu Zeid, H., Farag, H. & Saade, D. The national congenital anomalies register in the United Arab Emirates. *EMHJ-Eastern Mediterranean Health Journal*, **11** (4), 690-699, 2005 (2005).
20. Tomatir, A. G. *et al.* Major congenital anomalies: a five-year retrospective regional study in Turkey. *Genetics and Molecular Research* **8**, 19-27 (2009).
21. De Galan-Roosen, A., Kuijpers, J., Meershoek, A. & Van Velzen, D. Contribution of congenital malformations to perinatal mortality: A 10 years prospective regional study in the Netherlands. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **80**, 55-61 (1998).
22. Bhat, B. & Ravikumara, M. Perinatal mortality in India-Need for introspection. *Indian J Matern Child Health* **7**, 31-33 (1996).
23. Agarwal, S. *et al.* Prevalence & spectrum of congenital malformations in a prospective study at a teaching hospital. *The Indian journal of medical research* **94**, 413-419 (1991).
24. Sarkar, S., Patra, C., Dasgupta, M. K., Nayek, K. & Karmakar, P. R. Prevalence of congenital anomalies in neonates and associated risk factors in a tertiary care hospital in eastern India. *Journal of clinical neonatology* **2**, 131-134 (2013).
25. Abdou, M. S. M., Sherif, A. A. R., Wahdan, I. M. H. & El din Ashour, K. S. Pattern and risk factors of congenital anomalies in a pediatric university hospital, Alexandria, Egypt. *Journal of the Egyptian Public Health Association* **94**, 1-9 (2019).



in infants of diabetic mothers: an observational study in a pediatric cardiology clinic in Tehran. *J Compr Ped* **3**, 120-123 (2013).

37. Meyer-Wittkopf, M., Simpson, J. & Sharland, G. Incidence of congenital heart defects in fetuses of diabetic mothers: a retrospective study of 326 cases. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* **8**, 8-10 (1996).