مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۱۶، شماره ۲، تابستان ۸۵، صفحات ۱۰۱ تا ۱۰۵

Original Article

بررسی میزان نقایص لوله عصبی و فاکتورهای موثر در بروز آن در زنان باردار مراجعه کننده به زایشگاه فاطمیه شاهرود

مریم کشاورز[۱]، دکتر حسین هراتی پور[۲]، دکتر غلامرضا بابائی[۳]

[۱] هیئت علمی دانشکده پرستاری و مامائی، دانشگاه علوم پزشکی ایران
[۲] ابستادیار، گروه اطفال، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی شاهرود
[۳] دانشیار، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس

چکیده

سابقه و هدف: *نقایص لوله عصبی پس از نقایص قلبی شایعترین ناهنجاریهای مادرزادی به‌شمار می‌روند. میزان بروز آنها ۲- ۱/۴ در هر ۱۰۰۰ تولد زنده است. این نقایص ناشی از اختلال در بسته شدن لوله عصبی در هفته سوم و چهارم زندگی جنینی است. شناسائی و آموزش پیشگیری از عوامل خطرزا اهمیت زیادی داشته و از بسیاری از مشکلات عاطفی مادر و تحمیل هزینه‌ها پیشگیری می‌نماید.*

روش بررسی: *در یک مطالعه مورد شاهدی، از میان کلیه مادران مراجعه‌کننده به زایشگاه فاطمیه شاهرود از اول فروردین ۱۳۷۷ تا پایان شهریور ۱۳۸۱ تعداد ۱۰۰ نفر از مادرانی‌که نوزاد سالم بدنیا آورده بودند به صورت نمونه‌گیری تصادفی سیستماتیک بعنوان گروه شاهد انتخاب و از نظر بعضی از مشخصات و فاکتورهای موثر در بروز نقایص لوله عصبی با ۵۵ مادری که در مدت ۴/۵ سال اخیر نوزاد و یا جنین با نقص لوله عصبی بدنیا آورده بودند (گروه مورد) مقایسه شدند.*

یافته‌ها: *بر اساس نسبت خطر تعیین شده، هیچ یک از فاکتورهای مورد بررسی به عنوان فاکتور خطر موثر در بروز نواقص لوله عصبی بدست نیامد، از طرفی بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری در مصرف مکمل اسید فولیک مشاهده نشد و هر دو گروه مکمل اسید فولیک را از ماه سوم بارداری به بعد مصرف می‌کردند. هیدرآمینوس در دوران بارداری به عنوان عارضه ناشی از باز بودن لوله عصبی، در گروه مادران مورد به طور معنی‌داری بیشتر از مادران گروه شاهد بود (۲۰/۹٪ در مقابل ۱٪، $p<۰/۰۰۱$).*

نتیجه‌گیری: *در این مطالعه هیچ یک از فاکتورهای مورد بررسی در بروز نواقص لوله عصبی موثر نبودند، لذا انجام مطالعات اپیدمیولوژیک در بررسی بهتر این ارتباط پیشنهاد می‌گردد. بر اساس نتایج مطالعات مختلف مصرف روزانه اسید فولیک در حوالی زمان لقاح از بیشتر از نیمی از موارد بروز نواقص لوله عصبی جلوگیری می‌کند، لذا تجویز اسید فولیک به میزان توصیه شده در کلیه زنانی که در سنین باروری (۴۵-۱۵ سال) هستند و به مراکز بهداشتی درمانی مراجعه می‌کنند، پیشنهاد می‌شود.*

واژگان کلیدی: *ناهنجاریهای مادرزادی، نواقص لوله عصبی، مکمل اسید فولیک.*

مقدمه

سیستم عصبی مرکزی اولین سیستمی است که در دوران جنینی تکامل می‌یابد (۲،۱). نقایص لوله عصبی (NTD:Neural tube defect) شایعترین نقص سیستم عصبی مرکزی به شمار می‌رود. این نقایص ناشی از اشکال در بسته شدن لوله عصبی بین هفته سوم و چهارم تکامل جنینی و از علل مرده‌زائی، مرگ و میر نوزادان و معلولیتهای شدید مادام‌العمر هستند(۵-۳). نقص لوله عصبی پس از نقایص قلبی شایعترین ناهنجاری مادرزادی است که بروز آن ۲-۱/۴ در ۱۰۰۰ تولد زنده است (۵). اگرچه علت دقیق نقایص لوله عصبی مشخص نیست، در زمان لقاح فاکتورهائی مانند دریافت اشعه، دارو، سوء تغذیه، عوامل شیمیائی و ژنتیکی در تکامل سیستم عصبی مرکزی و بروز نقص لوله عصبی موثر می‌باشند (۳). ارزش مالی یا هزینه‌های پزشکی و آموزشی برای افراد با

آدرس نویسنده مسئول: دانشکده پرستاری ومامایی دانشگاه علوم پزشکی ایران، مریم کشاورز
(**email**: m_keshir@yahoo.com)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۲/۱۱
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۵/۵

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-18]

نقص لوله عصبی بسیار بالاست. درمان مشکلات ارتوپدیک، عفونتهای عود کننده دستگاه ادراری، انسداد و یا عفونت شانت‌ها در این افراد نیاز به بستری‌شدنهای متوالی دارد. از طرف دیگر تهیه صندلیهای چرخ‌دار و تعدیل و جایگزین کردن این وسایل همزمان با رشد کودک به صرف هزینه زیادی نیاز خواهد داشت. متوسط هزینه برای بچه‌های مبتلا به اسپینا بیفیدا با نقص شدید ۱/۰۰۰/۰۰۰ دلار بر آورد شده است (۶). با توجه به اینکه شناسائی و آموزش پیشگیری از عوامل خطر بروز نقایص لوله عصبی می‌تواند بسیاری از مشکلات عاطفی خانواده‌ها و هزینه‌های مربوطه را کاهش دهد (۶)، مطالعه حاضر با هدف تعیین میزان نقایص لوله عصبی و بررسی فاکتورهای موثر در زنان باردار مراجعه‌کننده به زایشگاه فاطمیه شهر شاهرود انجام شد.

مواد و روشها

از ابتدای فروردین ۱۳۷۷ تا پایان شهریور ماه۱۳۸۱ از تعداد ۱۴۵۸۸ مورد زایمان در مراجعین به زایشگاه فاطمیه شاهرود تعداد ۵۵ نوزاد و یا جنین با نقص لوله عصبی به عنوان گروه مورد شناسائی شد. کلیه موارد نقص ساختمانی یا تکاملی از ناحیه سر تا انتهای ستون فقرات جنین یا نوزاد، به عنوان نقص لوله عصبی در نظر گرفته شد. در گروه سالم نمونه‌گیری به صورت نمونه‌گیری تصادفی سیستماتیک انجام شد، بدین ترتیب که اسامی تعداد ۱۰۰ نفر از زنانی که جنین یا نوزاد سالمی را در مدت ۴/۵ سال اخیر بدنیا آورده بودند به طور تصادفی از دفاتر زایمانی انتخاب شد. در هر دو گروه پرسشنامه به صورت مصاحبه حضوری و یا با استفاده از پرونده‌های پزشکی تکمیل شد. با توجه به کافی نبودن اطلاعات پرونده‌های موجود در بیمارستان، در هر دو گروه مورد و شاهد پس از یافتن اسامی و آدرس افراد از دفاتر اتاق زایمان، با مراجعه به مراکز بهداشتی درمانی (شهری و روستائی) محل سکونتشان و حضورشان در مراکز و یا با مراجعه به منازلشان و اطمینان دادن به محرمانه بودن اطلاعات، پرسشنامه به صورت مصاحبه حضوری با تعداد ۴۳ نفر تکمیل گردید. اعتبار پرسشنامه بر اساس مطالعه منابع و مقالات تعیین گردید، همچنین روائی (پایائی) با استفاده از آزمون کرون باخ بررسی شد که ضریب آلفا ۰/۹۲ بدست آمد. سوالات مربوط به سن، تعداد حاملگی، تعداد زایمان، سقط و تعداد بچه زنده در زمان حاملگی مورد نظر که منجر به تولد نوزاد با نقص لوله عصبی و یا نوزاد سالم شده بود، همچنین فاکتورهایی خطری که می‌توانست در بروز نقص لوله عصبی موثر باشند، در پرسشنامه منظور گردید. مصرف داروهایی که متابولیسم اسید فولیک را در بدن مختل می‌کند (فنوباربیتال، فنی‌توئین، متوتروکسات، دی‌فنیل‌هیدانتوئین و تری‌متوپریم)، در نظر گرفته شد (۷). هیدرآمینوس به بیشتر بودن میزان مایع آمنیوتیک داخل کیسه آمنیون در دوران بارداری اطلاق می‌شد که بر اساس موارد ثبت شده و سونوگرافی‌های موجود در پرونده مراجعین تایید می‌گردید. با توجه به اینکه نقش تراتوژن بودن افزایش درجه حرارت بدن در حیوانات ثابت شده است، فاکتورهایی از جمله انجام ورزشهای سخت و شدید بطوری‌که بتواند در مدت زمانی ایجاد گرمازدگی یا افزایش درجه حرارت بدن کند، عادت به دوش گرفتن با آب داغ، عادت به انجام سونا، بروز تب و گرمازدگی، همچنین تاثیر فصل در زمان لقاح مورد بررسی قرار گرفت. منظور از تب در این مطالعه افزایش درجه حرارت بدن بیشتر از ۳۸ درجه سانتی‌گراد بود بطوری‌که سبب مراجعه افراد به پزشک جهت پیگیری و رفع آن گردد. تعیین زمان شروع مصرف مکمل اسید فولیک با پرسش از واحدهای مورد پژوهش، همچنین کنترل زمان ثبت شروع مکمل در پرونده‌های کنترل بارداری موجود در مراکز بهداشتی درمانی انجام شد. با توجه به تغییر مکان محل سکونت تعدادی از واحدهای مورد مطالعه و مهاجرت آنها از شهر شاهرود در مجموع با تعداد ۴۳ نفر در گروه مورد مصاحبه و اطلاعات جمع‌آوری شده از هر دو گروه مورد و شاهد با استفاده از برنامه آماری SPSS (version 10.0) و آزمون آماری کای دو، فیشر و تست T انجام شد. تست Sample KS جهت بررسی نرمال بودن متغیرهای کمی استفاده شد. در موارد نرمال نبودن متغیرها، با استفاده از Mann Whitney U-Test مقایسه انجام و P-value کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در مدت ۴/۵ سال از تعداد ۱۴۵۸۸ مورد زایمان در مراجعین به زایشگاه فاطمیه شاهرود، ۵۵ مورد (۳/۷ در ۱۰۰۰ تولد) نقص لوله عصبی در جنین و یا نوزاد مشخص شد. این نقایص عبارت بودند از: آنانسفالی (۳۲/۷٪)، اسپاینابیفیدا (۳۲/۷٪)، هیدروسفالی (۲۰٪)، مننگومیلوسل (۹/۱٪)، میکروسفالی (۳/۷٪) و مننگوسل (۱/۸٪). میانگین سن، تعداد حاملگی، تعداد زایمان، سقط و تعداد بچه زنده بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری نداشت (جدول ۱).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-18]

جدول ۱- مقایسه مشخصات دو گروه مادران با جنین یا نوزاد با و بدون نقص لوله عصبی*

	گروه مورد (با نقص لوله عصبی) (n=۴۳)	گروه کنترل (بدون نقص لوله عصبی) (n=۱۰۰)
سن (سال)	۵/۷±۲۶/۶	۵/۹±۲۶
تعداد حاملگی	۱/۴±۲/۵	۱/۴±۲/۲
تعداد زایمان	۱/۴±۱/۲	۱/۲±۱
سقط	۰/۵±۰/۲	۰/۵±۰/۲
تعداد بچه زنده	۱±۰/۷	۱/۲±۱

* در هیچ یک از موارد تفاوت معنی دار نبود.

نتایج حاصل از انجام تست کای‌دو نشان داد مصرف داروهائی که متابولیسم اسید فولیک را مختل می‌کنند، نسبت فامیلی با همسر، انجام ورزشهای سخت و شدید، عادت به دوش گرفتن با آب داغ، گرمازدگی بلافاصله قبل و در ماه اول بارداری، تماس با مواد شیمیائی و پاک‌کننده‌های قوی، ابتلا به دیابت آشکار، دریافت اشعه و مصرف اسید فولیک در سه ماهه اول بارداری و نقص لوله عصبی در حاملگی قبلی بین دو گروه تفاوت آماری معنی‌داری ندارد.

جدول ۲- مقایسه فاکتورهای موثر در دو گروه با (مورد) و بدون (کنترل) نقص لوله عصبی در جنین و یا نوزاد

فاکتورهای موثر	گروه مورد (n=۴۳)	گروه کنترل (n=۱۰۰)	نسبت خطر (فاصله اطمینان ۹۵٪)
تب در زمان لقاح و در ماه اول بارداری	#(۱۶/۳)۷	(۱)۱	(۰/۰۰۶-۰/۴۴)۰/۰۵*
مصرف دارو در بارداری	(۲/۳)۱	۰	(۰/۹۸-۱/۰۷)۱/۰۲
دریافت اشعه	(۲/۳)۱	۰	(۰/۹۸-۱/۰۷)۱/۰۲
انجام ورزشهای سخت و شدید	(۲/۳)۱	(۲)۲	(۰/۰۷-۹/۷)۰/۹
عادت به دوش گرفتن با آب داغ	(۹/۳)۴	(۱۰)۱۰	(۰/۳-۳/۶)۱
گرمازدگی بلافاصله قبل و ماه اول بارداری	(۷/۰)۳	(۳)۳	(۰/۰۸-۲/۲)۰/۴
تماس مداوم با مواد شیمیائی و پاک کننده قوی	(۴/۷)۲	(۵)۵	(۰/۲-۵/۸)۱
ابتلای به دیابت آشکار	۰	(۲)۲	(۰/۹۵-۱)۰/۹۹
نسبت فامیلی با همسر	(۴۱/۹)۱۸	(۳۵)۳۵	(۰/۴-۱/۵)۰/۷
مصرف اسید فولیک در سه ماهه اول	(۲۳/۳)۱۰	(۳۸)۳۸	(۰/۹-۴/۶)۲

اعداد داخل پرانتز معرف درصد است. * تفاوت با p<۰/۰۰۱ معنی‌دار است.

هیچیک از واحدهای مورد پژوهش اسید فولیک را قبل از بارداری مصرف نمی‌کردند. در هیچیک از نمونه‌های دو گروه، موردی از مصرف الکل و سیگار و استفاده از سونا وجود نداشت. ارتباط معنی‌داری بین بروز تب در حوالی زمان لقاح و ابتدای بارداری با بروز نقایص لوله عصبی بدست آمد (p<۰/۰۰۱)، اما بر اساس نسبت خطر تعیین شده، بروز تب به عنوان یک فاکتور خطر موثر در بروز نواقص لوله عصبی مطرح نشد (۹۵٪CI=۰/۰۰۶-۰/۴۴؛ OR=۰/۰۵). ۷ نفر (۱۶/۳٪) از گروه مورد، تب در حوالی زمان لقاح و یا در ماه اول بارداری داشتند (جدول ۲).

هیدرآمنیوس در دوران بارداری به عنوان عارضه ناشی از باز بودن لوله عصبی، در گروه مادران مورد به طور معنی‌داری بیشتر از مادران گروه شاهد بود (۲۰/۹٪ در مقابل ۱٪، p<۰/۰۰۱). دو گروه از نظر میزان تحصیلات، فصل زمان لقاح و محل سکونت (شهر و روستا) تفاوتی نداشتند.

بحث

نواقص لوله عصبی در آمریکا تقریبا ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ بارداری (۶) و تقریبا ۴۰۰۰ مورد حاملگی در طی یکسال گزارش شده است (۸،۹). شیوع نواقص لوله عصبی در کانادا ۰/۸ در هر ۱۰۰۰ تولد (۱۰) و در بعضی از مناطق چین در حدود ۷ مورد در هر ۱۰۰۰ تولد زنده، تقریبا ۱۰ برابر میزان این نقص در کشورهای غربی گزارش شده است (۱۱). نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان داد که میزان نقایص لوله عصبی در شاهرود (۳/۷ در ۱۰۰۰ تولد) تقریبا ۲ برابر متوسط میزان اعلام شده در کتابهای مرجع (۲-۱/۴ در هر ۱۰۰۰ تولد زنده) می‌باشد. در مطالعه دکتر کتابچی و همکاران در مدت یکسال در دو بیمارستان میرزا کوچک‌خان و اکبرآبادی، میزان شیوع ناهنجاری دستگاه عصبی، ۴/۷ در هر ۱۰۰۰ تولد زنده و مرده گزارش شد (۱). اگرچه علت نقایص لوله عصبی نامشخص است، به نظر می‌رسد عوامل ژنتیکی و محیطی از جمله مصرف دارو، الکل، افزایش درجه حرارت بدن در بیماریهای تب‌دار، دریافت اشعه و کمبود اسید فولیک در بروز آن دخالت داشته باشد (۵،۴). نقش تراتوژنیسیتی افزایش درجه حرارت در حیوانات ثابت شده است، اما مطالعه بر روی نقش افزایش درجه حرارت بدن در حوالی لقاح در بروز آنومالی در انسان ادامه دارد (۱۲). از طرفی طی سالهای اخیر نقش دریافت اشعه در حوالی زمان لقاح به عنوان یکی از فاکتورهای موثر در بروز نواقص لوله عصبی مورد بحث قرار گرفته است

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-18]

(۳). در مطالعه حاضر نقش تب به عنوان یک فاکتور موثر در بروز نواقص لوله عصبی ثابت نگردید، همچنین دو گروه از نظر سابقه دریافت اشعه در حوالی زمان لقاح، ابتلای به دیابت آشکار و سایر عوامل مورد بررسی تفاوتی نداشتند لذا انجام مطالعات اپیدمیولوژیک در رد یا اثبات این ارتباط پیشنهاد می‌گردد.

در طی سالهای اخیر نواقص لوله عصبی به عنوان نقایص چند عاملی مطرح شده و عوامل مختلفی را در تکامل این بخش از سیستم عصبی موثر دانسته‌اند، لذا تجویز مکمل اسید فولیک در رفع کمبود نسبی آنزیمهای دخالت کننده در متابولیسم فولات موثر می‌دانند (۵). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد دریافت مقدار کافی اسید فولیک قبل و در ابتدای بارداری،۵۰ تا ۷۰ درصد از موارد نقایص لوله عصبی را کاهش می‌دهد (۱۵-۸). در این مطالعه، هر دو گروه مورد و شاهد اسید فولیک را قبل از بارداری مصرف نمی‌کردند و در هر دو گروه، اکثریت مادران مکمل اسید فولیک را از ماه سوم بارداری به بعد شروع کردند، لذا عدم مصرف صحیح مکمل اسید فولیک، ضرورت افزایش آگاهی زنان در زمینه مصرف به موقع مکمل را نمایانگر می‌سازد.

تکامل لوله عصبی در شروع بارداری (هفته ۴- ۳ پس از لقاح) یعنی قبل از آگاهی زنان از بارداری‌شان اتفاق می‌افتد. با توجه به اینکه بارداری در اکثریت زنان بدون برنامه‌ریزی می‌باشد، لذا تجویز اسید فولیک به میزان توصیه شده (روزانه ۴۰۰ میکروگرم) (۱۶) قبل از بارداری در کلیه زنانی که در سنین باروری هستند و برای دریافت خدمات بهداشتی درمانی و حتی تنظیم خانواده به مراکز بهداشتی درمانی مراجعه می‌کنند، پیشنهاد می‌شود.

با توجه به نقش مصرف مکمل اسید فولیک در کاهش خطر بروز شکاف لب، شکاف کام، نواقص قلبی و دستگاه ادراری (۶، ۱۹-۱۷) و نقش محافظت‌کننده در مقابل بعضی از انواع سرطان و بیماریهای قلبی (۶) و از طرفی مشکل عدم جذب کافی فرم طبیعی فولات غذا، همچنین عدم تمایل بعضی از زنان در دریافت اسید فولیک، غنی‌سازی حبوبات و غلات توصیه می‌شود (۲۰،۶). در کشورمان غنی‌سازی آرد در بعضی از نقاط در دست اجراست، لذا تا حصول اجرای کامل برنامه غنی‌سازی، بر تجویز مکمل اسید فولیک در کلیه زنان در سنین باروری تاکید می‌گردد.

REFERENCES

۱. کتابچی ا، قدسی م، نجات ف. تعیین میزان بروز ناهنجاریهای بارز دستگاه عصبی در متولدین دو مرکز زایمانی تهران. مجله علمی سازمان نظام پزشکی، ۱۳۷۹؛ دوره هجدهم، شماره ۴، صفحات ۲۷۱ تا ۲۸۸.

2. Mckinney ES, Ashwill JW, Murray SS, James SR, Gorrie TM, Droske SC, editors. Maternal–child nursing. 1st edition. Philadelphia, W.B. Saunders company. 2000;p:1479-80.

3. Behrman RE, Kliegman RM, editors. Nelson textbook of pediatrics. 16th edition. Philadelphia, W.B. Saunders company. 2000;p:1803.

4. Perry SE. Conception, fetal development and genetics. Lowdermilk DL, Perry SE, Bobak AM, editors. In: Maternity women's health care. 7th edition. London, Mosby Co. 2000;p:315.

5. Couningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Gilstrap LC, Wenstrom KD, editors. Williams' Obstetrics. 22nd edition. New York, McGraw_Hill company. 2005;p:302.

6. Mersereau PW. Preventing neural birth defects. Small Talk 2002;12:1-5.

7. Amitai Y. Folic acid antagonists during pregnancy and risk of birth defects. New Eng J Med 2001;344(12):933-35.

8. Than LC, Watkins M, Daniel KL. Serum folate levels among women attending family planning clinics–Georgia 2000. MMWR 2002;13:4-8.

9. Center For Disease Control and Prevention. Neural tube defect surveillance and folic acid intervention-Texas-Mexico Border, 1993-1998. MMWR 2000;49:1-4.

10. French MR, Barr SI, Levy-Milne R. Folate intake and awareness of folate to prevent neural tube defects; a survey of women living in Vancouver, Canada. J Am Diabetic Assoc 2003;103:181-5.

11. Moore CA, Li S, Li Z, Hong S, Gu Ha, Berry RJ, et al. Elevated rates of severe neural tube defects in a high–prevalence area in northern China. Am J Med Genetics 1997;73:113-18.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-18]

12. Turner T. Congenital abnormalities. In: Fraser DM, Cooper MA, editors. Myles textbook for midwives. 14th edition. Churchill Livingstone, Edinburgh. 2003;p:795-814.

13. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong L-YC. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. JAMA 2001;258:2981-86.

14. Canfield MA, Anderson JL, Waller DK, Palmer SE, Kaye CI. Folic acid awareness and use among women with a history of a neural tube defect pregnancy-Texas, 2000-2001. MMWR 2002;51(13);16–19.

15. Oakley GP. Prevention of neural–tube defects. New Eng J Med 1999;341:1546.

16. Center For Disease Control and Prevention: Spina bifida and anencephaly before and after folic acid mandate united states, 1995-1996 and 1999-2000. MMWR. 2004; 53(17): 362-365.

17. Henadez-Dlaz S, Werler MM, Walker AM. Folic acid antagonist during pregnancy and the risk of birth defects. New Eng J Med 2000;343:1608-14.

18. Jugessur A, Wilcox AJ, Lie RT, Murray JC, Taylor JA, Ulvik A, et al. Exploring the effects of methyl enetetra hydrofolate reeducates Gene Variants C677T and A1 298C on the risk of oro facial clefts in 261 Norwegian Case-Parent triads. Am J Epidemiol 2003;157:1083-91.

19. Kim YI. Role of folate in colon cancer development and progression. J Nutr 2003;133:3731.

20. Mills JL. Fortification of foods with folic acid; How much is enough? New Eng J Med 2000;342:1442-45.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-18]