

تومورهای مغزی در اطفال

تألیف:

دکتر بهرام امین منصور

دانشیار گروه جراحی مغز و اعصاب دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

دکتر سلمان عباسی

سرشناسه	: امین منصور، بهرام، ۱۳۳۰ -
عنوان و نام پدیدآور	: تومورهای مغزی در اطفال / تألیف بهرام امین منصور، سلمان عباسی فر.
مشخصات نشر	: اصفهان: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان، ۱۳۹۲.
مشخصات ظاهری	: ۱۶۰ ص.: مصور، نمودار.
شابک	: 978-964-524-499-4
وضعیت فهرست نویسی	: فیبا
موضوع	: مغز -- تومورها
موضوع	: تومورهای کودکان
شناسه افزوده	: عباسی فر، سلمان، ۱۳۴۳ -
شناسه افزوده	: دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی استان اصفهان
رده بندی کنگره	: R۰۹۰/۴۴م ۱۳۹۲
رده بندی دیویی	: ۶۱۸/۹۲۹، ۱۱
شماره کتابشناسی ملی	: ۲۹، ۰۲۹



سازمان تحقیقات بهداشتی

نام کتاب: تومورهای مغزی در اطفال

نویسندگان: دکتر بهرام امین منصور - دکتر سلمان عباسی فر

ناشر: دانشگاه علوم پزشکی اصفهان با همکاری انتشارات مانی

شابک: ۹۷۸-۹۶۴-۵۲۴-۴۹۹-۴

تعداد صفحات: ۱۶۰ قطع: وزیری

نوبت چاپ: اول تاریخ چاپ: تابستان ۱۳۹۲

تیراژ: ۱۰۰۰ قیمت: ۱۵۰۰ تومان

کلیه حقوق برای دانشگاه علوم پزشکی اصفهان محفوظ است.

آدرس: دانشگاه علوم پزشکی اصفهان - ص.ب. ۳۱۹-۸۱۷۴۵

<http://publication.mui.ac.ir>

E-mail: publications@mui.ac.ir

دورنما: ۰۳۱۱-۶۶۸۷۸۹۸ تلفن فروشگاه: ۰۳۱۱-۶۶۸۳۴۰۵

انتشارات مانی: تلفن: ۰۳۱۱-۶۶۸۳۴۰۵ - دورنما: ۰۳۱۱-۶۶۲۸۵۹۰

E-mail: maniipub@yahoo.com



پیش گفتار

((آموختن حرفه پزشکی، بدون استفاده از کتاب، همانند سفر دریایی بدون نقشه است و آموختن پزشکی فقط از طریق کتاب، همانند نرفتن به دریاست.))

ویلیام اوسلر

امروزه علیرغم همه پیشرفت‌های علمی، همچنان سالانه حدود ۷ میلیون کودک در جهان به دلایل مختلف جان خود را از دست می‌دهند. اگرچه با فعالیت‌های یونیسف (UNICEF)، سازمان بهداشت جهانی (WHO) و البته با همکاری سازمانهای غیردولتی (NGO) و بعضاً دولتی، در کشور ایران مرگ و میرها تلاش می‌شود. جدا از طرق یادشده، پزشکان نیز بعنوان اولین مواجهین درمان کودکان، وظف به تلاش، مطالعه، تحقیق و نهایتاً سهم شدن در این روند رو به کاهش مرگ و میر هستند.

یک گروه از بیماریهای تاثیر گذار در مرگ و میر کودکان، بیماریهای سیستم عصبی (مرکزی و محیطی)، بویژه انواع تومورال آن است که باعث مرگ و یا ناتوانی یک کودک شده و نتیجتاً یک فرد موثر و فعال آینده جامعه را در زمان ابتدای زندگی از چرخه خدمت رسانی به جامعه و بهره‌وری از زندگی خارج می‌سازد.

جراحی تومور مغزی در یک کودک، بدلیل حساسیت‌های خاص سنی این گروه از بیماران، به واقع بصورت یک کار گروهی منسجم‌تر و دقیق‌تر از بالغین است و به صورت حلقه‌های زنجیر بهم پیوسته صورت می‌پذیرد که در آن علاوه بر متخصصین جراحی مغز و اعصاب، همکاران بیهوشی، پرسنل اتاق عمل و بخش مراقبت‌های ویژه نیز نقش مهمی دارند.

جهت تشخیص تومور مغزی در یک کودک، ۸۵٪ معاینه فیزیکی و ۱۵٪ روش‌های تصویربرداری به متخصصین کمک می‌کند. این درصدها در شرایط خاص کمی تغییر



کرده و گاهی نقش دومین عامل بیشتر از عامل اولی می گردد. گرچه همچنان و قویاً معاینه فیزیکی اولین و مهم ترین اقدام تشخیصی است.

کتاب حاضر، در پانزده فصل تدوین شده که مخاطبین، دانشجویان پزشکی، پرستاری، رزیدنت های اطفال، رزیدنت های اعصاب (نرولوژی)، جراحی اطفال، جراحی عمومی و نیز جراحان اعصاب در نظر گرفته شده و تنوع مطالب در طیف فوق شناور است. در این کتاب علاوه بر تعیین اهداف در ابتدای هر بخش، شماره گذاری مراجع در متون، این امکان را به فراگیران می دهد تا در صورت نیاز به مطالعه بیشتر و در یک زمینه خاص، با مراجعه به ماخذ ذکر شده در پایان هر بخش، پاسخ نیازهای علمی خود را بیابند.

در پایان امیدوار است کتاب حاضر، خدمتی هرچند ناچیز، به جامعه پزشکی ایران بنماید.

زندگی صحنه یکتای هنرمندی است.

هرکسی نغمه خود خواند و از صحنه رود،

صحنه پیوسته بجاست،

خرم آن نغمه،

که مردم بسپارند به یاد...

تابستان ۱۳۹۲

دکتر بهرام امین منصور

دانشیار جراحی مغز و اعصاب

دانشگاه علوم پزشکی اصفهان



فهرست مطالب

۶	پیش گفتار
۹	مقدمه
۱۹	فصل اول: گلیوم‌های low grade
۲۹	فصل دوم: گلیوم‌های High grade
۳۹	فصل سوم: اسموگلیاستیک گانگلیو گلیومای شیرخوارگی (DIGs)
۴۷	فصل چهارم: کرانیوفارنژیوما
۶۱	فصل پنجم: تومورهای سیستم بینایی و هیپوتالاموس
۶۹	فصل ششم: تومورهای تالاموس
۷۵	فصل هفتم: تومور دیس کریپتوگلایستیک نورواکتودرمال
۸۳	فصل هشتم: اپاندیموم
۹۳	فصل نهم: تومورهای کورئید پلکسوس
۱۰۳	فصل دهم: مدولوبلاستوم
۱۱۳	فصل یازدهم: ساب اپاندیمال ژانت سل آستروسیتوما
۱۲۱	فصل دوازدهم: تومورهای ژرم سل
۱۲۹	فصل سیزدهم: تومور رابدویید بدخیم
۱۳۵	فصل چهاردهم: منژیوما
۱۴۵	فصل پانزدهم: پلئومورفیک گزانتو آستروسیتوما
۱۵۱	نمایه



مقدمه

بر اساس گزارش منتشر شده در سال ۲۰۰۳ میلادی از سوی انجمن سرطان آمریکا^۱ (ACS)، سالانه حدود ۴۲۰۰ کودک زیر ۲۰ سال، در کشور آمریکا به تومورهای مغزی مبتلا می‌شوند [۱]. این دسته از تومورها بعد از لوکمی^۲، شایعترین تومورهای رده سنی اطفال می‌باشند. بطور کلی تومورهای مغزی اطفال بر اساس منشاء سلولی به چهار گروه تومورهای منشاء سده از آستروسیت‌ها^۳، اولیگودندروسیت‌ها^۴، سلول‌های اپاندیمال^۵ و میکروگلیا^۶ تقسیم می‌شوند. اغلب تومورهای مغزی از سلولهای گلیال یا همان آستروسیت‌ها سرچشمه گرفته و تحت عنوان گلیوم خوانده می‌شوند که خود به انواع آستروسیتوما و اولیگودندروسیتوما تقسیم می‌شوند.

با این وجود تعدادی از تومورهای دستگاه عصبی اطفال ممکن است از مننژ، نخاع یا اعصاب محیطی نیز منشاء گیرند.

تعدادی از سندرمهای ژنتیکی نقش واضحی در تولید تومورهای مغزی اطفال دارند. از این دسته می‌توان به نوروفیبروماتوزیس^۷، سندرم لای فرامنی^۸، سندرم گورلین^۹، سندرم تورکوت و آتاکسی تلانژکتازی^{۱۰} نام برد [۲]. به علاوه، سابقه فامیلی از تومورهای بدخیم نیز شانس ابتلا به تومورهای مغزی اطفال را افزایش می‌دهد و ولی همه عوامل ذکر شده در بالا فقط ۵٪ کل تومورهای مغزی اطفال را تشکیل می‌دهند.

از نظر پاتولوژی (تقسیم‌بندی WHO) بیش از ۱۳۰ نوع تومور مغزی شناسایی شده است که تشخیص دقیق آنها گاه بسیار دشوار می‌باشد.

1- American Cancer Society (ACS)

2- Leukemia

3- Astrocyte

4- Oligodendrocyte

5- Ependymal cell

6- Microglia

7- Neurofibromatosis

8- Li-Fraumeni syndrome

9- Gorlin's syndrome; Basal cell nevus syndrome

10- Ataxia Telangectasia



افزایش شیوع تومورهای مغزی در اطفال

به نظر می‌رسد شیوع تومورهای مغزی در اطفال سیر افزایش یابنده‌ای دارد. مطالعات انجام شده حاکی از آن است که در بیست سال منتهی به سال ۱۹۹۴ میلادی (۱۹۷۳-۱۹۹۴) میزان شیوع تومورهای مغزی در اطفال تا حدود ۳۵٪ افزایش یافته و اوج این افزایش شیوع در سال ۱۹۸۵ بوده است بطوریکه این سالها را سالهای جهش در شیوع^۱ می‌نامند. گروهی از محققین دلیل این افزایش را همزمانی با بکارگیری MRI و افزایش دقت در تشخیص یا افزایش عوامل اتیولوژیک می‌دانند [۳]. علاوه بر آن زمان مجاورت با عوامل تومورزا نیز در افزایش ایجاد تومورهای مغزی موثر می‌باشد. گذشته از آن برخی زیرگروههای مختلف تومورهای مغزی در سنین مختلف شیوع بیشتری پیدا می‌کنند. بعنوان مثال شیوع آستروسیتومها در اطفال ۶ سالگی و سپس ۱۳ سالگی است که در این دو مقطع سنی شانس ابتلا دو برابر است یا در تومورهای PNET بیشترین شیوع در سن زیر ۳ سالگی بوده و پس از آن با افزایش سن، کاهش می‌یابد [۴]. این واقعیت گویای آن است که شاید بعضی از سلولها وقتی در برابر یک توکسین قرار می‌گیرند، در مراحل مختلف تکاملی تومورهای متفاوتی را ایجاد می‌کنند. ناپالکوف و همکارانش^۲ در مطالعه‌ای دریافتند که در صورتیکه یک ماده شیمیایی در یک هفته تا ۶ حاملگی به جنین برسد بیشتر امبریوتوکسیک^۳ بوده ولی در هفته ۶ تا ۸ بیشتر تراتوژیک^۴ است و منجر به اختلالات تکاملی (دیسرافسم)^۵ می‌شود. از هفته ۸ تا زمان تولد این ماده باعث ایجاد نئوپلاسم می‌شود [۵].

1- Jump in incidence

2- Napalkov and et al

3- Embryo toxic

4- Teratogen

5- Dysrrhaphism



عوامل کارسینوژن موثر در داخل رحم

حدود ۱٪ از تومورهای اطفال، یا در موقع تولد وجود دارند یا در چند هفته اول بعد از تولد تشخیص داده می‌شوند. تعداد زیادی از این تومورها نیز تا قبل از ۵ سالگی رخ می‌دهند که این امر گویای تاثیر عوامل پره ناتال^۱ در ایجاد تومورهای مغزی می‌باشد [۶]. مواجهه با اشعه یونیزان و دی اتیل استیل بسترول (DES)^۲ در ایجاد سرطان شناخته شده است. DES در ایجاد آدنوکارسینوم واژن نقش ثابت شده‌ای دارد. اثر اشعه یونیزه بر روی DNA سلولی است. بعلاوه بعضی از مواد ترانوژن با عبور از جفت اثر خود را ایجاد می‌کنند. مانند آفلاتوکسین^۳. قدرت بسیار زیادی برای عبور از جفت دارد. علاوه بر آن، بعضی از توکسین‌های موجود در شیر، نیز، قابلیت نفوذ از طریق جفت را دارا هستند.

فاکتورهای تکاملی

از نظر تکاملی در دوران بارداری و ابتداء تولد، سرعت زیاد تکثیر و تمایز سلولی دو عامل اصلی در ایجاد تومور هستند. بطوریکه سرعت زیاد تکثیر باعث انحراف سریعتر از مسیر طبیعی و ایجاد تومور در مواجهه با توکسین^۱ می‌شود. بهمین ترتیب قابلیت بالای تمایز هم باعث آسیب‌پذیری در مواجهه با توکسین می‌شود. از طرف دیگر دوره تکامل مغز انسان در مقایسه با اعضای دیگر طولانی‌تر می‌باشد به عبارت دیگر در حالیکه سایر ارگانها تا هفته نهم تکامل یافته‌اند، تکامل مغز انسان تا ۳ سالگی ادامه دارد. و اوج رشد مغز حدود سن ۴ ماهگی بعد از تولد می‌باشد [۷]. بعلاوه مشخص شده است که سلولهای مغز قدرت کمی در ترمیم مولکول DNA دارد، بنابراین زمان طولانی رشد و تکثیر و قدرت کم ترمیم DNA باعث آسیب‌پذیری مغز نسبت به عوامل تومورزا و ایجاد تومور در سنین پایین می‌گردد. بیش از ۶۰ نوع ماده شیمیایی شناخته شده که بعد از عبور از جفت توانایی

1- Prenatal

2- Diethylstilbestrol (DES)

3- Aflatoxin



ایجاد کانسر را دارند که عمدتاً در سیستم دستگاه عصبی، کلیه و ریه این قابلیت دیده می‌شود. در مطالعات آزمایشگاهی بر روی موش‌ها به اثبات رسیده است که مواجهه موشهای بالغ با همین مواد کارسینوژن، قدرت تومورزایی بسیار کمتری در مقایسه با اطفال وجود دارد. این مواجهه در زمان حاملگی ۵۰ برابر قدرت کارسینوژنی بیشتر نسبت به مواجهه در موشهای بالغ دارد [۸]. مورد مهمتر اینکه وقتی مواد کارسینوژن یا موتازن از جفت عبور کرده به مغز می‌رسند، بعثت اینکه سد خونی مغزی (BBB) تا ماه ششم بطور کامل تماماً بیافته است، این مواد راحت‌تر به مغز رسیده و نقش خود را در ایجاد تومور ایفا می‌کنند [۹]. همچنین قسمت‌های مختلف مغز در مراحل مختلف تکامل قدرت پرولیفراسیون متفاوت دارند. بطوریکه مناطقی که دارای سرعت بالای پرولیفراسیون هستند، بیشتر در خطر بوده و آسیب پذیری بیشتری نسبت به توکسین‌ها دارند [۱۰]. همینطور سلولها مختلف نیز آسیب‌پذیری متفاوتی در برابر وکسین‌ها و برخی از ویروس‌ها دارند [۱۱].

اشعه

در میان فاکتورهای مولد تومور، تنها اشعه است که بحث شده آن مورد قبول همگان است. در مطالعه‌ای که بر روی ۱۰۰۰۰ کودکی که بعثت ابتلا به تینیا کاپیتیس^۲ در کشور اسرائیل تحت درمان با اشعه قرار گرفته بودند، مشخص گردید که در زمان بلوغ، تومورهای سر و گردن - مننژیوم - گلیوم شایع‌تر است (RR به ترتیب برابر با ۳۳/۱، ۹/۵، ۲/۶) (CI=95%).

در یک مطالعه گذشته‌نگری که از طرف جامعه سرطان در اطفال انجام گرفت، ۶۶۴۴ کودکی که برای لوکمی تحت درمان با اشعه قرار گرفته بودند، در مدت ۱۶ سال بررسی شدند و مشخص گردید شانس ایجاد سرطان دوم در بین این بیماران ۶/۸۵ برابر و شانس

1- Blood Brain Barrier

2- Tinea Capitis



سرطان دستگاه عصبی مرکزی در آنها ۲۱/۷ برابر بیشتر از افراد عادی است. این تومورهای مغزی عمدتاً از نوع گلیوم بدخیم و PNET بوده‌اند.

ترکیبات نیترو

این ترکیبات برای ۴۰ گونه حیوانی کارسینوژن تشخیص داده شده‌اند. این ترکیبات به دو گروه بزرگ N-nitrosamine و N-nitrosamide تقسیم می‌شوند. عوامل نیتروآمید جزء قوی‌ترین راد کارسینوژن سیستم عصبی هستند ولی این گروه خوشبختانه بسیار ناپایدار بوده و در مواد غذایی به ندرت دیده می‌شوند. عوامل نیتروآمین در غذاهای دودی شده مثل ماهی و گوشت دردی پنیر آبجو وجود دارند. اطلاعات کمی در مورد وجود نیتروآمیدها در رژیم‌های مولد وجود دارد و علت ناپایداری این ترکیبات در شرایط طبیعی یا قلیایی می‌باشد. ولی نیتروآمیدها شناخته شده‌ای در بدن مادر شناسایی شده‌اند که می‌توانند از جفت عبور کرده تاثیر کانسر را بر خود را ایجاد نمایند که در این شرایط مصرف پیش‌سازهای نیتروآمیدها بعنوان ریسک فاکتور می‌باشند.

مصرف بعضی داروها مثل آنتی‌هیستامین‌ها و داروهای مرتبط با ارتباط مستقیم با تومور مغزی اطفال دارند. نکته قابل توجه اینکه پیش‌سازهای نیتروآمین می‌تواند توسط ویتامین C و ویتامین E متوقف شده و از تولید مواد کارسینوژن پیشگیری نماید. مصرف روزانه ویتامین‌ها، سبزیجات و میوه‌ها توسط مادر باعث پیشگیری و کاهش ریسک ایجاد تومور می‌گردد.

حشره کش‌ها

در آمریکا میزان مصرف مواد حشره‌کش در کشاورزی حدود ۸۵۰ میلیون پوند است که بصورت ۲۴۰۰ نوع ماده حشره‌کش مورد استفاده قرار می‌گیرند. در حیوانات اغلب این مواد کارسینوژن بوده و مطالعات زیادی برای تاثیر این مواد در تولید کانسر انجام گرفته



است. خلاصه این مطالعات نشان داده است که کودکان در مقایسه با بالغین در صورت تماس با اینگونه مواد، بیشتر به تومورهای مغزی مبتلا شده‌اند ولی تعیین نوع و طبقه‌بندی این مواد کارسینوژن بسیار مشکل می‌باشد.

تماس با این مواد در زمان بارداری در مقایسه با مواجهه کودکان پس از تولد، ریسک ابتلا را بیشتر می‌کند. مطالعه‌ای که از سوی جامعه بین‌المللی تومور مغزی بر روی ۲۲۲۳ مورد کشاورز انجام گشت نشان دهنده رابطه مستقیم بین تماس با مواد حشره کش و تومور مغزی در اطفالی که ۵ سال قبل از تولد به نوعی با این مواد تماس داشته‌اند، می‌باشد.

دخانیات

اغلب مطالعات در این زمینه به این نتیجه رسیده‌اند که مصرف دخانیات چه از سوی مادر و چه از سوی پدر باشد، تاثیری در ایجاد تومور مغزی اطفال ندارد. در یک مطالعه متآنالیز (۱۲) مطالعه) مشابه این امر نیز تایید گردیده است. با وجود مطالعات تغییرات DNA در اسپرم مردان سیگاری ریسک تغییرات DNA را در این گروه در مقایسه با افراد غیرسیگاری ۱/۷ برابر را بر آورد کرده است. این مطالعات نشان می‌دهند که کودکان پدران سیگاری، در ۵ سال اول زندگی، بسیار بیشتر از غیر سیگاری‌ها به تومور مغزی مبتلا می‌شوند و در این موارد آسیب مولکول DNA بعنوان یک اتیولوژی مهم مطرح است.

عوامل عفونی

مطالعات نشان داده است که در حدود ۱۵٪ از بدخیمی‌های انسان بنوعی مربوط به عوامل باکتریال، عوامل ویروسی یا عوامل پارازیتی می‌باشد. بعنوان مثال ارتباط پاپیلوماویروس و کانسر سرویکس، ویروس هپاتیت B و C در کارسینوم هپاتوسلولار و نیز ویروس HTLV-1 در لوکمی سلول T، ویروس EBV در لنفوم بورکیت، ویروس هلیکوباکتر در کانسر معده، ویروس HIV-B در سارکوم کاپوزی و شistosوزومیازی هماتویوم در کانسر مثانه را



می‌توان اشاره نمود. در مورد اطفال در مطالعه‌ای در انگلستان مشخص شده است در کودکان متولد شده از مادران مبتلا به یک عفونت شناخته شده در طول حاملگی شانس ابتلا به تومورهای مغزی تا ۱۱ برابر افزایش می‌یابد. این عفونت‌ها شامل روبلا، اوریون، واریسلا و هرپس زوستر می‌باشند. در مطالعه‌ای در یونان نقش انفولانزا و نوروبلاستوم در بچه‌ها مشخص شده است. بعلاوه در مطالعه‌ای در کشور انگلستان ارتباط بین لنفوم هاچکین و ریبروس سرخک مشخص شده ولی ارتباطی بین این ویروس و تومورهای مغزی به اثبات نرسیده است.

ویروس‌های خانواده پور شامل ویروس JC و نیز ویروس SV40 در تومورهای مغزی نقش دارند. نقش ویروس S¹/40 در حیوانات بطور تجربی شناخته شده و به اثبات رسیده است. در مطالعات انجام گرفته از سالهای قبل نقش ویروس JC در آستروسیتوم، گلیوبلاستوم، گلیوسارکوم، مدولوبلاستوم و مننژیوم مشخص شده است.

تروما

تروما به نظر نمی‌رسد نقشی در تومورهای مغزی داشته باشد. اگرچه در مطالعه‌ای که به این منظور انجام شده افزایش مختصری در بروز تومورهای مغزی در بچه‌هایی که سابقه ترومای مغزی داشته‌اند را نشان داده است.

شغل والدین

مطالعات انجام گرفته نشان داده است که شانس کانسره‌های مغزی در فرزندان کارگرانی که در مشاغل مرتبط با اتوموبیل‌سازی، مواد شیمیایی و مواد نفتی کار می‌کنند، بیشتر است.

داروها

استفاده از داروها در زمان بارداری، احتمال کانسر مغز در کودکان را محتمل‌تر می‌کند.



مطالعات انجام شده در ایالت تنسی آمریکا تاثیر مصرف مترونیدازول در مادر حامله برای درمان عفونت‌های باکتریال واژن و کانسر را نشان داده است. همچنین اثبات شده که این دارو براحتی از جفت عبور کرده و وارد گردش خون جنین می‌شود. در کشور سوئد، مطالعات انجام شده، ارتباط مستقیم استفاده از نازکوتیک‌ها و ... را در هنگام زایمان و تومورهای مغزی اطفال نشان داده است. پتانسیل بعضی از داروهای ضد تشنج در مادران در طول بارداری و یا استفاده کودکان از این داروها بعد از تولد نسبت به بعضی از تومورها در کشور آمریکا تحت بررسی قرار گرفته و ریسک مصرف این نوع داروها اثبات شده است.

ویتامین‌ها

مطالعات زیادی نشان داده‌اند که مصرف ویتامین‌ها در زمان بارداری ریسک تومورها را در اطفال زیر پنج سال کاهش می‌دهد. ریتامین‌های E و C که به ویتامین‌های آنتی اکسیدان معروف هستند، با مهار پروسه نیتروژاسین در معده می‌شوند. اسید فولیک نیز بعنوان یک فاکتور محافظ از ایجاد neural tube defect شناخته شده است و هم در محافظت از این اختلال و هم در جلوگیری از ایجاد تومورها PNET نقش شناخته شده‌ای دارد.

علاوه بر این موارد مطالعه جامعه سرطان انگلستان کاهش ابتلا به تومورهای مغزی را از ۵/۵ میلیون در سال بین سالهای ۱۹۷۶-۱۹۸۴ به ۲/۸ در بین سالهای ۱۹۸۵-۱۹۹۱ را بعلاوه مصرف ویتامین در مادران حامله می‌داند.