

Prosjektoppgave i medisin for Zanira Yaqub Ansari

Kull H-03



**INNGIFTE OG DETS MEDISINSKE
KONSEKVENSER**

INNHold

• <i>FORORD</i>	s. 2
• <i>ENGLISH ABSTRACT</i>	s. 3
• <i>INTRODUKSJON</i>	s. 4
• <i>METODE</i>	s. 6
• <i>MEDISINSK FØDSELSREGISTER (MFR)</i>	s. 6
• <i>INNGIFTE I ET HISTORISK PERSPEKTIV</i>	s. 7
• <i>PREVALENSEN AV INNGIFTE PÅ GLOBALT NIVÅ</i>	s. 9
• <i>SOSIALE OG KULTURELLE FAKTORER</i>	
<i>ASSOSIERT MED INNGIFTE</i>	s. 13
• <i>INNGIFTE OG REPRODUKTIVITET</i>	s. 16
• <i>INNGIFTE, MORBIDITET OG MORTALITET</i>	s. 17
• <i>INNGIFTE OG RISIKO FOR FØDSELSDEFEKTER</i>	s. 23
• <i>INNGIFTE OG TOTAL DØDELIGHET</i>	s. 26
• <i>KONKLUSJON</i>	s. 26
• <i>REFERANSER</i>	s. 29

FORORD

Denne Prosjektoppgaven er en obligatorisk oppgave i profesjonsstudiet i medisin ved Det medisinske fakultet, UiO. Oppgaven er skrevet i samarbeid med Folkehelseinstituttet.

Denne litteraturoppgaven bygger på siste års debatt omkring søskenbarneekteskap og dets helsemessige konsekvenser.

Jeg vil til å begynne med takke mine veiledere Camilla Stoltenberg og Pål Surén ved Folkehelseinstituttet for inspirasjon og diskusjon under hele arbeidsprosessen. Deres engasjement for problemstillingen var smittsom og det er stort å kunne jobbe sammen med de fremste eksperter på emnet. Camilla Stoltenberg tok sin doktorgrad om inngifte i 1998, og det har senere vært publisert flere internasjonale artikler om temaet. Siden jeg har pakistanske foreldre og inngifte er mest utbredt blant pakistanere i Norge og dermed har størst betydning for deres helse, var jeg interessert i å se nærmere på medisinske konsekvenser av inngifte.

Vi har i forbindelse med denne studentoppgaven også gjort en større spørreundersøkelse blant pakistanske kvinner i Oslo og omegn. Resultatene fra undersøkelsen er ikke klare enda og denne oppgaven er derfor basert på tilgjengelig litteratur om emnet. Slik det kommer frem i oppgaven så har inngifte en innvirkning på helsen blant minoriteter, og jeg ser frem til at slike undersøkelser setter lys på deres helse slik at den kan forbedres i fremtiden.

Oslo, 1.12.2008

Zanira Yaqub Ansari

Consanguinity and its Medical Consequences

Project thesis by Zanira Yaqub Ansari

School of Medicine, University of Oslo

November 2008

Abstract

Background: Consanguineous marriage, marriage between close biological relatives, is rare in Western societies. However, it is a common practise in several countries in the Middle East, North Africa and South Asia. Consanguineous marriage is also frequent in minorities in Norway emigrated from these countries. During the last decade, several studies have demonstrated that marriage between close biological relatives, especially first-cousin, increases the risk of various negative medical outcomes in the children.

Material and methods: This thesis presents an overview of data from some of the main studies published on consanguineous marriage and its medical consequences, with a special focus on a report from the Norwegian Institute of Public Health in 2007 on consanguineous marriage in Norway – prevalence and medical consequences. The literature was retrieved from a search in Pubmed and Medline and from relevant references found in the articles.

Results: Consanguineous marriage has been shown to be associated with increased fertility. However, it also leads to increased risk of stillbirth, infant death, congenital birth defects and mortality after age 1. The risk for all these conditions is almost double (The risk for stillbirth is less than doubled, being doubled for congenital birth defects and more than doubled for infant death) among children of first cousins or closer compared to unrelated parents. Furthermore, there is also an increased risk of recurrence of all the medical consequences mentioned if the first born is affected, compared to the recurrence risk among unrelated parents.

Discussion: Consanguineous marriage is uncommon among people of Norwegian descent and is not a significant cause of death and disease in children on a population level. Conversely, among immigrant communities in Norway, originating from countries where consanguineous marriage is common, parental consanguinity is a common cause of death and disease in the children. From a public health perspective, a reduction in the prevalence of consanguineous marriage would most likely reduce the amount of death and disease among children in those communities. Moreover, parental consanguinity is probably an important cause of death and disease globally, and information about the risks and change of marital practice in high frequency countries will have a greater effect on public health.

INTRODUKSJON

Ekteskap mellom to personer som har felles forfedre, det vil si felles desens, uavhengig av deres spesifikke slektskap kalles inngifte. Derimot begrenses definisjonen i medisinsk og demografisk litteratur til ekteskap mellom tremenninger eller nærmere beslektede individer. Den siste er den mest alminnelig brukte definisjonen av inngifte fordi den graden av genetisk slektskap mellom par som er fjernere beslektet enn tremenninger er så lav at den medisinske risikoen ikke er særlig forskjellig fra resten av befolkningen.

Definisjonen på innvandrere er den senere tid blitt endret av Statistisk sentralbyrå (SSB). De har avskaffet samlebetegnelsen 'innvandrerbefolkning' og heller todelt definisjonen, hvor førstegenerasjonen kalles 'innvandrere' og andregenerasjonen nå betegnes 'norskfødte med innvandrerforeldre'. Hovedårsaken til denne todelingen er at de to gruppene er relativt forskjellige og det er derfor ikke hensiktsmessig å betrakte dem som en gruppe i statistikken.

Alle fødeinstitusjoner i Norge er pliktige til å melde fødsler til Medisinsk Fødselsregister (MFR), som nå gjøres elektronisk. MFR er det eneste nasjonale helseregistret som innehar data om forholdene omkring svangerskapet, fødselen, barnet og foreldrene. Dette inkluderer opplysninger om spesifikk slektskap mellom foreldrene (helt opp til firmenninger), og vi kan på denne måten få en oversikt over inngifteprevalensen blant foreldrepar i Norge. Norge er det eneste landet som gjør en slik systematisk registrering av foreldrenes slektskap på fødeavdelingene. Alle svangerskap som avsluttes etter 12. svangerskapsuke er meldepliktige til MFR, dette gjelder også dødfødsler og spontanaborter etter oppgitt svangerskapsuke.

Det er stor forskjell mellom prevalensen av inngifte blant de ulike verdensdelene. Inngifte er vanligst i Nord-Afrika, Midt-Østen, Vest-Asia og Sør-India, hvor ca. 20-50 % av alle ekteskap defineres som inngifte. I Europa er inngifte sjelden, men praktiseres innenfor enkelte religiøse og etniske minoriteter. Religiøse regler kan ikke settes i forbindelse med inngifte, fordi inngifte er en ekteskapstype som inngås på tvers av religioner og land. Holdningene i forhold til inngifte varierer svært mye innenfor samme religion, og er mer av kulturell art. Professor Alan H. Bittles skriver at inngifte i dag er vanligst i land der Islam er flertallets religion (1). Det er derimot få land i verden som har forbud mot at søskenbarn eller fjernere slektninger skal gifte seg.

Den norske lov forbyr heller ikke ekteskap mellom søskenbarn eller fjernere beslektede individer. Inngifte har vært et høyrelevant tema i Norge, i mediene og på det politiske nivå. Årsaken til dette er at flere studier, også studier utført i Norge har vist at inngifte har økt forekomst av dødfødsler, medfødte misdannelser og spedbarnsdød (2, 3). En annen årsak til økt fokus rundt tema inngifte er de høye migrasjonstallene inn til de vestlige landene fra populasjoner hvor inngifte praktiseres i høy grad. For å få en bedre kartlegging av faktorer som påvirker innvandrerbefolkningens helse ble det på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet, Arbeids- og inkluderingsdepartementet og Barne- og likestillingsdepartementet utformet av Folkehelseinstituttet i 2007 en rapport "Inngifte i Norge - Omfang og medisinske konsekvenser" (videre beskrevet som Rapporten) hvor de også oppsummerer at inngifte medfører en økt risiko for barn over hele livsløpet.

METODE

Denne litteraturoppgaven gir en systematisk oversikt over medisinske konsekvenser av inngifte. Det ble gjort søk i Pubmed og Medline på følgende søkeord: "Consanguinity" kombinert med "still birth", "infant death", "congenital birth defects" og "reproduction". Alle artikler ble gjennomgått i samarbeid med veileder, inkludert relevante referanser oppgitt i artiklene. Videre ble doktoravhandlingen til Camilla Stoltenberg og rapport fra Folkehelseinstituttet; Inngifte i Norge – omfang og medisinske konsekvenser, gjennomgått (3).

MEDISINSK FØDELSREGISTER (MFR)

Som nevnt i introduksjonen er MFR en av Norges mest omfattende helseregistre. MFR har siden 1967 innhentet opplysninger som blant annet tar med seg komplikasjoner under svangerskap og/eller ved fødsel. Komplikasjoner og andre opplysninger som er relevante registreres i løpet av den perioden barnet og moren er på barsel- eller fødeavdelingen, altså før hjemreise. Hensikten med en slik registrering er å forsøke å avklare årsaker og konsekvenser av helseproblemer i forbindelse med fødsel og svangerskap, og samtidig holde oversikt over medfødte misdannelser. Klassifikasjonssystemet som har vært brukt for å kode diagnoser i MFR er ICD-systemet (International classification of diseases), som har blitt mer detaljert opp gjennom årene. I dag brukes ICD-10. Opplysningene som innhentes gjennom MFR benyttes blant annet til forskning og overvåkning. MFR er en del av Det nasjonale Folkehelseinstituttet, som har ansvaret for nyttiggjørelse av informasjonen. MFR bruker opplysningene fra skjemaene og lager årlig statistikk. MFR kan kobles opp med andre helseregistre i Norge, blant annet Dødsårsaksregisteret, Kreftregisteret osv. Oppkobling til Det sentrale

folkeregistret gjøres rutinemessig for å sikre kvalitet. MFR er et permanent register og opplysningene lagres i ubegrenset tid.

Data fra MFR er et sentralt element i rapporten utformet av Folkehelseinstituttet i 2007 (3). I denne rapporten er det brukt opplysninger fra MFR og SSB, hvorav SSB har hentet opplysninger fra Det sentrale folkeregisteret og Dødsårsaksregistret. En viktig ting å bemerke er at opplysningene rundt inngifte er hentet fra foreldrepar av barn født i Norge, ikke av ektepar. Men man tror dette representerer den totale inngifteandelen siden de aller fleste ektepar får barn i Norge, og blir dernest registrert i MFR.

INNGIFTE GJENNOM HISTORIEN

Det har gjennom tidene vært forskjellige regler knyttet til ekteskap mellom nær beslektede, disse har forandret seg fra tid til annen og variert mellom ulike samfunn og sosiale klasser. De fleste moderne kristne samfunn har i dag svært lav frekvens av inngifte, noe som kan tilskrives den katolske kirkens holdning overfor inngifte. Den katolske kirken bannlyste ekteskap mellom første-, annen-, og tredje grads slektninger mellom 1542 og 1563. Det tilsvarende gjelder for de ortodokse kirkene, men protestantiske kirker har ikke nedfelt regler mot inngifte. Den katolske kirken forbyr søskenbarnsekteskap, men gir dispensasjoner. Forbud mot søskenbarnsekteskap er nedfelt i lov i Kina og enkelte stater i USA. Derimot er førstegrads søskenbarnsekteskap populært spesielt iblant landeiere hvor eiendommene og ressursene beholdes i familien og blant annet ikke må føres videre med kvinnene som medgift. Dette aspektet drøftes nærmere senere i oppgaven.

Inngifte har satt noen spor i Norges historie, hvor forbud mot inngifte, inkludert tremenningekteskap, ble i 1678 nedfelt i lov. Professor Gedde-Dahl T Jr skrev i 1967 om inngifte og sykdom og også om dette forbudet som var vanskelig å gjennomføre (4). Forbudet ble fjernet i år 1800. Ovennevnte person gjorde senere, i 1973, en studie på innsamlet data fra ekteskapsprotokollene, hvor det fokuseres mest på befolkningsstruktur og inngifte i Norge (5). Saugstad beskriver i sin analyse i 1981 at inngifte varierte mellom de ulike folkegruppene i Norge, alt fra 4,5 prosent til 12,4 prosent, hvorav andelen var høyere i landsdistriktene enn i byen (6).

Professor Alan H Bittles konkluderer i sin artikkel fra 2001 at religion har stor påvirkningsgrad på inngiftetfrekvensen (7). Et eksempel som illustrerer dette godt er prevalensforskjell mellom Nord- og Sør- India hvor prevalensen i Sør- India er 54,9 prosent og i Nord 1- 10 prosent (7). Dravidarismen (det finnes to undergrupper av hinduismen: dravidisk og arysk) i Sør- India hvor inngifte foretrekkes er svært forskjellig fra den aryanske tradisjonen i Nord- India hvor inngifte frarådes. Generelt er inngifte forbudt i Jødedommen og Buddhismen, men det er ingen forbud mot inngifte i Islam. Derimot kan man heller ikke finne noe i Koranen som oppfordrer til denne ekteskapsformen. Tolkning av islams historie i forhold til inngifte er omdiskutert. Prevalensen av inngifte er mer enn 50 prosent i mange muslimske land i Midt- Østen og i Pakistan. Det er totalt sett vanskelig å vurdere om den høye inngiftetfrekvensen i Pakistan har sin årsak i Islam eller om det er en gjenværende kultur fra før India.

PREVALENSSEN AV INNGIFTE PÅ GLOBALT NIVÅ

Omfanget av inngifte i Norge er nøye studert og lagt frem i rapporten fra folkehelseinstituttet (3). Tabell 1 er hentet fra denne rapporten og viser en oversikt over antall barn født av utenlandske foreldre og født av deres etterkommere mellom 1967 og 2005. Slektskap mellom foreldrene er også kategorisert. Tabellen er basert på data fra SSB og MFR. Som forklart tidligere i oppgaven brukes inngifte foreldrepar, ikke ektepar, som en representativ gruppe for beregning av inngifteandelen. Det antas av Rapportens forfattere at disse er i samsvar, men det er likevel viktig å huske at tallene ikke er identiske.

Tabell 1: Omfanget av inngifte i Norge, hentet fra Rapporten (3).

Opprinnelses-land	Slektskapskategori					Totalt antall
	1	2	3	Ubeslektet	Ukjent	
Norge	2 529 (0,1 %)	7 434 (0,4 %)	9 299 (0,5 %)	1 751 418 (98,5 %)	7 667 (0,4 %)	1 778 347
Pakistan, første generasjon	5 276 (43,9 %)	663 (5,5 %)	601 (5,0 %)	5 350 (44,5 %)	125 (1,0 %)	12 015
Pakistan, etterkommere	343 (35,1 %)	46 (4,7 %)	65 (6,7 %)	467 (47,8 %)	56 (5,7 %)	977
Tyrkia, første generasjon	776 (17,1 %)	177 (3,9 %)	216 (4,7 %)	3 322 (73,0 %)	59 (1,3 %)	4 550
Tyrkia, etterkommere	27 (11,7 %)	7 (3,0 %)	17 (7,4 %)	171 (74,0 %)	9 (3,9 %)	231
Irak	388 (13,0 %)	61 (2,0 %)	172 (5,8 %)	2 238 (75,1 %)	122 (4,1 %)	2 981
Iran	99 (5,2 %)	31 (1,6 %)	58 (3,1 %)	1 638 (86,4 %)	69 (3,6 %)	1 895
Sri Lanka	305 (6,7 %)	101 (2,2 %)	93 (2,0 %)	3 958 (86,7 %)	109 (2,4 %)	4 566
Marokko	406 (17,3 %)	71 (3,0 %)	143 (6,1 %)	1 686 (71,8 %)	43 (1,8 %)	2 349
Somalia	232 (6,9 %)	96 (2,8 %)	152 (4,5 %)	2 787 (82,6 %)	106 (3,1 %)	3 373
Alle	11 992 (0,5 %)	9 706 (0,4 %)	12 838 (0,6 %)	2 178 894 (97,6 %)	19 260 (0,9 %)	2 232 690

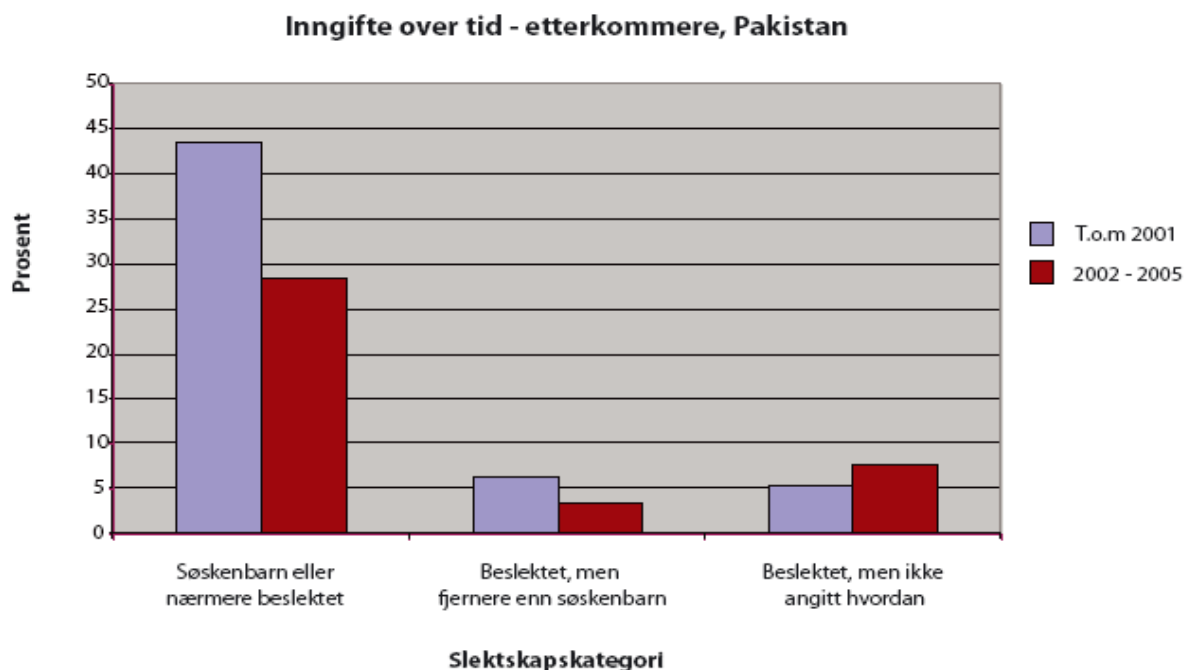
Beregninger basert på data fra MFR og SSB om alle barn født i Norge 1967-2005. I de enkelte landgruppene har vi kun inkludert de hvor vi med sikkerhet vet at begge foreldre er fra det aktuelle landet.

1 = Søskenbarn eller nærmere beslektet • 2 = Beslektet, men fjernere enn søskenbarn • 3 = Beslektet, men ikke angitt hvordan

Av tabell 1 ser man at prosentandelen av barn født av inngifte foreldre blant norske nordmenn er betydelig lav og utgjør selvsagt den største gruppen i Norge. Denne lave andelen er årsaken til at inngifte generelt er lite forekommende i Norge, men det bemerkes at inngifte ikke er et

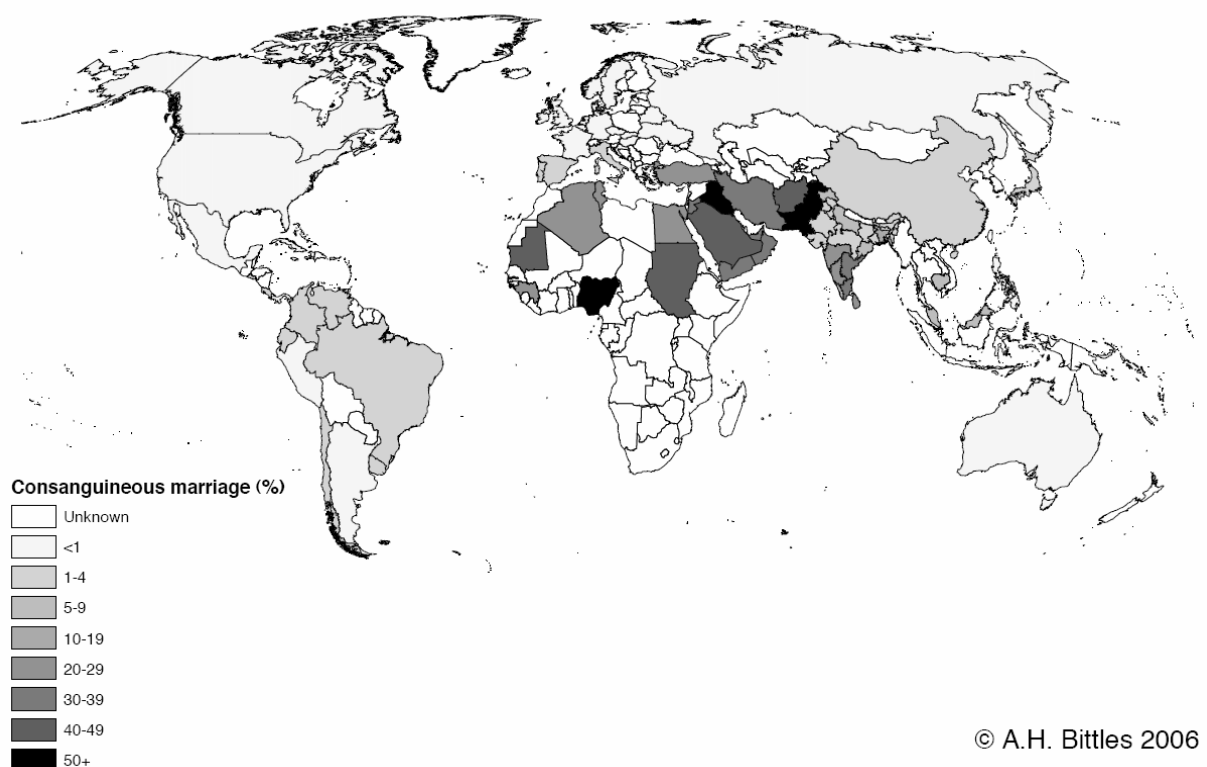
ukjent fenomen. Det har siden 1967 blitt født ca. 19 000 av inngifteforeldre med norsk opprinnelse. Av tabellen ser man også at tallene mellom første- og andregenerasjons pakistanere er forskjellig, altså fallende nedover i generasjonene. Men det er viktig å bemerke at det totalt er svært få barn hos etterkommere fra Pakistan sammenliknet med deres første generasjon, altså er det ikke født mange nok barn av etterkommere til å trekke konklusjoner, men det kan sies at man ser mindre tendens til inngifte hos denne gruppen. Figur 1 som også er hentet fra Rapporten illustrerer godt med at inngifteandelen er på vei ned hos etterkommere fra Pakistan. Førstegenerasjons pakistanere og deres etterkommere (som tidligere nevnt: norskfødte med innvandrerforeldre) utgjør den største gruppen innvandrere i Norge, hvorav de per 01.01.2006 utgjør omtrent en gruppe på 27 500 personer (3). Inngifteprevalensen i Pakistan har vært stabilt høyere enn 50 prosent den siste tiden og man ser at denne tendensen følger de som migrerer til vestlige land.

Personer med opprinnelse i Pakistan – etterkommere



Figur 1: Inngifte over tid for etterkommere fra Pakistan. Figuren er hentet fra Rapporten (3).

Verdensbefolkningen kan deles inn i fire hovedkategorier med tanke på hyppighet av inngifte: frekvens mindre enn 1 prosent, frekvens fra 1 til 10 prosent, frekvens fra 20 til 50 prosent, og siste gruppen hvor frekvensen er ukjent, denne gruppen utgjør 41 prosent av verdensbefolkningen (1). Den sistnevnte gruppen hvor inngifte er ukjent er nokså stor, og man antar at inngiftesfrekvensen er relativ høy blant disse og vi får altså en underestimert på globalt nivå. Figur 2 er hentet fra nettsiden www.consag.net som drives av Professor Alan H Bittles og viser en god oversikt over prevalensen på globalt nivå (8). Det er estimert at omtrent 1 milliard mennesker lever i land hvor inngifteandelen utgjør 20 til 50 prosent av inngåtte ekteskap, med andre ord kan man si at svært store deler av verdensbefolkningen lever i områder med høy inngiftesfrekvens (9).



Figur 2: Global utbredelse av inngifte. Fra www.consag.net (8).

I løpet av det forrige århundret har inngifte totalt sett nærmest blitt utryddet i den vestlige delen av Europa og Nord Amerika. Frekvensen av førstegrads fetter- kusine ekteskap er nå under 1 prosent i disse landene. Man ser også et fall i inngiftetrekvensen i land som Jordan, Saudi Arabia og Tyrkia. Mens i Pakistan og de Palestinske områdene er inngifteprevalensen stabil. Det har derimot blitt rapportert økende inngifteprevalens i Qatar, de Arabiske Emiratene og Yemen blant den nåværende generasjonen (8, 9). Disse estimatene om økning i inngifteprevalens må sees på med forsiktighet grunnet store regionale og etniske forskjeller i land der inngifte foretrekkes. Resultatene er dermed avhengig av hvilke populasjonsgrupper som er med i disse studiene. Ser man bort i fra de sistnevnte feilkildene om høy inngiftetrekvens blant de spesifikke populasjonene vet man ikke hvorfor inngifteprevalensen har økt i disse landene.

Landets lovgivning har stor innflytelse på prevalensen innad i landet. Det er få land i verden som forbyr ekteskap mellom førstegradsslektninger. Denne typen ekteskapsform tillates i alle land, inkludert land med stort antall migranter som land i Vest Europa, Australia og Canada. Ekteskapslovgivningen i USA er derimot mye mer komplisert, hvor de ulike statene har ulik lovgivning som spesifiserer hvem som kan gifte seg med hvem, under hvilke forhold. Søskenbarnsekteskap er forbudt i 30 av delstatene (8, 9). Søskenbarnsekteskap er også forbudt i Kina. Men det samme gjelder ikke for tremenninger, det er altså ingen land som forbyr denne type ekteskap.

Det sees generelt en økt prevalens av inngifte i land med høy andel av migranter (Vest-Europa, Nord-Amerika og Australia) hvor gruppene praktiserer en religion som ikke følges av

majoriteten (1, 8). Dette fenomenet kan ha mange årsaker; blant annet tilstrebes en partner fra samme etnisitet og samfunnsklasse (som kan føre til begrenset antall alternativer) med ønske om å opprettholde tradisjonene i en ny og uvant tilværelse. Slike forklaringer underbygger den sterke troen om at ekteskap innenfor familien er det mest ønskede alternativet.

I befolkningsgrupper hvor inngiftefrekvensen er høy ser man stor variasjon i forhold til type inngifteekteskap som foretrekkes. I tillegg ser man at noen type inngifteekteskap unngås totalt, mens andre typer foretrekkes, dette innad i samme populasjon (9). I den muslimske delen av verdensbefolkningen hvor inngifteandelen er høyest på globalt nivå dominerer typen ”fars-brors-datter”-ekteskap. Derimot unngås denne type ekteskap blant hinduer i Sør- India og likestilles med incest. Men førstegrads fetter-kusineekteskap er og har vært den mest populære inngifteformen på globalt nivå (1, 8, 9).

SOSIALE OG KULTURELLE FAKTORER ASSOSIERT MED INNGIFTE

Som bemerket tidligere er type inngifteekteskap som favoriseres svært forskjellig mellom og innad i ulike land hvor religiøse, etniske og/eller lokale tradisjoner spiller stor rolle. Forklaringsmodellene som favoriserer inngifte kan summeres slik:

- inngifte er en sterk familietradisjon
- familiens struktur og eiendom opprettholdes, samtidig som familieband styrkes
- finansielle fordeler relatert til medgift

- økt stabilitet og varighet av ekteskap

I tillegg til disse faktorene hevdes det at kvinnens selvstendighet øker i inngifte ekteskap, spesielt blant de fattigste og minst utdannede delene av befolkningen (1, 3). Og det er nettopp blant disse befolkningsgruppene inngifte er hyppigst forekommende (7). Kravene til medgift er mindre når kvinnen skal gifte seg innad i sin nærmeste slekt, familieeiendom må altså ikke fordeles, og kvinnen blir ikke en byrde for sin familie. Ved ekteskapsinngåelse innad i storfamilien kjenner partene hverandre godt, den inngiftede kvinnen vet hva hun kan vente seg, og på denne måten forsikre seg at det ikke finnes noen skjulte sannheter om helse eller andre uheldige familietradisjoner. Fordi hun er godt kjent med svigerfamiliens kultur, takler hun dem godt. Hun blir behandlet godt av svigerfamilien blant annet fordi de må stå til ansvar ovenfor resten av storfamilien ved eventuelle ugjerninger. Inngifte gir blant disse gruppene sosiale og økonomiske fordeler. Inngifte foretrekkes derfor blant de fattigste og minst utdannede delene av samfunnet, og ekteskap utenfor storfamilien sees på som et risikabelt alternativ (1, 7). Inngifte praktiseres også i enkelte overklassefamilier, særlig grunnet deres store interesse i egen eiendom og ressurser.

Kritikerne har i alle år kritisert studier om inngifte fordi mange av disse studiene ikke er tilstrekkelig justert for sosioøkonomiske faktorer. Inngifte er på globalt nivå hyppigst blant fattige og umodne befolkningsgrupper, og det er nettopp disse gruppene som har minst tilgang på helsevesen. Overrepresentasjon av fattige og lite utdannede familier blant inngiftede gjør det vanskelig å estimere effekter av inngifte på mortalitet og morbiditet (7). Samtidig er det et gjennomgående funn i studier at inngifte er hyppigst blant familier med lav sosioøkonomisk status, noe som også gjelder familier i Norge i følge Rapporten fra Folkehelseinstituttet (3).

Det er svært viktig å justere for sosioøkonomiske faktorer når effekten av inngifte skal estimeres fordi det er stor grunn til å tro at de sosioøkonomiske faktorene kan ha innflytelse på økt forekomst av medisinske utfall blant inngiftefamilier og gi en overestimering av resultatet. I epidemiologisk litteratur og i forhold til inngifte og estimering av dets risiko er det viktig å være kjent med begrepet konfunderende faktorer, som i dette tilfellet defineres som forstyrrende faktorer som har en sammenheng med inngifte og som samtidig er selvstendige risikofaktorer for utfallet. Metoden som brukes i epidemiologiske studier er regresjonsanalyser som regner ut relativ risiko etter justering for konfunderende faktorer. I tillegg beregnes konfidensintervaller (95 %) ut ifra hvor pålitelig den relative risikoen er. Dette er også gjort i rapporten fra Folkehelse, hvor de har brukt mors alder, mors barnetall, mors utdanningsnivå og fødselsår som justeringsfaktorer. I tillegg er det i Rapporten beregnet tilskrivbar risiko hos eksponerte (altså hvor stor andel av utfallene hos barna skyldes inngifte) og tilskrivbar risiko for hele befolkningen (hvor stor andel av utfallene i befolkningen som skyldes inngifte). Disse variablene regnes ut for å få et estimat av hvordan risikoøkningen er i et folkehelseperspektiv. Resultatene fra regresjonsanalysene og den tilskrivbare risikoen beregnet av rapportens forfattere vil i forhold til dødfødsel, spedbarnsdød og medfødte misdannelser drøftes under de aktuelle temaene.

Mål for sosioøkonomisk status er blant annet utdanning, yrkesnivå og inntekt. Undersøkelser på globalt nivå, inkludert undersøkelser i Norge, viser at inngifte er mest utbredt blant de med lav utdanning og minst blant de med høy utdanning (1, 3, 7).

Også andre faktorer som mors alder og fødselstall kan assosieres med inngifte fordi studier gjort av blant annet professor Bittles på data fra Pakistan og India viser at førstegangsfødende mødre har lavere alder og høyere gjennomsnittlig fødselstall enn mødre som ikke er inngiftede (1, 10). Studier gjort på den norske befolkningen med resultat i Rapporten viser også det samme mønstret i Norge hvor assosiasjonen mellom inngifte og mors lave alder er sann. Dette fenomenet er gjennomgående hos alle landgruppene som var store nok til å bli undersøkt (3). Assosiasjonen mellom inngifte og fødselstall varierte mellom ulike tidsperioder, men totalt sett så man høyere fødselstall hos inngiftede kvinner både i den norske delen av befolkningen og den innvandrende, helt siden 1967.

INNGIFTE OG REPRODUKTIVITET

Både biologiske og sosiale variable må vurderes når forholdet mellom inngifte og reproduktivitet skal observeres. Fra et biologisk ståsted er det at ektefellene har delvis like human leukocyt antigen (HLA, dette er genetiske markører som finnes på overflaten til alle kjernede celler i kroppen) forbundet med vanskeligheter med å initiere svangerskap og/eller gjentatte spontanaborter (1, 7). Delvis like HLA- antigener er tilfelle ved inngifteekteskap. Det er antas at problemene rundt hyppige spontanaborter ligger i HLA- linkede genetiske defekter som virker ødeleggende på fostrets normale utvikling. Fortsatt er mye uklart på dette området. Men flere studier gjort på globalt nivå viser resultater fravikende fra det sistnevnte, hvorav studier gjort på store inngiftepopulasjoner har vist lav primær sterilitet hos inngiftede par, altså økt fertilitet sammenliknet med ikke inngiftede par. Professor Bittles har i sin publikasjon fra 1994 oppsummert disse studiene (1).

Professor Bittles gjorde en sammenliknende studie på data innsamlet fra Nord- Og Sør- India og fra Pakistan (10). Blant 17 av 20 populasjoner som ble undersøkt viste det seg å være en positiv assosiasjon mellom inngifte og fertilitet. Det ble antatt at sosiale faktorer hadde stor påvirkning på økt fertilitet hos inngiftepar. Det kunne blant annet være lav maternell alder ved inngåelse av ekteskap slik at svangerskapene ble konsentrert i kvinnens mest fertile år (11). Maternell alder ved første svangerskap ble også sammenliknet i samme publikasjon, og det ble funnet signifikant lavere alder hos førstegangsfødende kvinner i inngifte-ekteskap sammenliknet med ikke-ingiftede kvinner (11). Disse var i tillegg assosiert med økt antall fødsler blant inngiftede kvinner, altså økt fertilitet.

Andre faktorer som kan assosieres med økt fertilitet er at fødselsintervallene blant inngiftepar er kortere, selv om tiden til første graviditet er lengre enn i par som ikke er beslektet. Noen hevder også at denne gruppen benytter færre prevensjonsalternativer og har derfor økt barnetall (1). Det er også anslått at økt antall graviditeter hos inngifte er en del av reproduktiv kompensasjon for økt postnatal mortalitet, som diskuteres senere avsnitt (7).

INNGIFTE, MORBIDITET OG MORTALITET

De negative tilleggseffektene assosiert med helse innad i inngiftegruppene er forårsaket av de sjeldne recessive genene som arves fra felles forfedre. Inngifte øker forekomsten av homozygositet hvor individene har en viss andel av felles genvarianter på grunn av deres felles forfedre. Blant befolkningsgrupper hvor inngifte er et hyppig forekommende fenomen kan det tenkes at man kan beregne den økte morbiditeten og mortaliteten av bestemte ødeleggende recessive gener, men det er per dags dato begrenset kunnskap om effekt av inngifte på sykkelighet i befolkningen som helhet.

Empiriske studier på barn født i førstegrads kusine-fetter ekteskap viser at morbiditeten er 1-4 prosent høyere hos disse enn hos barn av ikke-beslektede foreldre (7). Jo sjeldnere en lidelse er desto høyere påvirkningsgrad har inngifte på lidelsens prevalens, dette gjelder både lidelser med komplekst arvegang og tilstander forårsaket av enkeltgener. Av den grunn blir mange sjeldne genetiske sykdommer nå diagnostisert i befolkningsgrupper med høy forekomst av inngifte.

Professor Bittles og hans kollega Dr Neel gjorde i 1994 en multinasjonal studie basert på over 600 000 svangerskap og levendefødte barn hvor de sammenliknet "pre-reproductive" død hos inngiftebarn og ikke-inngifte barn (12). I studien kombinerte de data fra 38 populasjoner i Øst og Sør- Asia, Midt-Østen, Afrika, Europa og Sør-Amerika og fant at inngiftede par har 4,4 prosent økt risiko for dødsfall sammenliknet med ikke- inngiftede. Denne risikoøkningen gjelder kun for førstegradsslektningers avkom. Det er viktig å minnes at inngifte interagerer med flere sosiodemografiske variabler når det gjelder spedbarnsmortalitet og død i tidlig barndom, og som nevnt tidligere må det justeres for disse variablene. Dr Grant og Professor Bittles brukte i 1997 data fra Den Store Demografiske Helseundersøkelsen utført i Pakistan i 1990/1991 (Pakistani Demographic and Health Survey) hvor det ble justert for sosiodemografiske variabler som gynekologisk umodenhet hos mor, maternell alder under 20 år ved fødsel og fødselsintervall mindre enn 18 måneder (13). De viktigste variablene blant disse ble vurdert til å være maternell alder og gynekologisk umodenhet. I studien ble det konkludert med at selv etter justering for disse variablene var det hos førstegradsslektningers avkom høyere frekvens av neonatal, postneonatal og spedbarnsdødelighet sammenliknet med ikke-inngiftede par (13).

Sykdom og lidelser som en konsekvens av de nevnte ødeleggende recessive genene kan ha mye å si for helsetilstand i voksen alder. På dette området finnes det sparsomt med vitenskapelig kunnskap. Det ble gjort en studie i Pakistan hvor det ble registrert økt inngiftfrekvens hos foreldrene til voksne med store lidelser, dette inkluderte noen krefttyper og kardiovaskulær sykdom (14). Det er i en annen studie gjort i Kuwait vist en overrepresentasjon av voksne personer, som er avkom av inngifte, med mental retardasjon i institusjoner (15). Men det er foreløpig ikke vist noe klar assosiasjon mellom inngifte og psykiske lidelser. En preliminær rapport fra Pakistan gjennomarbeidet av blant annet Professor Bittles har påvist høyere prevalens av visse krefttyper og enkelte kardiovaskulære lidelser hos voksne som er født i inngifte-ekteskap (14). Derimot har en undersøkelse av den arabiske populasjonen i Israel vist ingen effekt av inngifte på mange lidelser som diabetes mellitus, hjerteinfarkt, bronkial astma og duodenalsår (16). Feilkildene med begge disse studiene er som nevnt flere ganger før; de ikke er justert for sosiodemografiske variabler.

Det ble i 1993 klargjort resultater av en femårig prospektiv undersøkelse utført i Birmingham om barnehelse blant ulike etniske grupper, spesielt referert til effekt av inngifte (17). I denne studien ble 4 934 barn observert, og det ble funnet en tredobling i postneonatal mortalitet og barnemorbiditet hos barn av inngifte pakistanske foreldre. Det var omtrent 1 000 barn av pakistansk opprinnelse med i studien. Mange av de observerte familiene bestod av mer enn en inngifte-union, altså var inngifte blant disse praktisert i flere generasjoner, noe som øker inngiftekoefisienten. Det ble i tillegg estimert at 60 prosent av mortaliteten og morbiditeten i denne barnegruppen kunne elimineres dersom inngifte ikke fant sted. Studien viste også en signifikant økning i alvorlige kroniske sykdommer i tillegg til død i inngifte familier.

Økningen bestod hovedsakelig av autosomale recessive sykdommer. Det er til nå ikke gjort en liknende prospektiv undersøkelse hvor personer har blitt fulgt opp over en slik lang tidsperiode. Men det som kan kritiseres ved denne studien er det få antall barn av pakistanske foreldre som hele konklusjonen baseres på og at seleksjonen ikke er gjort randomisert.

Det ble i 1984 publisert en artikkel i Norge som så på sammenhengen mellom inngifte, redusert fødselsvekt, tidlig død og medfødte misdannelser (18). Forfatterne tok utgangspunktet i data fra MFR. De valgte ut 2 kontroller for hver case-kvinne, som i dette tilfelle var registrert som gift med sin førstegradsslektning og matchet dem med tanke på maternell alder, paritet, fødselsår, hvilken del av landet er fra, samme antall barn og samme registrert fødselsår for første barn. Ved analysing av disse gruppene fant de store forskjeller i forhold til spedbarnsdød og gjentakelsesrisiko for tidlig død. Gjennomsnittlig fødselsvekt var i denne studien også signifikant lavere for case-gruppen. Prosentandelen for medfødte misdannelser var 4,6 for casene og 2,2 for kontrollene, altså mer enn dobbelt for den sistnevnte gruppen. I studien antar de at disse nevnte forskjellene mellom case- og kontrollgruppen er et resultat av økt homozygositet hos barn av foreldre som er førstegradsslektninger, altså en økning i frekvens av homozygote gener med store fenotypiske effekter. Konkluderingsmessig ble det funnet klar forskjell mellom disse gruppene, men kritikken går mot dit hen at det ikke er justert for miljømessig variabler som maternell røyking, ernæringsstatus eller for sosioøkonomisk status.

Sammenhengen mellom inngifte og spesifikt dødfødsel er lite studert på globalt nivå, med noen unntak. Det ble i 1998 publisert en artikkel i American Journal of Epidemiology av

Stoltenberg og medarbeidere som så på sammenhengen mellom inngifte, dødfødsel og spedbarnsdød basert på data fra MFR (1967 til 1993) (2). De kom frem til at inngifte (søskenbarnsekteskap) har en påvirkning på både dødfødsel og spedbarnsdød, selv etter at det ble justert for maternell utdanning, maternell alder, paritet og fødselsår. Disse funnene var ikke statistisk signifikante for dødfødsel, men kun for spedbarnsdød, men i begge gruppene hadde inngiftegruppen lett forhøyet risiko i forhold til de nevnte utfallene. Stoltenberg og medarbeidere publiserte enda en artikkel i samme tidsskrift det samme året som tok for seg gjentakelsesrisiko for dødfødsel og spedbarnsdødelighet (19). Her konkluderte de at gjentakelsesrisikoen for de nevnte utfallene er høyere i søskenbarnsekteskap sammenliknet med de som ikke er beslektet. Grunndataene i denne studien er også hentet fra MFR. De påstår i tillegg at den store risikoforskjellen mellom de to gruppene reflekterer forskjellen i etiologien bak tidlig død. I tillegg til disse artiklene, ble det i 1987 publisert en oversiktsartikkel i samme tidsskrift som viste resultater av en metaanalyse basert på 31 studier hvor det ble sett på sammenhengen mellom inngifte og dødfødsel (20). Her ble det estimert en høyere risiko for dødfødsel blant søskenbarn, men risikoforskjellen var ikke statistisk signifikant, og de konkluderte med at inngifte har liten effekt på mortalitet før 20-års alder. Derimot har Rapporten fra Folhelseinstituttet konkludert med at det er statistisk signifikant høyere risiko for dødfødsel blant søskenbarnpar. Analysene deres viser også at i befolkningsgrupper hvor inngifte er hyppig kan andelen dødfødsler relateres til inngifte, dette gjelder altså den norsk- pakistanske befolkningsgruppen hvor inngifte er et hyppig forekommende fenomen, og hos disse kunne omtrent 30 dødfødsler vært unngått dersom man unngikk søskenbarnsekteskap. Estimater er noe usikkert, men illustrer at noe av dødfødselandelen kan tilskrives søskenbarnsekteskap.

Spedbarnsdødelighet er det medisinske fenomenet som er meget godt studert i forbindelse med inngifte, dette på internasjonalt nivå. Hovedvekt av studiene peker i samme retning; at det sees økt risiko for spedbarnsdød blant barn av inngifte, men tallene for risikoøkning sammenliknet med ikke-beslektede foreldre har et stort spenn. Metaanalysen fra 1987 så også på spedbarnsdødelighet i forhold til inngifte (20). De konkluderte med det samme mønster, men beskrev at jo høyere barnedødeligheten er i et land desto mindre er den relative betydningen av inngifte for den totale dødeligheten hos barn. Det er omvendt i land med lav barnedødelighet, hvor inngifte har en større relativ betydning. Den absolutte risikoen forbundet med inngifte vil imidlertid være den samme overalt. Rapporten fra Folkehelseinstituttet fant etter sine analyser også en signifikant økning i risiko for spedbarnsdødelighet blant barn av inngiftede foreldre (3). Vi ser igjen det samme mønster; i populasjoner hvor inngifte praktiseres hyppig, for eksempel den pakistanske delen av befolkningen i Norge, kan 42 prosent av spedbarnsdødelighetstilfellene tilskrives inngifte. Men i den etnisk norske delen av befolkningen hvor inngifte er lite forekommende kan inngifte kun tilskrives 0,56 prosent av tilfellene (3). Det ble i dette tilfellet også funnet et dose-respons forhold, hvor risikoen blir høyere jo nærmere beslektet foreldrene er. Stoltenberg og kollegene fant også signifikant høy risiko for spedbarnsdødelighet blant inngiftede par, og en høyere gjentakelsesrisiko blant søskenbarnsforeldrene sammenliknet med ikke beslektede foreldre (2, 19). I disse to publikasjonene er tallene justert for maternelle faktorer og fødselsår, men ikke miljøfaktorer eller sosioøkonomiske faktorer.

Viktig faktor som må bemerkes ved postnatal dødelighet blant inngifte par er at alle studier gjort i lite utviklede områder (land) har hatt store utfordringer med tanke på dødsårsak grunnet mindre utviklet diagnoseverktøy og foreldrenes benektelse av prenatal diagnostikk

eller obduksjon. Under slike forhold er det vanskelig å dele opp mortalitet i genetiske og ikke-genetiske komponenter. Det er i u-land slik ekteskapstype praktiseres hyppigst, og man ser en overhyppighet av inngifte-assosiert død konsentrert i løpet av det første leveåret (7). I tillegg er helsevesenet i u-land dårlig utviklet, og mangler helseregistre. Som en konsekvens av dette er det vanskelig å få gode data om sykdom og dødelighet hos alle barn i disse landene.

INNGIFTE OG RISIKO FOR FØDSELSDEFEKTER

Med betegnelsen ”medfødte misdannelser” i epidemiologisk sammenheng menes alle de synlige defektene og/eller sykdommene et nyfødtbarn har. Disse defektene og sykdommene blir i Norge registrert mens barnet er på barselavdelingen og innført i MFR, altså har man i Norge data på alle misdannelser og andre sykdommer detektert før utskrivelse på barn født fra og med 1967. Svakheter ved å bruke denne type tidlig diagnosesetting er at mange defekter ikke blir oppdaget før barnet er eldre, og diagnoser som stilles etter nyfødtperioden vil ikke bli registrert av MFR, og det er i Norge heller ikke annet registreringssystem for dette. Når vi beregner prosentandeler av misdannelser og sykdommer ut ifra data fra MFR vil den reelle forekomsten underestimeres siden medfødte misdannelser gjelder tilstander som ikke er forbigående, men mer langvarige eller permanente.

Tradisjonelt har økt risiko for recessive sykdommer vært vurdert til å være hovedårsaken til høyere risiko for fødselsdefekter hos barn med beslektede foreldre. I tillegg til effekten av de recessive genene på et locus, kan homozygositet for et dominant gen eller spontan homozygositet på mer enn et locus øke fødselsdefektene blant barn av inngifte. Schull og Neel gjorde i 1962 en befolkningsbasert undersøkelse på effekt av inngifte hos japanske barn

(21). Overraskende nok ble gjentakelsesrisiko for fødselsdefekter funnet til å være høyere for barn med ikke beslektede foreldre sammenliknet med barn av inngifte. Forfatterne av denne studien mente at dataene ikke ble samlet på riktig måte for estimering av gjentakelsesrisiko og antall søskenpar i studien var for få til å trekke konklusjoner.

I en studie gjort av Camilla Stoltenberg og medarbeiderne angående fødselsdefekter og inngifte ble det selektert noen kategorier: medfødte anomalier i sentral nervesystemet (blant annet anencephali, spina bifida og hydrocephalus), hjertet, total leppe-gane spalte og andre syndromer (22). I denne studien valgte Stoltenberg og medarbeiderne disse defektene fordi de var hyppigst forekommende og lett gjenkjennbare. Resultatet av undersøkelsen deres viste at risiko for fødselsdefekter var høyere hos barn av inngifte, enn hos ikke- beslektede foreldre. Risikoen var lik for alle landgrupper som ble undersøkt, uavhengig av deres etniske bakgrunn eller sosiale klasse (22). De undersøkte også om variabler som antall søsken, maternell alder, foreldrenes utdannelse og fødested kunne influere risikoen. Gjentakelsesrisikoen for fødselsdefekter ble i en annen publikasjon av Stoltenberg og medarbeidere analysert, og sammenliknet mellom barn av inngiftede foreldre og ikke-inngiftede (23). Det ble funnet signifikant forhøyet risiko for gjentakelse hos inngifte-gruppen. Det ble ikke funnet signifikant sammenheng mellom fødselsdefekter og noen av de nevnte sosiale faktorene, med unntak av svak sammenheng med maternell alder. Tilstander som gjenkjennes ved fødsel reflekteres i diagnosene som settes i løpet av de første levedøgnene. Det er kun de mest prominente og enkelt gjenkjennbare aspektene av komplekse syndromer og sjeldne tilfeller som manifesteres på dette tidspunktet, som igjen bekrefter at vi får en underestimering av fødselsdefektene, og antar at denne underestimeringen gjelder like mye inngiftede og ikke-

beslektede par. Estimerer for relativ risiko vil derfor ikke nødvendigvis være gale – hvis graden av underestimering er lik, vil de relative forskjellene være de samme.

Professor Bittles skriver i sin publikasjon om medfødte misdannelser og sykdommer, hvor han beskriver flere sykdomsloci som gir blant annet hørselstap, blindhet, barneglaukom, retinoblastom som er hyppig forekommende hos barn av inngiftede foreldre (7). Han beskriver også at det er detektert signifikant økning i store medfødte misdannelser, med kompleks etiologi med stor risiko for gjentakelse hos den nevnte gruppen. Det er for eksempel blant den pakistanske delen av befolkningen i Storbritannia observert økt hyppighet av cerebral parese hos barn av inngiftede foreldre, og den autosomale recessive genen har blitt identifisert blant de multiple affiserte individene (24).

Det samme mønstret av sammenheng mellom medfødte misdannelser og inngifte ble observert ved gjennomgang av data fra MFR fra 1967 til 2005 (2). Resultatet ble altså en signifikant forhøyet risiko for de vanligste typene medfødte misdannelsene, og for alle misdannelser sett under ett (2). Gjennom disse analysene gjaldt risikoøkningen særlig misdannelser i sentralnervesystemet hvor barn av søskenbarn hadde en odds ratio på 3,4 etter justering for sosiodemografiske variabler. Det foreligger også her, som for spedbarnsdødelighet, et dose-respons forhold.

INNGIFTE OG TOTAL DØDELIGHET

Rapporten fra Folkehelseinstituttet presenterer en analyse hvor de undersøker effekten av inngifte på dødelighet helt opp til voksen alder (3). Verdt å bemerke er at slik undersøkelse tidligere aldri er blitt gjort i Norge eller på verdensbasis. Det har kun blitt beregnet relativ risiko for sammenhengen mellom inngifte og total dødelighet. Overlevelsesanalysen deres viste at inngifte medfører økt risiko for død gjennom hele livsløpet opp til voksen alder. Det sees for barn av tremenningpar signifikant forhøyet risiko. Men fortsatt mangler det tilstrekkelige helseopplysninger om voksne for å beregne deres totaldødelighet.

KONKLUSJON

Det ser ut til at tradisjonen med inngifte nå går ned over store deler av verden, med noen unntak blant annet i de Arabiske Emiratene hvor det kan sees en økende tendens. Denne tradisjonen reduseres i takt med økende urbanisering og flytter på seg med migrerende individer til nye steder og land, spesielt til Vestlige land hvor dette er svært sjeldent forekommende. Det er foreløpig ikke gjort gode nok studier på om prevalensen reduseres i takt med tiden, men man ser en nedadgående tendens. Ved presisering om utbredelse av inngifte er det viktig å ta med de store landsområder hvor denne type informasjon mangler. I Norge er inngifte hyppigst forekommende blant migrantene fra Asia. Grunnet MFRs registrering av alle svangerskap (etter uke 12), komplikasjoner og opplysninger om foreldre får man en god oversikt over inngifteraten og komplikasjoner som kan knyttes opp til denne ekteskapsformen. Norge har altså et godt grunnlag for å kunne si noe om medisinske komplikasjoner i forbindelse med svangerskap og deres etiologi hos så å si alle individer.

Resultater av de studiene som er gjennomgått i denne oppgaven, med hovedvekt på Rapporten fra Folkehelseinstituttet, konkluderer alle med økt risiko for dødfødsel, spedbarnsdødelighet, medfødte misdannelser og økt mortalitet etter ett års alder. Nyeste studier som er justert for sosiodemografiske variabler viser at barn av søskenbarnsektepar har nesten dobbel så høy risiko for disse utfallene sammenliknet med ubeslektede par. Det sees samtidig med dette økt gjentakelsesrisiko for dødfødsel, spedbarnsdødelighet og medfødte misdannelser for denne sistnevnte gruppen. Resultatene for gjentakelsesrisiko blant familier som allerede har et tidligere affisert tilfelle nødvendiggjør tiltak som genetisk veiledning blant de affiserte.

De medisinske konsekvensene av inngifte kan konkluderes fra to ulike synsvinkler. Den ene gjelder befolkningen som helhet hvor inngifte er lite forekommende totalt og den andre gjelder de populasjonene hvor inngifte er et hyppig forekommende fenomen. Med tanke på hele Norges befolkning spiller inngifte liten rolle for den totale mortaliteten og morbiditeten. Men ser man på de populasjonene hvor inngifte er hyppig forekommende kan inngifte tillegges mye vekt med tanke på de nevnte utfallene. Det er i disse gruppene man må intervensere for å redusere forekomsten av de negative medisinske konsekvensene. Det er i denne gruppen inngifte representerer et folkehelseproblem. Fordi inngifte er hyppig forekommende i store deler av verden vil informasjon om risikoene og forandring i ekteskapstyper ha stor innflytelse på barnehelse på et globalt nivå.

Avsluttende presenteres det i tabell 3, data samlet inn fra Rapporten om inngifte hvor tallene illustrerer godt hvor liten risiko som kan tilskrives inngifte totalt i den norske befolkningen.

Tabell 3: Negative medisinske konsekvenser og inngifte, tilskrivbar risiko i befolkningen.

Funn	Tilskrivbarisiko (%)
Dødfødsel	0,47
Medfødte misdannelser	0,72
Spedbarnsdødelighet	1,2

REFERANSER

1. Bittles AH. The role and significance of consanguinity as a demographic variable. *Pop Dev Rev.* **1994**;20:561-584.
2. Stoltenberg C, Magnus P, Lie RT, Daltveit AK, Irgens LM. Influence of consanguinity and maternal education on risk of stillbirth and infant death in Norway, 1967-1993. *Am J Epidemiol.* **1998**;148(5):452-9.
3. Surén P, Grjibovski A, Stoltenberg C. Rapport 2007 :2. Inngifte i Norge- omfang og medisinske konsekvenser. *Folkehelseinstituttet.* **2007**.
4. Gedde-Dahl T Jr. Consanguinity and disease. *Tidsskr Nor Laegeforen.* **1967**;87(5):Suppl:498-504.
5. Gedde-Dahl T Jr. Population structure in Norway. Inbreeding, distance and kinship. *Hereditas.* **1973**;73(2):211-32.
6. Saugstad LF. Inbreeding in Norway. *Ann Hum Genet.* **1977**;40(4):481-91.
7. Bittles A. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin Genet.* **2001**;60(2):89-98. Review.
8. www.consag.net (15.11.2008) Nettsiden er drevet av Professor Alan Bittles.
9. Bittles AH. A community genetics perspective on consanguineous marriage. *Community Genet.* **2008**;11(6):324-30.
10. Bittles AH, Grant JC, Shami SA. Consanguinity as a determinant of reproductive behaviour and mortality in Pakistan. *Int J Epidemiol.* **1993**;22(3):463-7.
11. Bittles AH, Mason WM, Greene J, Rao NA. Reproductive behavior and health in consanguineous marriages. *Science.* **1991**;252(5007):789-94.
12. Bittles AH, Neel JV. The costs of human inbreeding and their implications for variations at the DNA level. *Nat Genet.* **1994**;8(2):117-21.
13. Grant JC, Bittles AH. The comparative role of consanguinity in infant and childhood mortality in Pakistan. *Ann Hum Genet.* **1997**;61(Pt 2):143-9.

14. Shami SA, Qaisar R, Bittles AH. Consanguinity and adult morbidity in Pakistan. *Lancet*. 1991;338(8772):954.
15. Farag TI, al-Awadi SA, el-Badramary MH, Aref MA, Kasrawi B, Krishna Murthy DS, el-Khalifa MY, Yadav G, Marafie MJ, Bastaki L, et al. Disease profile of 400 institutionalized mentally retarded patients in Kuwait. *Clin Genet*. 1993;44(6):329-34. Review.
16. Jaber L, Shohat T, Rotter JI, Shohat M. Consanguinity and common adult diseases in Israeli Arab communities. *Am J Med Genet*. 1997;70(4):346-8.
17. Bunday S, Alam H. A five-year prospective study of the health of children in different ethnic groups, with particular reference to the effect of inbreeding. *Eur J Hum Genet*. 1993;1(3):206-19.
18. Magnus P, Berg K, Bjerkedal T. Association of parental consanguinity with decreased birth weight and increased rate of early death and congenital malformations. *Clin Genet*. 1985;28(4):335-42.
19. Stoltenberg C, Magnus P, Skrondal A, Lie RT. Consanguinity and recurrence risk of stillbirth and infant death. *Am J Public Health*. 1999;89(4):517-23.
20. Khoury MJ, Cohen BH, Chase GA, Diamond EL. An epidemiologic approach to the evaluation of the effect of inbreeding on prereproductive mortality. *Am J Epidemiol*. 1987;125(2):251-62. Review.
21. Neel JV, Schull WJ. The effects of parental consanguinity and inbreeding in Hirado, Japan. V. Summary and interpretation. *Am J Hum Genet*. 1972;24(4):425-53.
22. Stoltenberg C, Magnus P, Lie RT, Daltveit AK, Irgens LM. Birth defects and parental consanguinity in Norway. *Am J Epidemiol*. 1997;145(5):439-48. Erratum in: *Am J Epidemiol* 1997.
23. Stoltenberg C, Magnus P, Skrondal A, Lie RT. Consanguinity and recurrence risk of birth defects: a population-based study. *Am J Med Genet*. 1999;82(5):423-8.

24. Sinha G, Corry P, Subesinghe D, Wild J, Levene MI. Prevalence and type of cerebral palsy in a British ethnic community: the role of consanguinity. *Dev Med Child Neurol.* **1997**;39(4):259-62.