

Teratogenic Effects of Some Factors on the Human Fetus: A Review study

Pouria Mohammadi *

M.Sc. in Medical Biotechnology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Received: 16 November 2016 **Accepted:** 10 February 2017

Abstract

The teratogenic effect is thought to be the effect of an agent that is able to cross the placenta and may cause serious damages to the fetal or embryo development and will lead to abnormalities in the fetus or newborn. Each pregnant woman may have a condition that can be contracted in or during pregnancy. Some of these maternal diseases or medications which are used to treat these diseases may have teratogenic effects on the fetus and impair the development of the fetus. According to previous studies, control of maternal diseases before and during pregnancy is necessary. Regarding to the harmful effects of teratogenic factors on the fetus, in this review we studied some teratogens such as radiations, infection agents, maternal conditions, teratogenic medications etc.

Keywords: Teratogens, Maternal Disease, Pregnancy, Abnormality, Development.

بررسی تاثیر عوامل تراتوژنیک بر جنین انسان: مطالعه مروری

پوریا محمدی *

کارشناسی ارشد بیوتکنولوژی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

چکیده

اثر تراتوژنیک به تاثیر موادی گفته می‌شود که قادر به عبور از جفت بوده و ممکن است به رشد و تکوین جنین یا رویان آسیب جدی وارد کرده و منجر به ناهنجاری در جنین یا نوزاد شوند. هر مادر باردار ممکن است دچار بیماری‌هایی باشد که می‌تواند قبل از بارداری یا اینکه در حین بارداری به آن‌ها مبتلا شده باشد. بعضی از این بیماری‌های مادر و یا داروهای مصرف شده جهت درمان این بیماری‌ها ممکن است بر جنین اثرات تراتوژنیک داشته باشند و در مسیر رشد و تکوین جنین اختلال ایجاد کنند. بنابراین طبق مطالعات انجام شده کنترل بیماری‌های مادر و داروهای مصرفی و روش‌های درمانی قبل از اقدام به بارداری و در حین بارداری ضروری است. با توجه به اثرات زیان‌بار فاکتورهای تراتوژنیک بر جنین، در این مطالعه مروری به بررسی برخی از انواع تراتوژنها از قبیل اشعه، عوامل عفونی، شرایط مادری و داروهای تراتوژن و غیره می‌پردازیم.

کلیدواژه‌ها: تراتوژن، بیماری‌های مادر، بارداری، ناهنجاری، تکوین.

مقدمه

تراتولوژی شاخه‌ای از علم جنین شناسی است که به مطالعه علت‌ها، مکانیسم‌ها و الگوی تکوین غیرطبیعی جنین می‌پردازد. موضوع اساسی در تراتولوژی این است که مراحل خاصی از تکوین جنینی نسبت به تراتوژنها، آسیب پذیرتر از سایر مراحل هستند. تراتوژن شامل نقایص عملکردی و ساختاری است که می‌تواند دربرگیرنده مرگ یک نوزاد، قبل و یا مدت کوتاهی پس از تولد باشد. نقایص ساختاری و عملکردی به تغییرات دائمی در جنینی که درون رحم مادر و در معرض یک عامل تراتوژن قرار گرفته منجر می‌شود (۱ و ۲).

تراتوژن‌ها به موادی اطلاق می‌شوند که از مانع جفتی می‌گذرد، موجب آسیب به رویان یا جنین شده و سبب بروز عیوب مادرزادی در او می‌شود. زمان تماس با تراتوژن‌ها اهمیت خاص دارد، زیرا اندام‌ها و بخش‌های مختلف بدن در طی دوره‌های بحرانی خاصی تکوین می‌یابند و تماس جنین با تراتوژن‌ها در طی این دوره‌ها حداکثر آسیب‌رسانی را دارد، هشت هفته اول بارداری بحرانی‌ترین دوره را تشکیل می‌دهد، ولی باید این نکته را در نظر داشت که آسیب به دستگاه عصبی مرکزی (شامل مغز)، چشم‌ها و دستگاه تناسلی ممکن است حتی در هفته آخر بارداری نیز رخ دهد (۳-۱). برخی از عوامل محیطی همچون اشعه‌ها و ابتلا به برخی عفونت‌ها بارداری در مادر را با خطر مواجهه می‌سازد و باید در حین بارداری از مواجهه با این عوامل اجتناب کرد. بعضی بیماری‌های مزمن در مادر می‌توانند بارداری را با مشکل مواجه کنند و تهدیدی برای نوزاد متولد نشده هستند. بنابراین تحت کنترل قرار دادن این بیماری‌ها قبل از اقدام به بارداری مهم می‌باشد. و در بعضی موارد، قبل از شروع بارداری نیاز به تغییر در درمان وجود دارد زیرا بعضی داروها موجب آسیب در تکوین جنین می‌شوند (۱).

طبق مطالعات صورت گرفته، از بیماری‌هایی که در مادر در طی دوران بارداری مشکوک به داشتن اثرات تراتوژنیک روی جنین خواهند بود می‌توان دیابت شیرین، چاقی، فنیل کتونوری، بیماری تیروئید، صرع، اریتماتوز لوپوس سیستمیک (SLE)، استرس و ... را نام برد. در این مطالعه به مرور اثرات رایج تراتوژنیک چندین عامل بر روی جنین می‌پردازیم.

عوامل تراتوژنیک موثر بر جنین انسان:

پرتوها

نگرانی در مورد اثرات تراتوژنیک احتمالی پرتوهایی با انرژی بالا از مطالعات حیوانات آزمایشگاهی و مطالعات اپیدمیولوژیک زاده‌های افراد زنده مانده از انفجارات هسته‌ای در پایان جنگ جهانی دوم ایجاد شده است. این آزمایشات نشان می‌دهد که دوزهای بسیار بالای پرتوهایی با انرژی بالا می‌تواند منجر به تاخیر رشد با بروز پری‌ناتال، آسیب به سیستم عصبی مرکزی از جمله

میکروسفالی، و نقایص بینایی شود. بنابراین تحت شرایط نرمال، تنها طی ماه اول بارداری سطوح درمانی پرتوها به محل رویان در حال تکوین، دارای ریسک قابل توجهی از آنومالی‌های خاص برای جنین می‌باشد. دوزهای کمی پایین‌تر از پرتوها در جمعیت عمومی متداول‌تر هستند؛ مثلاً آنچه در رادیوگرافی مجاری گوارشی، اسکن کردن CT، یا سایر بررسی‌های تشخیصی به کار می‌رود. قرارگیری یک زن باردار در معرض اینگونه پرتوهایی با دوز پایین در هر زمانی طی بارداری منجر به ریسک بسیار پایین و قابل چشم‌پوشی برای ایجاد مالفورماسیون در زاده‌ها می‌شوند. و این بدین معنی نیست که قرارگیری در معرض پرتوهای رادیوگرافیک موجب مصونیت کامل طی بارداری می‌شود. حتی از یک ریسک شدیداً پایین نیز باید اجتناب شود مگر اینکه مزیت مهمی در پی داشته باشد (۵-۳).

انرژی هسته‌ای

فجایع هسته‌ای قبلی منجر به یونیزه شدن پرتوهایی که بطور رایج بعنوان عوامل جهش‌زا یا علل مالفورماسیون‌ها طبقه‌بندی شده‌اند می‌شوند؛ به هر حال، مطالعات کمی این همراهی را در انسان‌ها اثبات می‌کنند. چرنوبیل جدی‌ترین حادثه هسته‌ای تا به امروز است. اگرچه در ابتدا هیچ مدرکی برای افزایش ریسک سرطان نبود، در اواخر ۱۹۹۴ افزایش سرطان تیروئید در سنین اطفالی در کودکان در تماس با این تابش‌ها ثبت شد. هیچ اطلاعاتی بطور قطعی بعنوان مسئول افزایش ریسک مالفورماسیون‌های مادرزادی یا سمیت تولیدمثلی یافت نشده است. بین سال‌های ۱۹۵۰ و ۱۹۸۹ یک برنامه هدایت شده روی کارگران مرد مرکز تولید هسته‌ای در UK یک همراهی احتمالی بین ریسک مرده‌زایی و مالفورماسیون‌های جنینی که پدران آن‌ها در تماس با تابش یونیزان قبل از اقدام به داشتن فرزند بوده‌اند، وجود دارد. در مقابل، یک برنامه‌ی مشابه در سال ۲۰۰۰ در تمام کارگران مرد صنایع هسته‌ای در UK انجام شد و افزایش ریسک مرگ درون رحمی، مالفورماسیون‌های مادرزادی و مرگ‌های نوزادی مشاهده نشد. تنها همبستگی مثبت شناسایی شده بین تماس مادری قبل از باروری و افزایش ریسک سقط اولیه و مرده‌زایی است، اما این برنامه روی گروه محدودی از زنان انجام شده بود (۶).

آنالیز اطلاعات هیروشیما و ناکازاکی توسط Oteck و Schull شیوع عقب ماندگی ذهنی بین ۱۶۰۰ کودک که طی دوران درون رحمی در معرض بمباران اتمی بودند را ارزیابی کرد. این مطالعه یک دوره بحرانی مربوط به دوره اوج تکثیر نورونی در هفته ۸ تا ۱۵ بعد از لقاح را شناسایی کرد. Oteck و Schull ریسک عقب ماندگی ذهنی در سنین متفاوت بارداری و برای دوزهای متفاوت را ارزیابی کردند. هیچ حد آستانه دوزی معینی یافت نشد، اما هیچ افزایش خطر مشخصی برای تماس‌های زیر ۱۰ راد وجود نداشت و نرخ عقب ماندگی ذهنی در گروه کنترل ۰/۸٪ بود (۶).

وزنی هنگام تولد، آسیب مغزی و انواع نارسایی های جسمانی می شود. مواجهه با مقدار کمی سرب در دوره پیش از تولد می تواند خطرناک باشد.

سموم دفع حشرات نیز نقش تراتوژنی دارند. برومادیالون ماده ای سمی است که در سموم دفع جانوران موزی جونده همانند موش مورد استفاده قرار می گیرد. آلودگی با برومادیالون در دوران بارداری موجب آتروفی در جنین، آماس معده، روده و کبد جنین موشها شده است.

مس عنصر فلزی ضروری است که از طریق دستگاه گوارش جذب می شود. کلرید مس از مهمترین ترکیبات آن است. فقدان آن موجب نقایص ساختمانی و متابولیکی می شود. علیرغم آنکه جهت تکامل مغز، مقدار کمی مس ضروری می باشد اما بر طبق مطالعات اخیر، مس اثری سمی بر روی دستگاه عصبی مرکزی دارد. در مشاهدات میکروسکوپی، به هم خوردن توالی سلول ها و گلیوزیز مشاهده شد. در ارزیابی مورفومتری، در همه گروه ها ضخامت قشر مغز کاهش داشت. نتایج نشان داد که مقادیر بالای کلرید مس ممکن است سبب ناهنجاری در دستگاه عصبی مرکزی شود.

کلرید مس، یکی دیگر از ترکیبات مس است. کلریدمس باعث CR، کاهش وزن جنین ها و کاهش اندازه در جنین ها می شود. از طرفی این ماده می تواند در سراسر سیستم عصبی جنین، تغییرات سلولی ایجاد کند که این تغییرات به صورت بی نظمی در جهت قرارگیری سلول ها و هسته ها، افزایش فضاهای بین سلولی، ادم سلول ها و در نهایت دژنراسیون قابل ملاحظه سلول های عصبی می باشد. همچنین در نواحی بطنی سراسر لوله عصبی، افزایش سیستم میتوز و در نواحی حاشیه ای نخاع، کاهش ضخامت مشاهده می شود. قطر داخلی طناب نخاعی در سگمان های گردنی نیز افزایش می یابد. پژوهشگران نتیجه گرفتند که افزایش کلریدمس در دوران جنینی باعث به وجود آمدن اختلال در سیستم عصبی جنین می شود و روند دژنراسیون سلول های عصبی و احتمالاً مرگ سلولی را القا و تشدید می کند (۶).

عوامل عفونی

عوامل عفونی باعث مهار میتوز شده و اثرات مستقیم سیتوتوکسیک یا مخرب عروقی بر جنین دارد. گرچه، یک فرآیند اصلاحی ممکن است باعث آسیب یا کلسیفیکاسیون شود که موجب آسیبهای بیشتری به وسیله تداخل بافتی میشود و مطالعات نشان داده است عفونت هایی که باعث ناهنجاریهای مادرزادی نمی شوند اما باعث مرگ جنینی یا نوزادان تازه متولد شده می شوند شامل هیپاتیت، آبله، واکسن و ویروس اوربون می باشند (۱).

گاز خردل

در سال ۲۰۱۱، نتایجی منتشر شد که برای بررسی شیوع آنومالی های مادرزادی در تازه متولدینی که مادران آن ها در ۱۰ کیلومتری شعاع پیرامون یک مرکز انرژی هسته ای زندگی می کردند انجام شده بود. در مقایسه با مادرانی که در نواحی بدون مرکز انرژی هسته ای زندگی میکردند، افزایش آنومالی های مادرزادی در مادرانی که در نواحی پیرامون مراکز تولید انرژی هسته ای زندگی می کنند، قابل مستند سازی نبود (۴، ۵).

آلودگی محیط

محیط آلوده می تواند تراتوژنهای زیادی را در خود داشته باشد. جیوه و مشتقات آن (مانند کلرید جیوه)، کادمیوم، سرب، حشره کش ها و برخی از ترکیبات مس (از جمله کلرید مس و کلرید مس) نمونه هایی از آلودگی های محیطی هستند که در ذیل مورد بحث قرار گرفته اند (۱۰-۷).

جیوه یک تراتوژن رایج است که در تهیه قارچ کش ها، علف کش ها، آنتی بیوتیک ها، آمالگام های دندان و رنگها به طور وسیع به کار میرود. این عنصر به ترتیب بر کلیه، کبد، عضلات، مغز و خون تأثیر می گذارد. "متیل مرکوری" (جیوه آلی) در مغز در حال رشد تجمع می یابد و مهاجرت طبیعی سلولها را به سمت محیط قشر مغز مهار می کند و به این ترتیب تکامل مغز جنین را دچار نقصان می سازد. مشتقات جیوه همانند کلرید جیوه نیز می توانند نقش تراتوژن داشته باشند. کلرید جیوه، ماده ای سمی است که مسمومیت مزمن با آن سبب اختلالات حسی و حرکتی در جانوران می شود. کلرید جیوه دارای آثار تراتوژنیک روی کرکس مغز جنین است و منجر به مرگ نوروبلاستها می گردد که این امر سبب کاهش تعداد نوروبلاست ها و وقوع اختلالات عصبی می شود.

کادمیوم به صورت یک تراتوژن تأثیرگذار در رشد و تکامل پستاندارانی مانند موش، به شمار می رود. مصرف کادمیوم در زمان بارداری (روزهای هشتم و شانزدهم بارداری)، باعث ایجاد تغییرات در ارگانلهای داخل سلولی به خصوص میتوکندریها و هسته های سلول های مغز در نوزادان موشهای صحرائی می شود.

سرب یکی از قدیمی ترین مواد سمی است که تأثیر منفی آن بر کلیه، از دیرباز برای بشر شناخته شده است. مسمومیت انسان با این فلز باعث می شود که حالت بندی لوله ای در کلیه ها از بین برود و آتروفی (لاغر شدن عضو به واسطه عدم خونرسانی) و فیروز موضعی ایجاد شود. این ماده خطرناک در هوای شهرهای پرتراфик و صنعتی به وفور یافت می شود. آلودگی موشهای حامله به سرب در نوزادان یک روزه موجب افزایش وزن بدن، افزایش ضخامت کرکس، مدولا و قطر گلوبول و کاهش فضای کپسول بومن می شود و ضایعاتی در ساختار بافتی کلیه ایجاد میکند. به دلیل آنکه جذب معده ای - روده ای سرب در کودکان بیشتر است لذا آن ها در مقایسه با بزرگسالان در برابر اثرات محیطی سرب آسیب پذیرتر هستند. مواجهه زیاد با سرب موجب زودرسی، کم

دسته بندی D: شواهد مثبتی از خطرناک بودن این دسته از داروها برای جنین انسان بر اساس داده های واکنشی از تجربه های تحقیقاتی وجود دارد. این به این معنی است که شواهد قطعی از خطرناک بودن آن ها در دسترس است. خطر به این معنی نیست که منع مصرف دارد و ممکن است مصرف آن ها در شرایط خاص، ضروری باشد.

دسته بندی X: مطالعات بر روی حیوانات یا انسان ها اختلالات جنینی را نشان داده اند و شواهد مثبتی از خطرناک بودن این دسته از داروها برای جنین انسان، بر اساس داده های واکنشی از تجربه تحقیقاتی وجود دارد. منافع حاصل از مصرف این داروها به شدت کمتر از خطرات آن است. این به این معنی است که با استفاده از داروهای این دسته، خطر قابل توجه و قطعی برای جنین به وجود می آید. مزایای حاصل از مصرف این داروها با خطراتی که برای جنین دارند به سادگی قابل توجیه است.

تعدادی از داروهای مختلف که برای مصرف در دوران بارداری مناسب تلقی می شوند، جزء دسته داروهای خطرناک در دوران بارداری هستند. این داروها در اکثر کشورهای پیشرفته منسوخ شده اند اما در برخی از کشورها هنوز هم از آن ها به عنوان یک داروی بی خطر در دوران بارداری استفاده می شود. در ادامه به ۵ داروی خاص که باید در دوران بارداری، علی الخصوص در سه ماهه اول، از مصرف آن ها اجتناب شود، اشاره می کنیم (۱).

تتراسایکلین: تتراسایکلین یک نوع آنتی بیوتیک است. این دارو می تواند باعث زرد شدن رنگ دندان و عدم رشد استخوان های بلند جنین شود. به جای آن می توان از آنتی بیوتیک های بی خطرتر استفاده کرد (۱۵).

فنی توئین: فنی توئین یک داروی ضد تشنج است. این دارو می تواند رشد جنین در داخل رحم را به تاخیر بیندازد، باعث کوچک شدن سر جنین شود، عقب ماندگی ذهنی ایجاد کند و از شکل گیری طبیعی اعضای صورت جلوگیری کند (۱۶، ۱۷).

عوامل ضد نئوپلاسم: عوامل ضد نئوپلاسم داروهای ضد سرطان (داروهای شیمی درمانی) می باشند. این داروها مانع تقسیم سلولی سریع در بدن جنین شده و فقط در شرایط خاص برای استفاده در سه ماهه سوم بارداری در نظر گرفته می شود (۱۸).

رتینوئیک اسید: رتینوئیک اسید از مشتقات ویتامین A و یک ترانژن شدید است. این دارو ممکن است موجب نقص لوله عصبی، شکاف کام، تغییر شکل در استخوان های صورت و جمجمه و همچنین عدم شکل گیری غده تیموس شود (۱۹، ۲۰).

تالیدومید: تالیدومید یک داروی تنظیم کننده ایمنی است که به طور گسترده ای به عنوان یک آرام بخش در دهه ۵۰ میلادی استفاده می شد. این دارو می تواند به اختلالات و وجود زائده خاصی

خردل گوگردی یکی از عناصر خطرناکی است که بارها در جنگ ها علیه مردم نظامی و غیرنظامی مورد استفاده قرار گرفته است. این ماده آثار مخرب بیولوژیک بسیار قوی بر موجودات زنده دارد. جهش زایی، سرطان زایی و ترانژن بودن این ماده همواره مورد بحث بوده است (۱۱، ۱۲).

داروهای ترانژنیک

بزرگترین دسته از عوامل ناهنجاریزا شامل داروها و مواد شیمیایی هستند. به طور کلی داروها بر اساس میزان احتمال بروز در ۵ دسته طبقه بندی می شوند. به غیر از داروهای شیمی درمانی (داروهای ضد سرطان)، صرفا همه داروهای جز مواد ترانژن قرار نمی گیرند. به عنوان مثال، تتراسایکلین یک گروه شناخته شده از آنتی بیوتیک ها و جز مواد ترانژن است اما این به آن معنا نیست که باید در دوران بارداری از مصرف همه آنتی بیوتیک اجتناب شود (۱۳ و ۱۴).

به همین دلیل داروهای در ۵ دسته به نام های (A, B, C, D, X) طبقه بندی می شود. دسته A داروهایی هستند که برای مصرف در دوران بارداری کاملا امن هستند و دسته X خطرناک ترین آنها برای این دوران می باشند. واکسن ها نیز یکی دیگر از نگرانی ها برای بسیاری از زنان باردار است. به طور کلی بهتر است از تزریق واکسن در این دوران اجتناب شود اما مصرف برخی از واکسن های ضروری در این دوران، بلامانع است.

سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) داروها را برای استفاده در دوران بارداری و شیردهی به صورت دسته بندی کرده است:

دسته بندی A: در مورد داروهای این دسته، مطالعات کافی و کنترل شده برای اثبات خطر آن ها برای جنین در سه ماهه اول بارداری با شکست مواجه شده است. این به این معنی است که این داروها، هیچ نشانه ای از خطر، بعد از سه ماهه اول ندارند. این به این معنی است که تحقیقات و مطالعات کارآزمایی بالینی انجام شده بر روی این مواد، هیچ خطری برای جنین در سه ماهه اول بارداری را نشان نداده اند. از این رو استفاده از این مواد بی خطر محسوب می شود.

دسته بندی B: مطالعات انجام شده بر روی این دسته از داروها بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان می دهد این داروها خطری برای جنین حیوانات ندارد اما مطالعات کافی و کنترل شده در زنان باردار انجام نشده است. این به این معنی است که مطالعات حیوانی بی خطری این دسته را نشان می دهد این در حالی است که به طور اخص بر روی زنان باردار آزمایش نشده است.

دسته بندی C: مطالعات حیوانی اثر سوء این گروه از داروهای را بر روی جنین نشان داده اند ولی مطالعات کافی و کنترل شده در انسان انجام نشده، اما منافع بالقوه استفاده از این دارو در زنان باردار، کمتر از خطرات بالقوه آن است. این به این معنی است که مصرف این داروهای برای جنین به احتمال زیاد خطرناک است.

بطور کلی زنان باردار از اهمیت بالایی برخوردار است. ریسک برای آنومالی‌های مادرزادی و نتایج نامطلوب در نوزاد با کنترل دیابت مادری در هنگام ایجاد نطفه و در طی بارداری می‌تواند کاهش یابد. زنان باردار مبتلا به دیابت باید تست تشخیص قبل از تولد از جمله اولتراسوند جزئی، اکوکاردیوگرافی جنینی، و سنجش آلفافتوپروتئین سرم انجام دهند (۲۹-۲۳).

فنیل کتونوریا

فنیل کتونوریا یکی از بیماری‌های تراتوزنیک قوی در دوران بارداری است. فنیل کتونوریا (PKU) درمان نشده در مادر و یا هایپر فنیل آلانینمی ممکن است منجر به نوزاد غیرمبتلا به PKU ولی دارای مشکلاتی از جمله ناتوانی ذهنی، میکروسفالی، بیماری قلبی مادرزادی (CHD)، ویژگی‌های ظاهری مشابه سندروم الکل جنینی، تأخیر رشد درون رحمی و مرده‌زایی شود. این نکته قابل توجه است که تقریباً ۹۰-۷۵٪ نوزادان مادر مبتلا به PKU درمان نشده ناتوانی ذهنی و میکروسفالی نشان می‌دهند، اما سایر علائم در اکثر موارد و نه همه‌ی آن‌ها دیده می‌شود. قابل ذکر است که زنان مبتلا به PKU در طی بارداری در خطر بالای سقط جنین نیز قرار دارند. فرزندان زنان مبتلا به PKU معمولاً حامل هتروزیگوت هستند و خودشان مبتلا به PKU نیستند و آسیب‌های ایجاد شده در آنها به دلیل قرارگیری در معرض سطوح بالای فنیل آلانین، فنیل پیروویک اسید، و سایر متابولیت‌های بالقوه سمی موجود در خون مادر، در طی دوره جنینی در رحم مادر می‌باشد. بنابراین غلظت بالای فنیل آلانین در خون مادر مبتلا به PKU منجر به سندروم فنیل کتونوریا مادری (MPKU) در جنین می‌شود که دارای علائم؛ وزن پایین هنگام تولد، CHD، نقایص مجاری گوارشی، میکروسفالی، نقص تکوین ذهنی متوسط تا شدید می‌باشد. درمان رژیم برای کنترل غلظت فنیل آلانین خون مادر می‌تواند مانع از این مشکلات بالینی شود. درمان موثر مادر قبل از شروع بارداری و مداوم مراقبت و درمان در حین بارداری موجب کاهش قابل توجهی در ریسک ابتلای نوزاد به سندروم MPKU خواهد شد. متأسفانه زنانی با PKU تشخیص داده نشده هم وجود دارند که بیماری بعد از باردار شدن آن‌ها شناسایی می‌شود. اینگونه زن‌ها معمولاً بعد از تولد یک فرزند غیرنرمال مورد توجه قرار می‌گیرند. بنابراین غربالگری مادر برای PKU بعد از یک تولد با ناهنجاری‌های ذکر شده یکی از راه‌های ممانعت از تولد یک نوزاد مبتلای دیگر خواهد بود (۳۰، ۳۱).

بیماری‌های خودایمنی و ایزوایمنی

بیماری همولیتیک Rh که با انتقال آنتی‌بادی‌های مادر از طریق جفت که علیه گلبول‌های قرمز جنینی فعال شده‌اند، حاصل

در بدن، بیماری مادرزادی قلبی و ناهنجاری ادراری مادرزادی منجر شود (۲۱، ۲۲).

دیابت مادری

ابتلا به دیابت تیپ ۱ و ۲ قبل از بارداری باعث افزایش دو تا سه برابری در ریسک نقایص نوزاد هنگام تولد می‌شود. بطور کلی دیابت مادر منجر به بیماری قلبی مادرزادی (CHD)، نقایص لوله عصبی، هیپوپلازی و آپلازی ستون مهره‌ها، هولوپروزنسفالی، آنومالی‌های کلیه و مجاری تناسلی، هیپوگلیسمی در نوزاد می‌شود. که از این بین نقایص قلبی مادرزادی و نقایص لوله‌ی عصبی شایع‌تر هستند. از سوی دیگر، خطر دیابت مادر در هنگام تکوین جنین شامل سقط، محدودیت رشد، تسریع رشد، چاقی، نقایص نورولوژیک متوسط، پلی‌هیدرامنیوز و نقایص هنگام تولد می‌باشد. در مطالعات بسیاری مشخص شده که دیابت تیپ ۱ و ۲ در مادر بعنوان یک فاکتور خطر شناخته شده برای نقایص کاردیوواسکولار، سیستم عصبی مرکزی و سیستم‌های ماهیچه‌ای اسکلتی در نوزادان می‌باشد. در یک مطالعه که در سال ۲۰۱۵ توسط Dart و همکاران انجام شد پیشنهاد دادند که دیابت ملیتوس در مادر در ۲۰ هفته اول بارداری با آنومالی‌های مادرزادی کلیه و مجاری ادراری در نوزادان متولد شده از این مادران همراه است. اثرات دیابت تیپ ۱ و ۲ بطور مجزا روی جنین هنوز بطور کامل مشخص نشده است. اما طی مطالعات صورت گرفته اکثر دیابت تیپ ۲ در مادر منجر به نقص در تکامل و مرگ و میر جنین یا نوزاد می‌شود. مکانیسمی که طی آن دیابت مادری منجر به نقایص در نوزاد می‌شود هنوز بطور واضح شناخته نشده اما مسلماً هایپرگلیسمی نقش مرکزی در ایجاد این نواقص دارد. طوریکه مادران مبتلا به دیابتی که سطوح نرمال گلیسمیک دارند خطر فرزند دارای نقایص هنگام تولد در آنها همانند جمعیت عمومی است. دیابت بارداری بیماری است که مادر در طی بارداری ممکن است به آن مبتلا شود و البته ابتلا به این بیماری در اواخر بارداری بیشتر محتمل است. این نوع دیابت نسبت به دیابت شیرین تیپ ۱ و ۲ کمتر خطرناک است. اما به هر حال افزایش قند خون به ویژه در سه ماهه اول بارداری می‌تواند منجر به نقایص تولد و سقط شود. با این حال، ابتلای مادر در اواخر بارداری به این نوع دیابت نیز منجر به ماکروسومیا (Macrosomia) در نوزاد متولد شده می‌شود. نوزادان دارای ماکروسومیا مشکلات سلامتی خاص خودشان را دارند (مثلاً آسیب به شانه‌ها در هنگام متولد شدن). احتمالاً چون انسولین اضافی در پانکراس این نوزادان ساخته شده است تازه متولدین ممکن است سطوح گلوکز خون خیلی پایینی در هنگام تولد داشته باشند و در ریسک بالاتری برای مشکلات تنفسی هستند. این نوزادان در دوره کودکی در ریسک چاقی و در بزرگسالی در ریسک دیابت تیپ ۲ قرار دارند. با توجه به خطرات مذکور، پایش و کنترل سطوح گلوکز خون در اوایل بارداری برای بهبود نتیجه بارداری در زنان مبتلا به دیابت و

شناخته می‌شود. بطور کلی، قرارگیری جنین در معرض داروهای ضد صرع مادر باعث افزایش ریسک به آنومالی‌های مادرزادی ماژور می‌شود. از اثرات تراتوژنیک شناخته شده‌ی داروهای ضد صرع میتوان سقط جنین، تاخیر رشد درون رحمی، مالفورماسیون‌های مادرزادی، تکوین معیوب بعد از تولد، مشکلات رفتاری را نام برد. و همینطور اینکه در مطالعات زیادی افزایش مرگ و میر در طی بارداری و خیلی زود پس از آن، در مادران مبتلا به صرع مشاهده شده است.

باید اشاره کرد که زنان باردار مبتلا به صرع که تنها با یک داروی ضد صرع در طی بارداری درمان می‌شوند ریسک دو تا سه برابری برای مالفورماسین‌های مادرزادی ماژور را دارند و اگر بیش از یک نوع دارو استفاده شود ریسک ابتدای جنین به مالفورماسیون‌های مادرزادی چندبرابر می‌شود. از بین AEDهای تراتوژن، ریسک برای کودکانی که در معرض داروی والپروئات بودند مشخصا بالاتر گزارش شده است، و به همین دلیل از مصرف این دارو در مادران باردار مبتلا به صرع جلوگیری می‌شود (۳۷-۳۸).

هایپر ترمی

دمای بالای ۳۹ درجه سانتی‌گراد در بین هفته‌های ۴-۱۴ بارداری در مادر موجب اثرات تراتوژنیک در جنین می‌شود. این اثرات شامل تاخیر رشد درون رحمی، نقایص CNS (عقب ماندگی ذهنی، میکروسفالی، میکروفتالمی، هیپوتونی، و NTD)، شکاف لب، شکاف کام و میکروگناتی می‌باشد (۴۸).

نتیجه گیری

با توجه به مطالعات بسیار صورت گرفته در مورد اثرات تراتوژنیک فاکتورهای محیطی متفاوت و بیماری و داروهای مصرف شونده توسط مادر روی جنین و رویان و اثبات این موضوع مهم، زنان باردار که در معرض عوامل محیطی خطرناک قرار دارند و زنانی که مبتلا به بیماری خاصی هستند باید قبل از اقدام به بارداری و در حین بارداری زیر نظر پزشک متخصص کنترل‌های لازم و یا تغییر درمان را جهت پیشگیری از تولد نوزادی با ناهنجاری‌های ساختاری و تکوینی به عمل آورند.

تشکر و قدردانی: محقق بر خود لازم می‌داند از تمامی

کسانی که در تهیه این مقاله همکاری کرده‌اند تقدیر و تشکر به عمل آورد.

تضاد منافع: بدینوسیله نویسنده تصریح می‌نماید که هیچ

گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

می‌شود و بعنوان یک علت از هیدروپس فتالیس برای بیش از ۷۰ سال شناخته شده است (۳۳ و ۳۲).

با انتقال از طریق جفت سایر آنتی‌بادی‌های مادری نیز ممکن است بیماری در جنین یا نوزاد ایجاد شود؛ از جمله: بیماری گراوس، ترومبوسیتوپنی پورپورای آدیوپاتیک، و اریتماتوز لوپوس سیستمیک. اگرچه قرارگیری در معرض این آنتی‌بادی‌های مادری در هنگام زایمان متوقف می‌شود اما ممکن است آسیب جدی به اندام یا بافت مربوطه در جنین رخ داده باشد. برای مثال، آنتی‌بادی‌های ضد Ro/La مادری می‌تواند منجر به انسداد قلبی پایدار در نوزاد شود، ترومبوسیتوپنی ایروایمی جنینی می‌تواند آنفراکتوس مغزی و پورنسفالی ایجاد کند، و آنتی‌بادی‌های گیرنده‌ی ضد استیل کولین مرتبط با میاستنی گراویس می‌تواند منجر به آرتروگریپوزیس در کودک شود (۳۶-۳۲).

اریتماتوز لوپوس سیستماتیک (SLE)

مادران مبتلا به SLE ریسک بالای زایمان زود هنگام دارند به گونه‌ای که در ۲۵٪ بارداری‌ها قبل از ۳۷ هفتگی، زایمان اتفاق می‌افتد. و همینطور ریسک بالای پره‌اکلامپسی، تاخیر رشد درون رحمی، تولد زودرس و سزارین در آنها وجود دارد. SLE مادری منجر به ترومبوسیتوپنی، هپاتواسپلنومگالی، انسداد کامل قلبی، فیبروالاستوز اندوکاردیال در جنین و نوزاد می‌شود. ارتباط ویژه‌ی بین SLE مادری و کوندرودیسپلازی پانکتاتا در نوزاد وجود دارد اما مکانیسم آن هنوز درک نشده است (۳۲).

بسیاری از این وقایع نامطلوب امید به زندگی و سلامتی کلی مادر و نوزاد را تحت تاثیر قرار می‌دهند. فنوتیپ و ویژگی‌های بالینی SLE بین بیماران باردار متغیر است. از لحاظ سابقه، اگر درگیری قبلی کلیوی وجود داشته باشد، حتی اگر خاموش باشد، بیماران به اجتناب از بارداری مشاوره می‌شوند. درک بهتر از وقوع پیامدهای نامطلوب بارداری در SLE برای اطلاع رسانی بیماران در مورد خطرات بالقوه آن ضروری است.

با وجود گزارش‌های متعدد، ما هنوز هم اطلاعات بسیار کمی در مورد مکانیسم بسیاری از این پیامدها داریم. فعالیت زمینه بیماری، التهاب، و دیگر ویژگی‌های ایمنی ممکن است بعضی از خطرهای بارداری در SLE را توضیح دهد (۳۷).

صرع

ابتلای مادر به صرع به خودی خود در جنین تراتوژنیک نیست اما چون این مادران باید تحت درمان با داروهای ضد صرع (AED) باشند و اکثر این داروها اثرات تراتوژنیک دارند صرع مادری بعنوان یک بیماری در مادر که در جنین اثرات تراتوژنیک ایجاد می‌کند

1. Shojaei fard M, Malekzadeh S, Shariati M. A Review of the Teratogenic Factors Effect on Embryo. *J Fasa Univ Med Sci*. 2017; 6 (4) :426-439.
2. Vahedian-Azimi A, Miller AC, Hajiesmaeili M, Kangasniemi M, Alhani F, Jelvehmoghaddam H, et al. Cardiac rehabilitation using the Family-Centered Empowerment Model versus home-based cardiac rehabilitation in patients with myocardial infarction: a randomised controlled trial. *Open heart*. 2016;3(1): e000349.
3. Wiesel A, Stolz G, Queisser-Wahrendorf A. Evidence for a teratogenic risk in the offspring of health personnel exposed to ionizing radiation?! *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2016;106(6):475-9.
4. Acs N, Bánhidly F, Puhó E, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2005;73(12):989-96.
5. Gilbert-Barness E. Teratogenic causes of malformations. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2010;40(2):99-114.
6. Otake M. Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. *International journal of radiation biology*. 1998; 74(2):159-71.
7. Levy HL, Ghavami M. Maternal phenylketonuria: a metabolic teratogen. *Teratology*. 1996;53(3):176-84.
8. Tavakol HS, Farzad K, Fariba M, Abdolkarim C, Hassan G, Seyed-Mostafa HZ, Akram R. Hepatoprotective effect of *Matricaria chamomilla*. L in paraquat induced rat liver injury. *Drug research*. 2015;65(02):61-4.
9. Czeizel AE, Rockenbauer M. Teratogenic study of doxycycline. *Obstetrics & Gynecology*. 1997;89(4):524-8.
10. Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology*. 1997;56(5):335-40.
11. Haroun H. Teratogenicity and Teratogenic Factors. *MOJ Anat & Physiol*. 2017;3(1):00082.
12. Behravan E, Rezaee MA. Genotoxicity, Teratogenicity and Mutagenicity of Sulfur Mustard Poisoning. *Basic and Clinical Toxicology of Mustard Compounds*: Springer; 2015. p. 317-47.
13. Kazy Z, Puhó E, Czeizel AE. Teratogenic potential of vaginal metronidazole treatment during pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2005;123(2):174-8.
14. Miller AC, Hajiesmaeili M, Kangasniemi M, Alhani F, Jelvehmoghaddam H, et al. Cardiac rehabilitation using the Family-Centered Empowerment Model versus home-based cardiac rehabilitation in patients with myocardial infarction: a randomised controlled trial. *Open heart*. 2016;3(1):e000349.
15. Cohlan SQ. Tetracycline staining of teeth. *Teratology*. 1977;15(1):127-9.
16. Sullivan F, McElhatton PR. A comparison of the teratogenic activity of the antiepileptic drugs carbamazepine, clonazepam, ethosuximide, phenobarbital, phenytoin, and primidone in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 1977;40(2):365-78.
17. Källén B. Use of Anticonvulsants during Pregnancy: Teratogenic Risks. 2016.
18. Ngu S-F, Ngan HY. Chemotherapy in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2016;33:86-101.
19. Cunningham TJ, Duester G. Mechanisms of retinoic acid signalling and its roles in organ and limb development. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2015;16(2):110-23.
20. Piersma AH, Hessel EV, Staal YC. Retinoic acid in developmental toxicology: teratogen, morphogen and biomarker. *Reproductive Toxicology*. 2017.
21. Knobloch J, Jungck D, Koch A. The Molecular Mechanisms of Thalidomide Teratogenicity and Implications for Modern Medicine. *Current Molecular Medicine*. 2017;17(2):108-17.
22. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2015;105(2):140-56.
23. Hajiesmaeili M, Amirsavadkouhi A, Jamaati H, Izadi M, Madani SJ, Hashemian SM, Miller AC. Effect of the Cardio First Angel™ device on CPR indices: a randomized controlled clinical trial. *Critical Care*. 2016;20(1): 147.
24. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, Sage SR, Conover B, Cook L, McElhatton PR, et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1996 ;174(3):823-8..
25. Bánhidly F, Lowry RB, Czeizel AE. Risk and benefit of drug use during pregnancy. *International journal of medical sciences*. 2005;2(3):100.
26. Correa A, Gilboa SM, Besser LM, Botto LD, Moore CA, Hobbs CA, et al. Diabetes mellitus and birth defects. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;199(3):237.e1-. e9.
27. Vinceti M, Malagoli C, Rothman KJ, Rodolfi R, Astolfi G, Calzolari E, et al. Risk of birth defects associated with maternal pregestational diabetes. *European journal of epidemiology*. 2014;29(6):411-8.
28. Dart AB, Ruth CA, Sellers EA, Au W, Dean HJ. Maternal diabetes mellitus and congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in the child. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;65(5):684-91.
29. Ornoy A, Wolf A, Ratzon N, Greenbaum C, Dulitzky M. Neurodevelopmental outcome at early

- school age of children born to mothers with gestational diabetes. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 1999;81(1):F10-F4.
30. Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(2):374-82.
31. Waisbren S, Rohr F, Anastasoie V, Brown M, Harris D, Ozonoff A, et al. Maternal phenylketonuria: long-term outcomes in offspring and post-pregnancy maternal characteristics. *JIMD Reports*, Volume 21: Springer; 2014. p. 23-33.
32. Petri M, Kim MY, Kalunian KC, Grossman J, Hahn BH, Sammaritano LR, Lockshin M, Merrill JT, Belmont HM, Askanase AD, McCune WJ. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(24):2550-8.
33. Arkema EV, Palmsten K, Sjöwall C, Svenungsson E, Salmon JE, Simard JF. What to Expect When Expecting With Systemic Lupus Erythematosus (SLE): A Population-Based Study of Maternal and Fetal Outcomes in SLE and Pre-SLE. *Arthritis care & research*. 2016;68(7):988-94.
34. A Wilkins-Haug L. Teratogen update: toluene. *Teratology*. 1997;55(2):145..
35. Bailey B. Are there teratogenic risks associated with antidotes used in the acute management of poisoned pregnant women?. *Birth defects research part A: clinical and molecular teratology*. 2003; 67(2):133-40.
36. Diav-Citrin O, Koren G. Human Teratogens: A critical evaluation. Nausea and vomiting of pregnancy: State of the art. 2000.
37. Rakheja D, Read CP, Hull D, Boriack RL, Timmons CF. A severely affected female infant with X-linked dominant chondrodysplasia punctata: a case report and a brief review of the literature. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2007;10(2):142-8.
38. Pedley TA. The epilepsies. *Cecil textbook of medicine 21st ed Philadelphia, Pa: Saunders*. 2000:2151-63.
39. Nasab AF, Abrishami BS, Ghavami B. Comparison of Neurological Soft Signs between Psychotic and Non Psychotic Patients. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2017;11(6):VC09.
40. Michels TC, Tiu AY. Second trimester pregnancy loss. *American Family Physician*. 2007; 76(9):1341-6.
41. Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reproductive toxicology*. 2002;16(1):9-17. .
42. Običan S, Scialli AR. Teratogenic exposures. In *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics 2011 Aug 15 (Vol. 157, No. 3, pp. 150-169)*. Hoboken: Wiley Subscription Services, Inc., A Wiley Company.
43. Hyoun SC, Običan SG, Scialli AR. Teratogen update: methotrexate. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2012;94(4): 187-207.
45. Cassina M, Dilaghi A, Di Gianantonio E, Cesari E, De Santis M, Mannaioni G, et al. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reproductive toxicology*. 2013;39:50-7.
46. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, Mccorry D, Bagary M, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2015;386(10006):1845-52.
47. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *The Lancet Neurology*. 2012;11(9):803-13.
48. Edwards M. The effects of hyperthermia on pregnancy and prenatal development. *Experimental embryology and teratology*. 1973;1:90-133.