



# غربالگری ناهنجاری های جنین و داروهای تراتوژن

مدرس: زهره میرکازهی ریگی

عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی ايرانشهر

❖ بیش از یک چهارم از تمام بستری های بیمارستانی اطفال ناشی از اختلالات ژنتیکی است

❖ قریب ۵۰ درصد از سقط های سه ماهه اول و ۷-۵ درصد از کل موارد مرده زایی و مرگ نوزادان ناشی از حالات آنپلوئیدی است

---

❖ فطر شیوع ترینومی خصوصاً بعد از ۳۵ سالگی مادر سریعاً افزایش می یابد

❖ زنان دارای حاملگی دوقلویی دی زیگوتی که در موقع زایمان حداقل ۳۱ ساله هستند اگر جنین ها دوقلو باشند آمار نشان می دهد که فطر ابتلا یک و هردو جنین به سندرم داون بیشتر از مواردی است که فقط یک جنین وجود دارد

❖ فطر ابتلای جنین به سندرم داون در حاملگی دوقلویی دی زیگوتی در ۳۱ سالگی حدود یک به ۹۰ است

❖ اکثر موارد نقایص لوله عصبی (NTD)، سندرم داون و سایر اختلالات جنینی در خانواده هایی روی می دهند که هیچگونه سابقه قبلی از نقایص مادرزادی ندارند.

❖ ~~نقایص لوله عصبی دومین اختلال وفیم جنینی در ایالات متحده هستند~~

❖ آلفا فیتوپروتئین (AFP) گلیکوپروتئینی است که در ابتدای حاملگی توسط کیسه زرده جنین و سپس دستگاه گوارش و کبد جنین ساخته می شود و نهایتاً وارد ادرار جنین و مایع آمنیون می شود

❖ AFP پروتئین اصلی سرم در رویان و جنین محسوب می شود به طوری که غلظت آن مشخصاً تا هفته ۱۳ حاملگی به طور مداوم در سرم جنین و مایع آمنیون افزایش می یابد و بعد از هفته ۱۳ حاملگی مقدار آن به سرعت کاهش می یابد.

# AFP

- ❖ **AFP** از طریق انتشار از پرده های جفتی وارد گردش خون مادری می شود و اگر چه بیشترین حساسیت این تست غربالگری در هفته های ۱۸-۱۶ است ولی اغلب سنجش آن بین هفته های ۱۵ تا ۲۲ انجام می شود
- ❖ سن، وزن، نژاد، دیابتی بودن فرد و نیز سن حاملگی همگی بر روی نتیجه تست تاثیر دارند
- ❖ افزایش ثابت شده مقدار **AFP** ۲-۲/۵ درصد نشانه افزایش خطر ابتلا به نقایص لوله عصبی (**NTD**) است
- ❖ ارزیابی نادرست سن حاملگی مسوول اکثریت موارد نتایج غیرطبیعی تست است. در برخی موارد تکرار تست **AFP** می تواند مفید باشد
- ❖ اکثریت موارد افزایش یافته و غیرطبیعی **AFP** در سرم دارای جنین مبتلا به نقص لوله عصبی نیستند

## عوامل افزایش دهنده مقادیر AFP

❖ امفالوسل یا گاستروشیزی

---

❖ انسدادهای ادراری

❖ ناهنجاری های کلیوی مثل کلیه پلی کیستیک یا فقدان کلیه ها

❖ وزن کم هنگام تولد

❖ کوریوآنژیوم بیفتی

❖ اکستروفی کلوآک

❖ نقایص پوستی مادرزادی

❖ استئوژنز ایمپرکتا و نفروز مادرزادی

## عوامل کاهش دهنده مقدار AFP

❖ تریزومی کروموزومی (سندرم داون)

---

❖ بیماری تروفوبلاستیک حاملگی

❖ مرگ جنین

❖ وزن بالای مادر

❖ تفمین سن حاملگی در حد بیشتر از میزان واقعی

زمانی که مقدار AFP بالا گزارش شود باید ارزیابی سونوگرافیکی جنین انجام شود

❖ پنج ناهنجاری جمجمه ایی که با سونوگرافی مخصوصا در سه ماهه دوم قابل تشخیص هستند عبارتند از:

(۱) شکاف فرونتال (نشانه لیمو)

(۲) بزرگی بطن ها در حد بیشتر از ۱۰ mm

(۳) انسداد سیسترناماکنا

(۴) کوچک بودن قطر بای پریتال

(۵) منحنی طویل تر از حد طبیعی (نشانه Banana)

❖ اگر هیچ نقص نفاعی یا جمجمه ای قابل مشاهده نباشد میزان خطر نقص لوله عصبی تا ۹۵ درصد کاهش می یابد

❖ اگر ابتلای جنین به نقایص لوله عصبی (NTD) مطرح باشد و یا اگر علی رغم بالا بودن AFP سرم مادر در سونو قادر به تشخیص نباشیم میزان AFP مایع آمنیوتیک اندازه گیری می شود.

❖ اگر مقدار **AFP** مایع آمنیون افزایش داشته باشد باید وجود یا فقدان کولین استراز مایع آمنیوتیک را بررسی کرد

❖ آنزیم افیر نشان می دهد که آیا نقص باز عصبی دیگری وجود دارد یا خیر

❖ افزایش **AFP** مایع آمنیوتیک بدون افزایش کولین استراز نشانه سایر علل یا با آلوده شدن خون جنین است

---

❖ در مواردی که مقادیر **AFP** سرم مادر واضحا خارج از ناحیه قابل تشخیص باشد و نتیجه بررسی سونوگرافی هدرمند طبیعی باشد انجام آمنیوسنتز برای تعیین کاریوتیپ جنین قابل اجرا می باشد

❖ عده ای فقط زمانی تعیین کاریوتایپ جنین را توصیه می کنند که مقدار **AFP** هم در سرم مادر و هم در مایع آمنیوتیک افزایش پیدا کرده باشد

❖ غربالگری سرم مادر از نظر **AFP** دارای حساسیت تقریبی ۹۰ درصد است اگر چه ارزش پیشگویی مثبت این روش فقط ۲-۶ درصد است

❖ حتی اگر هیچ افتلال جنینی آشکاری وجود نداشته باشد افزایش غیر قابل توجه مقدار سرمی **AFP** ممکن است پیامد ضعیف حاملگی را پیش بینی کند

❖ در حاملگی های با افزایش AFP افزایش خطر وزن کم هنگام تولد، اولیگوهایدرآمیوس، دکولمان  
بفت و مرگ جنین وجود دارد

---

❖ ارتباط قابل توجهی بین ازدیاد مقادیر سرمی AFP در سه ماهه دوم با پارگی زودرس پره ترم  
پرده ها، تولد پره ترم نوزادان دارای وزن کم موقع تولد وجود دارد

❖ اگر حاملگی زنان دارای جنین با نقایص لوله عصبی پیدا کند بررسی سریال سونوگرافی انجام می  
شود و در اینجا عموماً رضایت بخش ترین حالت زایمان در موقع ترم است

❖ از نظر تئوری احتمالاً در زایمان سزارین از ترومای مکانیکی و عفونت نفع جلوگیری می شود

❖ ۱۰ درصد نوزادان مبتلا به سندرم داون از زنانی متولد می شوند که سن آن ها کمتر از ۳۵ سال است بنابراین اکثریت موارد سندرم داون در خانواده هایی بروز می کند که فاقد هرگونه سابقه قبلی از سندرم داون و یا هر نوع آنپلوئیدی هستند

❖ میزان خطر مرتبط با سن مادر هنوز قوی ترین عامل پیشگویی کننده آنپلوئیدی جنینی است لذا در زنانی که میزان خطر مناسبه شده سندرم داون از محدوده از پیش تعیین شده بیشتر است انجام آمنیوسنتز برای تشخیص قطعی توصیه می شود

❖ سایر مارکرهاي پندگانه مانند افزایش گنادوتروپین کوریونی و کاهش استریول غیرکونژوگه در همراهی با سندرم داون می باشد

❖ تست های غربالگری پندگانه قریب ۶۰ درصد از حاملگی های دارای جنین مبتلا به سندرم داون را در مادران زیر ۳۵ سال را تشخیص میدهد و در مادران بالای ۳۵ سال می تواند ۷۵ درصد موارد سندرم داون و تعدادی از موارد آنپلوئیدی را نشان دهد

❖ تست غربالگری چنگانه دارای موارد مثبت کاذب بالایی است و فقط ۶ درصد از تمام نمونه های مثبت غربالگری با جنین مبتلا همراه هستند

❖ نتیجه منفی تست های غربالگری نشانه فقدان افزایش فطر است و به معنی طبیعی بودن جنین تلقی نمی شود

❖ در غربالگری های سه ماهه اول ترکیبی از ارزیابی های سونوگرافیکی و سنجش مواد قابل بررسی در سرم مادر می باشد

❖ به نظر می رسد که تشفیص مواد در این سن حاملگی شامل **HCG** آزاد و پروتئین **A** پلاسمایی مرتبط با حاملگی (**PAPP-A**) است. مقادیر **Inhibin** و **AFP** شباهت بسیاری در حاملگی های مبتلا و غیر مبتلا دارند و لذا اعتبار استفاده از این مقادیر را در سه ماهه اول بی ارزش کرده است چرا که **HCG** آزاد تا هفته ۱۲ حاملگی در جنین مبتلا به سندرم داون افزایش قابل توجهی پیدا نمی کند

❖ در حال حاضر هیچگونه تست غربالگری در دسترس نیست که بتواند با دقت ۱۰۰ درصد جنین های آنپلوئیدی را در زنان بالای ۳۵ سال نشان دهد

❖ استریول توتال ادراری مادر و انواع مفتلفی از HCG تجزیه شده داراری بیشترین توانایی برای غربالگری سندرم داون است

❖ آنپلوئیدی جنینی فقط با ارزیابی کاریوتایپ جنین قابل تشخیص است

❖ اختلالات یا دیسمورفیسم جزئی معمولا به تنهایی و به طور چشمگیر بر پروگنوز جنین تاثیر نمی گذارند ولی بسیار با اهمیت هستند چراگاهی با آنپلوئیدی جنینی همراه هستند

❖ مثلا یافته های سونوگرافیکی همچون ضمیم شدگی پس گردن، هیدرونفروز خفیف، روده اکوژن، کوتاهی مفتصر استفوان های دراز و کیست های شبکه کوروئید در زنان پرفطر می توانند از نظر تشخیصی موهم باشند

❖ هیگروم کیستیک در ۱۰ درصد موارد 45X و نیز تریزومی های 21,18, 13 و XXY دیده می شوند

❖ انسداد فروبی مثانه در تریزومی 13 و 18 و آترزی دوازده در تریزومی 21 شایعتر است

❖ بهترین عامل اختراق دهنده حاملگی های مبتلا و غیر مبتلا در سه ماهه اول ضمیم شدگی چین پس گردنی (Nuchal fold) است و به صورت یک لوسنسی در پشت گردن جنین در صفحه ساریتال میانی قابل مشاهده می باشد

❖ مطالعات نشان می دهد که کیست های مېژای شبکه کوروئید در زنان بالای ۳۲ سال با میزان قابل توجهی از خطر همراهی تریزومی ۱۸ همراه هستند به طوری که کاریوتیپ جنینی توصیه می شود

❖ معمولا آمنیوسنتز برای تشفیص های ژنتیکی بین هفته های ۱۵ و ۲۰ انجام می شود

❖ عوارض جنینی آمنوسنتز شایع نیستند و شامل لکه بینی واژینال موقتی و یا نشت مایع آمنیون و کوریوآمنیونیت هستند

❖ در آمنیوسنتز ناتوانی در کشت سلولی به ندرت روی میدهد البته اگر جنین غیرطبیعی باشد احتمال ناتوانی در کشت سلولی بیشتر می شود

❖ گاهی آمنیوسنتز زودرس (هفته ۱۱-۱۲) انجام می شود که با شیوع بیشتری سبب از دست رفتن محصولات حاملگی می شود

❖ آمنیوسنتز زودرس با موارد بسیار بیشتری از دفورمیتی های وضعیتی پا همراه است. همچنین احتمال ناتوانی در کشت سلولی بعد از آمنیوسنتز زودرس بسیار بیشتر است

❖ اغلب بیوپسی از پرزهای کوریونی (CVS) در هفته های ۱۰-۱۳ انجام شده و اندیکاسیون های انجام CVS همان اندیکاسیون های آمنیوسنتز هستند با این مزیت که نتایج حاصله در مراحل ابتدایی تر حاملگی به دست می آیند

❖ CVS را می توان از طریق ترانس سرویکال، ترانس ابدومینال و یا ترانس واژینال انجام داد. اگر اختلال جنینی با اولیگوئید، آمنیوس شدید همراه باشد، روش ترانس ابدومینال ارجح است

❖ عوارض CVS مشابه آمنیوسنتز است. کنترا اندیکاسیون انجام CVS عبارتند از:

۱- فونریزی یا لکه بینی واژینال

۲- پرفش شدید رحم به طرف قدام یا خلف

۳- وضعیت بدنی بیمار که مانع از دسترسی آسان به رحم و یا مشاهده آشکار محتویات آن با سونوگرافی شود

۴- عفونت فعال

❖ مطالعات نشان می دهد که در روشش ترانس سرویکال فطر از دست دادن جنین در مقایسه با ترانس ابدومینال یا آمنیوسنتز متداول بیشتر و در حد ۳/۷ درصد است

---

❖ همچنین شیوع هیپوژنز دهانی- فکی- اندامی فقط زمانی افزایش می یابد که CVS قبل از هفته ۹ انجام شده باشد و CVS ترانس ابدومینال انجام شده بعد از هفته ۹ به اندازه آمنیوسنتز در سه ماهه دوم بی فطر باشد

## نمونه گیری از خون بندناف (pubs)

❖ روس مرسوم برای اندیکاسیون های جنینی

❖ اندکاسیون های آن: ارزیابی اختلالات جنینی، محدودیت رشد شدید، عفونت مادرزادی، ترومبوسیتوپنی، هیدروپس، سندرم ترانسفوزیون قل به قل و بیماری ژنتیکی خاص

❖ در این روش از ورید نافی تحت هدایت سونوگرافی فونگیزی انجام می شود این روش اساسا برای ارزیابی و درمان آلوایمونیزاسیون اثلت شده گلبول قرمز و یا پلاکت و برای تجزیه و تحلیل کاریوتیپ خون جنین در طی ۲۴-۴۸ ساعت قابل انجام است

❖ عوارض کوردوسنتز: فونریزی از عروق بندناف- همتوم- فونریزی جنینی- مادری- برادیکاردی جنینی که اکثر این عوارض موقتی بوده . با بهبود کامل جنین همراه هستند اگر چه گاهی مرگ جنین را به دنبال دارند

## نمونه گیری از فون بندناف (pubs)

❖ شناسایی ژن های مسئول تعدادی از بیماری های وراثتی صورت گرفته و این روش خصوصا برای تشخيص اختلالات

تک ژنی نظیر سیستیک فیبروزیس یا آنمی داسی شکل، شناسایی جنسیت در بیماری های وابسته به جنسیت در

بیماری های وابسته به X و نیز شناسایی آنپلوئیدی مرتبط با سن بالای مادر به کار می رود

❖ متأسفانه هیچگونه درمان پیش از تولد برای اکثر ناهنجاری های مادرزادی وجود ندارد

## تراتوژن ها

❖ نقص موقع تولد (Birth defect) نوع انحراف شدید از مورفولوژی یا عملکرد طبیعی است که منشأ مادرزادی دارد

❖ اکثر ناهنجاری های مادرزادی ناشی از عوامل غیر وراثتی هستند

❖ تراتوژن عاملی است که با اثر در دوره تکامل رویانی یا جنینی سبب تغییر دائمی یک شکل یا عملکرد می شود و سبب ناهنجاری ساختمانی است

❖ هادژن: عاملی که با بلوغ و عملکرد طبیعی یک عضو تداخل می کند

❖ تروفوژن: عاملی که سبب تغییر رشد می شود

❖ هادژن و تروفوژن اغلب روندهایی که بعد از ارگانوژنز و حتی بعد از تولد روی می دهند تحت تاثیر قرار می دهند

## ترا توژن ها

❖ فنوکپی: در واقع نقایص مشابهی هستند که اتیولوژی های متفاوتی دارند

❖ به طور کلی عامل ترا توژن باید به اندازه کافی از جفت عبور کند به طوری که انتقال جفتی این عامل به مواردی همچون متابولیسم مادر، اتصال به پروتئین و ذخیره شدن، اندازه مولکولی، بار الکتریکی و قابلیت حل شدن در چربی و آنزیم های مرتبط مثل سیتوکروم p450 بستگی دارد.

❖ به نقایص عمده ایی که در ۸ هفته اول حاملگی روی می دهد امبریوپاتی و به نقایصی که بعد از ۸ هفته اول روی میدهند فتوپاتی گفته می شود

❖ در دوران پیش از لانه گزینی هر عاملی که سبب آسیب به تعداد زیادی از سلول های رویانی شود اغلب سبب مرگ آن می شود.

❖ دوره رویانی بهرانی ترین دوره از نظر ناهنجاری های ساختمانی است زیرا ارگانوژنز در این دوره صورت می گیرد

## عوامل افزایش دهنده مقادیر AFP

❖ نقایص لوله عصبی

❖ کیست های پیلوئیدال

---

❖ انسداد مری و یا روده

❖ هیپاتوم و تراتوم مادر

❖ تفمین سن حاملگی در حد کمتر از میزان واقعی

❖ کاهش وزن مادر

❖ هیگروم کیستیک

❖ تراتوم ساکروکوکسی ژیتال

## تراژن ها

❖ هر عاملی که بتواند بین هفته های ۲۰ و ۲۵ حجم مایع آمنیون را کاهش دهد ممکن است سبب هیپوپلازی ریوی شود

## طبقه بندی FDA برای گروه بندی داروها و مواد دارویی تراژن

❖ گروه A: در مطالعات کنترل شده انسانی هیچگونه فطری برای چنین نداشته نظیر مولتی ویتامین ها یا ویتامین های ویریدی (البته مکالم ویتامین ها جزو این دسته نیستند)

❖ گروه B: در مطالعات انجام شده حیوانی فطری برای چنین نداشته است ولی مطالعه ای بر روی انسان ها صورت نگرفته است مثل پنی سیلین ها

❖ گروه C: در این گروه یا مطالعه کافی صورت نگرفته (چه در انسان ها و چه در حیوانات) و یا اینکه با وجود مشاهده آثار نامطلوب جنینی در مطالعات صورت گرفته در حیوانات اطلاعاتی در مورد مصرف انسان ها در دست نیست. اکثر داروهای پرمصرف در حاملگی در این گروه جای دارند

❖ گروه D: شواهدی از فطر جنینی وجود دارد اگر چه گاهی منافع دارو بیشتر از مضرات آن هاست مثل کاربامازپین و فنی توئین

❖ گروه X: فطرات جنینی کاملاً به اثبات رسیده است مثل ایزوتره تینوئین که به طور واضح سبب ناهنجاری های متعدد CNS، صورت و قلبی- عروقی می شود

- احتمالا تراتوژن ها با مفل کردن روندهای پاتولوژیکی اختصاصی عمل کرده و سبب مرگ سلولی، تغییر رشد بافتی، تمایز سلول غیرطبیعی و یا اختلال در روند طبیعی تکامل می شوند.
- در مکانیسم اثبات شده تراتوژن، اختلال متابولیسم اسید فولیک و تولید واسطه های اکسیداتیوی هستند
- به نظر می رسد که نقایص لوله عصبی، نقایص قلبی، لب شکری، و شکاف کام ثانوی به اختلال در مسیرهای متابولیکی اسیدفولیک باشد ولی هیدانتوئین، کاربامازپین، از طریق واسطه های اکسیداتیوی عمل می کنند.
- احتمالا ارث و عوامل اجتماعی- اقتصادی پیدایش ناهنجاری های مادرزادی را در فرزندان مبتلا به صرع تحت تاثیر قرار می دهند، به طوری که در زنان صرعی درمان نشده نیز فطر ناهنجاری های جنینی افزایش می یابد

- شاید تماس پدر با داروها و یا تاثیرات محیطی بتوانند فطر عوارض نامطلوب جنینی را افزایش دهد
- چون روند بلوغ و تبدیل سلول های ژرمینال به اسپرماتوگونی فونکسیون ۶۴ روز طول می کشد لذا تماس با دارو در هر زمانی در خلال هر ماه قبل از لقاح می تواند سبب بروز جهش شود
- تماس شغلی پدر با جیوه، سرب، هلال ها، آفت کش ها، گازهای بیهوشی یا هیدروکربن ها سبب از دست رفتن زود هنگام محصولات حاملگی می شود
- در فرزندان حاصل از مردان شاغل در صرغه های هنری یا صنایع بافتنی، فطر مرده زایی، زایمان پره ترم ۴ و محدودیت رشد جنینی افزایش می یابد
- در تمامی زنان احتمال داشتن نوزادی با یک ناهنجاری مادرزادی حدود ۳ درصد است و اگر چه تماس با یک تراتوژن قطعی ممکن است این فطر را افزایش دهد ولی این فطر اغلب فقط ۱-۲ درصد افزایش یافته و یا حداکثر ۲-۳ برابر می شود

# الکل

- یکی از قوی ترین تراتورژن ها است
- آستانه بی فطری مصرف الکل در حاملگی هنوز مطرح نشده است
- سندرم جنین الکلی قبل از تولد قابل تشخیص نیست ولی این سندرم یکی از شایعترین علل قابل شناسایی عقب ماندگی ذهنی در آمریکا است
- نوزاد مبتلا در سالهای اول عمر دچار بیش فعالی و تحریک پذیری مداوم شده و سپس تاخیر در نمو، کمبود رشد، درجات متفاوتی از عقب ماندگی ذهنی و نقایص صورتی، قلبی و مفصلی می شود
- در اینها کوتاه شدگی فیسورهای پلکی، چیم های اپی کانتال، پهن شدگی قسمت میانی صورت، فیلتروم هیپوپلاستیک و نیز کوتاهی قد و لاغر بودن دیده می شود

# الکل

- مصرف الکل در دوران حاملگی خطر عوارضی چون خونریزی داخل بطنی (IVH)، تفریب ماده سفید مغزی را در نوزادان پره ترم بدنبال داشته است که نوشیدن اخراطی الکل سبب افزایش خطر مرده زایی می شود

---

- کرایتریای تشفیعی سندرم الکل جنینی :

- ۱- فصوصیات دیس مورفیک

- ۲- کوچک بودن شیارهای پلکی

- ۳- صاف بودن فیلتر و ۴

- ۴- اختلالات رشدی در دوره پری ناتال یا بعد از آن

- ۵- اختلالات سیستم عصبی مرکزی

- سافتمانی: اندازه سر کمتر از صدک دهم (اختلال واضح مغزی در رادیوگرافی)

- نورولوژیکی

- فونکسیونل: نقایص عمومی هوشی یا قوای شناختی

## ناهنجاری های مادرزادی مرتبط با الکل

- ۱- قلبی: نقص دیواره دهلیزی یا بطنی، عروق بزرگ نابجا و نقایص مفروطی تنه ای قلب
- ۲- اسکلتی: سینوستوز رادیوس و اولنا، نقایص همراه با تکه تکه شدن مهره ها، پسبندگی های مفصلی و اسکولیوز
- ۳- کلیوی: کلیه های آپلاستیک یا هیپوپلاستیک، کلیه های دیس پلاستیک، کلیه نعل اسبی و غالب دوتایی
- ۴- چشم ها: استرابیسم، پتوز، اختلالات عروقی شبکیه و هیپوپلازی عصب اپتیک
- ۵- گوش ها: کاهش حسی-عصبی یا هدایتی گوش ها
- ۶- نفیف: ناخن های هیپوپلاستیک، کلینوداکتیلی، قفسه سینه تورفته یا برآمده، کامپتوداکتیلی، شیارهای کف دستی شبه چوب هاکی و خطوط شبه ریل قطار در گوش ها

## ضد تشنج ها

- فطر شکاف های دهانی- صورتی و بیماری های قلبی مادرزادی بیشتر است به طوری که میزان شیوع شکاف های دهانی- صورتی حدود ۱۰ برابر بیشتر از جمعیت عادی است
- اختلالات ماژور مرتبط با ضد تشنج ها شامل نقایص قلبی- مادرزادی، شکاف های دهانی- صورتی، نقایص لوله عصبی و میکروسفالی و اختلالات مینور اینها شامل عقب ماندگی ذهنی، هیپرتلوریسم، شیارهای کف دستی و هیپوپلازی انگشتان هستند
- سندرم هیدانتوئین جنینی: اختلالات مجمله ای- صورتی (لب شکری و شکاف کام)، پهن بودن پل بینی، هیپرتلوریسم، چین های اپی کانتال، نقایص اندامی، هیپوپلازی بندهای دیستال انگشتان و نافن ها، کمبود رشد و عقب ماندگی ذهنی
- سندرم کاربامازپین: تمامی موارد سندرم هیدانتوئینی است که جز اینکه به جای پل بینی پهن، کوتاه دیده می شود
- جنین هایی که در سه ماهه اول در معرض والپروئیک اسید بوده اند خطر اسپینا بیفیدا، ۲-۱ درصد بوده است. اسید والپروئیک با چند مشفصه مینور صورت همراه است

## مشتقات وارخارینی

- یک ششم حاملگی هایی که تماس با وارخارین داشته اند منجر به تولد نوزاد غیر طبیعی می شوند و نیز در یک ششم موارد سقط یا مرده زایی بروز می کند
- خصوصا اگر تماس با وارخارین در هفته های ۹-۶ روی دهد خطر آمبریوپاتی افزایش می یابد
- این آمبریوپاتی به صورت هیپوپلاستیک بودن بینی، در رفتگی های اپی فیزیال مهره ای و خمور است
- در طی سه ماهه دوم و سوم، نقایص مرتبط با وارخارین احتمالا ناشی از فونریزی هستند

## مهارکننده های آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)

- شایعترین دارو در این دسته که با آسیب جنینی همراه است انالاپریل است
- در تماس با این داروها در سه ماهه اول هیپگونه اختلال ساختمانی به اثبات نرسیده اگر چه در حیوانات سبب مرده زایی شده است
- در شایعترین حالت، تأخیر رشد رحمی و اولیگوهایدرآمنیوس روی داده و سپس هیپوتانسیون نوزادی و آنوری شدید و طولانی مدت نوزادی بروز خواهد کرد
- در شدیدترین حالت دیس ژنزی لوله های کلیوی و بنابراین اولیگوهایدرآمنیوس و هیپوپلازی ریه، هیپلازی استفوان های غشایی چمچمه یا هیپوکالواریا، محدودیت رشد جنینی، کوتاه شدگی نسبی اندام ها و مرگ هوالی زایمان می شوند

## رتینوئیدها

- دو شکل از ویتامین A در طبیعت وجود دارد. بتاکاروتن پیش ساز ویتامین A است. بتاکاروتن در میوه ها و سبزی ها یافت می شود و هرگز نشان داده نشده که این ماده بتواند سبب ناهنجاری های مادرزادی شود
- رتینول نوع پیش ساخته ویتامین A است. بسیاری از غذاها حاوی ویتامین A هستند ولی کبد حیوانات بیشترین مقدار ویتامین A را دارا است
- عاقلانه است که از مصرف بیشتر از میزان پیشنهادی یعنی بیشتر از ۵ هزار واحد در روز جلوگیری شود
- از طرفی مشاهده کردند که تماس موضعی انسان با کرم های زیبایی حاوی رتینول یا استریتینول با دوز ۳۰ هزار واحد در روز تاثیری بر میزان پلاسمایی رتینول یا استرهای رتینیل یا اسیدهای رتینوئیک نداشته است
- ایزوتره تینوئین در سه ماهه اول سبب سقط جنین و اختلالات مادرزادی می شود
- بروز ناهنجاری های در زنانی که پیش از لقاح ایزوتره تینوئین را قطع می کنند افزایش نمی یابد مشخصا این دارو سبب درگیری جمجمه ، صورت، قلب، CNS و تیموس می شود

## رتینوئیدها

- اختلال مجسمه ای - صورتی قوی ترین ارتباط را با ایزوتره تینوئین داشته و از طرفی کوچکی یا فقدان دو طرفه و غیر متقارن لاله گوش (بطور شایع همراه با آژنزی یا تنگی مبرای گوش خارجی) دیده می شود
- شایعترین نقص CNS هیدروسفالی است
- آپلازی یا هیپوپلازی تیموس ممکن است دیده شود
- حتی مادران بارداری که کمتر از یک هفته از این دارو استفاده کرده بودند لذا از نظر مدت زمانی تماس و دوز دارویی معصومه بی خطری وجود ندارد
- بکساروتن یکی از زیر گروه هایی رتینوئیدهاست که برای درمان لنفوم سلول T به کار می رود
- در حیوانات سبب اختلالات چشم، گوش، شکاف کام و استخوانی شدن ناکامل می شود
- به بیمار مذکری که این دارو را مصرف می کنند و همسرش قصد حاملگی دارد توصیه می شود در دوره مصرف دارو و حتی تا یک ماه بعد از قطع کردن دارو موقع مقاربت از کاندوم استفاده کنند

## هورمون ها

- بین هفته های ۹ و ۱۴ بیضه ها آندروژن ترشح کرده و فنوتیپ مذکر در ناحیه ژنیتال روی می دهد
- تماس با هورمون های جنسی آندروژن قبل از تکمیل هفته هفتم عموماً هیچ اثری بر روی ساختمان های خارجی ندارد
- تماس با آندروژن در مراحل اولیه شامل هیپرپلازی مادرزادی آدرنال است
- آندروژن ها در حاملگی سبب ویریلیزاسیون شدید و غیرقابل برگشت اختلال عملکرد کبدی، اختلالات رفتاری و میل جنسی می شوند
- همچنین تماس جنین مونث با آندروژن ها سبب درجات متفاوتی از ویریلیزاسیون نظیر چسبندگی های لایو اسکروتال می شود
- مصرف دانازول در حاملگی سبب مبهم شدن دستگاه ژنیتال خارجی می شود
- مصرف مِدروکسی پروژسترون استات سبب ویریلیزاسیون جنین مونث و افزایش اندکی در نقایص قلبی می شود

## هورمون ها

- اکثر مواد استروژنی تاثیری بر روی جنین ندارند اگر چه دی استیل بسترول (**DES**) کارسینوژن و تراتوژن است به طوری که اگر قبل هفته ۱۸ مصرف شود بر نمو طبیعی ساقتمان های تولیدمثلی هر دو جنس مونث و مذکر تاثیر می گذارند
- بارزترین بدخیمی مرتبط با **DES** آدنوکارسینوم سلول روشن سرویکس ویا واژن است
- مردانی که در تماس با **DES** قرار گرفته اند عملکرد جنسی و باروری طبیعی دارند اگر چه فطر کیست های اپیدیدیمی، کوپکی آلت تناسلی، کریپپ ارکیدیسیم و هیپوپلازی بیفنه اغزایش می یابد

## داروهای ضد بدخیمی

- سیکلوفسفامید بطور شایع سبب فقدان یا هیپوپلازی بندهای انگشتان دست ها و پاها می شود
- سایر نقایص مرتبط با این دارو شامل شکاف کام، شریان کرونری منفرد، مقعد سوراخ نشده، محدودیت رشد جنینی، میکروسفالی
- حتی امکان باید از داروهای آلکلیله کننده در اوایل حاملگی پرهیز کرد اگر چه این داروها در سه ماهه دوم و سوم قابل مصرف هستند
- سیکلوفسفامید تاثیر شدیدی بر روی نمو بافت های جنینی دارد
- متوترکسات / آمینوپترین سبب محدودیت رشد، ناتوانی در استفوانی شدن استفوان های غشایی جمجمه، کرائیوسینوستوز، لبه های سوپرااریتال هیپوپلاستیک، گوش های کوچک، کوچک بودن فک تحتانی و اختلال شدید اندامی می شود

## داروهای ضد میکروبی و ویروسی

- تتراسایکلین ها نظیر داکسی سیکلین و مینوسیکلین ها ممکن است سبب تغییر رنگ دندان های شیری به زرد- قهوه ای شوند و یا در استفوان های دراز چنین رسوب کنند
- تتراسایکلین در زنان حامله با ایجاد نارسایی کلیه سبب ایجاد کبد چرب نیز می شود
- آمینوگلیکوزوئیدها از جمله استرپتومایسین سبب کوری عصب هشتم می شود
- سولفونامیدها بر سر جایگاه های اتصال بیلی روبین بر روی آلبومین با این ماده رقابت کرده و در نوزاد پره ترم می توانند سبب هیپر بیلی روبینمی شوند
- ناهنجاری های مادرزادی همراه با متوپریم گزارش نشده است
- رابطه ی بین مصرف گریزوفلووین و احتمال بروز دو قلوهای به هم چسبیده وجود دارد
- ریباویرین سبب هیدروسفالی و اختلالات اندامی در مدل های حیوانی میشود

## داروهای ضد میکروبی و ویروسی

- تایلامید سبب بروز ناهنجاری های می شود که محدود به ساختمان های مشتق شده از مزودرم (مثل اندام ها، گوش ها، قلب و عروق و عضلات روده هستند)
- نقایص اندامی تایلیدومید اکثرا اندام فوقانی را درگیر می کند
- دوز بالای کلرامفنیکل در نوزاد پره ترم سبب بروز سندرم کودک فاکستری به صورت سیانوز، کلاپس عروقی و مرگ می شود
- تبوینز نیتروخورانتوئین در مادران مبتلا به کمبود G6PD ممنوع است
- تبوینز وانکومايسين با سمیت کلیوی و گوش در مادر همراه است
- داروی ضد سل همچون ریفامپین، ایزونیازید، اتامبوتول در حاملگی مصرف می شوند و در مجموع افزایش در میزان ناهنجاری های مادرزادی گزارش نشده اند
- اگر چه داروی ضد HIV یعنی زیدووین از جفت رد می شود ولی احتمال نقایص هنگام تولد در اثر تماس با این دارو در سه ماهه اول افزایش پیدا نمی کند

## داروهای ضد میکروبی و ویروسی

- آسیکلوویر و گان سیکلوویر هر دو جز گروه B دارویی هستند و احتمالا خطری ندارند
- ولی دوز بالای آمانتادین در سه ماهه اول در حیوانات تراتوژن و امبریوتوکسیک بوده است
- مترونیدازول جز گروه B دارویی هستند و احتمالا خطری ندارند
- کلروکین در بارداری بی خطر است
- بهتر است از کینین و کینیدین در حاملگی استفاده نشود مگر در زنان شدیداً بدحال که گاهی تبویز اینها ضرورت می یابد
- مبندازول اگر با چند برابر دوز افراد بالغ به حیوانات تبویز شود می تواند تراتوژن باشد
- تراتوژن بودن مبندازول و پیرانتل پاموات در انسان ها ثابت نشده است

## داروهای قلبی

- اگر چه دیگلوکسین از جفت عبور می کند ولی ثابت نشده است که سبب اثربخشی بر روی جنین می شود
- مهارکننده های بتا آدرنرژیک مثل پروپرانولول تراژن نبوده و خصوصا پروپرانولول در حاملگی مصرف می شود
- در نوزادان متولد از مادران تحت درمان با لابتالول در معرض مرودیت رشد وجود دارند
- آمیودارون از جفت رد شده و بعد از تماس فطر هیپوتیروئیدی جنینی و نوزادی افزایش می یابد لذا در بارداری توصیه نمی شود
- هیدرالازین در حاملگی مصرف می شود
- سریم نیتروپروساید از جفت رد شده ولی هیچگونه بررسی در انسان انجام نشده است
- کلونیدین با اثرات سو جنینی همراه نبوده است
- آنتاگونیست کانال کلسیمی مخصوصا واریامیل به طور شایع در هیپرتانسیون حاملگی به کار می رود ولی داروی اخیر سبب کاهش جریان خون رحمی می شود در سه ماهه اول با نقایص اندامی همراه بوده است

## داروهای قلبی

- تیاژیدها در مواردی که در حوالی زایمان بکار روند سبب ترومبوسیتوپنی، فونریزی، اختلالات الکترولیتی در نوزاد می شود
- هیدروکلرتیازیدها با افزایش ناهنجاری های مادرزادی همراه نبوده است
- استازولامید که برای گلوکوم و صرع بکار می رود در حیوانات سبب نقایص اندامی شده است اگر چه در انسان ثابت نشده است
- اثرات اسپرونولاکتون در حاملگی های انسانی مورد بررسی قرار نگرفته است و در حیوانات با تاخیر بلوغ همراه بوده است
- فورسماید سنتز کلیوی پروستاگلاندین  $E_2$  ۱ افزایش می دهند و بنابراین میزان شیوع مبرای باز شریانی در نوزادان را افزایش می دهد
- مشتقات کومارینی سبب نقایص رویانی- جنینی می شوند و در حاملگی مجاز نیستند و لذا هپارین داروی ضد انعقادی انتفاپی در حاملگی است
- هپارین از جفت رد نمی شود و با نقایص مادرزادی همراه نیست
- انوکسپارین از جفت رد نمی شود ولی در یک مطالعه سبب سقط و زایمان پره ترم شده است که محققان این مسئله را به سندرم آنتی بادی ضد فسفولیپید نسبت می دهند
- داروهایی ترومبولیتیک نظیر استرپتوکیناز، اوروکیناز، فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA) در حاملگی قابل مصرف هستند

## داروهای متفرقه

- اپی نفرین و تربوتالین می توان در آسم حاملگی استفاده کرد
- شاید متاپروترنول و آلبوترنول استنشاقی با خطر تراتوژن زایی در سه ماهه اول همراه هستند
- کرومولین سدیم برای پیشگیری از آسم مصرف می شود
- کورتیکواستروئیدهای استنشاقی نیز در آسم حاملگی به کار می روند ولی بکلومتازون همانند سایر کورتیکواستروئیدها توسط جنین جذب شده و خطر لب شکری و شکاف کام در حیوانات را به همراه دارد
- تنوفیلین در حاملگی مورد استفاده قرار می گیرد
- تریامسینولون در مقایسه با هیدروکورتیزون یا کورتیزون از قدرت تراتوژن زایی در حیوانات برخوردار بوده است
- اتوسوکسیماید جزو گروه C دارویی بوده و برای درمان صرع پتی مال بکار می رود و شواهدی مبنی بر تراتوژن زا بودن آن وجود ندارد
- دیازپام با افزایش خطر شکاف کام و ناهنجاری مادرزادی اندامی در حیوانات همراه بوده است
- نوزادانی که در معرض آلپرالازوم بوده اند باید از نظر هیپوترمی بررسی شوند

## داروهای متفرقه

- برفی از ناهنجاری های اندام ها با مصرف سایر ضد افسردگی های سه حلقه ای همراه بوده است
- چون داروی ضد افسردگی پاروکستین سبب ناهنجاری های قلبی- عروقی می شود لذا آن را از گروه C به گروه D انتقال داده اند
- انجمن کالج آمریکا توصیه توصیه کرده در زنان حامله یا زنانی که قصد بارداری دارند باید از تهوینز پاروکستین خودداری شوند و در زنانی که به هر دلیلی این دارو را مصرف کرده اند باید آلوکاردیوگرافی جنین انجام شود
- بین داروی ضد افسردگی سرتراپین و نقایص دیواره ایی بطن و نیز امفالوسل رابطه ای وجود دارد
- مصرف مهارکننده های سروتونینی SSRI در بارداری سبب نوعی اختلال رفتاری در نوزادان به صورت پرش عضلانی، لرز، افزایش تون عضلانی و اختلالات غذا خوردن و آمیتاسیون و تمریک پذیری می شود
- در نوزادانی که مادران آن بعد از هفته ۲۰ حاملگی SSRI مصرف کرده اند خطر هیپوتانسیون ریوی ۶ برابر افزایش یافته بود

## داروهای متفرقه

- مصرف لیتيوم حداقل تا هفته ۸-۶ حاملگی بايد قطع شوند زیرا خطر آنومالی ايشتاين در جنين به همراه دارد
- امروزه مهارکننده های مونوآکسیداز در حاملگی کمتر مصرف می شوند
- نوزادانی که از مادران مبتلا به بیماری های روانی خاص از جمله اسکیزوفرنی متولد می شوند به طور مستقل در معرض خطر زیادتری از نظر بروز ناهنجاری های قرار دارند
- کلروپرومازین (ضد پسیکوز) با خطر تراتوژن همراه نباشد و در استفراغ شدید حاملگی و پسیکوز به کار می رود
- اکثر پزشکان رابطه ای بین مصرف سالیسیلات ها و ناهنجاری های جنینی پیدانکرده اند
- ممکن است سمیت کبدی به دلیل دوز بالای استامینوفن در مادر روی دهد
- داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی به عنوان تراتوژن در نظر گرفته نمی شوند ولی ممکن است در سه ماهه سوم آثار قابل برگشت در جنین ایجاد کنند
- این داروها سبب پایداری ماندن گردش خون جنینی در نوزاد (هیپرتانسیون پولمونی) و نیز کاهش برون ده ادراری و کاهش حجم مایع آمنیون شوند

## داروهای متفرقه

- رابطه ای بین مصرف ایندومتاسین با خطر بروز خونریزی داخل بطنی، دیسپلازی برونکوپولمونری، آنتروکولیت نکروزان مطرح شده است
- مپیریدین، مورفین، کدئین، اکسی کودون و پرپوکسی فن با خطر ناهنجاری همراه نیستند
- اگر چه بوتورخانول سبب تضعیف تنفسی و سندرم مسمومیت در نوزاد همراه بوده و ۲۰ درصد از جنین هایی که در معرض تماس با داروی اخیر بوده اند الگوی سینوزوئیدی ضربان قلب را نشان داده اند
- در حال حاضر هیچگونه از داروهای بیهوشی رایج تراژون نیستند به طوری که تیوپیتال و سوکسینیل کولین با خطر ناهنجاری مادر زادی همراه نبودند
- تعدادی از داروهای گیاهی دارای عوارض نامطلوبی هستند
- کوهوش سیاه که برای تسریع لیبر و درمان علایم قبل از قاعدگی به کار می رود حاوی یک ماده شیمیایی بوده که شبیه استروژن عمل می کند
- جینگو که برای تقویت حافظه به کار می رود و با داروهای مهار کننده مونوآمین اکسیداز تداخل کرده دارای اثرات ضد انعقادی نیز هست
- شیرین بیان دارای اثرات هیپرتانسیو و دفع کنندگی پتاسیم است

## داروهای متفرقه

- ترکیبات سویا حاوی فیتواستروژن هستند
- بعضی از گیاهان سقط آور هستند
- کوهوش آبی و سیاه ظاهرا به طور مستقیم عضلات رحمی را تحریک می کنند
- همپنین پونه نیز سبب تحریک مثانه و رحم و انقباضات پر قدرت رحمی شده و به عنوان سقط آور مطرح شده اند
- پونه ممکن است سبب آسیب کبدی، نارسایی کلیه، انعقاد منتشر داخل عروقی و حتی مرگ مادر شده است
- سیر سبب مهار تجمع پلاکتی و افزایش فیبرینولیز می شود بنابراین خطر خونریزی خصوصا در مصرف همزمان با سایر مهارکننده های تجمع پلاکتی افزایش می یابد
- زنبیل مهارکننده آنزیم COX بوده و سبب افزایش خطر خونریزی می شود
- جن فعال ماری جوانا یا کشیش در دوز بالا در حیوانات تراتوژن زا است

همیشه به خاطر بسپاریم که همراهی خدا مثل نفس کشیدن است آرام و بی صدا و  
همیشگی