

## مروری بر اثر فاکتورهای تراتوژنیک بر جنین

منظر بانو شجاعی فرد<sup>۱</sup>، سمیرا ملک زاده<sup>۲\*</sup>، مهرداد شریعتی<sup>۴</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی فسا، فسا، ایران

۲- مرکز تحقیقات حفاظت در برابر پرتوهای یونیزان و غیر یونیزان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۳- گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

۴- گروه بیولوژی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۵/۰۷/۲۴

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۵/۰۴/۰۶

## چکیده

**مقدمه:** ناهنجاری شناسی یا تراتولوژی شاخه‌ای از علم جنین‌شناسی است که به مطالعه علل، مکانیسم‌ها و الگوی تکوین غیرطبیعی می‌پردازد. تراتوژن‌ها به عوامل آسیب‌زای رشد جنین در دوره بارداری گفته می‌شود که برخی از آن‌ها از سد جفتی عبور کرده و بر دوره‌های تکوینی تأثیر سوء می‌گذارند و سبب ایجاد ناهنجاری می‌شود، هرچند داروهای تراتوژن ممکن است باعث بهبود حال عمومی مادر شوند اما برای جنین سمی بوده و باعث تأثیرات و نقایص متعددی می‌شوند. از آنجاکه سلامت جنین و بررسی فاکتورهای خطر در این دوران اهمیت به‌سزایی دارد، هدف از این مقاله مروری بررسی برخی از انواع تراتوژن‌ها (از قبیل اشعه، عوامل عفونی، اختلالات دمایی و شرایط مادری) و سپس به‌طور خاص اثر داروهای تراتوژن بر جنین که شامل برخی از داروهای مجاز (از قبیل استامینوفن، تالیدومید، آسیکلوویر، آرام‌بخش‌ها و ضد تشنج‌ها) و داروهای غیرمجاز (از قبیل نیکوتین، الکل، کوکائین و ماری‌جوانا) است. **نتیجه‌گیری:** به‌طور کلی تراتوژن‌ها بسته به نوع و زمان مصرف آن‌ها در دوران بارداری اثرات منفی بر جنین می‌گذارند و منجر به نقایص و اختلالات جبران‌ناپذیری می‌شوند که شناخت هرچه بهتر آن‌ها می‌تواند از این نقایص جلوگیری کند، چراکه بسیاری از داروهای بهبوددهنده حال مادر دارای مشابهاتی از همان دارو ولی با تراتوژنیسیته پایین‌تر هستند.

**کلمات کلیدی:** تراتولوژی، تراتوژن، داروهای تراتوژنیک، تکوین جنین

## مقدمه

می‌شود، هرچند به‌عنوان دارو ممکن است باعث بهبود حال عمومی مادر شوند اما برای جنین سمی بوده و باعث تأثیرات متعددی می‌شوند (۱ و ۲).

نقص‌های تکوینی یک مشکل اساسی است، به‌طوری‌که در ایالات‌متحده ۵-۳٪ جنین‌ها دارای نقص‌های مادرزادی می‌باشند، تقریباً ۳-۲٪ نقص‌های مادرزادی مربوط به عوامل تراتوژن هستند (۳). فرآیند تکوین انسان به دو مرحله تقسیم می‌شوند؛ مرحله رویانی (از ابتدای تشکیل سلول تخم تا انتهای هفته هشتم) و مرحله جنینی (بقیه دوران زندگی درون رحمی). به‌طور کلی اکثر بافت‌های بدن در طی مرحله رویانی شروع به شکل‌گیری می‌کنند و در طی مرحله جنینی رشد و نمو نموده و تکامل می‌یابند که هرگونه عوامل تراتوژن در دوره بارداری به‌ویژه سه‌ماهه اول بارداری باعث نقایص جبران‌ناپذیری می‌گردد.

تراتولوژی شاخه‌ای از علم جنین‌شناسی است که به مطالعه علل، مکانیسم‌ها و الگوی تکوین غیرطبیعی می‌پردازد. موضوع اساسی در تراتولوژی این است که مراحل خاصی از تکوین جنینی نسبت به تراتوژن‌ها، آسیب‌پذیرتر از سایر مراحل هستند. تراتوژن‌ها شامل نقایص عملکردی و ساختاری است که می‌تواند دربرگیرنده مرگ یک نوزاد، قبل و یا مدت کوتاهی پس از تولد باشد. هر دو مورد نقایص ساختاری و عملکردی به تغییرات دائمی در جنینی که درون رحم مادر و در معرض یک عامل تراتوژن قرار گرفته منجر می‌شود. عواملی که باعث ناهنجاری می‌شوند تراتوژن نامیده می‌شوند. برخی از تراتوژن‌ها از سد جفتی عبور کرده و بر دوره‌های تکوینی تأثیر سوء می‌گذارد و سبب ایجاد ناهنجاری

\* نویسنده مسئول: سمیرا ملک زاده، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران  
Email: samira\_malekzade@yahoo.com

می‌شوند، همچنین در آینده احتمال افزایش بروز سرطان خون و لوکمیا نیز در این افراد وجود دارد (۱۱).

## ۲. 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 به‌وسیله تداخل بافتی می‌شود (۱۲) و (۱۳). مطالعات نشان داده است عفونت‌هایی که باعث ناهنجاری‌های مادرزادی نمی‌شوند اما باعث مرگ جنینی یا نوزادان تازه متولدشده می‌شوند شامل هیپاتیت، آبله، واکسن و ویروس اوریون می‌باشند.

۲.۱. آبله‌مرغان (Varicella): آبله‌مرغان یک بیماری عفونی وسیع است که معمولاً در کودکان رخ می‌دهد. در بزرگسالان، بیشتر از ۹۵٪ از آمریکایی‌ها آبله‌مرغان گرفتند. ۸۵ تا ۹۵ درصد از زنان باردار به آبله‌مرغان ایمن هستند که به این معنا است که نگرانی در طول بارداری ندارند، حتی اگر در معرض شخصی باشند که آبله‌مرغان دارد. تقریباً ۷ زن از ۱۰۰۰۰ در طول بارداری آبله‌مرغان می‌گیرند، چون ایمن نبودند (۱۴). این بیماری از طریق ویروس واریسلا-زوسترا که یک شکل از ویروس هرپس است، به‌وسیله تماس مستقیم از فردی به فرد دیگر و یا از طریق هوا منتقل می‌شود. آبله‌مرغان از ۱ تا ۲ روز قبل از ظاهر شدن جوش تا تاول خشک و بعد تبدیل آن به دلمه مسری خواهد بود. هنگامی که یک شخص در معرض ویروس قرار می‌گیرد، ممکن است در ۱۴ تا ۱۸ روز آبله‌مرغان رخ دهد. وقتی یک زن مبتلا به عفونت آبله‌مرغان در طول ۲۰ هفته اول بارداری باشد، ۲٪ احتمال دارد که نوزاد آن مبتلا به نقایصی به نام سندرم واریسلای مادرزادی شود (۱۴) که شامل زخم‌ها، نقص ماهیچه و استخوان، نقایص اندام‌ها، اندازه سر کوچک، کوری، تشنج و عقب‌ماندگی ذهنی است همچنین اگر بعد از ۲۰ هفته اول رخ دهد این سندرم به‌ندرت دیده می‌شود.

۲.۲. ویروس اوریون: ویروس اوریون در طول بارداری موجب ناهنجاری نمی‌شود، اما فیبروبلاستوزیز درون‌قلبی در نوزادان با یک تست پوستی آنتی‌ژن مثبت اوریون دیده شده است (۱۵).

۲.۳. ویروس آنفلوانزا: هیچ مدرکی دال بر ایجاد نقایص ویروس آنفلوانزا در طول بارداری وجود ندارد (۱۵).

۲.۴. سفلیس: باور بر این است که جنین نمی‌تواند به‌وسیله سفلیس در اوایل بارداری متأثر گردد چون یک‌لایه

با توجه به اثرات زیان‌بار فاکتورهای تراتوژن بر جنین، در این مقاله مروری به بررسی برخی از انواع تراتوژن‌ها از قبیل اشعه، عوامل عفونی، اختلالات دمایی، شرایط مادری و داروهای تراتوژن می‌پردازیم.

## بررسی انواع فاکتورهای تراتوژن

تحقیقات Brent در سال ۲۰۰۱ نشان داد که بدون مشخص کردن دوز، مسیر مواجهه و مرحله بارداری نباید به یک عامل، برچسب تراتوژن بزنیم، به عبارتی اثر یک عامل محیطی بر جنین وابسته به طبیعت شیمیایی یا فیزیکی آن عامل و چندین فاکتور دیگر مثل دوز، مسیر و مدت مواجهه و مرحله تکامل در برخورد با عامل تراتوژن است همچنین استعداد ژنتیکی مادر و جنین نیز اهمیت دارد (۴). مواجهه با عوامل تراتوژنیک در طول تکامل قبل از تولد، صرف‌نظر از مرحله تکامل و جایگاه عمل، باعث بروز نقایصی می‌شود. اغلب نقایص ساختاری ناشی از تراتوژن در طول دوره‌ی جنینی، وقتی که رویدادهای بحرانی تکامل در دوره جنینی رخ می‌دهد، شکل می‌گیرد (۵). سیستم‌های مختلف بدن دارای دوره‌های مختلفی از حساسیت به عوامل بیرونی هستند.

در این مقاله مروری به بررسی برخی از انواع تراتوژن از قبیل اشعه، عوامل عفونی (آبله‌مرغان، اوریون، آنفلوانزا و سفلیس)، اختلالات دمایی (هایپرترمیا و هیپوترمیا)، شرایط مادری (چاقی، دیابت شیرین، هیپوتیروئیدسم، هایپرتیروئیدسم، کریتینینسم، دیستروفی عضله و فنیل کتونوری) و داروهای تراتوژنیک [که شامل برخی از داروهای مجاز (از قبیل استامینوفن، تالیدومید، آسیکلوویر، آرام‌بخش‌ها و ضد تشنج‌ها) و داروهای غیرمجاز (از قبیل نیکوتین، الکل، کوکائین و ماری‌جوانا) است] می‌پردازیم.

### ۱. اشعه

پرتوهای یونیزه شده می‌توانند تکامل جنین را به علت مرگ سلولی یا آسیب کروموزومی مختل کنند. هیچ مدرکی دال بر نقایص مادرزادی انسان به‌وسیله سطوح قابل تشخیص اشعه وجود ندارد. دوره‌های بحرانی ۱۵-۸ هفته بعد از لقاح است (۶ و ۷). در دوران قبل از لانه‌گزینی جنین پستانداران، تراتوژن‌ها دارای اثرات کشنده هستند و منجر به سقط جنین می‌گردند (۸-۱۰). به دلیل دوره‌های طولانی‌مدت ارگانوژنز و هیستوژنز، سیستم عصبی مرکزی حساسیت بیشتری نسبت به سیستم‌های دیگر بدن به اثرات زیان‌بار اشعه از طریق مراحل بعدی جنینی دارد. در دوران جنینی اشعه باعث میکروسفالی و عقب‌ماندگی ذهنی

می‌شود (۳۰ و ۳۱). به نظر می‌رسد کمبود میواینوزیتول باعث اختلال در سیستم فسفواپینوزیتید می‌شود که منجر به نقایصی در مسیر پروستاگلاندین-آرآشیدونیک اسید می‌گردد. مراحل تکامل نورولاسیون و گاسترولاسیون به هایپرگلیسمی حساس‌اند و باعث عقب‌ماندگی رشد به‌علاوه نقایص لوله عصبی دمی و جمجمه‌ای می‌شوند. چاقی که با یک تعداد از اختلالات متابولیک، شامل نقایص متابولیسم گلوکز رخ می‌دهد، با خطر بالایی از نقایص ارتباط دارد. در مطالعه‌ای نقش احتمالی رادیکال‌های آزاد اکسیژن در تراژون بودن دیابت نشان داده شده است.

۴،۳. هیپوتیروئیدیسم (کم‌کاری تیروئید): کم‌کاری تیروئید در نوزادان وقتی رخ می‌دهد که غده تیروئید نوزادان به‌وسیله داروهای آنتی تیروئید (پروپیل تیوراسیل، کاربیمازول و دیدید، ید رادیواکتیو (۳۲) یا آنتی‌بادی‌های احتمالی مادر سرکوب گردد (۳۳). انتقال تیروکسین مادر به جنین در اوایل بارداری ناچیز است. در طول هفته‌های آخر بارداری، TBG<sup>۱</sup> ممکن است برای تیروکسین رقابت کند. تری یدو تیرونین کمتر توسط TBG باند می‌شود و ممکن است بیشتر به‌صورت آزاد از جفت عبور کند.

۴،۴. هایپرتیروئیدیسم (پرکاری تیروئید): نوزادان مادران مبتلا به هایپوپاراتیروئیدیسم درمان شده ممکن است دارای پرکاری تیروئید گذرا در طول دوره جنینی و نوزادی باشند (۳۴). هایپرپلازای پاراتیروئید جنین در پاسخ به غلظت پایین کلسیم سرم جنین و مادر رخ می‌دهد که به‌واسطه نقایص پاراتیروئید مادری واسطه‌گری می‌شود. مطالعات نشان داده است که پرکاری تیروئید باعث تحلیل استخوان در استخوان‌های دراز، تنگی ربوی عروقی و هایپوتونیای عضلات می‌گردد.

۴،۵. کریتینیسم (عقب‌ماندگی توأم با کوتولگی) و کمبود ید: علت گواتر بومی و کریتینیسم، اختلال یا نقص در ترشح تیروکسین (T4) در دوران جنینی است. هیپوتیروئیدیسم مادرزادی با ناشنوایی و عقب‌ماندگی ذهنی<sup>۲</sup> در زاده‌های مادران هیپوتیروئید ارتباط دارد همچنین ناشنوایی با وجود درمان جایگزینی تیروئید همچنان ادامه خواهد یافت و تغییرات تکاملی در مغز و مخچه نیز دیده شده است (۳۵). کمبود ید جنینی باعث خصیصه‌های کریتینیسم به‌وسیله عقب‌ماندگی ذهنی، فلج اسپاستیک، ناشنوایی و دویینی<sup>۳</sup> می‌شود (۳۶ و ۳۷) که در

سیتوتروفوبلاستیک از سلول‌ها در پرزهای جنینی جفت از عبور هر نوع باکتری (اسپیروکت) از خون مادر به جنین جلوگیری می‌کند. این لایه سلولی در ماه ششم ناپدید می‌شود تا وقتی که اسپیروکت در طول اولین سه‌ماهه بارداری به جنین نرسد، معمولاً باعث سقط نمی‌شود (۱۶). گرچه، در یک گزارش موردی نشان داده شده است که سفلیس اندومتريوز باعث سقط در سه‌ماهه اول بارداری می‌شود (۱۷).

### ۳. اختلالات دمایی

۳،۱. هایپرترمی (افزایش دما): به‌عنوان یک درجه حرارت بدن از حداقل ۹/۳۸<sup>°C</sup> تعریف شده است و یک تراژون antimitotic بعد از مواجهه بین ۴ و ۱۴ هفته است (۱۸-۲۰). در یک مطالعه گذشته‌نگر ۲۱ بیمار آزمایش شدند که در دوران بارداری در معرض هایپرترمی ناشی از عفونت یا حمام سونا قرار گرفته بودند و آن‌ها نقایص شدید ذهنی، تشنج در دوران کودکی، میکروفتالمیا (چشمان کوچک) و هایپوپلازی پهنه صورت را نشان داده‌اند (۲۱). نوزادان مواجهه با هایپرترمیای مادری در ۷ تا ۱۶ هفته بارداری دارای ضعف ماهیچه و نقایص CNS بوده‌اند. در مطالعه‌ای ۱۰۰ جنین با نقایص CNS را مطالعه کردند و یافتند که ۱۸٪ از نوزادان این مادران نقایص عدم تشکیل سر در مراحل بحرانی جنینی را داشتند (۲۲).

۳،۲. هیپوترمی (کاهش دما): به‌عنوان یک دمای بدن پایین‌تر از ۳۵<sup>°C</sup> تعریف می‌شود. در مطالعه‌ای نشان داده شده است که نوزادان جنین مادرانی دارای نقایص شدید مغز و طناب عصبی هستند (۲۳).

### ۴. شرایط مادری

۴،۱. چاقی: چاقی مادر در طول بارداری با بیماری جنین و یا مادر ارتباط دارد که شامل اندازه بزرگ بدن، فشارخون بالا، پره اکلامپسی، دیابت شیرین بارداری و مرگ جنینی است (۲۸-۲۴). به‌علاوه، تحقیقات بسیاری یک افزایش خطر نقایص تولد را نیز گزارش کرده است.

۴،۲. دیابت شیرین: گرچه، قند خون بالا ممکن است کلید پاتوژنز دیابت جنینی باشد، سایر عوامل موجود در سرم دیابتی نیز ممکن است باعث ناهنجاری جنین شود (۲۹). قند خون بالا منجر به جلوگیری از دریافت میواینوزیتول که برای تکامل جنین در طول بارداری و مراحل نورولاسیون جنینی ضروری است،

<sup>1</sup> Thyroid binding globulin

<sup>2</sup> Mental retardation

<sup>3</sup> Strabismus

حاملگی وجود ندارد. گروه C: مطالعات در حیوانات نشان داده است که این دارو اثرات جانبی دارد ولی مطالعات کافی برای انسان در دسترس نیست با این حال منافع استفاده از دارو در زنان باردار ممکن است در مقابل خطرات احتمالی آن بیشتر باشد یا اینکه هیچ‌گونه مطالعه‌ای در حیوانات و یا مطالعات کافی در انسان وجود ندارد. گروه D: شواهدی مبنی بر وجود خطر برای جنین انسان وجود دارد ولی در بعضی از موارد منافع دارو ممکن است استفاده از آن را اجتناب‌ناپذیر نماید و در مقابل منافع دارو خطرات احتمالی دارو را باید پذیرفت. گروه X: مطالعات در حیوانات یا انسان بیانگر ایجاد ناهنجاری‌های جنینی بوده است یا عوارض جانبی گزارش شده مؤید ایجاد خطرات در جنین است. به دلیل این خطرات به‌طور واضح، مصرف این داروها در دوران بارداری ممنوع است.

به‌طور کلی، داروها از نظر ممانعت قانونی/دولتی به دودسته داروهای مجاز و غیرمجاز تقسیم می‌شوند. در این مقاله مروری به بررسی اثرات برخی از داروهای مجاز از قبیل ضد صرع‌ها، استامینوفن، تالیدومید، آسیکلوویر و آرام‌بخش‌ها و همچنین داروهای غیرمجاز از قبیل نیکوتین، الکل، کوکائین و ماری‌جوانا می‌پردازیم.

#### ۵.۱. داروهای مجاز

##### ۵.۱.۱. استامینوفن

مصرف استامینوفن معمولاً در دوران بارداری تجویز می‌شود. استامینوفن به‌عنوان ضد درد و ضد تب در طول حاملگی مصرف می‌شود و ممکن است یک مارکر برای اختلالات التهابی یا عفونی باشد که ممکن است اثرات مستقلی بر بارداری ایجاد کند (۴۲). اثرات استامینوفن در مطالعات قبل و بعد از تولد در موش ارزیابی شده است. ادامه مصرف استامینوفن به میزان ۴۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن/در روز در طول بارداری با غذا در موش سبب کاهش تعداد زایمان و زنده ماندن جنین‌های مذکر در هر زایمان است، اما ارتباطی با نسبت تولد توله‌های زنده و یا وزن آن‌ها مشاهده نشده است، همچنین نقایص بافتی در فرزندان بالغ درمان شده موش دیده نشده است.

##### ۵.۱.۲. تالیدومید

تالیدومید به‌عنوان داروی ضد تهوع در زنان باردار استفاده می‌شود. محققان در سال ۱۹۶۰ دریافتند که تالیدومید برای

صورت کمبود شدید ید مادری (پایین‌تر از  $20 \mu\text{g}/\text{day}$ ) در طول اولین نیمه بارداری رخ می‌دهد.

۴.۶. دیستروفی عضله<sup>۱</sup>: ژن دیستروفی عضله شامل یک بخش تکرارشونده CTG است که در هر نسل تمایل به تقویت دارد (۳۳، ۳۴ و ۳۸). نوزادان متولدشده از زنان مبتلا به دیستروفی عضله ممکن است ناتوانی در عملکردهای حرکتی<sup>۲</sup> و ضعف عمومی و حتی مشکلات تنفسی و غذا خوردن داشته باشند. خصیصه‌های صورت شامل تورفتگی لب بالا، پایین‌افتادگی پلک<sup>۳</sup>، فقدان حرکت و گوش بیرونی فنجان شکل است. همچنین در این‌ها اغلب پاچنبیری وجود دارد و رشد پس از تولد آهسته است.

۴.۷. فنیل کتنوری: مطالعات نشان داده است که فنیل کتنوری مادری (PKU) منجر به نقایصی می‌شود که شامل محدودیت رشد رحمی (IUGR) و همچنین بعد از تولد شامل نقایص قلبی-عروقی، دررفتگی استخوان ران و سایر ناتوانی‌ها است (۳۹-۴۱). نوزادان مادران مبتلا به PKU هتروزایگوس‌اند و چون هتروزایگوس‌های فنیل کتنوری به‌طور کلی نرمال‌اند، نقص در جنین باید به اختلال متابولیک مادری نسبت داده شود. این اثرات مستقیماً با سطح فنیل آلانین مادری ارتباط دارد. مطالعات نشان داده است که وقتی فنیل آلانین از سطح ۲۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر تجاوز کند، ۹۲٪ از نوزادان دچار عقب‌ماندگی ذهنی، ۷۳٪ میکروسفالی، ۴۰٪ IUGR و ۱۲٪ نقایص قلبی می‌شوند. ۱/۴ بارداری‌ها نیز دچار سقط خود به خودی می‌شوند.

#### ۵. داروهای تراتوژنیک

بزرگ‌ترین دسته از عوامل ناهنجاری‌زا شامل داروها و مواد شیمیایی هستند. به‌طور کلی داروها بر اساس میزان احتمال بروز ناهنجاری به ۵ دسته تقسیم می‌شوند: گروه A: در مطالعات کافی روی زنان باردار، خطری را برای جنین در سه‌ماهه اول بارداری نشان نداده است و شواهدی از خطر در مورد مصرف دارو در بقیه دوران حاملگی وجود ندارد. گروه B: در مطالعات حیوانی خطری را برای جنین نشان نداده است ولی مطالعات کافی در زنان باردار وجود ندارد یا اینکه مطالعات در حیوانات بیانگر ایجاد عارضه جانبی در جنین بوده است ولی مطالعات کافی در زنان باردار خطری را برای جنین در سه‌ماهه اول حاملگی نشان نداده است و شواهدی از خطر در مورد مصرف دارو در بقیه دوران

<sup>1</sup> Myotonic dystrophy

<sup>2</sup> Hypokinesia

<sup>3</sup> Ptosis

می‌تواند جذب بدن نوزاد شود، اما موارد کمی دیده شده که موجب مشکلات سلامتی جنین شود زیرا کلیه‌ها قادر به از بین بردن آسیکلوویر از بدن جنین می‌باشند (۵۴). Chahoud و همکاران در سال ۱۹۸۸ نشان دادند که آسیکلوویر توان تراوتونیک دارد و بیشتر بی‌نظمی‌های کلی ساختاری، مربوط به جمجمه و دم رت است (۵۵).

در جنین انسان، آسیکلوویر در مایع آمنیوتیک وارد شده اما خیلی زود دفع می‌شود و هیچ دارویی در جنین باقی نمی‌ماند (۵۶). در مطالعات توکسیکولوژی تولیدمثلی، در مورد آسیکلوویر اثر تراوتونیک دیده نشده است (۵۷) اما در دوز بالاتر، سر و دم غیرطبیعی در موش‌ها مشاهده شده است. مطالعات نشان داده است که دوزهای بالاتر از ۲۵ میکرومول آسیکلوویر همراه با سمی شدن کلیه مادر بوده است اما در دوزهای پایین‌تر این‌گونه نبوده است (۵۸). کودکان پسری که آسیکلوویر به آن‌ها رسیده بود، دارای مقاومت کم پیلوریک بودند (۵۹) و مشخص شد که آسیکلوویر با جنس، نژاد و میزان جفت‌گیری متوسط بسیار مرتبط است (۶۰). موارد درگیری جنین به‌طور نمونه بین نرها چهار بار بالاتر از ماده‌ها بود (۵۹). همچنین در کودکان سفیدپوست این عوارض در مقایسه با نژادهای دیگر ۲-۳ برابر بالاتر است (۶۱).

#### ۵،۱،۵. آرام‌بخش‌ها

آرام‌بخش‌ها از دیگر موادی هستند که گزارش‌های شاخصی درباره تراوتون بودن احتمالی برخی از آن‌ها وجود دارد که به‌طور کلی عدم رشد کافی مغز، نارسایی تنفسی و خواب‌آلودگی نوزاد در هفته اول بعد از تولد، بعضی از پیامدهای احتمالی مصرف آرام‌بخش‌ها در دوره بارداری است (۶۲). در پژوهشی مشخص شده است که استفاده از داروی بنزودیازپین و دیازپام در دوران حساس بارداری موش می‌تواند سبب القای انواع مختلفی از ناهنجاری‌های سیستم بینایی، چشم و پلک‌ها در جنین شود. یکی از بارزترین تغییرات، بسته نشدن پلک در موعد مقرر است و این امر سبب آسیب‌های محیطی و اختلال تکامل لایه‌های داخلی چشم و نابینایی می‌شود (۶۳). تحقیقات نشان داده است که مصرف طولانی‌مدت این دارو در موش‌ها یک ماه قبل از حاملگی و ۱۰ روز اول حاملگی باعث ناهنجاری‌هایی در اندام به‌صورت بدشکلی، کوتاهی، عدم تشکیل دست و قرینگی در اندام‌ها می‌شود (۶۴).

زنان باردار خطرناک است به‌گونه‌ای که در بعضی موارد پا و دست‌ها به‌طور مستقیم به بدن چسبیده بود و در موارد دیگر لالی، کری، کوری و عقب‌ماندگی ذهنی مشاهده شده است (۴۳) و Kemper در سال ۱۹۶۲ پیشگام استفاده از جنین‌های جوجه برای ایجاد نقص تالیدومید است (۴۵). همچنین دو محقق دیگر دریافتند که تالیدومید در جنین‌های خرگوش و انسان ایجاد نقایصی شبیه جنین جوجه می‌کند. حداکثر دوز نقایص ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به ازای وزن بدن بود که با مطالعات قبلی و دوزهای درمانی به‌کاربرده شده در انسان (۲۰۰-۷۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) مشابه بود (۴۶). سپس کشف غیرمترقبه پتانسیل‌های تالیدومید، منجر به ظهور مجدد این دارو برای درمان سرطان، جذام، ملانوم، خارش پوست و غیره گردید (۴۷) و (۴۸).

تالیدومید یک مثال از تراوتون‌های قدیمی انسان است که به‌وسیله مطالعات اپیدمیولوژیک شناسایی شده است. این آرام‌بخش در طول بارداری استفاده می‌شود که باعث سندرم مادرزادی متشکل از نقایص اسکلتی- ماهیچه‌ای در نوزادان می‌شود. جوندگان، حیوانات آزمایشگاهی هستند که به داروهایی با پتانسیل تراوتونی انسانی حساس هستند. مطالعات نشان داده است که پرمات‌های میمون مانند به دنبال مواجهه با تالیدومید زاده‌های ناقص ایجاد می‌کنند (۴۹).

#### ۵،۱،۳. آنتاگونیست‌های فولیک اسید

استفاده از آنتاگونیست‌های فولیک اسید به‌عنوان سقط‌کننده جنین در حاملگی‌های انسانی در اوایل ۱۹۵۰ موجب ۷۰٪ سقط درمانی شده است (۵۲-۵۰). در موارد غیر موفق این دارو، بین ۱۰-۳۰٪ زاده‌ها که به آخر بارداری می‌رسیدند نقایص رخ می‌داد. دارو معمولاً با آمینوپروتئین‌ها (۴-آمینو تری گلوتامیک اسید) درگیری داشت. آنتاگونیست فولیک اسید در حیوانات آزمایشگاهی تراوتون بوده است و به زمان مصرف در طول بارداری بستگی دارد (۵۳).

#### ۵،۱،۴. داروی آسیکلوویر

آسیکلوویر نوعی داروی ضدویروس است که برای درمان تب‌خال‌های دور دهان و اندام تناسلی که عامل آن ویروس هرپس است، تجویز می‌شود. آسیکلوویر اغلب در طول دوره بارداری تجویز می‌شود، زمانی که مادر مبتلا به عفونت اولیه تب‌خال تناسلی (ابتلا به عفونت برای نخستین بار) می‌شود. آسیکلوویر

## ۵،۱،۶. لیتیوم

لیتیوم دارویی است که در درمان اختلالات دوقطبی، مانیا و افسردگی‌های عمده بکار می‌رود. مصرف این دارو در دوران بارداری نیز به دلیل جلوگیری از عود بیماری ادامه می‌یابد. تزریق کربنات لیتیوم در دوران بارداری کاهش معنی‌داری در میانگین اندازه قطر بین آهیانه‌ای، وزن و طول فرق سری- دنبالچه‌ای جنین در اثر مسمومیت با لیتیوم دارد. پژوهشگران نتیجه گرفتند که تجویز لیتیوم در دوره حاملگی می‌تواند باعث کاهش رشد و نمو جنین موش صحرایی شود (۶۵).

۵،۱،۷. متوتروکسات<sup>۱</sup> (X)

یک آنتی متابولیت ضد سرطان است که همچنین در دوزهای پایین در درمان بیماری‌های روماتیسم استفاده می‌شود. یک تراتوژن انسانی است، وقتی که در اولین سه‌ماهه بارداری استفاده می‌شود و باعث نقص‌های صورت-جمجمه‌ای<sup>۲</sup> در نوزادان مادران تحت درمان با دارو (به‌خصوص با دوز بالا) می‌گردد. در مطالعات حیوانی تراتوژن بودن در دوزهای شبیه به دوز درمانی انسانی در جوجه‌ها نشان داده شده است (۶۶) درحالی‌که در خرگوش‌ها (۶۷)، گربه‌ها (۶۸) و در موش فقط در دوز ۴ برابر بیشتر اثر دارد (۶۹) در موش صحرایی، متوتروکسات در تنها کشت جنینی تراتوژن بود و مصرف آن توسط حیوانات باردار اثری نداشته است (۷۰).

## ۵،۱،۸. کوئینین (X)

این دارو در دوز پایین برای درمان انقباض پا و در دوز بالا به‌عنوان ضد مالاریا و در دوزهای خیلی بالا به‌عنوان یک پیشگیری‌کننده بارداری و سقط جنین استفاده می‌شود. در موش صحرایی، خوچه‌هندی و Chinchilla اثر تراتوژنیک دارد، اما در موش، سگ و یا پریمات‌ها اثری ندارد. در انسان، یک ارتباط قوی بین دوز بالای کوئینین و اثر تراتوژنیک آن وجود دارد، وقتی که تنها در اولین سه‌ماهه بارداری استفاده می‌شود.

## ۵،۱،۹. ضد صرع‌ها

پنج‌تا از نه داروی ضد تشنج (۵۵٪) در درمان صرع نتایج مغایری را نشان داده‌اند. Phenytoin (C)، یکی از هیدانتوئین‌ها است و «سندرم هیدانتوئینی جنینی» در ۱۰٪ از نوزادان متولدشده از مادران دارای صرع درمان شده با فنی توئین در حین بارداری پدیدار می‌شود. فنی توئین در خرگوش، موش صحرایی و همچنین موش تراتوژنیک است گرچه وابسته به نژاد

آن‌ها دارد. در میمون رزوس با وجود سمیت بالای مادری، تراتوژنیک نیست، گرچه بعضی مدارک مشکلات رفتاری در نوزادان را نشان می‌دهد. Primidone (D)، یک باربیتورات، به‌طورقطع یک تراتوژن انسانی است، گرچه اکثر این مدارک از مطالعات سایر ضد تشنج‌ها در درمان مادری به دست می‌آید. در موش‌ها تراتوژنیک است، گرچه وابسته به دوز نیست و باعث مشکلات رفتاری و افزایش مرگ جنینی در موش صحرایی می‌شود. Clonazepam (D)، یک بنزودیازپین که در انسان، رت و خرگوش تراتوژنیک نیست، اما برخی مدارک نقص‌های کم تکاملی را در موش نشان می‌دهند. Trimethadione، با «سندرم تری متادیون جنینی» در فرم نقص‌های ساختاری چندتایی در انسان‌ها در ارتباط است، اما در موش فقط در دوز ۲۲-۸ برابر انسان تراتوژن است. Valporic acid (D) با «سندرم والپورات جنینی» در انسان‌ها به‌خوبی ارتباط دارد. همچنین در میمون رزوس تراتوژنیک است. در موش صحرایی، هامستر و موش در دوزهای بالا تراتوژنیک است.

## ۵،۲. داروهای غیرمجاز

## ۵،۲،۱. کوکائین

استفاده کوکائین مادری در طول حاملگی یک مشکل سلامتی مهم است. کوکائین از جفت عبور می‌کند (۷۱) و به دلیل اثرات فشارآورنده رگ، گردش خون رحم کاهش می‌یابد و باعث هیپوکسمی جنین می‌گردد (۷۲ و ۷۳)، در نتیجه بر رشد جنین اثر می‌گذارد. رشد جنینی، به‌ویژه تأخیر رشد مغز می‌تواند بر تکامل دستگاه عصبی مرکزی خلل ایجاد کند که مدرکی دال بر ایجاد اثرات مسمومیت عصبی و نوروتراتوژنیک است (۷۲) و (۷۴). مواجهه با کوکائین مادری موجب نارسی (۷۵ و ۷۶)، وزن پایین تولد (۷۵، ۷۷ و ۷۸)، کاهش قد تولد (۷۶، ۷۹ و ۸۰) و محیط سر کوچک (۸۱ و ۸۲) می‌شود که نشان‌دهنده اثرات تراتوژنیک است. همچنین محققان مشاهده کردند که مواجهه با کوکائین قبل از تولد با آسیب حرکتی در ۲ سالگی ارتباط دارد (۸۳). تحقیقات نشان داده است که نوزادان متولدشده از زنانی که در حین حاملگی کوکائین مصرف می‌کردند دارای نقص‌های عصبی و ادراکی هستند (۸۴ و ۸۵).

## ۵،۲،۲. الکل

محققان مشاهده کردند که مصرف (زیاد) الکل در زنان باردار می‌تواند موجب سقط جنین شود. مادرانی که به‌طور منظم و به

<sup>1</sup> Methotrexate<sup>2</sup> Craniofacial disorder

می‌کند و غلظت الکل در جنین تقریباً بالاتر از غلظت آن در خون مادر است. دوزهای حاد الکل به‌طور انحصاری در بخش سیتوزول کبدی، با سرعت محدود شامل مراحل اکسیداسیون اتانول به استالدهید به‌وسیله دی نوکلئوتید آدنین نیکوتین امید متصل به آنزیم، الکل دهیدروژناز است. فعالیت آنزیمی ممکن است ژنتیکی باشد. سیستم اکسیدکننده میکروزومال کبدی<sup>۲</sup> با خصوصیتی شبیه سم‌زدایی میکروزومال دارویی به‌وسیله مصرف شدید القا می‌شود و ممکن است ژنتیکی باشد (۹۲).

یک نظریه سندرم جنینی این است که عملکرد الکل شبیه یک تراژون مثل تالیدومید است، وقتی مواجهه در مراحل بحرانی تکامل رخ دهد، ناهنجاری‌ها را در جنین یا نوزاد القا می‌کند. با توجه به این تئوری فقط وقتی که یک دوز کشنده در دوره «آسیب‌پذیر» بارداری وارد شود، ختم بارداری (سقط‌جنین) رخ می‌دهد (۹۳). ظاهر کودکان با سندرم الکل جنینی یک «اختلال ژنتیکی» را نشان می‌دهد. استالدهید، متابولیت الکل، در سطوح خونی بالا سمی و جهش‌زا است و با ساختار و عملکرد سیستم میکروتوبولار در کبد بالغ تداخل دارد (۹۴). یک تغییر مشابه به ساختار میکروتوبولار در رابطه با فرآیند میتوز می‌تواند منجر به تغییرات کروموزومی شود.

۵،۲،۳ نیکوتین

سیگار کشیدن (نیکوتین) زنان باردار همچنین اثر مضر بر تکامل قبل از تولد، تولد و تکامل بعد از تولد می‌گذارد. محققان مشاهده کردند که مرگ جنین در بین مادران سیگاری بیشتر است (۹۵). در یک مطالعه دریافتند که قرار گرفتن در معرض سیگار با ضعف تکلم و مهارت‌های ادراکی در ۴ سالگی رابطه دارد (۹۶). در مطالعه دیگر، مشاهده شده است که مشکلات تنفسی و سندرم مرگ ناگهانی نوزاد<sup>۳</sup> (SIDS) در میان نوزادان مادران سیگاری رایج است (۹۷ و ۹۸).

دود سیگار حداقل دو هزار سم به جریان خون وارد می‌کند، از میان همه سموم، نیکوتین جز عمده تراژون است. نیکوتین اثراتش را به‌وسیله فعال کردن گیرنده‌های نوع نیکوتینی استیل کولین اعمال می‌کند. این گیرنده‌ها، یون کلسیم را افزایش می‌دهند. افزایش غلظت یون‌های کلسیم باعث اختلال درون سلولی و عملکرد سلول می‌گردد. آسیب عملکرد سلولی و افزایش تولید ROS منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود (۹۹).

مقدار زیاد الکل مصرف می‌کنند محتمل داشتن نوزادانی با سندرم الکل جنینی<sup>۱</sup> (FAS) هستند. FAS یک دسته از نقص‌هایی است که در فرزند پدیدار می‌شود. این نقص‌ها شامل بدشکلی صورت، نقص اعضا، صورت و قلب است. اکثر فرزندان FAS دارای ضریب هوشی پایین‌اند و برخی عقب‌مانده ذهنی هستند. به علت این خطرات توصیه می‌شود که زنان باردار نباید به‌هیچ‌وجه الکل مصرف کنند (۸۶ و ۸۷). خطر زنان باردار معتاد به الکل برای زاده‌ها در چندین مسیر است: (۱) مواجهه با الکل در طول بارداری ممکن است منجر به ایجاد FAS یا اثرات الکل جنینی شود. (۲) اثرات فیزیکی اعتیاد به الکل در مادران (مثل سقط یا سو تغذیه) ممکن است به‌طور مستقل بر رشد جنین اثر گذارد. (۳) آسیب‌پذیری ژنتیکی با اعتیاد به الکل ممکن است اثرات مواجهه قبل تولد در جنین را افزایش دهد. (۴) سبک زندگی یک والد الکل می‌تواند منجر به اثرات منفی بر جنین، بارداری و رشد کودک گردد (۸۸).

محققان ارزیابی کردند که تقریباً ۶٪ از اولاد زنان الکل می‌تلا به FAS هستند، گرچه برای زاده‌های متولدشده بعد از یک برادر یا خواهر مبتلا به FAS، خطر خیلی بیشتر و حدود ۷۰٪ می‌شود (۸۹). افراد با FAS دارای کمبود رشد، نقایص مورفولوژی، عقب‌ماندگی ذهنی و مشکلات رفتاری را نشان می‌دهند. در یک مطالعه سیستماتیک، ۶۱ مورد FAS بررسی شده است که برای تعیین تظاهرات بیماری در نوجوانی و بلوغ آزمایش شدند. در نوجوانی و بلوغ، دارای قد کوتاه و محیط سر کوچک بودند، آن‌ها همچنین یک‌میزان بالا از خصیصه‌های نقایص صورت را نشان دادند، گرچه این خصوصیات در سنین جوان‌تر ظاهر نمی‌شوند (۹۰)، درجه IQ آن‌ها از ۲۰ تا ۱۵۰ با میانگین ۶۸ بود. ۶٪ از آن‌ها کلاس‌های مدرسه را به‌طور منظم می‌رفتند، اما بقیه توانایی دستیابی به سطح مدرسه را نداشتند.

رابطه بین سوءمصرف الکل مادران در طول بارداری و عواقب نامطلوب آن بر جنین برای قرن‌ها مشکوک بوده است و به‌وسیله Jones و همکاران در سال ۱۹۷۳ (۹۱)، کسی که به مطالعه الگوی نقایص نوزادان بر اثر الکل پرداخت، روشن شد. الکل در مدل‌های حیوانی زیادی تراژونیک است. مکانیسم اثر الکل هنوز مشخص نیست گرچه، عوامل بسیاری دخیل هستند. الکل مانند سایر داروها با وزن مولکولی کم، به‌طور آزادانه از سد جفتی عبور

<sup>1</sup> Fetal Alcohol Syndrome (FAS)

<sup>2</sup> Microsomal ethanol oxidizing system

<sup>3</sup> Sudden Infant Death Syndrome (SIDS)

اپیوئیدها است؛ بنابراین، تصاویر کلینیکی می‌تواند خیلی غیرقابل پیش‌بینی باشد و اغلب تشخیص دشوار است. ماری‌جوانا و الکل اغلب با هم استفاده می‌شود و ممکن است اثرات الکل در آزمایش‌ها باشد (۱۱۰).

سندرم نشانگان ترک دارو<sup>۳</sup> ممکن است به دنبال یک دوره کوتاه مصرف تفریحی ماری‌جوانا دیده شود. پرهیز به دنبال مواجهه با ۴ یا ۵ نخ سیگار ماری‌جوانا در روز (۱/۸٪ تا ۳/۱٪ THC)، برای حتی یک دوره کوتاه زمانی (۳ روز) با یک افزایش خواب‌آلودگی نهفته و حرکت سریع چشم<sup>۴</sup> (REM) همراه است. حالات منفی و علائم رفتاری با پرهیز ماری‌جوانا به دنبال دریافت روزانه دارو، شبیه حمله سندرم نشانگان ترک دارو ظاهر می‌شود که ممکن است اندکی در مصرف حاد ماری‌جوانا باقی بماند (۱۱۱).

۵،۲،۵. کافئین

یک مطالعه مروری بر مصرف کافئین در حین بارداری یک افزایش خطر سقط خود به خودی و وزن کم نوزادان زنان باردار مصرف‌کننده بیشتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در روز مشاهده شده است (۱۱۲). در یک مطالعه دیگر، زنان بارداری که قهوه کافئین دار می‌نوشند نسبت به زنانی که نمی‌نوشند دارای زایمان زودرس و نوزادانی با وزن تولد کمتر بودند (۱۱۳).

بر اساس سازمان FDA، اخیراً در مورد اثرات تراتوژنیک کافئین بر حیوانات ابراز نگرانی شده است و پیشنهاد کرده که زنان باردار از مصرف کافئین زیاد باید خودداری کنند. تعدادی از مطالعات نشان می‌دهد که دوزهای بالا از کافئین حدود ۱۰۰ mg/kg و بالاتر در موش تراتوژن است (۱۱۴-۱۱۶). گرچه، فقط یک افزایش کم در بدشکلی‌ها در دوز ۵۰ mg/kg یا ۷۵ mg/kg کافئین مشاهده شده است (۱۱۷ و ۱۱۸). نقایص عمده در مورد انگشتان، اندام حرکتی، خونریزی‌های زیرپوستی و شکاف کام بوده است. اثرات تراتوژنیک عمدتاً اکتروداکتیلی<sup>۵</sup> (فقدان انگشتان)، در موش صحرائی تحت درمان با دوز ۷۵ mg/kg و بالاتر، مشاهده شده است (۱۱۸-۱۲۰). به‌طور کلی مطالعات در مورد اثر دوزهای بالای کافئین (با توجه به میزان دارو بر وزن بدن حیوان) روی حیوانات آزمایشگاهی در دوران بارداری نشان داده است که کافئین دارای اثرات تراتوژنیک شدید است و

در نتیجه رادیکال‌های آزاد بیش‌ازحد منجر به ایجاد اثرات سمی بر ارگان‌های سلولی می‌شوند و باعث آسیب‌های زیان‌آوری می‌گردد. در یک مطالعه توسط Gumustekin و همکاران بر مغز موش صحرائی، دریافتند که ویتامین E یک اثر حفاظتی بر آسیب‌های القاشده توسط نیکوتین دارد (۱۰۰). همچنین اثرات حفاظتی ویتامین C بر استرس اکسیداتیو القاشده توسط نیکوتین مشاهده شده است (۱۰۱).

۴،۲،۵. ماری‌جوانا

استفاده ماری‌جوانا توسط مادران باردار اثرات زیان‌آوری را بر تکامل جنینی و رفتاری نوزاد، مانند نقص تکامل عصبی می‌گذارد. ماده فعال در ماری‌جوانا، THC، از سد جفت عبور می‌کند و به‌طور مستقیم بر جنین اثر می‌گذارد. از آنجایی که اغلب مادران معتاد به ماری‌جوانا همچنین از سایر مواد مثل تنباکو، کوکائین و الکل استفاده می‌کنند، شناسایی اثر خاص شاهدانه بر جنین سخت است. به نظر می‌رسد که استفاده شدید از ماری‌جوانا منجر به سقط جفت رحمی و محدودیت رشد رحمی (IUGR) می‌شود (۱۰۲). ممکن است تغییرات محور هیپوفیز-آدرنال و تولید هورمون، به‌طور مغایر بر روی باروری و بارداری اثر گذارد (۱۰۳). جلوگیری از تخمک‌گذاری در استعمال شاهدانه<sup>۱</sup> گزارش شده است (۱۰۴). تولید هر دو استروژن و پروژسترون به‌وسیله جفت انسانی ممکن است دستخوش تغییر شود (۱۰۵). اثرات مواجهه شدید شاهدانه باعث تغییرات معنی‌داری در سیستم تنفسی شامل: برونشیت، آمفیزم و متاپلازیای فلسی<sup>۲</sup> است (۱۰۶). دود سیگارهای شاهدانه هر دو پاسخ هورمونی و ایمنی را متوقف می‌کند (۱۰۴). مطالعات اخیر نشان می‌دهد که شاهدانه ممکن است اثرات منفی بر رفتار عصبی نوزاد داشته باشد و باعث افزایش مشکلاتی از قبیل اختلال خواب، اختلال دید حل مسئله، بیش‌فعالی، خونسردی و بی‌توجهی می‌گردد (۱۰۷). وزن کم نوزاد، خطر عوارض در طول زایمان و تأخیر تکامل دانشی در نوزادان مادران معتاد به شاهدانه نیز گزارش شده است (۱۰۸).

اثرات استفاده حاد ماری‌جوانا شامل سرخوشی، تپش قلب، گرفتگی ماهیچه و عصبانیت است (۱۰۹). فعالیت‌های دارویی ماری‌جوانا پیچیده است و شامل مخلوطی از اثرات الکل و

<sup>1</sup> Cannabis

<sup>2</sup> Squamous Metaplasia

<sup>3</sup> Withdrawal syndrome

<sup>4</sup> Rapid Eye Movement (REM)

<sup>5</sup> Ectrodactyly



جبران ناپذیری می‌گردد. از طرف دیگر، برخی داروها مشابهاتی دارند که دارای اثرات تراتوژنیک و خطر کمتر می‌باشند که می‌توان با نظر پزشک متخصص از آن‌ها استفاده شود.

دارودرمانی یک چالش مهم در طول بارداری است. به علت برگشت بیماری، بسیاری از زنان نباید داروهایشان را قطع کنند؛ بنابراین، تحقیقات بیشتر برای کشف داروهای مطمئن برای مادر و جنین لازم به نظر می‌رسد.

### تشکر و قدردانی

مقاله حاضر حاصل سمینار درس تراتولوژی خانم سمیرا ملک زاده دانشجوی دوره دکتری دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز است.

### تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی را اعلام نکرده‌اند.

همچنین گزارش‌ها بر دوزهای پایین کافئین بر انسان اثرات سوء آن را در زنان باردار نشان داده است.

### نتیجه‌گیری

در مطالعه مروری حاضر به بررسی اثر فاکتورهای تراتوژن بر جنین پرداختیم. عوامل تراتوژن بسته به دوز، مسیر مواجهه و مدت‌زمان مواجهه در دوره‌های کوتاه‌مدت و بلندمدت و همچنین شرایط فردی هر شخص دارای اثرات متفاوتی هستند و باعث نقایص مختلفی می‌شوند. از آنجائی که دوره بارداری و مراقبت در این دوره اهمیت به سزایی در سلامت و رشد جنین و نوزاد دارد، زنان باردار باید در این دوران از مصرف خودسرانه و زیاد از حد داروها و یا حتی گیاهان دارویی خودداری کنند، بعضی داروها مثل تالیدومید در حد زیادی تراتوژن می‌باشند و باعث اختلالات و نقایص می‌شوند. همچنین استفاده از کرم‌های آرایشی در دوران بارداری نیز، به دلیل دارا بودن رتینوئید، موجب آسیب‌های

## References

1. Pedley TA. The epilepsies. In: Goldman L, Bennett JC. Cecil textbook of medicine. 21st ed. Philadelphia: WB Saunders Company. 2000; 2151-2163.
2. Richens A. Safety of lamotrigine. *Epilepsia*. 1994; 35(5): 37-40.
3. Battino D. Lamotrigine. In: Hutchinson TA, Shahan DR (Eds). DRUGDEX® System. MICORMEDEX. Clorado: Greenwood Village. 2003; 153.
4. Brent RL. The cause and prevention of human birth defects: what have we learned in the past 50 years? *Congenit Anom (Kyoto)* 2001;41(1):3-21.
5. Gilbert SF. *Developmental Biology*, 7th ed, Sinauer Associates, Sunderland, MA, 2003; pp 694-696.
6. Barish RJ. In-flight radiation exposure during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2004;103(6):1326-1330.
7. Fattibene P, Mazzei F, Mucetelli C, Risica S. Prenatal exposure to ionizing radiation: sources, effects, and regulatory aspects. *Acta Pediatr* 1999;88(7):693-702.
8. Robert CJ, Lowe CR. Where have all the conceptions gone? *Lancet* 1975;1(7905):498-499.
9. Brent RL. Methods of evaluating the alleged teratogenicity of environmental agents. *Prog Clin Biol Res*. 1985;163C:191-195.
10. Larsen JW Jr, Greendale K. Letter to the editor: ACOG technical bulletin. *Teratology* 1985;32(3):493-496.
11. Brent RL. Utilization of developmental basic science principles in the evaluation of reproductive risks from pre- and post-conception environmental radiation exposures, *Teratology*. 1999;59(4):182-204.
12. Hall JG. Genomic imprinting. *Arch Dis Child*. 1990;65:1013.
13. McIntyre J, Newell M-L. *Congenital and Perinatal Infections: Prevention, Diagnosis and Treatment*, Cambridge Univ Press, Cambridge. 2000; 3-14.
14. Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. *NEJM*. 1986;314(24):1542-1546.
15. Stevenson RE. The environmental basis of human anomalies. In: *Human Malformations (Stevenson RE, Ed)*, Oxford Univ Press, New York. 1993; 37.
16. Ingall D, Norin L. Syphilis. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 5th ed (Remington JS, Klein JO, Eds), Philadelphia, Saunders. 2006; 643-681.
17. Lee WK, Schwartz DA, Rice RJ, Larsen SA. Syphilitic endometritis causing first trimester abortion: a potential infectious cause of fetal morbidity in early gestation. *South Med J*. 1994; 87(12): 1259-1261.
18. Pleet H, Graham JM, Smith DW. Central nervous system and facial defects associated with maternal hyperthermia at 4 to 14 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1981; 67(6): 785-789.



19. Li DK, Janevic T, Odouli R, Liu L. Hot tub use during pregnancy and the risk of miscarriage. *Am J Epidemiol.* 2003; 158(10): 931-937.
20. Edwards MJ. Hyperthermia and fever during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006; 76(7): 507-516.
21. Smith DW, Clarren SK, Harvey MAS. Hyperthermia as a possible teratogenic agent. *J Pediatr.* 1978; 92(6): 878-883.
22. Shiota K. Neural tube defects and maternal hyperthermia in early pregnancy: epidemiology in a human embryonic population. *Am J Med Genet.* 1982; 12(3): 281-288.
23. Jones MC, Kosaki K, Bird LM. Disruptive defects of the brain and spinal cord as a consequence of cardiopulmonary bypass and hypothermia at 18 weeks gestation. *Proc Greenwood Genet Ctr.* 1995; 14: 58-62.
24. Naeye RL. Maternal body weight and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 1990; 52(2): 273-279.
25. Baeten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health.* 2001; 91(3): 436-440.
26. Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Chattingius S. Maternal weight, pregnancy weight gain, and the risk of antepartum still birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; 184(3): 463-469.
27. Andreasen KR, Andersen ML, Schantz AL. Obesity and pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2004; 83(11): 1022-1029.
28. Cedergren MI, Selbing AJ, Kallen BA. Risk factors for cardio-vascular malformation: a study based on prospectively collected data. *Scand Work Environ Health.* 2002; 28(1): 12-17.
29. Sadler TW, Hunter ES III, Wynn RE, Phillips LS. Evidence for multifactorial origin of diabetes-induced embryopathies. *Diabetes.* 1989; 38(1): 70-74.
30. Sadler TW, Denno KM, Hunger ES III. Effects of altered maternal metabolism during gastrulation and neurulation stages of embryogenesis. *Ann NY Acad Sci.* 1993; 678(1):48-61.
31. Baker L, Piddington R. Diabetic embryopathy: a selective review of recent trends. *Diabetes Complicat.* 1993; 7(3): 204-212.
32. Burrow GN, Bartsocas C, Klatskin EH, Grunt JA. Children exposed in utero to propylthiouracil: subsequent intellectual and physical development. *Am J Dis Child.* 1968; 116(2): 161-165.
33. Sutherland JM, Esselborn VM, Burket RL, Skillman TB, Benson JT. Familial nongoitrous cretinism apparently due to maternal antithyroid antibody. *NEJM.* 1960; 263(7): 336-341.
34. Landing BH, Kamoshita S. Congenital hyperparathyroidism secondary to maternal hypoparathyroidism. *J Pediatr.* 1970;77(5): 842-847.
35. Potter A, Phillips II JA. Endocrine organs. In: *Human Malformations and Related Anomalies*, 2nd ed (Stevenson RE, Hall JG, Goodman RM, Eds), Oxford Univ Press, New York. 2006; pp1355.
36. Connolly KJ, Pharoah POD, Hetzel BS. Fetal iodine deficiency and motor performance during childhood. *The Lancet.* 1979; 314(8153): 1149-1151.
37. Hetzel BS, Hay ID. Thyroid function, iodine nutrition, and fetal brain development. *Clin Endocrinol.* 1979; 11(4): 445-460.
38. Polak M. Hyperthyroidism in early infancy: pathogenesis, clinical features and diagnosis with a focus on neonatal hyperthyroidism. *Thyroid.* 1998; 8(12): 1171-1177.
39. Yu JS, O'Halloran MT. Children of mothers with phenylketonuria. *The Lancet.* 1970; 295(7640): 210-212.
40. Maillot F, Lilburn M, Baudin J, Morley DW, Lee PJ. Factors influencing outcomes in the offspring of mothers with phenylketonuria during pregnancy: the importance of variation in maternal blood phenylalanine. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(3): 700-705.
41. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Phenylketonuria: screening and management. *Pediatrics* 2001; 108(4): 972-982.
42. Satgé D, Sasco AJ, Little J. Antenatal therapeutic drug exposure and fetal/neonatal tumours: review of 89 cases. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1998; 12(1): 84-117.
43. Addis A, Magrini N, Mastroiaco P. Drug use during pregnancy. *Lancet.* 2001; 357800.
44. Zanden V. *Human Development.* New York. McGraw-Hill Inc. 1993.
45. Kemper F. Thalidomide and development of the chick embryo. *Arzneimittelforschung.* 1962; 12: 640-641.
46. Salzgeber B, Salaun J. Malformations of extremities obtained in the chick embryo after treatment by thalidomide. *C.r. hebd. Seanc. Acad. Sci.* 1963; 256: 2719-2722.
47. Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S, Tying SK. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol.* 2005; 153(2): 254-273.
48. Locker D, Superstine E, Sulman FG. The mechanism of the push and pull principle VIII: endocrine effects of thalidomide and its analogues. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 1971; 194(1): 39-55.
49. Wilson JG. Abnormalities of intrauterine development in nonhuman primates. Symposium on the use of Non-Human Primates for Research in Problems of Human Reproduction. Diczfalusy, A. and Standley, C. C. eds. Stockholm, WHO Research and Training Centre on Human Reproduction. 1972; 261-292.
50. Goetsch C. An evaluation of f aminopterin as an abortifacient. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1962; 83:1474-1477.
51. Thiersch JB. Therapeutic abortions with a folic acid antagonist, 4-aminopteroylglutamic acid (4-amino P.G.A.) administered by the oral route. *Amer. J. Obstet. Gynecol.* 1952; 63:1298-1304.

52. Thiersch JB. The control of reproduction in rats with the aid of antimetabolites and early experiments with antimetabolites as abortifacient agents in man. *Acta Endocrinol.* 1956; 23 (28):37-45.
53. Nelson MM. Teratogenic effects of pteroylglutamic acid deficiency in the rat. *Ciba Foundation Symposium-Congenital Malformations.* John Wiley & Sons, Ltd. 1960; 134-151.
54. Anonymous. Acyclovir(zovirax)/Valacyclovir(Valtrex) and pregnancy. available at: [www.OTISpregnancy.org](http://www.OTISpregnancy.org).
55. Chahoud I, Stahlman R, Bochert G, Dillmann I, Neubert D. Gross-structural defects in rats after Acyclovir application on day 10 of gestation. *Arch Toxicol.* 1988; 62(1): 340-357.
56. Frenkel LM, Brown ZA, Bryson JY. Pharmacokinetics of acyclovir in the term human pregnancy and neonate. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164(2): 569-576.
57. Moore HL, Szczech GM, Rodwell DE. Preclinical toxicology studies with acyclovir: teratologic, reproductive, and neonatal tests. *Fund Appl Toxicol* 1983; 3(6): 560-568.
58. Stahlman R, Klug S, Lewandowski C, Bochert G, Chahoud I, Rahm U, et al. Prenatal toxicity of Acyclovir in Rats. *Arch toxicol.* 1988; 61(6): 468-479
59. Honein MA, Paulozz. LJ, Cragan JD, Correa A. Evaluation of selected characteristics of pregnancy drug registries. *Teratology.* 1999; 60(6): 356-364.
60. Andrews EB, Yankaskas BC, Crdero J, Schoeffler K, Hampp S. Acyclovir in pregnancy registry: six years experience. The Acyclovir in pregnancy Registry Advisory Committee. *Obstet Gynecol.* 1992;79(1):7-13.
61. Jedd MB, Melton LJ, Griffin MR. Trends in infantile hypertrophic ploric stenosis in Olmsted County, Minnesota, 1950-1984. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1988; 2(2): 148-157.
62. mesbah ali and et al. growth psychological with view of islam resources BOOK.persian.
63. tak zaree nasrin and et al. investigation of the effect of diazepam use at pregnancy, *Tehran university journal*;10: 77-81.persian.
64. Afshar mohammad, et al. the teratogenic effect of acetaminophen at pregnancy, 1384: 13-18. Persian.
65. mahmoodzadeh sagheb et al. The study of littium on embryo. 1383. Persian.
66. Zamenhof S. Differential effects of antifolate on the development of brain parts in chick embryos. *Growth.* 1985; 49(1):28-33.
67. DeSesso JM, Goering GC. Methotrexate-induced developmental toxicity in rabbits is ameliorated by 1-(p-tosyl)-3,4,4-trimethylimidazolidine, a functional analogue for tetrahydrofolate-mediated one-carbon transfer. *Teratology.* 1992; 45(3):271-283.
68. Khera KS. Teratogenicity studies with methotrexate, aminopterin, and acetylsalicylic acid in domestic cats. *Teratology.* 1976; 14(1):21-28.
69. Skalko RG, Gold MP. Teratogenicity of methotrexate in mice. *Teratology.* 1974; 9(2):159-163. DOI: 10.1002/tera.1420090206
70. Schmid BP. Monitoring of organ formation in rat embryos after in vitro exposure to azathioprine, mercaptopurine, methotrexate or cyclosporin A. *Toxicology.* 1984; 31(1):9-12.
71. Roe DA, Little BB, Bawdon RE, Gilstrap LC. Metabolism of cocaine by human placentas: implications for fetal exposure. *American journal of obstetrics and gynecology.* 1990; 163(3): 715-718.
72. Volpe JJ. Effect of cocaine use on the fetus. *New England Journal of Medicine.* 1992; 327(6): 399-407.
73. Woods JR, Plessinger MA, Clark KE. Effect of cocaine on uterine blood flow and fetal oxygenation. *Jama.* 1987; 257(7): 957-961.
74. Wilson JG. Current status of teratology. In *General Principles and Etiology* (pp. 47-74). Springer US. *Handbook of Teratology, General Principles and Etiology, vol. 1,* Plenum, New York. 1977; 47-74.
75. Chouteau M, Namerow PB, Leppert P. The effect of cocaine abuse on birth weight and gestational age. *Obstetrics & Gynecology.* 1988; 72(3): 351-354.
76. Singer L, Arendt R, Song LY, Warshawsky E, Kliegman R. Direct and indirect interactions of cocaine with childbirth outcomes. *Archives of pediatrics & adolescent medicine.* 1994; 148(9): 959-964.
77. Singer LT, Arendt R, Minnes S, Salvator A, Siegel AC, Lewis BA. Developing language skills of cocaine-exposed infants. *Pediatrics.* 2001; 107(5): 1057-1064.
78. Petitti DB, Coleman C. Cocaine and the risk of low birth weight. *American Journal of Public Health.* 1990; 80(1): 25-28.
79. Cherukuri R, MINKOFF H, FELDMAN J, PAREKH A, GLASS L. A cohort study of alkaloidal cocaine (« crack») in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology.* 1988; 72(2): 147-151.
80. Weschler D. *Adult Intelligence Scale—Revised,* Psychological Corporation, San Antonio, TX, 1989.
81. Bateman DA, Ng SK, Hansen CA, Heagarty MC. The effects of intrauterine cocaine exposure in newborns. *American journal of public health.* 1993; 83(2): 190-193.
82. Little BB, Snell LM. Brain growth among fetuses exposed to cocaine in utero: asymmetrical growth retardation. *Obstetrics & Gynecology.* 1991; 77(3): 361-364.
83. Addis A, Magrini N, Mastroiaco P. Drug use during pregnancy. *Lancet.* 2001; 357,800
84. Lewis MW, Misra S, Johnson HL, Rosen TS. Neurological and Developmental outcome of Prenatally Cocaine-exposed offspring from 12-13 weeks. 2004.
85. Crandal C, Croby RD, Carlson GA. Does Pregnancy affect Outcome of Methadone Maintenance Treatment : *Journal of Substance Abuse treatment.* 2004; 26(4): 295-303.



86. Bookstein FL, Streight AP, Sampson PD, Conner PD, Barr HM. Corpus Callosum Shape and Neurological Deficits in Adult Males with Heavy Fetal Alcohol exposure. *Neuroimage*. 2002; 15(1): 233-251.
87. O' Leary C. Fetal Alcohol Syndrome. *Journal of Pediatric Child Health*. 2004; 40(1-2): 2-7.
88. Sokol RJ, Clarren SK. Guidelines for use of terminology describing the impact of prenatal alcohol on the offspring. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 1989; 13(4):597-598.
89. Abel EL. Fetal alcohol syndrome in families. *Neurotoxicology and Teratology*. 1988; 10(1):1-2.
90. Streissguth AP, Aase JM, Clarren SK, Randels SP, Ladue RA, Smith DF. Fetal alcohol syndrome in adolescents and adults. *Journal of the American Medical Association*. 1991; 265(15):1961-1967.
91. Jones KL, Smith DW, Ulle land CN. Pattern of malform at ionin the offspring of Chronic alcoholicm others. *The Lancet*. 1973; 301(7815):1267 - 1271.
92. Chernoff GF. The fetal alcohol syndrome in mice: Maternal variables. *Teratology*. 1980; 22(1):71- 75.
93. Rosett ML, Weiner L, Edelin KC. Strategies for prevention of fetal alcohol effects. *Obstet. Gynecol*. 1981; 57(1):1-7.
94. O'shea KS, Kaufman MH. The teratogenic effect of acetaldehyde: implications for the study of the fetal alcohol syndrome. *Journal of anatomy*. 1979; 128(Pt 1), 65.
95. Fried PA, Watkinson B. 36- and 48 month Neurobehavioural follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarette and alcohol. *Development and Behavioural Pediatrics*. 1990; 11(2): 49-58.
96. Sawnani H, Jackson T, Murphy T, Beckerman R, Simakajornboon N. The Effect of Maternal Smoking on Respiratory and arousal. Patterns in Preterm infants during sleep. *American Journal of Respiratory & Critical Care medicine*. 2004; 169(6): 733-738.
97. Stocks J, Dezatenx C. The effects of Parental Smoking on lung function and development during infancy. *Respirology*. 2003; 8(3): 266-285.
98. Ermak G, Davies KJ. Calcium and oxidative stress: from cell signaling to cell death. *Molecular immunology*. 2002; 38(10): 713-721.
99. Gumustekin K, Altinkaynak K, Timur H, Taysi S, Oztasan N, Polat MF, Gul M. Vitamin E but not Hippophea rhamnoides L. prevented nicotine-induced oxidative stress in rat brain. *Human & experimental toxicology*. 2003; 22(8): 425-431.
100. Kelly G, The interaction of cigarette smoking and antioxidants. Part III. Ascorbic acid. *Altern. Med. Rev*. 2003; 8(1): 43-54.
101. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R, Amaro H, Levenson SM, Kayne H, Cabral H. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth. *New England Journal of Medicine*. 1989; 320(12): 762-768.
102. Smith CG, Asch RH. Drug abuse and reproduction. Fertility and sterility. 1987; 48(3): 355-373.
103. Maykut MO. Health consequences of acute and chronic marihuana use. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1985; 9(3): 209-238.
104. Pope HG, Yurgelun-Todd D. The residual cognitive effects of heavy marijuana use in college students. *JAMA*. 1996; 275(7): 521-527.
105. Hall W. The respiratory risks of cannabis smoking. *Addiction*. 1998; 93(10): 1461-1463.
106. Kozer E, Koren G. Effects of prenatal exposure to marijuana. *Can Fam Physician* 2001; 47: 263-4.
107. Musty RE, Reggio P, Consroe P. A review of recent advances in cannabinoid research and the 1994 International Symposium on Cannabis and the Cannabinoids. *Life sciences*. 1995; 56(23): 1933-1940.
108. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *The British Journal of Psychiatry*. 2001; 178(2): 101-106.
109. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG. National survey results on drug use, 1975-1994. Vol. 1. Washington DC: US Department of Health and Human Service, 1995. DC 20402-9328.
110. Haney M, Ward AS, Comer SD, Foltin RW, Fischman MW. Abstinence symptoms following smoked marijuana in humans. *Psychopharmacology*. 1999; 141(4): 395-404.
111. Cnattingius S, Signorello LB, Annerén G, Clausson B, Ekblom A, Ljunger E, Granath F. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *New England Journal of Medicine*. 2000; 343(25): 1839-1845.
112. Eskenazi B, Stapleton AL, Kharrazi M, Chee WY. Associations between maternal decaffeinated and caffeinated coffee consumption and fetal growth and gestational duration. *Epidemiology*. 1999; 10(3): 242-249.
113. Nishimura H, Nakm K. Congenital Malformations in Offspring of Mice Treated with Caffcine. *Experimental Biology and Medicine*. 1960; 104(1): 140-142.
114. Fujii T, Sasaki H, Nishimura H. Teratogenicity of caffeine in mice related to its mode of administration. *Jpn J Pharmacol*. 1969;19(1):134-138.
115. Terada M, Nishimura H. Mitigation of caffeine-induced teratogenicity in mice by prior chronic caffeine ingestion. *Teratology*. 1975; 12(1): 79-82.
116. Knoche C, Koenig J. On the prenatal toxicity of diphenylpyraline 8-chlorotheophyllinate with reference to experiences with thalidomide and caffeine. *Arzneimittel-Forschung*. 1964; 14: 415-424.
117. Groupe d'Etude des Risques Teratogènes. Tératogènes expérimentale: étude de la caféine chez la souris, *Thérapie*. 1969; 24: 575-580.
118. Bertrand M, Schwam E, Frandon A, Vagne A, Alary J. Sur un effet tératogène systématique et spécifique de la caféine chez les rongeurs. *CR Soc. Biol*. 1965; 159(2): 199-2202.



119. Leuschner F, Schwerdtfeger W, Reim F, Ammon HPT. Über den Einfluss von Coffein und andere-Methylxanthine auf die Fortpflanzung von Wistar Ratten. Coffein und andere Methylxanthine. New York, Schattaver Verlag. 1968; 209.

120. Collins TFX, Welsh JJ, Black TN, Ruggles DI. A study of the teratogenic potential of caffeine ingested in drinking-water. Food and Chemical Toxicology. 1983; 21(6): 763-777.



Review Article

## A Review of the Teratogenic Factors Effect on Embryo

Shojaeifard MB<sup>1,2</sup>, Malekzadeh S<sup>3\*</sup>, Shariati M<sup>4</sup>

1- Department of Physiology, Fasa University of Medical Sciences, Fasa, Iran

2- Ionizing and Non-Ionizing Radiation Protection Research Center (INIRPRC), Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

3- Department of Physiology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

4- Department of Biology, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran

Received: 26 Jun 2016

Accepted: 15 Oct 2016

### Abstract

**Background:** Teratology is a branch of embryology science that studies causes, mechanisms and abnormal pattern development. Embryo growth traumatic factors during pregnancy are called teratogens that some teratogens pass the placental barrier and cause adverse effect during development stages and malformation, however a drug may improve general health of the mother, but it might be poisonous for embryo and cause diverse malformation. Since study of embryo health and risk factor in this stage is important, the aim of this review article was the investigation of some types of teratogens (such as radiation, infectious agents, heat disorders, maternal conditions) and particularly the effect of teratogenic drugs on embryo including some legal drugs (such as acetaminophen, thalidomide, acyclovir, sedatives and anticonvulsants) and illegal drugs (such as nicotine, alcohol, cocaine and marijuana).

**Conclusions:** In general, teratogens depending on the type and duration of exposure in pregnancy period, adversely affect embryo and cause various disorders. A better understanding of these teratogens can contribute to prevent these defects, since many other drugs with similar effects and lower teratogenicity can be used to improve mothers' health

**Keywords:** Teratology; Teratogen; Teratogenic Drugs; Embryo Development

\*Corresponding author: Samira Malekzadeh, Department of Physiology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Email: samira\_malekzade@yahoo.com