

## درباره تراتوژنز

اتیمولوژی- برای آشنائی بیشتر با اصطلاح فوق لغات معادل فرانسه - انگلیسی و فارسی آنرا ذکر میکنیم . (در زبان لاتین غول = Teras atos و تولید کردن = Gennaو است).

فارسی	فرانسه	انگلیسی
تولید ناقص الخلقه نمودن	Tératogénèse	Teratogenesis
عامل موجب نقص خلقت	Tératogène	Teratogenic
علم شناخت نقص خلقت	Tératologie	Teratology
متخصص در این علم	Tératologiste	Teratologist
موجودی که نقص خلقتی دارد	Tératoid	Teratoid

**تاریخچه** - نخستین بار واژه تراتوژنز توسط Saint - Hilaire در سال ۱۸۲۰ بکار برده شد. وی مطالعات مقدماتی در این باره انجام داد. سپس در سال ۱۹۱۱ و Dareste و در سال ۱۹۲۲ Féré بررسی های جامع تری انجام دادند. مطالعات در این باره با استتگی پیش میرفت و همراه چند مقاله در موضوع تراتوژنز در مجلات مختلف طبی منتشر میگردد تا اینکه فاجعه تالیدومید (Thalidomide) پیش آمد و از آن پس مطالعات بسیار زیادی از نقطه نظرهای مختلف در این باره انجام گردیده و هنوز هم ادامه دارد.

**فاجعه تالیدومید** - این دارو در سال ۱۹۵۹ بی بازار آمد و بنام های تجاری Softenon در اروپا - Kevadon در کانادا - Contergan در آسیا و بعضی سمالک اروپائی و Thalomid در آمریکا عرضه شد. دارو دارای اثر آرام بخش و مسکن است. یکسال و نیم پس از معرفی دارو و نفریز شک آلمانی بنام های Wiedemann و Aeissen گزارشی منتشر گردند و طی آن ستد کردند که ملاحظه کرده اند تعداد نوزادان ناقص الخلقه افزایش قابل ملاحظه ای پیدا کرده است. آنها تقاضا نمودند که مسئولین بهداشت آلمان باین امر توجه نمایند. در مدتی کمتر از

یکسال بعد از انتشار گزارش فوق در اثر مطالعات و تحقیقات فراوانی که در انگلستان - آمریکا - استرالیا - کانادا - فرانسه و آلمان بعمل آمد اولاً افزایش تعداد نوزادان ناقص الخلقه در آن ممالک تأیید شد و ثانیاً نشان داده شد که علت این افزایش صرف تالیدومید بوده است و باین علت پخش و مصرف دارو ممنوع گردید.

اهمیت - برطبق گزارشهای مختلف در زایمانهای طبیعی یکسانه در هزار نقص خلقتی دیده میشود. در اثر عوامل تراوتوزن این نسبت (بسته به عامل) حتی به ۰.۰۲ در هزار هم میرسد. بادر نظر گرفتن اینکه درمان نوزادان ناقص الخلقه امر بسیار مشکلی میباشد و اغلب برای چنین بیماران نمیتوان کار مثبتی انجام داد و نیز به علت اشکالات فراوان خانوادگی - اجتماعی که چنین اطفالی ایجاد میکنند بررسی تراوتوزن و آگاهی با حصول آن دارای اهمیت بسیار میباشد.

**عوامل تراوتوزن** - این عوامل را به هفت دسته بشرح زیر تقسیم نموده اند که ماسهمترین عوامل هر دسته را ذکر میکنیم: (اثر این عوامل بیشتر در روی حیوانات پستاندار دیده شده است).

۱) عوامل فیزیکی: تاباندن اشعه مجهول - کم شدن درجه حرارت - نقصان درجه اشباع اکسیژن - افزایش درجه اشباع انیدرید کربنیک و بالاخره بذل مایع آمنیوتیک.

۲) سوء تغذیه مادر - در این دسته کمبودهای تغذیه ای مواد زیر ذکر گردیده است: ویتامین A - ریوفلاوین - اسید فولیک - اسید پانتوتنیک - ویتامین B<sub>۱۲</sub> - تیامین - بیوتین - ویتامین D - ویتامین E و بالاخره سوء تغذیه عمومی.

۳) وقفه دهنده های رشد و متضادهای اختصاصی: خردل ازت دار - تیادیازول - تیاژین - بعضی مواد آلکیلاتور - اورتان - آزارین - آمینونیکوتینامید - آزوگوانین - ۶ - مرکاپتوپورین ۶ و ۲ دی آمینوپورین - ۶ کارپورین.

۴) عوامل عفونی: عفونت ها کمتر ایجاد نقص خلقت مینمایند و اگر هم دیده شود بیشتر بعلت ویروسی است تا سیکری. نیز اثر عامل بحسب انسان یا حیوان فرق میکند. در انسان Rubella و توکسوپلازما و در حیوان ویروس A آنفلوآنزا - ویروس وبای خوکی و ویروس نیوکاسل تراوتوزن هستند.

۵) هورمونها: نقش هورمونها مسلم است زیرا خون زن آبستن بطور متغیرولی بمقادیر زیاد دارای هورمون میباشد. آندروژن - استروژن - انسولین - کرتیزون - وازوپرسین و آدرنالین تراوتوزن هستند. در واقع استعمال هورمونها موجب بهم خوردن نظم غدد داخلی میشود.

۶) مواد شیمیائی و داروها: تنها وجه اشتراك ایندسته تراوتوزن بودن آنها میباشد: تربیان آبی - مقدار زیاد ویتامین A - کینین - آنتی بیوتیک ها - سولفامیدها - کلشسین -

در مقابل عامل مهاجم تراتوزن عکس العمل های مختلفی نشان میدهند. در واقع میشود گفت که زمینه ژنتیک حیوان در حساسیت آن به عامل تراتوزن اهمیت دارد و نقش قابل توجهی بازی میکند. باین ترتیب که عامل تراتوزن بیشتر در نقاط ضعف توارثی اثر مینماید.

۶- مواد شیمیائی و داروها: قبل از ذکر این قسمت بشرح مختصری درباره مراحل مختلف رشد و تکامل جنینی میپردازیم:

جنین پس از ۱۲ ساعت دارای سه طبقه مشخص تروفوبلاست - اکتوبلاست - و آندو - بلاست میشود.

پس از ۱۵ ساعت خط اولیه تشکیل میگردد.

پس از ۱۵ - ۲ روز سه قسمت فوق رشد میکنند و درازای رویان ۱/۵ میلیمتر است

پس از ۲۰ روز Chemical Differentiation (تمایز شیمیائی) انجام میشود.

پس از ۴-۵ روز Morphological Differentiation (تمایز تشریحی) در حد تشکیل جزئیات اندام انجام میشود.

پس از ۶ روز اندام تشکیل شده است.

دراول تصور میشود که داروهای از قبیل تالیدومید در مرحله تمایز تشریحی مؤثر هستند در صورتیکه اکنون نشان داده شده است که زمان اثر این داروها بیشتر در مرحله تمایز شیمیائی است. اگر دارو در این زمان مصرف شود نوع ناهنجاریهای ایجاد شده بیشتر بصورت عدم وجود اندام است در صورتیکه اگر در زمان تمایز تشریحی مصرف گردد ضایعه ایجاد شده بصورت عدم تقارن اندامها خواهد بود. این عدم تقارن معلول اختلال رشد سلولی است و خود این اختلال بسته ترتیب بروز میکند؛ وقفه مداوم رشد - نقصان سرعت رشد - افزایش سرعت رشد. مورد اول در واقع سرگ سلول میباشد.

مورد دوم باعث کوچکتر شدن عضو نسبت بطرف مقابل میگردد و بالاخره رشد سریع موجب بطنی رشد در سایر سلولهای مجاور میشود (بدلیل فیزیکی).

نشان داده شده است که وجود داروی تراتوزن در بدن قبل از مرحله تمایز شیمیائی هیچ اثر سوئی ندارد و نیز بعد از مرحله تمایز تشریحی بی اثر است یا دارای اثرات تراتوزن جزئی میباشد. پس در فاصله این دو مرحله است که سیببست از دادن هرگونه دارویی که بشکوک بداشتن اثر تراتوزن باشد خودداری کنیم. (از نظر احتیاط در حدود روزهای دهم تا شصتم حاملگی) مثلاً میدانیم که تشکیل دندانها بعد از ماه چهارم اتفاق میافتد و عملاً هم هیچیک از داروهای تراتوزن ایجاد نقص خلقت مادرزادی در دندانها نمیکند.

در بین داروها در روی تالییدومید مطالعه بسیاری انجام گرفته است و مشاهده شده است که هم تالییدومید و هم بعضی متابولیت‌های آن تراوتوزن هستند. این متابولیت‌ها اغلب از مشتقات گلوتامین میباشند. از طرف دیگر اسیدنوکلئیک نقش اساسی در رشد سلولی دارد و سرعت متابولیسم آن نیز زیاد است و یکی از عوامل مهم در متابولیسم آن پورین میباشد. چون گلوتامین برای یوسنتز پورین لازم است لهذا تصور میشود که متابولیت‌های تالییدومید جانشین گلوتامین شده و مانع یوسنتز پورین و مثلاً باعث وقفه متابولیسم اسیدنوکلئیک میگردد. شاهد صحت این نظریه اینست که استعمال گلوتامین از اثرات تراوتوزنیک دارو جلوگیری میکند.

در آمار مختلف احتمال بروز تراوتوزن در اثر تالییدومید متفاوت ذکر شده‌اند و عددی تا دویست در هزار هم ذکر کرده‌اند. جالب توجه اینست که پس از سه چهار سال که لبه تیغ حمله سحقیین بطرف تالییدومید متوجه بود بتازگی عده‌ای از آنها اظهار نظر کردند که ممکنست اثرات سوء دارو معلول ناخالصی آن باشد!

در مورد سواد شیمیائی و داروها اگر به اختلافاتی نزد انسان و حیوان بر میخوریم یکی از عواملی که باید در نظر داشته باشیم مسئله قابلیت نفوذ جفت در انواع موجودات مورد آزمایش است. **پروتکل پیشنهادی برای مطالعه وجود یافتن اثر تراوتوزنیک داروها-**

پیشنهاد شده است که بجهت اجتناب از هر نوع تشمت در مطالعه این مسئله یک پروتکل یکنواخت بین المللی برای تحقیقات درباره تراوتوزن تهیه بشود. طرح اولیه این پروتکل بقرار زیر است:

۱- راه استعمال دارو تا حد امکان همان راهی باشد که نزد انسان بکار برده میشود.

۲- مقدار دارو: در تحقیقات مختلف که بمنظورهای مختلف انجام میشود میتوان مقادیر متفاوت دارو را استعمال کرد ولی اگر فقط نظر مطالعه شیوع و وفور نقص خلقی است میبایست مقدار دارو مختصری کمتر از  $LD_{50}$  دارو برای جنین باشد.

۳- طول مدت استعمال: باید بلافاصله بعد از لقاح شروع کرد و تا نزدیک وضع حمل ادامه داد. (زیرا هنوز نمیتوان قطعاً گفت که اثر دارو چه موقعی است).

۴- نوع حیوان - حیوانات انتخابی در این مورد جوجه، موش سفید، خرگوش و موش صحرائی هستند ولی باید توجه داشت که گاه بعضی داروها در یک حیوان تراوتوزن نیستند در صورتیکه در نوع دیگر دارای این اثر میباشند. مثلاً تالییدومید در موش صحرائی ایجاد نقص خاقت مادرزادی نمیکند، در صورتیکه در سایر حیوانات فوق الذکر و انسان چنین ضایعه‌ای پیدا نمیدهد.

۵- تعداد حیوان - تعداد حیوانات مورد آزمایش هرچقدر بیشتر باشد بهتراست و حداقل برای هر دارو مینیمم است. حیوان آزمایش و حیوان شاهد انتخاب کرد.

۶- بررسی نتایج: در این مورد مینیمم صحت آماری نتایج را بررسی نمود و نکته شایان توجه اینست که نتایج حاصله از حیوانات در انسان قطعیت ندارد و در قضاوت در این باره نهایت احتیاط را بایست بعمل آورد.

نتیجه - عوامل متعددی موجب ایجاد نقص خلقت مادرزادی میشوند. با در نظر گرفتن اهمیت خانوادگی - اجتماعی موضوع و اشکال فراوان درمان کودکان ناقص خلقت مینیمم در زمان حاملگی تا حد امکان از زیکار بردن داروهای مخزن مخصوصاً در سه ماه اول خودداری کرد (در صورت لزوم میبایست داروهای داد که مسلم باشد ترانژن نیستند). و نیز سعی نمود که تعادل زن حامله خصوصاً از لحاظ غدد داخلی و تغذیه برقرار بوده و بالاخره از تماس با عوامل خارجی ترانژن شدید آبرهیز بنماید.

### References

- 1- Bellt, R, Brit. Med. J. ii: 480, 1962
- 2- Bevelander, G., et al. Nature. 184:728, 1959.
- 3- Boylen, J., et al. Lancet. i : 552, 1963.
- 4- Brent, R. L. J. Pediatrics. 64 : 762, 1964.
- 5- Christie, G. A. Lancet. ii : 249, 1962.
- 6- Dalderup, L. M. Lancet. ii : 249, 1962.
- 7- De Meyer, R., et al. Ann. Endocrin. 19 : 167, 1958.
- 8- Fratta, I. D. Toxicol. Appl. Pharmacol. 7 : 268, 1965.
- 9- Knapp, V. Lancet. ii : 250, 1962.
- 10- Leck, I. Brit. J. Prev. Soc. Med, 18 : 196, 1964.
- 11- Lichtenstein, H., et al. P. S. E. B. M. 109 : 511, 1962.
- 12- Mackenzie, R. D., et al. P. S. E. B. M. 78 : 398, 1951.
- 13- McColl, J. D., et al. Toxicol. Appl. Pharmacol. 7 : 409, 1965.
- 14- Mennic, A. T. Brit. Med. J. ii : 480, 1962.
- 15- Pliess, G. Lancet. i : 1128, 1962.
- 16- Shelesnyak, M. G., et al. P. S. E. B. M. 89 : 629, 1955
- 17- Rosendal, T. Lancet. i:724, 1963.
- 18- Tsu - Ju, Y., et al. Lancet. i : 552, 1963.
- 19- Tuchmann - Duplessiss H., et al. Lancet. ii : 408, 1963.
- 20- Webb, J. F. Canad. Med. Ass. J. 89:987, 1963.