



دانشگاه شهید چمران اهواز
دانشکده دامپزشکی

:

پایان نامه دکترای عمومی دامپزشکی

عنوان:

بررسی اثر پیشگیری کننده ملاتونین و ویتامین E بر روی
ناهنجاری های اسکلتی ناشی از آرسنیک در جنین رت

نگارش

سعید مهرزادی

استاد راهنما

دکتر محمود خاکساری مهابادی

بهمن ۱۳۸۹



دانشکده دامپزشکی
پایان نامه دکترای عمومی دامپزشکی

عنوان

بررسی اثر پیشگیری کننده ملاتونین و ویتامین E بر روی ناهنجاری های اسکلتی ناشی از
آرسنیک در جنین رت

نگارش

سعید مهرزادی

استاد راهنما

جناب آقای دکتر محمود خاکساری مهابادی
(استادیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز)

استاد مشاور

جناب آقای دکتر حسین نجف زاده ورزی
(دانشیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز)

استاد مشاور

جناب آقای دکتر رضا رنجبر
(دانشیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز)

داور

جناب آقای دکتر نعیم عرفانی مجد
(استاد دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز)

داور

جناب آقای دکتر یزدان مظاهری
(استادیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز)

ناظر تحصیلات تکمیلی

جناب آقای دکتر علیرضا غدیری
(دانشیار دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز)

زمان: روز شنبه مورخ ۱۳۸۹/۱۱/۱۶

مکان: آمفی تئاتر دانشکده دامپزشکی

بسمه تعالی

دانشگاه شهید چمران اهواز

دانشکده دامپزشکی

پایان نامه دکترای عمومی دامپزشکی

(نتیجه ارزشیابی پایان نامه دوره دکترای حرفه ای دامپزشکی)

بدینوسیله گواهی می شود پایان نامه آقای سعید مهرزادی دانشجوی رشته دکترای عمومی دامپزشکی از دانشکده دامپزشکی به شماره دانشجویی ۸۳۵۸۲۶ تحت عنوان:

«بررسی اثر پیشگیری کننده ملاتونین و ویتامین E بر روی ناهنجاری های اسکلتی ناشی از

آرسنیک در جنین رت»

جهت اخذ درجه دکترای عمومی دامپزشکی در تاریخ ۸۹/۱۱/۱۶ توسط هیأت داوران مورد ارزشیابی قرار گرفت و با درجه عالی تصویب گردید.

امضاء	مرتبه علمی	۱- اعضای هیأت داوران
	استادیار	الف- استاد راهنمای: دکتر محمود خاکساری مهابادی
	دانشیار	ب- استاد مشاور اول: دکتر حسین نجف زاده ورزی
	دانشیار	ج- استاد مشاور دوم: دکتر رضا رنجبر
	استاد	د- داور اول: دکتر نعیم عرفانی مجد
	استادیار	ه- داور دوم: دکتر یزدان مظاهری
		و- نماینده تحصیلات تکمیلی دانشگاه (استاد ناظر):
	دانشیار	دکتر علیرضا غدیری
	استادیار	۲- مدیر گروه علوم پایه: دکتر محمود خاکساری مهابادی
		۳- معاون پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشکده:
	استادیار	دکتر سید رضا فاطمی طباطبایی
	استاد	۴- مدیر تحصیلات تکمیلی دانشگاه: دکتر رحیم پیغان

فهرست مطالب

صفحه	عنوان
۲	فصل اول
۳	مقدمه و هدف
۶	فصل دوم: مروری بر منابع موجود
۷	الف- تراتولوژی
۱۱	ب- عبور دارو از جفت
۱۱	ب-۱- عوامل موثر بر انتقال مواد از پرده های جفت
۱۱	د- تراتوژن ها
۱۲	د-۱- چگونگی عمل تراتوژن ها
۱۳	د-۲- شناخت عوامل تراتوژن
۱۴	د-۳- اثرات ژنتیک و محیط
۱۴	ه- دسته بندی داروها
۱۶	و- آرسنیک
۱۷	و- ۱- منابع آرسنیک
۱۸	و- ۲- موارد استفاده از آرسنیک
۱۹	و- ۳- سرنوشت آرسنیک وارد شده به محیط
۲۰	و- ۴- راه های مواجهه با آرسنیک
۲۱	و- ۵- سم شناسی
۲۳	و- ۵- ۱- توکسیکوکیتیک
۲۴	و- ۵- ۲- بیوترانسفورماسیون
۲۶	و- ۵- ۳- مکانیسم سمیت
۲۷	و- ۵- ۴- عوارض آرسنیک
۲۸	و- ۵- ۴- ۱- عوارض مسمومیت حاد
۲۹	و- ۵- ۴- ۲- عوارض مسمومیت مزمن
۳۰	و- ۵- ۵- اثرات تولید مثلی و تراتوژنی
	و- ۵- ۶- سمیت ژنی

- و- ۵- ۷- سرطان زایی
 ز- آنتی اکسیدان ها
 ز- ۱- ملاتونین
 ۳۵- ۱- ۱- ساختمان شیمیایی و بیوسنتز ملاتونین
 ز- ۱- ۲- اعمال فیزیولوژیک ملاتونین
 ز- ۱- ۲- ۱- آهنگ شبانه روزی ۳۷
 ۳۸- ۱- ۲- ۲- تولیدمثل فصلی
 ۳۸- ۱- ۲- ۳- خواب
 ۳۸- ۱- ۲- ۴- حرکات ارادی
 ۳۹- ۱- ۲- ۵- جمع آوری رادیکال های آزاد
 ۳۹- ۱- ۲- ۶- تعدیل پاسخ های ایمنی
 ۳۹- ۱- ۲- ۷- رنگدانه پوست
 ۳۹- ۱- ۳- آثار و مکانیسم عملکرد ملاتونین
 ۴۰- ۱- ۴- فارماکوکینتیک ملاتونین
 ۴۱- ۱- ۵- موارد مصرف ملاتونین
 ۴۱- ۱- ۵- ۱- اختلال در خواب و آهنگ شبانه روزی
 ۴۱- ۱- ۵- ۲- اختلالات اکسیداتیو
 ۴۲- ۱- ۵- ۳- سرطان ها
 ۴۲- ۱- ۵- ۴- میگرن
 ۴۲- ۱- ۵- ۵- پارکینسون
 ۴۲- ۱- ۵- ۶- کنترل یا تخفیف علائم قطع حاد مصرف نیکوتین
 ۴۳- ۲- ویتامین E
 ۴۳- ۱- ۲- ۱- تاریخچه
 ۴۳- ۲- ۲- ساختار شیمیایی
 ۴۴- ۲- ۳- خواص شیمیایی
 ۴۵- ۲- ۴- فارماکوکینتیک
 ۴۶- ۲- ۵- فارماکودینامیک
 ۴۹- فصل سوم: مواد و روش کار
 الف- مواد مورد استفاده
 ب- وسایل مورد استفاده ۵۱

ج- روش کار	۵
ج- ۱- تجویز داروها	۵۲
ج- ۲- طرز تهیه نمونه های جنین رت	۵۳
ج- ۳- مطالعه استخوان جنین ها با روش شفاف کردن	۵۳
فصل چهارم: نتایج	۵۶
الف- نتایج استحصال جنین ها و تعیین وزن و طول آن ها	۵۷
ب- نتایج ارزیابی نقایص اسکلتی جنین ها در موش های دریافت کننده داروها	۵۷
فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری	۷۰
نتیجه گیری	۸۰
پیشنهادات	۸۲
منابع	۸۳
چکیده انگلیسی	۹۳

فهرست جداول

عنوان	صفحه
جدول شماره ۴-۱: تعداد رت های آبستن و تعداد کل جنین ها در گروه های مختلف مورد مطالعه ۵۷	
جدول شماره ۴-۲: تعداد و درصد ناهنجاری های مشاهده شده در جنین رت های گروه های مختلف	۶۳

فهرست نمودارها

عنوان	صفحه
نمودار ۴-۱- مقایسه میانگین \pm خطای استاندارد وزن (گرم) در جنین های گروه های مختلف تحت مطالعه	۵۹
نمودار ۴-۲- مقایسه میانگین \pm خطای استاندارد طول (میلی متر) در جنین های گروه های مختلف تحت مطالعه	۶۱

فهرست تصاویر

عنوان	صفحه
تصویر شماره ۲-۱: متابولیسم آرسنیک	۲۳
تصویر شماره ۲-۲: پراکسیداسیون لیپیدها	۳۳
تصویر شماره ۲-۳: ساختار شیمیایی هورمون ملاتونین	۳۶
تصویر شماره ۲-۴: مراحل بیوسنتز هورمون ملاتونین در غده‌ی پینه‌آل	۳۶
تصویر ۲-۵: ساختارهای شیمیایی ویتامین E	۴۴

عنوان	صفحه
تصاویر استریومیکروسکوپی	
تصویر شماره ۴-۱- جنین بیست روزه رت	۶۴
تصویر شماره ۴-۲- جنین های جذب شده رت	۶۴
تصویر شماره ۴-۳- نمای سطح شکمی جمجمه جنین بیست روزه رت پس از برداشتن فک پایین	۶۵
تصویر شماره ۴-۴- تصویر استریومیکروسکوپی سطح شکمی جمجمه جنین بیست روزه رت پس از برداشتن فک پایین (رنگ آمیزی آلیزارین قرمز-آلسین آبی)	۶۶

تصویر شماره ۴-۵- تصویر استریومیکروسکوپی سطح شکمی دنده ها و ستون مهره جنین بیست روزه رت (رنگ آمیزی آلزارین قرمز-آلسین آبی)..... ۶۷

تصویر شماره ۴-۶- تصویر استریومیکروسکوپی جناغ جنین بیست روزه رت (رنگ آمیزی آلزارین قرمز-آلسین آبی)..... ۶۸

تصویر شماره ۴-۷- تصویر استریومیکروسکوپی نمای پشتی ستون مهره جنین بیست روزه رت (رنگ آمیزی آلزارین قرمز-آلسین آبی)..... ۶۹

تصویر شماره ۴-۸- تصویر استریومیکروسکوپی نمای جانبی اندام قدامی و خلفی جنین بیست روزه رت (رنگ آمیزی آلزارین قرمز-آلسین آبی)..... ۶۹

نام خانوادگی: مهرزادی

نام: سعید

عنوان پایان نامه: بررسی اثر پیشگیری کننده ملاتونین و ویتامین E بر روی ناهنجاری های اسکلتی ناشی از آرسنیک در جنین رت	
استاد راهنما: دکتر محمود خاکساری مهابادی	
درجه تحصیلی: دکترای حرفه ای	رشته: دامپزشکی
دانشگاه: شهید چمران اهواز	
دانشکده: دامپزشکی	
تاریخ فارغ التحصیلی: ۱۳۸۹ / ۱۱ / ۱۶	تعداد صفحه: ۹۳
کلید واژه ها: آرسنیک، رت، ملاتونین، ویتامین E، ناهنجاری زایی	
<p>آرسنیک یک تراژون شناخته شده است که منجر به ناهنجاری های مادرزادی در انسان و حیوانات آزمایشگاهی می شود. گزارشات متعددی وجود دارد که اثرات این دارو به وسیله آنتی اکسیدان ها کاهش می یابد. به نظر می رسد که ملاتونین و ویتامین E اثرات آنتی اکسیدانی داشته باشند. بنابراین هدف مطالعه حاضر پیشگیری یا کاهش ناهنجاری های ناشی از آرسنیک در جنین رت به وسیله ملاتونین و ویتامین E می باشد. این مطالعه روی ۲۵ سر رت آبستن انجام شد که به ۵ گروه تقسیم شدند. در روز دهم آبستنی به گروه اول (گروه کنترل) نرمال سالین هم حجم آرسنیک تجویز گردید. به گروه های دیگر به ترتیب ملاتونین با دوز ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، آرسنیک با دوز ۱۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، ملاتونین با دوز ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هم زمان با آرسنیک و ویتامین E با دوز ۱۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هم زمان با آرسنیک تجویز گردید. همه داروها به صورت داخل صفاقی تزریق شدند. در روز بیستم آبستنی، موش ها کشته شدند و پس از خارج کردن جنین ها، قد و وزن آن ها تعیین و با آلزارین قرمز- آلسین آبی رنگ آمیزی شدند. سپس سیستم اسکلتی جنین های رنگ آمیزی شده با استفاده از دستگاه استریومیکروسکوپ از نظر ناهنجاری مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد که درصد ناهنجاری های شکاف کام، مهره شکاف دار، چسبیدن دنده ها و ناهنجاری جناغ در گروه دریافت کننده آرسنیک به ترتیب ۵۰، ۵۰، ۲۰ و ۵۵ بود. درصد این ناهنجاری ها در گروه دریافت کننده آرسنیک به همراه ملاتونین به ترتیب به ۸/۳۳، ۸/۳۳، ۲۵ و ۸/۳۳ و در گروه دریافت کننده آرسنیک به همراه ویتامین E به ۲۲/۲۲، ۱۸/۵، صفر و ۲۲/۲۲ کاهش یافت. بنابراین ویتامین E و ملاتونین می توانند به طور معنی داری وقوع ناهنجاری های ناشی از آرسنیک را کاهش دهند.</p>	

در معرض بودن جنین با مواد شیمیایی از جمله داروها ممکن است منجر به ناهنجاری‌های جنینی یا سقط گردد (۴۰). نقایص تکاملی هنوز یکی از مشکلات مهم بهداشتی محسوب می‌شود و در آمریکا ۳-۵٪ نوزادان به دنیا آمده دچار نقایص تکاملی هستند. ۲-۳٪ این نقایص، ناهنجاری‌های

ناشی از عوامل تراتوژن هستند (۳۹) که در حدود ۱٪ آن‌ها به دارو درمانی در دوره آبستنی بر می‌گردد (۳۰). اگر چه تقریباً ۴۰ ماده به عنوان تراتوژن برای جنین انسان تلقی می‌شوند، داروهای بسیار زیادی در حیوانات آزمایشگاهی ناهنجاری‌های جنینی ایجاد می‌کنند. داروهایی مانند والپروئیک اسید (۴۰)، سیکلوفسفامید، متیل نیتروزاوره، فنی توئین و آرسنیک^۱ از جمله شناخته شده ترین داروهای تراتوژنیک در انسان و حیوانات می‌باشند (۲۲،۲۴،۸۲).

امروزه مسمومیت و آلودگی با آرسنیک یک نگرانی جدی برای سازمان‌های بهداشتی و سلامت عمومی محسوب می‌شود. گزارشاتی از پاتوژنیستی آن در انسان در اثر آشامیدن آب‌های آلوده خصوصاً در هندوستان، بنگلادش و برخی نواحی خاورمیانه در دست است (۶۳). همچنین گزارش‌های پراکنده‌ای از آلودگی و پاتوژنیستی آن در انسان که عمدتاً در نتیجه اثر بر روی سیستم آنتی‌اکسیدان بدن می‌باشد، وجود دارد (۲۶،۴۷،۶۳،۶۶،۸۶). آرسنیک بر روی سیستم آنتی‌اکسیدان بدن اثر کرده و باعث تشکیل رادیکال‌های آزاد شده و واکنش‌های زنجیره‌ای اکسیداسیون را در بدن تسهیل می‌نماید (۶۰،۶۶). آرسنیک در حیوانات نیز سبب عوارض شدید کلینیکی مانند درد شدید شکم و گاستروانتریت همراه با هموگلوبینوری می‌گردد و در بسیاری از موارد با مرگ ناگهانی حیوان همراه است (۷۷). آرسنیک دارای اشکال متنوعی بوده و از منابع مهم آلودگی با آن می‌توان به آب خصوصاً آب‌های زیرزمینی، خاک، جوئنده‌کش‌ها و حشره‌کش‌ها و داروهای ضدکنه در حمام دادن دام‌ها و برخی مکمل‌های رشد طیور اشاره کرد (۲۶،۴۷،۵۱). آرسنیک یک تراتوژن شناخته شده است که به نقص‌های جنینی در انسان و حیوانات خصوصاً حیوانات آزمایشگاهی می‌انجامد. در مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط استنشاق دراز مدت آرسنیک به صورت افزایش مرگ و میر جنین و نوزاد، سقط‌های خودبخودی، کاهش وزن جنین و همچنین مسمومیت حاملگی نشان داده شده

¹ - Arsenic

است ولی از آنجایی که در تمام این مطالعات، افراد در معرض مواد شیمیایی و عوامل خطرزای دیگری نیز بوده‌اند نمی‌توان در خصوص این یافته‌ها با قطعیت قضاوت کرد. اما در مطالعاتی که روی حیوانات آزمایشگاهی انجام گرفته، مشاهده شده که تجویز دوزهای بالای آرسنیک به شکل خوراکی، داخل صفاقی و یا تزریق وریدی می‌تواند اثرات تراژونیک داشته باشد (۷۶). ناهنجاری‌های ناشی از آرسنیک شامل ناهنجاری‌های اسکلتی، نقص در اندام‌ها و دنده‌ها، جوش خوردگی مهره‌ها، نبود یا کوتاهی دم و دم پیچ خورده و کاهش وزن می‌باشد (۴۴، ۴۶، ۵۹).

ملاتونین یکی از مشتقات سروتونین است که عمدتاً توسط غده پینه آل تولید می‌شود و یکی از داروهایی است که در تحقیقات متعدد آثار آنتی‌اکسیدانی قوی آن به اثبات رسیده است. در واقع این دارو یک جمع‌آوری‌کننده‌ی رادیکال‌های آزاد با اثر مستقیم به خصوص رادیکال هیدروکسیل می‌باشد (۸۸۷). ملاتونین الکترون را از رادیکال دریافت کرده و خود به رادیکال آزادی تبدیل می‌شود که کمتر مضر و سمی است. به‌علاوه، ملاتونین فعالیت آنزیم‌های دخیل در سمیت‌زدایی مواد اکسیدان همانند سوپراکسید دسموتاز، کاتالاز و گلوکوتیون-پراکسیداز را افزایش می‌دهد. همچنین فعالیت آنزیم نیتریک اکسید سنتاز^۱ را می‌کاهد و از تشکیل نیتریک-اکسید جلوگیری می‌کند. بنابراین، ملاتونین موجب محافظت غشای سلولی در برابر مواد اکسید کننده می‌شود (۸).

ویتامین E نیز به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی شناخته شده است (۱۵، ۹۰). وجود آن در غشای لیپیدی از اکسیداسیون اسیدهای چرب توسط پراکسیدها و رادیکال‌های آزاد که در طول فرآیندهای سوخت و ساز ایجاد می‌شوند، جلوگیری می‌کند. اسیدهای چرب غیراشباع با چند باند مضاعف، در مقابل پراکسیداسیون فوق‌العاده حساس می‌باشند. وقتی واکنش پراکسیداسیون شروع

¹ - Nitric Oxide Synthase

شود، ویتامین E با دادن یک اتم هیدروژن در ناحیه بنیان آزاد، از تشکیل بنیان آزاد پراکسیداسیون ممانعت می‌کند (۱۳). از آن جایی که تاکنون تأثیر دو داروی ضد استرس اکسیداتیو، یعنی ملاتونین و ویتامین E بر روی ناهنجاری‌های اسکلتی ناشی از آرسنیک در جنین رت بررسی نشده است، لذا در این مطالعه نقش این داروها در کاهش یا پیشگیری از ناهنجاری‌های اسکلتی ناشی از آرسنیک در جنین رت ارزیابی شد تا ضمن ارزیابی تأثیر محافظتی دو داروی فوق، مکانیسم تراتوژنیسم آرسنیک دقیق‌تر بررسی شود.

امیدواریم با تلاش محققین دیگر، با اعتلاء دانش بشری پیرامون مواد تراتوژن و عوامل تأثیر گذار بر آن و همچنین داروهای مؤثر جهت درمان و پیشگیری از آن بتوانیم با استفاده‌ی بهینه از آنتی‌اکسیدان‌ها و تولید انبوه آنها در سطح وسیع صنعت در جهت کاهش ناهنجاری‌ها گام برداریم.

سعید مهرزادی

الف- تراولوژی

تراولوژی¹ یک رشته از علم جنین‌شناسی است که در آن از تکامل غیرطبیعی و ناهنجاری های مادرزادی گفتگو می‌شود.

¹ - Teratology

معمولاً در گذشته اصطلاح تراتولوژی برای نشان دادن نمونه‌های کاملاً مشخص ناهنجاری های مادرزادی اختصاص داشت. ناهنجاری‌هایی همچون شکاف کام^۱ یا تالاسمی^۲ به سختی تحت این نام مورد مطالعه قرار می‌گرفت. در حقیقت تمام افراد بشر از حالت عادی کم و بیش انحرافات نشان می‌دهند و بنابراین تعریف وضعیت نرمال مشکل است. باید دانست که یک حد قاطع برای اختلافات طبیعی^۳ وجود ندارد و هر محقق استانداردهایی برای وضعیت ساختمانی یک فرد نرمال پیشنهاد کرده و انحراف از آن استانداردها را غیرطبیعی می‌داند. اگر ناهنجاری ساختمانی یک جنین در حدی باشد که به صورت عجیب الخلقه در آید به آن مونستر^۴ گویند. معمولاً عجیب الخلقه‌ها قادر به زندگی نیستند (۴).

سانیت و هایلر^۵ در اوایل قرن نوزدهم بر روی رویان تکامل یافته جوجه مرغ تجربیاتی انجام دادند و با این برخورد، مطالعه تراتولوژی به عنوان یک علم تثبیت شد. تراتولوژی به صورت گسترده با ژنتیک و عوامل محیطی، به ویژه در تلاش جهت توجیه مکانسیم‌های تکامل غیر نرمال مربوط شد (۴).

دوره‌هایی که اعضا و بافت‌ها در طی آن تکوین می‌یابند، هم از نظر طول مدت و هم از نظر زمان وقوع آن در طول بارداری، متفاوت است. برای هر کدام، یک مرحله اولیه وجود دارد که در طی آن، بافت ابتدایی شروع به تمایز می‌نماید. پس از آن، یک دوره رشد سلولی وجود دارد و تکوین ساختمان آغاز می‌گردد، و بالاخره، دوره‌ای فرا می‌رسد که طی آن تکوین عضو کامل می‌گردد. تغییرات بعدی تقریباً همگی تغییرات رشدی به حساب می‌آیند. برای ایجاد ناهنجاری ساختاری، تحریک باید قبل از کامل شدن تکوین وارد شود. اگر تحریک پس از کامل شدن تمایز

1 - Cleft palate

2 - Thalassemia

3 - Normal variation

4 - Monster

5 - Sanit-Hilaire

وارد شود، تاثیر چندانی به جز جلوگیری از رشد نخواهد داشت. تقریباً همه اعضای مهم تا پایان هفته دوازدهم تکوین می‌یابند، ولی تکوین بعضی از آنها بیشتر هم طول می‌کشد (۵،۴).

زنان باردار اغلب به طور مرتب در معرض تماس با یک یا چند نوع از این تحریکات موثر بر روی تکوین جنین قرار می‌گیرند. ولی خوشبختانه این تحریکات عموماً یا آنقدر خفیف هستند که روی بافت تأثیری نمی‌گذارند، یا پس از تشکیل ساختمان اتفاق می‌افتند. پزشکان، داروهای متعددی را برای بیماران باردار تجویز می‌کنند که اغلب این تجویزها بدون تعمق کافی درباره آثار بالقوه آنها بر روی جنین صورت می‌گیرد. اغلب این داروها، روی حیوانات آزمایشگاهی به اندازه کافی مورد مطالعه قرار گرفته اند، ولی متأسفانه بسیاری از آنها می‌توانند فقط برای بافت‌های جنینی انسان سمی باشند (تالیدومید^۱ نمونه بارز این داروهاست). در حال حاضر، هیچ مدل حیوانی نمی‌تواند احتمال آسیب رسانی به جنین انسان را کاملاً پیشگویی کند (۵،۱).

با اینکه اغلب نقایص مادرزادی ساختمانی بوده و به طور ماکروسکوپی قابل تشخیص می‌باشند، نقایص آنزیمی و شیمیایی غیرقابل رویت، ممکن است وجود داشته باشند که این نقایص باعث اختلال اعمال شیمیایی و فیزیولوژیک می‌گردند.

آنومالی متابولیسم ممکن است مربوط به پروتئین‌ها، چربی‌ها و یا مواد رنگی باشد. محصول ناقص این متابولیسم‌های غیرطبیعی یا در بدن جمع می‌شوند و باعث اختلال اعمال اعضای مختلف می‌گردند و یا دفع می‌شوند. آنومالی‌های فیزیکی و شیمیایی ممکن است ارثی باشند و یا در دوره زندگی داخل رحمی بوجود آمده باشند.

¹ - Thalidomide

نقایصی را که جنین در موقع تولد دارد نقایص مادرزادی^۱ می‌گویند و نقایص را که بعد از تولد به علت عوامل فیزیکی شیمیایی و بیولوژیک کسب می‌کند، نقایص اکتسابی^۲ می‌نامند (۴).

تا اوایل دهه ۱۹۴۰ تصور می‌شد که نقایص مادرزادی بیشتر ناشی از عوامل ارثی باشد. با کشف گریک^۳، اینکه سرخجه‌ای که مادران را طی دوران اول بارداری مبتلا کند باعث ناهنجاری‌هایی در رویان می‌گردد، ناگهان آشکار گردید که ناهنجاری‌های مادرزادی در انسان می‌تواند همچنین ناشی از عوامل محیطی باشد. آزمایش‌های بسیار جالب وارکانی^۴ و کالتر^۵ نشان داد که کمبودهای مخصوص در مواد غذایی در طی دوران بارداری در رت سبب ایجاد ناهنجاری می‌شود، و این مسأله باعث ترغیب عده بسیاری از محققان شد که به نوبه خود به کشف تعداد زیادی از عوامل تراتوژن محیطی برای رویان پستانداران در حال رشد، شوند. با وجود پیشرفت سریع در زمینه تراتولوژی، تاکنون بر دانش ما درباره ناهنجاری‌های مادرزادی در انسان مطالب نسبتاً کمی افزوده شده است. در حال حاضر تخمین زده شده است که در حدود ۱۰٪ از تمامی ناهنجاری‌های شناخته شده در انسان در نتیجه عوامل محیطی و ۱۰٪ دیگر در اثر عوامل ژنتیک و کروموزومی و ۸۰٪ باقیمانده احتمالاً ناشی از نقش تحریکات متقابل چندین عامل محیطی و ژنتیکی می‌باشد (۴).

نقش عوامل شیمیایی، به ویژه داروها در ایجاد ناهنجاری‌ها در انسان را مشکل بتوان اندازه‌گیری کرد. زیرا که مطالعات بیشتر گذشته نگر^۶ بوده و به علاوه تعداد زیادی از داروهای مختلف توسط زنان باردار مصرف می‌شود. مطالعه‌ای که اخیراً توسط سازمان ملی تحقیقات بهداشتی آمریکا انجام گرفته، نشان داده است که در میان زنان باردار ۹۰۰ نوع داروی مختلف، با

1 - Congenital Malformation

2 - Acquired Defects

3 - Gregg

4 - Warkany

5 - Kalter

6 - Retrospective

حد متوسط چهار نوع داروی مختلف، با حد متوسط چهار نوع دارو برای هر زن باردار، مصرف می‌شود. تنها ۲۰٪ از زنان باردار در طی دوران بارداری خود از دارو استفاده نکرده بودند. حتی با این استعمال بسیار پراکنده داروهای شیمیایی فقط تعداد نسبتاً کمی از داروهای فراوانی که در طی بارداری مصرف می‌شوند، به طور مثبت به عنوان تراژون برای کودک شناخته شده اند. بهترین مثال تولیدومید می‌باشد که یک قرص خواب آور و ضد تهوع است. در سال ۱۹۶۱ در آلمان غربی متوجه گردیدند که شیوع آملیا^۱ و مروملیا^۲ «فقدان کامل یا ناکامل اندام‌ها» که یک ناهنجاری ارثی نادری بوده است، به‌طور ناگهانی افزایش یافته است (۴).

ارقام مربوط به میزان وقوع ناهنجاری‌های مادرزادی بسیار متفاوت می‌باشد. در مطالعه بر روی مدارک رسمی و ثبت تولدها، درصد ناهنجاری‌های کودکان از ۰/۷۵٪ تا ۱/۹۸٪ تغییر می‌کند. این برآورد در مقایسه با آمارهای منتشر شده بر مبنای گواهی‌های تولد در زایشگاه‌ها و بیمارستان‌ها که در آن میزان وقوع ناهنجاری‌های مادرزادی بین ۱/۴۳٪ تا ۳/۳٪ گزارش شده است، کمی پائین‌تر است. اگر چه ارقام اخیر احتمالاً صحت بیشتری دارند، ولی در بین این آمارها تفاوت‌های فاحشی نیز موجود است. این تفاوت‌ها ممکن است ناشی از اختلاف واقعی در شیوع ناهنجاری در کشورهای مختلف باشد و یا به انواعی که ناهنجاری تلقی می‌شوند بستگی داشته باشد، زیرا که انواع ناهنجاری‌ها و شیوع آن از نژادی به نژاد دیگر فرق می‌کند. به طور خلاصه، احتمال دارد که ۲٪ تا ۳٪ تمام نوزادان زنده به دنیا آمده در هنگام تولد دارای یک یا چند ناهنجاری مادرزادی واضح باشند، و اینکه در پایان نخستین سال زندگی این رقم ۲ برابر می‌شود، به علت آن است که عده ای از ناهنجاری‌ها که در مواقع زایمان قابل تشخیص نبوده‌اند بعداً آشکار می‌گردند (۴).

ب- عبور دارو از جفت

¹ - Amelia

² - Meromelia