

KONJENİTAL MALFORMASYONLARA BİR BAKIŞ

A REVIEW OF CONGENITAL MALFORMATIONS

Füsün Ersoy¹, Mehmet Ersoy², Mehmet Yalçın³

Özet

Bu yazıda konjenital malformasyonların insidansı, etiyojisi ve teratojenlerin etki mekanizmaları, son literatür bilgileri ışığında gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Konjenital malformasyon, insidans, etiyojisi, teratojen

Summary

In this article we reviewed the incidence, and etiology of congenital malformations and effects of teratogens in the view of the recent data.

Key words: Congenital malformations, incidence, etiology, teratogen

Giriş

Konjenital malformasyonlar, “doğumda mevcut olan gross yapısal defektler” şeklinde tanımlanabilir.¹ Diğer bir deyişle çocuk doğar doğmaz saptanabilen ve yaşama ilgili işlevleri bozan, ölüme ya da ciddi sakatlığa neden olabilen prenatal kökenli yapısal anomalilerdir.²

Majör malformasyonlar ciddi tıbbi, cerrahi ya da kozmetik sonuçları olan malformasyonlardır. Bunlar arasında; yarı damak, yarı dudak, santral sinir sistemi anomalileri (spina bifida, meningomyelocele, anensefali v.d.), kalp ve dolaşım sistemi anomalileri, omfalosel, gastroşizis, anal atrezi sayılabilir. Minör malformasyonlar ise cerrahi ve kozmetik sorun oluşturmayan bozukluklardır. Büyük fontanel, iç epikantus, telekantus, hiper-teleorizm, yukarı çekik göz gibi malformasyonlar minör malformasyonlara örnektir. Tek ve spesifik bir nedene bağlı olarak oluşan malformasyonlar *sendrom* adını alır. Örneğin Holt-Oram sendromu otozomal dominant mütas-yona bağlı oluşan kalp, omuz ve üst ekstremité defektleri ile karakterizedir. Spesifik bir etiyojik neden olmak-

sızın bir arada bulunan malformasyonların oluşturduğu durumlara *assosiyasyon* denir. Örneğin “VATER assosiyasyonu” vertebra, anüs, trakea, özofagus, radius ve böbreğe ait malformasyonların spesifik bir nedene bağlı olmaksızın bir arada bulunmasıdır. Primer bir malformasyonun yol açtığı sekonder malformasyonların bir araya gelmesi ile oluşan ve spesifik bir nedeni olmayan komplekse ise *morfojenik kompleks (sequence)* denir. Potter sendromu buna örnektir. Bu sendromda primer defekt renal agenezi veya amnion zarından sıvı sızması sonucu oluşan oligohidramnios’tur. Bu defekt, akciğer hipoplazisi, ekstremité pozisyon defektleri, tipik yüz görünümü ve gelişme geriliği bulgularından oluşan sekonder defektlere yol açar.²

Doğumsal defektleri ve nedenlerini inceleyen bilim dalına *teratoloji*, bu anomalilere yol açan faktörlere de *teratojen* adı verilmektedir.¹

Konjenital malformasyonların sınıflandırılmasında yaygın olarak kullanılan sistemlerden biri de EUROCAT (European Congenital Anomaly Surveillance Consortium) sınıflamasıdır.³

¹⁾ Ankara Üniversitesi Sağlık Eğitim Fakültesi Sağlık Yönetimi ABD, Aile Hekimliği Uzmanı, Doç. Dr.

²⁾ Ankara Üniversitesi Sağlık Eğitim Fakültesi Temel Sağlık Bilimleri ABD, Anatomi Uzmanı, Doç. Dr.

³⁾ Ankara Üniversitesi Sağlık Eğitim Fakültesi Sağlık Yönetimi ABD, Biyoistatistik Uzmanı

İnsidans

Konjenital malformasyonların insidansı büyük ölçüde değişiklik göstermektedir. Anomalili çocuk oranı %0.75-1.98 arasında değişmekteyken, hastane ve klinik doğum kayıtlarında %1.43 - 3.3 arasında değişen daha yüksek oranlara rastlanmaktadır. Ülkelere ve malformasyon tiplerine göre farklı oranlar bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada toplumdan topluma değişmekle birlikte ortalama görülme sıklığının %2-6 arasında olduğu belirtilmektedir.⁴ Minör malformasyonlara toplumda %4 oranında rastlanmaktadır. Kapiller hemanjiyom, basık burun kökü, hafif tibial torsiyon, sakral çöküntü, ayakta 2. veya 3. parmakta hafif sindaktili gibi normal minör varyantlar ise, toplumda minör anomalilere göre daha sık görülür. Irklar arasında da malformasyon insidansında belirgin farklılıklar olabilmektedir. Umbilikal herni beyaz ırkta %0.7 oranında görülür ve bir minör anomali olarak kabul edilirken, zencilerde %6.1 oranında görülür ve normal minör varyant olarak kabul edilir.^{1,2}

Dünya genelinde doğum kayıtlarının incelenmesine dayanan bir araştırma yaklaşık 20 milyon doğuma göre konjenital malformasyon insidansı %0.83, hastane ve klinik kayıtlarına göre ise %1.26 şeklinde bulunmuştur. Pediyatristler tarafından daha yoğun muayenelerin yapıldığı gruplarda ise insidans %4.50 olarak saptanmıştır. ABD'de %8.76 ile en yüksek, Almanya'da %2.20 ile en düşük insidans saptanmıştır. 6-12 aylık bebeklerde insidansa bakıldığında ise oran ikiye katlanarak %7.5 olmaktadır.^{1,2} Almanya'da 2151 çocukta yapılan bir çalışmada konjenital malformasyonların dörtte birinin doğum sonrası ilk üç ay bitmeden tesbit edilemediği bildirilmiştir. Bu çalışmada 0-12 aylık bebeklerin %1.8'inde majör malformasyon saptanmıştır. Santral sinir sistemi anomalisi prevalansı 14/10000, dolaşım sistemi anomalisi prevalansı 67/1000, VSD prevalansı 29/1000, Down sendromu prevalansı 14/10000 olarak bulunmuştur.⁵ New-York'da yapılan bir çalışmada, yaşamın ilk 2 yılında yarı dudak prevalansı 45/10000 olarak saptanmıştır.³ Brezilya'da 33535 doğumu kapsayan bir çalışmada nöral tüp defekti görülme sıklığı 77/10000 olarak bildirilmiştir.⁶ Polonya'da 0-12 aylık bebeklerde otopsi materyallerinde yapılan bir çalışmada konjenital malformasyon oranı %40.4 bulunmuştur.⁷ Endonezya'da hastane kayıtlarının incelendiği 5 yıllık bir çalışmada konjenital malformasyon insidansı 9/10000 bulunmuş, majör malformasyon insidansı ise 5/1000 olarak saptanmıştır.⁸ Tanı olanaklarının gelişmesi ve özellikle ultrasonografinin tanısıl bir yöntem olarak yaygın biçimde kullanılması, bu tür çalışmalarda yüksek insidans oranlarının bulunmasında etkili faktörlerdir.⁹

OECD 1994 yılı Sağlık İstatistiklerine göre 10000 canlı doğumda spina bifida görülme sıklığı; Hollanda'da 4.7, ABD'de 4.52, Fransa'da 1 ve İngiltere'de 0.7'dir. Aynı istatistiklere göre 10000 canlı doğumda yarık du-

dak görülme sıklığı; 7.3, ABD'de 4.52, Fransa'da 3.53 ve İngiltere'de 2.93'tür Büyük damar transpozisyonu görülme sıklığı ise Hollanda'da 7.8, Fransa'da 6.05, ABD'de 2.51 ve İngiltere'de 0.34'tür.¹⁰

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı Türkiye Sağlık İstatistiği Yıllığı'nın 1994 verilerine göre, hastaneye yatan spina bifida olgularının sayısı 1744, doğumsal kalp ve dolaşım sistemi anomalili olgularının sayısı 2099, yarık damak ve yarık dudak olgularının sayısı 1828 ve diğer tüm doğumsal anomalilerin sayısı da 19548'dir.¹¹

Etiyoloji

1940'lı yıllara kadar konjenital malformasyonların başlıca sebebinin kalıtsal faktörler olduğu düşünülmekteydi. 1941'de Gregg, ilk kez *Rubella* virüsünün gelişmenin kritik dönemlerinde konjenital malformasyonlara yol açabileceğini ortaya attı. Daha sonra 1960'lı yıllarda Lenz ve Mc Bride, konjenital malformasyonların etiyojisinde ilaçların büyük rolü olduğunu, önemli kol, bacak ve diğer anomalilerin gebeliğin erken döneminde talidomid kullanılması ile oluştuğunu ileri sürdüler. Günümüzde ise insanda bilinen tüm konjenital malformasyonların yaklaşık %10'unun çevresel faktörler, %10'unun genetik ve kromozomal faktörler, kalan %80 kadarının da hem çevresel, hem de kalıtsal faktörlerin etkileşimiyle oluştuğu bilinmektedir.^{1,12}

1. Çevresel faktörler

Enfeksiyöz ajanlar, radyasyon, kimyasal ajanlar, hormonlar, beslenme bozuklukları, çevre kirliliğine yol açan maddeler ve hipoksi, başlıca çevresel faktörlerdir (Tablo 1).

a- Enfeksiyöz ajanlar: *Rubella* virüsüyle karşılaşılacak gebelik haftası, malformasyonun tipini belirlemektedir. Örneğin 6. gebelik haftasında katarakt, 9. gebelik haftasında sağırılık, 5-10. gebelik haftalarında kalp defektleri, 6-9. haftada diş deformiteleri, ikinci trimesterde enfeksiyon geçirilmesi ise santral sinir sistemi anomalilerine ve mental retardasyona yol açmaktadır. *Sitomegalovirüs* enfeksiyonuna maruz kalan gebelerin bebeklerinde mikro-sefali, serebral kalsifikasyonlar, körlük ve koryoretinitis, hepatosplenomegali, kernikterus, deride multipl peteşiler oluşabilmektedir. *Herpes simpleks* virüsü mikro-sefali, mikroftalmus, retina displazisi, hepatosplenomegali ve mental retardasyona yol açmaktadır. *Toksoplazmosis*, serebral kalsifikasyon, hidrosefali ve mental retardasyona yol açabilmektedir. *Sifiliz*, konjenital sağırılık, mental retardasyon, akciğer ve karaciğerde yaygın fibrozise neden olmaktadır. Ayrıca kızamık, kabakulak, hepatit, poliomyelit, su çiçeği, *Echovirus*, *Coxsackievirus* ve *influenza* enfeksiyonlarını geçiren gebelerin bebeklerinde de malformasyonlar bildirilmiştir.^{1,2}

Tablo 1*İnsanda konjenital malformasyonlara yol açan teratojenler*

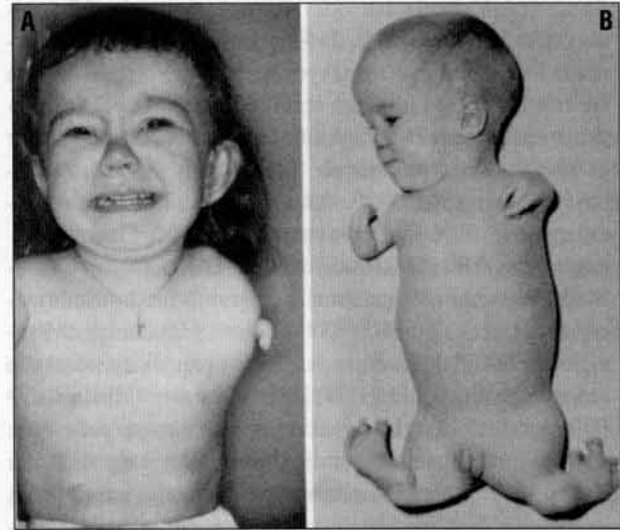
Teratojen	Konjenital malformasyonlar
Enfeksiyöz ajanlar	
Rubella	Katarakt, glokom, kalp defektleri, sağırılık
Sitomegalovirüs	Mikrosefali, körlük, mental retardasyon
Herpes simpleks	Mikroftalmi, mikrosefali, retinal displazi
Toksoplazmozis	Hidrocefali, serebral kalsifikasyon, mikroftalmi
Sifiliz	Mental retardasyon, sağırılık
Fiziksel ajanlar	
Radyasyon	Mikrosefali, spina bifida, yarı damak, ekstremité anomalileri
Hipertermi	Anansefali
Kimyasal ajanlar	
Talidomid	Ekstremité anomalileri, kalp malformasyonları
Aminopterin	Anansefali, hidrocefali, yarı damak ve dudak
Fenitoin	Yüze ait deformiteler, mental retardasyon
Trimetadion	
Lityum	Kalp anomalileri
Amfetaminler	Yarı damak, yarı dudak, kalp defektleri
Warfarin	Kondroplazi, mikrosefali
LSD	Ekstremité ve santral sinir sistemi anomalileri
Alkol	Kısa rima palpebrarum'lar, maxilla hipoplazisi, kalp defektleri (Fötal alkol sendromu)
A vitamini	
	Küçük anormal şekilli kulaklar, mandibula hipoplazisi, yarı damak, kalp defektleri (A vitamini embriyopatisi)
Organik civa	
	Serebral palsiye benzeyen multipl nörolojik semptomlar
Hormonlar	
Androjenik ajanlar	Dişi genital organlarda maskülinizasyon
Dietilstilbesterol	Dişi genital organ anomalileri
Maternal diyabet	
	Kalp ve nöral tüp defektleri başta olmak üzere çeşitli malformasyonlar

b- Radyasyon: Mikrosefali, kafatası defektleri, spina bifida, körlük, yarı damak, ekstremité defektleri yüksek doz radyasyona maruz kalan gebelerin bebeklerinde görülmektedir. Hiroşima ve Nagazaki'de atom bombası atıldığı sırada gebe olan kadınların çocuklarının %25'inde santral sinir sistemi anomalisi görülmüş, %25'i yaşamının ilk yılında ölmüş, gebeliklerin %28'i ise abortusla sonuçlanmıştır.^{1,13}

Çernobil faciasından sonra Rusya'da yapılan bir çalışmada radyasyon bölgesinde konjenital malformasyon sıklığı 256/10000, kontrol bölgesinde ise 27/10000 olarak bulunmuştur.¹⁴ Polonya'da otopsi materyalleri üzerinde yapılan benzer bir çalışmada, radyasyon etkisiyle kongenital santral sinir sistemi anomalisi görülme sıklığının yaklaşık iki katına çıktığı gösterilmiştir.¹⁵ Yine faciadan sonra Ukrayna'da 15939 yenidoğan üzerinde yapılan bir çalışmada ayak, bacak ve kalça malformasyonlarında artış olduğu gösterilmiştir.¹⁶

c- Kimyasal ajanlar: Talidomid'in, ameli ve mermeli (Resim 1) dışında uzun kemik deformiteleri, intestinal atrezi ve kalp anomalilerine de yol açtığı gösterilmiştir. Bir folik asit antagonisti olan aminopterin, yarı

dudak, yarı damak ve santral sinir sistemi anomalilerine, antikonvülsan olarak epileptik kadınlarda kullanılan difenilhidantoin ve trimetadion çeşitli anomalilere yol açmakta, bunlar kendi adları ile anılan sendromları oluşturmaktadırlar. Bir çalışmada antiepileptik ilaç kullanan gebelerin bebeklerinde konjenital malformasyon görülme sıklığının %5 civarında olduğu belirtilmiş, bunun genel popülasyondaki sıklığın 2-2.5 katı kadar olduğu vurgulanmış, teratojenite riskini azaltmak için nöbetleri önleyen minimum dozun kullanılması gerektiği üzerinde durulmuştur.¹⁷ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde yapılan bir çalışmada da antiepileptik ilaç kullanan annelerin bebeklerinde konjenital malformasyon insidansı oldukça yüksek bulunmuştur.¹⁸ Antipsikotikler, anksiyolitikler, propiltiourasil, potasyum iyodür, streptomisin, imipramin, amfetaminler, warfarin, kinin, aspirin, LSD, marijuana, sigara, alkol ve kokainin çeşitli konjenital anomalilere neden olduğu gösterilmiştir. Kraniofasyal anomaliler, ekstremité deformiteleri, kardiyovasküler defektler, mental retardasyon ve büyüme geriliği ile karakterize fötal alkol sendromu tanımlanmıştır. Akne ve dermatoz tedavisinde kullanılan A vitamini yol açtığı vitamin A embriyopatisinden söz edilmektedir.¹⁹⁻²² Gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili olarak, teratojen olduğu kesin olarak gösterilmiş ve henüz üzerinde çalışmalar sürdürülen çeşitli ilaçların yer aldığı FDA sınıflandırılması kullanılmaktadır.²³

**Resim 1**

A. Ameli; B. Mermeli

d- Hormonlar: Androjenik ajanların gebelikte kullanımı abortus ve genital anomalilere, sentetik bir östrojen olan dietilstilbesterolün kullanımı da genital anomalilere yol açmaktadır.^{1,24} Deney hayvanlarında kortikosteroid kullanımı yarı damak oluşumuna neden olmaktadır.²⁵ Diyabetik annelerin bebeklerinde konjenital malformasyon görülme riski, normal popülasyona göre 3 ile 4 kat

daha fazladır. Diyabetli gebelerde embriyoda serbest oksijen radikalleri, araşidonik asit, prostaglandinler ve myo-inositol düzeylerinin değişmesi embriyopati oluşumunda etkili olmaktadır. Bu olayda vitellus kesesinin önemli bir rolü olduğunu kanıtlayan çalışmalar mevcuttur.²⁶ Konsepsiyondan sonraki ilk birkaç hafta diyabetik embriyopati açısından kritik bir dönemdir. Eğer bu süreçte gebede iyi bir kan şekeri kontrolü sağlanırsa, konjenital malformasyon oluşma riski azalmaktadır.²⁷ Gebe kalmadan önce (prekonsepsiyonel dönemde) kan şekeri düzeyinin-başarılı bir şekilde kontrol altına alınmış olması da, bu riski azaltmada etkilidir.²⁸ Yapılan çalışmalarda diyabetik annelerde hipoglisemik epizodların, organogenez döneminde bile malformasyona yol açmadığı belirtilmektedir.²⁹ Diyabetik anne bebeklerinde çok çeşitli kalp, iskelet ve santral sinir sistemi anomalilerine rastlanmaktadır. Lumbosakral çıkıntılarının yokluğu, sakral vertebraların oluşmaması, alt ekstremitelerde birleşme ve yapışıklıklar ve majör organ anomalilerine dek uzanan pek çok konjenital malformasyondan oluşan *kaudal regresyon sendromuna* diyabetli anne bebeklerinde rastlanabilmektedir.³⁰

e- Beslenme bozuklukları: Deneysel çalışmalarda teratojenik olduğu gösterilen vitamin eksikliği ve annede iyot eksikliğinin insanlarda konjenital anomali oluştuğunu kanıtlayan çalışmaya rastlanmamıştır.¹

f- Hipoksi: Hipoksiye maruz kalan deney hayvanlarının çok çeşitli konjenital anomalileri olan yavrular doğdukları gösterilmiştir. Bu konuda insanlarla ilgili araştırmalar devam etmektedir.¹

g- Çevre kirliliğine yol açan kimyasal atıklar: Yüksek düzeyde organik civa bileşiği ve çeşitli pestisidleri içeren gıdaları tüketen anne bebeklerinde teratojenik etkilerin oluştuğuna dair çalışmalar mevcuttur.³¹

Ayrıca gebelerde güneş yanığına veya enfeksiyöz ajanlara bağlı *hiperterminin* teratojen olduğunu bildiren yayınlar da vardır.³²

2. Genetik ve kromozomal faktörler

Bu faktörleri sayısal kromozom anomalileri, cinsiyet kromozomu anomalileri ve gen anomalileri olmak üzere üç ana başlıkta toplayabiliriz:

a- Sayısal kromozom anomalileri:

Normal insan somatik hücresi 46 kromozom içerir. Bu sayıdan sapmalar olduğunda, sayısal kromozom anomalilerinden söz edilir. Bu anomalilerden bir kısmı otozomal kromozomları, bir kısmı da cinsiyet kromozomlarını tutar. Eğer fazladan bir kromozom mevcutsa kromozom çifti yerine, trizomik bir kromozomdan söz edilir. İyi bilinen başlıca dört tip trizomi vardır: a) Trizomi 21, b) Trizomi 17-18, c) Trizomi 13-15, d) Trizomi X. Eğer

bir tane kromozom eksikliği söz konusu ise monozomi denilir. Monozomi nadir görülen bir anomalidir.

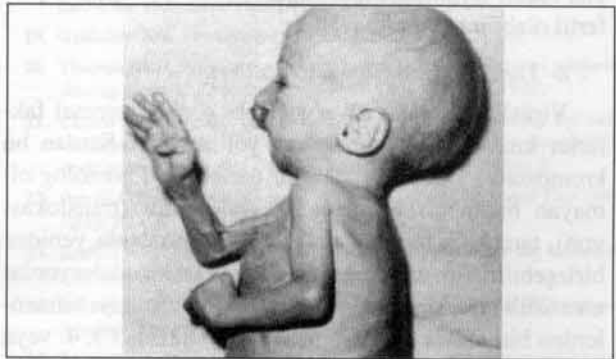
Otozomal kromozom anomalileri

Trizomi 21: Down sendromu ya da mongolizm diye de bilinir (Resim 2). Anne yaşı ilerledikçe Down sendromu görülme sıklığı da artar. 40 yaşın üstünde bu sıklık, 100 doğumda 1'dir. Meksika'da yapılan bir çalışmada, 21-22 yaşındaki annelerin çocuklarında Down sendromu sıklığı 0.62/1000 ve 43-44 yaşındaki annelerinde ise 40.7/1000 olarak bulunmuştur.³³ Down sendromlu çocukların tipik yüz görünüşleri ve avuç içlerinde simian çizgileri vardır. Çoğunlukla mental retardasyon ve kalp anomalileri de birliktedir.



Resim 2
Down sendromu

Trizomi 17-18: Sıklığı 10000 doğumda 3'tür. Mental retardasyon, konjenital kalp defektleri, düşük kulak, el ve parmaklarında fleksiyon deformitesi, mikrognati, renal anomaliler, sindaktili ve iskelet sistemi anomalileri ile karakterizedir (Resim 3 ve 4). Bu çocuklar genellikle iki yaşına gelmeden ölürlür.



Resim 3
Trizomi 18

Trizomi 13-15: Bu sendromda mental retardasyon, kalp defektleri, sağrılık, yarık dudak, yarık damak, mikroftalmi, anoftalmi gibi göz anomalileri görülür (Resim 5) Sıklığı 10000 doğumda 2'dir. Çoğu bebek 3 aylıkken ölür.



Resim 4
Sindaktili



Resim 5

Trizomi 13-15: A. Yarık damak-dudak, mikroftalmi; B. Polidaktili

Cinsiyet kromozomu anomalileri

Klinefelter Sendromu: XXY tipinde cinsiyet kromozomu bulunur. Sadece erkeklerde görülür. Sterilite, testiküler atrofi, jinekomasti, tubuli seminiferilerde hiyalinizasyon ile karakterizedir. 500 erkekte 1 rastlanır.

Turner sendromu: XO tipinde kromozom yapısı vardır. Gonadal disgenezis (overlerin yokluğu) yelken boyun, ekstremitelerde lenfödem, iskelet deformiteleri ve mental retardasyonla karakterizedir (Resim 6). 3000'de 2 oranında görülür. Seks kromatinleri yoktur.

Triple X sendromu: İnfantil tipte, seks kromatinini sayısı bazen iki olduğu için süper dişi de denen bu kişiler fertil olabilir veya olmayabilir.

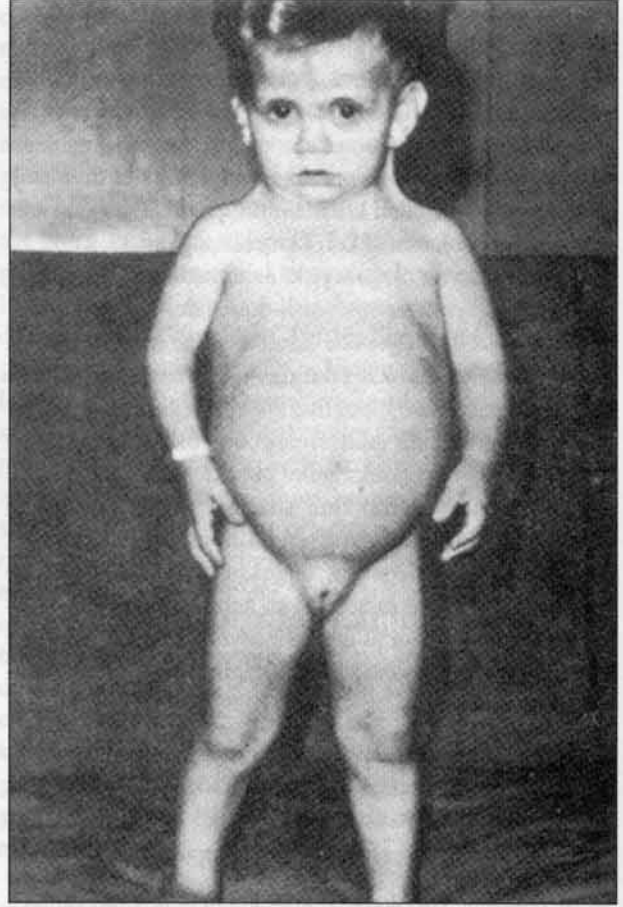
b- Yapısal kromozom anomalileri:

Virüsler, ilaçlar, radyasyon gibi çeşitli çevresel faktörler kromozom kırılmalarına yol açabilir. Kırılan bu kromozom parçası kaybolabilir (delesyon), homolog olmayan başka bir kromozoma yerleşebilir (translokasyon), tamamen ters dönerek aynı kromozomla yeniden birleşebilir (inversiyon). Özellikle kısmi delesyonlar anomalili bebeklere neden olur. Bunlardan en iyi bilinenlerden biri *cri du chat sendromu*'dur (Resim 7). 4. veya 5. kromozomlardan birinde kısmi delesyon vardır. Mikrocefali, mental retardasyon, konjenital kalp hastalığı ve kedi gibi ağlama sesi bu sendrom için patognomoniktir.

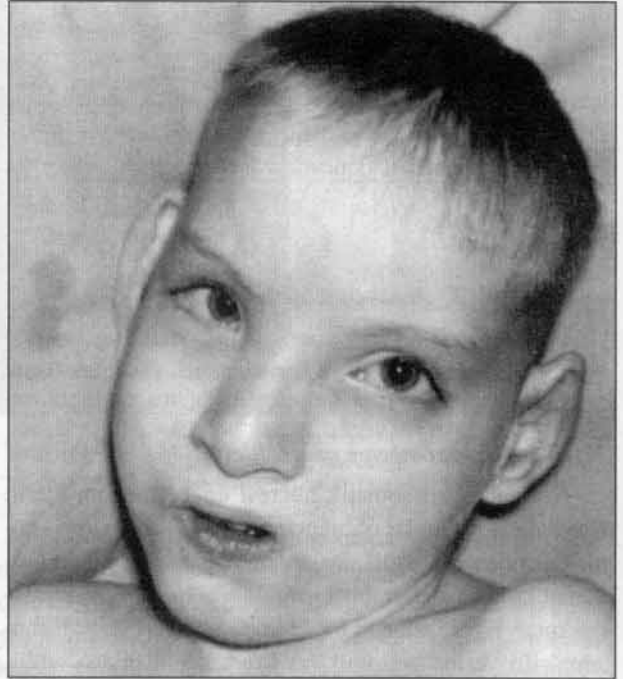
Düşüklerde kromozom anomalisi sıklığı %10-64 arasında değişmektedir.

c- Gen anomalileri:

İnsanlarda görülen konjenital malformasyonların yaklaşık %10'u bu tür defektlerle oluşur. Fenilketonüri,



Resim 6
Turner sendromu



Resim 7
Cri du chat sendromu

homosistinüri ve galaktozemi gibi doğumsal metabolik hastalıklar defektli genlerin neden olduğu tablolar olarak bilinmektedir.

Teratojenlerin Etki Mekanizması

Teratojenlere duyarlılığı belirleyen en önemli faktör, embriyonal gelişimin safhasıdır. Memelilerin intrauterin gelişimi prediferansiyasyon periyodu, embriyonal periyod ve fetal periyod olmak üzere üç devreye ayrılır. *Prediferansiyasyon periyodu*, fertilizasyondan germ tabakaları oluşana dek geçen iki haftalık dönemi kapsar. Bu periyoda *preorganogenez* dönemi de denir. Bu dönemde teratojenlerin malformasyonlara yol açtığını bildiren çok az sayıda çalışma vardır. Teratojenik etkiye bu dönemde maruz kalınması, genellikle embriyonun ölümüyle sonuçlanır. Embriyonal periyod, ileri derecede diferansiyasyonun olduğu, pek çok teratojenin yüksek düzeyde etkili olduğu ve malformasyonların ortaya çıktığı dönemdir. Bu periyod 3-8. haftaları kapsar. 4-8. haftalar arası majör organ ve organ sistemlerinin olduğu dönemdir ve *organogenez* dönemi olarak bilinir. Teratojenik etkiye maruz kalınan dönemde hangi organ/organların gelişimi sürmekteyse, o organ/organlara ait majör malformasyonlar ortaya çıkar. Embriyonal periyodun 7-9. günleri arasında teratojenlere maruz kalındığında santal sinir sistemi ve kalp, 9-11. günleri arasında tek başına iskelet sistemi anomalileri oluşur. Fetal periyod 9-38. haftalar arasındaki dönemi kapsar. Organların teratojenik ajanlara duyarlılığının azaldığı periyoddur. Ancak bu dönemde serebellum, serebral korteks ve bazı ürogenital yapılar diferansiyasyonunu sürdürdüğünden, bunlara ait minör malformasyonlar ve fonksiyonel defektler gelişebilir.

Teratojenlerin etkileri genotiple yakından ilgilidir. Yapılan deneysel çalışmalar teratojenik faktörlerin konjenital malformasyonların görülme sıklığını arttırdığını göstermekle birlikte genotipik özelliklerin de en az bunun kadar önemli olduğunu ortaya koymuştur. Aynı dozda verilen bir teratojenik ajan bazı türlerde çok düşük bir oranda malformasyon oluştururken, bir başka türde hemen tüm bireylerde malformasyon oluşumuna yol açabilmektedir.¹

Bir teratojen hücre metabolizmasının belli bir bölümünü spesifik bir biçimde etkiler. Hücrenin nükleik asit ya da protein sentezini inhibe edebilir, ekstrasellüler matriksi değiştirebilir veya embriyonal hücre yapısı üzerinde etkili olabilir.¹

Kaynaklar

1. Sadler TW. Medical Embriology. 6. baskı. Maryland, Williams & Wilkins, 1990; 115-38.
2. Neyzi O, Ertugrul T. Pediatri 1. 2. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 1989; 138-9.

3. Lin S, Marshall EG, Davidson GK, Roth GB, Druschel CM. Evaluation of congenital limb reduction defects in upstate (New York). *Teratology* 1993; 47(2): 127-35.
4. Pietrzyk JJ. Multifactorial dependence of congenital malformations. *Folia Med Cracov* 1993; 34(1-4): 97-103.
5. Reerink JD, Herengreen WP, Verkerk PH, Ruys JH, Verloove-Vanhorick SP. Congenital disorders in the first year of life. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137(10): 504-9.
6. Ogata AJ, Camano L, Brunoni D. Perinatal factors associated with neural tube defects (anencephaly, spina bifida and encephalocele). *Rew Paul Med* 1992; 110(4): 147-51.
7. Sulkowski S, Dzieciol J, Sulkowska M, Sobaniec Lotowska M, Kemonna A, Musiatowicz B. Congenital malformations in autopsy from the years 1986-1990 of children up to one year of age in the region of North East Poland. *Przegl Lek* 1992; 49(8): 259-61.
8. Masloman N, Mustadjab I, Munir M. Congenital malformation at Gunung Wenang Hospital Manado: a five year spectrum. *Paed Indones* 1999; 31(11-12): 294-302.
9. Nazer Herrera J, Cifuentes L, Ruiz G. Are congenital malformations increasing Comparative study of 2 periods: 1971-1977 and 1982-1991, in the maternity of the Clinical Hospital of the University of Chile. *Rev Med Chil* 1993; 121(9): 1068-74.
10. OECD Health Data 1997.
11. Yalçın M, Bardak M. Türkiye Sağlık İstatistiği Yılığ 1987-1994. Sağlık Bakanlığı Yayın No 428, Ankara, 1998.
12. Şeftalioglu A. Genel İnsan Embriyolojisi. 2. baskı. Ankara, Hacettepe Tıp Kitapçılık; 1996; 182-3.
13. Wood JW, Johnson KG, Omori Y. In utero exposure to Hiroshima atomic bomb. An evaluation of head size and mental retardation twenty years later. *Pediatrics* 1977; 39: 385.
14. Guzeev GG, Kalabushkin BA. The genetic consequences of the Chernobyl accident. The monitoring of congenital development defects in newborn infants in Kaluga Province. *Radiats Bilon Radioecol* 1995; 35(5): 640-6.
15. Sobaniec Lotowska M, Sobaniec W, Sulkowska M, Sulkowski S, Kulak W. Morphologic analysis of the congenital central nervous system malformations in children dying during the first years of their life in the years 1986-90. *Pol Merkuriz Lek* 1996; 1(5): 334-6.
16. Krysiuk AP, Mezhenina IP, Kutsenok IB ve ark. The immediate and late radiation effects on the occurrence of congenital defects in the locomotor apparatus based on screening data on newborns in the maternity hospitals of the city of Kiev. *Tsitol Genet* 1993; 27(4): 90-5.
17. So EL. Update on epilepsy. *Med Clin North Am* 1993; 77(1): 203-14.
18. Eşkazan E, Aslan S. Antiepileptic therapy and teratogenity in Turkey. *Int-J-Clin- Pharmacol-Ther-Toxicol* 1992; 30(8): 261-4.
19. Goldaber KG. Psychotropics. *Semin Perinatol* 1997; 21(2): 154-9.
20. Thomas DB. Cleft palate, mortality and morbidity in infants of substance abusing mothers. *J Paediatr Child Health* 1995; 31(5): 457-60.
21. CLASP. Collaborative group. Low dose aspirin in pregnancy and early childhood development: follow up the collaborative low dose aspirin study in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995 102(11): 861-8.
22. Das G. Cocaine abuse and reproduction. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994; 32(1): 7-11.
23. Korkut F, Göldeli E, Yıldırım G, Gacar MN. Gebelikte ilaç kullanımı. *Aile Hekimi* 1995; 1(2): 54-9.
24. Rosenfeld DL, Bronson RA. Reproductive problems in the DES-exposed females. *Obstet Gynecol* 1980; 55:453.
25. Fawcett LB, Buck SJ, Beckman DA, Brent RL. Is there a no-effect dose for corticosteroid-induced cleft palate? The contribution of endogenous corticosterone to the incidence of cleft palate in mice. *Pediatr Res* 1996; 39(5): 856-61.
26. Reece EA, Eriksson UJ. The pathogenesis of diabetes associated congenital malformations. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996; 23(1): 29-45.
27. Combs CA, Kitzmiller JL. Spontaneous abortion and congenital malformations in diabetes. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1991; 5(2): 315-31.
28. Steel JM, Johnstone FD, Hepburn DA, Smith AF. Can prepregnancy care of diabetic women reduce the risk of abnormal babies? *BMJ* 1990; 301 (6760): 1070-4.

29. **Molsted Pedersen L.** Management of pregnant diabetics. *Nord Med* 1997; 112(6): 198-20.
30. **Adra A, Cordero D, Mejides A ve ark.** Caudal regression syndrome: etiopathogenesis, prenatal diagnosis and perinatal management. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49(7): 508-16.
31. **Bakır F, Damluji SF, Amin-Zaki L ve ark.** Methylmercury poisoning in Iraq. *Science* 1983; 181: 230.
32. **Miller P, Smith DW, Shepard TH.** Maternal hyperthermia as a possible cause of anencephaly. *Lancet* 1987; 1: 519.
33. **Mutchinick O, Lisker R, Babinsky V.** Risk for Down syndrome based on maternal ages grouped in intervals of 2 and 5 years in the Mexican population. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1991; 48(8): 534-7.
34. **Hull D, Johnston Derek.** Essential Paediatrics. 3. Baskı. Churchill Livingstone, 1993; 14, 16.(*).
35. **Moore KL.** The Developing Human. 4. Baskı. W.B. Saunders Company, 1988; 141. (*).

(*). Bu kaynaklardan resimler için yararlanılmıştır.

Geliş tarihi: 09. 11. 1997
Kabul tarihi: 30. 12. 1997

İletişim adresi:

Doç. Dr. Füsün Ersoy
Ankara Üniversitesi Sağlık Eğitim Fakültesi
Sağlık Yönetimi ABD Fatih Caddesi No: 197
Keçiören ANKARA
Tel: (0312) 380 81 72

TIP DÜNYASINDAN HABERLER

Hazırlayanlar:
Ecz. Duygu Yazıcıoğlu
Dr. Eşref Yazıcıoğlu

POLİKİSTİK OVER SENDROMU VE TEDAVİDE B-VİTAMİNİ DERİVESİ

Ağızdan bir vitamin-B derivesi olan D-chiro-inositol alımı, polikistik over sendromuna bağlı semptomları, insüline bağlı sensibilitiyi düzelterek azaltmaktadır. Bu ilaç kompensatris hiperinsülinemiye bağlı plazma trigliserid düzeyini, kan basıncını, serum androjen düzeylerini azaltmakta ve ovülasyonu kolaylaştırmaktadır. Polikistik over sendromu günümüzde kadınların %6'sını ilgilendirmektedir ve kronik anovülasyon, aşırı testosteron yapımıyla karakterizedir.

44 kadında John Nestler ve ekibi tarafından yapılan bir klinik çalışmada deneklerin yarısı 8 hafta süreyle günde

1200 mgr D-chiro-inositol ve diğer yarısı da plasebo aldılar. İlaç alanlarda oral glikoz tolerans tedavisinden sonra insülin düzeyinde azalma ve aynı şekilde serbest testosteron düzeyinde de 38'den 17 pmol/l'ye azalma gözlemlendi. Ayrıca kontrol grubunda 6 kadına karşın D-chiro inositolün hiçbir toksik etkisi görülmedi ve gebelik esnasında fetüs üzerinde herhangi bir etkisi de bulunmadı.

D-chiro-inositol ile elde edilen bu gözalcı sonuçlar polikistik over sendromu patojenezinde insülin resistansı hipotezinin esas rol oynadığı görüşünü kuvvetlendirmektedir.

Lancet 1999; 353:1574