



داروهای اعصاب و روان

و تداخل مادرزادی

Psychiatric drugs and congenital anomalies



محمد رضا زارعی

پرستار بیمارستان اعصاب و روان استاد محرری شیراز

و دانشجوی دکترای بیولوژی تولید مثل (جنین شناسی بالینی)

دانشکده علوم و فناوری های نوین پزشکی شیراز

مقدمه:

بروز و شیوع نواقص مادرزادی، طی سالیان اخیر به یکی از مشکلات اساسی سیستم درمانی جوامع مختلف تبدیل شده است. هم زمان با پیشرفت های علمی صورت گرفته، عوامل محیطی متعددی مطنون به ایجاد این گونه نواقص هستند. از بین عوامل محیطی موثر بر بروز و شیوع نقایص مادرزادی، داروها به ویژه داروهای بیماران اعصاب و روان جایگاه ویژه ای در این رابطه دارند. امروزه به علت افزایش میزان استفاده از این داروها ، می بایست خطر بروز این گونه نقائص و ناهنجاری ها در مادران باردار و زنانی که در سنین باروری قرار دارند ، برای کارکنان حوزه سلامت به ویژه پزشکان و پیراپزشکان شاغل در مراکز درمانی روانپزشکی مد نظر قرار گیرد. در مطلب پیش رو سعی شده است تا اهمیت این موضوع برای کارکنان فیلد سلامت روان، تشریح و توصیف گردد. در ادامه از همکاری و دقت نظر سرکار خانم دکتر لیلا رازقیان، روانپزشک و رئیس محترم بیمارستان اعصاب و روان استاد محرری شیراز که در تدوین این گفتار، با اینجانب همکاری نموده اند تقدیر و تشکر می نمایم.

محمدرضا زارعی

زمستان ۱۴۰۲

نقائص مادرزادی (Congenital anomalies):

جنین انسان در تمامی مراحل تکامل قبل از تولد (به ویژه در هفته سوم تا هشتم بارداری) در مقابل بسیاری از عوامل محیطی آسیب پذیر می باشد و مواجهه با اینگونه عوامل محیطی می تواند باعث بروز برخی اختلالات ساختاری، عملکردی، متابولیکی و حتی رفتاری زمان تولد و بعد از آن شود. برخی نقایص، کوچک بوده (Minor anomalies) و صرفاً در برخی اعضا مانند گوش (مانند گوش کوچک)، پوست (مانند خال های رنگی)، پلک (مانند شکاف پلکی کوتاه) دیده می شوند که به خودی خود برای سلامتی فرد مضر نیستند. اما در برخی موارد با نقایص بزرگ همراه می شوند و یا به صورت برخی اختلالات و سندرم ها (مانند سندرم داون) خود را نشان می دهند. در بین این گونه ناهنجاری ها، نقایص صورت به ویژه ناهنجاری های گوش، به عنوان شاخصی برای بررسی و شناسایی سایر ناهنجاری های بزرگ تر مد نظر قرار می گیرد.

علم تراتولوژی (Teratology):

پس از آنکه در سال ۱۹۶۱، به دنبال مصرف داروی تالیدومید (داروی ضد تهوع و خواب آور- که امروزه نیز در برخی بیماران مانند مبتلایان به HIV و مبتلایان به سرطان نیز استفاده می شود)، شیوع نواقص اندام ها (آملیا و مرومیلیا یا فقدان کامل یا جزیی اندام ها) به طور ناگهانی در کشور آلمان غربی افزایش یافت، انقلابی در علم جنین شناسی به وجود آمد. با بررسی حادثه مذکور مشخص گردید که بروز نواقص مادرزادی صرفاً تحت تاثیر عوامل ژنتیکی نبوده و مواجهه مادر با برخی عوامل محیطی (از جمله داروها) می تواند باعث ایجاد برخی نواقص مادرزادی گردد. این واقعه منجر به طرح علم تراتولوژی و تاسیس انجمن تراتولوژی گردید. علم تراتولوژی، علمی است که منشا، علل و راههای پیشگیری از نقایص مادرزادی هنگام تولد را مطالعه می کند.

عوامل محیطی موثر بر بروز نقائص مادرزادی:

به عوامل محیطی که باعث نقص هنگام تولد در جنین می شوند عوامل تراتوژن گفته می شود. این عوامل شامل موارد زیر می باشند: عوامل میکروبی به ویژه ویروس ها، اشعه ها (مانند تشعشعات رادیواکتیو)، داروها و مواد شیمیایی، مواد مخدر، الکل، سیگار، هیپوکسی، هایپرترمی، چاقی، کمبودهای تغذیه ای، فلزات سنگین، استفاده از تکنیک های لقاح مصنوعی (مانند IVF و ICSI) و ...

نمودار زیر که از کتاب جنین شناسی لانگمن آمده است، ارتباط زمان بارداری را با ریسک بروز نقائص مادرزادی نشان می دهد. نمودار آبی رنگ، نشان دهنده حساسیت بالای هفته سوم تا هشتم بارداری نسبت به تراژوژن ها است. اما آنچه در خصوص داروهای اعصاب و روان اهمیت بیشتر و بسزایی دارد، قسمت زرد رنگ (سمت چپ) نمودار است که مربوط به دو هفته اول بارداری است. همان طور که در توضیح نمودار آمده است در دو هفته اول بارداری، محورهای اصلی بدن شامل محور سری-دمی (سر تا پا)، محور پشتی شکمی و محور چپ و راست بدن شکل می گیرد.

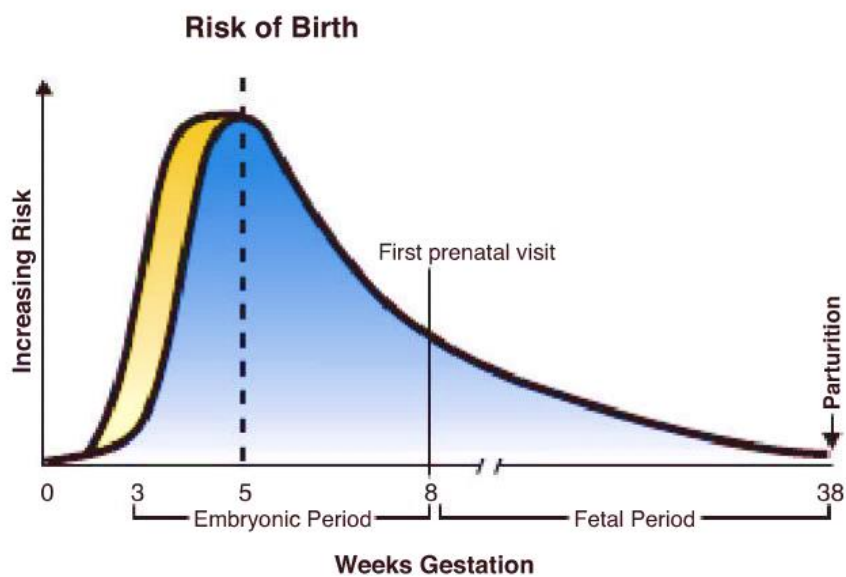


FIGURE 9.2 Graph showing the times in gestation versus the risks of birth defects being induced. Many malformations are induced in the embryonic period (period of organogenesis) during the third to eighth weeks (*blue area*). However, embryos are also sensitive in the first 2 weeks when the cranial-caudal and left-right axes are established, and virtually any type of birth defect can be induced at this time (*yellow area*). After the eighth week, the fetal period begins and extends to term. During this time, the risk for gross structural defects being induced decreases, but organ systems may still be affected. For example, the brain continues to differentiate during the fetal period, such that toxic exposures may cause learning disabilities or intellectual disability. The fact that most birth defects occur prior to the eighth week makes it imperative to initiate birth defects prevention strategies prior to conception. Unfortunately, most women do not appear for their first prenatal visit until the eighth week, which is after the critical time for prevention of most birth defects.

نقش داروهای اعصاب و روان در بروز نقائص مادرزادی:

از بین عوامل محیطی موثر بر بروز و شیوع نقایص مادرزادی، داروها به ویژه داروهای بیماران اعصاب و روان، جایگاه ویژه ای در این رابطه دارند. امروزه به علت افزایش میزان استفاده از این داروها، می بایست خطر بروز اینگونه نقائص و ناهنجاری ها در مادران باردار و زنانی که در سنین باروری قرار دارند، برای کارکنان حوزه سلامت به ویژه پزشکان و پیراپزشکان شاغل در مراکز درمانی روانپزشکی مد نظر قرار گیرد.

شکل زیر (منبع: جنین شناسی لانگمن) وقایع مولکولی و ژنتیکی که در دو هفته اول، جهت تعیین محورهای اساسی بدن رخ می دهد را نشان می دهد. همانطور که در توضیح شکل آمده است، **سروتونین**، یکی از کلیدی ترین اجزای موثر در تعیین محور چپ و راست بدن است و نیز در تعاملات مرتبط با تکامل لوله عصبی و اسکلت محوری بدن نقش دارد. همچنین **آنزیم مونو آمینو اکسیداز (MAO)** نیز در تکامل محورهای اصلی بدن نقش مهمی را بر عهده دارد. اهمیت این دو ماده از آن جهت مورد توجه می باشد که تغییرات آنها به دنبال مصرف بسیاری از داروهای اعصاب و روان می تواند منجر به بروز برخی نقائص مادرزادی مرتبط با این فرآیند شود.

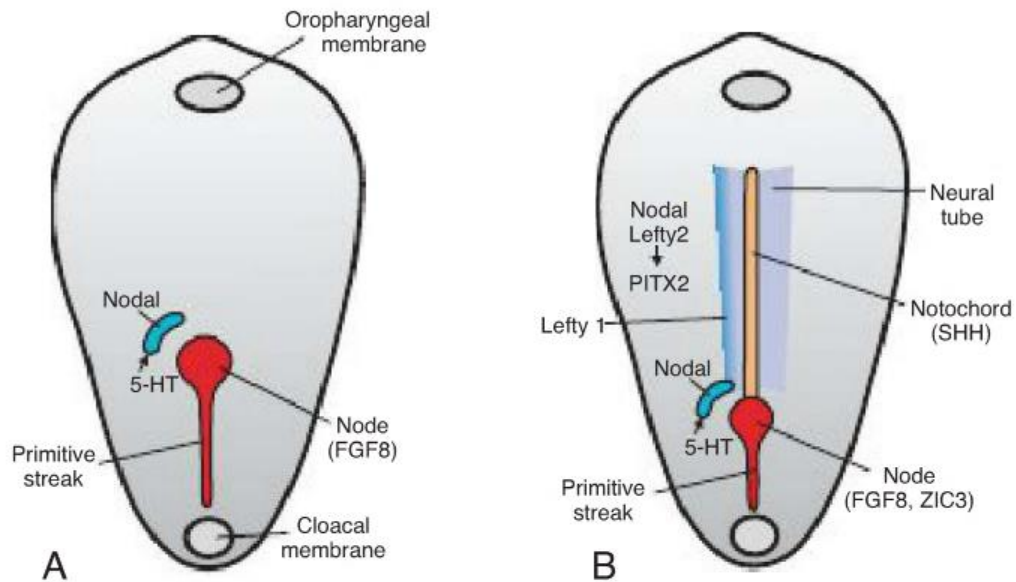


FIGURE 5.6 Dorsal views of the germ disc showing gene expression patterns responsible for establishing the left-right body axis. **A.** FGF8, secreted by the node and primitive streak, establishes expression of *Nodal*, a member of the TGF- β superfamily. **B.** The neurotransmitter, serotonin [5-HT], increases in concentration on the left side and signals through the transcription factor *MAD3* to restrict *Nodal* expression to the left side of the node. The 5-HT degrading enzyme monoamine oxidase [MAO] is expressed on the right side of the node and helps to keep 5-HT concentrations lower on that side. *Nodal* then initiates a signaling cascade that ends in expression of the master gene for left-sidedness, a transcription factor called *PITX2*. *LEFTY1* and *SONIC HEDGEHOG* are expressed more toward the midline in the lateral plate mesoderm and notochord, respectively, and may serve as midline barriers and also represses expression of left-sided genes on the right. Genes involved in establishing the right side are largely unknown, but the transcription factor *SNAIL* may regulate downstream genes important for this process.

لذا با توجه به فرآیندهای مولکولی مذکور و با توجه به اینکه متاسفانه مادران باردار، غالباً طی هفته های اول، متوجه بارداری خود نمی شوند، مهم ترین تصمیم برای متخصصین و کارکنان حوزه سلامت روان در رابطه با پیشگیری از بروز این گونه نقائص مادرزادی، آگاهی دادن به زنان برای داشتن بارداری برنامه ریزی شده و پیشگیری از بارداری ناخواسته می باشد.

در ادامه این گفتار، به طور اجمالی به بررسی تاثیرات برخی داروهای شایع اعصاب و روان (به عنوان یکی از عوامل مهم تراژون) از دیدگاه سه مرجع معتبر چنین شناسی و بارداری و زایمان می پردازیم. نکته مهمی که باید به آن توجه داشت این است که میزان بروز و شدت این نقایص تحت تاثیر برخی عوامل مهم مانند زمان مواجهه (اینکه در کدام مرحله تکاملی مواجهه صورت گرفته) ، دوز دارو، مدت زمان مواجهه و حتی ژنوتیپ مادر و جنین می باشد. لذا تماس و مواجهه مادران باردار با اینگونه عوامل، می تواند نتایج متفاوتی را در هریک از آنها به دنبال داشته باشد. بنظر می رسد که اختلاف نظر در منابع علمی مذکور بخاطر تاثیرات متنوع عوامل فوق باشد.

الف- بررسی تاثیرات داروهای اعصاب و روان بر جنین، برگرفته از کتاب جنین شناسی پزشکی لانگمن:

❖ داروهای ضد تشنج :

- ✓ کاربامازپین: مصرف داروی کاربامازپین می تواند خطر بروز نقائص لوله عصبی را افزایش دهد.
 - ✓ فنی توئین (دیلانتین): سندرم هیدانتوئین که شکاف های صورت در آن شایع است در مادرانی که این دارو را مصرف می کنند بروز می کند.
 - ✓ سدیم والپرات (رهاکین، دپاکین و ...): افزایش خطر بروز نقایص مختلف مانند ASD (نقص دیواره دهلیزی)- شکاف کام- هیپوسپادیس- پلی داکتیلی(انگشت اضافه)- کرانیوسینوستوز(بسته شدن زودرس یک یا تعدادی از درزهای جمجمه).
 - البته بیشترین خطرات ناشی از این دارو، مربوط به نواقص لوله عصبی مثل شکاف مهره ای (Spinabifida) است.
 - ✓ توپیرامات (توپاماکس): خطر بروز شکاف لب و شکاف کام شایع ترین نقص مادرزادی است که در مواجهه با این دارو دیده می شود.
 - ✓ تری متادیون : بروز سندرم تری متادیون که شکاف های صورت در آن شایع است در جنین هایی که در معرض این دارو قرار گرفته اند دیده می شود.
- در خصوص داروهای ضد تشنج و ضد صرع به دلیل پتانسیل تراژونی که این داروها دارند، نوع دارو و دوز مصرفی باید طوری در نظر گرفته شود که بهترین نتیجه ممکن را برای مادر و کودک به همراه داشته باشد.

❖ داروهای ضد روان پریشی و ضد اضطراب (به عنوان آرام بخش های قوی و ضعیف):

این داروها هم مزنون به ایجاد ناهنجاری های مادرزادی می باشند. شواهدی مبنی بر اثرات نامطلوب فنوتیازین بر جنین مشاهده شده است. داروی لیتیم نیز که در بیماری دوقطبی مصرف زیادی دارد می تواند منجر به بروز برخی نقائص مادرزادی در سیستم قلب و عروق از جمله آنومالی ابشتاین شود.

❖ داروهای ضد افسردگی:

شایع ترین داروهای ضد افسردگی که به عنوان مهار کننده های بازجذب سروتونین (SSRI) عمل می کنند شامل فلوکستین، پاروکستین، سرتالین، سیتالوپرام و اسیتالوپرام می باشند که احتمالا به دلیل نقش مستقیم سروتونین در تشکیل محور چپ - راست بدن مشکلاتی را به ویژه برای قلب ایجاد می کنند. قلب به دلیل طرفی شدگی که دارد به این داروها بسیار حساس است و انواع مختلفی از نواقص قلبی در نوزادان متولد شده از مادرانی که این داروها را دریافت داشتند مشاهده می شود. حتی ناهنجاری های خط میانی بدن، مانند نقایص لوله عصبی، کام شکاف دار و آترزی مقعد با مواجهه با این داروها مرتبط می باشد. همچنین مواجهه قبل از تولد با این داروها، با افزایش افسردگی و اضطراب در بزرگسالی همراه است.

❖ سایر دارو ها و عوامل محیطی موثر در درمان اختلالات اعصاب و روان:

یکی از مشکلات امروزی جوامع، سوء استفاده از برخی مواد و داروها در بین مادران می باشد. موادی مانند مواد مخدر، شبه افیون ها، محرک ها، الکل و سیگار می توانند بر ساختار و عملکرد جنین تاثیرات سوء بسیاری داشته باشند. در ادامه به طور اجمالی به بررسی برخی نواقص مادرزادی ناشی از سوء استفاده از این گونه مواد می پردازیم.

✓ اپیوئیدها (شبه افیون ها):

شبه افیون ها مانند کدئین، هیدروکدون و اکسی کدون جهت درمان دردهای شدید استفاده می شوند و مصرف یا سوء مصرف آنها در سال های اخیر افزایش یافته است. بین استفاده از این داروها و ایجاد نقائص لوله عصبی، نقائص قلبی و گاستروشیزی (نقص دیواره شکمی) ارتباط وجود دارد.

✓ کوکائین:

استفاده از کوکائین با درد زودرس زایمانی، عقب ماندگی رشد داخل رحمی و سقط خودبخودی مرتبط می باشد. همچنین ناهنجاری های قلبی، ادراری تناسلی و مغزی در کودکانی که مادران آنها کوکائین مصرف می کنند مشاهده می شود و حتی می تواند در دراز مدت بر روی رفتار آنها نیز تاثیر بگذارد.

✓ الکل:

ارتباط کاملاً مستندی بین مصرف الکل مادر و ناهنجاری های مادرزادی وجود دارد و به دلیل استفاده گسترده از آن در برخی جوامع، شیوع بالای نقایص تولد الکل وجود دارد.

سندرم جنین الکلی (Fetal Alcohol Syndrome) و طیف اختلال جنین الکلی (Fetal Alcohol Spectrum Disorder)، اصطلاحاتی هستند که در خصوص نقایص مرتبط با مصرف الکل در مادران و تاثیر آن بر جنین به کار برده می شوند. تکامل غیر طبیعی مغز و مرگ سلول های ستیغ عصبی منجر به نقایص صورت و جمجمه در این نوزادان و همچنین بروز ناتوانی ذهنی در آنها می شود.

✓ ماری جوانا (تترا هیدروکانابینول یا THC):

مصرف ماری جوانا در مادران با علائمی همچون: نقص لوله عصبی و آنانسفالی، کاهش تمرکز، اختلال بیش فعالی (ADHD)، ناتوانی در یادگیری و نقص حافظه در نوزاد همراه است. همچنین ماری جوانا می تواند منجر به زایمان زودرس و کاهش وزن زمان تولد شود.

✓ کشیدن سیگار:

مصرف سیگار خطر ایجاد شکاف های لب و کام را افزایش می دهد و یک عامل خطر برای ایجاد نقایص قلبی شامل جابجایی شریان های بزرگ، نقص دیواره دهلیزی (ASD)، استنوز ریوی و تنه شریانی مشترک می باشد. سیگار کشیدن همچنین می تواند به محدودیت رشد داخل رحمی (IUGR)، زایمان زودرس، سقط جنین خودبخودی و مرده زایی منجر شود. سیگار، همچنین بعد از تولد، خطر وزن کم تولد (LBW)، سندرم مرگ ناگهانی نوزاد، آسم و عفونت های بخش فوقانی تنفسی را افزایش می دهد.

ب- بررسی تاثیرات داروهای اعصاب و روان بر جنین، برگرفته از کتاب بارداری و زایمان ویلیامز:

❖ داروهای روانپزشکی:

درمان بیماری های روانپزشکی در بارداری، از جمله بحث در مورد خطرات و فواید داروهای مختلف روانپزشکی، در فصل ۶۱ (تنظیمات روانشناختی در بارداری) کتاب بارداری و زایمان ویلیامز توضیح داده شده است. لیکن مهم ترین نقایص مادرزادی و عوارض جانبی مرتبط با داروهای خاص اعصاب و روان در اینجا به طور مختصر ارائه می شود.

✓ لیتیم

این دارو با **ناهنجاری Ebstein** (آنومالی ابهستاین) که یک ناهنجاری قلبی نادر است مرتبط می باشد. ناهنجاری ابهستاین با جابجایی آپیکال دریچه سه لته قلب مشخص می شود که اغلب منجر به نارسایی شدید دریچه تریکوسپید و بزرگ شدن مشخص دهلیز راست شده و عوارض قابل توجهی ایجاد می کند.

اختلال سمیت لیتیم نوزادی، از قرار گرفتن جنین در معرض دارو در زمان نزدیک زایمان ناشی می شود. توصیه می شود که در صورت امکان، دوز دارو را کاهش داده یا ۲ تا ۳ روز قبل از زایمان قطع کنید تا این خطر کاهش یابد. علائم معمولاً برای ۱ تا ۲ هفته باقی می ماند و ممکن است شامل کم کاری تیروئید نوزاد، دیابت بی مزه، کاردیومگالی، برادی کاردی، ناهنجاری های الکتروکاردیوگرام، سیانوز و هیپوتونی باشد.

✓ داروهای ضد افسردگی مهارکننده بازجذب سروتونین (SSRIs)

به طور کلی، این داروها تراژون اصلی در نظر گرفته نمی شوند. تنها استثنا، **داروی پاروکستین** است که با خطر بالاتری برای ناهنجاری های قلبی، به ویژه نقایص دیواره دهلیزی و بطنی همراه است. کالج آمریکایی متخصصان زنان و زایمان (ACOG) توصیه می کند که از مصرف پاروکستین در زنانی که قصد بارداری دارند خودداری شود. اکوکاردیوگرافی جنین باید برای کسانی که در سه ماهه اول در معرض پاروکستین قرار دارند در نظر گرفته شود.

تقریباً ۲۵ درصد از نوزادانی که در اواخر بارداری در معرض SSRI قرار می گیرند، یک یا چند یافته غیر اختصاصی را نشان می دهند که نشان دهنده سازگاری ضعیف نوزادان است. یافته ها که در مجموع، **سندرم رفتاری نوزادان** نامیده می شود، می تواند شامل بی قراری، تحریک پذیری، هیپرتونی یا هیپوتونی، ناهنجاری های تغذیه ای، استفراغ، هیپوگلیسمی، بی ثباتی تنظیم حرارت و ناهنجاری های تنفسی باشد. خوشبختانه، این رفتارهای نوزادی به طور معمول خفیف و محدود می باشد و تقریباً بیشتر از دو روز طول نمی کشد. به ندرت، نوزادانی که در اواخر بارداری در معرض SSRI قرار گرفتند، ناهنجاری های سازگاری شدیدتری را نشان می دهند.

نگرانی دیگر در مورد قرار گرفتن جنین در معرض این داروها در اواخر بارداری، ارتباط احتمالی داروهای SSRI با پرفشاری خون ریوی مداوم (PPHN) است. البته مطالعات اخیر نشان داده اند که این اختلال در مادرانی که در معرض این داروها بوده اند، تفاوت قابل توجهی با سایر مادران ندارد.

✓ داروهای ضد روان پریشی:

هیچ داروی ضد روان پریشی تراوتوزن در نظر گرفته نمی شود. نوزادان در معرض تماس می توانند حرکات غیرطبیعی عضلانی خارج هرمی (Extrapyramidal Symptoms) و علائم ترک (Withdrawal Symptoms) را نشان دهند که شامل بی قراری، افزایش یا کاهش غیرطبیعی تون عضلانی، لرزش، خواب آلودگی، مشکل در تغذیه و ناهنجاری های تنفسی است. این یافته ها، شبیه به سندرم رفتاری نوزادی که می تواند به دنبال قرار گرفتن در معرض SSRI باشد، غیراختصاصی و گذرا هستند. البته یک هشدار FDA در سال ۲۰۱۱ همه داروهای این دسته را تراوتوزن ذکر می کند. اینها شامل داروهای قدیمی تر مانند هالوپریدول و کلرپرومازین و همچنین داروهای جدیدتر مانند آریپیپرازول، اولانزاپین، کوتیاپین و ریسپریدون است.

✓ داروهای ضد صرع

تا کنون، در مورد زنان مبتلا به صرع که نیاز به درمان با دارو دارند، تصور می شد که خطر ابتلا به ناهنجاری های جنینی در آنها افزایش می یابد. اما داده های جدیدتر نشان می دهد که خطر مذکور به ویژه در مورد داروهای نوین، ممکن است به آن اندازه که تصور می شد زیاد نباشد. شایع ترین ناهنجاری های گزارش شده، ناهنجاری های دهانی، ناهنجاری های قلبی و نقایص لوله عصبی هستند.

از میان داروهایی که در حال حاضر استفاده می شوند، **والپروئیک اسید** بیشترین خطر را دارد. آمار در آمریکا نشان می دهد که ناهنجاری های عمده جنینی، در مادرانی که والپروئیک اسید استفاده کرده اند نسبت به سایر داروهای ضد صرع بیشتر است. همچنین کودکان مدرسه ای با مواجهه درون رحمی با اسید والپروئیک، رشد شناختی ضعیف تری - از جمله نمرات بهره هوشی پایین تر - نسبت به کودکانی که در معرض سایر داروهای ضد صرع بوده اند، دارند.

اخیراً یک متآنالیز، میزان ناهنجاری های بالاتری را در بین کودکان در معرض خطر در مقایسه با کودکان متولد شده از زنان مبتلا به صرع درمان نشده شناسایی کرد. این میزان در بین کودکانی که در معرض **کاربامازپین** یا **فنی توئین** قرار داشتند، دو برابر، در میان کودکانی که در معرض **فنوباربیتال** قرار داشتند، سه برابر و در میان کودکانی که به عنوان تک درمانی در معرض **توپیرامات** قرار داشتند، چهار برابر بیشتر بود. خطر ناهنجاری های جنینی در صورت نیاز به چند دارو، تقریباً دو برابر می شود. چندین ضد تشنج قدیمی نیز مجموعه ای از ناهنجاری های مشابه **سندرم هیدانتوئین جنینی** (سندرم فنی توئین) را ایجاد می کنند.

به نظر نمی رسد که این خطرات برای داروهای جدیدتر لوتیراستام و لاموتریژین وجود داشته باشد، البته تعداد بارداری های گزارش شده با این داروها تا به امروز کمتر از سایر داروها است.

جدول زیر در خصوص تاثیرات شایع ترین داروهای ضد تشنج، از فصل ۶۰ کتاب بارداری و زایمان ویلیامز آمده است.

TABLE 60-2

Teratogenic Effects of Common Anticonvulsant Medications

Drug (Brand Name)	Abnormalities Described	Affected	Embryofetal Risks ^a
Valproate (Depakote)	Neural-tube defects, clefts, cardiac anomalies; associated developmental delay	10% with monotherapy; higher with polytherapy	Yes
Phenytoin (Dilantin)	Fetal hydantoin syndrome—craniofacial anomalies, fingernail hypoplasia, growth deficiency, developmental delay, cardiac anomalies, clefts	5–11%	Yes
Carbamazepine; oxcarbazepine (Tegretol; Trileptal)	Fetal hydantoin syndrome, as above; spina bifida	1–2%	Yes
Phenobarbital	Clefts, cardiac anomalies, urinary tract malformations	10–20%	Suggested
Lamotrigine (Lamictal)	Increased risk for clefts (Registry data)	Up to 1% (4- to 10-fold higher than expected)	Suggested
Topiramate (Topamax)	Clefts	2–3% (15- to 20-fold higher than expected)	Suggested
Levetiracetam (Keppra)	Theoretical—skeletal abnormalities; impaired growth in animals	Preliminary observations	Suggested

^aRisk categories from Briggs, 2015; Food and Drug Administration, 2011; Harden, 2009b; Holmes, 2008; Hunt, 2008.

❖ سوء مصرف مواد و داروها:

✓ الکل:

اتانول یک تراژون قوی و شایع است و به عنوان عامل اصلی نقائص جنینی قابل پیشگیری در سراسر جهان در نظر گرفته می شود. اثرات سوء مصرف الکل در جنین از دهه ۱۹۸۰ شناخته شده است. لموئین و جونز و همکارانشان با توصیف طیفی از نقایص جنینی مرتبط با الکل شناخته شده به نام fetal alcohol syndrome (FAS)، شناخته می شوند. به ازای هر کودک مبتلا به این سندرم، تعداد بیشتری از آنها با نقص عصبی-رفتاری ناشی از قرار گرفتن در معرض الکل متولد می شوند.

سندرم جنین الکل معیارهای خاصی دارد که شامل ناهنجاری های سیستم عصبی مرکزی، اختلالات رشد قبل یا پس از تولد، و الگوی مشخصی از ناهنجاری های جزئی صورت می باشد. معیارهای مشابهی برای سایر شرایطی که اختلال طیف

الکل جنینی (Fetal Alcohol Spectrum Disorder, FASD) را تشکیل می دهند، ایجاد شده است. معیارهای قرار گرفتن در معرض الکل قبل از تولد نیز برای کمک به ارزیابی موجود است.

نقایص مادرزادی مرتبط با الکل، شامل ناهنجاری های قلبی و کلیوی، مشکلات ارتوپدی و ناهنجاری های چشم و گوش است. ارتباط بیشتر بین مصرف الکل قبل از بارداری و امفالوسل و گاستروشیزی (نقائص دیواره شکم)، گزارش شده است. هیچ معیار سونوگرافی مشخصی برای تشخیص قبل از تولد سندرم جنین الکل وجود ندارد. گفته می شود، در برخی موارد، ناهنجاری های عمده یا محدودیت رشد داخل رحمی، ممکن است مطرح شوند.

آسیب پذیری جنین در برابر الکل، توسط اجزای ژنتیکی، وضعیت تغذیه، عوامل محیطی، بیماری مادر و سن مادر اصلاح می شود. مراکز کنترل و پیشگیری از بیماری ها و آکادمی اطفال آمریکا تاکید کرده اند که هیچ مقدار الکل را نمی توان در بارداری بی خطر دانست. با این حال، اعتقاد بر این است که نوشیدن زیاد الکل، خطر بالایی برای نقایص مادرزادی مرتبط با الکل دارد و همچنین با خطر بیشتری برای مرده زایی مرتبط است.

✓ آمفتامین ها

آمین های سمپاتومیمتیک، تراتوژن اصلی محسوب نمی شوند. مت آمفتامین باعث افزایش ترشح دوپامین و جلوگیری از جذب مجدد آن می شود. این دارو برای درمان اختلال کم توجهی/بیش فعالی و نارکولپسی تجویز می شود. سوء مصرف مت آمفتامین از اواخر دهه ۱۹۸۰ در ایالات متحده افزایش یافته است. چنانچه جنین در معرض این داروها قرار گیرد، به طور مداوم نرخ بالاتری از نوزادان کوچک در سن حاملگی (SGA) مشاهده می شود. عوارض فشار خون بالا، جداسدگی جفت، زایمان زودرس و مرده زایی از دیگر عوارض مرتبط هستند. ناهنجاری های رفتاری هم در نوزادان و هم در کودکان مدرسه ای توصیف شده است.

✓ کوکائین

بیشتر پیامدهای نامطلوب کوکائین، ناشی از اثرات منقبض کننده عروق و فشار خون بالا است. عوارض بالقوه جدی مادر عبارتند از خونریزی عروق مغزی، آسیب میوکارد و جدا شدن جفت. مطالعات مربوط به ناهنجاری های مادرزادی و قرار گرفتن در معرض کوکائین، نتایج متناقضی را به همراه داشته است، اما ارتباط با شکاف کام، ناهنجاری های قلبی عروقی و ناهنجاری های دستگاه اداری گزارش شده است. مصرف کوکائین همچنین با محدودیت رشد جنین و زایمان زودرس همراه است. کودکانی که به عنوان جنین در معرض خطر قرار می گیرند، خطر ناهنجاری های رفتاری و اختلالات شناختی دارند.

✓ مواد مخدر و شبه اپیوم ها

افزایش چشمگیر مصرف مواد مخدر در بین افراد غیر باردار و باردار به درستی، اپیدمی نامیده می شود. مواد افیونی به عنوان ترانژن اصلی در نظر گرفته نمی شوند. البته خطر بیشتری برای اسپینا بایفیدا، گاستروشیزی و ناهنجاری های قلبی، با قرار گرفتن در معرض مواد افیونی قبل از بارداری شناسایی شده است. کالج آمریکایی متخصصان زنان و زایمان تاکید می کند که این افزایش بالقوه و اندک در نقایص مادرزادی با درمان نگهدارنده، باید در مقابل خطرات مرتبط با سوء مصرف کنترل نشده مواد افیونی سنجیده شود. اعتیاد به هروئین با پیامدهای نامطلوب بارداری ناشی از ترک مکرر مواد مخدر بر روی جنین و جفت همراه است که شامل زایمان زودرس، جدا شدن جفت، محدودیت رشد جنین و مرگ جنین است.

ترک مواد مخدر نوزادی که سندرم پرهیز نوزادی نامیده می شود، ممکن است در ۴۰ تا ۹۰ درصد از نوزادان در معرض تماس، ظاهر شود. تحریک پذیری CNS ممکن است در صورت عدم درمان، به تشنج تبدیل شود و ممکن است با تاکی پنه، دوره های آپنه، تغذیه ضعیف و عدم رشد همراه باشد. نوزادان در معرض خطر، با استفاده از یک سیستم امتیازدهی به دقت تحت نظر قرار می گیرند و آنهایی که به شدت مبتلا هستند با مواد افیونی درمان می شوند. نسبت نوزادان در معرض ابتلا به سندرم پرهیز نوزادی در سال های اخیر به طور قابل توجهی افزایش یافته است.

کالج آمریکایی متخصصین زنان و زایمان توصیه می کند که زنان باردار مبتلا به اختلال مصرف مواد افیونی، تحت درمان با آگونست مواد افیونی قرار گیرند تا خطرات مرتبط با سوء مصرف غیرقانونی مواد افیونی و رفتارهای مرتبط کاهش یابد. درمان، شامل متادون (معمولاً از طریق یک برنامه درمان سرپایی مجاز با مواد افیونی) یا بوپرنورفین است که ممکن است در مطب توسط پزشک دارای مجوز بوپرنورفین تجویز شود. یک برنامه درمانی چند رشته ای برای کاهش احتمال سوء مصرف اضافی مواد افیونی در حین درمان نگهدارنده توصیه می شود. کالج به دلیل نرخ بالای عود، از ترک متادون در دوران بارداری جلوگیری می کند. همچنین در بیمارستان پارکلند آمریکا، مصرف کنندگان باردار مواد افیونی که از درمان نگهدارنده امتناع می ورزند، با هدف کاهش احتمال سندرم پرهیز نوزادی، جهت کاهش متادون تحت کنترل، در بیمارستان بستری می شوند.

✓ ماری جوانا

کانابینوئیدها به عنوان ترانژن اصلی در نظر گرفته نمی شوند، اما نگرانی هایی در این باره وجود دارد، زیرا کانابینوئیدهای درون زا (Endogenous cannabinoids) نقش کلیدی در رشد مغز انسان دارند. در یک متآنالیز از نزدیک به ۸۰۰۰ حاملگی در معرض کانابینوئیدها، پیامدهای نامطلوب مانند زایمان زودرس و وزن کم هنگام تولد تنها در حضور مصرف همزمان تنباکو افزایش یافت.

✓ تنباکو

دود سیگار حاوی مخلوط پیچیده ای از نیکوتین، کوتینین، سیانید، تیوسیانات، مونوکسید کربن، کادمیوم، سرب و هیدروکربن های مختلف است. بسیاری از این مواد علاوه بر سمیت جنینی، دارای اثرات وازواکتیو یا کاهش سطح اکسیژن هستند. تنباکو به عنوان یک تراژون اصلی در نظر گرفته نمی شود، هرچند که نقایص منتخب مادرزادی با فراوانی بیشتری در میان نوزادان زنان سیگاری رخ می دهد. قابل قبول است که خاصیت وازواکتیو دود تنباکو، می تواند نقایص مادرزادی مرتبط با اختلالات عروقی ایجاد کند. به عنوان مثال، شیوع نقص Poland sequence (با علائم کوچکی یا فقدان عضله سینه ای کوچک و بزرگ)، که به دلیل وقفه در تغذیه عروقی یک طرف قفسه سینه جنین و بازوی همان طرف ایجاد می شود، در افراد سیگاری دو برابر بیشتر است. افزایش اندکی در خطر ناهنجاری های قلبی نیز گزارش شده است که ممکن است وابسته به دوز باشد. یک مطالعه که بیش از ۶ میلیون تولد را تجزیه و تحلیل کرد، ارتباط بین سیگار کشیدن مادر و هیدروسفالی، میکروسفالی، امفالوسل، گاستروشیزی، شکاف کام و لب و ناهنجاری های دست را نشان داد. سیگارهای الکترونیکی نیز ایمن در نظر گرفته نمی شوند، زیرا نیکوتین آنها نیز ممکن است اثرات نامطلوبی بر رشد مغز و ریه جنین داشته باشد.

شناخته شده ترین پیامد نامطلوب باروری ناشی از سیگار کشیدن، کاهش دوز-پاسخ (Dose-response reduction) در رشد جنین است. وزن نوزادان مادران سیگاری به طور متوسط ۲۰۰ گرم کمتر از نوزادان غیرسیگاری است. سیگار کشیدن، خطر کم وزنی هنگام تولد را دو برابر می کند و خطر محدودیت رشد جنین را دو تا سه برابر افزایش می دهد. حتی در معرض افراد سیگاری بودن نیز خطر کم وزنی هنگام تولد را افزایش می دهد. زنانی که در اوایل بارداری سیگار را ترک می کنند ممکن است نوزادانی با وزن طبیعی داشته باشند. سایر پیامدهای نامطلوب مرتبط با سیگار، عبارتند از زایمان زودرس، جفت سرراهی، جدا شدن جفت، سقط جنین خود به خود و سندرم مرگ ناگهانی نوزاد. خطر ابتلا به آسم و چاقی در دوران کودکی نیز افزایش می یابد.

✓ مواد متفرقه

فن سیکلیدین (PCP) یا گرد فرشته با ناهنجاری های مادرزادی مرتبط نیست. با این حال، بیش از نیمی از نوزادانی که در معرض تماس هستند، علائم ترک را تجربه می کنند که با لرزش، بی قراری و تحریک پذیری مشخص می شود. تولوئن یک حلال رایج است که در رنگ و چسب استفاده می شود. گزارش شده است که قرار گرفتن در معرض شغلی این ماده، خطرات قابل توجهی برای جنین دارد. هنگامی که تولوئن توسط زنان، در اوایل بارداری مورد سوء استفاده قرار گیرد، با آسیب جنینی تولوئن همراه است که از نظر فنتوتیپی شبیه به سندرم الکل جنینی است. ناهنجاری ها شامل کمبود رشد قبل و بعد از تولد، میکروسفالی، هیپوپلازی میانی صورت، شیار کوتاه کف دست، و پل بینی پهن است. تا چهل درصد از کودکانی که در معرض تولوئن قرار گرفته اند، تاخیر رشدی دارند.

ج- بررسی تاثیرات سوء مصرف مواد بر جنین، برگرفته از کتاب بارداری و زایمان بکمن و لینگ:

✓ الکل

الکل، رایج ترین تراتوژنی است که جنین در معرض آن قرار می گیرد و مصرف الکل در دوران بارداری یکی از علل اصلی قابل پیشگیری ناتوانی ذهنی، تاخیر رشد و نقایص مادرزادی در جنین است. شواهد قابل توجهی وجود دارد مبنی بر اینکه سمیت جنینی وابسته به دوز است و زمان قرار گرفتن در معرض بیشترین خطر، در سه ماهه اول می باشد. هیچ سطح ایمن مصرف الکل در دوران بارداری وجود ندارد. زنان باردار یا در معرض خطر بارداری نباید الکل مصرف کنند. اگرچه مصرف مقادیر کم الکل در اوایل بارداری، بعید است که باعث مشکلات جدی جنین شود، اما بهتر است به بیماران توصیه شود که به طور کامل از الکل خودداری کنند.

سندرم جنین الکل (FAS)، یک سندرم مادرزادی است که با مصرف الکل در دوران بارداری مشخص می شود و شامل سه یافته است: ۱. محدودیت رشد (که ممکن است در دوره قبل از تولد، دوره پس از زایمان یا هر دو رخ دهد) ۲. ناهنجاری های صورت، همچنین کوتاه شدن شیار کف دست. ۳. اختلال در عملکرد سیستم عصبی مرکزی از جمله میکروسفالی، ناتوانی ذهنی، و اختلالات رفتاری مانند اختلال کمبود توجه.

تعیین خطر دقیق ناشی از مصرف الکل توسط مادر، دشوار است. ، زیرا الگوی پیچیده علائم مرتبط با FAS می تواند تشخیص را دشوار کند. مصرف روزانه هشت یا بیشتر نوشیدنی در طول بارداری، ۳۰ تا ۵۰ درصد خطر ابتلا به فرزند مبتلا به FAS را به همراه دارد. با این حال، حتی سطوح پایین مصرف الکل (دو یا کمتر نوشیدنی در هفته) با افزایش رفتار پرخاشگرانه در کودکان مرتبط است.

✓ تنباکو

خطرات مصرف تنباکو (سیگاری، ناس جویدنی و سیگار الکترونیکی و ویپ) در دوران بارداری به خوبی ثابت شده است و شامل خطراتی برای جنین مانند IUGR، وزن کم هنگام تولد و مرگ و میر جنین است. برای متخصص زنان و زایمان مهم است که از معاینات دوره ای قبل از تولد برای آموزش بیماران در مورد خطرات مصرف دخانیات برای خود و نوزادانشان غافل نشده و همچنین از منابع مناسب برای کمک به ترک سیگار مادران، استفاده کند. برنامه های مشاوره ای برای کمک به بیماران در ترک مصرف دخانیات باید در دسترس باشد. محصولات جایگزین نیکوتین ممکن است تحت نظارت دقیق و پس از بررسی دقیق در نظر گرفته شوند، اگرچه ایمنی آنها در بارداری مستند نشده است.

✓ سوء مصرف مواد مخدر

استفاده از مواد مخدر غیرقانونی توسط زنان در سنین باروری منجر به افزایش تعداد نوزادانی شده است که در معرض تماس درون رحمی قرار دارند و متعاقباً خطر عوارض جانبی انواع داروها را به دنبال دارد. قرار گرفتن جنین در معرض دارو، اغلب به دلیل فقدان علائم آشکار یا ناهنجاری ساختاری پس از تولد تشخیص داده نمی شود.

داروهای غیرقانونی ممکن است از طریق انتقال جفت یا از طریق شیر مادر به جنین یا نوزاد برسد. نوع اثر خاص بر روی جنین و نوزاد در انواع مواد متفاوت است. اگر مادر در طول بارداری، مصرف مواد افیونی را متوقف کند، جنینی که در معرض مواد افیونی قرار گرفته است، ممکن است علائم ترک را در داخل رحم تجربه کند. برای زنان باردار مبتلا به اختلال مصرف مواد افیونی، درمان با کمک دارو توصیه شده است. شیردهی نیز باید در بیماران بدون HIV که از داروهای اضافی استفاده نمی کنند و هیچ گونه منع مصرف دیگری ندارند تشویق شود.

همه زنان باردار باید در اولین ویزیت قبل از تولد و در طول بارداری در مورد مصرف الکل، نیکوتین، سایر داروها و مواد مخدر و روان گردان در گذشته و حال سوال شوند. این غربالگری، معمولاً باید بر ابزارهای غربالگری معتبر مانند پرسشنامه های خاص تکیه کند. غربالگری با استفاده از نمونه های بیولوژیک زنان و نوزادان برای سوء مصرف مواد توصیه نمی شود. زنی که استفاده از این مواد را تصدیق می کند باید در مورد پیامدهای پری ناتال استفاده از آنها در دوران بارداری مشاوره شود و در صورت مشکوک بودن به وابستگی شیمیایی، به یک برنامه درمانی دارویی مناسب ارجاع شود. پیگیری دقیق در دوران پس از زایمان نیز توصیه می شود.

منابع:

- ۱- Sadler, T.W.. (2024). *Langman's medical embryology, 15th ed.* . Philadelphia: Wolters Kluwer.
- ۲- Cunningham F, & Leveno K.J., & Dashe J.S., & Hoffman B.L., & Spong C.Y., & Casey B.M.(Eds.). (2022). *Williams Obstetrics, 26e.* McGraw Hill
- ۳- Beckmann, C. R., Ling, F. W., Barzansky, B. M., & Bates, G. W. (2020). *Obstetrics & gynecology(8nd ed.)*. Philadelphia: Williams & Wilkins.