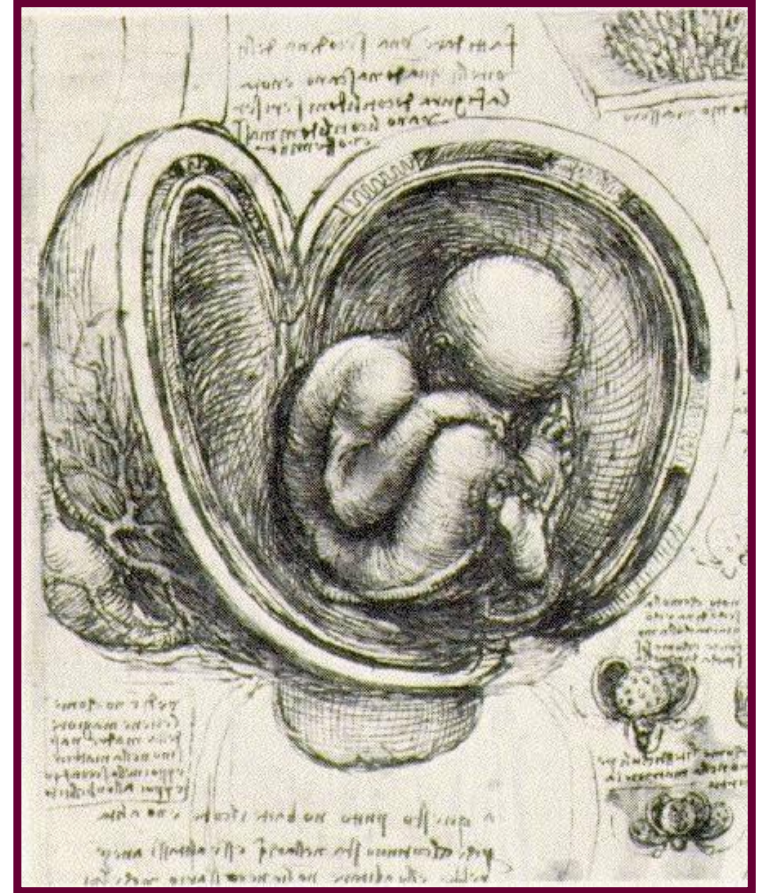




DOĞUM ANOMALİLERİ, MALFORMASYONLAR, TERATOJENLER



Prof. Dr. Sevim AYDIN

Hücresel işlevlerle kontrol edilen farklılaşma ve büyüme sonucunda embriyonun biçimlenme süreci MORFOGENEZ olarak adlandırılır

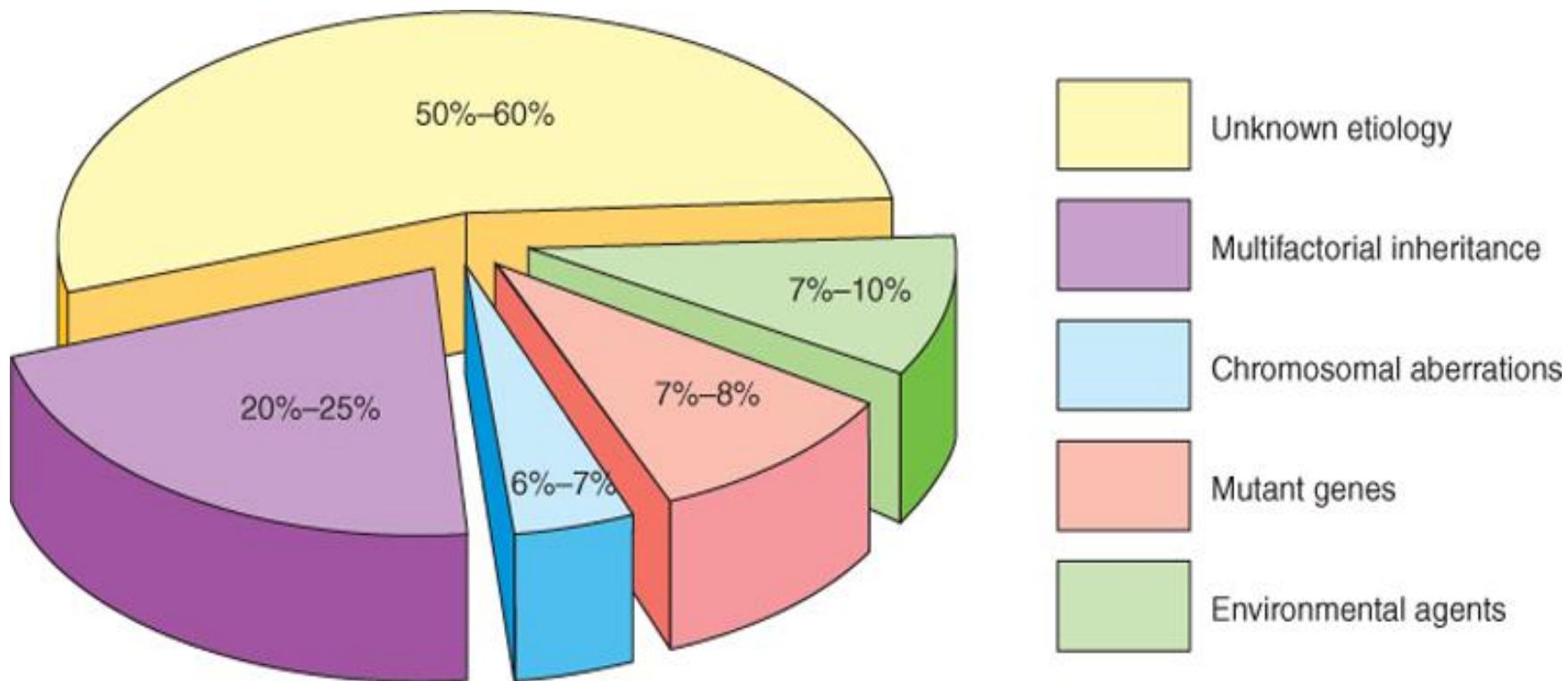
Morfogenez sürecinde genetik, çevresel faktörlere bağlı olarak oluşan bozukluklar DİSMORFOGENEZ'e yol açarak doğumsal bozukluklara neden olur

DOĞUMSAL ANOMALİ = KONJENİTAL MALFORMASYON = KONJENİTAL ANOMALİ
Eş anlamlıdır

Doğumda mevcut olan
yapısal, fonksiyonel, davranışsal , metabolik bozuklukları tanımlar

Doğumda varolan bu bozuklukları inceleyen bilimdalı

DİSMORFOLOJİ ve TERATOLOJİ (*Yunanca teratos= canavar*)



TERATOLOJİK TERİMLER

Oluş dönemi ve etiyolojik etmenlere göre dört gruba ayrılır:

Kongenital Anomali Tipleri

- 1. Malformasyon**
- 2. Bozulma**
- 3. Deformasyon**
- 4. Displazi**

1. MALFORMASYONLAR

Organın/ vücut parçasının
tamamen/kısmen oluşamaması

Yada

Normal yapısının bozulması

Genetik,çevresel yada her ikisinin
direkt etkisine bağlıdır

Pek çoğu gebeliğin 3.- 8. haftaları
organogenez sürecinde oluşurlar

Sinir oluşunun kapanmaması nöral tüp
defektlerine (açık kalmasına) yol açar

Parmakların birbirinden ayrılmayıp
yapışık kalması Sindaktilye neden olur

Kromozomal anomali etkilidir.

2. BOZULMA (Distrupsiyon)

Normal gelişimde bir karışıklık veya dış etkilerle bozulma sonucu vücudun geniş bölgesi, organın bir bölümü veya tamamının morfolojik bozukluğudur.

Teratojenlere maruz kalmayı izleyen morfolojik değişiklikler bozulma olarak düşünülmüştür.

Bozulma kalıtsal değildir.

(ilaçlar, kimyasallar, radyasyon, virüsler)

3. DEFORMASYONLAR

**Organ/ vücut bölgesine
uzun süreli mekanik bası
indirekt etki**

morfolojik bozukluklar

(Mekanik kuvvetlerden dolayı)

**Deformasyon embriyogenezis sonrası ile
doğum öncesi peryod arasındaki
dönemde oluşan anomalilerdir.**

**Doğum sonrası postnatal geri dönüşümlü
olabilir**

**Yetersiz amniyon sıvısı ve
amniyon kesesinin basısı sonucu
clubfeet yumru ayak deformitesi görülür**

KONJENİTAL DEFORMASYONLAR

- Kraniosinosis
- -Konjenital kalça çıkığı(DKÇ)
- -Konjenital postüral skolyoz
- -Tortikolis
- -Mandibular asimetri

(Küçük pelvis ve uterus malformasyonlarının yarattığı baskı sonucu geliştiği gibi, genetik nedenlere bağlı olarakta gelişebilir)

KONJENİTAL DEFORMASYONLAR

- Konjenital deformitelere örnek olarak;
 - Konjenital kalça çıkığı(DKÇ)
 - Konjenital postüral skolyoz
 - Tortikolis
 - Mandibular asimetri
- verilebilir...

4. DİSPLAZİ

Dokudaki hücrelerin anormal yerleşimi ve bunun morfolojik neticeleridir.

Displazi, dishistogenezin (anormal doku şekillenmesi) zamanı ve neticesidir.

Histogenezle ilgili bütün anomaliler bu yüzden displaziler olarak sınıflandırılır.

Örn.

- **Kongenital ektodermal displazi**
- **Osteogenesis imperfecta**
- **Marfan sendromu**

DİSRUPSİYONLAR

**Düzgün oluşmuş olan
organlarda destrüktif olaylara bağlı
olarak gelişirler**

**Damarsal bozukluklar
bağırsak atrezilerine neden olur**

**Amniyotik bantlar
kol/ bacaklara dolanarak gelişimi
bozarlar ampütasyona neden olurlar**

SENDROMLAR

Belirli ortak bir nedene bağlı olarak gelişen anomaliler grubudur

Bu tanım tanının konulduğunu ve tekrarlama riskinin belirlendiğini belirtir

Down sendromu (trizomi 21)

ASOSİASYON

Nedeni belirlenemeyen 2 veya daha fazla sayıda anomalinin beraberce rastgele olmadan daha sık görülmesidir.

VACTERL grup anomalileri

Beraber görülmeleri önemlidir.

Bir veya birkaçının tanımlanması diğerlerinde araştırılmasını sağlar

**V ertebral anomaliler
A nal atrezi
C ardiac defektler
T rakea-özofagus fistülleri
E sophageal atrezi
R enal anomaliler
L imb (kol-bacak) defektleri**

Malformasyon Sendromu

- Birçok defektin primer olarak ortaya çıkarak birlikte bulunması durumudur.

Örn. Trizomi 18

Malformasyon Sekansı

- Primer olarak meydana gelen bir malformasyona bağlı olarak bu durumun başka defektlere yol açması

Örn. Spina bifidaya bağlı hidrosefali ve ayak defekti olması

Kongenital anomali nedenleri

1. Kromozom anomalileri gibi genetik faktörler
2. Virus ve ilaçlar gibi çevresel faktörler
3. İkisinin birlikte etkin olduğu multifaktöriyel etkenler

KOJENİTAL MALFORMASYONLAR

- Minör malformasyon
 - Tekli 140/1000
 - Çoklu 5/1000
- Majör malformasyonlar
 - Tekli 30/1000
 - Çoklu 7/1000
- Deformasyon
 - Tekli 14/1000
 - Çoklu 6/1000

Malformasyon ve deformasyonlar %8 oranında birlikte olabilir.

KOJENİTAL MALFORMASYONLAR

- Etyolojisi;

İdiyopatik..... %60

Multifaktöryel..... %20

Tek gen.....%7.5

Kromozomal..... %6

Anne hastalığı..... %3

Konjenital enfeksiyon...%2

İlaçlar,X-ışını,alkol.....%1.5

- Etyolojisi bilinen konjenital malformasyonları %90'ı genetik kaynaklıdır.

MAJÖR YAPISAL ANOMALİLER

Yenidoğanda %2-3 oranında görülür
%2-3'i 5 yaşına dek görülür (Top=%4-6)

Yenidoğan ölümlerinin %21'den sorumludur

65 yaş öncesi ölüm nedenleri içinde 5. sıradadır

%40-60'da sebep belli değildir

%15'i GENETİK faktörlere bağlıdır
(kromozom anomalileri
gen mutasyonları)

%10'u ÇEVRESEL faktörlere bağlıdır

%20'si MULTİFAKTÖRİYALDİR
(genetik +çevresel)

MİNÖR YAPISAL ANOMALİLER

Yenidoğanda %15 oranında görülür

Tek başlarına hayatı tehdit edici yada kısıtlayıcı
değillerdir

Altta yatan majör anomalilerin habercisi
olup beraber bulunabilirler

1 minör anomalisi olan yenidoğanda
majör malformasyon olma olasılığı %10 iken

3 veya daha fazla minör anomali varsa
majör malformasyon olma olasılığı %20 dir

Küçük kulaklar (mikrotiya)

Pigmente lekeler

Kısa palpebral fissürler

Minör Konjenital Malformasyonlar

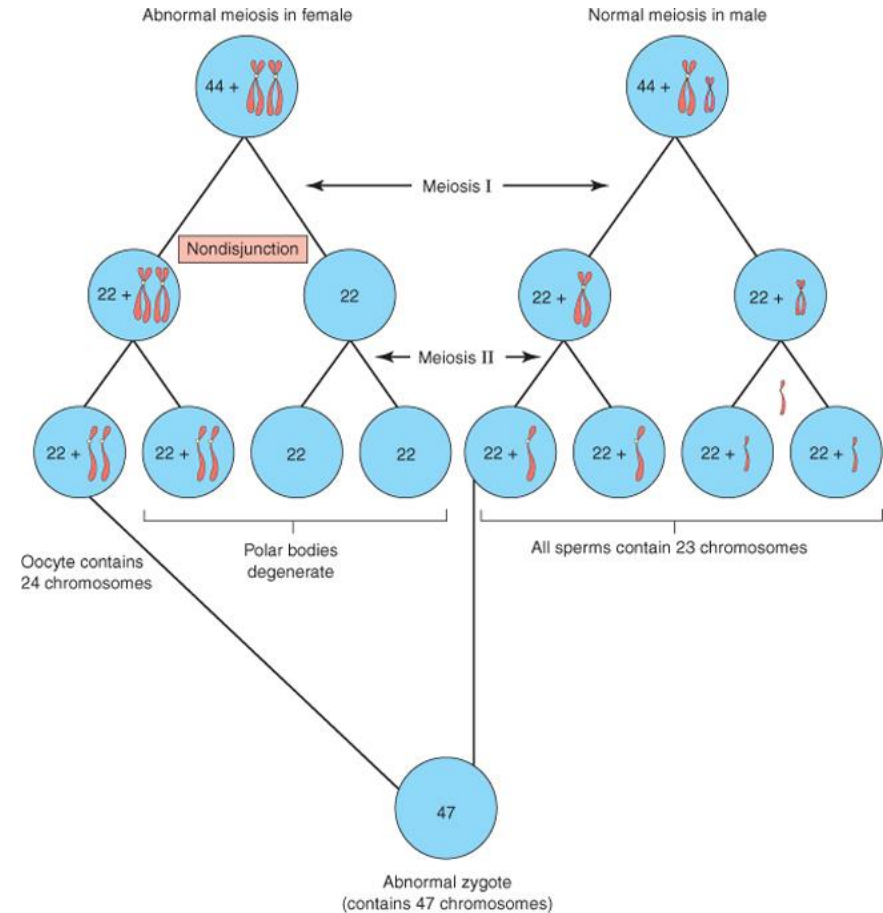
- Epikantus
- Mongoloid ve antimongoloid palpebral fissür
- Koloboma
- Kulak önünde çıkıntılar (tags) ve çukurcuklar(pits)
- Bifid uvula
- Simian çizgisi
- Beşinci parmakta klinodaktili
- Yumuşak doku sindaktilisi
- Mongoloid leke
- Hemanjiom
- Umbilikal herni
- Minör hipospadias
- Tek göbek arteri

Kromozom Anomalileri

SAYISAL KROMOZOM ANOMALİLERİ

Kromozomların sayısal sapmaları genellikle ayrılama (nondisjunction) sonucudur.

- Mitoz veya mayoz süresince, bir kromozomun iki kromatidi veya kromozom çiftlerinin birbirlerinden ayrılmamalarıdır.
- Bunun neticesinde kromozom çifti veya kromatidler, bir kardeş hücreye geçer ve diğer kardeş hücrelere de gönderilir.
- Ayrılmama maternal veya paternal gametogenezis sırasında oluşabilir.



Anöploidi veya Poliploidi

- **Kromozom sayılarındaki değişimler anöploidi veya poliploidi olarak karşımıza çıkar. Anöploidi, diploid kromozom sayısı olan 46'dan herhangi bir sapmadır. Anöploid bir bireyin kromozom sayısı haploid kromozom sayısı olan 23'ün tam katları değildir (45 veya 47). Nedeni bölünme sırasındaki ayrılamamadır (nondisjunction).**

- **Poliploidi: Kromozom sayısı, haploid sayı olan 23'ün tam katlarıdır.(örn; 69 gibi)**

Triploidi Poliploidin en sık karşılaşılan tipidir.

- intrauterin gelişme geriliği vardır.
- Kalp defektleri
- Spina bifida vs..

Seks Kromozomlarındaki Trizomi

Gonozomal trizomiler şunlardır:

- XXX (Triple X sendromu)
- XXY (Klinefelter sendromu)
- XYY sendromu

Otozomlardaki Trizomi

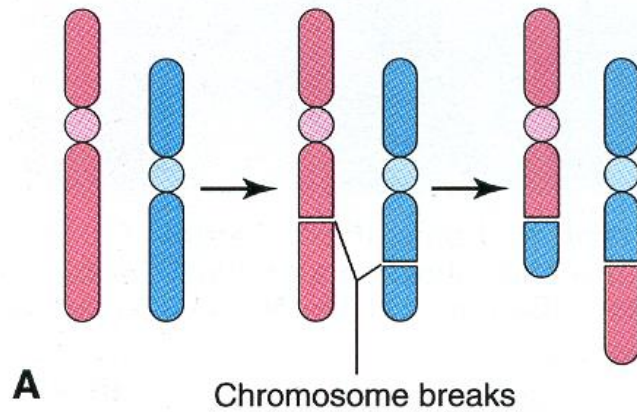
- Sayısal kromozomal anomaliler içinde en sık
- Kromozomlarda mayotik ayrılama (non-disjunction)

- Trizomi 21 (Down sendromu)
- Trizomi 18 (Edwards sendromu)
- Trizomi 13 (Patau sendromu)

Tetraploidi

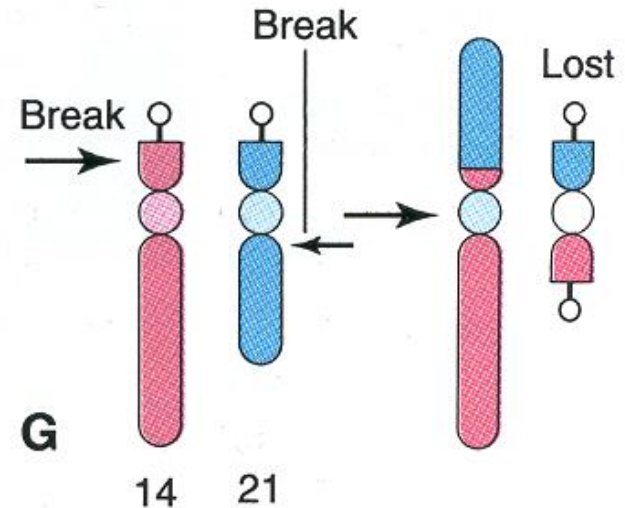
- Diploid kromozom sayısının iki katına(92) çıkmasıdır. İlk yarıklanma bölünmesi
- sırasında oluşur. Embriyolar çok erken
- düşükle sonuçlanır ve sıklıkla boş koryonik
- kese ile karşılaşılır.

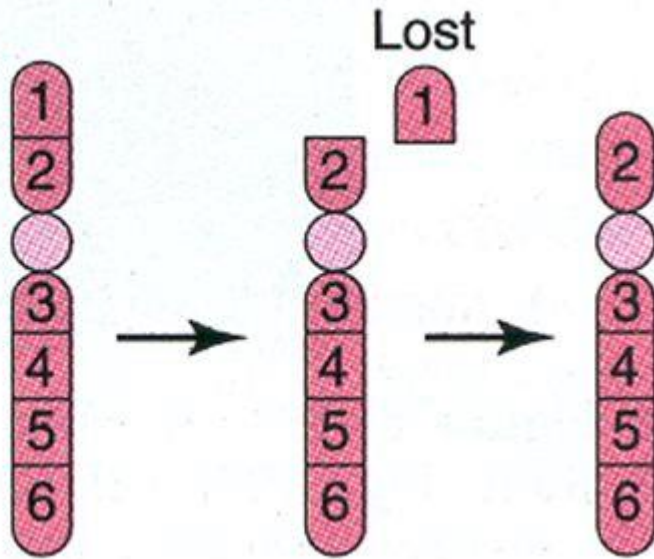
YAPISAL KROMOZOM ANOMALİLERİ



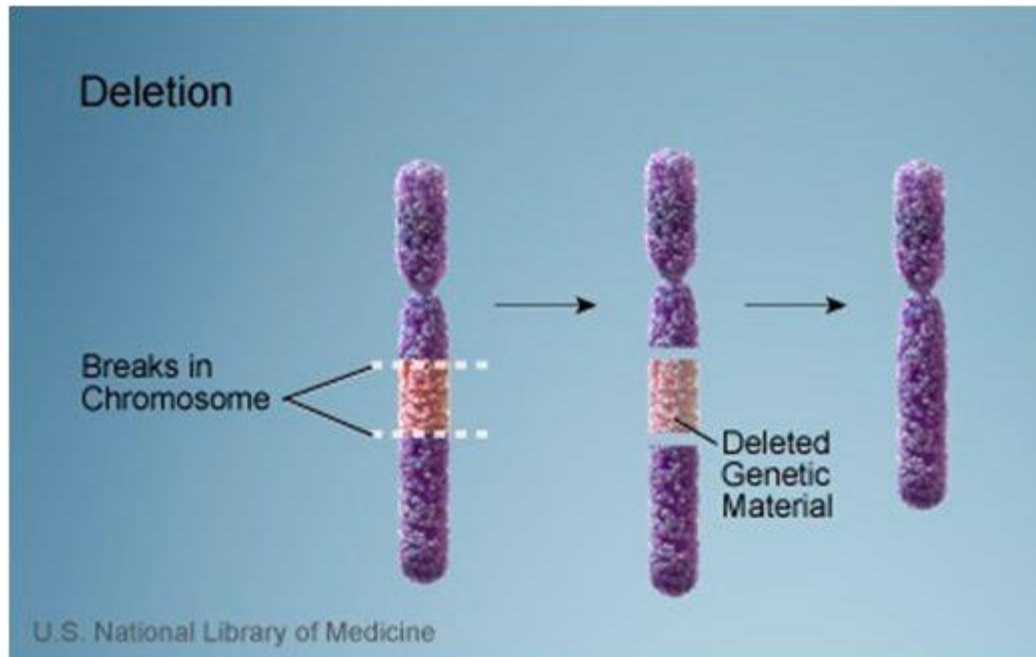
• Translokasyon

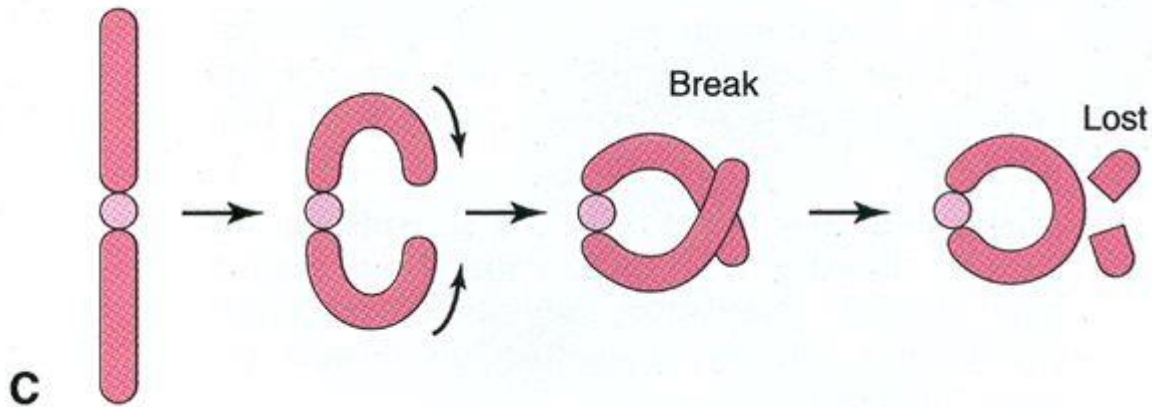
- ✓ Resiprokal translokasyon
- ✓ Dengeli translokasyon



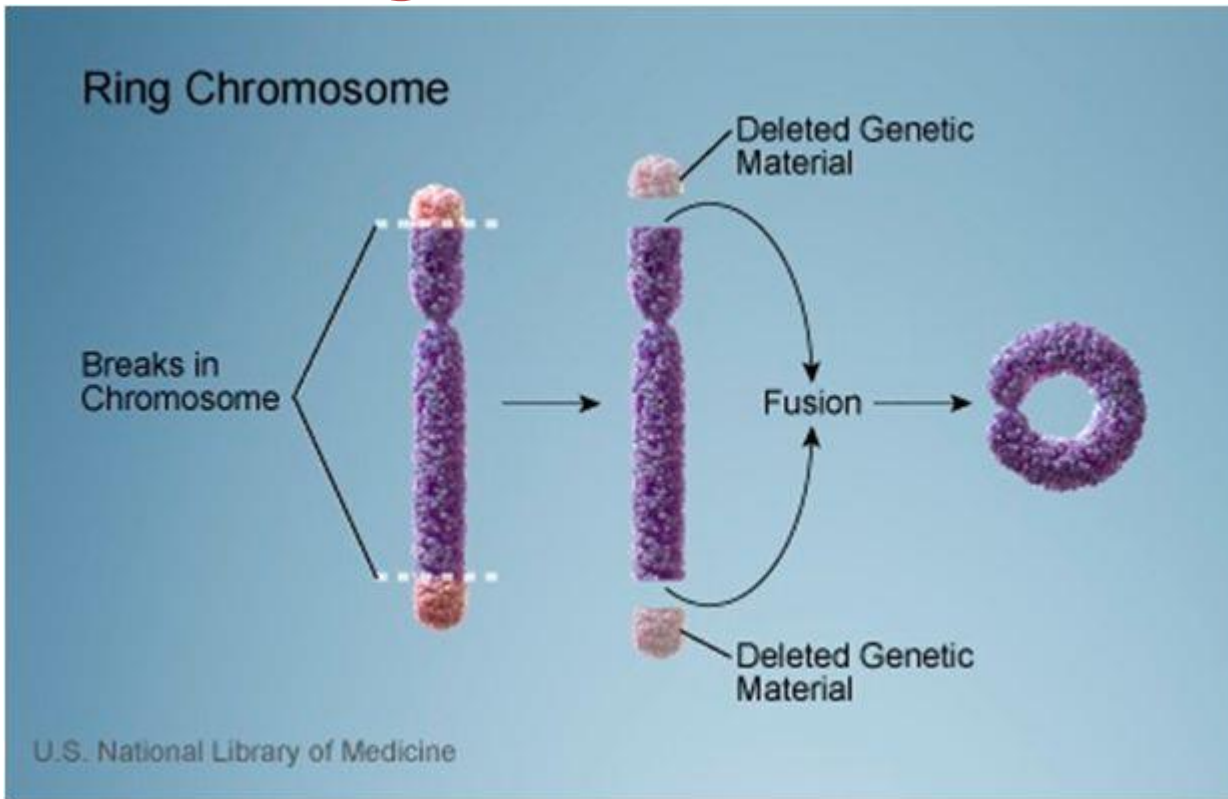


- Delesyon

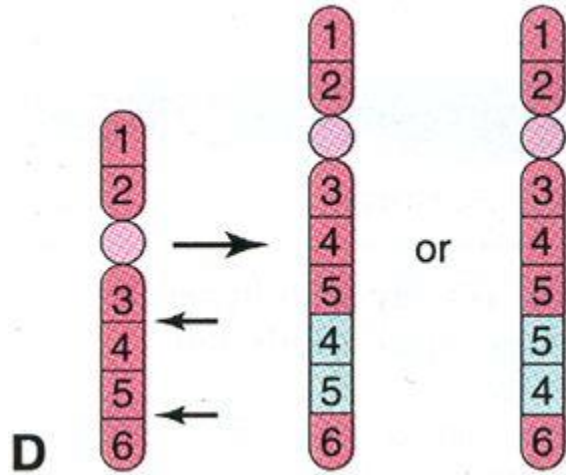




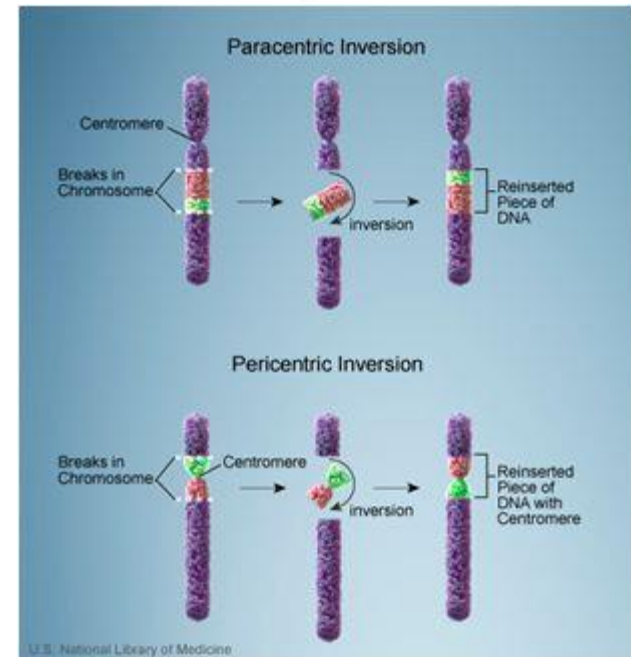
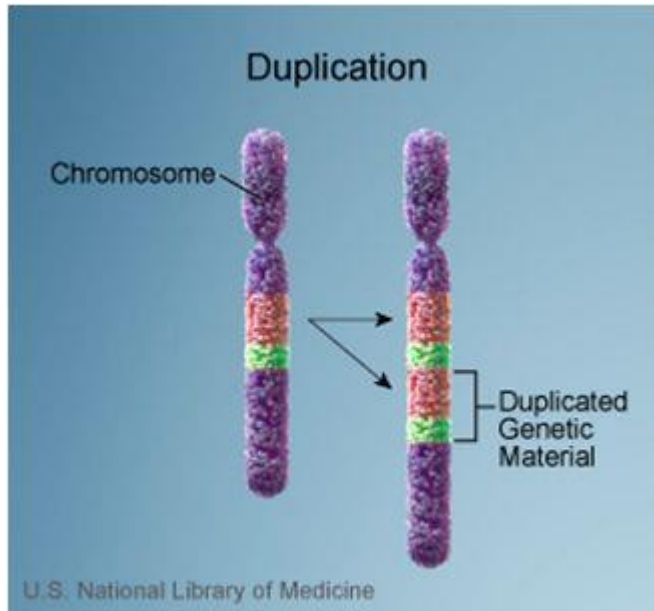
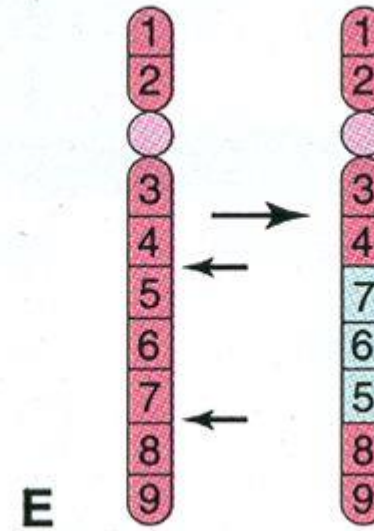
• Ring kromozom



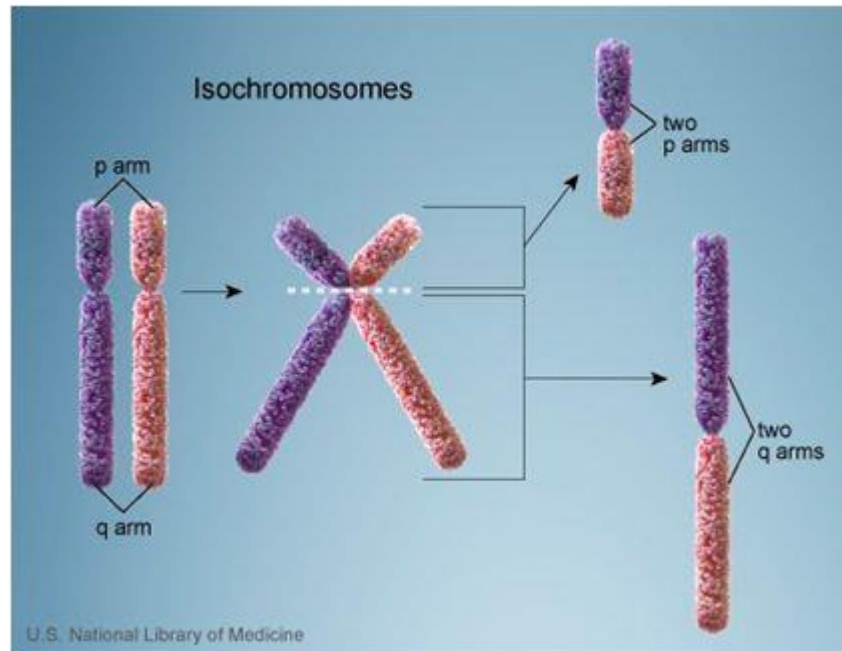
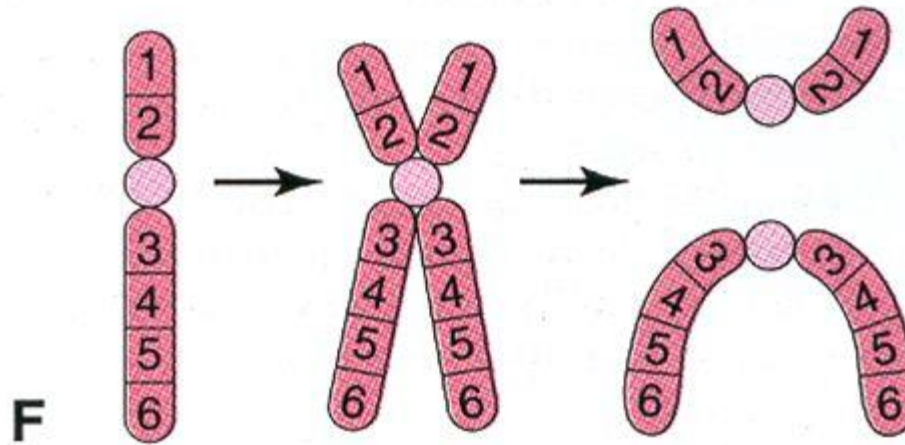
• Duplikasyon



• İnversoniyon



• İzokromozom



Gelişimsel sinyalleşme yolları

- Homeobox genleri(transkripsiyon faktörlerini düzenleyen gen ekspresyonunu sağlar)
- Sonic hedgehog proteini (gli transkripsiyon fak. Akt. ve inh.)
- Shh geni gibi

ÇEVRESEL FAKTÖRLER

ENFEKSİYON AJANLARI TORCH

TOKSOPLAZMOZİS

Hidrosefali, serebral kalsifikasyonlar mikroftalmi

RUBELLA KIZAMIKÇIK

Kalp defektleri, sağırılık katarakt glokom

SİTOMEGALOVİRÜS

Mikrosefali körlük Mental retardasyon

HERPES SİMPEKS VİRÜS

Mikrosefali mikroftalmi retinal displazi

SİFİLİZ

Mental retardasyon sağırılık

HIV

mikrosefali büyüme geriliği

VARİSELLA VİRÜS

Kol/bacak hipoplazisi mental retardasyon kas atrofisi

KİMYASAL AJANLAR

TALİDOMİT 1961'de bulantı için yaygın kullanılmış

Kol ve bacak gelişimi olmamış

DİFENİLHİDANTOİN Yüz defektleri yarık damak/dudak mental retardasyon

ALKOL Fötal alkol sendromu kalp defektleri mental retardasyon

TÜTÜN SİGARA Erken doğum büyüme geriliği

KOKAİN Mikrosefali gastroşizis

VİTAMİN A Mandibular hipoplazi yarık damak kalp defektleri

ORGANİK CİVA Santral sinir sistemi bozuklukları

KURŞUN Büyüme geriliği santral sinir sistemi bozuklukları

ENDÜSTRİYEL UÇUCU MADDELER

Düşük doğum ağırlığı kraniyo fasiyel ve nöral tüp defektleri

FİZİKSEL AJANLAR

X-Ray IŞINLARI RADYASYON

Kromozom anomalileri mikrosefali spina

bifida yarık damak

HİPERTERMİ

Anensefali spina bifida mental retardasyon

yüz defektleri kardiyak anomaliler omfalosel

HORMONLAR

ANDROJENİK AJANLAR (etisteron nor etisteron)

Kız fötüste genital maskülinizasyon kaynaşmış labiya klitoris hipertrofisi

DİETİLSİTİLBESTEROL

Uterus tuba uterina üst vajina malformasyonları Malforme testis

MATERNAL DİYABET Kalp ve nöral tüp defektleri

TERATOLOJİ PRENSİPLERİ

1- EMBRİYONUN GENETİK YAPISI GENOTİPİ

Maternal genom ilaç metabolizmasında, enfeksiyona Dirençte, fetal biyokimyasal ve metabolik süreçlerde etkilidir

2- TERATOJENE MARUZ KALINMA EVRESİ

3-8. haftalar (embriyogenez –organogenez) en hasas dönem

3- TERATOJENE MARUZ KALMA SÜRESİ VE DOZU

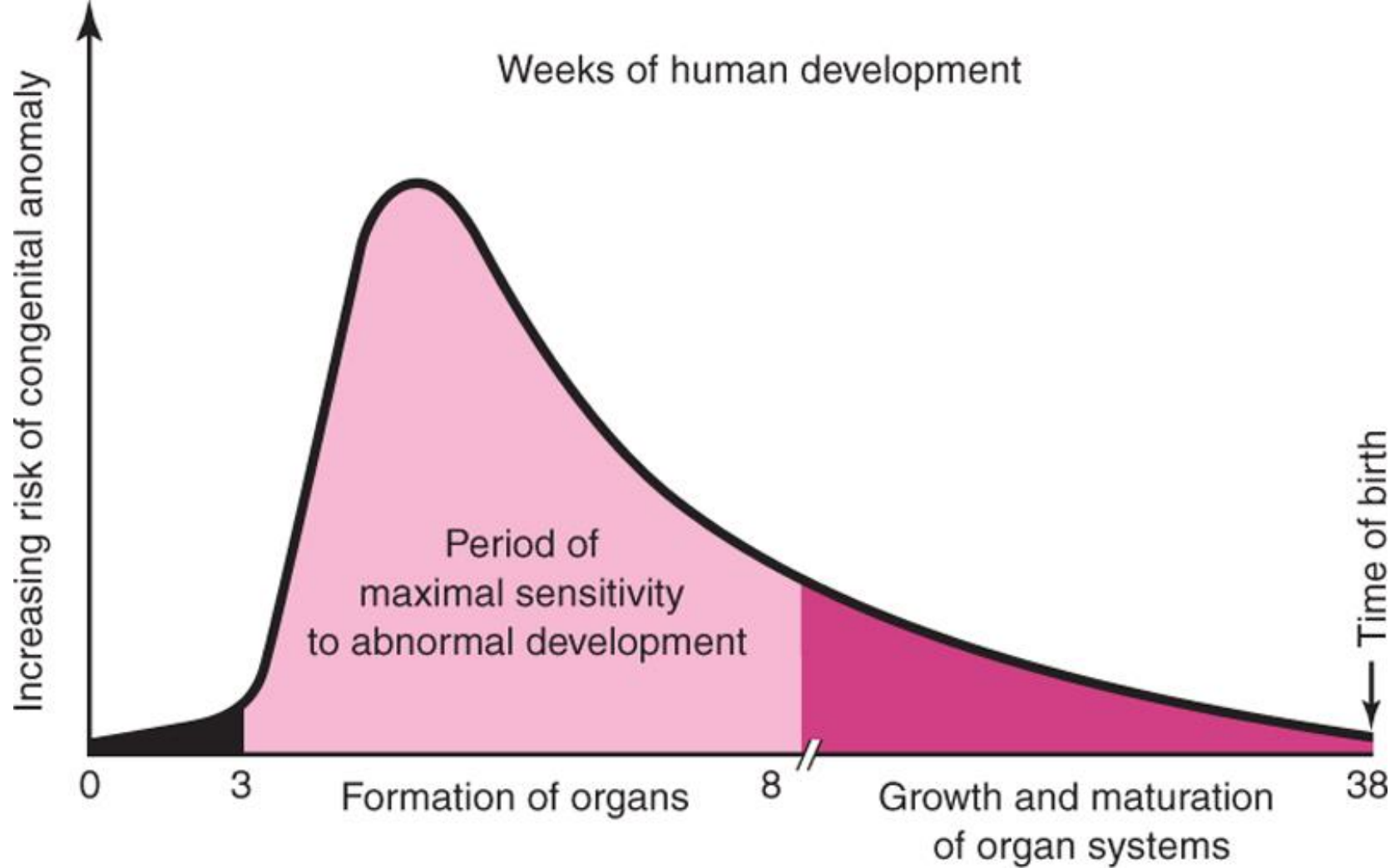
4- TERATOJENLER BELLİ MEKANİZMALARLA

ETKİLİ OLURLAR

Gelişen hücre ve dokularda anormal embriyogenezi belli biyokimyasal / moleküler süreçleri inhibe ederek hücre ölümüne ,hücre proliferasyonunun azalmasına yol açar

5- ANORMAL GELİŞİMİN GÖSTERGESİ

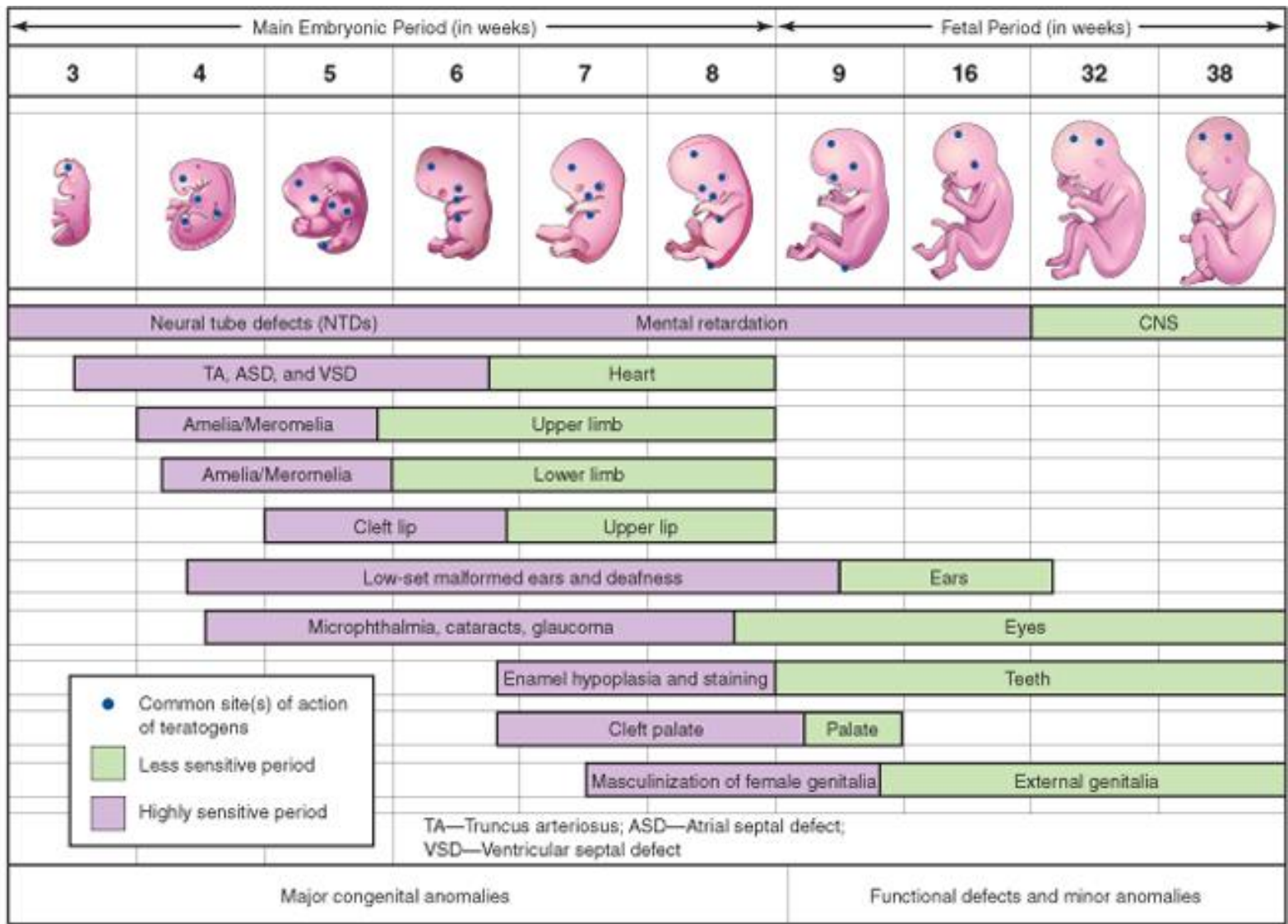
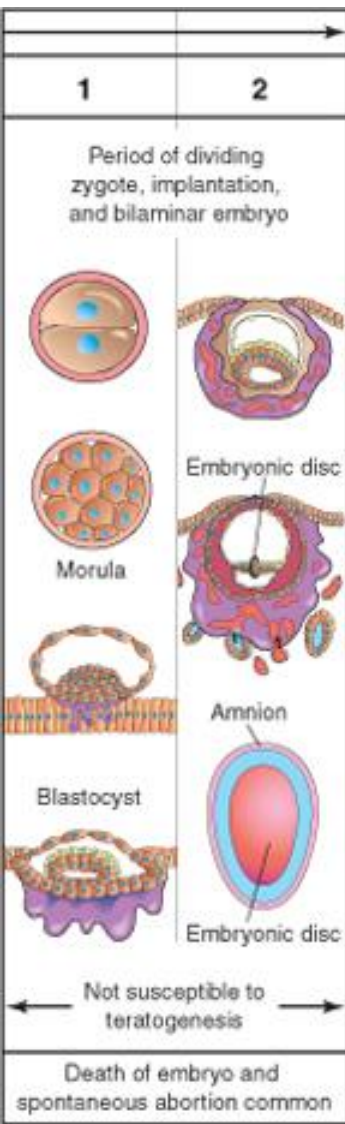
Ölüm, Malformasyonlar.büyüme geriliği,fonksiyonel bozukluklardır



■ Death of embryo may occur

■ Malformation of embryo may occur (e.g., heart defect)

■ Functional disturbance of fetus may occur (e.g., mental retardation)



İlaç veya kimyasal bir maddenin teratojen etkisinde:

- Gelişimin kritik dönemleri
- İlaç veya kimyasal maddenin dozu
- Embriyonun genetik yapısı

İnsan Gelişiminin Kritik Dönemleri

- Hücre bölünmesinin, hücre farklılaşmasının ve morfogenezin en yoğun olduğu dönemdir.
- Beyin gelişimi için en kritik dönem 3-16 haftalar arasındır.
- Alkol gibi teratojenler, embriyonik ve fetal dönemler boyunca zeka geriliğine sebep olur.
- Diş gelişimi tetrasiklinler etkiler. Doğum öncesi 18. haftadan, 16 yaşına kadar etkileyebilir.

Teratojenler

- • Antikoagülanlar: Heparin dışında tüm antikoagülanlar plasenta membranını geçer ve embriyo veya fetüste kanamalara sebep olabilir.
- • Antikonvülzanlar (Valproik Asit: kafa-yüz, kol-bacak defektleri)

- Antineoplastik İlaçlar
- ACE İnhibitörleri
- İnsülin ve Hipoglisemik İlaçlar
- Vitamin A: Kafa-yüz anomalileri
- Salisilatlar
- Tiroid İlaçları
- Yüksek radyasyon

Yüksek Radyasyon

- SSS VE göz anomalileri
- Kalp defekti
- Kol bacak kısalıkları
- Üriner kanalda anomaliler
- Davranış problemleri
- Fiziksel büyümede yavaşlama
- %28 abortus
- %25 1 yıl içinde ex.
- %25 mikrosefali,
zeka geriliği

KIZAMIKÇIK

- Glokom, katarakt gibi göz hasarları
- Sağırlık
- Kalp anomalileri

Talidomit

- Kol-bacak defektleri:
meromelia (kol veya bacakların bir kısmının yokluğu)
- 1960'ların başında Talidomit adlı sedatif ilacın yol
- açtığı 10.000'den fazla malformasyonlu doğum, bu trajik olayların başında gelir.

Sigara İçimi

- İntrauterin büyüme geriliği
- Yoğun sigara içenlerde (günde 20 veya daha fazla) erken doğum, sigara içmeyen kadınlaragöre iki kat fazla olmakta, bunların bebekleri denormalden daha az kilolu doğmaktadır.

Nikotin

- Uterus kan damarlarında daralma yaparak uterus kan akımını azaltır.
- Plasentanın villuslar arasındaki boşluğunda bulunan maternal kandan embriyo veya fetüse gerekli olan oksijen ve besin maddeleri desteğini azaltır.
- Oluşan yetersizlik, embriyodaki hücre büyümesini bozar ve zihinsel gelişimi kötü olarak etkiler

Alkol

- Günümüzde zeka geriliğinin en yaygın sebebidir.
- FAS: Fetal alkol sendromu: 12/1000 canlı doğumda gözlenir.
- Hastalığın şiddeti hafiften şiddetliye kadar değişir.

Alkol

- Erken gebelik döneminde orta ve yüksek düzeyde alkol tüketimi, fetüsün büyümesinde ve morfogenezinde değişikliklere yol açar.
- Prenatal ve postnatal büyüme geriliği
- Zeka geriliği
- Mikrosefali
- Maksiller hipoplazi
- Kısa burun
- İnce üst dudak
- Doğumsal kalp hastalıkları

Dietilstilbestrol (DES)

- İn utero olarak DES „e maruz kalan kadınlarda uterus ve vagen anomalileri gözlenmiştir.
- Erken yaşta kanser gelişme riski yüksektir.

- Androjen ve progesteronlar

- Progesteron; KVS defekti

- Testosteron; Maskülinizasyon

- Progesteron+Östrojen:

- VACTERL send

- (Vertebral, Anal, Cardiac, Tracheal,
Osefagial, Renal, Limb)

Antibiyotikler

- Tetrasiklinler: Dişlerde diskorolasyon, mine hipoplazisi, uzun kemiklerde büyüme geriliği
- Streptomisin:Sağırılık

Kaynaklar

- 1.Langman Medikal Embriyoloji, T.W.Sadler 13. baskı
2. Klinik yönleriyle İnsan Embriyolojisi,Keith L. Moore,
T.V.N. Persaud 8. Baskı



Teşekkürler