

## عوامل الخطورة عند الأطفال المصابين بشق الشفة وقبة الحنك

لمى نديم حمود\*

( كلية طب الأسنان، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: [Lama.hammoud@manara.edu.sy](mailto:Lama.hammoud@manara.edu.sy) )

### الملخص

تعدّ الشقوق التي تصيب الأطفال موضوعاً خاصاً، لذلك فإن تجنب عوامل الخطورة يمكن أن يقلل احتمالية حدوثها أو تجنبها. يبدو أن أسباب حدوث الشقوق مرتبطة بالعديد من العوامل منها الوراثة والبيئية والجغرافية وحتى العرقية. لذلك سنقوم في هذه الورقة البحثية بمراجعة لأهم هذه العوامل بالإضافة إلى العوامل المتعلقة بمكان العمل والتي تؤثر على حالة المرأة الحامل والتي يجب أخذها بعين الاعتبار. **كلمات مفتاحية** – الشقوق، عوامل الخطورة، العوامل البيئية، العوامل الوراثية.

### Summary

Clefts affecting children constitute a specialized topic; therefore, avoiding risk factors can reduce or prevent their occurrence. The causes of clefts appear to be linked to various factors, including genetic, environmental, geographical, and even ethnic factors. Consequently, this paper will review the most important of these factors, in addition to workplace-related factors that affect the pregnant woman's condition and must be taken into consideration.

Keywords: Clefts, Risk Factors, Environmental Factors, Genetic Factors.

## 1. مقدمة

تنمو الشفة والحنك الأولي بعد خمسة إلى سبعة أسابيع من الحمل ويكتمل تشكّل الحنك الثانوي من ثمانية إلى اثني عشر أسبوعاً بعد الحمل. لكن العوامل البيئية والوراثية التي تعيق العملية الجنينية المعقدة خلال هذه المرحلة الحرجة من النمو، تسبب شقوق الشفة وقبة الحنك [1,2].

عندما يكون الشق ناتج عن متلازمة عائلية معروفة، فمن الضروري البحث عن علامات وإشارات بسيطة للإصابة الوراثية، يأتي هنا دور الاستشارة الوراثية [3].

في الواقع، إنّ كل ما يمكن أن يعيق النمو الجنيني في هذه المرحلة بالتحديد من تشكّل وجه الجنين، يمكن أن يؤدي إلى حدوث الشذوذ والتشوهات. وتجتمع مسببات المرض في أسباب خارجية وتشوهات الكروموسومات.

■ إذا كان العامل خارجياً يقال في هذه الحالة أن التشوه عرضي. يمكن أن يكون نتيجة عدوى أو امتصاص عنصر سام (غذائي أو دوائي) أو التعرض للأشعة السينية X، على سبيل المثال [4].

■ في المقابل، هناك أشكال وراثية، ذات أصل وراثي، إذ نجد سوابق أو حالات ثانوية للاجتماع العرضي والطارئ لمورثة مهيأة لدى كلا الوالدين وهي نادرة الحدوث [5].

■ هناك أيضاً وقبل كل شيء البيئة الأمينية الجنينية: يعتبر السائل الأمنيوسي الذي يسبح فيه الجنين قطاع سائلي ينتمي إليه. إنّ المعايير الكيميائية - الفيزيائية النوعية والكمية للسائل الأمنيوسي لها أهمية كبيرة مثل: درجة الحرارة والضغط الايجابي ومقدار الأكسجين والجلوكوز والشوارد والبروتين [6].

على الرغم من هذه الحماية النسبية للرحم، يمكن أن يُعتدى على الجنين [7]:

■ إما عن طريق العوامل المرضية المعدية (البكتيريا والفيروسات والطفيليات) التي تسبب جداول لالتهابات السائل الأمنيوسي التي يمكن أن تؤدي إلى تشوهات مثل تشوهات الوجه.

■ إما عن طريق العوامل المرضية الكيميائية القابلة للانتشار، مثل الجزيئات الغريبة كالكحول أو بعض الجزيئات المشوهة للغاية مثل حمض 13 الريتينواك (المشتق من فيتامين أ).

إنّ أحد العوامل التي تحدد استعداد وقدرة مادة ما للتسبب في تشوهات هي لحظة التعرض لها قبل الولادة خلال فترة الحمل.

بالنتيجة، يتفق معظم المؤلفين على أن أصل الشقوق الفموية -الوجعية يعود لعوامل متعددة مع وجود تفاعل معقد بين العوامل الوراثية التي يكون تعبيرها مختلفاً حسب تدخل العوامل البيئية [7].

تهدف هذه المراجعة النظرية إلى:

1. تحليل وتجميع الأدلة العلمية المتعلقة بأبرز العوامل الوراثية والبيئية المسببة لشق الشفة وقبة الحنك (CLP) عند الأطفال، بناءً على الدراسات الحديثة.

2. فهم آليات التفاعل المعقدة بين العوامل الوراثية (مثل الطفرات في جينات \*IRF6\* أو \*MSX1\*) والعوامل البيئية (مثل تعرض الأم للتدخين أو نقص حمض الفوليك)، وتوضيح كيف يمكن أن تزيد هذه التفاعلات من خطر الإصابة.

3. تحديد الثغرات المعرفية في الأدبيات الحالية، خاصة فيما يتعلق بدراسات التخلق الجيني (Epigenetics) ودورها في تعديل خطر الإصابة.

## II. عوامل الخطورة:

### A. العوامل الوراثية *Genetic factor* :

شق الشفة والحنك المعزول غير المصحوب بأي تشوه آخر ولا يندرج ضمن أي متلازمة هو مورثة جسمية سائدة، حيث يقع الجين على الذراع القصيرة للكروموسوم 6 [8]. تظهر سلالات أخرى نمطاً وراثياً متنحياً لم يتم تعيينه حتى الآن. في بعض العائلات في أيسلندا، تكون وراثية شق الحنك الثانوي أو اللهاة المشقوقة كالألي "X-linked recessive" pattern، إذ تم تعيين الجين المفرد إلى الذراع الطويلة للكروموسوم X [5]. تم تحديد الجينات TGFA و IRF6 و TGFβ-2 و TGFβ-3 و MSX1 المساهمة في حدوث CLP غير المترافق مع متلازمة في مختلف المجموعات العرقية [9].

### B. العوامل الكيميائية *Chemical Factors* :

ما يقارب من 65 % من العيوب الخلقية مجهولة السبب (Schardein, 2000) [10] ، وتمثل المواد الكيميائية المسببة لها والتي تشمل الأدوية أقل من 1 في المئة [11]. رغم وجود صعوبة كبيرة في دراسة التأثيرات الجانبية للأدوية على المرأة الحامل على الأقل جزئياً ويعود ذلك للتأثير الخطر لهذه الأدوية على التطور الجنيني، إضافة إلى ذلك هناك العديد من التغيرات الفسيولوجية في الحمل مثل تغيرات في حجم الدم، وبروتينات البلازما، وإفراغ المعدة ووقت العبور التي تؤثر على الجرعات وتوزع الأدوية. [12]

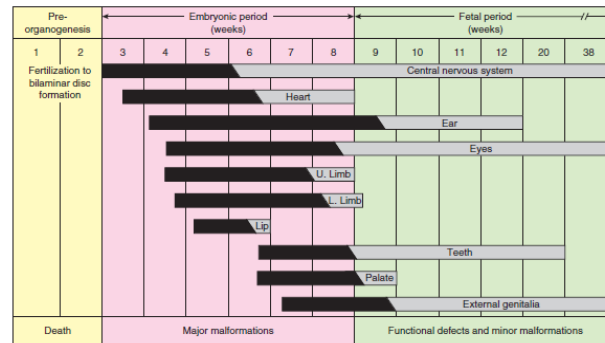
### a. تعريف العامل المشوه *Teratogen* :

هو أي مركب سواء كيميائياً أم فيروسيّاً أم عوامل بيئية، فيزيائية أو حتى الأدوية والذي يعمل أثناء الحياة الجنينية أو أثناء تطور الجنين لإنتاج تغير دائم بالشكل أو الوظيفة.

وتشتق كلمة **Teratogen** من اليونانية والتي تعني المسخ أو الوحش monster [13]. بناء على هذا التعريف فإن المتلازمات الناتجة عن التعرض للعامل المشوه تتعلق بشكل كبير بفترة التعرض. ولذا فإن تعرض الجنين لهذه العوامل خلال الأسابيع الثمانية الأولى تؤدي إلى Embryopathy، وبعد 8 أسابيع إلى Fetopathy. وهنا يمكننا التركيز على ثلاث فترات:

- **الفترة الأولى (preimplantation period):** هي فترة 2 أسابيع من الإخصاب وتسمى فترة "الكل أو لا شيء". تخضع البويضة الملقحة zygote للانقسام، عادة ما يسبب تلف عدد كبير من الخلايا في هذه الفترة موت الجنين. أما إذا أصيب عدد قليل من الخلايا فقط، فإن التعويض يكون ممكناً مع استمرار التطور الطبيعي [14].
- **الفترة الثانية (الفترة الجنينية Embryonic period):** وتمتد حتى الأسبوع الثامن وفيها يحدث تكون الأعضاء وتعتبر الفترة الأكثر أهمية فيما يتعلق التشوهات الهيكلية. وهذا ما يعبر عنه الشكل (1) [15].
- **الفترة الثالثة (فترة النضج والتطوير الوظيفي):** تستمر بعد 8 أسابيع وتسمى Fetal period، وخلال هذه الفترة تبقى بعض أعضاء الجنين غير محصنة ضد العامل المشوه. على سبيل المثال:
- لا يزال الدماغ عرضة طوال فترة الحمل إلى التأثيرات البيئية مثل التعرض للكحول.

- كذلك الأمر بالنسبة للقلب فقد يحدث تشوهات مثل نقص تنسج القلب الأيسر Hypoplastic left heart أو تضيق الأبهر aortic coarctation نتيجة للتغير في تدفق الدم في القلب خلال هذه الفترة [16].



الشكل 1. توقيت التكون العضوي أثناء فترة الحياة الجنينية Embryonic period

### C. الآليات الوراثية والفسيولوجية للعامل المشوه Genetic and Physiological Mechanisms of Teratogen

يقوم العامل المشوه بتخريب العملية الفسيولوجية الخاصة مما يؤدي إلى موت الخلايا وتغيير نمو الأنسجة أو تمايز شاذ للخلايا أو الأنسجة ولذلك تأثيرات متعددة. بعض الأدوية مثل الفينوتوين تسبب متلازمة fetal hydantoin syndrome التي تؤدي إلى مزيج من ضعف النمو والتأخر في النمو والتشوهات الوجهية القحفية وبشكل مشابه أيضاً متلازمة الكحول الجنينية fetal alcohol syndrome [17].

#### a. آلية تعطيل استقلاب حمض الفوليك The Mechanism of Disrupting Folic Acid Metabolism

العديد من العيوب الخلقية بما في ذلك عيوب الأنبوب العصبي، القلب، شق الشفة وقبة الحنك وحتى متلازمة داون يعتقد أنها تنشأ جزئياً من اضطراب حمض الفوليك.

حمض الفوليك ضروري لإنتاج الميثيونين methionine والمطلوب من أجل عدة تفاعلات لإنتاج البروتين والدهم والميلانين. تسبب بعض الأدوية مثل Hydantoin, carbamazepine, valproic acid, and phenobarbital ضعف امتصاص الفولات أو بمثابة مانع امتصاص وهذا يقود إلى انخفاض مستويات periconceptional folate عند النساء الحوامل المصابات بالصرع وبالتالي حدوث تشوهات جنينية [18].

حيث إن مضادات الاختلاج تزيد خطر التشوهات (الشقوق الفموية، عيوب القلب، وتشوهات المسالك البولية) من ضعفين إلى ثلاثة أضعاف على الرغم من أن إعطاء مكملات حمض الفوليك للنساء الحوامل المصابات بالصرع مع إعطاء عدد أقل من الأدوية الممكنة أثناء الحمل قد قلل من حجم هذه التشوهات [19,20].

#### b. الآلية الوراثية الجينية: Fetal Genetic Mechanism

تتداخل عوامل عدة في حدوث التشوهات مثل تفاعل البيئة وبعض الجينات المتغيرة. أحد هذه الأمثلة طفرة الجين methylene tetrahydrofolate reductase—MTHFR 677C S→T إذ تترافق هذه الطفرة مع عيوب الأنبوب العصبي وتشوهات مرافقة، ولكن تحدث فقط عندما لا تتناول الأم الحامل المقدار الكافي من مكملات حمض الفوليك [21]. وأيضاً هناك توافيق بين تدخين السجائر الشديد مع شقوق قبة الحنك المعزولة، ولكن يزداد مع النساء اللواتي يمكن شكل غير شائع من الجين TGF-1—transforming growth factor-1. خطر الشقوق عند ذرية هؤلاء النساء يمكن أن ترتفع إلى 2-7 أضعاف [22].

### c. *Homeobox Genes*

هي الجينات المصانة للغاية وتنظم هذه الجينات البروتينات النووية التي تعمل عوامل نسخ للتحكم بأسلوب تعبير الجينات المهمة المتطورة الأخرى [23]. وهي ضرورية لتحديد الهوية الموضعية لمختلف البنى على طول محور الجسم من الأطراف إلى العنق. يتوافق ترتيب الجينات على طول الكروموسوم مع ترتيب مناطق الجسم التي يسيطر عليها النظام الذي تم تفعيله [24].

مثال عن العامل المشوه *homeobox Gene* هو حمض الريتينويك. أثناء التطور الجنيني تعمل الريتينويدات (مثل فيتامين A) على تفعيل الجينات الأساسية للنمو الطبيعي وتمايز الأنسجة، ولكن حمض الريتينويك هو عامل مشوه قوي يمكن أن يفعل الجينات قبل أوانها مما يؤدي إلى التعبير الجيني الفوضوي في المراحل الحساسة من التطور، وقد تم ربط هذه الآلية بتشوهات الدماغ والأطراف [25].

مثال آخر هو حمض الفالبريك والذي يعتقد بإمكانيته تبديل تعبير *Homeobox Gene*. حيث إنه يمنع الإغلاق الطبيعي للعصب العصبي الخلفي *posterior neuropore* وهذا يترافق مع الملاحظات السريرية بأن معظم عيوب الأنبوب العصبي بسبب حمض الفالبريك في المنطقة القطنية العجزية [24].

### d. *التعرض الأبوي Paternal Exposures*

يمكن أن تزيد الخطورة السلبية على الجنين في بعض الحالات عند تعرض الأبوين للأدوية أو للتأثيرات البيئية [26]. وهناك فرضيات عدة أحدها هو تحريض طفرة الجين أو تشوه الكروموسوم عند الحيوانات المنوية لأن العملية بكاملها للوصول إلى نطفة وظيفية ناضجة تأخذ 64 يوماً والتعرض للأدوية في أي وقت خلال شهرين قبل الحمل ممكن أن يؤدي إلى طفرة.

الاحتمال الثاني هو أثناء الجماع أي دواء في السائل المنوي يمكنه الاتصال مباشرة مع الجنين. والثالث تعرض الوالدين إلى الأدوية أو أية مؤثرات بيئية قد يغير التعبير الجيني [27].

تدعم بعض الدراسات هذه الفرضيات فعلى سبيل المثال إيتيل الكحول، سيكلوفوسفاميد، الرصاص وبعض المواد الأفيونية كانت مرتبطة بزيادة خطر العيوب السلوكية عند ذرية الذكور القوارض المتعرضين لهم [28]. أما عند البشر فإن التعرض البيئي للزئبق والرصاص، المبيدات، الغازات التخديرية يمكن أن تترافق مع فقدان الحمل المبكر [29].

حيث لوحظ أن ذرية الرجال العاملين في الصناعات الفنية أو النسيجية بأنها في خطر متزايد للولادة المبكرة أو ولادة جنين ميت ومشاكل في النمو والمجموعة الأخرى الذين تتزايد لديهم خطورة ذرية شاذة تشمل عمال النظافة ورجال الإطفاء والذين يعملون في الطباعة والدهانين [30].

### D. *أمثلة عن عوامل مشوهة متوقعة أو معروفة Examples of Known and Suspected Teratogenes*

لحسن الحظ أن عدد الأدوية التي ثبت أنها مشوهة للجنين تعتبر قليلة نوعاً ما وفي كل حالة سريرية تتطلب علاج بدواء مشوه يمكن أن تعطى خيارات عدة بديلة لضمان السلامة النسبية، ولكن بسبب عدم وجود دراسات كافية مضبوطة وجيدة عند الحوامل لمعظم الأدوية ولأن الدراسات على الحيوانات ليست دائماً تنبؤية للاستجابة البشرية، لذلك يجب النظر بعناية لأي دواء يعطى في الحمل ويفضل استخدام الدواء فقط إذا كان هنالك حاجة واضحة.

وهنا يمكننا أن نسوق ما اعتمدته إدارة الغذاء والدواء *Food and Drug Administration* لتقييم سلامة الأدوية أثناء الحمل إذ صممت نظاماً لمساعدة الأطباء عن طريق تبسيط المعلومات المتعلقة بالمخاطر والمنافع حسب كل فئة كما يأتي: [31]

- الفئة [A]: هي الأدوية التي لم تظهر التجارب على البشر أو الحيوانات أية أعراض جانبية على الطفل أو الجنين.
- أقل من 1% من الأدوية تندرج ضمن هذه الفئة.
- الفئة [B]: هي الأدوية التي لم تظهر التجارب على الحيوانات أية مشاكل على الطفل أو الجنين، ولكن لا توجد دراسات كافية على البشر.
- الفئة [C]: هي الأدوية التي لا توجد عليها دراسات كافية لتأكيد سلامتها على البشر أو على الحيوانات، ولكن الدراسات السابقة لم تظهر أية آثار جانبية.
- الفئة [D]: هي الأدوية التي أظهرت الدراسات السابقة على الحيوانات احتمالية حصول آثار جانبية على الأجنة أو المواليد، ولكن لا توجد دراسات كافية على البشر أو أن تلك الدراسات لم تدل على وجود أية آثار جانبية.
- الفئة [X]: هي الأدوية التي تأكدت آثارها الجانبية على البشر ويمنع منعاً باتاً استخدامها في حالات الحمل في أية ظرف من الظروف.
- ما يقارب ثلثي الأدوية تندرج ضمن الفئة C.

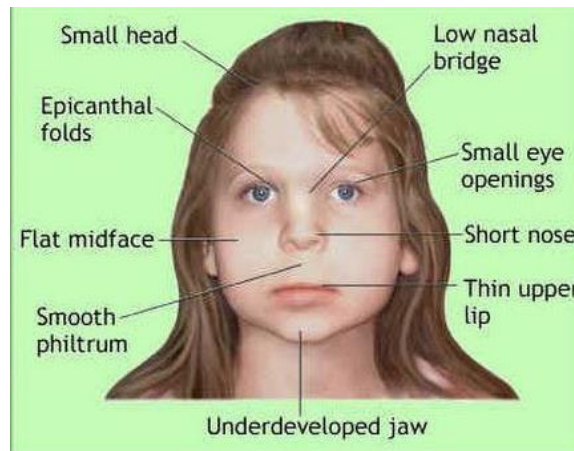
The Centre for Drug Evaluation and Research (Food and Drug Administration, 2008)[32]

#### a. الكحول Alcohol:

إيتيل الكحول هو أحد الأسباب المعروفة للتشوه [33]. إذ أن 30% من النساء اللواتي يشربن الكحول خلال فترة الحمل ترتفع لديهم خطر تشوه الجنين بنسبة 3 أضعاف [34]. فصنف (Lemoine, 1968) طيف واسع من العيوب الجنينية المتعلقة بالكحول فيما يعرف الآن باسم متلازمة الكحول الجنينية [35].

متلازمة الكحول الجنينية لديها معايير محددة، إذ تشمل ملامح الوجه المشوهة، ضعف النمو قبل الولادة أو بعدها، تشوهات النظام العصبي المركزي التي قد تكون بنوية، عصبية، أو وظيفية [36]. تظهر ملامح الوجه المميزة في الشكل (2). الأفراد المتضررين لديهم عدد من العيوب الخلقية الرئيسية والثانوية ذات الصلة، بما في ذلك الشذوذات القلبية والكلى ومشاكل العظام وتشوهات العين والأذن والشقوق الوجهية [37].

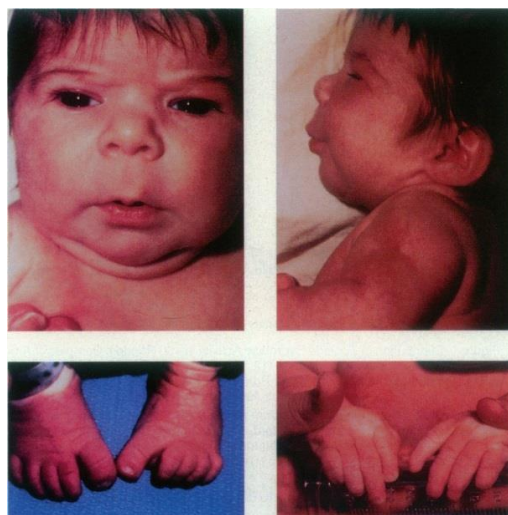
طيف الاضطراب الكحولي الجنيني Fetal alcohol spectrum disorder هو مصطلح يتضمن مجموعة كاملة من ضرر الكحول قبل الولادة قد لا تفي بمعايير متلازمة الكحول الجنينية [38].



الشكل 2. متلازمة الكحول الجنينية

**b. الأدوية المضادة للاختلاج Anticonvulsant Medications:**

المرأة الحامل المصابة بالصرع لديها خطورة عالية لتشوهات الجنين أكثر بمرتين إلى ثلاث مرات. إذ إن هناك جدل حول إذا كانت زيادة المخاطر متعلقة بالاضطراب بحد ذاته أو الأدوية المستخدمة لعلاج ذلك (Holmes, 2001) [39]. تشير الدراسات الحديثة إلى أن المخاطر ليست كبيرة كما كان يعتقد فعلى سبيل المثال أظهر (Fried, 2004) أن النساء المصابين بالصرع وغير المعالجين لديها خطورة مماثلة لتشوهات الجنين كما عند النساء الخاضعين للمعالجة [40]. وعليه فإن العديد من أطباء التوليد وأطباء الأعصاب يدعمون فكرة الاستمرار بالدواء أو (الأدوية) التي حافظت على استقرار الحالة الصرعية عند الأم قبل الحمل.



الشكل 3. متلازمة هيدانتوين الجنين

بين الجدول 1. أكثر مضادات الاختلاج المحتملة شيوعاً وآثارها على الجنين

الجدول 14-5. الآثار المشوهة للأدوية المضادة للاختلاج الشائعة

تصنيفه ضمن الحمل	التأثير	التشوهات المرافقة	الدواء
D	1-2% بالمعالجة الوحيدة 9-12% بالمعالجة المتعددة	عيوب الأنبوب العصبي، الشقوق ، التشوهات الهيكلية، تأخر التطور	Valproate
D	5-11%	Fetal hydantoin syndrome، التشوهات الوجهية القحفية، نقص تنسج الأظافر، ضعف النمو، تأخر التطور، العيوب القلبية، الشقوق كما يظهر الشكل 2-19	Phenytoin
D	1-2%	السمنة المشوّهة، Fetal hydantoin syndrome	Carbamazepine
D	10-20%	الشقوق، التشوهات القلبية، تشوهات السبيل البولي	Phenobarbital
C	4 أضعاف بالمعالجة الوحيدة 10 أضعاف بالمعالجة المتعددة	يثبط اختزال Dihydrofolate، وخفض مستويات حمض الفوليك الجنيني. تشير البيانات إلى زيادة خطر الشقوق	Lamotrigine
C	2%	تشير البيانات إلى زيادة خطر الإصابة بالشقوق	Topiramate
C	تم الإبلاغ عن حالات قليلة جداً لتقييم المخاطر	نظرياً - تشوهات الهيكل العظمي وضعف نمو الحيوانات بجرعات مماثلة أو أكبر من الجرعات العلاجية البشرية	Levetiracetam

[41] Morrow (2006), [43] Hunt (2008), [42] Holmes (2008)



**c. مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين-Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitors and Angiotensin-Receptor Blockers:**

إن مثبطات (ACE) سامة للجنين وأكثرها تواتراً (enalapril, captopril and lisinopril) وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين لها آثار مماثلة أيضاً لأنها تعمل على نفس الآلية وقد تم تعميم السمية ليشمل الفئة بأكملها من الأدوية إذ تعطل هذه الأدوية نظام renin-angiotensin وهو أمر ضروري للتطور الكلوي الطبيعي [44]. بالإضافة إلى ذلك فإنها قد تثير انخفاض ضغط دم الجنين لفترات طويلة ونقص تدفق الدم وبالتالي بدء سلسلة من الأحداث المؤدية إلى نقص تروية كلوية renal ischemia وانقطاع البول anuria وعسر في تكون الأنابيب الكلوية renal tubular dysgenesis [45].

تمنع قلة السائل الأمينوسي الناتجة نمو الرئة الطبيعية، قسراً الأطراف. إذ يسبب انخفاض التروية تحدد النمو وقصر الأطراف وتطور سيء للقف [46].

إذ أثبتت الدراسات وجود ارتباط بين التعرض المبكر خلال الثلث الأول لهذه الأدوية وعدد من العيوب الخلقية بما في ذلك عيوب القلب الخلقية [47] ، شق الشفة مع أو من دون شق الحنك [48]، وتشوهات الجهاز العصبي المركزي [49].

**d. مضادات الفطور Antifungals:**

**▪ Fluconazole and Itraconazole**

يوجد العديد من التقارير المؤكدة للتشوهات الخلقية مع تناول الفلوكونازول إذ لوحظ عند حديثي الولادة تشوهات في الجمجمة، humeral-radial fusion ، شق الحنك تشوهات في الأطراف [50]. ولوحظ أيضاً حدوث تشوه في الأضلاع عند تناول itraconazole وتقرّر معظم الدراسات أن الأدوية الأخرى هي أيضاً مشوهة [51,52].

**e. العوامل المضادة للأورام Antineoplastic Agents:**

**▪ Cyclophosphamide**

يلحق هذا العامل أذى كيميائي في تطور أنسجة الجنين في الثلث الأول وبالتالي موت الخلايا وتغيرات في DNA في الخلايا المتبقية. وإن التشوهات الأكثر شيوعاً الملاحظة عند الجنين هي أصابع مفقودة ونقص التنسج، ويعتقد أن سببها تنخر براعم الأطراف وتلف DNA في الخلايا الباقية [53] وتشمل العيوب الأخرى شق الحنك، وتقييد نمو الجنين بسبب صغر الرأس [54].

**▪ Methotrexate and Aminopterin**

تغير هذه الأدوية استقلاب حمض الفوليك، وهو أمر ضروري لنسخ الخلايا الطبيعية [55]، يستطب إعطاء الميثوتريكسات عادة في أمراض النساء للحمل خارج الرحم أو مجهض ويستخدم أيضاً لعلاج الصدفية وبعض أمراض النسيج الضام. تشوهات الجنين الناجمة عن هذه الأدوية هي إعاقة النمو، فشل التعظم القحفي، تعظم الدروز الباكر، نقص تنسج الحافتين فوق الحجاج، آذان صغيرة مستديرة خلفياً، صغر الفك، والتشوهات الحادة في الأطراف [56,57].

**f. مضادات الفيروسات Antivirals:**

يتم إعطاء ريبافيرين Ribavirin عن طريق الاستنشاق لعلاج الانتانات الفيروسية للجهاز التنفسي عند الرضع والأطفال الصغار. قد تتعرض النساء الحوامل للدواء أثناء العمل بشكل مكثف في دور الحضانة إذ يعدّ هذا الدواء مشوه للغاية عند جميع الحيوانات. إذ تسبب الأنواع التي تمت دراستها تشوهات في الجمجمة والحنك والعين، تشوهات الفك والأطراف



والهيكل العظمي والجهاز الهضمي لدى القوارض (Briggs, 2005) [58]. على الرغم من أن التعرض البشري له نادر، إلا أن الشركات المصنعة له تعتبره ضمن الفئة X وهو مضاد استطباب مطلق للاستخدام في الحمل. وإن استخدام مضادات الفيروسات لعلاج فيروس العوز المناعي البشري (HIV) أثناء الحمل تمنع المضيف داخل الخلايا من التكاثر الفيروسي من خلال عملها على RNA أو ركائز DNA ومنها عقار efavirenz، مثبط النسخ العكسي خالي من النيوكليوسيد. إذ عولج ثلاثة من 20 فرد بجرعات من efavirenz قابلة للمقارنة مع الإنسان وكان لديهم عيوب خلقية عند الولادة مثل التهاب الدماغ وشق الحنك و microphthalmia [59].

#### **g. مثبطات المناعة Immunosuppressants**

##### **الكورتيكوستيرويدات Corticosteroids:**

Hydrocortisone, prednisone والستيرويدات القشرية الأخرى شائعة الاستخدام لعلاج الحالات الطبية الخطيرة مثل الربو وأمراض المناعة الذاتية. لكن تم ربطها مع شق الحنك في الدراسات على الحيوانات [60]. وتعد الستيرويدات القشرية الجهازية من الفئة D إذا استخدمت في الأشهر الثلاثة الأولى.

##### **Mycophenolate Mofetil:**

يستخدم mycophenolic acid لمنع الرفض في متلقي زرع الكلى أو الكبد أو القلب. كما تم استخدامها في علاج أمراض المناعة الذاتية. في 2007، وصفت الـ FDA هذا الدواء من الفئة D استناداً إلى تقارير زيادة مخاطر الإجهاض العفوي وبعض التشوهات في حالات الحمل المتعرضة له [32].

غالبية التشوهات عند استخدام هذا الدواء شملت الأذن ومنها صغر صيوان الأذن، انعدام الأذن، و / أو رتق القنوات السمعية الخارجية، بالإضافة إلى الشقوق الوجهية. الأهم من ذلك، يقلل هذا الدواء من فعالية وسائل منع الحمل الفموية. وبسبب هذه المخاطر، تنص الشركة المصنعة أنه يجب على النساء استخدام نوعين مختلفين من وسائل منع الحمل الفعالة لمدة شهر واحد قبل البدء في استخدام هذه المثبطات، ولمدة 6 أسابيع بعد إيقاف استخدامها [61].

#### **h. الأدوية النفسية Psychiatric Medications**

##### **Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors (SSRIs):**

إن الأدوية المضادة للاكتئاب الأكثر استخداماً في الحمل citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline [62].

لُوحظ زيادة معدل تشوهات القلب الخلقية إلى ضعفين بعد التعرض لهذه الأدوية في الثلث الأول [63]. وتجلت هذه العيوب بعيوب الحاجز الأذيني والبطيني وأما بالنسبة للتشوهات الأخرى فتتضمن عيوب الجهاز العصبي المركزي وعيوب الأنبوب العصبي مثل شقوق الشفة وقبة الحنك وعيوب الطريق المعدي المعوي gastrointestinal والعيوب التناسلية [64].

##### **Retinoids:**

هذه المركبات، وخاصة فيتامين أ، ضرورية للنمو الطبيعي وتمايز الأنسجة والتكاثر والرؤية [65]. لكن يُعتقد أن الريتينويدات تفعل مجموعات من homobox genes أثناء التطور الجنيني [25].

#### ▪ **Vitamin A:**

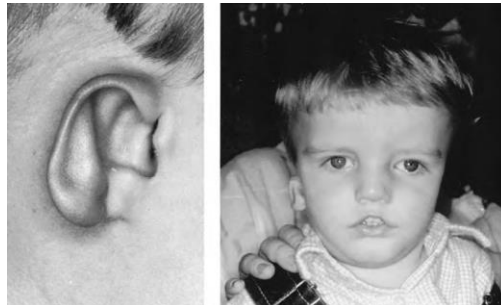
هناك نوعان من فيتامين A أولهما بيتا كاروتين الطبيعي وهو طليعة بروفيتامين A. وجد في الفواكه والخضروات لم يثبت أبداً أنه يسبب تشوهات خلقية الثاني هو الريتينول. [66] يحتوي العديد من الأطعمة على فيتامين (A) ، ولكن الكبد الحيواني يحتوي عليه أكثر من غيره. ترتبط الجرعات عالية من فيتامين A مع التشوهات الخلقية [67]. يبدو من المعقول تجنب الجرعات الأعلى من الجرعة اليومية الموصى بها وهو 5000 وحدة دولية [68]. وجد (Nohynek, 2006) أن التعرض الموضعي البشري إلى كريمات التجميل المحتوية على retinol- or retinyl ester حوالي 30000 وحدة دولية / يوم لم يؤثر على مستويات البلازما من retinol, retinyl esters, or retinoic acids [69].

#### ▪ **Bexarotene:**

هو عضو في فئة من الريتينويدات المستخدمة لعلاج سرطان الغدد الليمفاوية التائية. عندما أعطيت للفئران بكميات مماثلة للجرعات البشرية سببت تشوهات العين والأذن، شق الحنك، والتعظم غير المكتمل يعتبر هذا الدواء مضاد استطباب أثناء الحمل. علاوة على ذلك، ينصح المرضى الذكور باستخدام الواقي الذكري أثناء الجماع إذا كانوا يأخذون بيكساروتين ولمدة شهر واحد بعد توقف العلاج في حال الرغبة بالإنجاب [70].

#### ▪ **Isotretinoin:**

تستخدم بعض الازوتيميرات من فيتامين (A) في المقام الأول للاضطرابات الجلدية لأنها تحفز تمايز الخلايا الظهارية. Isotretinoin هو 13-cis-retinoic ، فعال لعلاج حب الشباب الكيسي. يعد Isotretinoin أحد أكثر العوامل المشوهة ويرتبط التعرض له في الثلث الأول بارتفاع معدل فقدان الجنين و 26 أضعاف زيادة معدل التشوهات في الناجين يشبه بذلك الثاليدوميد [71]. وقد تم وصف الشذوذ فقط مع استخدامه في الثلث الأول من الحمل. لأنه يتم مسحه بسرعة - متوسط العمر النصفى هو 12 ساعة - الحالات الشاذة لا تزداد عند النساء اللواتي توقفن عن العلاج به قبل الحمل [72]. تنطوي هذه التشوهات عادة على الجمجمة والوجه والقلب، الجهاز العصبي المركزي ، والغدة الصعترية Thymus. ترتبط التشوهات القحفية الوجهية بقوة مع Isotretinoin أصغر صيوان الأذن أو انعدام الأذن ثنائي الجانب. تترافق هذه العيوب في كثير من الأحيان مع عدم تكون في قناة الأذن الخارجية أو تضيقها (الشكل 4). تشمل العيوب أخرى شق الحنك وسوء نمو عظام الوجه والقحف. واستسقاء الرأس. أما التشوهات التي تصيب الغدة الصعترية فتتمثل بعدم التنسج، نقص التنسج، أو سوء توضع malposition [73].



الشكل 4. Isotretinoin embryopathy

#### ▪ *Etretinate*:

يستخدم هذا الريتينويد لعلاج الصدفية. ويرتبط Etretinate مع التشوهات المشابهة لتلك التي تحصل مع Isotretinoin. لكن هنالك فرق مهم وهو أن التشوه لوحظ حتى عندما يحدث الحمل بعد التوقف من etretinate لأن الدواء محب للدهون و العمر نصفي له 120 يوم، وقد تم اكتشافه في مصل الدم بعد 3 سنوات تقريباً من العلاج [74]. من غير المعروف متى تستمر التأثيرات المشوهة، والمرأة التي تخطط لإنجاب في المستقبل لا ينبغي أن تستخدم هذا الدواء وفي حال تم استخدام (etretinate) فيجب على النساء أن ينتظرن سنتين على الأقل بعد الانتهاء من العلاج قبل الحمل [75].

#### ▪ *Tretinoin*:

هذا هو حمض الريتينويك ، وغالباً ما يستخدم كهلام للعلاج الموضعي لحب الشباب. عندما يستخدم الجل يستقلب الجلد معظم الدواء مع الحد الأدنى من الامتصاص. لم يلاحظ زيادة في معدلات التشوهات الخلقية عند النساء اللواتي استخدمن تريتينوين موضعياً خلال فترة الحمل المبكر [77,76]. تتمثل إحدى الطرق السهلة لاتباع متطلبات تنسيق أوراق المجلة في استخدام هذا المستند كقالب وكتابة النص فيه ببساطة.

#### i. *Warfarin (Coumadin Derivatives)*:

من مضادات التخثر والتي تضم الوارفارين وديكومارول وهما ذوا وزن جزيئي منخفض، إذ تعبر بسهولة المشيمة، ويمكن أن تسبب آثار سلبية مشوهة الجنين [79,78]. وهنا نميز نوعين من العيوب التي تصيب الجنين نتيجة تناول الأم الحامل للوارفارين: فإذا تناولته بين الأسبوعين السادس والتاسع، فإن الجنين يواجه خطراً لما يسمى "اعتلال الجنين بالوارفارين". يتميز هذا الاعتلال بنقص تنسج الجزء المتوسط من الوجه والأنف، كما هو مبين في الشكل 5 [80]. كما أن اعتلال الجنين بالوارفارين فقط عندما تتجاوز جرعته 5 ملغ يومياً خلال الأشهر الثلاثة الأولى. عند هؤلاء النساء [81]. أما فيما يخص النوع الثاني فإنه يحصل لدى تعرض المرأة الحامل للوارفارين خلال الثلث الثاني والثالث وتتمثل العيوب المرتبطة بهذا التعرض النزف مما يؤدي إلى نمو غير متناغم وتشوه في أجهزة عدة، وضمور خط الوسط المخيخي، خلل تنسج خط الوسط البطني مثل الضمور العصبي، ضمور العصب البصري ، والعمى وتأخر النمو والتخلف العقلي [81, 82,83].



الشكل 5. متلازمة الوارفارين الجنينية

#### ج. التبغ Tobacco :

يحتوي دخان السجائر على مزيج معقد من المواد بما في ذلك النيكوتين، cotinine، السيانييد، thiocyanate، أحادي أكسيد الكربون، cadmium والرصاص various hydrocarbons [84]. بالإضافة إلى كونه ساماً للطفل فإن العديد من هذه المواد لها آثار فعالة أو تقلل من مستويات الأوكسجين. ولقد لوحظ انخفاض وزن الأطفال حديثي الولادة لأمهات مدخنات أقل بمتوسط 200 غرام من غير المدخنين، ويؤدي التدخين الشديد إلى أكثر من ذلك كانهخفاض حاد في الوزن (D'Souza, 1981) [85]. يضاعف التدخين من خطر تحدد نمو الجنين اثنين إلى ثلاثة أضعاف وعادة ما يترافق التوقف عن التدخين في وقت مبكر من الحمل مع أوزان طبيعية للأطفال (Werler, 1997) [86].

قد يؤدي التدخين أيضاً إلى حدوث زيادة طفيفة في حدوث العقم، الإجهاض العفوي والمشيمة المنزاحة والولادة المبكرة. ومن المعقول أن الخصائص المنشطة للأوعية الناجمة عن دخان التبغ يمكن أن تنتج عيوب خلقية تتعلق بالاضطرابات الوعائية إذ لاحظ (Martinez-Frias, 1999) خطر مزدوج عند المدخنين والذي يسببه انقطاع في الأوعية الدموية لجانب واحد من صدر الجنين والذراع المماثل [87]. لوحظ ازدياد خطر الإصابة بأمراض القلب الخلقية مع ازدياد كمية التدخين (Malik, 2008) [88,89].

لقد ارتبط التدخين بشق الشفة والحنك لدى الأفراد فعندما تتعرض لدخان السجائر قبل الولادة، يتضاعف خطر شق الشفة وقبة الحنك، ويرتفع خطر شق الحنك إلى أربعة إلى سبعة أضعاف [22].

كما لوحظ أيضاً وجود علاقة بين تدخين الأمهات واستسقاء الرأس، صغر الرأس، القيلة السرية، وتشوهات اليد (Honein, 2001) [90].

#### ع. الأمراض العامة التي تعاني منها الأم الحامل:

##### أ. الداء السكري Diabetes mellitus:

يعرف الداء السكري الحملي Gestational diabetes mellitus (GDM) أنه درجة من الحساسية المفرطة أو عدم تحمل الجلوكوز مما يؤدي إلى ارتفاع السكر في الدم والذي يبدأ لأول مرة أثناء الحمل [91]. يختلف انتشار داء السكري على نطاق واسع (3.8-21%) في المناطق المختلفة اعتماداً على الموقع الجغرافي وطرق التشخيص المستخدمة [92].

احتمال وجود الحساسية المفرطة للجلوكوز قبل الولادة غير مستبعدة. وعادة ما يتم تشخيصه من 24 إلى 28 أسبوع من الحمل عن طريق ارتفاع نسبة الجلوكوز في البلازما بعد الصيام من خلال اختبار تحمل الجلوكوز [93]. النساء البدينات هم أكثر عرضة لتطور GDM مقارنة باللواتي لا يعانين من السمنة [94].

بالنظر إلى أن الحمل في حال وجود السكري والسمنة عند المرأة هي أكثر خطورة 3 مرات للإصابة بالعيوب القحفية الوجهية craniofacial defect أكثر من النساء غير المصابات بالسكري [95, 96].

يبدو أن الداء السكري للأم الحامل في كثير من الأحيان هو مسبب للتشوهات الخلقية أكثر من داء السكري الحملي ويعتبر عيوب الأنبوب العصبي، عيوب القلب والأوعية الدموية والشقوق القفوية هي من بين أكثر التشوهات شيوعاً من هذه العيوب الخلقية، يبدو أن الشقوق القفوية ترتبط ارتباطاً كبيراً بداء السكري قبل الحمل [97].

على الرغم من اكتشاف ارتفاع السكر في الدم في وقت مبكر خلال فترة الحمل إلا أنه يؤثر سلباً على نمو الجنين، ودرجة وشدة ارتفاع السكر في الدم ليست مرتبطة بالضرورة بالتشوه في حد ذاته. العوامل المسؤولة عن هذه التشوهات لم يتم تحديدها،

على الرغم من الأدلة التي تشير إلى أن مستويات الجلوكوز المتغيرة تلعب دور مهماً في ذلك وأن الأنسولين ليس عاملاً مشوهاً. لوحظ في هذا الصدد وجود علاقة كبيرة بين شدة مرض الأم ومدته وحدث التشوهات [98].

تم تشخيص خطر التشوهات الخلقية عند الأطفال الذين ولدوا للأمهات تعانين من T1DM و T2DM (الداء السكري من النمط 1، 2) قبل الحمل ، أعلى بـ 3 إلى 4 مرات مقارنة بنسل الأمهات غير المصابين بالسكري، إذ يمكن أن تصل هذه النسبة إلى 80 ٪ في نسل مرضى السكري طويل الأمد [99].

من المعروف في مرض السكري الحولي أن مقاومة الأنسولين التي تتطور أثناء الحمل يشبه ذلك ما يحدث في T2DM ، مع ضعف عمل الأنسولين. هذا هو نتيجة خلل في عمل مستقبلات الأنسولين المتضمن لنقل الجلوكوز والاستقلاب داخل الخلية في الأنسجة الحساسة للأنسولين [94].

إن الآليات الكامنة وراء آثار ارتفاع السكر في دم الأم على الجنين قيد النمو قد تتطوي على زيادة الإجهاد التأكسدي oxidative stress، والتغيرات اللاجينية epigenetic changes ، نقص الأكسجة hypoxia، وموت الخلايا المبرمج apoptosis. تختلف درجة تأثير الجنين حسب تأثير البيئة وتؤثر حماية الأم على نتائج الحمل أيضاً. مرض السكري عند الأم الحامل سواء أكان ناجماً عن ارتفاع السكر في الدم hyperglycemia أم فرط أنسولين الدم hyperinsulinaemia أم نقص الأكسجة ، تؤدي إلى مستويات عالية من advanced glycation products [100] ، يؤدي ذلك إلى تلف عملية نسخ الحمض النووي والمورثة التي تقوم بتنظيم هذه العملية [101].

عند النساء المصابات بسكري الحمل، تزداد أخطار تكرار الإصابة بسكري الحمل في حالات الحمل التالية وأيضاً تكون نسبة الإصابة بـ T2DM مرتفعة. ينبغي على الأم التي عانت من السكري الحولي إجراء اختبار ما بعد الولادة لمرض السكري ويجب القيام به بعد 6 أسابيع على الأقل من الولادة إلى 6 أشهر من الولادة وكل 3 سنوات حسب عوامل الخطورة الخاصة بالأم [102].

#### **b. السمنة Obesity:**

السمنة لدى الأم هي مشكلة صحية عامة خطيرة في كل من البلدان المتقدمة والنامية، إذ إنها ترتبط مع مجموعة واسعة من العيوب الخلقية، بما في ذلك عيوب الأنبوب العصبي، السنسنة المشقوقة، التشوهات في الجهاز القلبي الوعائي. الشقوق الفموية الوجهية. قد يؤدي الارتباط بين خطر الشقوق الفموية والسمنة لدى الأم إلى عقابيل سلبية منها عدم تحمل الجلوكوز أو مقاومة الأنسولين، وهي اضطرابات ترتبط ارتباطاً وثيقاً بالسمنة [103].

وتشمل هذه الآليات المحتملة مثل الداء السكري (أ) الإجهاد بنقص الأكسجين على الجنين بسبب الأم زيادة السكر في الدم أو فرط أنسولين الدم أو (ب) تؤدي إلى مستويات عالية من advanced glycation products ، مما يسبب تلف الحمض النووي [104].

بدلاً من ذلك، الآليات البيولوجية التي من خلالها قد تزيد السمنة من خطر حدوث الشقوق الفموية الوجهية بشكل مباشر أو غير مباشر بسبب زيادة الدهون. تؤدي الشحوم الزائدة إلى إفراز مضطرب من الشحوم والسيبتوكينات pro-inflammatory cytokines، تنفذ الخلايا المناعية إلى دهون الأنسجة وبالتالي حالة مزمنة من التهاب منخفض الدرجة [105].

وهناك احتمال آخر هو التأثير غير المباشر للسمنة الزائدة بسبب التراكم الحيوي للملوثات كما الديوكسينات dioxins ، والتي ثبت أنها تسبب شق الحنك عند الفئران. إذ يتم تخزين الديوكسينات والملوثات العضوية الأخرى في الأنسجة الدهنية، مما يؤدي إلى ارتفاع عبء الجسم من هذه السموم عند الأمهات اللواتي يعانون من السمنة المفرطة. يسبب الحمل إطلاق المواد الكيميائية المخزنة، وبالتالي خلق إمكانية تأثير هذه الملوثات، مثل الديوكسينات، على تطور الجنين [106].

تم العثور على وجود علاقة إيجابية بين السمنة عند الأمهات في الحمل المبكر والشقوق الفموية وقد لوحظ هذا الارتباط في العديد من الدراسات، إذ وجد (Watkins et al, 2003) زيادة مضاعفة لخطر الإصابة بالشقوق الفموية الوجهية بين الرضع من النساء البدنيات ذو  $BMI \geq 28$  بينما لاحظ (Kutbi et al, 2017) أن شق الحنك لوحده أو مع شق الشفة ترافق مع مؤشر  $BMI \geq 35$  قبل الحمل [107,99].

#### c. فقر الدم Anemia:

يرتبط المدخول الغذائي بالحالة الاقتصادية الاجتماعية لدى الأمهات الحوامل الأقل تعليمياً ويرتبطان أيضاً بازدياد حدوث الشقوق الوجهية الفموية وهذا يشدد على أهمية الأم وتغذيتها على النتائج الإنجابية [108,109].

كشفت منظمة الصحة العالمية أنه في أوروبا، 10% من النساء لديهن الهيموغلوبين أقل من المعيار الطبيعي قبل الحمل [110]. إذ أن هذا يتناسب مع الوارد الغذائي الفقير بالحديد لدى الأمهات لأطفال مصابين بالشقوق الوجهية، إذ يزيد انخفاض الحديد من خطر الإصابة بفقر الدم أثناء الحمل [111]. وهذا أمر مهم لأن فقر الدم ارتبط مع شق الحنك في ذرية الفئران [112].

يعتبر الحديد ضرورياً لتشكيل الدم واستقلاب الحمض النووي، ويلعب دوراً في التفاعلات الانزيمية المتعددة. إذ أن انخفاض نسبة الحديد تؤثر بشكل سلبي على النمو والتطور [113].

#### d. ارتفاع درجة الحرارة Hyperthermia:

فرط الحرارة له آثار مشوهة وتشوهات الوجه التي يسببها تشمل شق الشفة و/أو قبة الحنك. الجهاز العصبي المركزي حساس بشكل خاص لارتفاع الحرارة. ترتبط التشوهات الوجهية مع ارتفاع حرارة الأم في 4-7 أسابيع [114].

لكن يعتمد نوع الضرر ومداه على مدة ارتفاع درجة الحرارة ومقدار الارتفاع. بالإضافة إلى ذلك، تبدو ارتفاع درجات الحرارة المنخفضة المستمرة مدمرة، إذ يمثل الارتفاع 1.5 - 2.5 درجة مئوية فوق درجة حرارة الجسم الطبيعية عتبة مشوهة عند البشر. يمكن أن تحصل مثل هذه الارتفاعات عن طريق تمرين زائد، واستخدام حمام ساخن وساونا و العرواءات [115].

إنه في حالة التشوه المحرض بالحرارة، يلعب موت الخلية دوراً رئيساً، إذ إن الانقسام الخلوي mitotic cells هو الأكثر تأثراً. وقد اقترح (Farrall and Holder, 1992) أن ارتفاع الحرارة يمكن أن يؤدي إلى التسرب داخل وخارج الخلية للأنزيمات الليزوزومية التي يمكن أن تؤدي إلى موت الخلايا من النوع 2 [116].

#### e. الضغط النفسي Stress:

كشفت الدراسات السابقة عن زيادة خطر حدوث الشقوق بين الأطفال المولودين لنساء يعانون من الضغط النفسي. تم افتراض أن الضغوطات التي تعاني منها الأم قد تسبب تشوهات خلقية من خلال زيادة إنتاج الكورتيكوستيرويدات. وقد أظهرت الدراسات على الحيوانات في القوارض والأرانب أن جرعات عالية من الستيرويدات القشرية تسبب باستمرار شق الحنك وقد ثبت أن أحداث الحياة المجهد مرتبطة بزيادة مستويات هرمون إفراز الكورتيكوتروفين عند الأمهات والكورتيكوستيرويدات أثناء الحمل [117,118].

#### f. نقص الأكسجة Hypoxia:

التشوه الأكثر شيوعاً الناجم عن نقص الأكسجة هو شق الشفة و/ أو قبة الحنك. قد ينجم نقص الأكسجة عند الجنين عن تدخين الأم للسجائر وانخفاض مستويات الأكسجين في الغلاف الجوي وكذلك قصور المشيمة [116]. توجد نظريتان يحدث فيها نقص الأكسجة شق الشفة و/ أو قبة الحنك: أولهما: يؤدي نقص الأكسجة إلى نقص في نمو والتوضع غير الطبيعي للنواتئ الوجهية وبالتالي تأخر النمو الكلي للنواتئ الوجهية وهذا يقود إلى عدم قدرة النواتئ الوجهية على الاندماج [115]. أما النظرية الثانية فتفترض أن التأثير المباشر لنقص الأكسجين عن الخلايا يمكن أن يؤدي إلى انحلال الجلوكوز الذي يتبعه احمضاض المسافات بين الشعيرات الدموية ولاحقاً التتخر الناتج عن تسرب أنزيم الليزوزوم داخل الخلية وخارجها [119].

#### g. الصرع Epilepsy:

يعد الصرع من أكثر الأمراض العصبية شيوعاً في جميع أنحاء العالم ويبلغ معدل انتشاره بين النساء 4.75 / 1000. العديد من هؤلاء النساء في سن الإنجاب، وبعضهن قد يكون حوامل ويتناولن أدوية مضادة للاختلاج. تتعرض المرأة الحامل لتغيرات فيسيولوجية هرمونية مهمة أثناء الحمل وهذه الحالة الهرمونية الجديدة من شأنها أن تؤدي إلى استثارة الخلايا العصبية وعتبة النوبة الصرعية [120]. كما تقوم هذه الأدوية أيضاً بخفض مستويات هرمونات الجنس الأنثوية (داخلية وخارجية المنشأ) [121]. علاوة على ذلك، قد تؤدي هذه العوامل الدوائية أيضاً إلى حدوث تشوهات كبيرة في الجنين، إذ تشكل الآثار المشوهة لهذه الأدوية بالفعل مصدر قلق كبير للمرضى ولأطباء التوليد ولأطباء الأعصاب [122]. تستمر الحركية الدوائية لهذه الأدوية في التغير طوال فترة الحمل بسبب التغيرات في توازن الماء في الجسم. على الرغم من أن معظم حالات الحمل في المرضى الذين يعانون من الصرع لا تزال ساكنة uneventful، إلا أن البعض قد يشكل مضاعفات مدمرة [121]. يوصى بأن تتلقى جميع النساء والفتيات المصابات بالصرع بشكل خاص مكملات يومية من حمض الفوليك بجرعة تتراوح بين 4 و 5 ملغ / يوم قبل أي احتمال للحمل. ويعتقد أن تناول حمض الفوليك يقلل من خطر الإصابة بالتشوهات الخلقية الكبيرة في نسل السيدات الحوامل المصابات بالصرع [123]. من الموصى به قبل الحمل، أن يكون لدى المرأة المصابة بالصرع فترة استقرار كافية من النوبات لمدة 9 أشهر على الأقل مع دواء واحد مضاد للصرع بأقل جرعة ممكنة تكون فيه المريضة خالية من النوبات ويهدف إلى الحفاظ على هذا المستوى أثناء الحمل. ويُنصح أيضاً بتناول مكملات فيتامين K خلال الشهر الأخير من الحمل قبل الولادة للحامل لأن الجنين قد يواجه خطر النزف داخل المخ عند المواليد الجدد [124].

#### h. الربو Asthma:

يعد الربو أحد أكثر الحالات المزمنة شيوعاً التي يمكن أن تعقد الحمل. إذ تبلغ نسبة النساء الحوامل المصابات بالربو حوالي 8.4-8.8 في المئة [125]. يوصي البرنامج الوطني للتثقيف والوقاية من الربو (The National Asthma Education and Prevention Program) بمواصلة استخدام أدوية الربو المناسبة أثناء الحمل [126].



تشير الدراسات إلى أن الربو المضبوط جيداً أقل احتمالاً أن يؤدي إلى نتائج إنجابية أقل ضرراً مقارنة بالربو غير المضبوط [127,128].

يعالج الربو بالأدوية المضادة للالتهاب لمنع التفاقم الحاد إضافة إلى موسعات الشعب الهوائية للسيطرة على الأعراض، إذ تشمل الأدوية المضادة للالتهاب الكورتيكوستيرويدات الاستنشاقية والفموية ومثبتات الخلايا الدرقية ومعدلات اللوكوترين. تعمل موسعات القصبات على تحسين التهوية على الرئتين عن طريق تخفيف تقلصات العضلات الملساء للقصبات [125].

تتضمن الموسعات القصبية  $\beta 2$ -adrenergic agonists (beta-agonists), anticholinergic agents and theophylline، ناهضات بيتا هي الأكثر شيوعاً لعلاج الربو. تصنف موسعات القصبات إما كأدوية سريعة التأثير أو سريعة الإنقاذ (ناهضات بيتا قصيرة المفعول و anticholinergics) أو أدوية تحكم طويلة المدى (ناهضات بيتا طويلة المفعول وثيوفيلين). تم العثور على تأثيرات مشوهة، بما في ذلك شق الحنك، عندما تم إعطاء موسعات الشعب الهوائية (albuterol, theophylline) للفئران الحوامل أو الأرانب [129].

وبإثبات، وجد استخدام الأم الحامل للستيرويدات القشرية الفموية (الأدوية المضادة للالتهابات) أثناء الحمل المبكر يرتبط بزيادة خطر شق الشفة أو شق الحنك أو كليهما [130].

#### i. ارتفاع ضغط الدم Hypertension:

يُقدر انتشار ارتفاع ضغط الدم لدى النساء في سن الإنجاب بـ 7.7 % [131]. إذ إن اضطرابات ارتفاع ضغط الدم الحاملي مصطلح شامل يتضمن ارتفاع ضغط الدم الحاملي وما قبل الحمل، ما قبل الإرجاج preeclampsia، الإرجاج eclampsia، إن ارتفاع ضغط الدم يعقد حالات الحمل ويصل إلى 10 % من حالات الحمل وتمثل سبباً مهماً لإمراضية الأمهات والوفيات في الفترة المحيطة بالولادة [132].

يُعد ضغط الدم مرتفعاً في الحمل حسب "National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy"

إذا كان ضغط الدم الانقباضي  $\geq 140$  mmHg (SBP)، وضغط الدم الانبساطي  $\geq 90$  mmHg (DBP). يتطلب التشخيص عموماً قياسات منفصلة [133].

يؤثر ارتفاع ضغط الدم على كل من الأم وجنينها والعلامات المرضية هي ضعف التروية المشيمة وضعف الخلايا الظهارية الواسع الانتشار [134]. Severe pre-eclampsia هو سبب رئيس لإمراضية الأم / الجنين الشديدة والنتائج المحيطة بالفترة المحيطة بالولادة، مثل الأطفال الخدج وتحدد النمو داخل الرحم [135].

يزداد نسبة التشوهات المترافقة بارتفاع ضغط الدم حوالي أربع أضعاف ومنها التشوهات الكلوية، تشوهات الأطراف، عيوب الأنبوب العصبي ومنها شق الشفة وقبة الحنك، إذ تبلغ نسبة تشوه الأطراف مع chronic hypertension with superimposed preeclampsia (7.1%) و (8.7%) للتشوهات الكلوية وأيضاً تزداد نسبة التشوهات القلبية بـ 2.3 أضعاف وكذلك 4.3 مرات زيادة تشوهات الأنبوب العصبي / تشوهات الجهاز العصبي المركزي [136].

عندما تعاني المرأة الحامل من ارتفاع ضغط الدم المزمن قبل الحمل وطول فترة الحمل وخلال الفترة الحرجة لتكوين الأعضاء يمكن أن يحدث ذلك تشوهات خلقية كبيرة [137].

مجموعات البيانات المتعلقة باستخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين و angiotensin II receptor inhibitors/ antagonists هي مضاد استقلاب عند النساء الحوامل بسبب خواصها المشوهة [108] وجدت دراسات أخرى تأثيرات مماثلة لحاصرات بيتا [138].

من الصعب تحديد الآليات الممكنة التي يمكن أن تؤدي إلى ارتباط ارتفاع ضغط الدم المزمن مع ارتفاع معدلات تشوهات الأطراف وشق الشفة وقبة الحنك، إذ يمكن تفسير عدم وجود علاقة بين تسمم الحمل و معظم التشوهات الخلقية بأن بداية هذا الاضطراب (ارتفاع ضغط الدم) قد تم بعد الأشهر الثلاثة الأولى [139].

### III. المناقشة:

تظهر هذه الدراسة أن العوامل الوراثية (مثل الطفرات الجينية والتاريخ العائلي) والعوامل البيئية (مثل تعرض الأم للتدخين، ونقص حمض الفوليك، وتناول أدوية معينة أثناء الحمل) تلعب أدواراً رئيسية في زيادة خطر الإصابة بشق الشفة وقبة الحنك. ومع ذلك، فإن التفاعل بين هذه العوامل معقد وغير خطي، حيث قد تزيد بعض العوامل البيئية من خطر الإصابة فقط في وجود استعداد وراثي، والعكس صحيح. على سبيل المثال، أظهرت دراسات سابقة أن نقص التغذية أثناء الحمل قد لا يؤثر بشكل كبير إلا عند وجود طفرات في جينات معينة مثل \*IRF6\* أو \*MSX1\*.

من وجهة نظرنا، فإن معظم الدراسات الحالية تركز على تحليل العوامل الوراثية أو البيئية بشكل منفصل، بينما تبقى آلية تفاعلها غير واضحة تماماً. كما أن هناك نقصاً في الدراسات الطولية التي تتابع الأطفال منذ مرحلة الحمل لتحديد التوقيت الدقيق لتأثير هذه العوامل.

لمستقبل البحث في هذا المجال، نقترح:

1. دراسات تكاملية تجمع بين التحليل الجيني المتقدم وتقييم العوامل البيئية بدقة (مثل قياسات التعرض للملوثات أو النقص الغذائي).
  2. أبحاث تركز على التخلق الجيني (Epigenetics) لفهم كيف تُعدل العوامل البيئية التعبير الجيني دون تغيير التسلسل الوراثي نفسه.
  3. تعزيز التعاون بين التخصصات (مثل علم الوراثة، وعلم الأجنة، وعلم الأوبئة) لفك تشابك هذه العلاقة المعقدة.
- لذلك فإن فهم التفاعل بين الوراثة والبيئة في التسبب بشق الشفة وقبة الحنك سيظل تحدياً بحثياً كبيراً، لكن التقدم في هذا المجال قد يحدث طفرة في الوقاية والعلاج الشخصي في المستقبل.

### IV. الخاتمة CONCLUSION:

يُعد شق الشفة وقبة الحنك (CLP) من العيوب الخلقية الشائعة التي تفرض تحديات طبية ونفسية واجتماعية كبيرة على الأطفال المصابين. وقد سلط هذا البحث الضوء على أهم عوامل الخطورة المرتبطة بهذه الحالة، والتي تشمل العوامل الوراثية، والتأثيرات البيئية (مثل تدخين الأم، وتعاطي الكحول، ونقص التغذية)، بالإضافة إلى العوامل الاجتماعية والاقتصادية. يعد فهم هذه العوامل أمراً بالغ الأهمية لوضع استراتيجيات وقائية فعالة، وتحسين التشخيص المبكر، وتقديم رعاية متكاملة للأطفال المصابين.

هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لاستكشاف التفاعلات المعقدة بين العوامل الوراثية والبيئية، وكذلك لتنفيذ مبادرات صحية عامة تهدف إلى تقليل العوامل القابلة للتعديل. من خلال معالجة هذه العوامل، يمكن للفرق الطبية تحسين النتائج الصحية للأطفال المصابين بشق الشفة وقبة الحنك، مما يساهم في تحسين جودة حياتهم وصحتهم على المدى الطويل.

## المراجع

- [1] RAJION, Z.A; ALWI, Z. *Genetics Cleft Lip And Palate*. Malaysian Journal of Medical Sciences, Vol.14, No.1, 2007, P.4-9.
- [2] MOXHAM, B.J. *The Development of The Palate- A Brief Review*. Eur J Anat, Vol.7, No.1, 2003, P. 53-74.
- [3] LYNCH, H.T; et al. *Genetic Counseling in Cleft Lip And Palate*. Plast Reconstr Surg, 1981.
- [4] BRIARD, M.L; BOUAITI, C; FREZAL, J. *Facteurs épidémiologiques et génétiques des fentes labiales et palatines*. Chirurgie Pédiatrique, Vol.24, No. 4-5, 1983 , P. 228-230.
- [5] MUHAMAD , A-H. *Cleft Lip and Palate: Etiological Factors, A Review*. Indian J Dent Adv, Vol.4, No.2,2012 , P. 831-837 .
- [6] COULY, G. *Malformations De La face Et Du Cou. Edition Technique- Encycl. Méd. Chir.* ( Paris-France ), Stomatologie-Odontologie. 22066 A50 , 1992, 12pt.
- [7] SULIK, K.K; COOK, S; WEBSTER, W.S. *Teratogens and Cranio-Facial Malformation Relation Ships To Cell Death*. Development, Vol. 103, 1988, P.213-231.
- [8] MUHAMAD, A-H; AZZALDEEN, A. *Genetic of Non-Syndromic Cleft Lip and Palate*. 2012,P. 1:510.
- [9] AZZALDEEN, A; MAI, A; MUHAMAD, A-H. *Genetics And Dental Disorders – A Clinical Concept.Part;1*. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences. Vol.16, No.11, 2017, P. 35-42 .
- [10] SCHARDEIN, J.L. *Chemically Induced Birth Defects*, 3rd ed. New York, Marcel Dekker, 2000.
- [11] Center for Drug Evaluation and Research: Reviewer Guidance. *Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies*. Food and Drug Administration, April 2005. Available at: March 12, 2008.
- [12] LACROIX, I; DAMASE-MICHEL, C; LAPEYRE-MESTRE, M. *Prescription of Drugs During Pregnancy in France*. Lancet, Vol.356, 2000 , P. 1735.
- [13] YAFFE, S.J; BRIGGS, G.G. *Is This Drug Going to Harm My Baby?.* Contemporary Ob/Gyn, Vol.48, No.11, 2003 , P. 57.
- [14] CLAYTON-SMITH, J; DONNAI, D. *Human Malformations*. In RIMOIN, D.L; CONNOR, J.M; PYERITZ, R.E . *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, 3rd ed. New York, Churchill Livingstone, 1996, P. 383.
- [15] SADLER, T.W. *Langman's Medical Embryology*, 6th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1990, P. 130.
- [16] CLARK, E.B. *Neck Web and Congenital Heart Defects: A Pathogenic Association in 45 X-O Turner Syndrome? .Teratology*, Vol.29, 1984 , P. 355.
- [17] VORHEES, C.V; MINCK, D; BERRY, H.K. *Anticonvulsants and Brain Development*. Prog Brain Res, Vol.73, 1988 , P. 229.
- [18] DANSKY, L.V; ANDERMANN, E; ROSENBLATT, D. *Anticonvulsants, Folate Levels, and Pregnancy Outcome: A Prospective Study*. Ann Neurol, Vol.21, 1987 , P. 176.
- [19] HERNANDEZ-DIAZ, S; WERLER, M.M; WALKER, A.M. *Folic Acid Antagonists During Pregnancy and The Risk of Birth Defects*. N Engl J Med, Vol.343, 2000 , P.1608.
- [20] LEWIS, D.P; VAN DYKE, D.C; STUMBO, P.J. *Drug and Environmental Factors Associated with Adverse Pregnancy Outcomes. Part I: Antiepileptic Drugs, Contraceptives, Smoking, and Folate*. Ann Pharm, Vol.32, 1998 , P. 802.
- [21] BUEHLER, B.A; DELIMONT, D; VAN WAES, M. *Prenatal Prediction of Risk of the Fetal Hydantoin Syndrome*. N Engl J Med, Vol.322,1990 , P. 1567.
- [22] SHAW, G.M; VELIE, E.M; SCHAFFER, D. *Risk of Neural Tube Defect Affected Pregnancies Among Obese Women*. JAMA ,Vol.275, 1996 , P. 1093.
- [23] BONCINELLI, E. *Homeobox Genes and Disease*. Curr Opin Genet Dev, Vol.7, 1993 , P. 331.

- [24] FAIELLA, A; ZAPPAVIGNA, V; MAVILIO, F; et al. *Inhibition of Retinoic Acid-Induced Activation of 3 Human HOXB Genes by Antisense Oligonucleotides Affects Sequential Activation of Genes Located Upstream in The Four HOX Clusters*. Proc Natl Acad Sci USA, Vol.7, 1994 , P.5335.
- [25] SOPRANO, D.R; SOPRANO, K.J. *Retinoids as Teratogens*. Annu Rev Nutr, Vol.15, 1995 , P. 111.
- [26] ROBAIRE, B; HALES, B.F. *Paternal Exposure to Chemicals Before Conception*. BMJ, Vol.307, NO. 6900,1993 , P.341.
- [27] TRASLER, J.M; DOERKSEN, T. *Teratogen Update: Paternal Exposures—Reproductive Risks*. Teratology, Vol.60, No.3, 1999 , P.161.
- [28] NELSON, B.K; MOORMAN, W.J; SCHRADER, S.M. *Review of Experimental Male-Mediated Behavioral and Neurochemical Disorders*. Neurotoxicology, Vol.18, 1996 , P.611.
- [29] SAVITZ, D.A; SONNENFELD, N; OLSHAN, A.F. *Review of Epidemiological Studies of Paternal Occupational Exposure and Spontaneous Abortion*. Am J Ind Med, Vol.25, 1994, P.361.
- [30] SCHNITZER, P.G; OLSHAN, A.F; ERICKSON, J.D. *Paternal Occupation and Risk of Birth Defects in the Offspring*. Epidemiology, Vol.6, No., 1995 , P. 577.
- 90.
- [31] Food and Drug Administration: *Pregnancy Categories For Prescription Drugs*. FDA Bulletin, September 1979.
- [32] Food and Drug Administration: *Summary of Proposed Rules on Pregnancy and Lactation Labeling*. 2008. Available at: November 15, 2008.
- [33] ETHEN, M.K; RAMADHANI, T.A; SCHEURELE, A.E; et al. *National Birth Defects Prevention Study. Alcohol Consumption by Women Before and During Pregnancy*. Matern Child Health J, Vol.13, No.2, 2009, P.274.
- [34] Centers for Disease Control and Prevention: *Alcohol Consumption Among Women Who Are Pregnant or Who Might Become Pregnant*. United States, 2002. MMWR 53: 1178, 2004
- [35] LEMOINE, P. *Les Enfants De Parents Alcooliques*. Ovest Med, Vol.21, 1968 , P. 476.
- [36] BERTRAND, J; FLOYD, R.L; WEBER, M.K. *Guidelines for Identifying and Referring Persons with Fetal Alcohol Syndrome*. MMWR Vol.55, No. 20, 2006, P.568..
- [37] ROMITTI, P.A; SUN,L; HONEIN, M.A; REEFHUIS, J; CORREA, A; RASMUSSEN, S.A. *Maternal Periconceptional Alcohol Consumption and Risk of Orofacial Clefts* .American Journal of Epidemiology, Vol.166, No.7,2007, P.775-785.
- [38] GUERRI, C; BAZINET, A; RILEY, E.P. *Fetal Alcohol Spectrum Disorders and Alterations in Brain and Behaviour*. Alcohol Alcohol, Vol.44, No.2, 2009 , P. 108.
- [39] HOLMES, L.B; HARVEY, E.A; COULL, B.A; et al. *The Teratogenicity of Anticonvulsant Drugs*. N Engl J Med, Vol.344, 2001 , P. 1132.
- [40] FRIED, S; KOZER, E; NULMAN, I; et al. *Malformation Rates in Children With Untreated Epilepsy: A Meta-Analysis*. Drug Saf, Vol.27, No.4,2004 , P.197.
- [41] MORROW, J.I; RUSSELL, A; GUTHRIE, E; et al. *Malformation Risks of Antiepileptic Drugs in Pregnancy: A Prospective Study From the UK Epilepsy and Pregnancy Register*. J Neurol Neurosurg Psych, Vol.77, 2006, P. 193.
- [42] HOLMES, L.B; BALDWIN, E.J; SMITH, C.R; et al. *Increased Frequency of Isolated Cleft Palate in Infants Exposed to Lamotrigine During Pregnancy*. Neurology, Vol.70, No.22, 2008 , P. 2152.
- [43] HUNT, S; RUSSELL, W.H; SMITHSON, L; et al; *Topriamate in Pregnancy: Preliminary Experience From the UK Epilepsy and Pregnancy Register*. Neurology, Vol.71, 2008 , P. 272.
- [44] GURON, G; FRIBERG, P. *An Intact Renin-Angiotensin System is a Prerequisite for Normal Renal Development*. J Hypertension, Vol.18, 2000 , P.123.
- [45] PRYDE, P.G; SEDMAN, A.B; NUGENT, C.E; et al. *Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor Fetopathy*. J Am Soc Nephrol, Vol.3, 1993 , P. 1575.
- [46] BARR, M; COHEN, M.M. *ACE Inhibitor Fetopathy and Hypocalvaria: The Kidneyskull Connection*. Teratology, Vol.44, 1991 , P. 485.

- [47] LI, D.K; YANG, C; ANDRADE, S; TAVARES, V; FERBER, J.R. *Maternal Exposure to Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors in The First Trimester and Risk of Malformations in Offspring: A Retrospective Cohort Study*. BMJ, Vol. 343, 2011, P.d5931.
- [48] PUHO, E.H; SZUNYOGH, M; METNEKI, J; CZEIZEL, A.E. *Drug Treatment During Pregnancy and Isolated Orofacial Clefts in Hungary*. Cleft Palate Craniofac J, Vol.44, 2007, P.194-202.
- [49] COOPER, W.O; HERNANDEZ-DIAZ, S; ARBOGAST, PG; et al. *Major Congenital Malformation After First-Trimester Exposure To ACE Inhibitors*. N Engl J Med, Vol.354, No.23,2006 , P.2443.
- [50] ALECK, K.A; BARTLEY, D.L. *Multiple Malformation Syndrome Following Fluconazole Use in Pregnancy: Report of an Additional Patient*. Am J Med Genet, Vol.72, 1997 , P. 253.
- [51] BAR-OZ, B; MORETTI, M.E; BISHAI, R; et al. *Pregnancy Outcome After in Utero Exposure to Itraconazole: A Prospective Cohort Study*. Am J Obstet Gynecol, Vol.183, 2000, P. 617.
- [52] CARTER, T.C; DRUSCHELL, C.M; ROMITTI, P.A; et al. *Antifungal Drugs and The Risk of Selected Birth Defects*. Am J Obstet Gynecol, Vol.198, No.20, 2008, P. 191.
- [53] MANSON, J.M; PAPA, L; MILLER, M.L; et al. *Studies of DNA Damage and Cell Death in Embryonic Limb Buds Induced by Teratogenic Exposure to Cyclophosphamide*. Teratog Carcinog Mutagen, Vol.2, 1982 , P. 47.
- [54] KIRSHON, B; WASSERSTRUM, N; WILLIS, R; et al. *Teratogenic Effects of First Trimester Cyclophosphamide Therapy*. Obstet Gynecol, Vol.72, 1988 , P. 462.
- [55] SUTTON, C; MCIVOR, R.S; VAGT, M; et al. *Methotrexate-resistant Form of Dihydroreductase Protects Transgenic Murine Embryos From Teratogenic Effects of Methotrexate*. Pediatr Dev Pathol, Vol.1, 1998 , P. 503.
- [56] DEL CAMPO, M; KOSAKI, K; BENNETT, F.C; et al. *Developmental Delay in Fetal Aminopterin/Methotrexate Syndrome*. Teratology, Vol.60, 1999 , P. 10.
- [57] CREININ, M.D; VITTINGHOFF, E. *Methotrexate and Misoprostol vs Misoprostol Alone For Early Abortion: A Randomized Controlled Trial*. JAMA, Vol.272, 1994 , P. 1190.
- [58] BRIGGS, G.G; FREEMAN, R.K; YAFFE, S.J. *Drugs in Pregnancy and Lactation, 7th ed*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005
- [59] BRISTOL-MYERS Squibb: Sustiva product information, 2000. Available at: [http://packageinserts.bms.com/pi/pi\\_sustiva.pdf](http://packageinserts.bms.com/pi/pi_sustiva.pdf). Accessed August 7, 2008.
- [60] PARK-WYLLIE, L; MAZZOTA, P; PASTUSZAK, A; et al. *Birth Defects After Maternal Exposure to Corticosteroids: Prospective Cohort Study and Meta-Analysis of Epidemiological Studies*. Teratology, Vol.62, No.6, 2000, P. 385.
- [61] Roche Laboratories Inc: CellCept package insert, December 2008.
- [62] ANDRADE, S.E; RAEBEL, M.A; BROWN, J; et al. *Use of Antidepressant Medications During Pregnancy: A Multisite Study*. Am J Obstet Gynecol, Vol.198, No.2, 2008, P. 194.
- [63] GlaxoSmithKline: Paxil (paroxetine hydrochloride) prescribing information, January 2008.
- [64] PERERSEN, L.H; HENRIKSEN, T.B; VESTERGAARD, M; OSLEN, J; BECH, B.H. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors In Pregnancy and Congenital Malformations; Population Based Cohort Study*. BMJ. Vol.339,2009,P.3569.
- [65] GUDAS, L.J. *Retinoids and Vertebrate Development*. J Biol Chem, Vol.269, 1994, P. 15399.
- [66] OAKLEY, G.P; ERICKSON, J.D. *Vitamin A and Birth Defects*. N Engl J Med, Vol.333, 1995 , P. 1414.
- [67] MASTROIACOVO, P; MAZZONE, T; ADDIS, A; et al. *High Vitamin A Intake in Early Pregnancy and Major Malformations: A Multicenter Prospective Controlled Study*. Teratology, Vol.59, No.1, 1999 , P. 7.
- [68] American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists: Guidelines for Perinatal Care, 6th ed. 2007 American College of Obstetricians



- and Gynecologists: *Vitamin A Supplementation During Pregnancy*. Committee Opinion No. 157, September 1995
- [69] NOHYNEK, G.J; MEULING, W.JA; VAES, WHJ; et al. *Repeated Topical Treatment, in Contrast to Single Oral Doses, With Vitamin A Containing Preparations Doesnot Affect Plasma Concentrations of Retinol, Retinyl Esters or Retinoic Acids in Female Subjects of Child-Bearing Age*. *Toxicol Lett*, Vol.163, 2006 , P. 65.
- [70] Eisai Inc.: *Targretin Product Information*, 2007.
- [71] LAMMER, E.J; CHEN, D.T; HOAR, R.M; et al. *Retinoic Acid Embryopathy*. *N Engl J Med*, Vol.313, 1985, P. 837.
- [72] DAI, W.S; HSU, M.A; ITRI, L.M. *Safety of Pregnancy After Discontinuation of Isotretinoin*. *Arch Dermatol*, Vol.125, 1989 , P. 362.
- [73] DAI, W.S; LABRAICO, J.M; STERN, R.S. *Epidemiology of Isotretinoin Exposure During Pregnancy*. *J Am Acad Dermatol*, Vol.26, 1992 , P. 599.
- [74] THOMSON, E.J; CORDERO, J.F. *The New Teratogens: Accutane and Other Vitamin-A Analogs*. *MCN Am J Matern Child Nurs*, Vol.14, 1989 , P. 244.
- [75] GEIGER, J.M; BAUDIN, M; SAURAT, J.H. *Teratogenic Risk with Etretinate and Acitretin Treatment*. *Dermatology*, Vol.189, 1994 , P. 109.
- [76] LOUREIRO, K.D; KAO, K.K; JONES, K.L; et al. *Minor Malformations Characteristic of the Retinoic Acid Embryopathy and Other Birth Outcomes in Children of Women Exposed to Topical Tretinoin During Early Pregnancy*. *Am J Med Genetics*, Vol.136A, No.2, 2005, P.117.
- [77] Reprotox: Reproductive Toxicology Center: Tretinoin. Available at: <http://reprotox.org/data/1428.html>. Accessed November 11, 2008b.
- [78] GINSBERG, J.S; HIRSH, J. *Anticoagulants During Pregnancy*. *Annu Rev Med*, Vol.40, 1989 , P. 79.
- [79] SCHAEFER, C; HANNEMANN, D; MEISTER, R; et al. *Vitamin K Antagonists and Pregnancy Outcome—A Multicenter Prospective Study*. *Thromb Haemost*, Vol.95, No.6, 2006, P.949.
- [80] HALL, J.G; PAULI, R.M; WILSON, K. *Maternal and Fetal Sequelae of Anticoagulation During Pregnancy*. *Am J Med*, Vol.68, 1980 , P. 122.
- [81] VITALE, N; DEFEO, M; DE SANTO, L.S; et al. *Dose-Dependent Fetal Complications of Warfarin in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves*. *J Am Coll Cardiol*, Vol.33, 1999 , P. 1637.
- [82] WARKANY, J. *Warfarin Embryopathy*. *Teratology*, Vol.14, 1976 , P. 205.
- [83] BASUDE, S; HEIN, C; CURTIS, S; et al. *Low-Molecular-Weight Heparin or Warfarin For Anticoagulation in Pregnant Women With Mechanical Heart Valves: What Are The Risks? A Retrospective Observational Study*. *BJOG*, Vol.119, 2012 , P. 1008–1013.
- [84] STILLERMAN, K.P; MATTISON, D.R; GIUDICE, L.C; et al. *Environmental Exposures and Adverse Pregnancy Outcomes: A Review of The Science*. *Reprod Sci*, Vol.15, No.7, 2008, P. 631.
- [85] D'SOUZA, S.W; BLACK, P; RICHARDS, B. *Smoking in Pregnancy: Associations With Skinfold Thickness, Maternal Weight Gain, And Fetal Size at Birth*. *BMJ*, Vol.282, 1981 , P. 1661.
- [86] WERLER, M.M. *Teratogen Update: Smoking and Reproductive Outcomes*. *Teratology*, Vol.55, 1997 , P. 382.
- [87] MARTINEZ-FRIAS, M.L; CZEIZEL, A.E; RODRIGUEZ-PINILLA, E; et al. *Smoking During Pregnancy and Poland Sequence: Results of a Population-Based Registry and a Case-Control Registry*. *Teratology*, Vol.59, 1999 , P. 35.
- [88] MALIK, S; CLEVES, M.A; HONEIN, M.A; et al. *Maternal Smoking and Congenital Heart Defects*. , Vol.121, No.4, 2008, P. 810.
- [89] WERLER, M.M; SHEEHAN, J.E; MITCHELL, A.A. *Association of Vasoconstrictive Exposures with Risks of Gastroschisis and Small Intestinal Atresia*. *Epidemiology*, Vol.14, 2003, P.349.

- [90] HONEIN, M.A; PAULOZZI, L.J; WATKINS, M.L. *Maternal Smoking and Birth Defects: Validity of Birth Certificate Data for Effect Estimation*. Public Health Rep, Vol.116, 2001 , P.327.
- [91] BAZ, B; RIVELINE, J.P; GAUTIER, J.F. *Endocrinology of Pregnancy: Gestational Diabetes Mellitus: Definition, Aetiological and Clinical Aspects*. Euro J Endocrinol. Vol.174, No.2, 2016, P.43-51.
- [92] SESHIAH, V; BALAJI, V; BALAJI, M.S; PANEERAELVAM, A; ARTHI, T; THAMIZHARASI, M, et al. *Prevalence of Gestational Diabetes Mellitus in South India (Tamil Nadu): A Community-Based Study*. JAPI. Vol.56, 2008 , P.329-333.
- [93] PASCU, M; CARNICIU, S. *Gestational Diabetes and Its New Criteria of Diagnosis*. Proc Rom Acad, Series B. Vol.12, No.3,2010 , P.225–233.
- [94] DI CIANNI, G; GHIO, A; RESI, V; VOLPE, L. *Gestational Diabetes Mellitus: An Opportunity to Prevent Type 2 Diabetes and Cardiovascular Disease in Young Women*. Women's Health. Vol.6, No.1,2010 , P.97-105.
- [95] KOZMA,A; RADOI, V; URSU, R ; BOHALTEA, C.L; LAZARESCU, H; CARNICIU, S. *Gestational Diabetes Mellitus And The Development Of Cleft Lip / Palate in Newborns*. Acta Endocrinologica (Buc), Vol.XV, No.1,2019 , P.118-12.
- [96] MEIRAMOVA, A; AINABEKOVA, B; SADYBEKOVA, G; AKHMETOVA, Z; IMANGAZINOVA, S; OMRALINA, Y. *Peculiarities of the Course of Gestation and Pregnancy Outcomes in Women with Gestational Diabetes Mellitus*. Acta Endocrinologica-Bucharest, Vol.14, No.2,2018 , P.213-218.
- [97] GUARIGUATA, L; WHITING, D.R; HAMBLETON, I; BEAGLEY, J ; LINNENKAMP, U; SHAW, J.E. *Global Estimates of Diabetes Prevalence For 2013 and Projections For 2035*. Diabetes research and clinical practice, Vol.103, No.2, 2014 , P.137-149.
- [98] BIGGIO, J.R; CHAPMAN, V; NEELY, C; CLIVER, S.P; ROUSE, D.J. *Fetal Anomalies in Obese Women: The Contribution of Diabetes*. Obstetrics and Gynecology. Vol.115, 2010 , P.290-296.
- [99] KUTBI, H; WEHBY, G.L; MORENO- URIBE, L.M; ROMITTI, P.A; CARMICHAEL, S; SHAW, G.M; et al. *Maternal Underweight and Obesity and Risk of Orofacial Clefts in a Large International Consortium of Population-Based Studies*. International journal of epidemiology. Vol.46, No.1, 2017, P.190-199.
- [100] LI, R; CHASE, M; JUNG, S.K; SMITH, PJS; LOEKEN, M.R. *Hypoxic Stress in Diabetic Pregnancy Contributes to Impaired Embryo Gene Expression and Defective Development by Inducing Oxidative Stress*. American Journal of Physiology Endocrinology and Metabolism. Vol.289, No.4, 2005, P.E591-9.
- [101] ORNOY, A; REECE, E.A; PAVLINKOVA, G; KAPPEN, C; MILLER, R.K. *Effect of Maternal Diabetes on the Embryo, Fetus, and Children: Congenital Anomalies, Genetic and Epigenetic Changes and Developmental Outcomes*. Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews. Vol.105, No.1, 2015, P.53-72.
- [102] FEIG,D.S; BERGER, H; DONOVAN,L; GODBOUT,A; KADER,T; KEELY, E; SANGHERA, R. *Diabetes and Pregnancy*. Can J Diabetes, Vol.42, 2018 , P.S255–S282.
- [103] BLOMBERG, M.I; Källén, B. *Maternal Obesity and Morbid Obesity: The Risk For Birth Defects in The Offspring*. Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology. Vol.88, 2010 , P.35–40.
- [104] JONES, K; WEBSTER, W; VAUX, K.K; BENIRSCHKE, K. *A cardiac Fetus: Evidence in Support of a Vascular/ Hypoxia Pathogenesis For Isolated Oral Clefting*. Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology. Vol.82, 2008 , P.597–600.
- [105] DE FERRANTI, S; MOZAFFARIAN, D. *The Perfect Storm: Obesity, Adipocyte Dysfunction, and Metabolic Consequences*. Clinical Chemistry. Vol.54, 2008 , P.945–955.
- [106] COUTURE, L; ABBOTT, B; BIRNBAUM, L. *A Critical Review of The Developmental Toxicity and Teratogenicity of 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-P-Dioxin: Recent Advances Toward Understanding The Mechanism*. Teratology. Vol.42, 1990 , P.619–627.



- [107] WATKINS, M.L; RASMUSSEN, S.A; HONEIN, M.A; BOTTO, L.D; MOORE, C.A. *Maternal Obesity and Risk For Birth Defects*. Pediatrics, Vol.111, No.5, 2003, P.1152–1158.
- [108] LAKSHMIKANTHA, G; SINGH,N. *Assessment of Maternal Risk Factors in Neonates With Cleft Lip Palate in Rural India*. International Journal of Clinical Obstetrics and Gynaecology, Vol.2, No.5,2018 , P.81-83.
- [109] AGRAWAL ,K. *Clinical and Demographic Profile of Cleft Lip and Palate in Sub Himalayan India: A Hospital Based Study*. Indian J Plast Surg. Vol.45, No.1,2012 , P.120-121.
- [110] World Health Organization (1992) :*The Prevalence of Anaemia in Women: A Tabulation of Available Information*, 2nd ed., pp. 1–12. WHO, Geneva, Switzerland.
- [111] CASANUEVA , E; PFEFFER; F; DRIJANSKI , A; FERNANDEZ –GAXIOLA , A. C; GUTIERREZ- VALENZUELA , V; ROTHENBERG , S. J. *Iron and Folate Status Before Pregnancy and Anemia During Pregnancy*. Ann. Nutr. Metab. Vol.47, 2003 , P.60–63.
- [112] NATSUME , N; SUGIMOTO , S; YOSHIDA , K; KAWAI , T. *Influence of Maternal Anaemia During Early Pregnancy on the Development of Cleft Palate*. Br. J. Oral Maxillofac. Surg. Vol.37, 1999 , P.330–331
- [113] GAMBLING , L; CHARANIA , Z; HANNAH , L; ANTIPATIS , C; LEA , R. G; MCARDLE , H. J. *Effect of Iron Deficiency on Placental Cytokine Expression and Fetal Growth in The Pregnant Rat*. Biol. Reprod. Vol.66, 2002 , P.516–523.
- [114] SULIK, K; COOK, C.S; WEBSTER, W.S . *Teratogenes and Craniofacial Malformations: Relationships to Cell Death*. Development, Vol.103, 1988 , P.213-232.
- [115] ABU-HUSSEIN, M; ABODULGANI, A, NIZAR, W. *Cleft Lip And Palate; A Comprehensive Review*. International Journal of Basic and Applied Medical Sciences. Vol.4, No.1, 2014.
- [116] FARRALL, M; HOLDER, S. *Familiar Recurrence-Pattern Analysis of Cleft Lip With or Without Cleft Palate*. American Journal of Human Genetics, Vol.55, 1992 , P.270- 277.
- [117] JUGESSUR, A; LIE, R.T; WILCOX, A.J; MURRAY, J.C; TAYLOR, J.A; SAUGSTAD, O.D; et al., . *Cleft Palate, Transforming Growth Factor Alpha Gene Variants, and Maternal Exposures: Assessing Gene-Environment Interactions in Case-Parent Triads*. Genetic Epidemiology, Vol.25, 2003 , P.367-74.
- [118] VAN ROOIJ, I.A; WEGERIF, M.J; ROELOFS, H.M; PETERS, W.H; KUIJPERS-JAGTMAN, A.M; ZIELHUIS, G.A et al. *Smoking, Genetic Polymorphisms in Biotransformation Enzymes, and Nonsyndromic Oral Clefing: A Gene-Environment Interaction*. Epidemiology, Vol.12, 2001 , P.502-507.
- [119] SCHENDEL, S.A; PEARL, R.M ; DE' ARMOND, S.J. *Pathophysiology of Cleft Lip Muscle*. Plastic and Reconstructive Surgery, Vol.83, 1989 , P.777-784.
- [120] HARDEN, C.L; PENNELL, P.B. *Neuroendocrine Considerations in The Treatment of Men and Women With Epilepsy*. Lancet Neurol, Vol.12, 2013 , P. 72-83.
- [121] PENNELL, P.B. *Pregnancy, Epilepsy, and Women's Issues*. Continuum Minneap Minn, Vol.19, 2013 , P.697-714.
- [122] FUJIMURA, K; MITSUHASHI, T; TAKAHASHI, T. *Adverse Effects of Prenatal and Early Postnatal Exposure to Antiepileptic Drugs: Validation From Clinical and Basic Researches*. Brain Dev, Vol.39, 2017 , P.635-643.
- [123] NUNES, V.D; SAWYER, L; NEILSON, J; SARRI, G; CROSS, J.H. *Diagnosis and Management of The Epilepsies in Adults and Children: Summary of Updated NICE Guidance*. BMJ, Vol.344, 2012 , P. e281.
- [124] KHUDA,I; ALJAAFARI , D. *Epilepsy in Pregnancy; A Comprehensive Literature Review and Suggestions For Saudi Practitioners*. Neurosciences, Vol.23, No.3, 2018, P.185-193 .
- [125] KWON, H.L; TRICHE, E.W; BELANGER, K; BRACKEN, M.B. *The Epidemiology of Asthma During Pregnancy: Prevalence, Diagnosis, and Symptoms*. Immunol Allergy Clin North Am. Vol.26, 2006 , P.29–62.

- [126] NAEPP Expert Panel Report. Managing Asthma During Pregnancy: Recommendations For Pharmacologic Treatment—2004 Update. J Allergy Clin Immunol. Vol.115, 2005 , P.34–46.
- [127] MURPHY, V.E; GIBSON, P.G; SMITH, R; CLIFTON, V.L. *Asthma During Pregnancy: Mechanisms and Treatment*. Eur Respir J. Vol.25, 2005 , P.731–750.
- [128] KALLEN, B; OTTERBLAD- OLAUSSON, P. *Use of Anti-Asthmatic Drugs During Pregnancy.3. Congenital Malformations in The Enfants*. Eur J Clin Pharmacol. Vol.63, 2007 , P.383–388.
- [129] MUNSIE ,J.W; LIN, SH; BROWNE ,M.L; CAMPBELL , K.L; CATON,A.R; BELL, E.M; RASMUSSEN ,S.L; ROMITTI ,P.A; DRUSCHEL ,CH.M. *Maternal Bronchodilator Use and The Risk of Orofacial Clefts*. Hum Reprod. Vol.26, No.11, 2011, P.3147–3154.
- [130] CARMICHAEL, S.L; SHAW, G.M; MA, C; WERLER, M.M; RASMUSSEN, S.A; LAMMER, E.J. *Maternal Corticosteroid Use and Orofacial Clefts*. Am J Obstet Gynecol, Vol.197, No.6, 2007, P.1-7.
- [131] BATEMAN, B.T; SHAW, K.M; KUKLINA, E.V, et al. *Hypertension in Women of Reproductive Age in The United States: NHANES 1999–2008*. PLoS ONE, Vol.7, No.4, 2012, P. e36171.
- [132] American College of Obstetricians and Gynecologists; *Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy*. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol, Vol.122, 2013, P.1122–1131.
- [133] ACOG Practice Bulletin No. 203: *Chronic Hypertension in Pregnancy*. Obstet Gynecol, Vol.133, 2019 , P. e26–e50.
- [134] HALL, J.E; GRANGER, J.P; DO C,ARM, J.M; et al. *Hypertension: Physiology and Pathophysiology*. Compr Physiol. Vol.2, No.4, 2012, P. 2393–442.
- [135] ZUPAN, J. *Perinatal Mortality in Developing Countries*. N Eng J Med. Vol.352, No.20, 2005, P. 2047–8.
- [136] ABALOS, E; CUESTA, C; GROSSO, A.L; CHOU, D; SAY, L. *Global and Regional Estimates of Preeclampsia and Eclampsia: A Systematic Review*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Vol.170, No.1, 2013, P. 1–7.
- [137] VAN GELDER, M; VAN BENNEKOM, C; LOUIK, C; WERELER, M; ROELEVELD, N; MITCHELL, A. *Maternal Hypertensive Disorders, Antihypertensive Medication Use, and The Risk of Birth Defects: A Case–Control Study*. BJOG. Vol.122, No.7,2015 , P.1002–9.
- [138] LENNESTAL, R; OTTERBLAD- OKAUSSON, P; KALLEN, B. *Maternal Use of Antihypertensive Drugs in Early Pregnancy and Delivery Outcome, Notably The Presence of Congenital Heart Defects in The Infants*. Eur J Clin Pharmacol, Vol.65, No.6,2009 , P.615–25.
- [139] BELLIZZ,S; ALI, M.M; ABALOS, E; BETRAN, A.P; KAPILA, J; PILEGGI-CASTRO, C; VOGEL, J. P ; MERIALDI, M. *Are Hypertensive Disorders in Pregnancy Associated With Congenital Malformations in Offspring? Evidence From The WHO Multicountry Cross Sectional Survey on Maternal and Newborn Health*. BMC Pregnancy and Childbirth, Vol.16,2016 , P. 198.