

## İNSAN VE EVCİL HAYVANLARDA KONJENİTAL MALFORMASYONLARIN NEDENLERİ

Nesrin ÖZFİLİZ\*

Anormal gelişmeleri inceleyen ve doğuştan malformasyonların nedenlerini araştıran embriyoloji dalına "Teratoloji" denir. Yüzyıllardan beri beslenmeden kötü ruhlara kadar birçok faktörün embriyogenezisi etkilediği kabul edildi. Bununla beraber sadece son 30 yılda doğum defektleri üzerinde duruldu. Konjenital defektler doğumda var olan anomalilerdir. Hatalı embriyogenezis sonucu oluşurlar ve doğumla anatomik veya mikroskopik düzeyde ortaya çıkarlar. Doğuştan malformasyonların nedenleri:

- 1- Genetik faktörler,
- 2- Çevre faktörleri,
- 3- Genetik ve çevre şartlarının birlikte etkilediği çok faktörlü kalıtım<sup>1</sup>.

**1- GENETİK FAKTÖRLER:** Sayısal olarak genetik faktörler konjenital malformasyonların nedenlerinin en önemlisidir. Mitoz ve mayoz bölünme mekanizmaları karmaşıktır, iyi işlemediklerinde önemli malformasyonlar meydana getirirler. Zigotların çoğu kromozom hatalarından dolayı blastosist olamazlar. Bu nedenle pek çok embriyon gelişmesinin ilk birkaç haftasında kendiliğinden düşer. Genetik materyalde; kromozom ve genlerde birdenbire ortaya çıkan ve sürekli olan değişikliğe mutasyon denir<sup>2</sup>. Kromozomların sayısal mutasyonları genellikle ayırlanamaması nedeni ile ortaya çıkan hücre bölünmesindeki yanlışın sonucudur. Özellikle insan hekimliğinde üzerinde durulan anomali tipleri olan monozomi, trizomi, kleinfelter, mosaizm, poliploidi bu grup kromozom anomalileridir. Kromozomların yapısında meydana gelen mutasyonlar; viruslar, kimyasal ilaçlar, radyasyon gibi değişik çevresel faktörlerin neden olduğu kromozom kırılmalarının sonucudur. Bu gruba giren mutasyonlar Delesion, Translokasyon, Duplikasyon, İnversiyon ve İso kromozomdur.

**Delesion:** Kromozomdan kopan bir parçanın kaybolmasıdır.

**Translokasyon:** Kopan bir kromozom parçasının homolog olmayan bir kromozoma geçmesidir.

**Duplikasyon:** Bir kromozomun bir bölümünün duplikasyonudur. Genetik materyalde kayıp olmadığından diğer mutasyonlara göre daha az zararlıdır.

**İnversiyon:** Kromozomun bir segmentinin sentromer bölgesinden tersine dönmesidir. İnsanlarda Down sendromunda görülmektedir. Evcil hayvanlarda en çok

\* Dr.; U.Ü. Veteriner Fakültesi, Histoloji-Embriyoloji Bilim Dalı, Bursa / TÜRKİYE.

rastlanan kromozom mutasyonudur. Gen sayısında azalma ve çoğalma olmadığından fenotipik yapıda değişme olmaz, döl verimi ve yaşama gücünde gerileme görülür.

Gen mutasyonları, geni oluşturan protein moleküllerindeki ani bir değişme ile meydana gelir. Mutasyon genellikle bir genin işlevindeki kayıp veya değişme olduğundan çoğunlukla zararlı ve öldürücüdür. Ancak bazen de değişiklik olumlu yönde olur, yeni bitki ve hayvan türleri ortaya çıkar. Örneğin tiftik keçisi, platin rengi kürke sahip tilki türü, Ancon koyunu ve Vaşington portakalı bu şekilde elde edilmiştir<sup>3</sup>.

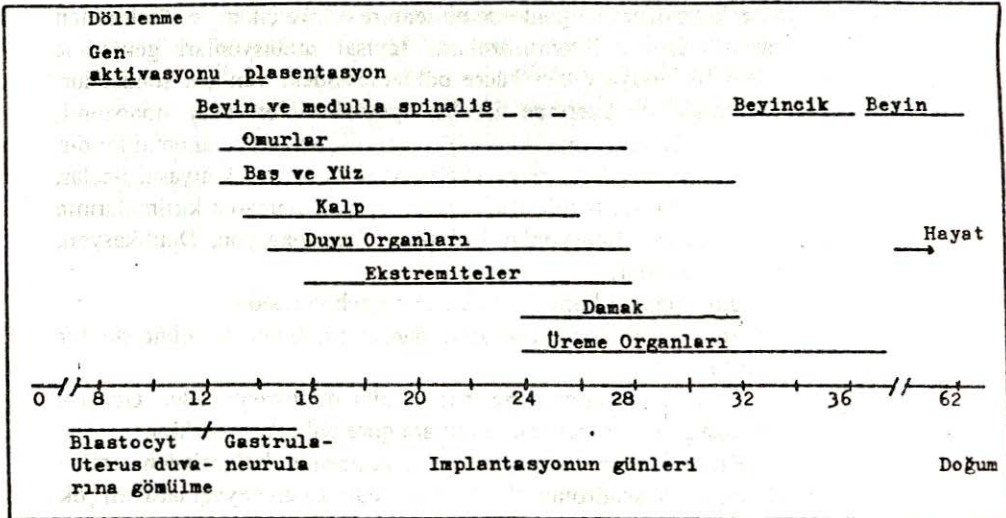
Birçok konjenital anomalinin oranı saf kan yetiştirmede daha fazladır. Bunun nedeni de genellikle resesif olan kötü karakterin homozigot olan bireylerde ortaya çıkmasıdır<sup>3,4</sup>.

**2-ÇEVRE FAKTÖRLERİ:** Embriyonun uterusu çok iyi korunmasına karşın organogenesis arasında teratojen adı verilen ajanlar ile karşılaştırıldığında değişik malformasyonlar görülebilir. Teratojenlerin etkisi konusunda bazı prensipler ortaya çıkmıştır: 1. embriyonik gelişmenin dönemi teratojenik faktöre olan hassasiyeti etkiler.

2. Genotipe bağlı olarak teratojenik faktörün etkisi değişebilir.
3. Teratojenik ajan hücre metabolizmasının belirli bir sürecini etkiler<sup>5</sup>.

Embriyonun organ ve sistemleri özellikle hızlı farklanma döneminde teratojenik ajanlara karşı çok hassastırlar. Bu nedenle belli sistemler belli dönemlerde etkenlerden daha fazla etkilenir. Aynı zamanda bir sistemdeki lezyon diğer yapılarda ikincil malformasyon ile de sonuçlanabilir. Etkenler blastula ve gastrula safhasında ise, yarıklanma ve düzgün implantasyona engel olarak embriyo üzerinde toksik etki gösterir. Neurulo safhasında ise, birkaç sistemi etkiler. Tek gözlülük ve fötal alkol sendromu bu tip malformasyonlardandır (Şekil: 1)<sup>4</sup>.

## KEDİ GELİŞMESİNDE KRİTİK DÖNEMLER



Şekil: 1

Kedi embriyosunda büyük organ ve sistemlerin en fazla duyarlı olduğu dönemler. Diğer türlerinkilerde buna büyük benzerlik göstermektedir.

Bazı teratojenler embriyoya direkt olarak aktarılabilir. Bu grupta radyasyon, viruslar, bazı steroid hormonlar, vitaminler gibi düşük moleküler ağırlıklı bileşimler, ko-faktörler ve ağır metaller bulunur. Bazıları ise, annenin sindirim organları ve plasenta tarafından modifiye edildikten sonra embriyoya gider. Bunlar arasında tümör ilaçları, siklofosamid, karsinojenler, fenobarbital ve barbitüratlar yer alır. Civanın organik formu olan methyl mercury evcil hayvanlarda, laboratuvar hayvanları ve insanlarda sinirsel lezyonlar ile karakterize konjenital defektlere neden olur. Sinirsel lezyonların yanı sıra scoliosis, dalak, böbrek ve gonadlarda hipoplazi yapar. Maternal metabolitlerden Vit A, E, B, Riboflavin, folik asit, bakır, magnezyum, mangan, selenyum, çinko gibi katyonların eksiklik ve fazlalığı neural tüpün kapanma sürecini artırır. Kalp, beyin ve göz defektleri ile sonuçlanır.

Veteriner hekimlikte kullanılan çoğu ilaçla tedavi yöntemi embriyo gelişimi için zararlı olmamakla birlikte Tablo I'de bildirilen ilaçlar farklı türlerde değişik derecelerde toksiktir<sup>4</sup>. Placental transport fonksiyonundaki özel farklılıklar; insan, evcil hayvan ve laboratuvar hayvanları arasında ilaç etkilerinin tahmin edilmesinde kritik bir öneme sahiptir. Örneğin Thalidomide, primatlarda düşük dozlarda teratojenik, memeli ve tavşanda yüksek dozlarda teratojenik, kemiricilerde hiçbir şekilde teratojenik değildir. Asetil salisilik asit kemiricilerde aşırı derecede teratojen iken primatlarda değildir. Çok yüksek dozlarda (400 mg/kg/gün) köpeklerde yarı damaklılık, yüz ve kuyruksu kısılma, kardio-vasküler defektler ile sonuçlanan anomalilere neden olur. Ancak bu yüksek dozlar annede de şiddetli gastro-intestinal bozukluklar yapmaktadır. İnsan hekimliğinde kullanılan ve teratojenitesinden bahsedilen bazı ilaçlar ve etkileri Tablo: II'de gösterilmektedir<sup>4</sup>.

**Tablo: I**  
**Teratojenik Etkili Tedavi ve İlaçlar**

Etken	Etkisi	Etkilediği Sistemler
Cyclophosphamide	Antimitotik	Embriyotoksik: Kemirici
Folic asit antagonistleri	Antimitotik	Embriyotoksik: Koyun, Köpek
Hydroxyurea	Antimitotik	Embriyotoksik: Koyun
	Antiprotozoer	Köpek
Tetracycline	Antibiotik	Diş ve iskelet: Bütün türler
Griseofulvin	Antifungal	Kafa, beyin, damak, iskelet: Kedi, köpek ve atlar
Parbendazole	Antiparaziter	M.S.S., böbrekler, iskelet, ekstremiteler: Kuzu
Metrifonate	Antiparaziter	Beyin hipoplazisi: Domuz
Corticosteroidler	Steroid hormon	Damak, ekstremiteler, ödem: Çeşitli türler
Androjen	Steroid hormon	Erkekleşme: Bütün türler
Methallibure	Östrus	Ekstremiteler ve kafa defektleri: Domuz
	Sinkronizasyonu	
Phenytoin	Antikonvulzan	Yarı damak: Kediler
Hydroxyzine	Sedatif	Büyümenin gerilemesi: Köpek
		Barsak defektleri: Domuz
Vitamin A	Esansiyel metabolit	Neural tüp, kalp, ekstremiteler

Ot yiyen hayvanlar için toksik bileşimli alkaloidleri içeren bitkiler teratojenik etkilidir. Bu bitkiler Tablo: III'de gösterilmektedir<sup>4</sup>. Bu bitkilerden tabacconun

toksisitesi üzerinde çalışan araştışıcılar<sup>6,7,8</sup> sığır, domuz ve koyunlarda toksik etkili olduğunu açıklamışlardır. Tobaccodan elde edilen anabasin alkaloidinin de piliçler üzerinde toksik etkili olduğunu açıklayan araştışmacılar vardır<sup>9,10</sup>. Bir başka çalışmada Locoweed, Lupine ve Conium'un teratojenik etkisinden bahsedilmektedir<sup>11</sup>.

Virusların bazılarına karşı zona pellucida ve plasenta koruyucu bir bariyer oluştururken bazılarına karşı oluşturamaz. Tablo IV'de embriyo için toksik olan viral enfeksiyonlar gösterilmektedir<sup>4</sup>. Gebe domuzlarda zayıflatılmış domuz kolera virusu aşıları enfeksiyonun zamanına bağlı olarak değişik malformasyonlar oluşturur. İmplantasyonun 10-16. günlerinde embriyo üzerinde toksik etkili iken 20-90. günlerde beyin yarımkürelerinde hipoplaziye neden olur. İnsanlarda Tablo: IV'e ilave olarak kızamık, kabakulak, hepatit, çocuk felci, su çiçeği ve influenza gibi enfeksiyonların sonunda da malformasyonların geliştiği görülmüştür<sup>15</sup>. Bu faktörlere ek olarak veya onlarla birlikte etki eden bir başka etken de yüksek ateştir<sup>12</sup>. Toxoplasmosis, sifiliz ve radyasyonda teratojenik etki oluşturabilmektedir<sup>5</sup>.

**Tablo: II**  
**İnsanlarda Teratojenik Etkili İlaçlar**

İsim	Etkileri
Nikotin ve Cafein	İntrauterin büyüme geriliği
Alkol	Fötal alkol sendromu
Androjen ve progesteronlar	Dişilerde erkeksi gelişme, VACTERAL sendrom
Tetrasiklinler	Dişilerde renk değişimi, uzun kemiklerin gelişmesinin yavaşlaması
Streptomisin, dihidrostreptomisin	Sağırlık
Antikoagulanlar (heparin hariç)	Zeka geriliği, göz atrofisi, fötüste kanama, burun kıvrığının gelişememesi
Antikonvulzanlar	Zeka geriliği, gelişmenin gecikmesi, yarık damak-dudak
Antineoplastikler	M.S.S. ve iskelet bozuklukları
Lysergic asit diethylamid	İntrauterin büyüme geriliği
Marijuana	Zeka geriliği
Penicillidine	M.S.S. bozuklukları
Retinoic asit, Vitamin A	Baş ve yüzde Şekil bozukluğu, Timus bezi gelişim bozukluğu
Tiroid ilaçları	Doğuştan guatr ve kretinizm
Lityum karbonat	Kalp ve damar malformasyonu
Diazepam	Yarık damak ve dudak
Asetil salisilik asit	Düşük dozlar zararsız, yüksek dozlar toksik
Corticosteroid	
İnsülin ve hipoglisemik ilaçlar	Hafif teratojenik

Amniotik sıvı mekanik basınçları absorbe ederek embriyoyu dıştan gelen mekanik güçlere karşı korumasına rağmen konjenital anomali oluşma olasılığı vardır. Özellikle kalça çıkıkları, ayak anomalileri<sup>1,5</sup> ve atresia coli<sup>12</sup> vakaları gözlenmiştir.

**3- GENETİK ve ÇEVRE ŞARTLARININ BİRLİKTE ETKİLEDİĞİ ÇOK FAKTÖRLÜ KALITIM:** Malformasyonların bazıları aynı zamanda tek genin

mirası, çevresel teratojenler ve etyolojisi bilinmeyenlerle ortaya çıkabilir. Konjenital malformasyon olan aileler riskli oldukları için genetik danışmaya başvurmalıdırlar. Hayvan yetiştiriciliğinde de konjenital malformasyonlu hayvanlar damızlıktan çıkarılmalıdır<sup>1,3</sup>.

**Tablo: III**  
**Yaygın Teratojenik Bitkiler**

Bitki	Genel İsim (İng.)	Etkilediği Sistem	Türler
Astragalus lentiginosus	Locoweed, poison vetch	Ekstremiteler	Sığır
Conium maculatum	Poison hemlock	Ekstremiteler	Sığır
Datura stramonium	Jimson weed	Ekstremiteler	Domuz
Lathyrus species	Pea	Ekstremiteler	Ot yiyen hayvanlar
Leucaena leucocephala	Mimosine	Birçok sistem	Domuz
Lupinus sericeus	Lupine	Ekstremiteler, Crooked-calf send.	Sığır
Nicotiana species	Tobacco	Ekstremiteler	Domuz
Oxytropus species	Locoweed	Ekstremiteler	Sığır
Prunus serotina	Wild black cherry	Ekstremiteler	Domuz
Salsola tuberculata		Uzamsı gebelik	Koyun
Sophora sericea	Silky sophora	Ekstremiteler, Crooked-calf send.	Sığır
Thermopsis montana	False lupine, yellow bean	Ekstremiteler, Crooked-calf send.	Sığır
Veratrum californicum	False hellbore	Craniofacial	Koyun, Keçiler
Vicia faba	Common vetch	Ekstremiteler, Crooked-calf send.	Sığır

**Tablo: IV**  
**Yaygın Teratojenik Viruslar**

İsim	Etkilediği Türler	Etkileri
Sığır rhinotracheitis	Sığır	Embriyotoksik
Wesselsbron hastalığı virusu	Sığır, koyun	Embriyotoksik, ekstremiter defektleri
Mavi dil virusu	Sığır, koyun	Beyin, medulla spinalis ekstremiter defektleri
Akabene virusu	Sığır, koyun, keçi	Beyin, ekstremiter defektleri
Bovine viral diarrhea	Sığır, koyun, keçi, domuz	Beyin, göz, iskelet defektleri
Japon B encephalit	Domuz	Embriyotoksik
Domuz kolera virusu	Domuz	Embriyotoksik, ödem, beyin defektleri
At rhinopneumonitisi	At	Embriyotoksik
At encephalitisi	At	Ekstremiter defektleri
Herpes virusu 2	Köpek	Göz, beyin defektleri
Kedi panleukopenia	Kedi, dağ gelinciği	Beyin defektleri
Kızamıkçık	Maymun, tavşan, insan	Kalp, göz, beyin, iskelet defektleri
Sitomegalovirus	İnsan	Mikrocefali, göz ve beyin defektleri, hepatosplenomegali
Herpes simpleks virusu	İnsan	Mikrocefali, hepatosplenomegali, beyin defektleri

## KAYNAKLAR

1. ŞEFTALİOĞLU, A.: Genel insan embriyolojisi, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 147-159 (1991).
2. ŞAYLI, B.S.: Temel Medikal Genetik, A.Ü. Tıp Fak. Yayını, A.Ü. Basımevi, Ankara, 278 (1976).
3. ARPACIK, R.: Genetik Ders Notları, Bursa Üniv. Basımevi, Bursa, 56 (1980).
4. NODEN, M.D., LAHUNTA, A.: The Embryology of Domestic Animals, Developmental Mechanisms of Malformations, Williams and Wilkins 81-91 (1985).
5. KAHVECİ, Z., SIRMALI, Ş.: Konjenital malformasyonlar, Bursa Devlet Hastanesi Tıp Bülteni 7(1-2) (69-81) (1991).
6. KEELER, R.F.: Congenital defekts in calves from maternal ingestion of nicotiana glauca of high anabasine content. Clinic. Toxic. 15: 417-426 (1979).
7. KEELER, R.F., BALLS, L.D., PANTER, K.: Teratogenic effects of nicotiana glauca and concentration of anabasine, the suspect teratogen in plant parts. Cornell Vet. 71: 47-53 (1981).
8. KEELER, R.F., SHUPE, J.L., CROWE, M.W.: Nicotiana glauca-induced congenital deformities in calves: Clinical and Pathological aspects. Am. J. Vet. Res. 42: 1231-1234 (1981).
9. LANDAVER, W.: Nicotina induced malformations in chicken embryos and their bearing on the phenocopy problem. J. Experimental Zool. 143: 107-122 (1960).
10. UPSHALL, D.G.: Correlation of chick embriyo teratogenicity with nicotinic activity of a series of tetrahydropyrimidines. Teratology, 5: 287-293 (1972).
11. KEELER, F.R.: Livestock models of human birth defects, reviewed in relation to poisonous plant. J. Anim. Sci. 66(9): 2414-2427 (1988).
12. LEIPOLD, S.W., DENNIS, S.M.: Cause, nature, effect and diagnosis of bovine congenital defects. W.B. Saunders Company, 63-73 (1986).