

İlaçların Teratojenik Etkisi

Az sayıda bazı ilaçlar ve diğer bazı kimyasal maddeler gebe kadınlar tarafından alındıklarında plasentadan fetal dolaşıma geçerek fütusta deformasyonlara neden olurlar. Bu duruma teratojenenezis adı verilir. Teratojenenezis oluşturan ilaç ve diğer etkenlere de teratojen denilir. Bazı maddeler ön-teratojen sayılırlar; bunların kendileri değil, fakat vücutta oluşan metabolitlerinden biri veya birkaçı teratojenik etki yaparlar. Teratojen metabolit genellikle anne vücudunda oluşur ve plasentayı geçer; ancak bazen fütustaki enzimler tarafından oluşturulması da mümkündür.

Plasenta ilaçların pasif difüzyonla geçmesine çok elverişli olan bir yapıdır; gerçekte bir engel sayılmaz. Sanıldığından çok sayıdaki ilaç veya metaboliti plasentadan fütusa geçer, fakat teratojenik etki göstermez.

İlaçlardan ve diğer kimyasal maddelerden başka, X-ışınları, mikro dalgalar, atomik patlama sonucu oluşan ışınlar ve travma gibi fiziksel etkenlerin ve kızamıkçık virüsü ile liposakkarid salgılayan bazı bakteriler gibi infeksiyon etkenlerinin de teratojenik etkisi vardır.

Teratojenik etkenlerin fütusun gelişmesini bozması aşağıdaki üç temel mekanizma ile olabilir. Bunlardan ilk ikisinde ilacın hücre DNA'sı ile direkt bir etkileşimi söz konusu değildir:

I) Teratojen madde, hücrelerin çekirdeğini etikelemeksizin ya hücrelerin ölümüne ve böylece belirli bir farklılaşma basamağındaki hücre sayısının azalmasına neden olur, ya da hücre sayısına dokunmadan hücrelerin farklılaşmasını önler.

II) Fütusun gelişmesinin ve doku farklılaşmasının bozulması, etkenin anne organizmasında oluşturduğu primer bir etkiye bağlı olabilir. Annede kardiyovasküler sistemin bozulmasına bağlı olarak plasentaya ve fütusa dolaşım ile oksijen ve besin maddelerinin gelmesinin bozulması, fütusta teratojenik nitelikte bozukluğa neden olabilir. Aynı durum plasenta ve uterusun vaskülarizasyonu ve damar tonusundaki lokal bir bozukluk sonucunda da meydana gelebilir.

III) Mutajenik ve karsinojenik nitelikteki maddeler fütus hücrelerinde somatik mutasyon yaparak onların ölümüne veya sayılarının azalmasına neden olabilirler, ya da hücre sayısına

Dr. Şule OKTAY - Prof. Dr. S. Oğuz KAYAALP
Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı

dokunmadan onların farklılaşma yeteneğini bozabilirler. Ancak karsinojenik maddelerin az bir kısmı (alkilleyici ilaçlar, metotreksat ve diğer antimetabolitler, nitrozamidler ve dietilstilbesterol gibi) teratojenik etki gösterirler. Ayrıca mutajenik nitelikte olan teratojenlerin fütusun üreme hücrelerini bozması düşük bir olasılıktır; bu nedenle kimyasal maddelerin yaptıkları şekil bozukluklarının gelecek kuşaklara geçmesi olağan-dışıdır.

Bebeğin deformasyonlu doğması, ilacın embriyo ve fütus üzerindeki toksik etkisinin sadece bir kademesini oluşturur. Bazen ilaç, türüne ve dozuna bağlı olarak, zigot ve bundan gelişen embriyo üzerinde güçlü toksik etki yapar ve onu yok eder. Ölen zigot veya embriyo rezorpsiyonla ortadan kalkar. Diğer bir alternatif durum, gebeliğin daha ileri döneminde ilacın embriyo veya fütusta canlılıkla bağdaşmayacak derecede bir bozukluk yapısı düşüğe yol açmasıdır. Bazen de teratojenik ilaç, ufak dozda verilmesi halinde olduğu gibi, fütusun ömrünün kısalmasına neden olur. Bunun sonucunda bebek miyadında veya miyadına yakın ölü olarak doğar.



Canlı doğan deformasyonlu bebeklerin yaşama süresi genellikle kısıtlıdır; bunlarda perinatal ölüm oranı oldukça yüksektir. Teratojenik etkisi zayıf olan veya yaşamsal önemi bulunmayan bir yapıyı ilgilendiren ve bu bakımdan nispeten selim olan bir ilaç, deformasyonlu doğan bireyin uzun süre yaşamasına olanak verebilir. Böyle bir ilaç, fetal toksisitesi çok fazla olan ilaçlara göre daha önemli bir sosyal sorun yaratır. Fötotoksik ilaç, teratojenik etki yapmayacak kadar ufak dozda verilmişse, anne gerçekte teratojen olarak bilinen bir ilacı almış olmasına rağmen, yeni doğan normal olabilir.

Embriyonun gelişme dönemlerine göre teratojene duyarlılığın gelişmesi: İnsan embriyosu gebeliğin ilk üç ayı zarfında ilaç ve diğer teratojenik etkenlere fazla duyarlıdır. Bu dönemin ötesinde gerek kimyasal etkenler, gerekse diğer etkenler, önemli bir deformasyon yapmaksızın, sadece embriyonun intrauterin genel gelişmesinde gerilik, mental retardasyon, bir organın gelişmesinde gerilik veya fonksiyon bozuklukları oluşturabilirler.

Preimplantasyon ve organojenez dönemleri gebeliğin ilk

B^{azı}

ilaçlar ve bazı kimyasal maddeler gebe kadınlar tarafından alındıklarında plasentadan fetal dolaşıma geçerek fötusta deformasyonlara neden olurlar. Bu duruma teratojenetis denilir. İnsan embriyosu genellikle gebeliğin ilk üç ayında ilaç ve diğer teratojenik etkenlere fazla duyarlıdır. Ancak organların genel büyümesindeki bozukluklarla ilgili bazı malformasyonlar gebeliğin son ayına kadar da oluşabilir. Bu nedenlerle gebe kadınlarda ilaç kullanımında çok dikkatli olunmalıdır. Bu yazıda insanda teratojenik etkisi olduğu saptanmış ilaçlar hakkında da kısa bilgiler verilmiştir.

trimestirini olutururlar. Fötusun teratojenlere duyarlılığının en fazla olduğu bu dönemde belirli organların ve yapıların oluşumu en aktif durumdadır. Teratojenik ilacın vücuda girdiği günde, oluşumu en aktif durumda olan organ veya yapının deformasyona uğrama şansı genellikle fazladır. Başka bir deyişle, her bir deformasyon türü için (örn. fokomeli, anorektal atrezi veya stenoz, kalp ve damar sisteminde, karın organlarında defektler, yarık dudak, yarık damak, spina bifida, siklopi, anensefali, v.b.) kısa süren bir kritik periyod söz konusudur. Fakat mikrognati, mikroftalmi ve hidrosefali gibi organojenezde değil de, organların genel büyümesindeki bozukluklarla ilgili bazı malformasyonlar için bitiş zamanı yoktur. Gebeliğin son ayına kadar bu tip malformasyonların oluşması beklenebilir.

Teratojen etkiyi değiştiren faktörler: Yukarıda açıklanan kritik periyoddan başka, teratojenik etki üzerinde rol oynayan faktörler şunlardır:

I) Hayvan türü.

II) Genetik faktörler.

III) Diyet.

IV) Hormonal durum.

V) Gebe ile ilgili diğer durumlar: Diyabetik gebelerden doğan bebeklerde malformasyon oranı normalden 5-10 kez daha fazla olmaktadır. Gebenin doğum yaptığı yaşın yüksek olması da malformasyonlu doğum oranını artırmaktadır. Gebede hipertansiyon veya hipotansiyon bulunması, plasentadan fetal dolaşıma ilaç geçişini etkileyerek malformasyonlu doğum oranını artırabilir.

VI) İlacın dozu, alınma sıklığı ve süresi.

VII) Çevresel faktörler.

İnsanlarda teratojenik etkinin önlenmesi: Yeni ilaçların gebelerde kullanılmasından mümkün olduğu kadar çekinmek gerekir. Yeni ilaçları ve teratojenik etkisi olması muhtemel görülen ilaçları, sadece gebelerde değil, doğurganlık çağındaki olan ve durumu itibarıyla gebe kalma olanağı bulunan bütün kadınlarda kullanırken, hekimin daima dikkatli olması gerekir.

Yeni ilaçların insandaki teratojenik potansiyelini, deney hayvanlarında yapılan preklinik testlerle kesin olarak öngörmek mümkün olmadığına göre, bu ilaçların piyasaya çıktıktan sonra hekimler ve ilgili sağlık makamları tarafından birkaç yıl sıkı bir gözetim altında tutulmaları gerekir. Ayrıca malformasyonlu doğumlarla ilgili olarak devamlı epidemiyolojik çalışmaların yapılması da gereklidir. Antibiyotikler, analjezikler ve antiemetikler gibi gebeler tarafından sıklıkla kullanılacak nitelikteki yeni ilaçlar için bu tavsiyeler daha da önem kazanır.

İnsanlarda teratojenik etkisi olan ilaçlar: Halen kullandığımız ilaçların çoğunun gerek deney hayvanlarında, gerekse kadınlarda teratojenik etkisi yoktur. İnsanlarda teratojenik etkisi olduğu kontrollü incelemelerde saptanmış olan az sayıdaki ilaç veya ilaç grupları aşağıda belirtilmiştir.

Antineoplastik ilaçlar teratojeniz riski en yüksek olan ilaç grubunu oluştururlar. Özellikle alkilleyici ilaçların ve antifolik ilaçların (metotreksat gibi) teratojenik etkisi belirgindir.

Feniotin, karbamazepin ve diğer bazı antiepileptik ilaçların (fenobarbital hariç) teratojen etkinliklerinin bulunduğu genellikle kabul edilir. Görülen malformasyonlar sinir sistemi, damak ve kalp ile ilgilidir. Ayrıca tırnaklarda hipoplazi, fasiyal dismorfia ve mikrocefali bildirilmiştir. Ancak epilepsi nöbetinin kendisi de fütusta malformasyon oluşumunu artırabildiğinden teratojeniz riskine rağmen gebelik sırasında antiepileptik tedavinin kesilmesi tavsiye edilmez.

Psikotrop ilaçlar arasında teratojenik etkinliği inandırıcı bir şekilde kanıtlanmış olan **lityumdur**. Özellikle sağ kalp bozukluğu yapar.

Gebeliğin ilk 4 ayı sırasında **projestinlerin** (porjesteron

benzeri ilaçlar) uygulandığı gebelerde fütüste kalp ve ekstremitelerde malformasyonlar oluştuğu bildirilmiştir. Aynı durum estrogen ve projestin içeren **oral kontraseptif** hapları alan gebelerde de görülmüştür. **Dietilstilbestrol, testosteron ve antagonistleri, estrogenik etkinliği olan ilaçlar ve danazol** (modifiye bir androjen) kullanan gebelerde, fütusta genitoüriner sistemle ilgili çeşitli malformasyonlar oluştuğu saptanmıştır.

Tioüre türevi anti-tiroid ilaçlar ve iyod alan gebelerde fütusta guvatr oluşur; fakat bu genellikle reversibldir. Gebeye **radioaktif iyod** uygulanması, tiroid bezinin oluşmasını ve gelişmesini ileri derecede bozabilir. Hipertiroidizm prematüre doğuma neden olduğundan, gebelik sırasında antitiroid ilaçla tedaviyi kesmenin de riski vardır. Bu nedenle gebelik sırasında hipertiroidizm tedavisi gerektiğinde plasentayı kolayca geçemeyen metimazol tercih edilir.

Varfarin ve diğer kumarin türevi antikoagülan kullanan gebelerin az bir kısmında fütusta yarık damak ve dudak, nazal hipoplazi, kemik bozukluğu, büyüme geriliği, mental retardasyon, körlük ve hidrosefali oluştuğu (varfarin sendromu) gözlemlenmiştir.

Penisilaminin yarık damak ve çeşitli iskelet bozukluklarına neden olduğu saptanmıştır.

Antimikrobik ilaçların çoğu gebeliğin ilk trimestirinde verildiklerinde fütusa dokunmazlar. Bu dönemde ve daha sonraki aylarda gebeler tarafından alınmaması önerilen ilaçlar arasında şunlar bulunur: Streptomisin ve diğer aminoglikozidler, tetrasiklinler, kinin, Folik asid antagonisti bir ilaç olan **pirimetamini** gebelerde toksoplazmozis tedavisi için kullanmak gerektiğinde, potansiyel teratojenik etkisini önlemek amacıyla folinik asid ile birlikte uygulanması önerilir. Anthelmintik ilaçlardan **mebendazol** da gebelerde kontrindikedir.

İlaçlardan başka, **alkol** ve **sigara** gibi yaygın olarak kullanılan kimyasal etkenlerin gebelik sırasında devamlı kullanılmaları da fütusa zarar verir.

Sadece ilaçların değil, **çevresel kirlenme faktörlerinin** (kurşun ve civa bileşikleri gibi), **insektisid** ve **herbisidlerin** de deney hayvanlarında teratojenik etkileri vardır. Aslında aşırı dozda, kritik periyodda ve uygun türde verilmesi halinde, vitaminler ve hormonlar dahil deney hayvanlarında teratojenik etki yapmayacak kimyasal bir madde veya ilaç bulmak zordur.

Sonuç olarak gebelerde, hatta doğurganlık çağındaki tüm kadınlarda ilaç kullanırken çok dikkatli olunmalı, ilacın yarar/zarar oranı diğer kişilerde olduğundan farklı değerlendirilmelidir; çünkü ilacın zararı bir kişide değil, iki kişide birden meydana gelebilecek ve fütustaki etki kalıcı olabilecektir.

KAYNAKLAR:

- 1) Gray, RH. *Proggestins in therapy. Proggestogens in Therapy'de*. Ed. G. Benagiano ve diğ. New York: Raven Press, 1983: 109-125.
- 2) Kayaalp SO. *İlaçların teratojenik etkisi. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji'de*. Ankara: Nüve Matbaası, 1984: 315-328.
- 3) Leonard, BE. *Effect of psychotropic drugs administered to pregnant rats on the behaviour of the offspring. Neuropharmacol* 1981; 20: 1237-1242.
- 4) Mc Credie, J, Krickler A, Elliott J, Forrest J. *Congenital limb defects and the pill. Lancet* 1983; 1: 623.
- 5) Miller RK. *Drugs during pregnancy: A therapeutic dilemma. Rational Drug Therapy* 1981; 15(7): 1-7
- 6) Paulson GW, Paulson RB. *Teratogenic effects of anticonvulsants. Arch Neurol*. 1981; 38: 140-143.
- 7) Pearn JH. *Teratogens and the male. An analysis with special reference to herbicide exposure. Med J Australia* 1983; 2: 16-20