



HAMİLELİK VE LAKTASYON DÖNEMİNDE RETİNOİK ASİT KULLANIMI

USE OF RETINOIC ACID DURING PREGNANCY AND LACTATION

Gökçe DURMUŞ^{1,2} , Seda TEKNECİ^{1,3*}

¹Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 06110, Ankara, Türkiye

²Kastamonu Üniversitesi, İnebolu Meslek Yüksekokulu, Eczane Hizmetleri Programı, 37500, Kastamonu, Türkiye

³Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 06560, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Retinoik asit ve türevleri başta akne vulgaris olmak üzere çeşitli cilt hastalıklarında sıklıkla kullanılan etken maddelerdir. Teratojenik etkileri olduğu bilinen bu etken maddelerin gebelik ve laktasyon dönemlerinde kullanımına sıklıkla rastlanmaktadır. Özellikle gebelik öncesi ve gebeliğin organogenez de dahil olmak üzere, bebeğin sağlıklı gelişimi için en riskli olduğu dönemde kullanımıyla karşılaşmak mümkündür. Tüm bu veriler retinoik asitin teratojenik etkileri hakkında yeterince bilgi sahibi olunmadığını göstermektedir. Bu derlemede teratojenite hakkında bilgi verilmiş, retinoik asit türevleri ve bunların teratojenik etkilerinden bahsedilmiştir. Ayrıca gebelik ve laktasyon döneminde topikal ve sistemik retinoik asit kullanımıyla ilgili literatürler incelenmiş ve yapılan araştırmaların sonuçlarına değinilmiştir.

Sonuç ve Tartışma: Retinoik asit ve türevlerinin teratojenik etkilerinin bilinmesi oldukça önemlidir. Bu bileşiklerin gebelik ve laktasyon döneminde, sistemik ve topikal olarak kullanımına ait veriler yetersizdir. Bu konudaki değerlendirmelerin artması retinoik asit türevlerinin daha güvenli kullanımına olanak sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Hamilelik, laktasyon, retinoik asit, retinoik asit embriyopatisi

ABSTRACT

Objective: Retinoic acid and its derivatives are frequently used in various skin diseases, especially acne vulgaris. The use of these active substances, which are known to have teratogenic effects, is frequently encountered during pregnancy and lactation periods. It is especially possible to encounter their use before pregnancy and during the period when pregnancy is the most risky for the healthy development of the baby, including organogenesis. All these data indicate that not enough is known about the teratogenic effects of retinoic acid. In this review, information about teratogenicity, retinoic acid derivatives and their teratogenic effects are discussed. In addition, the literature on the use of topical and systemic retinoic acid during pregnancy and lactation is reviewed and the results of the studies are discussed.

Result and Discussion: It is very important to know the teratogenic effects of retinoic acid and its derivatives. There is insufficient data on the systemic and topical use of these compounds during

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Seda Tekneci
e-posta / e-mail: sedaipek@ankara.edu.tr, Tel. / Phone: +905466031594

Gönderilme / Submitted : 06.12.2024

Kabul / Accepted : 14.04.2025

Yayınlanma / Published : 19.09.2025

pregnancy and lactation. Increasing evaluations on this subject will allow safer use of retinoic acid derivatives.

Keywords: *Pregnancy, lactation, retinoic acid, retinoic acid embryopathy*

GİRİŞ

Gebelik sırasında ilaç kullanımı sık karşılaşılan bir durumdur [1]. Bu süreçte ilaç kullanımı sadece gebe kadında değil aynı zamanda fetüs üzerinde de endişelere neden olmaktadır [2]. Gebelik döneminde ilaçlara maruziyetin doğum kusurlarına neden olabileceği bilinmektedir. Ancak gebe kadınların bu dönemde hem reçeteli hem de reçetesiz ilaçları, riskleri ve güvenlikleri hakkında fikir sahibi olmadan kullandığı görülmektedir [2]. Mitchel ve arkadaşlarının 30.000 kadın üzerinde yaptıkları çalışmaya göre 1970'lerde doğum öncesi kullanılan farklı türlerdeki ilaçların sayısı ortalama 2.5 iken, 2000'lerde bu oranın 4.2'ye yükseldiği görülmüştür [2]. Ülkemizdeki çalışmalara baktığımızda ilaç kullanımı sebebiyle %9.8 oranında gebelik sonlandırılmıştır [3]. Bu oranlara baktığımızda kullanacağı ilaçlar hakkında gebenin yeteri kadar bilgilendirilmesi önem taşımaktadır [1].

Gebeliklerde yaklaşık %3 oranında konjenital malformasyon riski bulunur ve genellikle genetik kökenli olduğu kabul edilmektedir [3,4]. Teratojenik bir değerlendirme yapılırken bu oran bazal risk olarak kabul edilmektedir [4]. Gebelik, ilaç kullanmadan geçirilmesi gereken bir dönem olarak kabul edilse de özellikle kronik hastalığı olan kadınlar başta olmak üzere, gebelerin bir hastalık teşhisi alması sonucunda ilaç kullanması mecburi hale gelebilmektedir [1]. Bu gibi durumlarda kullanılan ilacın hem anne hem de fetüs açısından yarar/risk değerlendirilmesi yapılarak karara varılmalıdır [5]. İlacın sağlayacağı yarar, zararından fazla ise kullanılması tercih edilebilmektedir [3]. Kaplan ve arkadaşlarının 2015'te yaptığı çalışmada belirttiğine göre gebelerin %90'ından fazlasının en az bir reçeteli veya reçetesiz ilaç kullandığı görülmüştür. Ayrıca bu kullanımların %80'inin organogenez dönemini kapsayacak şekilde ilk trimesterde gerçekleştiği görülmüştür [1]. Bunların yanında tüm gebeliklerin yaklaşık yarısının planlı bir şekilde gerçekleşmediği, bu nedenle de gebeliğin farkedilmediği dönemde ilaçlara maruziyetin de sık olduğu bilinmektedir [1].

1957 yılında sedatif ve antiemetik amaçlarla 50'den fazla ülkede gebeler tarafından kullanılan Talidomid isimli etken madde, bebekler üzerinde meydana getirdiği konjenital malformasyonların farkedilmesiyle beraber 1961 yılından itibaren çeşitli ülkelerde piyasadan çekilmiştir. 10.000'den fazla bebeğin ekstremitelerinde defektleri başta olmak üzere çeşitli konjenital malformasyonlara sahip olması nedeniyle sağlık alanındaki en büyük facialardan biri olarak kabul edilmektedir. Bu facia ile ilaçların piyasaya sürülmeden önce teratojenik değerlendirmelerinin yapılması konusunda büyük bir farkındalık oluşmuştur ve teratojenite testleri geliştirilmeye başlanmıştır [6]. Ancak ilaçlar onaylanmadan önce yapılan klinik çalışmalarda gebeler, etik nedenlerle yer alamamaktadır. Teratojenite çalışmaları hayvan deneyleri ve klinik gözlemlerle sınırlı kalmaktadır, bu da teratojenik riskler konusunda bilgileri azaltmaktadır [7]. Teratojenite hakkındaki riskin olduğundan fazla gözükmesiyle gebe kadın ilacı kullanmaya çekinebilir ve tedavide başarısızlık oluşabilirken, olduğundan az gözükmesiyle de fetüste malformasyon riski artabilir [8]. Teratojenite, gelişimsel toksisitenin bir belirtisidir ve yavruda yapısal bozukluklara yol açmaktadır veya bu bozuklukların sıklığını artırmaktadır. Teratojen ise bu kusurlara yol açan etkenin kendisidir. Teratojenler sıklıkla çevresel ajanlardan oluşmaktadır. Tablo 1'de teratojen ajanlar sınıflandırılmıştır [7].

Tablo 1. Teratojen maddelerin sınıflandırılması [7]

Fiziksel ajanlar	X ışınları vb.
Kimyasal ajanlar	İlaçlar, pestisitler, ağır metaller vb.
Enfeksiyöz ajanlar	Kızamıkçık virüsü, zika virüsü vb.
Annenin hastalık ve durumları	Diyabet, preeklampsi (gebelik zehirlenmesi) vb.

Teratojenlerin etkileri çok çeşitlidir. Teratojen ajanların etkilerini aşağıdaki gibi sıralayabiliriz [7].

- Düşük (abortus)

- Büyüme ve gelişme bozuklukları
- Organlarda morfolojik bozukluklar
- İntrauterin gelişimde gecikme
- Prematüre doğum
- Fetal ölüm
- Zihinsel gelişimde gecikme
- Fizyolojik fonksiyonlarda bozukluk (körlük, sağırılık vb)
- Kanseri oluşumu
- Erken veya geç olgunlaşma
- Genetik değişim

Teratojenlerin fetüs üzerindeki etkileri; maruz kalınan ilacın türüne, maruziyet miktarına, maruziyet sıklığına, plasentaya ve anne sütüne geçişine, ilacın dağılımına, metabolizmasına, atılımına ve gebeliğin hangi döneminde maruz kalındığına göre değişiklik göstermektedir [7,8]. Maruziyet gebeliğin preimplantasyon döneminde (1-2. haftalar) olduğunda gebelik düşükle sonlanabilir veya bir etki görülmeyebilir. Buna “ya hep ya hiç kuralı” denmektedir. Bundan sonraki dönem ise organogenez dönemi olduğundan en duyarlı dönem olarak kabul edilmektedir. Ardından gelen fetal dönemdeki maruziyetler minör malformasyonlar, büyüme geriliği ve fonksiyon bozukluklarına sebep olabilmektedir [7]. Ayrıca anne sütüne difüzyon aracılığıyla geçebilen ilaçlar da bebek üzerinde teratojen etkiler yaratabilir [8].

Retinoik Asit ve Türevleri

A vitamini (retinol) yağda çözünen vitaminlerden biridir. İzotretinoin (13-cis-retinoik asit) ve tretinoin (all-trans-retinoik asit) A vitamininin doğal türevleridir [9]. Retinoidlerin gelişim, epitel ve iskelet yapılarının normal büyümesi, görme, bağışıklık, üreme ve dış doku sistemleri gibi birçok biyolojik sistemi kontrol ettiği ve bu sistemlerin devamlılığını sürdürdüğü bilinmektedir [10]. Beyin, yüz, kalp, timüs ve omuriliğin gelişimiyle de ilişkili olduğu kanıtlanmıştır [4,9]. Retinolün all-trans formu en bol olanıdır. Vücutta metabolize olmasıyla birlikte 9-cis ve 11-cis dahil aktif retinoid izomerleri üretilmektedir. CYP monooksijenazlar, alkol dehidrogenazlar ve aldehit dehidrogenazlar olmak üzere bir dizi enzim retinolü retinoik asite dönüştürebilir [11].

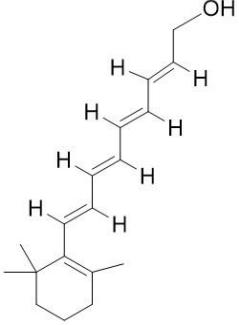
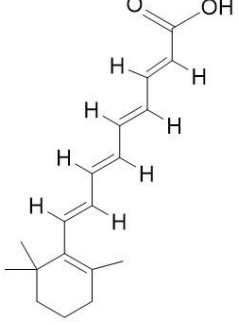
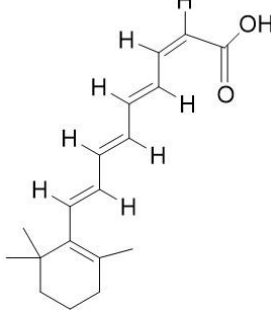
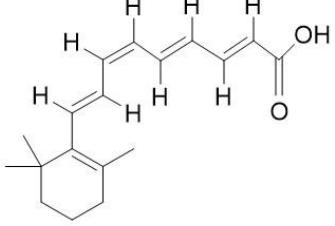
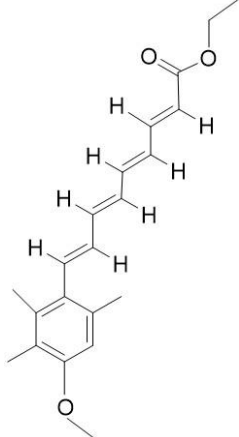
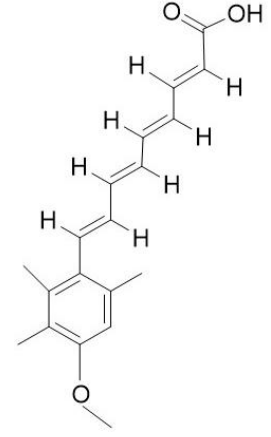
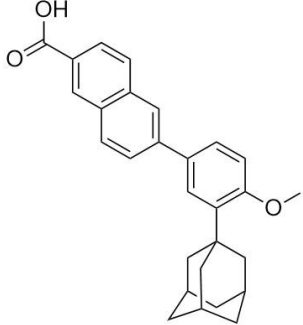
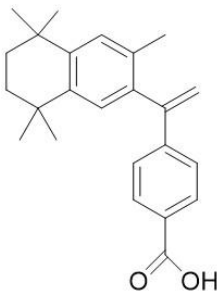
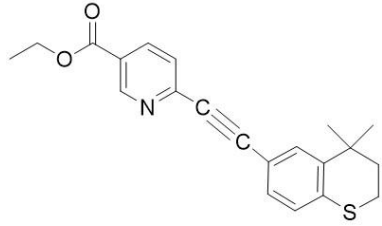
Retinoidler epidermisteki hücrelerin çoğalmasını artırır, ciltteki keratin tabakasını gevşeterek pullanma sürecini kolaylaştırır. İzotretinoin yağ bezlerinin atrofisine yol açmaktadır. Bu özellikleriyle akne tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Retinoik asitin türevlerinden asitretin ve etretinat sedef hastalığının tedavisinde tercih edilen etken maddelerdir. Etretinat yoğun teratojenik etkileri nedeniyle piyasadan çekilmiştir. Asitretinin metabolitlerinden birinin etretinat olduğu bilinmektedir. Sentetik retinoidler arasında yer alan adapalen şiddetli akne vulgaris, çoğunlukla topikal preparatları bulunan tazarotin de sedef hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır [9]. İzotretinoin başta olmak üzere retinoidlerin plasentadan kolaylıkla geçebildiği bilinmektedir [4,12]. Topikal preparatlar için düşünüldüğünde bütünlüğü bozuk olan veya ağır inflamasyonlu bir deride sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarının da artacağı bilinmektedir. Aynı zamanda dezenfektanlarla beraber kullanılması ve uygulama bölgesinin geniş olması da deriden daha fazla ilaç geçmesine sebep olmaktadır [4]. Tablo 2’de retinoik asit türevlerinin bileşik yapıları verilmiştir.

Retinoik Asitin Kullanıldığı Endikasyonlar

İzotretinoin genç yaş grubunda akne vulgaris başta olmak üzere, güneşe bağlı deri hasarında, sedef hastalığında ve hiperpigmentasyon gibi dermatolojik rahatsızlıklarda sıklıkla tercih edilen sentetik bir retinoid türevidir [13-15]. Aynı zamanda kozmesötiklerde de sıklıkla yer aldığından dolayı, doğurganlık çağındaki kadınlar bu kozmesötiklerin kullanımında birinci adaylar içerisinde yer almaktadır [14]. Kullanıcılara bakıldığında %90’ından fazlasının 13-45 yaş arası ve bunların yarısı da kadınlardan oluşmaktadır [4]. 1980’li yıllardan itibaren kistik ve inatçı akne tedavisinde topikal ve sistemik preparatlarda yer almaktadır [4,9]. İlk topikal retinoid olan tretinoinin ardından yeni ajanlar ve formülasyonların üretilmesiyle lokal yan etkiler azaltılmaya çalışılmıştır. Çeşitli farmakokinetik

çalışmalarla topikal retinoid türevlerinin sistemik emilimlerinin ihmal edilebilir seviyelerde olduğu gösterilmiştir. Ancak bu bilgiler sınırlıdır [15]. Sistemik Alitretinoin kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyen kronik şiddetli el egzamasının tedavisinde kullanılmaktadır [9].

Tablo 2. Retinoik asit türevlerinin bileşik yapıları

		
Retinol	Tretinoin (all-trans-retinoic acid)	İzotretinoin (13-cis-retinoic acid)
		
Alitretinoin (9-cis-retinoic acid)	Etreinat	Asitretin
		
Adapalen	Bexaroten	Tazaroten

Etki Mekanizması

Retinoidler hücrelerin üremesini stimüle ederek ve yağ bezlerinde atrofi yaparak etkilerini göstermektedir [4]. Sistemik izotretinoinlerin etkileri aşağıdaki gibi sıralanabilmektedir [13].

- Yağ bezlerinin folikül epitelinde soyulmayı baskılar.
- Hiperkeratinizasyonu azaltır.

- Yağ bezlerinde lipit sentezini ve sebum üretimini inhibe eder.
- Yağ bezlerinin büyüklüğünü azaltır.
- Sebosit adı verilen sebum salgılayan hücrelerde hücre ölümüne yol açar.
- Akne sebebi mikroorganizmaların kolonizasyonunu azaltır.
- Çeşitli inflamatuvar yolakları inhibe ederek antiinflamatuvar etki gösterir.
- Androjen sentezini inhibe eder.
- Skar oluşumunu azaltır.

Retinoik Asit Embriyopatisi

Birçok klinik vaka raporunda retinoidlere prenatal maruziyet sonucu bebeklerde kraniyofasiyal malformasyonlar tespit edilmiş ve düşük riskinin arttığı görülmüştür [10,16]. 1980’li yıllardan beri oral retinoidlerin toksisitesi net bir şekilde bilinmektedir. Gebelik döneminde kullanılmaları sonucunda meydana gelen gelişim defektleri Tablo 3’te özetlenmiştir [4,14]. Bu etkileriyle talidomitten sonra en tehlikeli teratojenlerden biri olduğu kabul edilmektedir [9,14]. FDA gebelik risk kategorilerine göre X grubunda yer almakta ve kesin kontrendikasyon taşımaktadır [4]. Retinoid kullanımı sırasında gebelik önleyici yöntemlerin kullanılması da bu nedenle önem arz etmektedir [14].

Karakteristik retinoik asit embriyopatisinde; kulak anomalileri (işitme kanalı agenezisi veya stenoza), yüz ve palatin defektleri, mikrogna, kardiyovasküler (konotrunkal) defektler ve timusun ve merkezi sinir sisteminin gelişimsel defektleri (göz ve iç kulağın nörolojik hasarından hidrosefaliye kadar) sayılabilir. Ayrıca retinoik asite maruz kalmış ve şuanda 5-10 yaşlarında olan çocuklarda yapılan incelemelerde zihinsel gerilik ve özellikle görsel-mekansal yönelim ve davranışta zayıflıklar gözlenmiştir [16]. Nadir de olsa birkaç çalışmada altıncı sinir felci (göz kasının kontrolünü etkileyen bir sinir sorunu), ateşli olmayan nöbetler, stereotipik (işlevsel olmayan, tekrarlayıcı) hareketler, asimetrik ağlayan yüz ve bilateral inmeme testi, doğum sonrası geçici yüz asimetrisi görülen bebekler tespit edilmiştir [17,18].

Retinoidler yağda çözünen vitaminler olduğundan yağ dokuda ve karaciğerde yüksek oranlarda depolanmaktadır. Vücutta kalma süreleri uzamakta ve toksik seviyelere çıkması kolaylaşabilmektedir [4,10]. Dolayısıyla anne retinoid almayı bıraksa bile embriyo depolanmış retinoidden yararlanmaya devam edebilmektedir [10].

Tablo 3. Retinoik asite bağlı doğum kusurları [9,10]

Retinoik asite bağlı doğum kusurları
Spontan düşük
Kulak anomalileri (mikrotia, işitme kanalı stenoza vb.)
Yüz ve damak defektleri
Mikrogna (alt çenenin yetersiz gelişmesi)
Kardiyovasküler defektler
Timüs gelişim eksikliği
Merkezi sinir sistemi defektleri (hidrosefali, mikrosefali, iç kulak ve gözün nörolojik hasarları vb.)
Zihinsel yetersizlikler
Spina bifida
Uzuv defektleri

Retinoidlere maruz kalan gebelerde kaba malformasyonlar için maksimum duyarlılığın 2-5. haftalardaki maruziyet olduğu bildirilmiştir. Ancak gebelik öncesi dönemin, geri kalan organogenez döneminin ve fetal dönemin tamamının risk altında olduğu unutulmamalıdır [10]. Özellikle kulak malformasyonları retinoik asit embriyopatisinde sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Dış kulak kanalı gebeliğin 4. haftasında oluşmaya başlar ve gebeliğin 12. haftasında tamamlanır. 5. haftada ise beyin besleyici arterleri oluşmaya başlar ve gebeliğin 4-5. haftalarındaki maruziyet bu bölgede de malformasyonlara sebep olabilmektedir [12]. Retinoik aside maternal maruziyet fetüs üzerinde bazı nörodavranışsal etkiler de oluşturmaktadır. Davranışsal anomalilerin, ilacın gen ekspresyonunu

değiştirme ve hayvan deneylerinde kanıtlandığı üzere nöral ve glial hücre proliferasyonunu, sinaptogenezi ve apoptozu inhibe etme yeteneğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Ancak insanlar üzerindeki mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır [10].

İlk üç aylık dönemde (1. trimester) sistemik olarak kullanılmasıyla doğum kusurları riskinde 10 kat artış görülmektedir, bu nedenle en kritik dönem olduğunu söylemek mümkündür [9,10]. Bu defektler göz önüne alınarak ilaçların kullanımı hakkındaki bilgiler prospektüslerde yer almaktadır. Sistemik izotretinoin kullanımının gebelikten en az 1 ay önce, asitretin ve etretinat gibi sedef hastalığında kullanılan etken maddelerin ise gebelikten en az 2 yıl önce kesilmesi uygun görülmektedir [4]. Bu ilaçları kullanan kadınların, belirtilen süreler içerisinde en az iki farklı kontrasepsiyon yöntemi ile korunmaları önerilmektedir [4,13]. Aynı zamanda ilacı kullanmaya başlayacak hastaya riskler ve bunlardan korunma yöntemleri hakkında bilgi verilerek hasta onam formu imzalatılır, ardından hasta eczaneden bu hasta onam formunu göstererek ilacını alır ve tedavisine başlayabilir [4]. Bu uygulama sistemik kullanımda mevcut olup, topikal kullanım için sadece sözlü uyarı şeklinde bilgilendirme yapılmaktadır [4]. 1980'lerin sonunda birçok ülkedeki multivitamin preparatları üreticileri, 25.000 IU ve üzerinde A vitamini içeren preparatların Teratoloji Derneği tarafından riskli görülmesiyle günlük dozu 6.000 IU'ye düşürmüştür [9].

Geçmiş yıllarda oral retinoik asit kullanımını kısıtlamak ve istenmeyen gebelik oluşmasını önlemek için çeşitli gebelik önleme programları (iPLEDGE gibi) geliştirilmiştir [15]. iPLEDGE, 2006 yılında kurulmuş ve sağlık hizmeti sağlayıcıları, hastalar, eczacılar ve doktorların zorunlu kaydını içeren bir sistemdir. Bu sistem ile doğurgan kadınlarda sistemik izotretinoin tedavisine başlamadan önce, tedavinin her ayı ve tedavi tamamlandıktan 1 ay sonrasına kadar gebelik testleri uygulanmakta ve etkili bir doğum kontrol yöntemi önerisi yapılmaktadır. Böylece tedavi sürecinde istenmeyen bir gebelik oluşumunu önlemek amaçlanmaktadır. Shirazi ve arkadaşları vaka raporunda, tedavi kesildikten 4 hafta sonra meydana gelen gebelikte, embriyopati gözlenmesi nedeniyle sistemin doğum kontrol süresinin revize edilmesi gerektiği yorumunu yapmıştır [19]. Zomerdijk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada izotretinoine maruz kalan kadınların çoğunluğunun ilk izotretinoin reçetesi sırasında zaten hamile oldukları görülmüştür. Bu da tedaviye başlamadan önce gebelik testi uygulamalarının eksikliğini göstermektedir. Uygun bir gebelik testi yapılmasıyla bu maruziyet önlenabilir. Ayrıca tedaviye başlayan kadınların yalnızca %59'unun eş zamanlı hormonal yöntemleri kullandığı görülmüştür, bu da kontraseptif yöntemler hakkındaki bilgi eksikliğini göstermektedir. Aynı zamanda bu çalışmada izotretinoin için uygulanan gebelik önleme programlarının (Pregnancy Prevention Program - PPP) başarısı sınırlı görülmüş ve geliştirilmesi gerektiği belirtilmiştir [20]. Kim ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada 2010-2016 yılları arasında Kore'deki Anne Güvenliği Danışmanlık Merkezi'nde kayıtlı, izotretinoine maruz kalan hamile kadınlar değerlendirilmiştir. Avrupa Birliği ve Amerika tarafından uygulanan gebelik önleme programlarının Kore'deki eksikliği nedeniyle gebelik sırasında izotretinoine maruziyet oranları oldukça yüksek görülmüş ve sonuç olarak Kore'de gebelik önleyici program kurulması gerektiği yorumu yapılmıştır [21].

FDA risk kategorisinde retinoik asitin teratojenitesi hakkında uygulama yolu belirtilmemesi topikal uygulamalarda da risk beklentisi oluşturmaktadır [9]. Bu ayrımın olmamasından dolayı ve sağlık uzmanları teratojenite riskini göz ardı etmek istemediğinden, ilaçların prospektüsünde topikal izotretinoin kullanımının kontrendike olduğu belirtilmektedir [13,9]. Retinoid embriyotoksitesinin zaman içerisinde maruz kalınan toplam miktarına bağlı olduğu görülmüştür. Sıçanlar üzerinde yapılan bir denemede tretinoinin teratojenitesi maruz kalma süresiyle ilişkilendirilmiştir [11].

Gebelikte randomize kontrollü klinik çalışmalar etik nedenlerden dolayı yapılamamaktadır. Bu nedenle yaptığımız araştırmalarda epidemiyolojik çalışmalardan yararlanmış bulunmaktayız.

Gebelikte Sistemik Retinoik Asit Kullanımı

Çeşitli ülkelerde doğum öncesi izotretinoin kullanımıyla bağlantılı doğum kusuru bulunan çocuklar rapor edilmiştir. Raporlar sonucunda ABD'ndeki Teratoloji Derneği gibi bilimsel kuruluşlar bu risklere dikkat çekmiş ve doğum kontrol programlarının oluşturulmasına yardımcı olmuştur. İzotretinoin kullanımı sırasında oluşan gebeliklerin birçoğu gelişimsel kusur endişesiyle sonlandırılmaktadır [9]. Kanada'da 1984-2002 yılları arasında 13-45 yaşlarında izotretinoin kullanan kadınlar üzerinde yapılan bir araştırmada 8609 kadından 90'ı hamile kalmıştır. Bunlardan 76'sı

hamileliğini sonlandırmış, 3'ü spontan düşük yapmış, 2'si doğum sırasında neonatal ölümle karşılaşmıştır. Kalan dokuz canlı doğan bebeğin ise yalnızca birinde (%11) yüz ve boyun bölgesinde konjenital anomali görülmüştür [22]. Başka bir çalışmada fetüs ve yenidoğanlara ilişkin veriler incelendiğinde 44 gebelikten beşinde malformasyon tespit edilmiştir. İki fetüste sırasıyla hamileliğin beşinci ve yedinci haftalarına kadar izotretinoin kullanılmış ve meydana gelen vermiş agenezisi gebelikleri sonlandırma nedeni olarak gösterilmiştir. Diğer 3 yenidoğanda ise yaşamın ilk günlerinde minör malformasyon tespit edilmiştir [23]. Bir başka çalışmada asitretin kullanan kadınlarda 8 gebelik tespit edilmiş, 2'sinin gebeliği yarıda kesilmiştir. Dördü spontan düşükle sonuçlanmış, ikisi de canlı doğmuştur. Düşük yapılan fetüslerden birinde retinoide bağlı tipik malformasyonlar tespit edilmiştir. Canlı doğan iki bebeğin sağlıklı olduğu ancak birinde yüksek frekanslarda işitme bozukluğu olduğu görülmüştür. Aynı çalışmadaki verilere göre, hamilelik sırasında etretinat tedavisi gören 75 kadından 29'unda canlı doğum, bunların 6'sında tipik retinoid ve 3'ünde spesifik olmayan doğum kusurları gösterilmiştir [24]. Tablo 4'te izotretinoine bağlı teratojenik etkilere yer verilmiştir.

Tablo 4. İzotretinoin teratojenitesinin sınıflandırılması [25]

İzotretinoin teratojenitesi
Dış anormallikler
Kulakta anotia (kulak kepçesinin olmaması), mikropina, dış işitsel kanalın küçük olması veya hiç olmaması
Gözlerde mikroftalmi
Yüz dismografisi
Yarık dudak
İç anormallikler
Merkezi sinir sisteminde serebral malformasyonlar, hidrosefali, mikrosefali, kranyal sinir eksikliği
Kardiyovasküler sistem
Timüs bezi anormallığı
Paratiroid hormonu eksikliği
Yetersiz IQ
Kendiliğinden kürtaaj
Erken doğum

Hollanda'da, uygulanan gebelik önleme programına rağmen gebe kalan kadınların izotretinoine maruziyetini tahmin etmek ve izotretinoine maruziyet sonucunda meydana gelen olumsuz fetal veya neonatal sonuçları analiz etmek amaçlı bir çalışma gerçekleştirilmiştir. Gerçekleştirilen bu çalışma, Avrupa Birliği'nde yapılan 200.000'den fazla gebeliğin bulunduğu ilk nüfus tabanlı araştırma olarak kabul edilmiştir. Araştırma kapsamındaki 51 gebelik (53 fetüs) gebelik önleme programına rağmen izotretinoine maruz kalmıştır. Bu 51 kadının 45'i gebelik süresinde izotretinoine maruz kalmıştır, kalan 6'sı ise izotretinoin kesilmesinden sonraki 30 gün içerisinde hamile kalmıştır. Gebelikte 16. haftaya kadar olan kendiliğinden ve isteğe bağlı düşükler çalışmaya dahil edilmemiştir. Bu nedenle çalışmanın mevcut izotretinoin embriyopatisini olduğundan daha az tahmin ettiği düşünülmektedir. Çalışmanın sonucunda, sistemik izotretinoinin tartışmasız olarak embriyotoksisteye neden olduğu ve istenmeyen fetal ve neonatal olayların riskini artırdığı düşünülmektedir [20].

Schaefer ve arkadaşları Berlin Klinik Teratoloji Enstitüsü'ne 1993-2008 yılları arasında kaydedilen izotretinoine maruz kalan gebelikleri değerlendirmiştir. Kontrendike dönemde sistemik retinoine maruz kalan 108 gebelik tespit edilmiştir. Sonucu bilinen gebeliklerin %76'sı ilaç riskinden korktukları için elektif olarak sonlandırılmıştır. 5 gebelikte kendiliğinden düşükler meydana gelmiştir. 18 canlı doğumdan 1'inde majör (ventriküler septal defekt), 2'sinde minör doğum defekti (prematüre bir bebekte kalıcı foramen ovale, hafif kalça displazisi ve doğum sonrası geçici yüz asimetrisi) görülmüştür. Doğum kontrolü oranlarında ise hastaların %70'inin hiçbir yöntem kullanmadığı, kalan %30'unda ise doğum kontrol yöntemlerinin başarısız olduğu tespit edilmiştir. Aynı zamanda yapılan incelemede, gebelik sonlandırma eğiliminin, en son izotretinoin alımındaki gebelik haftasına göre doğrusal bir artış gösterdiği görülmüştür [16].

Alay ve arkadaşları 2009-2020 yılları arasında teratolojik danışma merkezine başvuran gebe kadınları iki gruba ayırmıştır; gebelik öncesi ve sırasında sistemik izotretinoine maruz kalanlar, gebelik öncesi izotretinoine maruz kalanlar. Kontrol grubu ise herhangi bir teratojene maruz kalmayan gebe kadınlardan seçilmiştir. Doğum defektleri karşılaştırıldığında ise gebelik öncesi ve sırasında izotretinoin maruziyeti ile kontrol grubu arasında istatistiksel farklar gözlenmiştir. Gebelik öncesi maruziyet ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Gruplar canlı doğum açısından değerlendirildiğinde, canlı doğum ile izotretinoin maruziyeti arasında ilişki bulunmuştur. Gebelik öncesi ve sırasında izotretinoin maruziyeti olan gruptaki 42 canlı doğumun 12'sinde, gebelik öncesi izotretinoin maruziyeti olan gruptaki 66 canlı doğumun 4'ünde ve kontrol grubundaki 70 canlı doğumun 1'inde konjenital anomali tespit edilmiştir. Bu aradaki fark karşılaştırıldığında konjenital anomali sıklığı ile izotretinoine maruz kalma süresi arasında doğrusal bir ilişki olduğu gözlenmiştir. Konjenital anomalilerin dağılımlarına bakıldığında ise kontrol grubunda kulak, merkezi sinir sistemi ve genitoüriner sistem anormallikleri görülmemiştir. Bu nedenle bu etkilerin gebelik öncesinde ve sırasındaki maruziyetten kaynaklandığı düşünülmektedir. Ayrıca izotretinoine maruz kalmış bebeklerde daha önce literatürde belirtilmeyen fenotipik özellikler değerlendirilmiştir. Bunlar içerisinde; altıncı sinir felci, ateşli olmayan nöbetler, stereotipik hareketler, asimetrik ağlayan yüz ve bilateral inmemiş testisler listelenmiştir. Ancak bunların genetik varyasyondan veya tesadüfi olarak ortaya çıkabileceği de vurgulanmıştır [18].

Choi ve arkadaşlarının oral izotretinoin kullanımının etkilerini tartıştığı meta-analiz çalışmasında rahim içi izotretinoin maruziyetinden sonra fetusteki majör malformasyon riskinin belirtilenlerden daha düşük olabileceğini ileri sürmüştür. Majör malformasyon oranlarının yüksek belirtilmesiyle izotretinoine maruz kalmış hamile kadınların yanlış algı ve aşırı korku ile gebeliği sonlandırmak isteyebilecekleri belirtilmiş, bu nedenle konu hakkında daha uzun vadeli ve kapsamlı çalışmalar yapılması gerektiğini vurgulamıştır. Düşük sayısının fazla olması, canlı doğum sayısını azaltmakta, bu da canlı doğumlarda rastlanılan konjenital anomalilerin sıklığını düşürmektedir. Bu nedenle çalışmalarda verilerin tam olarak doğru sonuçları yansıtmayacağı düşünülmektedir [26].

Sarıcı ve arkadaşlarının 2012 yılında yazdığı raporda kulak ve asimetrik ağlayan yüz anomalileri bulunan bir bebek incelenmiştir. Anne bir ayı gebelik sırasında olmak üzere 3 ay boyunca izotretinoin kullanmış, gebelik testi sonucuna göre ilacı kesmiştir. Bebeğin fetal ultrasonografide kardiyak anomalileri saptanmıştır. Doğumdan sonra bebeğin sağ kulağında kulak anormalliği ve ağlayan yüzde asimetri farkedilmiştir [17].

Shirazi ve arkadaşlarının yazdığı bir vaka raporunda 4 hafta boyunca sistemik izotretinoin almış ve bıraktıktan sonra da 4 hafta boyunca kontrasepsiyon uygulamış, ardından hamile kalmış bir annenin bebeği incelenmiştir. Yenidoğanda, şüpheli izotretinoin maruziyeti nedeniyle izole bilateral mikrotia görülmüştür. Bu vaka incelemesinin sonucunda da izotretinoinin vücutta birikim yapabileceği düşünülerek kontrasepsiyonun ilaç bırakıldıktan sonra 1 aydan daha uzun süre devam etmesi gerektiği yorumu yapılmıştır. Ayrıca bazı yazarların ise izotretinoinin vücutun yağ dokusunda birikme eğilimi olması nedeniyle tedavinin tamamlanmasından sonra en az 3 ay gebelikten kaçınılması gerektiği yorumu yaptığı görülmüştür [19]. Literatürdeki başka bir çalışmada annelerin izotretinoin tedavisinin kesilmesinden sonraki 30 gün içerisinde gebe kaldığı canlı doğumları incelediğinde, bebeklerin %10'unda malformasyonlar olduğu görülmüştür. Bir diğer çalışmada ise izotretinoin tedavisinin kesilmesinden 3 ay sonrasında meydana gelen gebelikte bile embriyopati tespit edildiğini bildirmiştir [19].

Gebelikte Topikal Retinoik Asit Kullanımı

Hamilelik döneminde androjen seviyelerinde artışlar yaşanması, akne gelişmesine veya kötüleşmesine sebep olabilir. Bu nedenle tedavi için topikal retinoik asit preparatları tercih edilebilmektedir [27,28]. Genel olarak deriden emilen tretionin miktarının çok düşük olduğu kabul edilmektedir. Ancak literatürde topikal tretinoin kullanımıyla ilişkili 4 vaka raporu bulunmaktadır. Bu raporlarda retinoid embriyopatisi ile uyumlu doğum kusurları yer almaktadır [27].

Literatürdeki bir olguda gebeliğin 41. haftasında 4090 gr ağırlığında doğan, sağ kulağı ve dış kulak yolu olmayan bir bebek incelenmiştir. Aileye sorgulama yapıldığında annenin gebelikten önce ve gebeliğin 2-3 ayı boyunca yüzü ve sırtının geniş bir yüzeyini kaplayacak şekilde topikal tretinoin

preparatı (%0.025) kullandığı öğrenilmiştir. Retinoik asit embriyopatisinde görülen kulak kepçesinin malformasyonları bu yapının embriyogenez döneminde erken oluşmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle olgudaki kulak malformasyonu retinoik asit embriyopatisinin çok tipik bir özelliğidir ve tesadüfen meydana gelmiş olma olasılığını ortadan kaldırmaktadır [12]. Literatürdeki başka bir olguda ise dış kulak yolu kapalı ve olması gerekenden küçük kulağı olan bir bebek incelenmiştir. Akraba ilişkisi olmayan sağlıklı ebeveynlerin öyküsü sorgulandığında annenin son menstrual kanamasından önceki ay ve gebeliğinin ilk bir haftasında tretinoin krem (%0.05) kullandığı görülmüştür [28]. Başka bir olguda gebe kalmadan önce ve gebeliğin ilk 5 haftasında %0.05 tretinoin içeren alkol bazlı bir krem kullanan annenin bebeği değerlendirilmiştir. Bebeğe kulak malformasyonu, hipoplastik skapula, eksik klavikula, hipoplastik humerus, kısa radius ve ulna, kısa sternum, el redüksiyon defekti görülmüştür. Yapılan bazı hayvansal modellemelerde tretinoinin uzuv küçülmesi kusurlarının oluşmasında izotretinoinden 10 kat daha teratojenik olduğu görülmüştür [29]. Bir başka olguda aort koarktasyonu, hipoplastik el, hipertelorizm ve küçük kulak kanalları ile doğan bebeğin aile öyküsü sorgulandığında, annenin gebe kalmadan önce ve gebeliğin ilk 2 ayı boyunca alkol bazlı topikal tretinoin (%0.05) ve topikal benzoil peroksit kullandığı görülmüştür [30].

Loureiro ve arkadaşlarının 1983-2003 yılları arasında yaptığı çalışmada, gebeliğin ilk trimesterinde topikal tretinoine maruz kalan 106 kadın ileriye yönelik takibe alınmıştır. Gebelik kaybı, majör yapısal kusurlar, doğum öncesi ve sonrası büyüme dahil olmak üzere doğum sonuçları, hamilelik sırasında topikal tretinoin maruziyeti olmayan 389 kadın ile karşılaştırılmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışma değerlendirmesi, ilk trimesterde topikal tretinoin maruziyetinin herhangi bir olumsuz gebelik sonucu riski oluşturmadığı yönünde olmuştur [31]. Topikal tretinoin üzerine yapılan başka bir çalışmada Jick ve arkadaşları topikal tretinoine maruz kalan 215 kadın ile benzer yaşlarda, ilaca maruz kalmamış 430 kadını karşılaştırmıştır. Topikal tretinoinin majör malformasyonları arttırdığına dair bir risk olmadığı sonucuna varılmıştır [32]. Shapiro ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada gebelik yaşı, sigara ve alkol bakımından benzer olan, topikal tretinoine maruz kalmış 94, kalmamış 133 kadın karşılaştırılmıştır. Canlı doğum, düşük veya isteğe bağlı sonlandırma oranlarında anlamlı bir fark bulunamamıştır [33]. Hoogdalem yaptığı bir çalışmada topikal tretinoin preparatlarının klinik farmakokinetik verilerini gözden geçirmiştir. Bileşiğin topikal uygulama sonrası sistemik yararlanımı düşük bulunmuştur [34]. Ciddi şekilde iltihaplı derilerde ve dezenfektan ile birlikte kullanımı sonucunda emilim oranının artacağı bildirilmiştir [29,34]. Bunlarla birlikte gebelikte güvenli kullanımına ilişkin fikir eksikliği olduğunu özellikle belirtmiştir [34]. Gebeliğin 13. haftasına kadar adapalen etken maddesi kullanan bir vaka raporunda ultrasonografik olarak anoftalmi ve göz sinirlerinde agenezi tespit edilmiştir [35]. Fransa’da yapılan bir çalışmada topikal retinoid (tretinoin, izotretinoin, adapalen) tedavisi uygulanan 94 gebelik değerlendirilmiştir. Spontan düşük bilgisi görülmemiş ve teratojenite ile ilgili herhangi bir veri kanıtlanamamıştır. Ancak tedavi süresi ve maddelerin ayrımı gibi detaylar çalışmada yer almamaktadır [9].

Tazarotenin farmakokinetik özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada çeşitli veriler elde edilmiştir. Perkütanöz emiliminin sınırlı olduğu ve uygulanan ilacın %6’sından azının kan dolaşımına ulaştığı bildirilmiştir. Tazaroten hızla tazarotenik asit ve lipofilik olmayan diğer metabolitlerini oluşturmaktadır. Tazaroten ve metabolitleri idrar ve dışkı yoluyla kandan hızla elimine edilmektedir. Bu özellikleri sayesinde topikal tazaroten uygulanmasının minimum seviyede risk gösterdiği sonucuna varılmıştır. Hamilelik sırasında topikal tazaroten ile tedaviye maruz kalan bebekler arasında sağlıklı çocuklar rapor edilmiştir [36]. Topikal retinoidlerin sistemik emilimi üzerine yapılan çalışmalarda plazma seviyelerinin çok düşük olduğu gösterilmiştir [14]. Sağlıklı gönüllülerde tretinoinin perkütan emiliminin uygulanan dozun %2’si kadar olduğu ve endojen tretinoin kan konsantrasyonu ile karşılaştırıldığında çok düşük seyrettiği tahmin edilmektedir [30]. Terapötik kullanım koşullarında topikal retinoid uygulamasının yol açtığı plazma konsantrasyonlarındaki artışın, endojen (doğal oluşan) retinoid plazma seviyelerinden çok daha az olması beklenmektedir. 235 topikal retinoid maruziyetinin incelendiği bir çalışmada ise yenidoğanlar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında %1-%3 ‘ten daha yüksek bir risk görülmemiştir. Ayrıca görülen malformasyonların retinoik asit embriyopatisiyle ilişkili olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır [14].

Topikal retinoidlere maruz kalan toplam 654 hamile kadını ve 1375 kontrol grubunu içeren bir meta-analiz çalışmasında, spontan düşük, düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum gibi majör konjenital

malformasyon verileri değerlendirildiğinde ilaç kullanımına bağlı anlamlı bir artış gözlenmemiştir. İnsan derisi üzerinde yapılan çalışmalarda topikal retinoidlerin cilt tarafından emiliminin ve vücutta birikiminin; retinoid tipine, taşıyıcısına ve formülasyondaki retinoid dozuna bağlı olduğu düşünülmektedir [15].

Genel olarak tretinoin, adapalen, tazaroten gibi topikal retinoidlerin gebelikteki güvenliğine ilişkin farklı raporlar mevcuttur. Bu preparatların kullanımından kaynaklanan malformasyon vakaları literatürde yer almaktadır ancak tesadüfi meydana gelmiş olabileceği düşünülmelidir [25]. Bu veriler topikal retinoid kullanımını güvenli kılmamakla birlikte gebeliğin ilk üç ayında yanlışlıkla retinoide maruz kalan gebeler için güvence sağlamaktadır. Ancak topikal retinoidlerin yarar/risk oranı belirsizliğini koruduğundan dolayı gebelik sırasında kullanımı kesinlikle tavsiye edilmemektedir [14,15].

Laktasyonda Sistemik ve Topikal Retinoik Asit Kullanımı

Toksik potansiyelleri ve uzun yarı ömürleri nedeniyle laktasyon döneminde retinoik asitlerle sistemik tedavi önerilmemektedir. İzotretinoin üreticisi de emzirilen bebek üzerinde herhangi bir olumsuz etkisi görülmemesine rağmen laktasyon döneminde kullanılmamasını tavsiye etmiştir [25]. Tretinoin, izotretinoin gibi retinoidlerin topikal uygulamayla birlikte emzirilen bebeğe kayda değer miktarda ulaşmadığı gözlenmiştir [9]. Bir başka kaynakta topikal tretinoin ve adapalenin düşük sistemik emilimi nedeniyle laktasyon döneminde uyumlu olduğu düşünülmektedir. Ancak tazarotenin laktasyon dönemindeki güvenliği belirsizliğini korumaktadır [25]. Çeşitli kaynaklarda yer alan bilgilere göre etretinat annenin ağırlığına bağlı olarak %1 oranında anne sütüne geçmekte ve bu nedenle emziren kadınlarda da kullanımı risk oluşturmaktadır [9].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Retinoik asit ve türevleri akne vulgaris ve sedef başta olmak üzere deri hastalıklarında kullanılan etken maddelerdir. Etkilerini; yağ bezlerinde sebum üretimini azaltarak, hiperkeratinizasyonu azaltarak, akne sebebi mikroorganizmaların kolonizasyonunu ve inflamatuvar yolakları inhibe ederek gösterirler. Doğurganlık çağındaki kadınlar tarafından sıklıkla kullanılması, ilacın kullanım sürecinin gebeliğe denk gelmesi riskini taşımaktadır. Retinoik asit türevlerinin plasenta ve anne sütüne geçme riskleri vardır. Bu da anne karnındaki veya emzirme dönemindeki bebeğin ilaca maruziyeti anlamına gelmektedir. Teratojenik etkileri olduğu bilinen bu etken maddelerin belirtilen dönemlerde kullanımı risk taşımaktadır. Literatürdeki birçok incelemede sistemik retinoidlerin gebelik döneminde kullanımının teratojenik etkileri kanıtlanmıştır. Topikal retinoidlerin gebelik döneminde kullanılması ile ilgili veri sayısı daha az olmakla birlikte teratojenik etki açısından şüpheli yaklaşılması gerekmektedir. Literatürdeki laktasyon döneminde ait veriler oldukça azdır, bu nedenle yine risk teşkil etmektedir. Laktasyon dönemine ait yapılacak incelemelerin artması gerekmektedir. Mevcut verilere göre retinoik asit türevlerinin gebelik ve laktasyon döneminde kullanılması; düşük, kulak, yüz, damak anomalileri, kardiyovasküler ve uzuv defektleri, zihinsel yetersizlikler, merkezi sinir sistemi defektleri, timüs gelişim eksikliği gibi birçok teratojenik etkiye sebep olabilmektedir. Bu riskler göz önüne alınarak ilaç kullanımının gerekliliği tartışılmalıdır. Aynı zamanda gebe olmayan ancak doğurganlık çağındaki kadın hastalara ilaç tedavisi uygularken de riskler ve kontrasepsiyon yöntemleri hakkında bilgilendirme yapılmalıdır. Hastalara ilaç kullanım süresince gebe kalmaması konusunda uyarı yapılmasında fayda vardır.

YAZAR KATKILARI

Kavram: G.D., S.T.; Tasarım: G.D., S.T.; Denetim: G.D., S.T.; Kaynaklar: G.D., S.T.; Malzemeler: G.D., S.T.; Veri Toplama ve/veya İşleme: G.D., S.T.; Analiz ve/veya Yorumlama: G.D., S.T.; Literatür Taraması: G.D., S.T.; Makalenin Yazılması: G.D., S.T.; Kritik İnceleme: G.D., S.T.; Diğer: -

ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Kaplan, Y.C., Kelekci, S., Demir, O. (2015). Risk evaluation, risk communication and perinatal evaluation in pregnancies with drug exposure. *Nobel Medicus*, 11(1), 14-21.
2. Mitchell, A.A., Gilboa, S.M., Werler, M.M., Kelley, K.E., Louik, C., Hernández-Díaz, S., Study, N.B.D.P. (2011). Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205(1), 51-e1. [\[CrossRef\]](#)
3. Göker, A., Duman, M.K., Gürpınar, T., Muci, E., Yıldırım, Y., Erköseoğlu, İ., Dikayak Ş., Koyuncu, F.M. (2012). Gebelikte ilaç kullanımı nedeni ile başvuran hastaların değerlendirilmesi. *Journal of Clinical Obstetrics & Gynecology*, 22(2), 90-94.
4. Yılmaz, İ., Kaplan, Y.C., Karadaş, B., Temiz, T.K., Karaca, Ş. (2015). Gebelikte topikal isotretinoin maruziyeti konjenital malformasyon riskini artırır mı?. *TÜRKDERM-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*, 49(2), 92-94.
5. Olukman, M., Parlar, A., Orhan, E.C., Erol, A. (2006). Gebelerde ilaç kullanımı: Son bir yıllık deneyim. *Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler Dergisi*, 3(4), 255-261.
6. Karadaş, B., Can, H., Yılmaz, İ., Demir, Ö., Temiz, T.K., Kaplan, Y.C. (2014). A new era begins in risk communication regarding drug use in pregnancy: Changes in FDA pregnancy risk categories. *Turkish Journal of Family Practice*, 18(4), 195-198. [\[CrossRef\]](#)
7. Çeliker, A., Göçer, M. (2021). Türkiye’de ve Dünyada Teratojenite Bilgi Servislerinin Çalışma Koşulları ve Sağladıkları Hizmetler. *Hacettepe University Journal of the Faculty of Pharmacy*, 41(2), 102-116. [\[CrossRef\]](#)
8. Miral, M., Beji, N.K. (2017). Gebelikte ilaç kullanımı ve danışmanlık. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 4(2), 142-148.
9. Schaefer, C., Peters, P.W., Miller, R.K. (Eds.). (2015). *Drugs during pregnancy and lactation: Treatment options and risk assessment*, Academic Press, p.475-478.
10. Faqi A.S., (Ed.) (2017). *Developmental and reproductive toxicology*, Humana Press, New York, p.30-35.
11. National Research Council, Commission on Life Sciences, Board on Environmental Studies, Committee on Developmental Toxicology. (2000). *Scientific Frontiers in Developmental Toxicology and Risk Assessment*, National Academy Press, Washington, p. 75-80. [\[CrossRef\]](#)
12. Selcen, D., Seidman, S., Nigro, M.A. (2000). Otcerebral anomalies associated with topical tretinoin use. *Brain and Development*, 22(4), 218-220. [\[CrossRef\]](#)
13. Karadağ, A.S. (2020). Sistemik izotretinoin. *Turkderm-Turkish Archives of Dermatology & Venereology*, 54.
14. Panchaud, A., Csajka, C., Merlob, P., Schaefer, C., Berlin, M., De Santis, M., Vial, T., Ieri, A., Malm, H., Eleftheriou, G., Stahl, B., Rousso, P., Winterfeld, U., Rothuizen, L.e., Buclin, T. (2012). Pregnancy outcome following exposure to topical retinoids: A multicenter prospective study. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 52(12), 1844-1851. [\[CrossRef\]](#)
15. Kaplan, Y.C., Ozsarfati, J., Etwel, F., Nickel, C., Nulman, I., Koren, G. (2015). Pregnancy outcomes following first-trimester exposure to topical retinoids: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*, 173(5), 1132-1141. [\[CrossRef\]](#)
16. Schaefer, C., Meister, R., Weber-Schoendorfer, C. (2010). Isotretinoin exposure and pregnancy outcome: an observational study of the Berlin Institute for clinical teratology and drug risk assessment in Pregnancy. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 281, 221-227. [\[CrossRef\]](#)
17. Sarici, D., Akin, M. A., Kurtoglu, S., Uzum, K., Kiraz, A. (2013). Asymmetric crying face in a newborn with isotretinoin embryopathy. *Pediatric Dermatology*, 30(6), e289-e290. [\[CrossRef\]](#)
18. Alay, M. T., Kalayci, A., Seven, M. (2023). A new perspective on isotretinoin in pregnancy: Pregnancy outcomes, evaluation of complex phenotypes, and importance of teratological counselling. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 291, 148-155. [\[CrossRef\]](#)
19. Shirazi, M., Abbariki, E., Pirjani, R., Akhavan, S., Dastgerdy, E. (2015). Congenital microtia in a neonate due to maternal isotretinoin exposure 1 month before pregnancy: Case report. *Journal of Obstetrics and Gynecology Research*, 41(6), 975-978. [\[CrossRef\]](#)

20. Zomerdijk, I. M., Ruiter, R., Houweling, L. M., Herings, R. M., Sturkenboom, M. C., Straus, S. M., Stricker, B. H. (2014). Isotretinoin exposure during pregnancy: A population-based study in The Netherlands. *BMJ Open*, 4(11), e005602. [\[CrossRef\]](#)
21. Kim, N. R., Yoon, S. R., Choi, J. S., Ahn, H. K., Lee, S. Y., Hong, D.S., Yun, J. S., Hong, S. Y., Kim, Y. H., Han, J. Y. (2018). Isotretinoin exposure in pregnant women in Korea. *Obstetrics and Gynecology Science*, 61(6), 649-654. [\[CrossRef\]](#)
22. Bérard, A., Azoulay, L., Koren, G., Blais, L., Perreault, S., Oraichi, D. (2007). Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: A population-based perspective. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 63(2), 196-205. [\[CrossRef\]](#)
23. Autret-Leca, E., Kreft-Jais, C., Elefant, E., Cissoko, H., Darrouzain, F., Grimaldi-Bensouda, L., Attia, S., Jonville-Béra, A. P. (2010). Isotretinoin exposure during pregnancy: assessment of spontaneous reports in France. *Drug Safety*, 33, 659-665. [\[CrossRef\]](#)
24. Geiger, J.M., Baudin, M., Saurat, J.H. (1994). Teratogenic risk with etretinate and acitretin treatment. *Dermatology*, 189(2), 109-116. [\[CrossRef\]](#)
25. Kong, Y.L., Tey, H.L. (2013). Treatment of acne vulgaris during pregnancy and lactation. *Drugs*, 73, 779-787. [\[CrossRef\]](#)
26. Choi, E.J., Kim, N., Kwak, H.S., Han, H.J., Chun, K.C., Kim, Y. A., Koh, J.W., Han, J.Y., Joo, S.H., Lee, J.S., Koren, G. (2021). The rates of major malformations after gestational exposure to isotretinoin: A systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology Science*, 64(4), 364-373. [\[CrossRef\]](#)
27. Bozzo, P., Chua-Gocheco, A., Einarson, A. (2011). Safety of skin care products during pregnancy. *Canadian Family Physician*, 57(6), 665-667.
28. Camera, G., Pregliasco, P. (1992). Ear malformation in baby born to mother using tretinoin cream. *The Lancet*, 339(8794), 687. [\[CrossRef\]](#)
29. Lipson, A., Collins, F., Webster, W. (1993). Multiple congenital defects associated with maternal use of topical tretinoin. *The Lancet*, 341(8856), 1352-1353. [\[CrossRef\]](#)
30. Navarre-Belhasen, C., Blanchet, P., Hillaire-Buys, D., Sarda, P., Blayac, J.P. (1998). Multiple congenital malformations associated with topical tretinoin. *Annals of Pharmacotherapy*, 32(4), 505-506. [\[CrossRef\]](#)
31. Loureiro, K.D., Kao, K.K., Jones, K.L., Alvarado, S., Chavez, C., Dick, L., Felix, R., Johnson, D., Chambers, C.D. (2005). Minor malformations characteristic of the retinoic acid embryopathy and other birth outcomes in children of women exposed to topical tretinoin during early pregnancy. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 136(2), 117-121. [\[CrossRef\]](#)
32. Jick, S.S., Terris, B.Z., Jick, H. (1993). First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *The Lancet*, 341(8854), 1181-1182. [\[CrossRef\]](#)
33. Shapiro, L., Pastuszak, A., Curto, G., Koren, G. (1997). Safety of first-trimester exposure to topical tretinoin: Prospective cohort study. *The Lancet*, 350(9085), 1143-1144. [\[CrossRef\]](#)
34. Van Hoogdalem, E.J. (1998). Transdermal absorption of topical anti-acne agents in man; review of clinical pharmacokinetic data. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 11, S13-S19. [\[CrossRef\]](#)
35. Autret, E., Berjot, M., Jonville-Béra, A.P., Aubry, M.C., Moraine, C. (1997). Anophthalmia and agenesis of optic chiasma associated with adapalene gel in early pregnancy. *The Lancet*, 350(9074), 339. [\[CrossRef\]](#)
36. Menter, A. (2000). Pharmacokinetics and safety of tazarotene. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 43(2), S31-S35. [\[CrossRef\]](#)