

Teratolojik İlaçlara Maruziyet Ve Risk Analizi

Exposure to Teratogenic Drugs and Risk Assessment

Yusuf ERGÜN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş

Özet

Etik, tıp hukuku ve fetüsle ilgili güvenlik endişeleri nedeniyle herhangi bir ilacın hamile kadınlardaki etkililik ve güvenlik profilini ortaya çıkarmayı amaçlayan klinik ilaç araştırmaları genellikle yapılamamaktadır. Bundan dolayı metodolojik olarak klinik ilaç araştırmaları kadar güçlü olmayan gözlemsel çalışmalar ve diğer kaynaklar fetüs güvenliliği ile alakalı bilgilerin çoğunu üretmektedir. Sonuç olarak klinisyenlerin çoğu bir ilacın kar-zarar oranını bu sisli ortamda hesaplamak zorunda kalmaktadırlar. Güvenilir verinin miktarından bağımsız olarak sağlık profesyonelleri teratojenik bir ilaca maruziyetle ilgili spesifik bir vakayı hatasız bir şekilde değerlendirebilmek için teratoloji prensiplerinden haberdar olmalıdırlar. Bu derleme sağlık profesyonellerinin hastalarının fetüslerinin güvenliliğini düzgün bir şekilde değerlendirebilmeleri için teratoloji prensipleri ve bağlantılı konular hakkındaki elzem bilgileri onlara aktarmayı amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Teratogenezis, Gebelik, İlaç

Abstract

Due to the ethical, medicolegal and fetal safety concerns, clinical trials intended to outline the profile of the efficacy and safety of a given drug in pregnant women cannot be generally conducted. Therefore, observational studies and other resources methodologically not as powerful as clinical trials generate much of the information with respect to fetus safety. Consequently, most clinicians become obliged to estimate the risk-benefit ratio of a drug when giving care to their patients under this foggy condition. Irrespective from the amount of reliable data, health professionals must be aware of the principles of teratology so that they may accurately judge a specific case regarding the exposure of a teratogenic drug. This review aims to transfer essential information on the principles of teratology and related issues to health professionals in order to help them more properly evaluate the safety of the fetus of their patients.

Key words: Teratogenesis, Pregnancy, Drug

1. GİRİŞ

Evrimin doğal bir sonucu olarak insanoğlu doğadaki canlılar arasında, biyolojik gelişmişlik açısından, en tepedeki yerini almıştır. Diğer canlılarla kıyaslandığında bu gelişmişlik insanların çok daha fazla çeşitte hastalığa maruz kalması sonucunu doğurmuştur. Çeşitli tedavi yöntemleri bulunmakla birlikte hastalıkların tedavisinde ilaç tedavisi çok büyük bir yer kaplamaktadır. Yeni ilaç araştırma-geliştirme merkezinde farmakolojinin bulunduğu, birçok farklı bilim alanının işbirliğini gerektiren, uzun zaman alan ve çok fazla emek ve finansal yatırım gerektiren bir alan olmuştur. Herhangi bir ilacın ruhsatlandırılıp pazarlama izni alındıktan sonra tıbbi kullanıma girebilmesi için birçok önemli aşamayı geçmesi gerekmektedir. Tüm bu süreç boyunca geliştirilmeye çalışılan moleküllerin öncelikle etkililik ve güvenlik profili ortaya çıkarılmaya çalışılır. Bu derlemede ilaç araştırma-geliştirme aşamaları gebelikle ilişkilendirilerek özetlendikten sonra teratojenik ilaçlara maruziyet ve risk analizi sırasında uyulması gereken genel kurallara ve yaklaşımlara değinilecektir. Buradaki amaç sağlık profesyonellerine (i) gebede ilaç kullanımı ile ilgili güvenlik verilerinin nasıl elde edildiği, bunların neler olduğu ve kısıtlılıkları ve (ii) teratojenik ilaçlara maruziyet durumunda risk analizinin nasıl yapılacağı, hakkında genel bir fikir sahibi olmalarını sağlamaktır.

2. İLAÇ ARAŞTIRMA-GELİŞTİRME FAALİYETLERİ

2.1. YENİ İLAÇ BULMA YOLLARI

Çok geniş kapsamlı ve maliyetli bir alan olan ilaç araştırma-geliştirme faaliyetlerinin ilk basamağı ilerde fayda sağlaması düşünülen hedef endikasyonlar için yeni bir molekül keşfetmektir. Yeni bir molekül keşfedilmesinin arka planında bulunan ve bilim adamlarının yürüttüğü binlerce temel ve klinik çalışma ise araştırma-geliştirme piramidinin tabanını oluşturmaktadır. Bu tabandan ivme alınarak çeşitli yöntemlerle binlerce ilaç geliştirilip tıbbin hizmetine sunulmuştur. Genel olarak klasik ve güncel olarak ikiye ayrılacak yeni ilaç bulma yolları Tablo 1'de özetlenmiştir (1). Klasik ilaç bulma yollarının çoğundan halen az da olsa yararlanılmakla birlikte günümüzde en çok "vücuttaki hedef molekülleri aktive veya inhibe eden maddeleri tasarlamak" başlığı altındaki yöntemden faydalanılmaktadır. Bu yöntemde bilimsel araştırmalarla hastalıkların fizyopatogenezleri aydınlatıldıktan sonra ortaya çıkan kritik hedef molekülleri etkileyen maddelerin geliştirilmesine çalışılır. Yüksek teknolojik gelişmeye paralel olarak ilaç sanayisinde kombinatoryal kimya ve yüksek girip-çıkıtlı tarama yöntemleri aracılığıyla milyonlarca kimyasal madde sentez edilmesi ve bunların çok hızlı taranarak uygun olanların ileri araştırmaya tabii tutulması sağlanmıştır (1). Bu şekilde yepyeni bir ilaç araştırma-geliştirme sanayisi kurulmuş ve bilgisayar yardımıyla ilaç bulma da bu sektöre büyük katkılar sağlamaya başlamıştır (1).

2.2. KLİNİK ÖNCESİ ARAŞTIRMALAR

Yukarıdaki yöntemlerle keşfedilen kimyasal maddelerin, insanlarda hastalıkların tedavisinde kullanılmaları amacıyla klinik

İletişim: Prof. Dr. Yusuf ERGÜN, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Ana Bilim Dalı, Kahramanmaraş

Tel : +90 344 280 33 57, +90 532 561 04 23
e-posta : yusufergun@yahoo.com; yusufergun@ksu.edu.tr
Kabul Tar: 16.10.2015

Tablo 1. Yeni ilaç bulma yolları.

Klasik ilaç bulma yolları
Halk ilaçları ve doğal kaynaklar
Doğal kaynaklı ilaçların yapılarını değiştirmek veya taklit etmek
Vücuttaki hedef molekülleri aktive veya inhibe eden maddeleri tasarımılamak
Endojen etkin maddeleri taklit etmek
Yaratıcı firmanın ilacını taklit etmek
İlaçların advers etkilerini incelemek
Tesadüfen ilaç bulmak
Güncel İlaç Bulma Yolları
Kombinatoryal kimya ve yüksek girip-çıkıtlı tarama yöntemleri
Bilgisayar yardımıyla ilaç bulma

araştırmalara tabi tutulabilmeleri için, önce mutlaka uygun deney hayvanlarında etkililiklerinin ve güvenliliklerinin gösterilmesi gerekir (2). Öncelikle ilacın geliştirilme hedefi olan endikasyonda etkili olduğunu ispatlamak için *in vitro* ve *in vivo* tarama testleri kullanılır (3). Bu testlerden başarıyla geçen ve etkili bulunan maddeler güvenlilik profillerinin çıkarılması amacıyla toksisite testleri ile ileri analizlere tabii tutulurlar (3). Değişik şekillerde toksisite deneyleri yapılmakla birlikte gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili olarak yapılan reproduksiyon (üreme) çalışmalarıdır (Tablo 2) (3). Reproduksiyon ile ilgili toksisite deneyleri ise şu bileşenlerden meydana gelir: (i) Maddenin koitustan önce erkek ve dişi hayvan gruplarına verilmesi suretiyle yapılan fertilité incelemeleri, (ii) gebe hayvanlara madde verilerek yapılan teratojenез incelemeleri, (iii) maddeyi gebe hayvanlara gebeliğin son günlerinde, doğumda, doğum sonu ve laktasyon döneminde vermek suretiyle yapılan perinatalite ve postnatalite incelemeleri, (iv) yavrunun doğumdan sonraki gelişmesi üzerindeki etkilerin incelenmesi (3). Düzenleme makamlarına yeni ilaç başvurusu yapan tüm ilaç firmalarının dosyalarında ürünün klinik-öncesi reproduktif toksikoloji çalışmaları ile ilgili bilgiler bulunur (4). Genellikle fare, sıçan ve tavşanlarda yapılan bu çalışmalar bazı ilaçlara bağlı teratojenik etkilerin saptanmasına yardımcı olmaktadır (4). Diğer taraftan türler arasında teratojene duyarlılık farkları olabilir (4). Bu nedenle hayvanlarda teratojen etki göstermeyen bir ilacın insanlarda güvenli olduğu sonucuna varılamaz ve bu deneylerden elde edilen verilerin insana uyarlanması kesinlik düzeyinde yapılamaz (4, 5). Örneğin, talidomid insanlarda çok güçlü bir teratojenken hayvanlarda bu etkisi zayıftır; öte yandan aspirin için tam tersi geçerlidir (6).

2.3. KLİNİK ARAŞTIRMALAR

Tablo 2. Deney hayvanlarında yapılan toksisite çalışmaları.

Tek dozlu toksisite çalışmaları
Tekrarlanan dozlu toksisite çalışmaları
Özel toksisite çalışmaları
Reproduksiyon (üreme) çalışmaları
Mutajenez çalışmaları
Onkojenik etki çalışmaları

Klinik öncesi değerlendirme döneminde elverişli bulunan maddelerin ilaç olarak ruhsatlandırılıp pazarlanabilmeleri için öncelikle bu maddelerin sağlıklı ve hasta gönüllüler üzerinde belirli protokollere göre geniş ölçüde incelenmeleri gerekir. "Bir veya birden fazla araştırma ürününün klinik, farmakolojik veya

diğer farmakodinamik etkilerini ortaya çıkarmak ya da doğrulamak, advers olay veya reaksiyonlarını tanımlamak, emilim, dağılım, metabolizma ve atılımını tespit etmek ve güvenliliğini ve etkililiğini araştırmak amacıyla insanlar üzerinde yürütülen çalışmalar" olarak tanımlanan klinik araştırmalar dört fazda yürütülür (Tablo 3) (7). Yeni araştırma ilacının hedeflenen endikasyonda ruhsatlandırılıp pazarlama izni alabilmesi için sırasıyla faz I, II ve III'ü başarıyla tamamlaması gerek-

ekir (8). Faz I-III klinik araştırmalarında tercih edilen çalışma tasarımı nedeniyle bu çalışmalar müdahaleli (deneysel) çalışma tipindedir. Etik, medikolegal ve fetal güvenlik endişeleri yüzünden gebeler bu tip çalışmalara gönüllü olarak alınamadıklarından gebeler üzerinde istisnalar dışında çok fazla klinik ilaç araştırması yapılamamaktadır (4). Öte yandan "araştırma konusunun doğrudan gebe, lohusa veya emziren kadınları ilgilendirmesi ya da sadece gebe, lohusa veya emziren kadınlarda incelenebilir klinik bir durum olması hâlinde, araştırma gönüllü ile fetus veya bebek sağlığı açısından öngörülebilir bir risk taşıyor ve araştırmanın gönüllülere doğrudan bir fayda sağlayacağı hususunda genel tıbbi bir kanaat bulunuyorsa" gebeler, lohusal ve emziren kadınlar üzerinde araştırma yapılmasına izin verilebilir (7). Bu kısıtlı durum gebede ilaç kullanımının gerek gebe üzerinde gerekse fetus üzerindeki etkililiği ve güvenliliği hakkındaki bilgilerin yetersiz olmasına ve pazara yeni çıkmış ilaçların gebelerdeki kullanımını riskli hale gelmesine yol açmaktadır. Bu konudaki bilgi eksikliği, klinik bir durumda bir ilacın yararlarını ve zararlarını değerlendirme konusunda hekime çok büyük bir yük bindirmektedir. Bu analizlerin neticesinde hekimlerin güncel tıp uygulamaları çerçevesinde ilaçları gebelerde reçetelemeleri ile yıllar içerisinde belirli bir ilacın riskleri hakkında bilgi toplanabilmektedir.

3. GEBELİKTE İLAÇ MARUZİYETİ İLE İLGİLİ VERİ KAYNAKLARI

Bir ajanın teratojen olduğunu kanıtlamak için değişik veri kaynaklarından faydalanmak gerekir. Yukarıda değinildiği gibi hayvan deneylerinden elde edilen bilgileri insanlara uyarlamak ve kesin sonuçlara varmak mümkün değildir. Ayrıca gebe kadınlarda klinik araştırma yapmak, istisnalar dışında, mümkün değildir. Bu nedenlerle bir ilacın insandaki teratojenik etkisi ağırlıklı olarak pazarlama sonrası gözlemsel çalışmalarla saptanmaya çalışılır. "İlaçların ruhsat aldıkları endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekillerinde, düzenleme makamlarının güncel tanı ve tedavi kılavuzlarına uygun olarak tedavisi devam eden hastalarda, spontan reçete edilen ilaca ait verilerin toplandığı epidemiyolojik çalışmalar" olarak tanımlanan gözlemsel ilaç çalışmaları gebede ilaç kullanımı ile ilgili verilerin elde edildiği en temel çalışma tipleridir (9). Bir ilaca gebelik sırasında maruz kalmanın sonucunda ortaya çıkabilecek advers olayların profili tek bir yöntemle ortaya konulamayacağından pazarlama sonrası elde edilen tüm veri kaynaklarından riskin optimizasyonu ve karakterizasyonu için faydalanılmalıdır (10).

3.1. VAKA-SUNUMLARI

Vaka-sunumları konjenital anomali bildirimleri açısından en sık

Tablo 3. Klinik araştırma fazları.

<p>Faz I</p> <p>Araştırma ürününün farmakokinetik özelliklerinin, toksisitesinin ve vücut fonksiyonlarına etkisinin tespit edilebilmesi için, araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş yeterli sayıda sağlıklı gönüllüye veya sağlıklı gönüllülerde çalışılmasına imkân olmayan durumlarda hasta gönüllülere uygulanmak suretiyle denendiği klinik araştırma dönemi</p> <p>Faz II</p> <p>Araştırma ürününün terapötik doz sınırlarının, klinik etkililiğinin ve emniyetinin araştırılması amacıyla, araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş yeterli sayıda gönüllü hastaya uygulanmak suretiyle denendiği klinik araştırma dönemi</p> <p>Faz III</p> <p>Faz I ve Faz II dönemlerinden geçmiş araştırma ürününün, araştırmanın niteliğine ve mahiyetine göre seçilmiş, yeterli sayıda gönüllü hastaya uygulanarak, etkililiği, emniyeti, yeni bir endikasyon araştırması, farklı dozları, yeni verilmiş yolları ve yöntemleri, yeni bir hasta popülasyonu ve yeni farmasötik şekiller yönünden denendiği klinik araştırma dönemi</p> <p>Faz IV</p> <p>Türkiye’de ruhsat almış ürünlerin onaylanmış endikasyonları, pozoloji ve uygulama şekilleri, izinli ürünlerin ise önerilen kullanımlarına yönelik emniyetinin ve etkililiğinin daha fazla incelenmesi veya yerleşik diğer tedavi, ürün ve yöntemlerle karşılaştırılması için fazla sayıda gönüllü hasta üzerinde gerçekleştirilen klinik araştırma dönemi</p>

karşılaşılan kaynaklar olmakla birlikte aynı zamanda değerlendirilmesi en zor olanlardır (10). Gebede kullanımı fetal risk yaratan birçok ajanın teratojenik etkilerinin olabileceğinin ilk olarak vaka sunumları ile iddia edildiği bir gerçektir (10). Ancak vaka sunumları tesadüf ile nedensellik ayırımının yapılmasına olanak tanımadığından teratojenik risk analizinde kullanılamazlar (10). Belirli bir advers olayı bildiren vaka sunumu nedenselliği kanıtlayamayıp sadece şüpheleri arttırabilmekle beraber riskin analiz edilebilmesi için benzer advers olayları rapor eden daha fazla sayıda vaka sunumu olmalı ki güçlü bir ilişki kurulabilsin veya ileri araştırma yapılabilsin (10).

3.2. EPİDEMİYOLOJİK ÇALIŞMALAR

Bu çalışmalar kullanılan ilaç ile ortaya çıkan anomali arasındaki ilişkiyi tanımlayabilir ve bu ilişkilerin gücünü ölçebilir (10). Örneklem büyüklüğü (güç) bu çalışmalara dayalı olarak verilen güvencenin bir fonksiyonudur ve yeterince güçlü olmayan bir

Tablo 4. İlaç maruziyeti ve doğumsal kusur ilişki analizinde dikkat edilmesi gereken kriterler.

İlişkinin gücü
İlişkinin şans eseri oluşmadığının istatistiksel olasılığı nedir? Bu seviyede olasılık diğer çalışmalarda da görülmüş müdür?
İlişkinin tutarlılığı
Benzer bir ilişki başka raporlarda, çalışmalarda ve popülasyonlarda da var mıdır?
İlişkinin spesifikliğı
Etkiye yol açmadan ilaç maruziyeti ne sıklıkta görülmektedir? Etki ilaçtan bağımsız ne sıklıkta görülmektedir?
Uygun zamanlama
İlişki kronolojik olarak mantıklı mıdır? İlaç hedef organ açısından gelişimin kritik bir döneminde mi alınmıştır?
Doz-cevap ilişkisi
Cevabın olasılığı ve büyüklüğü dozla artmakta mıdır?
Biyolojik makullük
İlişki biyolojik açıdan mantıklı mıdır? İlaç plasentayı geçmekte midir?

çalışma nadir görülen riskleri ortaya koyamayabilir (10). Bunun dışında maternal hastalıklar, yaş, ırk, ağırlık, parite, coğrafik bölge ve sosyoekonomik düzey de dikkate alınması gereken karıştırıcı faktörlerdir (10).

3.2.1. PROSPEKTİF ÇALIŞMALAR

Bu tip çalışmalarda gebeliği sırasında ilaç kullanmış ya da kullanmakta olan hastalarda ileriye dönük olarak kurulan bir takip sistemi ya da çalışma tasarımı ile ilaca bağlı olarak ne olacağı tespit edilmeye çalışılır. Bu yaklaşım anomali sıklığının spontan hızının artışı hakkında fikir edinilmesine ve total ve/ya da rölatif riskin saptanmasına yardımcı olur.

3.2.1.1. KOHORT ÇALIŞMALAR

Kohort çalışmalarında gebelik sonlanımları bilinmeyen bir grup gebe kadın çalışmaya alınır ve gebelik boyunca prospektif ve periyodik olarak demografik veriler, ilaçlar dâhil bir dizi maruziyetler ve karıştırıcı faktörler hakkından veri toplanmaya çalışılır (10). Çocuklar anne karnında, doğumda ve doğumdan sonra belirli bir süre daha doğumsal kusurlar açısından değerlendirilir-

(10). Kohort çalışmalarının güçlü yanı maruziyetler, karıştırıcı faktörler ve gebelik sonlanımları hakkında prospektif ve sistematik veri toplanmasına olanak tanımlarıdır (10). Ancak bu tip çalışmaların en önemli zayıf yanı en geniş kapsamlı olanlarında bile düşük sayıda spesifik anomalinin tespit

edilebilmesidir ve bu durum, imkânsız olmasa da, temel bir advers olayın tespit edilmesini çok zorlaştırmaktadır (10).

3.2.1.2. GEBELİK MARUZİYETİ KAYIT SİSTEMLERİ

Bu sistem gebelik sırasında maruz kalınan tıbbi maddeler ya da araçlarla ilgili olarak gebeliği ve sonuçları sistematik olarak inceleyen bir yöntemdir (11). Bu sistemde araştırmacının kontrolü

dışındaki güncel standart tedavi uygulamaları sırasında ortaya çıkan veriler toplanır ve vaka-sunumu, vaka serileri ve kohort

kapsamlı veri elde edilmesine olanak tanırken gebeliğin bilinmediği dönemde ilaca bağlı gelişen düşükler tespit edilemeyeceğinden spontan abortusların olması gerekenden eksik sayılmasına neden olabilir (10).
İ n f a n t i n

Tablo 5. Doğumsal yapısal kusurların sınıflandırılması.

Malformasyon
İntra-uterin gelişmedeki intrinsik bir soruna bağlı olarak organlarda veya vücudun bölümlerinde gelişen kusurlar
Deformasyon
Normal olarak farklılaşmış bir bölümün şekil ya da yapısında intra-uterin <i>ekstrinsik mekanik güçlere</i> bağlı olarak meydana gelebilen anormallikler
Bozulma
Normal olarak farklılaşmış bir bölümün şekil ya da yapısında <i>amniyotik bant</i> ya da <i>vasküler bir olay</i> sonucu görülen uzuv amputasyonu gibi anormallikler
Displazi
Hücreyel organizasyonun dokuya dönüşümünde bir kusur

gibi gözlemsel çalışma tasarımlarında kullanılan metotlardan faydalanılarak belirli çıkarımlar yapılır (11). Bu kayıt sistemleri ilaca maruz kalındığı anda devreye girer ve birçok farklı gebelik uç-noktası prospektif olarak biriktirilebilir (11). Aslında bu prospektif oryantasyon bu metodun majör güçlü yanını oluşturmaktadır (11). Yapılandırılmış mülakatlar veya anketler vasıtasıyla periyodik olarak ve genellikle 1 yaşına kadar ilaç maruziyeti ve diğer karıştırıcı faktörler hakkında bilgi toplanır (10). Bu prospektif yaklaşımda bazen gözlenen etkilerin gerçek olup olmadığının daha iyi anlaşılması için bir kontrol grubundan da yararlanılabilir. Bu amaçla internal, eksternal veya tarihsel gruplar kullanılabilir (11). İnternal karşılaştırma grubu ilgi odağı (yani ortak bir hastalığı olanlar) açısından aynı fakat ilgilenilen

monitörizasyon süresinin uzunluğu ve verinin kaynağı tespit edilen kusur sayısını yakından etkiler (10). Bu bağlamda doğum esnasında fark edilen majör konjenital anomaliler genel olarak %2-3 iken bu oran 2 yaşındaki çocuklarda %6'ya 5 yaşındaki çocuklarda ise %8'e yaklaşmaktadır (4). Diğer taraftan kayıtlar sıklıkla kişisel-başvuru yanlılığı (self-referral bias) sebebiyle kısıtlanmıştır ve dâhil olan kadınların malforme çocuk sahibi olma ihtimali az ya da çok olabilir (10). Takip firesi verilerin yorumlanmasını da kısıtlayan diğer bir faktördür (10).

Gebelikte ilaç maruziyeti kayıt sistemleri küçük ve kısıtlı olduklarından spesifik bir doğumsal kusur riskini arttıran bir ilaçla ilgili endişeleri çözümleme konusunda pek elverişli olmasalar da, talidomid ve izotretinoin gibi gebeliklerin önemli bir bölümünde

Tablo 6. Çoklu konjenital anomalilerin fark edilebilir kalıpları.

Sendrom
Birlikte ortaya çıkan ve patolojik olarak bağlantılı olan anomali kalıbı
Sekans
Gelişme döneminde bilinen tek bir kusurun yol açtığı ardışık anormallikler kaskatına dair anomali kalıbı
Alan kusuru
Bir gelişim alanının (Bitişik fiziksel bir alanda gelişen embriyolojik bölge) bozulmasına bağlı anomali kalıbı
Asosiasyon
Patolojik olarak alakalı olmayan ve şans eserinden daha sık birlikte ortaya çıkan iki ya da daha fazla anomali

maruziyet açısından farklı hastalardan aynı zamanda veri toplanması durumuna karşılık gelir (11). Örneğin kayıt sistemi bir tarafta epilepsi için valproik asit kullananlardan bilgi toplarken diğer tarafta ise diğer ilaçları kullanan epilepsili hastalardan veri elde edilebilir (11). İnternal karşılaştırma grupları tüm öznelere için aynı gözlem zaman aralığında veri toplanmasına olanak tanıdığından özellikle kullanışlıdır (11). Eksternal karşılaştırma grubu ilgi odağı açısından aynı fakat ilgilenilen maruziyet açısından farklı hastalardan ilgili verilerin kayıt sisteminin dışından toplanması durumunu ifade eder (11). Bu gruplar genel geçerliliğin ölçülmesi gibi elde edilen verilerin anlaşılması açısından da bilgilendirici kıstaslar sağlarlar (11). Tarihsel karşılaştırma grubu ilgi odağı açısından aynı fakat ilgilenilen maruziyet açısından farklı hastalardan ilgili verilerin geçmiş veri kaynaklarından (bir ilaç maruziyetinden daha önce) hareketle toplanması durumunu ifade eder (11). Bu son durumda doğum kusurları ile ilişkili olabilen annedeki hastalıklar, yaş, ağırlık, alkol ve sigara kullanımı ve sosyoekonomik durum gibi özellikleri dikkate almada sıkıntılar içerdiğinden gruplar arası simetri oluşturulması zordur (10).

Bu tasarım özellikle pazara yeni çıkmış ilaçlar hakkında geniş

a n o m a l i -
ye yol açan
güçlü tera-
tojenlerin
tespit
edilmesinde
çok işe yarar-
lar (10). Da-
hası bu kayıt
sistemleri
doğumdan
sonra uzun-
ca bir süre

çocukları takip etme olanağı tanıdıklarından gelişim geriliklerinin saptanmasını da sağlarlar (10).

3.2.2. RETROSPEKTİF ÇALIŞMALAR

Geriye dönük olarak bir çalışma üzerinden ya da kayıt sistemleri vasıtasıyla anomalili çocukların annelerinin gebelikleri sırasında herhangi bir ilaca maruz kalıp kalmadıkları araştırılmak suretiyle ne oldu sorusuna cevap aranır. Bu şekilde ilaca maruziyet açısından frekans, şans ve şans oranları elde edilmeye çalışılır.

3.2.2.1. DOĞUM KUSURLARI KAYIT SİSTEMLERİ

Bu kayıt sistemlerinin konsepti şudur ki yeni bir teratojenin kullanıma girmesi belirli bazı kusurların frekanslarında beklenmedik artışlara veya bunların kümelenmesine yol açabilir (10). Her ne kadar teratojen bir ilaç bu kayıt sistemleri üzerinden tespit edilmiş olmasa da, bu kayıtlardan iki amaçla fayda sağlanır: (i) Vaka-kontrol çalışmalarında vakaların tanımlanması ve (ii) popülasyon temelli doğumsal kusur oranlarının saptanması ile bu verilerin gebelikte ilaç maruziyeti kayıt sistemlerindeki

Tablo 7. Bazı önemli majör konjenital anomaliler.

BAŞ VE KRANİYOFASİYAL YAPILAR
Kafatası
Anensefali, Ensefalosel, Holoprosensefali, Hidrosefali
Gözler
Mikroftalmi, Anoftalmi, Kolobomalar (iris, retina),
Kulaklar
Şiddetli mikroti
Ağız ve boğaz
Yarık dudak ve/ya da damak, Şiddetli mikrognoti, makroglossi, mikroglossi
BOYUN
Kistik higroma
GÖĞÜS KAFESİ
Pektus ekskavatum, hipoplastik ya da yerinde olmayan klavikülalar
SIRT
Meningomyelozel, Spina bifida
ABDOMEN
Omfalozel, gastroşizis
GENİTAL
Belirsiz genital yapılar
EKSTREMİTELER
Kollar
Uzuvların yetersizlikleri ya da yoklukları
Eller ve ayaklar
Polidaktili, Total Sindaktili, Polisindaktili, Parmakların Yokluğu, Ektrodaktili
KARDİYOVASKÜLER VE BÜYÜK DAMARLAR
Fallot tetralojisi, Trunkus arteriyozus, Hipoplastik sol kalp, Ventriküler septal defekt, Atriyal septal defekt, Büyük damarların transpozisyonu, Tip B aortik ark kesintisi, Pulmoner ven dönüşünün total anomalisi, Aort koarktasyonu ya da hipoplazisi

karşılaştırmalarda kullanılması (10).

3.2.2.2. VAKA-KONTROL ÇALIŞMALARI

Bu tip çalışmalarda spesifik doğum kusuru olan infantlar çalışmaya dahil edilir ve ilaçlar dahil gestasyonel maruziyetler araştırılır (10). İlaç maruziyetinin frekansı vaka grubunda (anomalili doğanlar) ve kontrol grubunda (anomalisiz doğanlar) tespit edilerek kıyaslanır (10). İlaç maruziyeti hakkında bilgi mülakatlar, anketler ya da medikal kayıtlar üzerinden sorgulanır (10). Her ne kadar yukarıda bahsedilen gebelikte ilaç maruziyeti kayıt sistemleri talidomid ve izotretinoin gibi majör teratojenlerin taranmasında etkili ise de, vaka-kontrol çalışmalarının istatistiksel gücü valproik asit gibi orta düzeyde riskli ilaçların tanımlanmasına olanak tanır (10). Bu çalışmaların güçlü yanı nadir görülen olayları ortaya çıkarabilmeleri ve doğumsal kusurlar açısından da spesifik kusurları tanımlayabilmeleridir (10).

Hatırlama-yanlılığı (recall bias) vaka-kontrol çalışmalarında hemen daima bir endişe unsurudur (10). Anomalili çocuk doğuran kadınlar kontrol annelerine göre gebelikleri sırasında kullandıkları ilaçları hatırlama konusunda daha dikkatli olabilirler (10). Bu riski azaltmak için kullanılacak bir yaklaşım kontrol grubu olarak başka anomaliler içeren çocukların annelerini kullanmak olabilir (10). Diğer bir yaklaşım medikal ve eczacılık kayıtlarından hareketle ilacın, kullanılıp kullanılmadığı teyit edilemese de, reçetelendiği anlaşılabilir (10).

3.3. VERİLERİN BÜTÜNCÜL ANALİZİ

Gestasyonel ilaç kullanımı ile advers gebelik sonlanımı birlikteliğinin neden-sonuç ilişkisi olduğunu kanıtlayabilecek herhangi bir formül yoktur (10). Eğer bir ilaç kullanımı ile bir advers olay arasından bir ilişki ortaya çıkarsa, bu ilişkinin ancak zemindeki riske (popülasyondaki genel risk) göre belirli bir risk artışını temsil ettiği söylenebilir (10). Bu nedenle verilerin değerlendirilmesinin şu temel soru çerçevesinde yapılması uygun olmaz: Bu ilaç teratojenik midir? (10). Daha ziyade şu yaklaşımların dikkate alınması daha uygun olacaktır: (i) Maruz kalan infantlarda maruz kalmayanlardaki zemin riskle kıyaslandığında artmış bir risk var mıdır? (ii) varsa, ilaçla ilişkili advers olayın artmış riskinin olasılığı nedir? (10). Hayvan çalışmaları, vaka sunumları ve epidemiyolojik çalışmalardan toplanan tüm veriler müşterek olarak değerlendirilerek ilişkinin gücü tespit edilmeye çalışılmalıdır (10). Bu yapılırken dikkat edilmesi gereken hususlar Tablo 4'de gösterilmiştir (10).

4. TERATOJENEZİS

4.1. ADVERS HAMİLELİK OLAYLARI

Her hamilelik ilaç maruziyetinden bağımsız olarak anormal bir sonuç potansiyeline sahiptir ve reproduktif toksikologlar genel olarak anormal fetal gelişimi açısından büyüme bozulması, fonksiyonel eksiklik (işlevsel, metabolik ve davranışsal), yapısal malformasyonlar ve ölümü 4 majör manifestasyon olarak kabul etmektedirler (10). Öte yandan doğumsal kusurlar genellikle yapısal-anatomik bir kusur olarak kabul edilmekte ve konjenital anomali/anormallik olarak da adlandırılan bu kusurlar nasıl oluştuklarına bağlı olarak temelde malformasyon, deformasyon, bozulma, ve displazi olmak üzere 4 büyük kategoriye ayrılırlar (Tablo 5) (4, 6).

Malformasyonların oluşum sürecinde bir yapı hiç oluşmayabilir, kısmen oluşabilir ya da anormal bir şekilde oluşabilir (6). Malformasyonlar sıklıkla embriyolojik gelişme kusuruna bağlı olduklarından çoğunluğu konsepsiyondan sonraki 8 haftadan önceki maruziyetler sonucu ortaya çıkarlar (6). Ancak santral sinir sistemi, iç ve dış genitaler ve dişler gibi bu dönemden sonra oluşan yapılarda da malformasyonlar meydana gelebilir (6). Deformasyonlara yol açan mekanik güçlere azalmış amniyotik sıvı, uterus tümörleri, uterus malformasyonları ve çoğul gebelikler gösterilebilir (6). Sık görülen deformasyonlara yumru ayak, kalçanın konjenital displazisi ve plajisefali örnek gösterilebilir (6). Bunlar sıklıkla fizik tedavi ya da özel kalıplarla tedavi edilebilirler (6).

Bozulmalar kompresyon, strangulasyon, hemoraji ya da trombozis gibi vasküler ya da mekanik süreçler sonucunda meydana gelip doku kaybına yol açabilirler (6). Çok nadir görülen bu

Tablo 8. Bilinen İnsan Teratojenleri.

İlaç	Teratojenik etki
ADE inhibitörleri	Oligohidramniyoz, akciğer hipoplazisi, postnatal böbrek yetmezliği, intrauterin büyüme geriliği, kafa kemiklerinde hipoplazi
Aminopterin	Abortus, intrauterin büyüme geriliği, mikrosefali, frontal kemiklerde hipoplazi
Alkol	Fötal alkol sendromu: İntrauterin büyüme geriliği, zekâ geriliği, mikrosefali, oküler anomaliler, eklem anomalileri, kısa gözkapağı çizgileri
Androjenler ve yüksek doz progesteronlar	Dişi genitalerde maskülinizasyon
Dietilstilbesterol	Vajinal adenozis, uterus anomalileri, vajinal karsinogenezis
Fenitoin	Fötal hidantoin sendromu: İntrauterin büyüme geriliği, fasiyal dismorfogenez, zeka geriliği, distal parmak hipoplazisi
İnorganik iyodidler	Fötal guatr
İzotretinoin	Optik sinir anomalileri dahil SSS anomalileri, kraniofasiyal anomaliler, kardiyovasküler malformasyonlar, timik anomaliler, nöral tüp defektleri
Karbamazepin	Fasiyal dismorfogenez, nöral tüp defektleri
Kokain	İntrauterin büyüme geriliği, prematürite, mikrosefali, serebral infarktlar, ürogenital anomaliler, nörodavranışsal bozukluklar
Kumadin	Nazal hipoplazi, epifizyal benekleme, optik atrofi
Metil merkürü	Büyüme geriliği, şiddetli zeka geriliği, serebral atrofi
Metotreksat	Abortus, intrauterin büyüme geriliği, mikrosefali, frontal kemiklerde hipoplazi
Talidomid	Fokomeli, yüz anomalileri, kalp ya da böbrek defektleri
Tetrasiklin	Kemik depozitleri, dişlerde diskolorasyon
Trimetadion	Fasiyal dismorfogenez, intrauterin büyüme geriliği, intrauterin fötal ölüm, neonatal ölüm
Valproat	Lumbosakral spina bifida, fasiyal dismorfogenez, hidrosefali, kalp ve iskelet defektleri
Varfarin	Nazal hipoplazi, epifizyal benekleme, optik atrofi, kanama, zeka geriliği, mikrosefali

anomalilere verilebilecek en tipik örnek amniyotik bant sekansı olup bu anomali uzuvlar, baş ve yüz bölgesi ve gövdeyi etkileyebilen bir grup yapısal anomaliden oluşmaktadır (6). Vasküler bozulmalara bağlı kusurlar başlangıçta normal olarak gelişen arterler, venler ve kapillerler gibi yapıların ekstrinsik yıkımı ya da normal gelişiminin önlenmesi sonucu ortaya çıkan yapısal kusurlardır (12). Geleneksel olarak bir teratojenin fetüs gelişiminin ilk üç ayında etkisini gösterdiği kabul edilse de, vasküler bozulma kusurlarına yol açan ajanlar ise normal olarak gelişmiş yapıları gebeliğin daha geç dönemlerinde etkileyebilirler (12). Vasküler bozulma uterus-plasenta ünitesi, plasenta-fetüs ünitesi ve fetüsün kendisi olmak üzere üç düzeydeki dengesizliklerle ilişkilidir ve bunlar hiperperfüzyon, hipoperfüzyon, hipoksi ve obstrüksiyon şeklinde tezahür eder (12). Bunlar uterus kan akımında akut ya da kronik azalmalar, vasküler enfeksiyonlar ve uterus-plasenta ünitesindeki anormalliklerden kaynaklanabilir (12). Plasental yetmezlik, amniyon yırtılması ve umbilikal kord obstrüksiyonu gibi durumlar plasenta-fetüs ünitesinde kan akımı yetmezliğine yol açabilirler (12). Fetüste yeni damarların bozulması, eksternal kompresyon, embolik olaylar, embriyonik damarların prematür regresyonu, venöz konjesyona bağlı oklüzyon ve damar oluşumunun anormal regülasyonu vasküler bozulmaya yol açabilir (12). Maternal ve fetal vazokonstriksiyon, hipoperfüzyon ve obstrüksiyon embriyonik dokulara besin maddeleri sunumunda yetersizliğe yol açarak fetal gelişim bozukluğuna ve doku kaybına neden olabilir ki bu sonucunun doğumda gözlenmesi durumunda nedenin anormal intrinsik gelişimsel süreç mi yoksa vasküler bozulma ya da amniyotik bant mı olduğunu anlamak mümkün olmayabilir (12). Ayrıca tüm bu patolojilerin yol açtığı hipoksi oksidatif stresin meydana gelmesine de zemin hazırlayabilir (12). Mizoprostol (13, 14), aspirin (15, 16), ergotamin (17, 18) ve psödoefedrin (16, 19) gibi vazoaaktif ilaçların

vasküler bozulmaya bağlı kusurlara yol açtığı epidemiyolojik çalışmalarla gösterilmiş olmakla birlikte vazoaaktif potansiyeli olan her ilaç bu advers olaylara yol açabilir (12). Embriyogenez sırasında vasküler bozulma bitişik dokularda anormal farklılaşma ve distorsiyon ve aynı bölgede ya da ikincil bir embriyolojik gelişme alanında doku kaybı ve yapıların yetersiz gelişmesi ile sonuçlanabilir (12). Fetal dönemde ise anomaliler sadece kan sunumunun bozulduğu alanla sınırlı kalırlar (12). Vasküler bozulmaya atfedilen anomaliler terminal ektremite eksiklikleri, hidranensefali/porensefali, gastroşizis, ince bağırsak atrezisi ve Polonya anomalisidir (12).

Displazilere bir örnek iskelet displazisi sonucu anormal kemik büyümesi sonucu oluşan akondroplazidir ve bu anomali fibroblast büyüme faktör reseptör genindeki mutasyona bağlı anormal endokondriyal ossifikasyona bağlıdır (6).

Çoklu malformasyonlar sıklıkla fark edilebilir bir kalıp halinde gruplaşmışlardır (Tablo 6) (6). Sebebi bilinen sendromlara örnek olarak Turner sendromu gösterilebilir ve bu hastalarda tipik olarak kısa boy, yelken boyun, kalkan-benzeri göğüs kafesi, sekonder seks karakterlerinde az gelişmişlik ve infertilite görülür (20, 6).

Sekanslara örnek olarak ilk defa 1946 yılında Edith Potter tarafından tanımlanan Potter sekansı verilebilir (21). Bu ağırlıklı olarak erkek bebekleri etkiler ve hamileliğin ortalarında şiddetli oligohidramnios, polikistik böbrek, bilateral renal agenezis ve obstruktif üropati gibi anomaliler eşlik eder (22). Böbrek yetmezliği Potter sekansındaki ana unsurdur (22). Diğer karakteristik özellikler prematür doğum, ters doğum, atipik yüz görünümü ve ektremite malformasyonlarıdır (22).

Holoprosensefali embriyolojik gelişimin ilk 4 haftası içinde ortaya çıkan ve alan kusuruna güzel bir örnek teşkil eden bir anoma-

lidir (23). Değişik etyolojileri olsa da primer kusur ön-beyindeki prekordial mezodermin normal indüksiyonundaki eksiklikler ki bu ön-beyinin anormal ayrılmasına yol açar (6). Bu kusura sıklıkla anoftalmi, siklopi, probosis, yüzün ortasında yarı, hipertelorizm, tek maksiller merkezi kesici diş ve olfaktör sinirlerin veya korpus kallozumun yokluğu gibi fasiyal anomaliler de eşlik eder (23).

Genellikle asosiyasyonların etiyolojisi tanımlanmamıştır ve muhtemeldir ki bazıları gelişimsel alan kusurlarını temsil ederler (6). VATER/VACTERL asosiyasyonu vertebral anomaliler, anal atrezi, kardiyak kusurlar, trakeoözofageal fistül, renal kusurlar ve uzuv kusurlarından en az üçünü bünyesinde barındıran bir akronimdir (24).

Doğum esnasında fark edilen majör konjenital anomaliler her 100 doğumda 2-4 infantta (4, 6), minör konjenital anomaliler olanlar diğer 7-14 infantta görülürler (4, 6). Majör doğum kusurları infant ölümlerinin %20'sinden ve çocukluk çağı hospitalizasyonlarının çoğundan sorumludur (4, 10). Sıklıkla karşılaşılan majör konjenital anomaliler tablo 7'de gösterilmiştir (25). Majör doğum kusurları fatal olabilen ya da doğumda ortaya çıkıp fiziksel ya da mental sakatlığa neden olabilen ve medikal ya da cerrahi tedavi gerektiren yapısal, fonksiyonel ya da metabolizmayla ilgili bir anormallik olarak tanımlanmaktadır (20). Minör doğum kusurları ise normal olandan sapmış ve açık medikal, cerrahi veya kozmetik sonuçları olmayan ve klinik olarak daha önemsiz minör fiziksel anomalilerdir (20).

4.2. TERATOJENLER

Çevresel ve ilaç maruziyetine bağlı olarak gelişen konjenital malformasyonların araştırılması anlamına gelen teratoloji, canavar anlamına gelen yunanca "terasos" kelimesinde türetilmiş bir kelimedir (6). Bu bağlamda teratojen malformasyona yol açabilen bir kimyasal madde olarak tanımlanabilir (4). Bu tanımın kapsamı gelişen fetusta gerek yapısal bir anormalliğe yol açan gerekse organ fonksiyonunu değiştiren bir advers etki olarak genişletilebilir

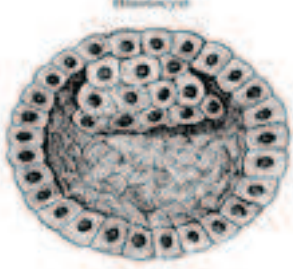
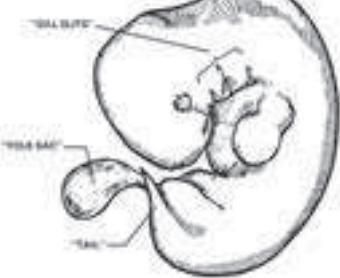

(4). Aslında doğumsal kusurların %90'ının altında genetik bir komponent yatmaktadır ve ilaçların bu kusurların %4-5'inden sorumlu olduğu kabul edilmektedir (4). Ancak insanda teratojen olduğu kanıtlanmış sınırlı sayıda ilaç bulunmaktadır (Tablo 8) (4).

4.3. TERATOLOJİNİN PRENSİPLERİ

Birinci prensip, teratojenlerin spesifitesi olup belirli bir teratojen spesifik bir anormalliğe ya da bir grup anormalliğe yol açar (Bakınız Tablo 8) (4). İlaç etkileri bir türde görülüp diğer türde görülemeyebileceğinden bu spesifite türler için de geçerlidir (4). Örneğin kortizol farelerde yarı-damak yaparken insanlarda böyle bir etkiye yol açmaz (4). Bir ilaç sınıfının yapı-etki ilişkisinin anlaşılması bazı şartlarda yeni bir ilacın güvenliliğinin ve etkililiğinin kestirilmesine olanak tanırsa da, bu tip bir bilgi genellikle teratojenesis için geçerli değildir (10). Yine de teratojenik bir ilaç sınıfına ait yeni bir ilaç daha sıkı ve dikkatli bir takibin yapılmasını zorunlu kılar (10).

İkinci prensip, teratojenlerin farmakodinami ile ilişkili olarak doza-bağımlı etki göstermeleridir ve bu embriyo ya da fetüste meydana gelecek hasarın majör belirleyicilerinden biridir (4, 5). Bütün teratojenler advers etkilerinin görülmediği bir eşik konsantrasyona sahiptirler (10). Bu meyanda, belirli bir zaman diliminde anneye verildiklerine, düşük doz hiçbir etki yapmazken, orta doz karakteristik malformasyona yol açabilir ve yüksek doz fetüsü öldürebilir (4). Bunun da üzerindeki dozlar maternal ölüm riski yaratırlar (4). İnsan verilerinin bulunmadığı durumlarda, insandaki maksimum terapötik dozun 10 katından daha düşük dozlarda hayvanlarda teratojenik bulunan bir ilacın insanlardaki teratojenite açısından yüksek riskli olduğu söylenebilir (26). Bu iki doz arasında 100 katından fazla fark bulunması durumunda ise insanlardaki teratojenite açısından düşük risk olduğu kanaatine varılabilir (26). Ayrıca maruz kalınan dozun süresi, frekansı, verilme yolu ve eşlik eden diğer teratojenler de önem arz etmektedir (5, 10). Bir teratojen tek bir seferde yüksek miktarda ver-

Tablo 9. Konsepsiyon sonrası teratogenezis açısından duyarlılık dönemleri.

Dönemler							
Hep ya da Hiç	Embriyonik					Fötal	
1	2	3	...	8	9	...	38
							
Teratogenezise duyarlılık							
Duyarlı değil		Çok duyarlı			Az duyarlı		
Embriyo yaşamaya devam eder ya da zarar görüp ölür		Majör Konjenital Anomaliler			Büyüme rötardasyonu ya da bir organın boyutu veya fonksiyonunda değişiklikler		

ildiğinde aynı miktarın birçok güne yayılarak verilmesine göre çok daha zararlı olabilirken, diğer bir teratojen için tam tersi geçerli olabilir (26). Örneğin bir günde çok fazla miktarda ve çeşitte içeceklerle alkol tüketmek bir hafta boyunca günde tek bir çeşit alkol alınmasına göre çok daha fazla zararlı olabilir (26). Aksine, diyabeti etkili bir şekilde kontrol altına alınmış bir annede çok nadir olarak çok yüksek kan glukozuna maruz kalmak sürekli olarak orta düzeyde hiperglisemiye maruz kalan annedekinden daha zararsız olabilir (26). İlaç etkileşimleri de teratojenik açıdan sinerjizmaya yol açmaları ya da tersine bir ilacın diğer ilacın teratojenik etkisinden koruması gibi sebeplerle önem arz etmektedir (26). Sonuncusunun en tipik örneği her ne kadar gebelikte kullanımından kaçınılması gerekse de valproatin yol açtığı nöral tüp defektlerine karşı folik asidin koruyucu etki göstermesidir (27). İlaçlar sistemik ve lokal olmak üzere başlıca iki şekilde hastalara verilmektedir. Sistemik veriliş yollarında ilaçlar kanda etkili konsantrasyonlarına ulaştıklarından fetüse de anne dokularına benzer oranlarda ulaşacak ilaç kaynağı yaratmış olurlar. Diğer taraftan lokal verilişte ilacın uygulandığı yerden ne oranda sistemik dolaşıma geçtiği ve fetüste ne kadarlık bir risk yarattığı önemlidir. Çoğu durumda lokal uygulanan ilaç molekülleri çok düşük oranda sistemik dolaşıma geçebildiğinden teratojenik risk ya hiç yoktur ya da sistemik uygulamaya göre çok düşüktür. Yine de belirli bir ilaç için lokal uygulamayla hem fetal risk hem de sistemik ilaç konsantrasyonu ilişkileri açısından araştırma yapmak ve analizi bilimsel verilerle sonuçlandırmak gerekir.

Üçüncü prensip, teratojenlerin belirli bir yapıyı etkileyebilmeleri için oraya ulaşmalarının gerekmesidir (4). Fetal maruziyetin derecesini (i) maternal doz, (ii) eliminasyon yolağı başta olmak üzere farmakokinetik profil, (iii) plasental geçiş ve (iv) fötal eliminasyon mekanizmaları belirler (4).

Maternal dozun farmakodinami prensipleri çerçevesindeki etkisinden yukarıda ikinci prensip başlığı altında bahsedilmekle birlikte fetüse geçebilen ilaç miktarının ana belirleyicisi, sonuçta, kandaki ilaç konsantrasyonu olduğundan doz-konsantrasyon ilişkisi önemli bir başlık olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu ilişkiyi etkileyen temel parametre ise ilaç uygulama yolları da dikkate alınarak ilacın absorpsiyon, dağılım ve eliminasyon (metabolizma ve itrah) bileşenlerinden oluşan farmakokinetik profilidir. Bununla ilişkili olarak ilacın annedeki farmakokinetik kalıbı risk analizde dikkate alınması gereken önemli bir faktördür; çünkü fetüse geçme potansiyeli olan ilacın hem niceliğini hem de niteliğini belirler.

Anne tarafından alınan herhangi bir ilacın fetüse ulaşabilmesi için öncelikle uygulandığı yerden absorpsiyona uğrayıp sistemik dolaşıma geçmesi gerekir. İlaçlar sistemik ve lokal olmak üzere çok farklı şekillerde hastalara uygulanabilmektedir (28, 29, 30). Ağızdan alınan ilaçlar ağırlıklı olarak ince bağırsaklardan absorpsiyona uğrayıp portal dolaşıma geçerler (28, 29). Gebelikte gastrointestinal sistemle ilgili olarak progesteronun düz kas üzerindeki etkisinin mide boşalmasını ve gastrointestinal transit süresini uzattığı uzun süre düşünülmüş olsa da yakın zamanda asetaminofenin absorpsiyonu üzerinde yapılan çalışmalarda birinci ve üçüncü trimesterlerde mide boşalmasının değişmediği öte yandan oroçekal transit süresinin üçüncü trimesterde uzadığı saptanmıştır (4). Ayrıca gebelerde mide pH'sinin yükselmesine yol açan asit salgılanması azalması da tespit edilmekle birlikte sotalol ile yapılan çalışmalarda biyoyararlanım açısından bir fark bulunmazken, sefazolin, ampisilin ve sefradin ile yapılan araştırmalar Cmax'ın azaldığını, Tmax'ın ve absorpsiyon miktarının değişmediğini göstermiştir (4). Gebede ilaç kullanımının teratolojik risk araştırması yapılırken ilgili ilacın absorpsiyonu ile ilgili bir spesifik çalışma ya da ilacın kısa ürün bilgisinde bir not varsa bunun da dikkate alınarak sistemik biyoyararlanım ile

ilgili farklılıkların hesaba katılması yerinde olur.

İnce bağırsaklardan emilip portal dolaşıma geçen ilaçlar portal kan akımıyla karaciğere ulaşırlar (28, 31). Karaciğer sinüslerinden ilaç molekülleri ilaca göre değişen oranlarda parankima hücreleri tarafından alınır ve bazı ilaçlar bu hücrelerde metabolizmaya maruz kalabilirler. Bu durumda genellikle ana ilaç biyotransformasyonla bir ya da birden fazla etkisiz metabolite dönüştürülür (biyoinaktivasyon) (31-33). Metabolizmayla ilaçta sadece etkinlik değişikliği meydana gelmez; ek olarak ilacın vücuttan itrah edilmeye yatkınlığı da etkilenir (31, 32). Sıklıkla metabolitler ana ilaca göre daha polar maddelerdir ve bu nedenle plasenta dahil dokulara geçişleri zayıf olup vücuttan atılmaya daha elverişlidirler (32, 34). Öte yandan bazen biyoaktivasyon adı verilen bir metabolizma şekliyle etkin aktif bir metabolit de oluşabilir ve bu metabolitler ana ilaca göre daha etkili ve daha toksik olabilirken bazıları da plasentadan geçişe daha elverişli olabilir (4). Fetüste oluşabilecek advers olayların niteliği ve niceliği ilacın annedeki metabolizma profilinden etkilenebileceğinden teratojenite analiz yapılırken ilaçların metabolizma kalıbının da dikkate alınması yerinde olur. Ancak karaciğer enzimlerinin aktivitesi gebelik sırasında değiştiğinden ilaçların hepatik klirensi de değişebilir (4). Örneğin CYP3A4, CYP2D6 ve CYP2C9 aktiviteleri artış gösterirken CYP1A2 ve CYP2C19 aktiviteleri azalma gösterir (4). Bu nedenle özellikle bu faktörlere dikkat edilmeden yapılan ilaç tedavilerinde gebede risk analizi yapılırken dikkate alınması gerekebilir.

Karaciğeri aşan ilaçlar sistemik dolaşıma geçerler ve kanda belirli bir ilaç konsantrasyonu oluştururlar. Bu konsantrasyon etkiyi, fetüse olan da dâhil, belirlediğinden bunu etkileyen faktörlerin gebede nasıl değiştiğini hesaba katmak gerekir. Gebelik sırasında plazma hacmi genişlemesi meydana geldiğinden belirli dozda verilen bir ilacın kan konsantrasyonu beklenen değerden düşük çıkabilir (4). Gebeliğin 6-8inci haftalarında plazma hacmi genişlemiştir ve 32-34üncü haftalara kadar yükselmeye devam eder (1200-1300 ml veya +%40) (4). Öte yandan ilacın dağılım profilini ve hızını belirleyen kardiyak debinin artması ve bölgesel kan akımının değişmesi (Artış: Uterus, böbrekler, cilt ve meme bezleri; Azalma: Çizgili kaslar) gibi belli başlı değişiklikler de ilacın etki profilini etkileyebilir (4). İlaçların sadece serbest fraksiyonları plasentayı geçip fetüse ulaşabildiğinden albümin düzeylerindeki 2inci ve 3üncü trimesterde görülen anlamlı azalma bu proteine fazlaca bağlanan bazı ilaçların bağlanma oranlarını değiştirebilir ve beklenen daha fazla etkinin ortaya çıkmasına yol açabilir (4).

Sistemik dolaşıma geçen ilaçlar böbreğe de dağılırlar ve aktif halde olanlar oradan da elimine edilirler. Gebede artan böbrek kan akımının bir sonucu olarak glomerüler filtrasyon oranı (GFR) 6ıncı hafta ile birlikte artışa geçer ve 3üncü trimesterin başından itibaren normale dönmeye başlar (Kreatinin klirensi buna paralel seyir gösterir) (4). Büyük oranda böbrekten elimine edilen ilaçlar açısından bu değişiklik onların klirensini hızlandıracaktır. Sonuç olarak herhangi bir ilacın metaboliti ana ilaca göre daha toksik olabileceği gibi gebelikteki değişken farmakokinetik kalıp eliminasyon yarı-ömrü de dahil ilaç kan konsantrasyonu gibi parametreleri değişik şekillerde etkileyebildiğinden risk analizi yapılırken tüm faktörlerin de gözden geçirilmesi gerekir.

Açık ki anneye verilen herhangi bir ilaç geçiş sırasında yıkılmadıkça ya da değişime uğramadıkça veya molekül büyüklüğü ve düşük lipid çözünürlüğü geçişi sınırlamadıkça fütusa rahatlıkla belirli oranda geçebilir (5). Plansenta aracılığı ile anne-fötus madde alışverişi embriyonik hayatın 5inci haftasıyla birlikte oluşmuş olur (5). Düşük molekül ağırlıklı ilaçların plasentadan geçişleri çoğunluk itibarıyla konsantrasyon gradyanına uyarak basit difüzyon kuralları çerçevesinde meydana gelmektedir (4,

Tablo 10. FDA gebelik risk kategorisi.

A kategorisi
Gebelerde yapılan yeterli, iyi-kontrollü çalışmalar gebeliğin hiçbir periyodunda fetal anomali açısından herhangi bir risk artışı göstermemiştir: Gebe (-)
B kategorisi
Deney hayvanı çalışmaları fütusa zarar ile ilgili bir kanıt ortaya koymamıştır, ancak gebelerde yapılmış yeterli, iyi-kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır: Gebe ⊗ + Hayvan (-)
Deney hayvanı çalışmaları advers etki göstermiştir, fakat gebelerde yapılmış yeterli, iyi-kontrollü çalışmalar hiçbir periyodda fütusta bir risk olduğunu göstermede başarılı olamamıştır: Gebe (-) + Hayvan (+)
C kategorisi
Deney hayvanı çalışmaları advers etki göstermiştir ve gebelerde yapılmış yeterli, iyi-kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır: Gebe ⊗ + Hayvan (+)
Hayvan çalışmaları yapılmamıştır ve gebelerde yapılmış yeterli, iyi-kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır: Gebe ⊗ + Hayvan ⊗
D kategorisi
Gebelerde yapılan yeterli, iyi-kontrollü veya gözlemsel çalışmalar fütusta bir risk olduğunu göstermiştir: Gebe (+)
Ancak, tedavinin yararı potansiyel riske üstün olabilir. Örneğin, güvenli ilaçların kullanılmadığı ya da etkisiz kaldığı yaşamı tehdit eden bir durumda ya da ciddi hastalıklarda, gerektiğinde ilaç kullanılabilir
X kategorisi
Gebelerde ve deney hayvanlarında yapılan yeterli, iyi-kontrollü veya gözlemsel çalışmalar fetal anomaliler ya da riskler hakkında pozitif kanıtlar göstermiştir: Gebe (+) + Hayvan (+)
Ürünün kullanımı hem gebelerde hem de gebe kalabilecek kadınlarda kontrendikedir.

5-). Bundan dolayı annede tedavi amacıyla verilen neredeyse tüm ilaçlar anneden fütusa geçebilir ve geçecektir de (35). Her ne kadar bir ilacın molekül ağırlığı embriyo veya fetüsün maruziyetini belirleyen önemli bir faktör olsa da, bu faktör tek başına plasentayı geçen ilaç miktarını belirleyemeyecektir (5). Embriyo ya da fetüsteki ilaç konsantrasyonunu belirleyen ana faktörler şunlardır: (i) Anne kanındaki ilaç konsantrasyonu, (ii) ilacın yarılanma ömrü, (iii) metabolizma, (iv) plasental kan akımı, (v) plasentanın geçişi uygun yüzey alanı, (vi) ilacın lipid solubilitesi, (vii) ilacın proteine bağlanma oranı, (viii) fizyolojik pH'da ilacın iyonizasyon oranı (5).

Bunların yanında ilacın geçişinde etkili plasentaya özgü faktörler de vardır (4). Plasentanın kitlesel su hareketlerine izin ver bir kanallar sistemi (por) vardır ve bu mekanizmayla solvent sürüklemesi ile küçük ilaçlar geçiş yapabilir (4). Buna ek olarak geniş immünoglobülinlerin geçişine olanak tanıyan endositoz mekanizması da mevcuttur (4). Dahası plasenta çok çeşitli ve etkin bir enzim ağına sahiptir ve bazı ilaçların metabolitleri ana ilaca göre daha rahat geçişe olanak bulabilirler (4). Permeabilite ve difüzyon özellikleri plasentanın trofoblastik epitelyum duvarının gebeliğin ilk trimesterindeki 50 µm'lik kalınlığından son periyoddaki 5 µm'lik kalınlığa matüre olması ile, artış gösterir (4). İlaçların plasentadan geçişini etkileyen diğer bir faktör utero-plasental kan akımı ile sunulan ilaç miktarıdır (4). Kan akımı gebelik boyunca giderek artar (4). Plasentada basit difüzyon mekanizmasında ayrı olarak pek çok transport proteinleri de vardır ve bunlardan en çok inceleneni P-glikoproteindir (4). Bu protein ilaçları anne sirkülasyonuna geri gönderir (4). Bu ve benzeri proteinler çeşitli ilaçlarda görülen anne ve fetüs kan düzey farklılıklarının sorumlusu olarak görülmektedir (4).

Fetal karaciğer umbilikal ven ile sistemik sirkülasyon arasında yerleştiğinden plasentayı aşan ilaçlar fetal ilk-geçiş etkisine maruz kalırlar (4). Bu koruyucu mekanizma duktus venozus şanti nedeniyle frenlenir ve ilaçların %30-70 oranında karaciğeri baypas etmesine olanak tanır (4). İlaçlar fetal sirkülasyona girdikten sonra, karaciğer metabolizması primer eliminasyon yolunu oluşturur ve böbrekler immatür olduklarından etkisiz kalırlar ve ayrıca amniyon sıvısına karışan idrar fetüs tarafından

ytulur (4).

Dördüncü prensip, teratojenik bir ajanın fetusta oluşturacağı etkinin fetüs ilaca maruz kaldığı sırada gelişmenin hangi döneminde olduğuna dayanmasıdır ki bu prensip de oluşabilecek advers olay açısından çok önemli olan belirleyici bir faktördür (Tablo 9) (4, 5). Hızlı farklılaşma dönemi embriyonun teratojenik ilaçlardan en fazla etkilendiği dönemdir (20). Öte yandan moleküler sinyaller ve embriyonik indüksiyon morfolojik farklılaşmadan önce geldiği için yapıların çeşitli teratojenlerin etkisine duyarlı olduğu dönem sıklıkla bu yapıların gözle görülebilir hale geldikleri dönemden önce gelir (20). Bu bağlamda üç kritik dönemden söz edilebilir (4). İlk dönem teratogenezise duyarlı olmayan ve konsepsiyondan sonraki ilk 2 haftayı kapsayan dönemdir (4, 10, 20). Bu dönemde hep ya da hiç etkisi adı verilen ve teratojen maruziyeti sonucu embriyonun ya zarar görmeden yaşamaya devam edeceği ya da zarar görüp öleceği bir diklotomik durum vardır (4, 20). Birinci durumda hücreler zarar görsen bile sağ kalan farklılaşmamış embriyonik hücreler bunların yerini alabilir ve bu tamir nedeniyle embriyo yaşamaya devam edebilir (26). Bu dönemden sonra gelen farklılaşma ve embriyogenez döneminde (konsepsiyondan sonraki 3-8inci haftalar), embriyo teratojenlere çok duyarlıdır ve büyük yapısal anomaliler tetiklenebilir (4, 10, 20). Organogenezden sonra (konsepsiyondan sonraki 9uncu hafta ve sonrası) fetüs başta santral sinir sistemi olmak üzere hızlı bir şekilde büyümeye ve olgunlaşmaya başlar ve aynı zamanda belli oranda farklılaşma da devam eder (10, 26). Bu dönemde teratojene maruz kalındığında, dış kulaktaki minör anomaliler ve büyüme rötardasyonu gibi fizyolojik kusurlar, zekâ geriliği gibi fonksiyonel bozukluklar ya da bir organın boyutu veya fonksiyonunda değişiklikler meydana gelebilir (4, 10). Ancak alkol kullanımına bağlı fetal alkol sendromu, ACE inhibitörü kullanımında görülen böbrek fonksiyon bozuklukları ve varfarine maruziyeti sonucu oluşan kırıkdağ hasarında olduğu gibi gebeliğin geç dönemindeki bazı maruziyetler de önemli anomalilere yol açabilir (10). Sonuç olarak, teratojenler birçok organ sistemine etki edebildiklerinden verildikleri anda hangi sistemin gelişmekte olduğu önem arz etmekte ve bu oluşacak malformasyonun niteliğini belirlemektedir (4, 20). Bir

iki günlük fark bile anomalilerin kalıbında hafif değişikliklere yol açabilir (4). Ancak pratik bir sorun olarak, ilaç maruziyeti açısından duyarlı dönem çoğunlukla bilinmediğinden global risk değerlendirmeleri embriyogenezin cereyan ettiği ilk periyod üzerinden yapılır (10). Fetus ya da onun herhangi bir dokusu normal olarak geliştikten sonra verilen bir teratojenin advers bir etkisinin olmayacağı açıktır (4).

Beşinci prensip, teratojenlere duyarlılığın anne ve fetusun genotipinden etkilenmesidir (4). Örneğin epoxid hidrosilaz aktivitesi düşük olan fetuslar hidatoin sendromu geliştirmeye daha yatkınlardır (4). Yine dönüştürücü büyüme faktörü-alfa için atipik alel gen taşıyan fütuslarda anne sigara içtiğinde daha fazla oranda yarık-dudak ve damak oluşmaktadır (4). Nasıl ki bir ilacın tedavi edici ya da yan etkileri hastaların hepsinde ortaya çıkmaz, duyarlı bir dönemde teratojene maruz kalınması da çocuklar arasındaki anomali profilinde anlamlı farklılıklara yol açacaktır (10). Bunun önde gelen nedenleri anne ve çocuktaki genetik farklılığa bağlı olarak hücre duyarlılığında, plasental geçişte, metabolizma kalıbında, reseptör bağlanmasında ve dağılımda görülen farklılıklardır (10). Her ne kadar bilinen bir teratojenin etkileri genellikle popülasyon perspektifinden hareketle tahmin edilse de, benzer koşullardaki bir bireyde etkinin doğası ve şiddetinin tahmin edilmesi, çoğunlukla olsa da her zaman, mümkün değildir (10).

4.4. TERATOGENEZİN MEKANİZMALARI

Belirli bir doğumsal kusur değişik mekanizmalar ve birçok farklı faktörler (örneğin; genetik, çevresel ajanlar, ilaçlar, fiziksel durumlar) tarafından oluşturulabilirken, spesifik bir mekanizma ilacın uygulandığı andaki embriyo yaşı, genetik yatkınlık ve ilacın dozu ve maruziyet süresi gibi faktörlere bağlı olmak üzere ilaç kaynaklı birçok farklı sonuçlara yol açabilir (12). Her ne kadar ilaçların hangi mekanizmalarla doğumsal kusurlara yol açtığı tam olarak anlaşılamamış olsa da, bugün için FDA gebelik risk kategorisinde D ve X olarak kabul edilen ilaçlarla ilişkili olarak hayvan çalışmalarına dayanan ve henüz insanda geçerliliği büyük oranda kanıtlanmamış olan temel mekanizmalar şöyle sıralanabilir: (i) folat antagonizmi, (ii) nöral krest hücre bozulması, (iii) endokrin bozulma, (iv) oksidatif stres, (v) vasküler bozulma, (vi) spesifik reseptör ya da enzim ile alakalı teratogenezis (Anjiotensin-dönüştürücü enzim (ADE) ve anjiotensin-II reseptörleri, hidrosimetilglutaril-koenzim A redüktaz (HMG-CoA), histon deasetilaz (HDAC), siklooksijenaz-I (COX-I), N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörleri, 5-hidroksitriptamin (5-HT) reseptörleri ve taşıyıcıları, γ -Aminobütirik asid (GABA) reseptörleri ve karbonik anhidraz) (12). İlaçların teratojenik mekanizmalarının aydınlatılması görünüşte birbiriyle ilgisiz duran fakat teratojenik açıdan aynı etki mekanizmalarına sahip farklı ilaçların beraber kullanıldıklarında prensip olarak doğumsal kusur riskini arttırabilmeleri nedeniyle, önemlidir (12).

4.5. TERATOJENİK RİSKLERİ AZALTMA ARAÇLARI

Gebede ilaç kullanılması riskli bir işlem olduğundan mümkünse gebelik boyunca ilaç kullanılmaması ve özellikle ilk periyotta ilaç kullanmaktan kaçınılması en doğru yaklaşım olacaktır. Hekimler tedavi açısından güçlü bir neden olduğunda ve embriyo için makul bir güvenlilik sağlanabiliyorsa ilacı gebede kullanmayı düşünmelidir (20).

İnsanda teratojenite riskini azaltmak için yapılacak genel bir yaklaşım hamilelik için plan yapmaktır (4). Hamile kalınmadan önce medikal problemleri olan kadınların değerlendirilmesi gerekir

ve hangi ilaçların hamilelik sırasında güvenle kullanılabileceği, hangilerinin kesilmesi gerektiği ve yerine nelerin verilebileceği kararlaştırılmalıdır (4). Hamileliklerin neredeyse yarısının planlanmadan oluştuğu düşünüldüğünde çocuk doğurma potansiyeli olan her kadının antenatal hasta olarak kabul edilip değerlendirilmesi ve ilaç seçilirken temkinli olunması uygun olur (4). Ayrıca kişinin hamile olup olmadığı da sorgulanmalı ve gerekirse tetkik istenmelidir (4). Genel olarak hamilelerde uzun zamandır kullanılan ilaçları seçmek ve yeni ilaçları pek tercih etmemek yerinde olur (4). Sadece ilacı kesip durumun kontrolünü kadına bırakmak hastaya yardımcı olmadığı gibi, anneyi ve çocuğu riskli bir duruma sokmak ve de kontrolsüz bir medikal durum yaratmak olur (4).

Teratojen bir maddeyi kadında kullanmak gerektiğinde, hamileliğin önlenmesi için özel bir çaba harcamak gerekir (4). Hastaya ilacın potansiyel zararları anlatılmalı ve uygun bir kontrasepsiyon yöntemi tavsiye edilmelidir (4). Tedavi normal bir menstrual periyod ile veya negatif bir hamilelik testinin üzerinden 2 haftadan daha fazla geçmeden başlanmalıdır (4). Hamilelik testleri hastanın siklus hikayesine ve kontrasepsiyon yöntemine göre 2-4 haftada bir tekrarlanmalıdır (4). Bu ilaçların tekrar reçetelendiği zamanlarda hamilelik testleri de tekrarlanmalıdır (4).

5. GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI KATEGORİSİ

Hekimleri ve hastaları yazacakları ve kullanacakları ilaçların riskleri hakkında hızlıca yönlendirmek amacıyla Amerika Birleşik Devletleri İlaç ve Gıda Dairesi (FDA: Food and Drug Administration) "Gebelikte İlaç Kullanımı Kategorisi" başlığı altında bir sınıflama yayınlamıştır (36) (Tablo 10). Bu sınıflamaya göre her bir ilacın kısa ürün bilgisinde gebelik kategorisi adı altında hangi kategoriye dâhil edildiği belirtilmiş ve bu sınıflama uzun zamandan beri kullanılmaktadır. Yakın zamanda FDA ilaçların etiketlenmesi ile ilgili olarak gerek hekimlerin gerekse tüketicilerin ilacın gebelikte ve emziren annelerde kullanımı sırasında anne ve çocuğu nasıl etkileyebileceği hakkında daha iyi bilgilendirilmesi amacıyla bu uygulamasında majör revizyona başladığını duyurmuş ve bununla alakalı olarak yeni bir "kural tekli" yapmıştır (37). FDA 2014 yılında "son kural" olarak bu konudaki dokümanını yayınlamıştır (38). Bu belgeye göre 2015 Haziran ayından başlamak üzere ilaçların KÜB'ünde FDA kategorisi kullanılmayacak ve onu yerine ilacın reproduktif toksisitesi ile ilgili gerek hayvan gerekse insan çalışmaları tatminkâr bilgi sunulacaktır.

6. SONUÇ

Geleneksel toplum yapısından modern toplum yapısına geçilmesiyle birlikte çalışan kadın sayısında dramatik bir artış olmuştur. Kadınların kariyer planlamaları hamilelik yaşını yükseltici bir etken olmuş ve üreme teknolojilerindeki gelişmeler de rölatif olarak yaşlı hamilelerin ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bunun doğal bir sonucu olarak da yaşla birlikte artan hastalıklar nedeniyle gebelikte ilaç kullanımı zaruri hale gelmeye başlamıştır. Ayrıca genç gebelerde yanlışlıkla ilaç kullanılması da görülmektedir. Nedeni ne olursa olsun gebede ilaç maruziyeti fetüste teratojenik açıdan risk yaratmaktadır. Böyle bir durumda klinisyen anneye fetüste oluşabilecek riskler konusunda bilgilendirme yapmak zorunda kalmaktadır. Gelişmiş ülkelerde bu bilgilendirmeyi teratojenite risk merkezleri yapmakta ve klinisyenlerin sırtındaki önemli bir yükü almaktadır. Gerek bu merkezlerdeki uzmanlar gerekse böyle bir danışmanlık hizmetine sahip olmayan klinisyenler mevcut bilimsel bilgilerden hareketle teratolojinin prensiplerine sadık kalarak gebeye özel bir risk analizi yapmak duru-

mundadırlar. Belirli bir ilaca bağlı olarak gelişebilecek doğumsal defektlerin risk düzeyi belirtildikten sonra bu defektlerin neler olduğu, tedavi imkânları gibi konuların da hastaya açıklanması atılacak doğru adımın belirlenmesi açısından çok önemlidir.

7. KAYNAKLAR

- Kayaalp SO. Yeni İlaç Bulma yolları. Kayaalp SO, editör. Klinik Farmakolojinin Esasları. 4. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2008: p.1-28.
- Berkowitz BA. Basic & Clinical Evaluation of New Drugs. In: Katsung BG, eds. Basic & Clinical Pharmacology. 9th ed. Singapore: McGraw-Hill; 2004. P.64-74.
- Kayaalp SO. Klinik Öncesi Değerlendirme. Kayaalp SO, editör. Klinik Farmakolojinin Esasları. 4. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2008: p.29-46.
- 4-Stika CS, Frederiksen MC. Drug Therapy in Pregnant and Nursing Women. In: Atkinson AJ, Huang S-M, Lertora JLL, Markey SP, eds. Principles of Clinical Pharmacology. 3rd ed. UK: Academic Press Elsevier; 2012: p.395-416.
- Briggs GG, Freeman RK. A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk-Drugs in Pregnancy and Lactation. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014.
- <http://www.uptodate.com/contents/approach-to-congenital-malformations> (Erişim tarihi: 22.12.2014)
- İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik. Resmî Gazete: 13.05.2013/28617
- Kayaalp SO. İlaç Geliştirmede Klinik Deneme Dönemleri ve Farmasötik Geliştirme. Kayaalp SO, editör. Klinik Farmakolojinin Esasları. 4. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık; 2008: p.47-76.
- Gözlemsel İlaç Çalışmaları Kılavuzu. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. 29.09.2014.
- Reviewer Guidance: Evaluating the Risks of Drug Exposure in Human Pregnancies. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). FDA-2005. (<http://www.fda.gov/CBER/gdlns/rvrpreg.pdf>).
- Wyszynski DF. Pregnancy Exposure Registries: Academic Opportunities and Industry Responsibility. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2009; 85: 93-101.
- van Gelder MMHJ, van Rooij IALM, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LTW, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. Hum Reprod Update 2010; 16: 378-394.
- 13-Orioli IM, Castilla EE. Epidemiological assessment of misoprostol teratogenicity. BJOG 2000;107:519-523.
- Vargas FR, Schuler-Faccini L, Brunoni D, Kim C, Meloni VFA, Sugayama SMM, et al. Prenatal exposure to misoprostol and vascular disruption defects: a case-control study. Am J Med Genet 2000; 95:302-306.
- Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2002;187:1623-1630.
- Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. Am J Epidemiol 2002; 155: 26-31.
- Raymond GV. Teratogen update: ergot and ergotamine. Teratology 1995; 51: 344-347.
- Smets K, Zecic A, Willems J. Ergotamine as a possible cause of Möbius sequence: additional clinical observation. J Child Neurol 2004;19: 398.
- Werler MM, Sheehan JE, Hayes C, Mitchell AA, Mulliken JB. Vasoactive exposures, vascular events, and hemifacial microsomia. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2004;70: 389-395.
- Yılmaz BC. İnsan Doğumsal Defektleri. Müftüoğlu S, Atilla P, Kaymaz F, çeviri editörleri. Embriyoloji ve Doğum Defektlerinin Temelleri. 7. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2009: p.302-320.
- Khatami F. Potter's syndrome: A study of 15 patients. Arch Iranian Med 2004; 7: 186-9.
- Shastri SM1, Kolte SS, Sanagapati PR. Potter's Sequence J Clin Neonatol 2012 Jul;1(3):157-9.
- Abdollahifakhim S, Sakhinia E, Mousaviagdas M. Holoprosencephaly and Klinefelter Syndrome. Iran J Pediatr 2014 Apr;24(2):227-228.
- Reutter H, Ludwig M. VATER/VACTERL Association: Evidence for the Role of Genetic Factors. Mol Syndromol 2013 Feb;4(1-2):16-9.
- Web:http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PEDS%2F82547&topicKey=ALLRG%2F2940&source=see_link&utdPopup=true. (Erişim tarihi: 09.12.2014.)
- http://www.uptodate.com/contents/principles-of-teratology?source=see_link (Erişim tarihi: 26.12.2014)
- Chandane PG, Shah I. Fetal valproate syndrome. Indian J Hum Genet 2014; 20(2):187-8.
- 28-Oktay Ş, Kayaalp SO. İlaç Uygulama Yolları ve Uygulama Yerinden Absorbsiyon. Kayaalp SO, editör. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.; 2012: p.16-31.
- Buxton ILO. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: The Dynamics of Drug Absorption, Distribution, Action, and Elimination. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th edition. USA: McGRAW-HILL; 2006: p.1-41.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM: Absorption and Distribution of Drugs. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, eds. Pharmacology. 4th ed. Edinburgh Churchill Livingstone; 1999: 61-78.
- Holford NHG. Pharmacokinetics & Pharmacodynamics: Rational Dosing & the Time Course of Drug Action. In: Katsung BG, eds. Basic & Clinical Pharmacology. 9th ed. Singapore: McGraw-Hill; 2004: p.34-51.
- Yaşar Ü, Kayaalp SO. İlaçların Biyotransformasyonu. Kayaalp SO, editör. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı. Ankara: Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti.; 2012: p.40-52.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Drug Elimination and Pharmacokinetics. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, eds. Pharmacology. 4th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999: p.78-87.
- Gonzales FJ, Tukey RH. Drug Metabolism. In: Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. USA: McGRAW-HILL; 2006: p.71-93.
- <http://www.icd10data.com/> (Erişim tarihi: 18.12.2014)
- FDA Consumer magazine Volume 35, Number 3 May-June 2001.
- Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. 21 CFR Part 201, FDA, Department of Health and Human Services. FDA-2008.
- Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy

and Lactation Labeling. 21 CFR Part 201, FDA, Department of Health and Human Services. FDA-2014.