



T.C.

**İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**GEBELİKTE RETİNOİK ASİT KULLANIMI İLE KONJENİTAL
ANOMALİLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIBBİ GENETİK UZMANLIK TEZİ

DR. MUSTAFA TARIK ALAY

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. MEHMET SEVEN

İSTANBUL-2022

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

**GEBELİKTE RETİNOİK ASİT KULLANIMI İLE KONJENİTAL
ANOMALİLER ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

TIBBİ GENETİK UZMANLIK TEZİ
DR. MUSTAFA TARIK ALAY

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. MEHMET SEVEN
İSTANBUL – 2022



Bu tez Teratolojiye gönül veren herkese,

İTHAF EDİLMİŞTİR

ÖNSÖZ

Teratoloji, Antik Yunanca “teratos” ve “logos” sözcüklerinin bileşimiyle oluşan ve muhtevasında insanoğlunun yaşamının ilk gününden son gününe kadar izler barındıran bir bilimin ve aynı zamanda bir geleneğin adlandırılmasıdır. Kelime manası olarak, teratos “yaratık”, logos ise “bilim manasına” gelir. Teratoloji en basit adıyla “yaratık bilimi” olarak tanımlanmıştır. İlk ortaya çıkışı diğer tüm bilimlerde olduğu gibi insanoğlunun soru sorma yeteneğinin çekirdeğini oluşturan ana unsurdan kaynaklanmaktadır: Merak, insanoğluna bahşedilen en üstün yetenek... Bu sayede gelişimi oldukça yavaş olan insanoğlu, diğer canlılara aklı ile üstünlük kurmuştur. Özetle, insanoğlu doğumun ilk anından itibaren farklılıklara ilgi duymuş ve teratoloji, insanoğlunun içindeki farklı olanı keşfetme arzusunun filizlenmesi sonucu meydana gelmiştir.

İnsanoğlu sınırlı aklıyla sınırsız arayışlara girdiğinde kafasındaki bütün sorulara yanıt bulacağına inanır; ancak prefrontal korteksin ürettiği her bir cevap aslında başka bir sorunun başlangıcı, reddedilen her bir yokluk hipotezi ise yeni bir alternatif hipotezin başlangıcıdır. Peki, insanoğlu sınırlı aklını zorladığında cevap üretemezse ne yapar? Ya tekrar zorlar ya da daha kolayına kaçır ve prefrontal korteksini bir daha kullanmamak üzere karadeliklerin çekim gücüne teslim eder. Böylece artık her soruya bir yanıt olduğuna inanır ve cehaletinin bir tezahürü olarak ortaya atılan hipotezleri sorgulamadan kabul eder. Bu durumun bir neticesi olarak ya Eski Hint toplumunda olduğu gibi anomalili doğan çocukları kutsayıp onlara doğüstü güçler atfetmeyi ya da Orta çağ Avrupa’sında olduğu gibi günahları karşılığında Tanrı’nın cezası ya da laneti olarak gönderildiği inancını benimser.

İnsanoğlunun aklıyla olan imtihanı hiçbir zaman bitmez. Bilim insanlarının ortak görüşü; insanoğlunun güzellik arayışının akıl arayışından önde seyrettiğidir. Evrende her saniyede oluşan milyarlarca mucizeden çok azı deneysel olarak ispatlanabilmiştir. Termodinamiğin birinci yasası insanoğlunun enerjisini koruma eğiliminden bahseder. İnsanoğlu genel olarak akıl etmek istemez, çünkü besinlerle alınan enerji sınırlıdır ve bu enerjinin beyinden önce gitmesi gereken daha önemli

yerler vardır. Dolayısıyla, nöronlarını çalıştırıp enerji kaybı yaşamak istemez. Oysa, tam tersine akıl yürütmenin verdiği enerji bütün vücudu beslemeye yetmektedir. Bilim insanları henüz ispat etmeseler de bu durumun insanoğlunun kendi içinde nöronlarını çalıştırdığında elde ettiği enerjiyi dönüştürecek bir santral inşa etmemesinden kaynaklandığı söylenmektedir. Ancak söz konusu güzellik arayışı olduğunda termodinamiğin ikinci ve üçüncü yasaları çalışmaz. İnsanoğlu bütün enerjisini sadece yaşlanmaya karşı direnç gösterip mevcut güzelliğini korumak için değil daha da güzel olmak için harcar. İnsanoğlunun güzellik takıntısı ilk ne zaman başladı bilinmez, ancak konjenital anomaliler ve teratolojinin tarihi kadar eski olduğu tahmin edilmektedir. Güzellik arayışının başlangıcı ilk sivilcenin çıkışıyla mı başladı bilinmez, ancak baş döndürücü tıbbi gelişmeler sayesinde insanoğlu en inatçı akneye bile çözüm üretmeyi başarabilmiştir. Günümüzde, izotretinoin akne patogeneğinde yer alan tüm faktörlere etkili olup, ciddi ve inatçı aknenin en etkili tedavisi aracı olduğu kabul edilmektedir. Ancak, ilacın kullanımı yan etki profili nedeniyle sınırlandırılmıştır. En ciddi yan etkisi ise teratojen olmasıdır. Talidomidden sonra en önemli teratojenik ajan olarak kabul edilmesine rağmen, hala pek çok ülkede hekimler tarafından reçete edilmektedir. Ancak, ilacın gebeler ve embriyo/fetüs üzerine olan etkisiyle ilgili cevaplandırılmamış pek çok soru işareti bulunmaktadır. Bu nedenle, ilacı kullanan kadınların gebe kalmalarının belirli bir programa dahil edilmesine çalışılmaktadır.

Yıllar içinde gelişen modern teknolojinin etkisiyle teratoloji biliminin önemi daha anlaşılır hale gelmiştir. Teratoloji hakkında ülkemizde yapılmış çalışma ve kitapların kısıtlı olması nedeniyle bu tez, hem gebelikte izotretinoin kullanımının fetüs sağlığına etkilerini belirlemek, hem de teratoloji bilimine katkı sağlamak düşüncesiyle yoğun emek verilerek hazırlanmıştır. Değerli okurların gönüllerinde hoş bir seda bırakabilmek dileğiyle...

Yarım asıra yaklaşan meslek hayatında ve yaşamın her alanında edindiği kıymetli bilgilerini, yardımlarını ve tecrübelerini termodinamiğin üçüncü kanunu gereği öğrencilere sunan ve etrafını bir güneş gibi aydınlatan, içinde bulunduğu galakside yer alan öğrencilerinin yeni yıldızlar olarak yetişmeleri için uzun yıllardır

alışan kıymetli tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Sn. Prof. Dr. Mehmet Seven'e, bizlere sayısız konularda yardımcı olan, blmzde termodinamiğin birinci yasası olan "enerjinin korunumu" prensibini uygulayan değerli Anabilim Dalı başkanımız Dr. Öğr. Üyesi Aysel Kalaycı Yiğin, kıymetli hocalarım Doç.Dr Ahmet zaydın ve Dr. Öğr. Üyesi Deniz Ağırbaşlı'ya en içten ve kalbi teşekkürlerimi sunarım. Birlikte çalışmaktan onur duyduğum, çok şey öğrendiğim, hala da öğrenmeye devam ettiğim arkadaşlarım Sn. Uzm. Dr. Buğrahan Düz, Sn. Uzm. Dr.Uğur Gümüş, Sn. Uzm. Dr. Ayşe Nur Kavasoglu, Dr. Pelin Ercoşkun ve güzel günleri paylaştığım meslektaşlarım Dr. Aynur İslamova, Dr. ağlar Arısoy, Dr. Gizem Nur İzgi, Dr. Çisem ınar, Dr.Betül Kesriklioğlu, Dr. Muhammed Güllük (R10) ve Dr. Beyza Karaca'ya ve tüm çalışma arkadaşlarıma, yıllar geçtikçe daha da güzelleşen ve yaşlanmaya meydan okuyan "Cerrahpaşam'a" ve tabi ki çalışmaya katılan bütün gönüllülere teşekkür ederim.

Hayatımın her alanında inanılmaz desteklerini hissettiğim emektar insanlar, görünmez kahramanlar annem, babam, abim, ablam, amcam, halam, dayım, teyzem, dedelerim, anneannem ve babaanneme, imkansızların gerçekleşebileceğini tüm dünyaya göstererek haykırmış, bilinen beş bin yıllık tarihi boyunca başarı öyküleri yazan, hiçbir çılgının zincir vuramadığı, tarihi yeniden inşa eden, bize bu cennet vatani hediye eden ecdadımıza teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR.....	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ETİK KURUL ONAYI.....	vi
DESTEK BİLDİRİMİ	vii
ÖZET (TÜRKÇE).....	viii
ABSTRACT (ENGLISH).....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Konjenital Anomaliler	3
2.1.1 Genel Bilgiler	3
2.1.1.1 Tekli Anomaliler.....	4
2.1.1.2 Çoklu Anomaliler	5
2.1.2 Prevelans ve İnsidans	6
2.2 Teratoloji.....	7
2.2.1 Temel Kavramlar	7
2.2.2 Teratolojinin Tarihçesi	8
2.2.2.1 Teratolojinin genel tarihi	8
2.2.2.2 Avrupa’da Teratoloji ve Konjenital Anomalilerin Tarihçesi.....	9
2.2.2.3 Modern teratolojinin başlangıcı	9
2.2.2.4 Öjeni ve saf ırk oluşturma.....	10
2.2.3 Teratolojinin İlkeleri	10
2.2.3.1 Wilson Prensipleri	10
2.2.3.2 Wilson Prensiplerinin Revize Edilmesi	11
2.2.3.3 Hangi ilaç teratojendir ?.....	12

2.2.4	Teratoloji çalışmalarından kazandıklarımız	12
2.3	Retinoik Asit	13
2.3.1	Temel Kavramlar	13
2.3.1.1	Retinoidler	13
2.3.1.2	Retinoik Asitin Vücuda Alımı, Depolanması ve Kanda Taşınıımı	13
2.3.1.3	Retinoik Asit Metabolizması	13
2.3.1.4	Retinoik Asitin Hücre İçindeki Etkisi.....	14
2.3.2	Retinal, Retinoik Asit, Retinol ve Diğeri Vitaminlerin Tarihçesi.....	14
2.3.3	Retinoik Asit Embriyopatisi ve Benzer Hastalıklar	16
2.3.3.1	Retinoik Asit Embriyopatisi	16
2.3.3.2	Retinoik Asit Embriyopatisine Benzer Hastalıklar.....	16
2.4	Retinoik Asit Türevi İlaçlar	18
2.4.1	İzotretinoin	18
2.4.2	Asitretin.....	22
2.4.3	Etretinat	23
3.	GEREÇ-YÖNTEM	24
3.1	alışma Tasarımı	24
3.2	Hasta Seçimi	24
3.2.1	alışma Gruplarının Belirlenmesi.....	25
3.2.1.1	Birinci alışma Grubuna Alınma Ölçütleri:	25
3.2.1.2	Birinci alışma Grubundan Dışlanma Ölçütleri:	25
3.2.1.3	İkinci alışma Grubuna Alınma Ölçütleri:.....	25
3.2.1.4	İkinci alışma Grubundan Dışlanma Ölçütleri:	25
3.2.2	Kontrol Grubunun Belirlenmesi.....	25
3.2.2.1	Kontrol Grubuna Alınma Ölçütleri:.....	25

3.2.2.2	Kontrol Grubundan Dışlanma Ölçütleri:	26
3.3	Hasta İzlemi	26
3.4	Sonuç Değişkenlerinin Belirlenmesi ve Yorumlanması	28
3.5	İstatistiki Analiz	28
3.5.1	Örneklem hesabı.....	28
3.5.2	İstatistiki Analiz	29
4.	BULGULAR.....	31
4.1	Tanımlayıcı İstatistikler	31
4.2	Gebelik Sonuçları.....	32
4.3	Canlı doğan bebeklerin doğum ve doğum sonu özellikleri	33
4.4	Konjenital Anomalili doğanların değerlendirilmesi	34
4.5	MKA'LI VAKA TAKDİMLERİ.....	40
4.6	Diğer verilerin değerlendirilmesi.....	48
5.	TARTIŞMA	50
5.1	Çalışma Sonuçlarının Özeti	50
5.2	İzotretinoinin Gebelikte Kullanımı ile İlgili Yapılan Çalışmaların Sonuçları	50
5.3	Çalışma Kapsamında Saptanan Anomalilerin Değerlendirilmesi.....	53
5.3.1	Kraniyofasiyal Anomalilerin Değerlendirilmesi.....	54
5.3.1.1	Genel Bilgiler.....	54
5.3.1.2	Mikroti/Anoti ve Diğer Kulak Anomalilerinin Değerlendirilmesi	54
5.3.1.3	Fasiyal paralizi.....	55
5.3.1.4	Daha Nadir Rastlanan Bulgular	56
5.3.1.5	Kraniyofasiyal yapılara ait diğer bulguların değerlendirilmesi	57
5.3.2	KVS Anomalilerinin Değerlendirilmesi	58

5.3.3	SSS Anomalilerinin Değerlendirilmesi.....	60
5.3.4	Genitoüriner Sistem Anomalilerinin Değerlendirilmesi	61
5.3.5	Diğer Sistemlere ait Anomalilerin Değerlendirilmesi.....	62
6.	SONUÇLAR	63
6.1	Çalışmanın Güçlü ve Zayıf Yönleri.....	63
6.1.1	Çalışmanın Güçlü Yönleri.....	63
6.1.2	Çalışmanın kısıtlılıkları.....	63
6.1.3	Çalışmadan Elde Edilen Sonuçlar	64
7.	KAYNAKÇA	66
8.	EK-1	78
9.	ÖZGEÇMİŞ.....	83
10.	İNTİHAL TARAMA RAPORU	87

SİMGE VE KISALTMALAR

ACC	: Corpus Callosum Agenezisi
ACE inhibitörleri	: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
ALDH1A1	: Aldehit dehidrogenaz 1 ailesi, A1 numaralı enzim
ALDH1A2	: Aldehit dehidrogenaz 1 ailesi , A2 numaralı enzim
ALDH1A3	: Aldehit dehidrogenaz 1 ailesi, A3 numaralı enzim
ASD	: Atriyal Septal Defekt
ATRA	: All-trans retinoik asit
AtRAL	: All-trans retinaldehit
AtROL	: All-trans retinol
atROL-CRBP	: All-trans retinol- hücrel retinol bağlayıcı protein
BAT	: Büyük arterlerin transpozisyonu
BCL	: Beyaz Cevher Lezyonu
BPD	: Biparyetal çap
BLIMP1	: B lymphocyte-induced maturation protein 1
Cas9	: CRISPR associated protein 9
CHIP-Seq	: Kromatin immün presipitasyon dizileme
CNV	: Kopya Sayısı Varyantı
CRABPI	: Hücrel retinoik asit bağlayıcı protein -1
CRABPII	: Hücrel retinoik asit bağlayıcı protein -2
CRBP	: Hücrel retinol bağlayıcı protein
CRBPI	: Hücrel retinol bağlayıcı protein-1
CRISPR	: Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats

CRL	: Baş popo mesafesi
CYP3A4	: sitokrom p450 3A4
CYP26A1	: sitokrom P450 26A1 enzimi
CYP26B1	: sitokrom P450 26B1 enzimi
CYP26C1	: sitokrom P450 26C1 enzimi
dSAT	: Düzeltilmiş Son Adet Tarihi
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EKO	: Ekokardiyografi
EUROCAT	: European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies
FL	: Femur uzunluğu
FoxO1	: Forkhead box class O 1
FoxO3	: Forkhead box class O 3
İKU	: İyi Klinik Uygulamalar
LD50	: %100 Öldürücü (LD100) Doz
LSD	: Lizerjik Asit dietilamid
MDM2	: mouse double minute 2 proteini
MKA	: Multiple Konjenital Anomali
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIPT	: Non Invazif Prenatal Tanı
NOAEL	: Dozaj Gözlenebilir Olumsuz Etki Seviyesi
NMR spektroskopisi	: Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi
OD	: Otozomal dominant

P53	: Tümör süpresör protein 53
PAH	: Pulmoner Hipertansiyon
PS	: Pulmoner Stenoz
RA	: Retinoik Asit
RAR α	: Retinoik Asit Alfa Reseptörü
RAR β	: Retinoik Asit Beta Reseptörü
RAR γ	: Retinoik Asit Gama Reseptörü
RAR	: Retinoik Asit Reseptörü
RXR	: Retinoid X Reseptörü
RDH	: Retinol Dehidrogenaz
RNA-Seq	: RNA dizileme
SAT	: Son Adet Tarihi
SDR	: kısa zincirli yağ asidi dehidrogeneaz/redüktaz
SREBP1	: Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein-1
TIS	: Teratolojik Danışma Merkezi
TRAIL	: Tumor necrosis factor- related apoptosis inducing ligand
TORCH	: Toksoplazma, , Rubella, Sitomegalovirüs, Herpes virüs,
	diğer virüsler
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
USG	: Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Tekli anomali ve çoklu anomalilerin Sınıflandırılması	4
Şekil 2. Konjenital anomalilerin dağılımı (%).....	4
Şekil 3. İzotretinoinin kimyasal yapısı.....	19
Şekil 4. İzotretinoinin etki mekanizması	21
Şekil 5. Güç analizi.....	29
Şekil 6. İzotretinoin kullananlarda saptanan anomalilerin organ ve sistemlere göre dağılımı (n=16)	37
Şekil 7. İzotretinoin kullanan kadınların saptanan majör anomalilerin organ ve sistemlere göre dağılımı (n=16)	37
Şekil 8. Gebelik izotretinoin kullanan kadınların (1.çalışma grubu) çocuklarındaki anomalilerin dağılımı (n=12)	38
Şekil 9. Gebelikte izotretinoin kullanan kadınların (1. çalışma grubu) çocuklarındaki majör konjenital anomalilerin dağılımı (n=12).....	38
Şekil 10. V-1'in resmi.....	41
Şekil 11. V-9'un resmi.....	43
Şekil 12. V-11'in resmi.....	45
Şekil 13. V-15'in resmi.....	48

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Teratojenik ajanların sınıflandırılması	8
Tablo 2. Retinoik asit embriyopatisinin etyopatogeneğinde yer alan benzer yolakları kullanan diğerk hastalıklar	17
Tablo 3. İzotretinoin kullanımı sonucunda en sık görülen istenmeyen bulgular	22
Tablo 4. Tanımlayıcı istatistikler.....	31
Tablo 5. Gebelik sonuçları	33
Tablo 6. Canlı doğum gerçekleşen bebeklerin doğum ve doğum sonu bulguları	34
Tablo 7. Anomalili hastalara ait karakteristik özellik ve bulgular	36
Tablo 8. MKA'lı hastalara ait klinik bulguların dağılımı (n=8).....	39
Tablo 9. Anne adayının gravida, parite, abortus ve kürtaj sonuçları.....	49
Tablo 10. Gravida, parite, toplam abortus ve toplam kürtaj verilerinin çalışma ve kontrol gruplarına göre dağılımı	49

ETİK KURUL ONAYI

İÜC Tarih ve Sayı: 09.07.2021-134912



T.C.
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-83045809-604.01.02-134912
Konu : Uzm.Öğr.Dr.Mustafa Tarık ALAY'ın
etik kurul kararı A-82

09.07.2021

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI BAŞKANLIĞINA

İlgi : 28.06.2021 tarih, E-96878098-700.01-123803 sayılı yazı

Anabilim Dalımız öğretim üyesi Prof.Dr.Mehmet SEVEN'in danışmanlığında Uzm.Öğr.Dr.Mustafa Tarık ALAY'ın yürütücülüğünde Dr.Öğr.Üyesi Aysel Kalaycı YİĞİN'in yardımcılığında "Gebelikte Retinoik Asit kullanımı ile Konjenital Anomaliler Arasındaki İlişkinin Araştırılması" başlıklı Uzmanlık Tezi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 06 Temmuz 2021 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup;etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Başkan

Prof. Dr. Neşe SALTÖĞLU
Bölüm Başkanı V.

Ek:

- 1- 1 dosya elden teslim edilecektir.
- 2- NOT: Yönetmelik gereği Sonuç Raporunun Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna iletilmesi gerekmektedir.

DESTEK BİLDİRİMİ

Tez sahibi çalışma kapsamında herhangi bir kurum ya da kuruluştan destek almamış olup, bütün çalışma masrafları kendisi tarafından karşılanmıştır.



ÖZET (TÜRKÇE)

Alay MT. Gebelikte Retinoik Asit Kullanımı İle Konjenital Anomaliler Arasındaki İlişkinin Araştırılması, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2022

Amaç: Konjenital malformasyonların bilinen nedenlerinin %5'inden teratojenler sorumlu tutulmaktadır. Retinoik asit türevlerinden biri olan izotretinoin, gebelikte kullanıldığında %20-35 oranında anomaliye yol açtığı bilinmektedir. Bu çalışmada, gebelikten önce ve gebelikte izotretinoin kullanımıyla ortaya çıkabilecek konjenital anomaliler arasındaki ilişkinin kontrol grubuyla karşılaştırılarak araştırılması amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: 2009-2020 yılları arasında merkezimize teratolojik danışma amacıyla başvuran ve gebelikte izotretinoin kullanan gebeler 1. çalışma grubu (n=77), gebelik öncesi dönemde izotretinoin kullanan gebeler 2.çalışma grubu (n=75) ve 75 gebe de kontrol grubu olarak belirlendi. Örneklem hesabında güç analizi ve kontrol grubunun seçiminde basit rasgele örnekleme metodu kullanıldı.

Sonuçlar: Canlı doğan bebekler arasında 1.çalışma grubunda 10 (%23,8), 2.çalışma grubunda 2 (%3) ve kontrol grubunda 1 (%1,4) bebekte major anomali tespit edildi. Gruplar arasında konjenital anomali, majör konjenital anomali, düşük ve terminasyon oranları arasında anlamlı bir farklılık saptandı (sırasıyla, $p < 0,001$, $p < 0,001$, $p=0,014$, $p < 0,001$). Bu sonuca göre, gebelikte izotretinoin kullanımının konjenital anomaliler ve major konjenital anomaliler üzerine etkisi orta düzeydedir.

Tartışma: Gebelikte izotretinoin kullanımının yaklaşık %30 oranında konjenital anomaliye neden olduğu tespit edildi. Bu oran literatür bilgileriyle uyumlu olup, kontrol grubu ve gebelik öncesi kullanımlarla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark vardı. Gebelik öncesi dönemde kullanım ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Bu durum, izotretinoinin gebelik döneminde kullanımının teratojenik etkiye sahip olduğunu desteklemektedir. Gebelikte izotretinoin kullanan

grupta, daha önce bildirilmemiş 6. ve 7.sinir felcinin birlikte olduğu ve çok nadir görülen asimetrik ağlayan yüz görünümlü iki vaka tespit edildi. Bu bulguların retinoik asit embriyopatisinin bir komponenti olduğu ve literatüre önemli katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Anahtar Sözcükler: Konjenital anomali, teratojen, retinoik asit, izotretinoin



ABSTRACT (ENGLISH)

Alay MT. Investigate the relations between the Congenital Anomalies and Retinoic Acid Exposure in Pregnancy, Istanbul University, Cerrahpasa, Cerrahpasa Medical Faculty, Department of Medical Genetics. Medical Genetics Dissertation. İstanbul, 2022

Aim: Teratogens are responsible for 5% of the known causes of congenital malformations. Isotretinoin, one of the retinoic acid derivatives, leads to anomalies at a rate of 20-35% when used during pregnancy. This study investigated the relationship between congenital anomalies that may occur with isotretinoin use before and during pregnancy by comparing it with the control group.

Material-Methods: The first study group (n=77), isotretinoin-exposed women in pregnancy, a second study group (n=75), isotretinoin-exposed women before the pregnancy, and a control group (n=75) were selected in pregnant women applied to our centre for teratological counselling between 2009 and 2020. Before conducting the study, a power analysis was performed to determine the sample size. The random sampling method was implemented in control group selection.

Results: Major abnormalities in live births were detected in 10 (23.8%) babies in the first study group, 2 (3%) in the second study group and 1 (1.4%) in the control group. There was a statistically significant difference among the groups in congenital abnormalities, major congenital abnormalities, miscarriages, and elective termination ratio (respectively, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.014$, $p<0.001$). Isotretinoin use in pregnancy on congenital anomalies and major congenital anomalies was moderate.

Discussion: Isotretinoin exposure in pregnancy leads to congenital anomalies about 30%, similar to previous studies, and as there was a substantial difference in isotretinoin-exposed pregnancies compared with the controls and pre-pregnancy exposures and no significant difference between the pre-pregnancy exposures and controls, this finding might be interpreted as an "isotretinoin exposure in pregnancy is highly teratogenic on the fetus." Furthermore, we detected previously unreported findings (coexistence of 6th and 7th nerve paralysis in one and asymmetrical crying face in another) in two babies with retinoic acid embryopathy which their mothers were exposed to isotretinoin in the pregnancy. These findings are thought to be a component of retinoic acid embryopathy and will make a noteworthy contribution to the scientific literature.

Keywords: congenital abnormalities, teratology, retinoic acid, isotretinoin

1. GİRİŞ

Konjenital anomaliler, gelişim sürecinde meydana gelen bir anomali veya kusurdan kaynaklanan, doğum öncesi kaynaklı yapısal veya işlevsel anomalileri içeren, her türlü şekil, fonksiyon ve yapı bozukluğudur. Toplumda yaklaşık %3-5 oranında görülen konjenital anomaliler majör ve minör anomaliler olarak ikiye ayrılır. Major anomaliler embriyo/fetüste fonksiyon kaybına yol açarken minör anomaliler daha çok kozmetik öneme sahiptir. Ancak, üç ya da daha fazla minör anomali birlikteliği majör anomaliler için uyarıcı niteliğindedir. Ayrıca, konjenital anomaliler etkiledikleri organ ve sistemlerin çeşitliliğine göre de tekli ve çoklu anomaliler olarak da sınıflandırılır. Tekli anomaliler malformasyon, deformasyon, displazi, disrupsiyon; çoklu anomaliler malformasyon sekansı, malformasyon sendromu ve assosiasyon olarak ayrılırlar.

Konjenital malformasyonların yaklaşık yarısının nedeni bilinmemesine rağmen, sebebi bilinenlerin %5'inden teratojenler sorumlu tutulmaktadır. Teratojenler, embriyo/fetusta konjenital malformasyon oluşturma potansiyeline sahip olan ajanlardır Bu ajanların oluşturduğu teratojenik etki, fiziksel, kimyasal, biyolojik, enfeksiyöz ve genetik nedenlerden kaynaklanabilir. Kimyasal ajanlar içerisinde yer alan ilaçlar, teratojenik etkinin oldukça önemli bir kısmından sorumludur.

İlaçlar arasında en çok teratojenik etkiye sahip iki ilaç; retinoik asit türevleri ve talidomid kabul edilmektedir. Retinoik asit türevi ajanlar arasında izotretinoinin, adelösanlarda ve doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımı oldukça yaygındır. Klinisyenler, dokularda birikici özelliği, yarılanma ömrünün uzun olması ve teratojenik etkiye karşı bireysel yanıt farklılıklarını göz önünde bulundurarak, izotretinoinin gebeliğin başlangıcından en az 1 ay önce bırakılmasını ve ilacı kullanan çiftlerin en az iki farklı kontraseptif metot kullanmasını önermektedir. İlacın kritik periyotta kullanıldığında %35'e varan oranda konjenital anomaliye yol açabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Yapılan çalışmalarda, gebelik öncesi ilaç maruziyetinde konjenital anomali oranının daha az olacağı öngörülse de güvenilir bir gebelik için gereken süre, ilacın gebelik öncesi dönemde kullanıldığında ortaya çıkan anomalilerin gebelikte kullanımına göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediği, ya da ortaya çıkan bulguların şiddeti ve paternleri arasında değişkenlik olup olmadığı gibi konular

tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca, mevcut bilgilere göre izotretinoinin gebelik öncesi kullanımlarda konjenital anomali sıklığını arttırdığına dair bir kanıt bulunmamaktadır.

Son yıllarda İzotretinoin kullanımında oluşan major malformasyonların incelendiği geniş kapsamlı bir meta-analize göre bu konuda yapılan pek çok çalışmadan sadece 3'ünde kontrol grubu kullanılmıştır. Bu çalışmalardan biri Retinoik Asit Embriyopatisi'nin Lammer tarafından ilk defa tanımlandığı orijinal makaledir. Diğer iki çalışmada anomali saptanan vakaların hiçbirinde retinoik asit embriyopatisine özgü bulguların birlikteliğine rastlanılmamış olup, bu çalışmalardan sadece birinde gebelik öncesi ve gebelik döneminde izotretinoin kullanımıyla oluşan malformasyon oranları karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunun yer almadığı diğer çalışmaların çoğunda rastlanılan anomali paternleri detaylandırılmamış, izotretinoinin doz ve maruziyet haftasına göre etkisinin değerlendirildiği bir çalışma yapılmamıştır. Ayrıca, literatürde bu konuda yapılmış yeterli sayıda kapsamlı çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, izotretinoinin gebelik öncesi ve gebelikte kullanımıyla ilgili önceki çalışmalardan farklı olarak ilaç; doz, süre ve maruziyet haftasına göre detaylandırılarak ve kontrol grubuyla karşılaştırılarak incelendi. Bu çalışma bildiğimiz kadarıyla, izotretinoinin doz, süre ve maruziyet haftasına göre konjenital anomalilerle ilişkisinin araştırıldığı ve kontrol grubuyla karşılaştırıldığı ilk klinik araştırma olma özelliği taşımaktadır.

Bu tezin amacı, gebelikten önce ve gebelik döneminde izotretinoin kullanımıyla ortaya çıkabilecek konjenital anomaliler arasındaki ilişkinin kontrol grubuyla karşılaştırılarak araştırılmasıdır. Ayrıca, doğan çocuklarda anomali sıklığını belirlemek, saptanan anomalileri sınıflandırmak ve bu anomalilerin hangi sistemleri ilgilendirdiğini belirlemek, ilaç kullanımı ile anomaliler arasındaki ilişki düzeyini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

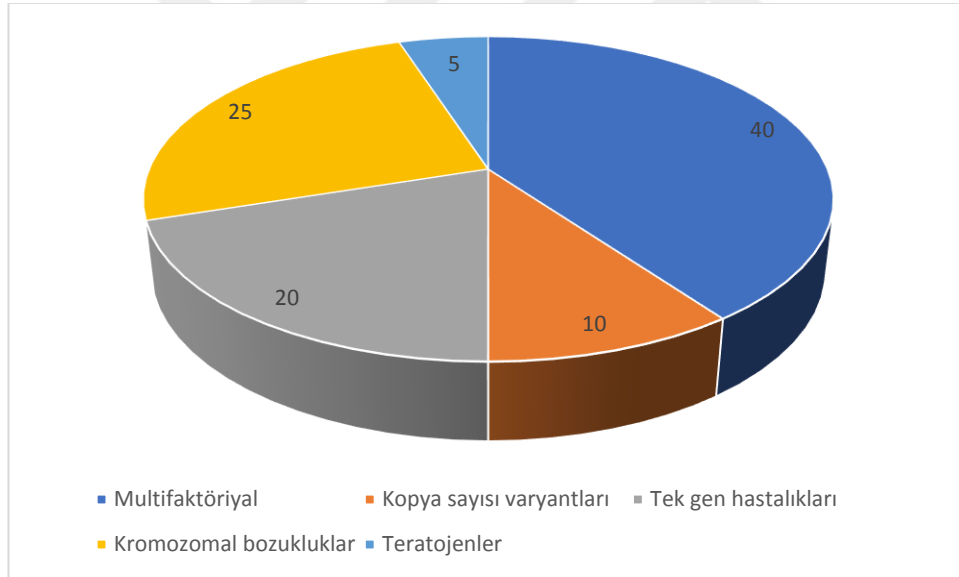
2.1 Konjenital Anomaliler

2.1.1 Genel Bilgiler

Konjenital anomaliler, prenatal dönemde embriyo/fetüste ya da doğum esnasında bebekte meydana gelen yapısal, fonksiyonel veya metabolik bozukluklar olup [1,2], bu anomaliler doğumsal kusurlara, entelektüel geriliğe ve ölüme yol açabilir. Konjenital anomaliler doğumsal defektler ya da doğumsal kusurlar olarak da ifade edilirler [3]. Antik Yunanca’da “konjenital” kelimesi “doğumsal” anlamına gelirken; “anomali”, “şekil, fonksiyon ve yapı bozukluğu” olarak tanımlanmıştır. Konjenital anomaliler tekli ve çoklu anomaliler olmak üzere ikiye ayrılır. Şekil 1’de tekli ve çoklu anomalilerin sınıflandırılması özetlenmiştir. Tekli anomaliler, embriyonik dönemdeki kökenlerine göre genetik hekimleri tarafından üç başlık altında incelenir: Malformasyonlar, Deformasyonlar, Disrupsiyonlar [4]. Ayrıca, bazı kaynaklara göre tek bir dokunun anormal gelişimi olan displaziler de konjenital anomaliler kategorisinde değerlendirilir [5]. Çoklu anomaliler ise malformasyon sekansı, malformasyon sendromu ve assosiasyon olmak üzere üç başlıkta incelenir [6,7]. Morfogenez sırasında farklı bölgeleri etkileyen iki ya da daha fazla majör konjenital anomalinin birlikteliğine ise Multiple Konjenital Anomali (MKA) denir [8]. MKA bazı çalışmalarda herhangi bir sendrom ya da sekansla açıklanamayan iki ya da daha fazla yapısal malformasyonun birlikteliği olarak da tariflenmiştir [9]. Konjenital anomalilerin yarısının etyolojisi aydınlatılamamıştır. Bilinen nedenler arasında en büyük paya multifaktöriyal hastalıklar sahiptir. Şekil 2.de konjenital anomalilerin dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 1. Tekli anomali ve çoklu anomalilerin Sınıflandırılması



Şekil 2. Konjenital anomalilerin dağılımı (%)

(Thompson and Thompson 8th Edition'dan değiştirilerek alınmıştır) [4]

2.1.1.1 Tekli Anomaliler

Malformasyon: Çoğunlukla genetik ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı (multifaktöriyal), intrauterin dönemde ortaya çıkan tek ya da birden fazla organ sistemini ilgilendiren doğumsal kusurlardır. Tüm doğumların %2-3'ünde konjenital malformasyon bulunur [10]. Konjenital malformasyonlar majör ve minör

malformasyonlar olmak üzere iki başlık altında incelenir. Majör malformasyonlar fonksiyon kaybına yol açıp cerrahi ya da medikal müdahale gerektirir. Minör malformasyonlarsa fonksiyon kaybına yol açmaz, ancak kozmetik açıdan müdahale gerektirebilir [11]. Majör malformasyonlara örnek olarak büyük arterlerin transpozisyonu(BAT) [12], minör malformasyonlara örnek olarak hipertelorizm verilebilir [13].

Deformasyon: Malformasyonların aksine deformasyonlar genellikle ekstrasik nedenlerle fetüsün amnion sıvısı ve uterus içinde sıkıştığı durumlarda teşekkül eder. Örnek olarak, ikiz ve üçüz gebeliklerde sıklıkla ilk trimesterden sonra oluşan artrogiropozis verilebilir.

Disrupsiyon: Disrupsiyonlar, gelişmekte olan ya da gelişimini tamamlamış olan fetal dokuların vasküler yetmezlik, travma ve teratojen ajan kaynaklı geri dönüşsüz hasarı sonucu ortaya çıkar. Örnek olarak, amnion disrupsiyonu sonucunda fetal ekstremitelerin parsiyel olarak ampute olması verilebilir.

Displazi: Displaziler dokudaki hücrelerin anormal şekilde fonksiyon göstermesi olarak tanımlanabilir [14]. Displaziler morfogeneze göre histogenez etkisinde oluşur. Bu nedenle displazik dokunun etkileri morfogenezden bağımsız olarak değerlendirilebilir. Morfogenez tamamıyla prenataldır ancak histogenez postnatal dönemde de devam ettiği için, displastik dokular ileride kanserleşebilirler [15]. Örnek olarak iskelet displazileri verilebilir [16].

2.1.1.2 Çoklu Anomaliler

Çoklu anomaliler kavramı iki ya da daha fazla majör anomali ya da üç minör ya da bir majör anomalinin beraber görüldüğü durumları tanımlamak için kullanılmıştır. Yenidoğanların %1'inde rastlanmaktadır. Çoklu anomalilere örnek olarak sekans, assosiasyon, kompleks ve sendromlar verilebilir [17]. Çoklu anomaliler MKA olarak da ifade edilebilir. MKA'da iki ya da daha fazla sistemi ilgilendiren anomalilerin birlikteliği vardır. Örneğin kulak anomalileri, santral sinir sistemi anomalileri ve konotrunkal kalp defektleri tek başına hastalığa özgü değilken bir arada görülmeleri izotretinoin embriyopatisi açısından uyarıcıdır [6]. Ancak EUROCAT (European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies) tanımlamasına göre MKA farklı organ sistemlerinde iki ya da daha fazla majör anomalinin bir sendrom ya da sekansa ait olmamak kaydıyla birlikteliğini ifade etmektedir [9].

Sendrom: Sendrom kelimesi Antik yunancadan köken almakta olup “beraber görülen” anlamına gelir. Dismorfolojide kullanımı nedensel olarak ilişkili ancak patolojik olarak ilişkili olmayan anomalilerle sınırlı tutulmuştur [7]. Toplumda 1/170 oranında gözlenir [10].

Sekans: Tek bir malformasyon, displazi, deformite ya da disrupsiyon gibi izole bir anomalinin başlattığı bir duruma bağlı olarak ortaya çıktığı düşünülen başka defektlerin birlikteliğine sekans adı verilir [7,20]. Sekansta assosiasyondan farklı olarak nedensellik ilişkisi vardır [7]. Spina bifida'ya bağlı hidrosefali ve ayak defekti olması sekansa örnek olarak verilebilir.

Kompleks: Embriyonik gelişim sürecinde vücudun aynı lokal bölgesinden köken alan ikiden fazla sistemi etkileyen anomalileri tanımlar. Örnek olarak OEIS (Omfalosele, Ekstrofi, imperfore anüs ve spinal defektler) [18] ve Carney (cilt ve mukozada yer alan pigment lezyonlar, kardiyak kütanoz ve diğer sistemleri etkileyen miksomalar ve multiple endokrin neoplazi) kompleksleri verilebilir [19]. Dismorfolojide kompleks kavramı yerini sekans kavramına bırakmıştır [7].

Assosiasyon: Birden fazla morfolojik anomalinin insidental olarak beklenenden daha sık olarak birlikte görülmesidir. Sekanstan farklı olarak anomaliler arasında nedensellik bağı kurulamamıştır [7].

2.1.2 Prevalans ve İnsidans

Bütün gebeliklerin %3'ünde, gebelik kayıplarının %20'sinde, ölü doğumların %8,5'inde, canlı doğumların %2,4'ünde konjenital anomali saptanmaktadır [20]. Ayrıca, bütün doğumların %3'ünde majör ve %15'inde ise minör malformasyon görülmektedir [21]. Minör malformasyon taşıyan bir kişide ikinci bir minör malformasyon görülme ihtimali %50, majör malformasyon görülme ihtimali ise %3 olarak kabul edilmektedir. İki minör malformasyon taşıyan kişide majör malformasyon görülme ihtimali % 10, üç minör malformasyon taşıyan kişide majör malformasyon görülme olasılığı %90'dır. Bu sebeple, bir kişide üç ve daha fazla minör malformasyona rastlanırsa mutlaka detaylı bir araştırma yapılmalıdır [22].

Konjenital anomalilerin prevalansının hesaplanması EUROCAT' te belirtilmiştir. Buna göre pay kısmında etkilenmiş olan tüm canlı doğumlar, 20.haftadan sonra gerçekleşen fetal ölümler, gebeliğin herhangi bir haftasında fetal anomali nedeni gerçekleşen terminasyonlar yer almaktadır. EUROCAT raporlarına göre 2003-2007 tarihleri arasında majör konjenital anomali prevalansı %2,39 olarak

bildirilirken, canlı doğumların %2,5'unun yaşamın ilk haftasında yaşamını yitirdiği belirtilmiştir [23]. Danimarka'da yapılan bir çalışmaya göre MKA'lı doğum oranı %0.21 olarak ifade edilmekte olup bu anomalilerin %57'si prenatal dönemde tanı almaktadır [24]. Saptanan konjenital anomaliler konjenital kalp hastalıkları (% 6,5), ekstremiteler defektleri (% 3,8), kromozomal anomaliler (% 3,6), üriner sistem malformasyonları (% 3,1), ve sinir sistemi anomalileri (% 2,3) olarak belirtilmiştir [23].

İngiltere ve Galler'de yılda 12.000-18.000 doğum (tüm doğumların %2-3'ü) konjenital anomali ile sonuçlanmaktadır. Kore'de 2005-2006 yılları arasında birçok merkezin katıldığı bir çalışmada, canlı doğum oranı 883.184 olarak bulunmuş olup bu canlı doğumlar arasında konjenital anomali oranı %2,87 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre en sık gözlenen konjenital anomaliler sırasıyla kardiyovasküler sistem, iskelet-kas sistemi, sindirim sistemi ve üriner sistem anomalileri, en sık rastlanılan majör konjenital anomaliler ise sırasıyla olarak ASD, VSD, hidronefroz, PDA ve yarık dudak/damak olarak saptanmıştır [25]. Türkiye'de 2013-2018 yıllarında üçüncü basamak bir kadın doğum hastanesinde 102.379 kohortu kapsayan bir çalışmada majör konjenital anomali sıklığı %1 civarında saptanmış olup en sık görülen anomaliler konjenital kalp defektleridir, bunu Down sendromu ve myelomeningosel takip etmektedir [26]. Denizli'de yapılan bir çalışmada ise 63.159 canlı doğum arasından 183 vakada (%2,9) tekli anomaliye ya da MKA'ya rastlanılmıştır. En sık anomali görülen anomaliler sırasıyla, sinir sistemi (%31,1), yarık dudak-damak (%18,6) , iskelet-kas sistemi (%14,2) ve kromozomal anomaliler (%13,1) olarak bildirilmiştir [27].

2.2 Teratoloji

2.2.1 Temel Kavramlar

Fetusta yapısal ve fonksiyonel bozukluğa neden olan ajanlar teratojen olarak isimlendirilir. Teratojenik etki fiziksel, kimyasal, biyolojik, enfeksiyöz ve genetik nedenlerden kaynaklanmaktadır [28]. Eski Yunancadaki “canavar” anlamına gelen “Teratos” ve bilim anlamına gelen “logos” kelimelerinin bileşiminden meydana gelen ve “canavar bilimi” anlamına gelen teratoloji [29], embriyo/fetuste teratojen ajanların yol açtığı konjenital anomali, doğumsal defekt ve gelişimsel geriliğini inceleyen bilim dalıdır. Teratojenik ajanların sınıflandırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Teratojenik ajanların sınıflandırılması
Calado et al.’den değiştirilerek alınmıştır[28].

TERATOJENLER

1.İlaçlar

Retinoidler [28]
Talidomid [28]
Antibiyotikler (Tetrasiklin, Doksisiklin, Florokinolonlar)
ACE inhibitörleri (Enalaprilat, Kaptopril) [30]
Antikonvülsanlar (Fenitoin, Karbamazepin, Valproat, Difenilhidantoin, Trimetadion)[30]
Antidepresanlar (Paroksetin) [31]
Antimetabolitler (Metotreksat) [31]
Siklofosfamid [32]
Organik civa [32]
Penisilamin [31]
Benzodiazepinler [31]
Antikoagulanlar(Varfarin) [28]
Lityum [28]
Steroidler ve Nonsteroid ajanlar [28]
Metimazol [30]
Mikofenolat [30]

2. Bağımlılık yapıcı maddeler

Sigara [33]
Alkol [30]
Kokain [33]
Kannabinoidler [34]
Marihuana [35]*

3.Fiziksel Teratojenler

Radyasyon [36]
Hipertermi [32]

4.Annenin Hastalıkları

Enfeksiyöz Ajanlar

- TORCH [28]
- Zikavirüs [37]
- Venezüella at ensefaliti [32]
- Sfiliz [30]
- Listeria [30]

Fenilketonüri [38]
Diabetes Mellitus [38]
Malnutrisyon [38]
Açlık [38]
Romatizmal hastalıklar [39]

5.Kimyasallar

Benzen [40]
Toluen [30]

6.Hormonlar

Androjenler [31]
Etilin Estadiol [31]
Dietilbestrol [31]

* Marihuana kullanımından kaçınılması önerilmekle birlikte daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.2.2 Teratolojinin Tarihçesi

2.2.2.1 Teratolojinin genel tarihi

Teratolojinin tarihçesi Milattan önce (M.Ö.) 1750’lili yıllarda yaşayan Hammurabiler’den 1961 yılında İngiltere’de meydana gelen Talidomid faciasına ve

günümüze kadar geniş bir yelpazeyi kapsamaktır. Bu konuda ilk yazılı eserler Keldaniler'e aittir. Bu yazıtlarda doğaüstü güçlerin de etkisi varsayılarak embriyo/fetüste ortaya çıkan az sayıda konjenital malformasyonlar tariflenmiştir. Bu yazıtlarda eğer kraliçe aslan yüzlü bir insan bir erkek evlat Dünya'ya getirirse o kralın karşısında hiçbir düşmanın duramayacağı, bir kadın aslan kulaklı bir evlat meydana getirirse o çocuğun ileride kral olacağı, ağzı olmayan bir evlat meydana getirirse o evin hanımının vefat edeceği gibi örneklerle bahsedilmiştir.

2.2.2.2 Avrupa'da Teratoloji ve Konjenital Anomalilerin Tarihçesi

Avrupa'da anomalili doğumlar hakkında kişiler, zamanlar ve toplumlar arası farklı görüşler savunulmuştur. Anomalili doğan bireylerin geleceği ile ilgili farklı fikirler ortaya atılmıştır. Örneğin, Aristoteles konjenital anomalili doğanlar hakkında “Hiçbir sakat doğan çocuk yetiştirilmemelidir” görüşünü savunmuştur. Bu dönemde bir çocuk sakat da doğsa öldürülmemesi ve bu çocuğun doğaya bırakılması gerektiğini savunmuştur. Ancak, bu çocuklar o dönemde sadece ölümle ya da doğada kendi kaderine terk edilmekle cezalandırılmamış bir kısmı da köle ya da evlatlık olarak satılmıştır. Spartada ise anomalili çocuklar ve kız çocukları aileler için finansal yük olarak kabul edilmekte olup bu çocukların geleceği aile büyüğünün kararına bırakılmıştır.

Bilimsel gerçeklik kavramlarının henüz hakim olmadığı yıllarda konjenital anomalilerin kökeni bilimsel verilere değil doğaüstü güçlere ya da subjektif görüşlere dayandırılmıştır. Örneğin, Romada anomalili doğumların oluşumunda ailelerin adet döneminde ilişki gibi lanet getirecek bir günah işlemeleri sonucu olduğu düşünülmekte iken, M.S. 1000'li yıllarda Avrupa'da meydana gelen anomalili doğumların “Tanrı'nın öfkesi” kaynaklı olduğuna inanılmaktaydı. Bu tarihten yaklaşık 600 yıl sonra, 1638 yılında Kopenhag'ta bir kadın kedi kafasına benzer bir çocuk doğurduğu için canlıken yakılarak öldürülmüştür.

2.2.2.3 Modern teratolojinin başlangıcı

Modern teratolojinin ve konjenital malformasyonların tam manasıyla tariflenmesi ise birkaç yüzyıl sonra mümkün olmuştur. Deneysel tıbbın gelişmesi ile konjenital malformasyonlar Villem Virolik tarafından 1849 yılında bir kitap halinde toplanmıştır. Bu kitapta akondroplazi bir bireyden bahsedilmiştir. Robert Liston

“Elements of Surgery” adlı eserinde sinek yaprağı görüntüsünü yayınlamıştır. Dareste tarafından 1876 yılında yayınlanan “Artificial Production of Monstrosities, or Essays on Experimental Teratogenesis” isimli eserde nöral tüp defektlerinin kapanan nöral tüpün tekrar açılmasından ziyade nöral tüpün kapanmasındaki sorundan ortaya çıktığı ifade edilmiştir [41].

2.2.2.4 Öjeni ve saf ırk oluşturma

İnsanoğlunun yaşam süresi göz önünde bulundurulduğundan Konjenital malformasyonların bilimsel bir gerçeklikle ilişkili olabileceği kavramı son 300-400 yıllık bir araştırmanın ürünüdür ve oldukça yenidir. Daha yakın geçmişte, bir önceki yüzyılın ilk yarısında “öjeni” adı verilen “saf ırk” oluşturma kavramı bilim insanlarının gündemini uzun bir süre meşgul etmiş [42], ancak bu düşünce kişisel hak ve özgürlüklerin gelişmesiyle popülerliğini yitirmiştir. “Gene-edited babies” makalesi ile bu tartışmalar tekrar alavlenmiş, CRISPR-Cas9 (clustered regularly interspaced short palindromic repeats - CRISPR associated protein 9) ile bebeklere şekil vermesi bir çok ülke tarafından skandal olarak kabul edilmiştir [43].

2.2.3 Teratolojinin İlkeleri

2.2.3.1 Wilson Prensipleri

Teratolojinin prensipleri ilk defa Wilson tarafından 1959 yılında “Environment and Birth Defects” adlı yazıda ortaya konulmuştur. Bu yazıda teratolojinin 5 ilkesinden bahsedilmiştir. 1977 yılında Wilson’un, Fraser ile beraber kaleme aldığı “Handbook of Teratology” isimli eserde teratolojinin ilkeleri 6’ya çıkarılmıştır [44]. Bu ilkeler:

1) Teratogeneze duyarlı olma konseptusun genetiği ve bu genotipin çevresel etkenlerle olan etkileşimine bağlıdır.

2) Teratogeneze duyarlı olma ve bu etkilerden etkilenen organ sistemlerine olan duyarlılığın kritik evreleri bulunmaktadır. İnsan fetal gelişiminde bu evreler ilk 15 gün, 15-45 gün ve 45.günden sonraki günler olarak üç evrede incelenmektedir. Buna göre, ovulasyondan sonraki 15 günde teratojen maruziyeti “ya hep ya hiç fenomeni” etkisinde fetüsün ölümü ya da sağlıklı olarak gebeliğin devamına yol açmaktadır. 15-45.günler fetal organların oluşmaya başladığı evre olan “organogenez” dönemi olarak adlandırılmakta olup bu evredeki maruziyetler fetüste

organ kaybı ya da organ hasarı ile sonuçlanmaktadır. 45.günden sonraki maruziyetler ise gelişim kaybı şeklinde sonuçlanır.

3) Teratojenik ajanlar, anormal gelişimsel olayları hücre ve dokulara spesifik yollarla etki ederek başlatır.

4) Olumsuz etkilerin gelişmekte olan dokulara erişimi, etkinin doğasına bağlıdır. Bir teratojenin, ajanın kendisinin doğası, maternal maruziyetin yolu ve derecesi, plasental transfer hızı ve sistemik absorpsiyon ve maternal ve embriyonik / fetal genotiplerin bileşimi gibi gelişmekte olan bir kavramla temas kurma kabiliyetini etkiler.

5) Normal dışı gelişim 4 farklı sonucu doğurur: ölüm, sakatlık, işlev kaybı ve büyüme geriliği

6) Dozaj Gözlenebilir Olumsuz Etki Seviyesinden (NOAEL) % 100 Öldürücü (LD100) bir doza yükseldikçe, sapma gelişiminin sıklığı ve derecesi artar.

2.2.3.2 Wilson Prensiplerinin Revize Edilmesi

Teratolojide Wilson döneminden beri kullanılan prensipler 1988 yılında Kyoto'da (Japonya'da bir il) yeniden gözden geçirilmiştir [44]. Bu prensiplerden bazıları aşağıdaki gibidir:

1. Ontogenin (bir yumurtanın döllenmeden olgun formuna kadar geçirdiği değişim ve gelişim) ekzojen ajanlar tarafından indüklenebilen kısıtlı kritik morfojenik periyodunda (duyarlı dönem ya da sensitif periyot) farklılaşan hücreler toksik ajana daha duyarlı hale gelir. Bu dönemde meydana gelen duyarlılık ajanın doğasına ve kullanım dozuna bağlıdır. Ajanın gelişimsel defektleri ortaya çıkarması ancak kritik ve duyarlı dönemin bir arada görülmesi durumunda meydana gelir.
2. Morfojenik sistemin kimyasal ajana maruziyeti dozun yanı sıra maternal organizma tarafından gerçekleştirilen farmakokinetik ve biyotransformasyona bağlı olup, türler arasında ve tür içinde farklılık göstermektedir. Annenin genetik yapısı da bu etkilenmeyi değiştirebilir.
3. Gelişimden sapmalar her zaman için mümkün olsa da özetle doz yanıt ilişkisi yenidoğan defektlerini açıklamaktan uzaktır. Defektlerin görülme ciddiyeti ve insidansı embriyotoksik yanıtların şiddeti ile artar fakat belirli bir noktaya

ulaştıktan sonra düşmeye başlar. Malforme konseptus progresif olarak ölü olanla yer değiştirir.

2.2.3.3 Hangi ilaç teratojendir ?

İlacın teratojenik etkisinin kabul edilebilmesi için kazuistik bir şekilde tipik bir malformasyon paternine sahip olması, en az iki büyük kontrollü epidemiyolojik çalışmanın yapılması, laboratuvar hayvanlarında yapılan çalışmaların İKU (İyi Klinik Uygulamalar) ve DSÖ (Dünya Sağlık Örgütü)nün kurallarına uyması gerekir [44].

2.2.4 Teratoloji çalışmalarından kazandıklarımız

1. Teratojen ajanlarla ilgili yapılan bir çok yayın nedensellik ilişkisinin gösterilmesinden uzak olsa da herhangi bir ajanla ilgili bildirilmiş olan her tür anomali klinisyeni alert hale getirmelidir.
2. Epidemiyolojik çalışmalar oldukça güvenilir olduğu düşünülse de ilaçla ilgili yapılmış olan meta-analizlerin oldukça geniş varyasyonlar sergilemesi düşündürücüdür. Bu çalışmalar aynı amaca yönelik tasarlansalar da büyüklüklerine, tasarımlarına, metodolojilerine ve istatistiki yöntemlerine, çalışma ve kontrol gruplarının farklılıklarının değerlendirilmelerine göre değişkenlik göstermektedir.
3. Epidemiyolojik çalışmaların çoğu normal gelişimden sapan tek ve sıklıkla daha nadir rastlanan bir anomali türüne odaklanmıştır. Bugüne kadar yapılan bir çok teratolojik çalışmada gestasyon yaşı iyi tanımlanmamıştır. Bazı çalışmalarda bu yaş ovulasyon sonrası, bazılarında fertilizasyon sonrası bazılarında ise adet ilk günü olarak alınmış; fakat çalışmada hangi dönemi kullandıklarını belirtmemişlerdir.
4. Teratolojik çalışmalar mümkün olduğunca ileriye dönük, ayrıntılı ve belirli koşullar dahilinde gerçekleşmelidir. Ancak, çalışmaların maliyet nedeniyle büyük çalışma gruplarıyla gerçekleştirilmesi zordur. Bununla birlikte yapılacak olan çalışmaların genetik ve çevresel etkenleri birlikte incelediği moleküler çalışmalar olmasında fayda vardır.

5. Teratolojik danışma merkezleri (TIS) tüm ülkelerde yaygınlaştırılması ve bir çok merkezin dahil olduğu uluslararası çalışmalar düzenlenmesi oldukça önemlidir. Çoklu merkezin katıldığı büyük çaplı epidemiyolojik çalışmalar nadirdir. Ancak, bugüne kadar yapılan çalışmalarda teratolojik danışma merkezlerinde yapılmış olan çalışmalar klasik epidemiyolojik çalışmalara benzer sonuçlar ortaya koymaktadır. Bu sebeple teratolojik danışma merkezlerinde yapılmış olan çalışmaların da epidemiyolojik çalışmalar gibi değerlendirilebileceğini görüşünü savunanlar da bulunmaktadır [44].

2.3 Retinoik Asit

2.3.1 Temel Kavramlar

2.3.1.1 Retinoidler

Bütün retinoid türevleri yapılarında siklik-6-karbon atomuna bağlı polien kuyruğu içerir. Bu durum retinoidleri ışığa hassas hale getirir. Retinoid türevleri yağda çözünabilir ve düşük moleküler ağırlığa sahip olduklarından membranlardan kolayca diffüze olabilirler ve reseptörleri hücre içinde bulunur. Bilinen iki ana reseptörü bulunmaktadır: Retinoik Asit Reseptörü (RAR) ve Retinoid X Reseptörü (RXR)

2.3.1.2 Retinoik Asitin Vücuda Alımı, Depolanması ve Kanda Taşınımı

A vitamini all-trans-retinol (atROL) olarak da isimlendirilmekte olup vücuda hayvansal ve ya bitkisel gıdalar aracılığıyla alınır. Yağda çözünen bir vitamin olduğu için kanda ester halinde taşınır ve bu hali retinil ester olarak adlandırılır. Retinil ester, dolaşımda ilk olarak karaciğere uğrar ve burada depolanır. Tekrar dolaşıma çıkabilmek için bir taşıyıcıya ihtiyaç duyar. Bu taşıyıcıya bağlanabilmesi için retinol haline indirgenmesi gerekir. Bu sebeple, retinil ester retinol formuna indirgenir ve Retinol bağlayıcı protein adı verilen bir taşıyıcı ile dolaşımda taşınır.

2.3.1.3 Retinoik Asit Metabolizması

Retinolün retinoik asit (RA) dönüşümü birbirini takip eden iki basamakta meydana gelir: Retinolün retinaldehite dönüşümü ve sonrasında retinaldehitin RAYa dönüşmesi [45]. Retinol Dehidrogenaz (RDH), kısa zincirli yağ asidi dehidrogeneaz/redüktaz (SDR) enzim ailesinin bir üyesi olup AtROL'un atRAL'e (all-trans retinaldehit) hidrolize olarak yükseltgenmesinden sorumludur. Bu basamak aynı zamanda ATRA oluşumu için hız kısıtlayıcı basamağı teşkil eder. Ancak RDH enzimi

atROL-CRBP (all-trans retinol-hücrel retinol bağlayıcı protein) kompleksine tek başına atROL'den daha fazla afinite duyar. Ayrıca, yapılan *in vitro* çalışmalara göre serbest atROL'ün atRAL'e dönüşümünde sadece RDH yer almamaktadır. Düşük afiniteli alkol dehidrogenaz gibi bazı non-spesifik enzimler de bu dönüşüme neden olur. Hücrel retinol bağlayıcı proteinin (CRBP) atROL'e bağlı bir kompleks oluşturması atROL'ün tek başına non-spesifik enzimler tarafından yıkımını engellemektedir. AtROL'ün atRAL'e RDH tarafından dönüşümü hız kısıtlayıcı bir basamak olarak kabul edilmesine rağmen bu basamak geri dönüşlüdür. Bu reaksiyon üç faktöre bağlıdır: Reaksiyon hızı, substrat afinitesi, kofaktör afinitesi [46].

AtRAL'in RAY dönüşümünden sorumlu üç enzim bulunmaktadır: ALDH1A1 (Aldehit dehidrogenaz ailesi, A1 numaralı enzim), ALDH1A2 (Aldehit dehidrogenaz ailesi, A2 numaralı enzim), ALDH1A3 (Aldehit dehidrogenaz ailesi, A3 numaralı enzim). Bu dönüşüm geri dönüşümsüzdür. Retinoik asit oluşuktan kısa bir süre sonra CYP26A1 sitokrom P450 (CYP26A1), CYP26B1 sitokrom P450 26B1 (CYP26B1) ve CYP26C1 sitokrom P450 (CYP26C1) enzimleri tarafından metabolitlerine yıkılır [45,47].

2.3.1.4 Retinoik Asitin Hücre İçindeki Etkisi

Retinoik asit hücre içerisindeki etkisini çekirdekte bulunan RAR ve RXR reseptörleri üzerinden gösterir. Retinoik asitin bu reseptörlere olan etkisi sonucu elde edilen yanıt hücreden hücreye değişkenlik gösterse de temelde hücre düzeyinde oynadığı rol büyüme ve farklılaşmayı kontrol etmek, diğer bazı yolların düzenlenmesinde rol almak ve bu yollarla etkileşime geçmek , hücre sağ kalım ve ölümünde görev almak olarak açıklanabilir. RAR ve RXR reseptörleri transkripsiyon faktörleri olarak da etki ederler, embriyonik gelişimde kritik bir rol üstlenirler [48].

2.3.2 Retinal, Retinoik Asit, Retinol ve Diğer Vitaminlerin Tarihçesi

Vitaminler insan yaşamı için esansiyel olarak kabul edilmekte ve bir çok diyet programının vazgeçilmez parçasını oluşturmaktadır. Ancak vitamin kavramının ortaya çıkışı 19. yüzyılın son çeyreğinden sonradır ve proteinlerin dışında da esansiyel besin kaynaklarının olması gerektiği fikrine dayanmaktadır [46]. Bu fikrin ortaya atılmasından sonra yapılan çeşitli insan diyet çalışmaları ve kontrollü hayvan modellerinin sonucu olarak protein dışındaki diğer besinlerin kullanımının azaltılması

ya da tamamen kaldırılmasının insanlarda morbidite ve mortalite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu fikrin ortaya atılmasından sonra pılav içeren besinlerin beriberi hastalığını engellediği ortaya konulmuştur. İlk olarak suda çözünen vitaminlerden tiamin tanımlanmıştır. Tiamin ilk olarak isimlendirildiğinde water soluble factor-b olarak adlandırılmıştır. Vitaminler amin gruplarını içerdikleri için ve yaşam için gerekli oldukları için vitamin (vital aminler) olarak isimlendirilmişlerdir. Sınıflandırılması ise Vitamin A, Vitamin B ve Vitamin C gibi oldukça basit bir olarak alfabetik olarak yapılmıştır [46]. 1920'li yıllarda bu kavramın genel bir ifade olduğu düşünülmüş ve vitaminler A vitamini, B vitamini, C vitamini şeklinde sınıflandırılmıştır [49]. A vitamini olarak da bilinen retinol ilk defa 1917 yılında tanımlanmış ve fat-soluble factor A olarak isimlendirilmiş [50], yapısının keşfi ise 1931 yılında olmuş [51], 1932 yılında ise bu keşif başka bir araştırmacı grubu tarafından doğrulanmıştır [52], 1937'de ise kristalize yapısı gösterilmiştir. Bu çalışmalara göre vitamin A konjuge izopren kuyruğu ile beraber beta ioin halkası içeren 20 karbon atomundan oluşan bir alkol türevidir. Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar, retinolün iki aktif formunun olduğunu ortaya çıkarmıştır: 11-cis retinal ve All-trans Retinoik asit. 11-cis retinal bir aldehit türevi olup opsin ve rodopsine dönüşerek görmeden sorumludur. All-trans Retinoik asit bir retinoik asit türevidir ve embriyonik gelişim, hücre farklılaşması ve doku homeostazında rol oynar. Yapılan *in vivo* çalışmalarda retinoik asitin tekrar retinole dönüşmemesi retinoik asitin başlı başına bir hormon olduğu fikrinin ortaya atılmasına yol açmıştır. Sonraki yıllarda retinolün bir çok aktif metabolite tanımlanmış ve hepsi birden retinoidler başlığı altında toplanmıştır.

20.yüzyılın son çeyreğinde yapılan çalışmalar retinoidlerin hücre içindeki taşıyıcı ve reseptörlerini saptamaya yönelik olarak devam etmiştir. Buna göre, 1978 yılından retinoik asitin hücre içinde bağlandığı CRABPI ve CRABPII ve retinolün bağlandığı CRBPI ve CRBPII sitozolik proteinleri pürifiye edilip tanımlanmıştır. 1987 de ise ilk defa bir retinoik asit reseptörleri olan RAR α klonlanmıştır. Bundan bir yıl sonra RAR β ve 1989 yılında ise RAR γ reseptörleri klonlanmıştır. İlk klonlanan RXR reseptörü ise RXR β 'dir.

21.yüzyılda yapılan çalışmalar ise Retinoik asit yolağı ile ilişkili genlere, transkripsiyon faktörlerine, bu yolakta görev alan proteinlere yönelik yapılmıştır. Bu çalışmalar için X-ray kristallografi, Nükleer manyetik rezonans spektroskopisi (NMR)

spektroskopi) , Kromatin immün presipitasyon dizileme (CHIP-Seq) ve RNA dizileme (RNA-Seq) gibi teknolojiler kullanılmıştır [53].

2.3.3 Retinoik Asit Embriyopatisi ve Benzer Hastalıklar

2.3.3.1 Retinoik Asit Embriyopatisi

Retinoik asit türevleri, talidomidle birlikte bilinen en teratojen ajan olarak kabul edilir. Gebelikte kullanımları retinoik asit embriyopatisi ile ilişkilendirilmiştir [54]. Retinoik asit embriyopatisi ilk defa Lammer et al tarafından 1985 yılında tariflenmiştir. 154 gebelikten doğan çocukların 21'inde konjenital malformasyon bulunmuştur. Bu çocukların 18'inde santral sinir sistemi malformasyonu, 15'inde mikroti/anoti, 8'inde konotrunkal kalp defektleri, 7'sinde timik defektler 4'ünde retina ve optik sinir hasarı, 6'sında mikrognati ve 3'ünde yarık damak saptanmıştır. Bu malformasyon paterni hayvanlarda yapılan retinoik asit teratojenite çalışmalarıyla benzerlik göstermektedir [55].

2.3.3.2 Retinoik Asit Embriyopatisine Benzer Hastalıklar

Retinoik asit embriyopatisi ile benzer bulgulara sahip olan hastalıklara Goldenhar sendromu [56], Treacher Collins sendromu, CHARGE sendromu, DiGeorge sendromu ve Fetal alkol sendromu [57] örnek olarak verilebilir. Retinoik asit yolağını etkilediği düşünülen ya da etkilediği gösterilmiş olan hastalıkların listesi, ilişkili oldukları genler, klinik bulguları ve görülme sıklıkları Tablo 2.'de gösterilmiştir.

Tablo 2. Retinoik asit embriyopatisinin etyopatogenezinde yer alan benzer yolakları kullanan diğer hastalıklar

Petrelli et al'de [58] bildirilen Retinoik asit yolağı ile ilişkilendirilmiş hastalıklara göre yeniden düzenlenmiştir.

Hastalık	İlgili gen	Klinik bulgular	Görülme Sıklığı
Charge [59]	CHD7	Koanal atrezi, kalp defekti, anal atrezi, büyüme gelişme geriliği, kulak ve göz anomalileri (kolobom), özefagial atrezi	1:10.000-15.000
Kabuki Make Up [60]	KMT2D/ KDM6A6	Mikrosefali, kısa boy, kalp, böbrek, ekstremité anomalileri, yüz bulguları (uzun palpebral fissürler, aşağı göz kapaklarının eversiyonu, lateral 1/3'ü olmayan kaşlar)	1:32.000
Apert [61]	FGFR2	Bikoronel kraniosinotiz, proptozis, orta yüz hipoplazisi, el-ayaklarda sindaktili (kutanöz veya osseoz)	15,5:1.000.000 [62]
Smith-Magenis [63]	RAI-1	Konuşmada gecikme ve konuşma güçlüğü, orta/ciddi düzeyde zekâ geriliği, davranış problemleri, uyku bozuklukları, sirkadiyen ritimde bozulma, dismorfik yüz bulguları	1:10.000-20.000
Mathew-Wood [64]	STRA6	Mikroftalmi/anoftalminin dahil olduğu kraniofasial bulgular, kalp ve damar malformasyonları, iskelet sistemi ve ekstremité anomalileri, cilt ve bağırsak defektleri, entelektüel yetmezlik, hidrosefali	20'den fazla vaka
Cleidocranial Dysplasia [65]	RUNX2	Hipoplazik/aplazik klavikula, çoklu dental anomaliler, frontal şişkinlik, büyümüş kafatası, kısa boy, açık fontanel	1:1.000.000
Crouzon [66]	FGFR2/ FGFR3	Bikoronel kraniosinotiz, Ekzoftalmus, Hipertelorizm, derin yerleşimli orabita, okular propitozis, yüksek yerleşimli damak, orta yüz hipoplazisi, açık kapanık maloklüzyonu: düşük yerleşimli kulaklar, işitme kaybı, kulak malformasyonu, gaga benzeri burun	16:1.000.000 [67] (en sık görülen kraniosinotiz)
Pfeiffer [66]	FGFR1/ FGFR2	Maksiller hipoplazi, proptoz, strabismus, hipertelorizm, yarık damak (Tip 1 bikoronel sinotiz, Tip 2 yonca yaprağı kafa Tip 3 yonca yaprağı kafa yok) [68]	1:100.000 [69]
Antley-Bixler [70]	FGFR2/ POR	Orta yüz hipoplazisi, kraniosinotiz, radioulnar sinotiz, koanal atrezi ya da stenoz, femoral eğilme ve fraktür, eklem kontraktürü ve araknodaktili	?
Pierre-Robin [71]	SOX9	Sendromik ya da non sendromik olabilir.	1:8500-30.000 (insidans), 1:14.000 [72]
Stickler [71]	COL11A1, COL11A2, COL2A1 [58] (Vakaların %75'i)	Okuler ve orofasiyal malformasyonlar, kulak ve iskelet sistemi defektleri [58], [71]	1:7500-9000 [73]
Di George [74]	22q11.2 lokusu, TBX1 en kuvvetli aday gen	Timik aplazi, hipoparatiroidizm, konjenital kalp defekti, immun yetmezlik, yarık damak, gelişme geriliği, endokrin bozukluklar, şizofreni	1:3000-6000

2.4 Retinoik Asit Türevi İlaçlar

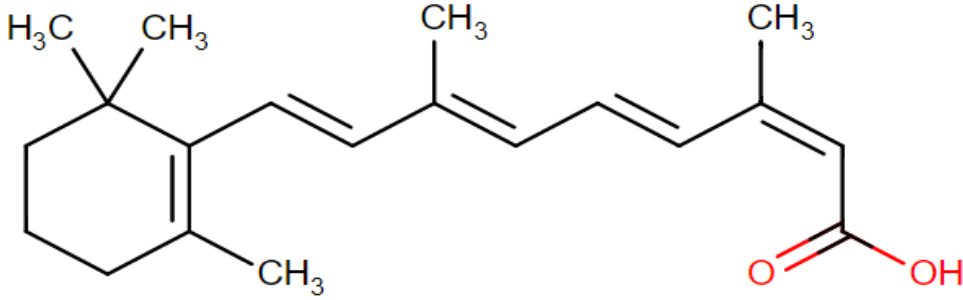
Retinoik asit türevi ilaçlar 4 nesil halinde incelenmiştir. 1. Nesil ilaçlar aromatik bir halka yapısına sahip değildir. Bu grup ilaçlara örnek olarak tretinoin (*all-trans* RA), izotretinoin (*13-cis* RA) ve alitretinoin (*9-cis* RA) verilebilir. Tamamı RAR reseptörleri üzerinden etkisini gösterir ve bu etki non-selektiftir. 2. nesil ilaçlar aromatik halka yapısına sahiptir. Bu grup ilaçların yarılanma ömürleri ve vücutta kalış süreleri oldukça uzundur. Bu gruba örnek olarak asitretin ve etretinat verilebilir. 3. nesil ilaçlara örnek olarak Tazaroten, Adapalen ve Bexaroten verilir. Tazaroten ve Adapalen RAR reseptörleri, Bexaroten ise RXR reseptörleri üzerinden etkisini gösterir ve bu etki non-selektiftir [76,77]. Trifarotene 0.005% krem ise 2019 yılında onaylanmış, pür RAR- γ reseptörlerine özgü topikal 4. Nesil retinoik asit türevi bir ilaçtır. İlaçla ilgili yapılan randomize çift kör faz-III çalışmalarında (PERFECT 1 ve PERFECT 2 çalışmaları) ilacın 12 haftalık kullanımlarında akne lezyonlarının ciltten temizlenmesi, non-inflamatuvar ve inflamatuvar lezyonların giderilmesinde istatistiki açıdan önemli başarılar elde edilmiştir. İlacın en önemli yan etkileri yara yeri irritasyonu ve pruritusdur [77].

Retinoik asit türevi ilaçların kullanım endikasyonları retinoik asit yolağının kompleks yapısı gereği oldukça geniş bir spektrum sergilemektedir. Bunlardan bazıları arasında akne, T hücreli maligniteler, nöroblastom, juvenil myelomonositik lösemi, gliom, küçük hücreli akciğer kanseri, psöriazis, Kaposi sarkomu, Willms tümörü, malign melanom, beyin tümörleri, meme kanseri, böbrek maligniteleri, kolorektal kanserler, cilt ülseri, akitinik keratoz, alopesi areata, mycosis fungoides, baş-boyun kanserleri bulunur [48].

2.4.1 İzotretinoin

Akne androjen bağımlı olarak piloseböz bezlerde meydana gelen artmış sebum üretimi, keratinizasyon bozukluğu, inflamasyon [78] ve eski adıyla *Propionibacterium acnes* yeni adı ile *Cutibacterium acnes* [79] olarak bilinen bakterinin kolonizasyonu sonucu oluşan kronik inflamatuvar bir hastalıktır [78]. İzotretinoin akne oluşumunda yer alan yukarıda geçen bütün faktörlerin hepsine etki etmesinden dolayı günümüzde ciddi realcitrant aknenin en etkili tedavisi olarak kabul edilmektedir [80]. İlaç prospektusunda yer alan bilgilere göre, günlük tavsiye edilen dozu 0,5-1,0 mg/kg olup etkin tedavi için kümülatif olarak 120-150 mg/kg

kullanılması önerilmektedir [81]. İzotretinoinin kimyasal yapısı Şekil 3.'te gösterilmiştir.



Şekil 3. İzotretinoinin kimyasal yapısı
<https://go.drugbank.com/drugs/DB00982> 'dan alınmıştır.

Farmakokinetik

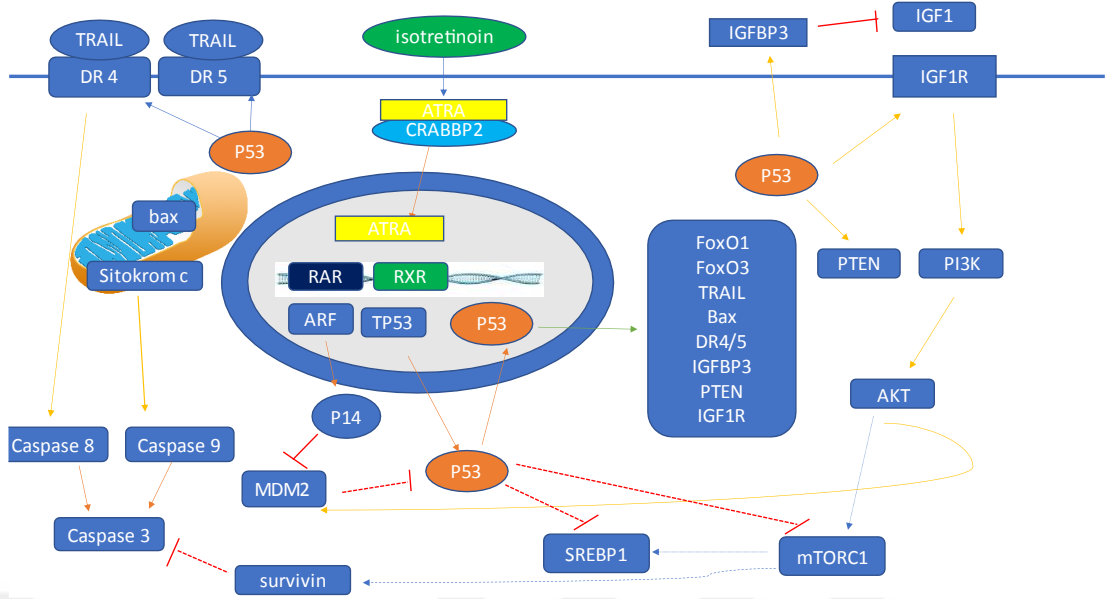
İzotretinoin, yarılanma ömrü 10-20 saat arasında değişkenlik göstermektedir [82]. İlacın biyoyararlanımının %25 düzeyinde olduğu ve oldukça lipofilik bir yapıya sahip olduğu için toklukta biyoyararlanımı artar [83]. Ayrıca biyoyararlanımı öncü formu ve lidoz formu arasında farklılık gösterir [84]. İzotretinoin, başta albümin olmak üzere plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve hızlı bir şekilde epidermis ve dermiste dağılır. Ancak, yine de epidermis ve dermisteki konsantrasyonları plazma düzeyine ulaşmaz [83].

İlacın temel metaboliti 13-cis, 13-cis-4-oxo- ve all-trans-retinoik asit olmak üzere toplamda 3 adet metaboliti bulunmaktadır [83,85]. 13- cis-4-oxo-retinoik asit ilacın ana metaboliti olarak kabul edilir ve ortalama yarı ömrü 20 [85]-50 [86] saat civarındadır. Bu metabolitin mikrozomal yıkımından temel olarak sitokrom p450 3A4 (CYP3A4) enziminin sorumlu olduğu düşünülmektedir [87]. Bir vakada izotretinoinin yarı ömrü 12.9 saat ve metaboliti 13-cis-4-oxo- retinoik asitin ise 60.75 saat olduğu bildirilmiştir [88]. İlaç kesildikten sonra 10-15 gün içerisinde vücuttan elimine edildiği düşünülmektedir. Ancak, iPLEDGE programına göre gebelere ilacın

gebelikten en az 1 ay önce bırakılmış olması tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte, ilaca karşı bireysel yanıt farklılıklarının değişkenlik gösterebileceği ihtimaline karşı bu süreyi az bulan ve 35 günlük bir sürenin uygun olduğunu belirten görüşler de mevcuttur [89].

Etki mekanizması :

İzotretinoin hücre içerisine girdikten hemen sonra All-trans retinoik asit'e (ATRA) izomerize olur. Hücre içerisinde Hücresel Retinoik Asit Bağlayıcı Protein -2 (CRABBP2) proteinine bağlanarak çekirdeğe taşınır. Çekirdekte RAR reseptörlerine bağlanır. RAR reseptörlerine bağlanması iki genin ifade düzeyinde değişikliğe yol açar: ARFp14 ve TP53. p14 mouse double minute (MDM-2) proteini için negatif düzenleyicidir. Böylece p53 proteininin inhibisyonunun önüne geçer. Tp53 geni ise p53 proteinini kodlar. TP53'ün uyarılması p53 proteinin üretimini artırır. Yani ATRA doğrudan TP53'ü uyarıp p53'ün sentezini arttırarak ve MDM2 aracıılığıyla p53'ün inhibisyonunun engelleyerek hücrede p53 proteininin sentezini arttırır [90]. P53 Sentezindeki artış BLIMP1, FoxO1, FoxO3 ve TRAIL proteinlerinin ifadesinde artışa yol açar [91]. FoxO1, FoxO3 ve TRAIL pro-apoptotik proteinler olarak bilinmekte olup sebositlerde apoptozise yol açarlar [92]. TRAIL etkisi ile caspase 8 aktiflenir. P53 artışı aynı zamanda bax proteinini indükler ve caspase 9 aktiflenir. Böylece izotretinoinin sebositlerde apoptozise yol açar [90]. P53 sentezinin artışı p21 proteinini uyarır ve böylece hücrede eş zamanlı olarak SREBP-1'in sentezinde azalma meydana gelir. Bu azalma yağ bezlerinde lipogeneze azalma ile sonuçlanır [91].



Şekil 4. İzotretinoinin etki mekanizması

“Retinoids in Dermatology” kitabının “New Aspects of Isotretinon Teratology” kısmından değiştirilerek alınmıştır [57].

Yan etkileri

Brezinski ve arkadaşlarının yaptıkları bir derlemeye göre en sık görülen iki yan etkisi ağız kuruluğu ve kserozistir [93] (Tablo 3). İzotretinoin kullananlarda en sık görülen yan etkiler dermatolojik ve mukokutanöz yan etkilerdir. Tam kan sayımında AST, ALT yükselmesi, Hipertrigliseridemi, Hiperkolesterolemi, hemoglobin düzeyinde azalma görülebilir. Hastalarda görülen göz bulguları arasında kuru göz, bulanık görme, fotofobi, gastrointestinal sistem bulguları arasında bulantı, kusma, iştah kaybı ve abdominal ağrı, psikiyatrik bulgular arasında yorgunluk, insomnia, depresif ruh hali ve çeşitli halüsinasyonlar yer alabilir [94]. Yapılan bazı çalışmalarda izotretinoinin inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili olabileceği saptanmıştır.

Tablo 3. İzotretinoin kullanımı sonucunda en sık görülen istenmeyen bulgular
(Brezinski et al. [93]'ün yaptığı çalışmadan alınmıştır.)

Bulgu	Gözlenen hasta sayısı (n=3525, %=100)
Ağız kuruluğu	3.525 (100)
Kserozis	3.348 (94,97)
Fasiyal eritem	2.334 (66,21)
Epistaksis	1.666 (47,26)
Çelitis	1.473 (41,78)
Myalji	1.367 (38,78)
Deri kaşıntısı	1.344 (38,12)
Deri soyulması	1.092 (30,97)
Yorgunluk	631 (17,90)
Baş ağrısı	595 (16,87)
Eklem ağrısı	433 (12,28)
Dermatiti	412 (11,68)
Trikonşi	368 (10,43)

Teratojenik etkileri

İzotretinoin kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan anomaliler arasında mikroti/anoti, mikrognati, konotrunkal ve aortik ark anomalileri, timik ektopi ve aplazi, orta hat defektleri, serebellar vermiş agenezisi yer alır [55]. İzotretinoinin kullanımı sınırlayan en temel özelliği teratojen olmasıdır. İlacı kullanan gebelerde majör konjenital anomaliler, düşükler ve prematüre doğumlar gerçekleşebilir [95]. İzotretinoine maruz kalan gebelerin %28-35 [96]'inde retinoik asit embriyopatisi görülür. Bazı çalışmalarda bu oran %40 olarak belirtilmiştir.

2.4.2 Asitretin

Asitretin, Etretinatın aktif bir metaboliti olup [97] oral sentetik aromatik retinoik asit türevi bir ajan olup psöriazisin ciddi formlarının tedavisinde endikedir. Psöriazis cinsiyet bağımlı bir dağılım göstermez bu sebeple ilacı kullananların önemli bir kısmı doğurganlık çağındaki kadınlardır. İlaç, diğer retinoik asit türevleri gibi teratojen etki gösterir. Bu teratojenik etki kraniofasiyal malformasyonlar, iskelet anomalileri, santral sinir sistemi bozukluklarına ve düşüklerde artışa yol açabilir. Güvenilir olarak kabul edilen minimum dozu bilinmemektedir. Asitretin kullanan gebelere gebelik süresince ve gebelikten sonraki 2-3 yılda en az iki farklı kontraseptif metotla korunmaları tavsiye edilmektedir [98].

Alkolle beraber alındığında etretinata olan dönüşümü hızlanır [99]. Bu nedenle ilaç kesildikten 2 ay sonrasına kadar alkol kullanılmaması önerilmektedir [97].

Asitretin etretinattan 50 kat daha az lipofilik olup yarılanma ömrü etretinattan oldukça kısadır.

İlaç hücre içerisinde CRABP2 proteinine bağlanır ve hücre içerisinde RAR ve RXR reseptörleri üzerinden etki eder. Bunun yanısıra EGF düzeylerine de etki eder. Bu sebeple, ilaç anti psöriatik ve antiinflamatuvar olmasının yanısıra antineoplastik etki de gösterir. İlacın geniş etki düzeyi asitretin psöriazisten farklı olarak palmoplantar püstuloz, ekfoliyatif eritrodermik psöriazis, Darier hastalığı, liken planus, kutanöz lupus eritamatozus, liken sklerozis, sistemik skleroz ve bazı cilt malignitelerinin engellenmesinde kullanılır. Yan etkileri arasında artmış lipid ve karaciğer enzim düzeyleri, mukokutanöz şelitis, deride kuruluk, kaşıntı ve soyulma, depresyon, hipoglisemi ve hepatotoksisite yer alır [100].

2.4.3 Etretinat

Etretinat oldukça lipofilik bir ajan olup, asitretine göre daha uzun bir yarı ömre (174 gün) sahiptir. Asitretinin yarı ömrü ise yaklaşık 50 saattir [101]. Etretinat kullanıldıktan 1 yıl sonra dahi anomalili doğumlar bildirilmiş olup, ilacın alkolle kullanımı önerilmez ayrıca ilaç bırakıldıktan sonra en az 2 yıl süreyle kontrasepsif metotla korunulması önerilir [102].

3. GEREÇ-YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı

Retrospektif kohort olarak tasarlanan bu çalışmada, 2009-2020 yılları arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD, Genetik ve Teratoloji Polikliniğine, teratolojik danışma amacıyla başvuran 12.678 gebe ve çocuklarının dosyaları incelendi, retinoik asit kullanan 177 gebe tespit edildi. Bunlardan kriterleri sağlayan 152'si çalışmaya dahil edildi ve izotretinoini gebelik öncesi ve gebelikte kullananlar olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. Ayrıca, kriterleri sağlayan 75 gebe kontrol grubu olarak çalışma kapsamına alındı. Gebelerin gestasyonel yaşları kadın hastalıkları ve doğum uzmanları tarafından USG'ye göre belirlendi ve buna göre düzeltilmiş son adet tarihi (dSAT) hesaplandı. dSAT ölçümlerinde 1.trimesterde baş-popo mesafesi (CRL), 2.trimesterde biparyetal çap (BPD) ve femur uzunluğu (FL) kullanıldı.

3.2 Hasta Seçimi

2009-2020 yılları arasında gebelikte izotretinoin kullanan 18-54 yaş arası kadınlar ilk çalışma grubuna ve gebelik öncesi dönemde izotretinoin kullanan kadınlar ise ikinci çalışma grubuna dahil edildi. Kontrol grubu, gebelikte ya da öncesi dönemde retinoik asit veya türevi kullanmamış, gebeliklerinde C,D,X kategorisi ilaç almamış, fetüsü etkileyebilecek düzeyde radyasyona maruz kalmamış (ör: 1 adet akciğer grafisi, 1 adet diş grafisi) ve hipertermi gibi fiziksel bir etkenle karşılaşmamış sağlıklı gebeler arasından basit rasgele örnekleme metoduyla [103,104] seçildi. Belirlenen hasta ve kontrol grupları için gereken örneklem sayısının belirlenmesinde güç analizi (power analizi) kullanıldı. Gebelikte retinoik asit türevi ilaç kullanan 85 kadından uygun kriterleri karşılayan 77'si (%90,59) birinci çalışma grubu, gebelik öncesi dönemde retinoik asit türevi ilaç kullanan 92 kadından uygun kriterleri karşılayan 75 (%81,52) gebe ikinci çalışma grubu olarak belirlendi. Kontrol grubu şartlarını sağlayan 2048 gebeden 75'i basit rasgele örnekleme metodu ile seçildi.

3.2.1 Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

3.2.1.1 Birinci Çalışma Grubuna Alınma Ölçütleri:

- dSAT başlangıcından sonra izotretinoin kullanmış olmak
- 18 yaşından sonra gebe kalmış olmak
- Bilgilendirilmiş onam formu imzalamış ve çalışmaya katılmayı kabul etmiş olmak

3.2.1.2 Birinci Çalışma Grubundan Dışlanma Ölçütleri:

- Gebelik öncesi dönemde izotretinoine maruz kaldığı halde dSAT'a göre gebelik başladıktan sonra izotretinoin kullanmamış olmak
- İzotretinoin dışında fetüsü etkileyebilecek başka bir retinoik asit türevi ilaç kullanmak
- Lokal izotretinoin kullanmak

3.2.1.3 İkinci Çalışma Grubuna Alınma Ölçütleri:

- dSAT'a göre gebelik öncesi dönemde izotretinoin kullanmak
- 18 yaşından sonra gebe kalmış olmak

3.2.1.4 İkinci Çalışma Grubundan Dışlanma Ölçütleri:

- Gebelik öncesi dönemde İzotretinoin dışında başka bir retinoik asit türevi ilaç kullanmak
- Gebelikte izotretinoin ya da başka bir retinoik asit türevi ilaç kullanmak
- Lokal izotretinoin kullanmak

3.2.2 Kontrol Grubunun Belirlenmesi

3.2.2.1 Kontrol Grubuna Alınma Ölçütleri:

- 18 yaşından sonra gebe kalmış olmak
- Gebelikte FDA risk kategorisi A, B olan herhangi bir ilaç kullanmış olmak
- Gebelik öncesi ya da gebelik döneminde retinoik asit ve türevi bir ilaç kullanmamış olmak
- Gebelikte fetüsü etkileyebilecek düzeyde radyasyona maruz kalmamış olmak
- Gebelikte benzen ve tolüen gibi teratojen kabul edilen kimyasal bir ajana maruz kalmamış olmak

- Gebelikte teratojen kabul edilen enfeksiyonlardan herhangi birini geçirmemiş olmak
- Gebelikte teratojen kabul edilen canlı bir aşı yaptırmamış olmak

3.2.2.2 Kontrol Grubundan Dışlanma Ölçütleri:

- Gebelikte FDA risk kategorisi C, D, X grubu ilaca maruz kalmak
- 18 yaşından önce gebe kalmış olmak
- Gebelikte hipertermiye maruz kalmak
- Gebelikte fetüsü etkileyebilecek düzeyde radyasyona maruz kalmak
- Gebelikte benzen ve tolüen gibi teratojen kabul edilen kimyasal ajanlara maruz kalmak
- Gebelikte teratojen kabul edilen enfeksiyonlardan herhangi birini geçirmiş olmak
- Gebelikte teratojen kabul edilen canlı bir aşı yaptırmış olmak

3.3 Hasta İzlemi

Teratolojik danışma amacıyla merkezimize başvuran anne adaylarına teratolojik danışma verildi. Doğumdan sonra ilk ay içerisinde polikliniğimize başvuran ailelerin bebekleri bir pediatrik genetik uzmanı eşliğinde poliklinik hekimleri tarafından muayene edildi. Muayene edilen ve anomali saptanan bebeklerden Ekokardiyografi (EKO), Tüm Batın Ultrasonografi (USG), kromozom analizi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) istendi. Anomali saptanan hastalar uygun kliniklere refere edildi. Anomali saptanan hastalar belirli aralıklarla izlendi. Doğum sonrası polikliniğimize gelemeyen hastalardan telefonla bilgi alındı.

Çalışmaya dahil edilen gebeler aşağıdaki özellikler açısından sorgulandı.

- Anne adayının polikliniğimize refere edilme amacı
- Anne adayını polikliniğimize refere eden hekimlerin ünvanı ve görev yaptıkları hastane isimleri
- Refere eden hekimin gebelik ile ilgili görüş ve önerileri
- Anne adayının danışma öncesi ve sonrası korku ve endişeleri
- Anne adayının teratolojik danışma sonrası kararı
- Anne adayının Son adet tarihinin (SAT) başlangıcı
- Gebelik veya öncesi dönemde izotretinoin kullanım zamanı ve dozu
- Gebelik veya öncesi dönemde kullanılan diğer ilaç ve kimyasalların kullanım zamanı ve dozu
- Gebelik döneminde maruz kalınan radyasyon ve diğer fiziki etkenler

- Gebelik döneminde geçirilen ve fetüsü etkileyebilecek enfeksiyonlar
- Folik asit ve multivitamin kullanılıp kullanılmadığı
- Anne adayının kontraseptif metotlardan herhangi birini uygulayıp uygulamadığı
- Gebelikte akut bir hastalık geçirilip geçirilmediği
- Anne adayının kronik bir hastalığının olup olmadığı
- Anne adayının gebelik döneminde herhangi bir cerrahi operasyon geçirip geçirmediği
- Anne adayının öz/soygeçmişi ile birlikte en az 3 kuşağı içeren soy ağacı
- Eşler arasında akraba evliliği olup olmadığı
- Anne adayının sigara/alkol kullanıp kullanmadığı
- Anne adayının bağımlılık yapan bir madde kullanıp kullanmadığı
- Prenatal dönemde USG’de embriyo/fetüste herhangi bir patolojik bulgu saptanıp saptanmadığı
- Prenatal dönemde anne adayına herhangi bir genetik test (kromozom analizi, mikrodizin analizi gibi) yapılıp yapılmadığı
- Prenatal dönemde anne adayına NIPT testi ya da biyokimyasal tarama testlerinin yapılıp yapılmadığı
- Anne adayına girişimsel bir işlem yapılıp yapılmadığı

Hastanın öyküsü

Doğum sonu muayeneye gelen çocuklar aşağıdaki durumlar açısından sorgulandı.

- Doğum sonrası APGAR Skoru
- Doğum sonu antropometrik ölçümler (boy, kilo ve baş çevresi gibi)
- Bebeğin doğum sonrası durumu
- Yenidoğan sarılığı, ateşli enfeksiyon geçirip geçirmediği
- Bebeğe doğum sonrası dönemde herhangi bir patoloji saptanıp saptanmadığı
- İşitme ve görme testlerinin yapılıp yapılmadığı
- Topuk kanından yenidoğan tarama testi yapılıp yapılmadığı

Poliklinik muayenesi

Poliklinik muayenesinde aşağıdaki değerlendirmeler yapıldı.

- Antropometrik ölçümler
- Tam bir sistemik muayene
- Dismorfik muayene
- Nöro-motor gelişimin değerlendirilmesi

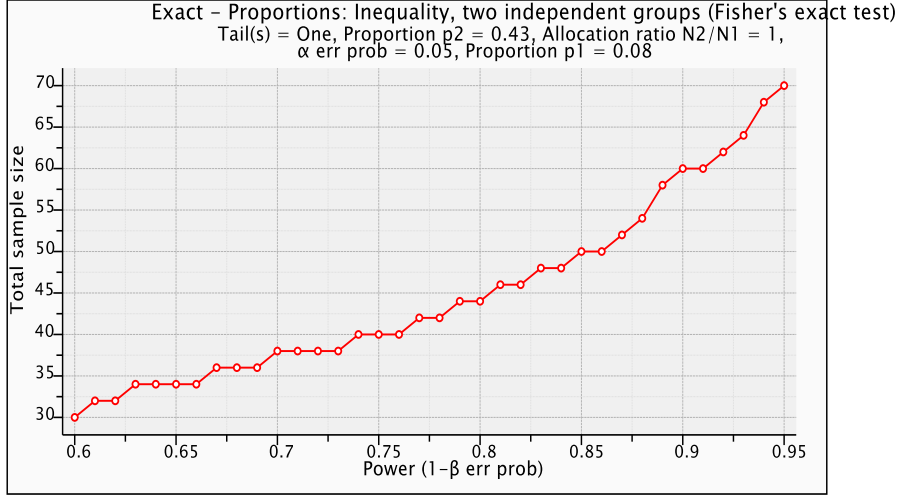
3.4 Sonuç Değişkenlerinin Belirlenmesi ve Yorumlanması

Çalışmada kullanılan sonuç değişkenleri, konjenital malformasyonlar, canlı doğumlar, düşükler ve erken doğumlar olarak belirlendi. Birincil sonuç değişkeni olarak konjenital malformasyonlar ve ikincil sonuç değişkeni olarak düşükler, terminasyonlar ve erken doğumlar kullanıldı. Tek bir sistemi tutan tek bir bulgu dahi olsa konjenital anomali olarak değerlendirildi. İki ya da daha fazla farklı organ sistemlerinde anomali saptanan hastalar MKA'lı olarak değerlendirildi ve vaka raporu halinde sunuldu. Başta MKA'lı hastalar olmak üzere bütün hastalar retinoik asit embriyopatisi ile uyumlu bulgular sergileyip sergilememelerine göre değerlendirildi. Çalışmada takip sırasındaki kayıpları ve seçim yanlılığını engellemek için tüm hastalar önce telefonla arandı daha sonra polikliniğe çağırıldı ve muayene edildi. Çalışmada ilk muayenede ve telefonda eksik olan veriler hastalara yüz yüze sorularak tamamlandı. Bir hastada dahi eksik olan veriler çalışmada değerlendirilmedi. Çalışmadaki bütün hastalar, doğumdan sonra en az 1 yıl boyunca izlendi. Yanlılığın azaltılması için akut ve kronik hastalıklar, gebelik süresince tedavi alan hastaların kullandığı ilaç isimleri, sayıları ve gebelik risk kategorileri kaydedildi. Anomaliler ve diğer gebelik sonuçları değerlendirilirken bu değişkenler göz önünde bulunduruldu.

3.5 İstatistikî Analiz

3.5.1 Örneklem hesabı

Literatürde, çalışmamıza benzer tasarımda bir çalışmaya rastlanmadığından özgün bir niteliğe sahiptir. Ancak çalışmamızda kullanılan güç analizi (power analizi), çalışma tasarımı nedeniyle çalışmamıza en yakın olan Zomerdijk et al.'un [105] çalışması örnek alınarak yapıldı. Bu çalışmaya göre, izotretinoine maruz kalan 51 gebede 4 anomali, maruz kalmayan 208.108 gebelikte 9.041 anomali rapor edilmiştir. Bu değerler baz alınarak yapılan analizde eşitleme değeri 0,1860465 olarak hesaplandı. Yapılan güç analizinde %95 güven aralığı ve %5 hata payıyla alınması gereken minimum hasta sayısı her bir grup için 35 olarak belirlendi.



Şekil 5. Güç analizi.

Zomerdijk ve arkadaşlarının çalışmasına göre yapılmıştır.

3.5.2 İstatistiki Analiz

Çalışmadaki verilerin istatistiksel analizinde R programlama, SPSS (Windows için sürüm 25.0, SPSS Inc, Chicago, IL) ve manuel hesaplamalar kullanıldı. Nicel değişkenler (Kesikli ya da sürekli sayısal değişkenler) normal dağılım koşullarını sağladığında ortalama ve standart sapma ile sağlamadığında ise medyan ve çeyrekler arası aralık (IAR) olarak ifade edildi. Nitel (Nominal ve ordinal değişkenler) değişkenler sayı ve yüzde kullanılarak açıklandı. Ordinal değişkenler tabloda hiyerarşik düzendeki yerlerine göre sıralandı.

Sayısal değişkenler normallik varsayımı yönünden test edildi. Normal dağılım gösterdiğinde Student t, ANOVA; normal dağılmadığında ise Mann Whitney-U ve Kruskal Walls testleri kullanıldı. ANOVA ve Kruskal Walls testlerinde istatistiki açıdan anlamlı olarak saptanan değişkenlere post-hoc testler uygulandı. Kategorik verilerin analizinde ise kıkare bağımsızlık testi ve/veya Fisher Freman Halton uygulandı. Fisher Freman Halton testi herhangi bir gözede beklenen değerin 5'in altında olması durumunda kullanıldı. Sadece iki değişkenin olduğu kıyaslamalarda gerekli durumlarda Yates düzeltmesi kullanıldı. Nominal değişkenler arasındaki ilişki Cramer V testi ve Kontenjans katsayısı kullanılarak değerlendirildi. Çalışma

kapsamında nominal değişkenler arasındaki ilişki katsayısı Cramer V testi kullanılarak raporlandı.

Bütün istatistiki hesaplamalar değerlendirilirken güven aralığı (Confidence interval, CI) % 95 olarak alındı. (α) değeri 0.05, $1-\beta$ değeri 0.80 olarak belirlendi ve P değeri 0.05'ten küçük saptanan değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1 Tanımlayıcı İstatistikler

Demografik veriler **Tablo 4.**'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil olan gebelerin ve eşlerinin ortalama yaşları sırasıyla ilk çalışma grubunda $27,481 \pm 4,433$ (19-38) ve $31,351 \pm 5.002$ (19-43), ikinci çalışma grubunda $27,533 \pm 0,594$ (18-39) ve $31,320 \pm 6,243$ (22-49), kontrol grubunda $27,467 \pm 0,591$ (18-37) ve $30,480 \pm 4,987$ (19-41) olarak belirlendi.

Tablo 4. Tanımlayıcı istatistikler

Ölçülebilir değişkenler	1. Çalışma grubu n=77 (ort±SS)	2.Çalışma grubu n=75 (ort±SS)	Kontrol grubu n=75 (ort±SS)	P değeri
Anne Yaş	27,481± 4,433	27,533± 5,147	27,467± 5,116	0,995 ¹
Baba Yaş	31,351±5,002	31,320±6,243	30,480±4,987	0,527 ¹
Kategorik değişkenler	1. Çalışma grubu n=77 (n,%)	2.Çalışma grubu n=75 (n,%)	Kontrol grubu n=75 (n,%)	P değeri
Akraba evliliği	9 (11,7)	6 (7,9)	5 (6,3)	0,526 ²
Alkol	5 (6,5)	9 (12)	3 (4)	0,186 ³
Sigara	24 (31,2)	32 (42,7)	20 (26,3)	0,101 ²
Radyasyon maruziyeti	3(3,9)	3(4)	5(6,7)	0,740 ³
Akut hastalık öyküsü	4(5,2)	4(5,3)	14(18,7)	0,006 ²
Eğitim durumu				0,605 ²
İlkokul	15 (19,5)	15 (20)	22 (29,3)	
Ortaokul	14 (18,2)	17 (22,7)	12 (16)	
Lise	25 (32,5)	24 (32)	18 (24,0)	
Üniversite	23 (29,9)	19 (25,3)	23 (30,7)	
Baba Eğitim durumu				0,092 ²
İlkokul	13 (16,9)	17 (22,7)	22(29,3)	
Ortaokul	15 (19,5)	15 (20)	12(16)	
Lise	32 (41,6)	19 (25,3)	16 (21,3)	
Üniversite	17 (22,1)	24 (32)	25 (33,3)	
Kontrasepsiyon				<0,001 ²
Yok	26 (33,8)	17 (22,7)	35 (%46,6)	
Var	51 (66,2)	58 (77,3)	40 (%53,4)	
Refere eden hekimin önerisi				<0,001
Terminasyon	22 (28,6)	17 (22,7)	1 (1,3)	
Danışman önerisi	55 (71,4)	58 (77,3)	74 (98,7)	
Folik Asit	29(%37,7)	50 (%66,7)	38 (%50,7)	0,002 ¹
Multivitamin	8(%10,4)	2(%2,7)	4 (%5,3)	0,153 ²

1. Tek Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır.
2. Pearson ki kare testi kullanılmıştır.
3. Fisher exact testi yapılmıştır

Çalışma ve kontrol grupları arasında annenin gebelik sırasında geçirdiği akut hastalık öyküsü, folik asit kullanımı ve kontraseptif metot kullanımı arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık saptanırken ($p<0,05$), anne/babanın yaşı, anne/babanın eğitim durumları, akraba evliliği, alkol ve sigara kullanımı, radyasyon maruziyeti, multivitamin kullanımı açısından istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Gebelik döneminde ilaç kullanan hastalara ait veriler tablo Ek-1’de sunulmuştur.

4.2 Gebelik Sonuçları

Gebelik sonuçları **Tablo 5.**’te verilmiştir. Buna göre, 1. çalışma grubundaki 77 gebeliğin 42’si (%54,5), 2. Çalışma grubundaki 75 gebeliğin 66’si (%88) ve kontrol grubundaki 75 gebeliğin 70’i (%93,3) canlı doğumla sonuçlandı. Gruplar, canlı doğum oranları açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiki açıdan çok yüksek oranda anlamlı bir farklılık saptandı χ^2 (2, N= 227) = 39,851, $p<0,001$, Cramer’s V= 0,419. Bu sonuca göre, gebelikte izotretinoin kullanımının canlı doğumlar üzerine etkisi orta düzeydedir. Gruplar arası farklılığı oluşturan 1. çalışma grubu olarak belirlendi. Gruplar arasında, konjenital anomali sayılarında istatistiki açıdan yüksek oranda anlamlı bir farklılık saptandı χ^2 (2, N= 227) = 11,889 $p= 0,003$, Cramer’s V= 0,229. Bu sonuca göre, gebelikte izotretinoin kullanımının konjenital anomaliler üzerine etkisi düşük düzeydedir. 1. çalışma grubunda anomali oranı diğer gruplara göre yüksek saptanırken, kontrol grubunda diğer iki gruba göre daha az sayıda anomaliye rastlanıldı. Gruplar arasında düşük sayıları arasından da istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık saptandı χ^2 (2, N= 227) = 6,801, $p=0,031$, Cramer’s V = 0,185. Bu sonuca göre, gebelikte izotretinoin kullanımının düşükler üzerinde düşük düzeyde bir etkiye sahiptir. Gruplar arası farklılığın çalışma grubundan kaynaklandığı belirlendi. Gruplar arasında, terminasyon sayılarında istatistiki açıdan çok yüksek oranda anlamlı bir farklılık saptandı χ^2 (2, N= 227) = 29,298, $p<0,001$, Cramer’s V= 0,359. Bu sonuca göre, gebelikte izotretinoin kullanımının terminasyon oranları üzerine etkisi orta düzeydedir. Gebelikte izotretinoin kullanan grupta izotretinoini gebelik öncesi kullanan gruba ve kontrol grubuna göre artmış terminasyon oranlarına rastlandı. Ancak, gruplardaki, folik asit ve multivitamin kullanan birey sayıları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilemedi (sırasıyla, χ^2 (2, N= 227) = 4,522, $p=0,104$ ve χ^2 (2, N= 227) = 3,750, $p= 0,150$).

Tablo 5. Gebelik sonuçları

	1.Çalışma Grubu (n=77,% 100)	2.Çalışma Grubu (n=75, %100)	Kontrol grubu (n=75, %100)	P değeri
Canlı doğum	42 (%54,5)	66 (%88)	70 (%93,3)	<0,001¹
Konjenital anomali	12 (%15,6)	4 (%5,3)	1 (%1,3)	0,003¹
Düşük	10 (%13)	2 (%2,7)	3 (%4)	0,031²
Elektif Terminasyon	25(%32,5)	7(%9,3)	2(%2,7)	< 0,001²
1 Pearson Ki Kare, 2 Fisher Exact Testi				

4.3 Canlı doğan bebeklerin doğum ve doğum sonu özellikleri

Canlı doğan bebeklerin doğum sonu bulguları **Tablo 6**'da gösterilmiştir. Buna göre, sayısal değişkenler doğum boyu, kilosu, baş çevresi ve günü olarak belirlendi. Doğum boyu için $F(2, 175)=0,03$, $p=0,997$, doğum kilosu için $F(2, 175)=0,120$, $p=0,887$, doğum baş çevresi $F(2, 175)=1,374$, $p=0,256$ ve doğum günü $F(2, 175)=2,574$, $p=0,079$ olarak hesaplandı. Canlı doğan bebekler bu dört değişken açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı. Kategorik değişken olarak konjenital anomaliler (majör+minör), majör konjenital anomali, prematürite ve doğum şekli belirlendi. Canlı doğan bebekler arasında 1. çalışma grubunda 12 (%28,6), 2. çalışma grubunda 4 (%6,1) ve kontrol grubunda sadece bir gebede (%1,4) konjenital anomaliye rastlandı. Gruplar, canlı doğan bebekler baz alınarak değerlendirildiğinde aralarında istatistiki açıdan çok yüksek oranda anlamlı farklılık saptandı $\chi^2 (2, N= 178) = 20,095$, $p<0,001$, Cramer's $V = 0,366$. Bu sonuca göre, gebelikte izotretinoin kullanımının konjenital anomaliler üzerine etkisi orta düzeydedir. Canlı doğan bebekler arasında 1.çalışma grubunda 10 (%23,8), 2.çalışma grubunda 2 (%3) ve kontrol grubunda sadece bir gebede (%1,4) konjenital anomaliye rastlandı. Gruplar arasında istatistiki açıdan çok yüksek oranda anlamlı bir farklılık saptandı $\chi^2 (2, N= 178) = 17,382$, $p<0,001$, Cramer's $V = 0, 354$. Bu sonuca göre, gebelikte izotretinoin kullanımının majör konjenital anomaliler üzerine etkisi orta düzeydedir. Prematüre doğumlar açısından gruplar arası anlamlı bir farklılık saptandı $\chi^2 (2, N= 178) = 7,810$, $p = 0,016$, Cramer's $V = 0, 203$. Bu sonuca göre, gebelikte izotretinoin kullanımının konjenital anomaliler üzerine etkisi düşük düzeydedir. Gruplar, doğum şekline (sezeryan ve normal doğum) göre karşılaştırıldıklarında ise aralarında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık saptanmadı $\chi^2 (2, N= 178)= 0,350$, $p=0,840$.

Tablo 6. Canlı doğum gerçekleşen bebeklerin doğum ve doğum sonu bulguları

Sayısal değişkenler	1. Çalışma Grubu, n=42, ort±SD (min-maks)	2.Çalışma Grubu n=66, ort±SD (min-maks)	Kontrol grubu n=70, ort±SD (min-maks)	P değeri
Doğum Boyu (cm)	50,210 ± 2,364 (41-54)	50,200± 2,268 (45-55)	50,23±2,107 (46-54)	0,997 ¹
Doğum Kilosu (gram)	3347,290 ±578,239 (1,850-4,810)	3299,288 ± 577,500 (2,200-5,000)	3297,514±546,879 (2,070-5,125)	0,887 ¹
Doğum Baş Çevresi (cm)	35,048 ± 1,287 (33-38)	34,818± 1,312 (32-38)	34,6571 ±1,04792 (32-37)	0,256 ¹
Doğum günü	266,905 ±14,02752 (210-297)	269,758 ± 11,35460 (238-294)	271,886 ±9,098 (238-287)	0,079 ¹
Kategorik değişkenler	1. Çalışma Grubu n=42 (n,%)	2.Çalışma Grubu n=66 (n,%)	Kontrol Grubu n=70 (n,%)	P değeri
Konjenital Anomali	12 (%28,6)	4 (%6,1)	1 (%1,4)	<0,001 ²
Majör Konjenital Anomali	10 (%23,8)	2 (%3)	1 (%1,4)	<0,001
Prematürite³	5 (%11,9)	11 (%16,7)	2 (%2,9)	0,016 ²
Doğum şekli				0,840 ⁴
Sezeryan	27 (%64,3)	46 (%69,7)	47 (%68,1)	
Normal doğum	15 (%35,7)	20 (%30,3)	22 (%31,9)	
1. Tek Yönlü Varyans Analizi (ANOVA) kullanılmıştır. 2. Fisher Freeman Halton testi kullanılmıştır. 3. 260 günden kısa süren ve canlı doğumla sonuçlanan gebelikler prematüre doğum olarak kabul edilmiştir. 4. Pearson ki-kare testi kullanılmıştır.				

4.4 Konjenital Anomalili doğanların değerlendirilmesi

Konjenital anomalili doğumlar başvuru zamanına göre (en eski tarihten en yeni tarihe olacak şekilde) 1’den 17’ye kadar **Tablo 7**’de gösterilmiştir. Buna göre, toplam 17 bebekte konjenital anomaliye rastlandı. Bu bebeklerin 12’si ilk çalışma grubunda yer alırken, 4’ü ikinci çalışma grubunda ve 1’i de kontrol grubunda yer alıyordu. 1.çalışma grubunda konjenital anomali tespit edilen 12 bebekten 10’nunda, 2.çalışma grubunda anomali tespit edilen 4 bebekten 2’sinde ve kontrol grubunda anomali tespit edilen 1 bebekte majör anomali saptandı. İzotretinoin kullanan gebelerdeki konjenital anomalilerin sistemlere göre dağılımı **Şekil 6** ve majör konjenital anomalilerin

dağılımı ise **Şekil 7**'de gösterilmiştir. Buna göre en fazla anomali ve en fazla majör anomali KVS (sırasıyla 10 ve 9)'de en az majör anomali ise gözde (2) saptandı. 1.çalışma grubunda yer alan konjenital anomalilerin (majör+minör) dağılımı **Şekil 8** ve majör konjenital anomalilerin dağılımı **Şekil 9**'da gösterilmiştir.

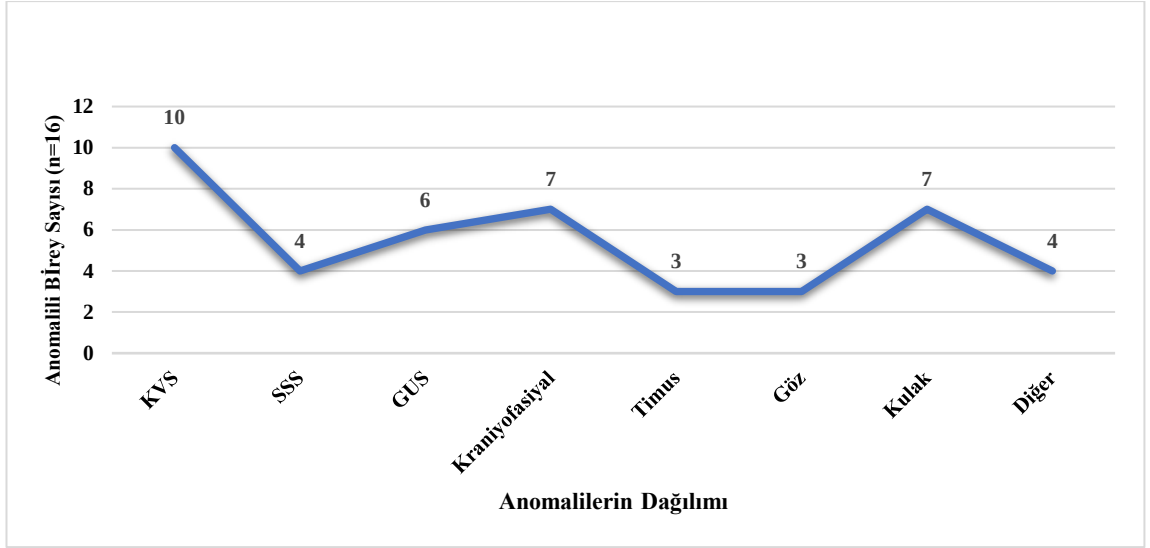
8 bebekte MKA tespit edilirken, 9 bebekte tekli anomaliye rastlandı. Tekli anomali saptanan bebeklerden beşi 1. çalışma grubunda, üçü 2. çalışma grubunda ve birisi kontrol grubunda yer alıyordu. 1. çalışma grubunda yer alan bu beş hastadan 3'ünde majör anomali (ikisinde VSD ve birinde hipospadias) diğer 2'sinde ise minör anomali saptandı. Bu hastalardan birisinde üç minör anomali bulunmasına rağmen (V-6) herhangi bir majör anomaliye rastlanmadı. İkinci çalışma grubunda yer alan bir hasta ve kontrol grubunda yer alan bir hastada ise kardiyovasküler sistemi ilgilendiren majör bir anomaliye rastlandı (VSD). MKA saptanan 8 hastanın 7'si 1.çalışma grubunda yer alırken, sadece birisi 2.çalışma grubunda yer aldı. MKA saptanan bu hastaların sistemlere göre ayrıntılı değerlendirme ve bulguları Tablo 8'de gösterilmiştir. Kontrol grubunda yer alan anomalili hastada ise kardiyovasküler sistemi ilgilendiren VSD'nin dışında başka bir anomaliye rastlanmadı.

Tablo 7. Anomalili hastalara ait karakteristik özellik ve bulgular

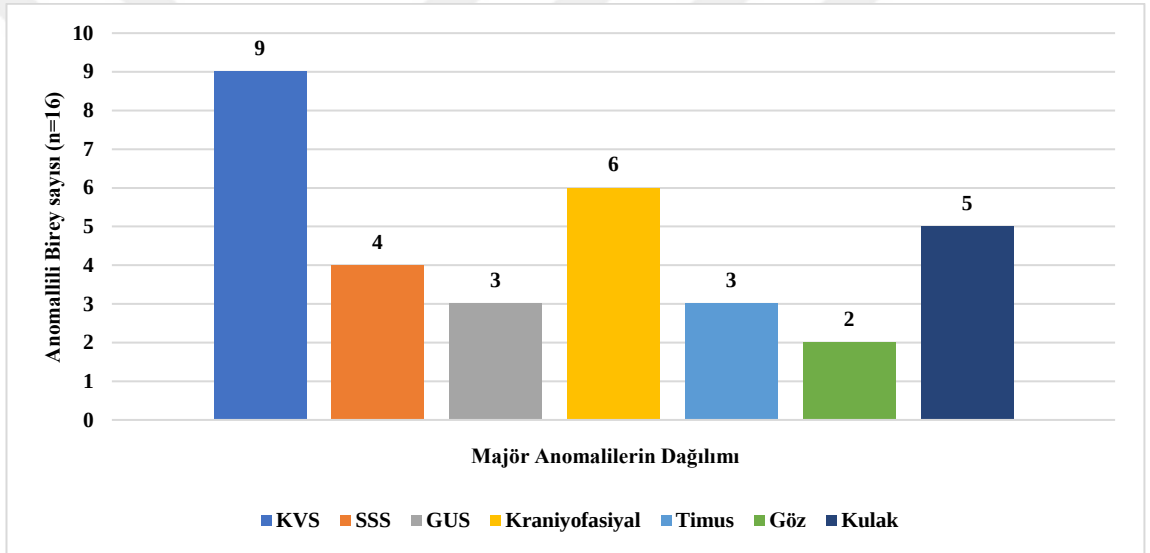
Vaka Numarası	Hasta grubu	MKA	Tekli anomali	Kritik periyot maruziyeti	İlaça başlama zamanı ¹ (Gün)	İlacı sonlandırma zamanı ¹ (Gün)	Gebelik döneminde toplam maruziyet süresi(Gün)	Günlük doz (mg)	Kümülatif doz ² (mg)
V-1	1.Çalışma	+	-	+	135 gö	26 g	26	50	1300
V-2	1.Çalışma	-	Labial füzyon	-	2 g	6 g	5	40	200
V-3	1.Çalışma	+	-	-	150 gö	14 g	14	30	420
V-4	1.Çalışma	-	VSD	+	28 g	32 g	5	20	100
V-5	1.Çalışma	-	Nefromegali, Hipospadias	+	18 g	30 g	13	30	390
V-6	2.çalışma	-	Skin tag (sağ kulak), iki elde sydney çizgisi, pectus carinatum	-	88 gö	36 gö	-	-	-
V-7	2.çalışma	-	VSD, MY	-	51 gö	20 gö	-	-	-
V-8	1.Çalışma	-	Strabismus	+	5 g	26 g	22	40	880
V-9	1.Çalışma	+	-	+	11 g	24 g	14	30	420
V-10	1.Çalışma	+	-	+	31 gö	31 g	31	20	620
V-11	1.Çalışma	+	-	+	48 gö	44 g	44	40	1760
V-12	1.Çalışma	+	-	-	16 gö	7 g	7	20	140
V-13	2.Çalışma	+	-	-	77 gö	55 gö	-	5	-
V-14	1.Çalışma	-	VSD	+	120 gö	28 g	2	20	560
V-15	1.Çalışma	+	-	+	58 gö	42 g	42	20	840
V-16	2.Çalışma	-	Postaksiyel polidaktili	-	120 gö	52 gö	-	120	-
V-17	Kontrol	-	VSD	-	-	-	-	-	-

1. gö: gebelik öncesi, g: gebelik döneminde ilaca kaç gün maruz kalındığını göstermektedir.

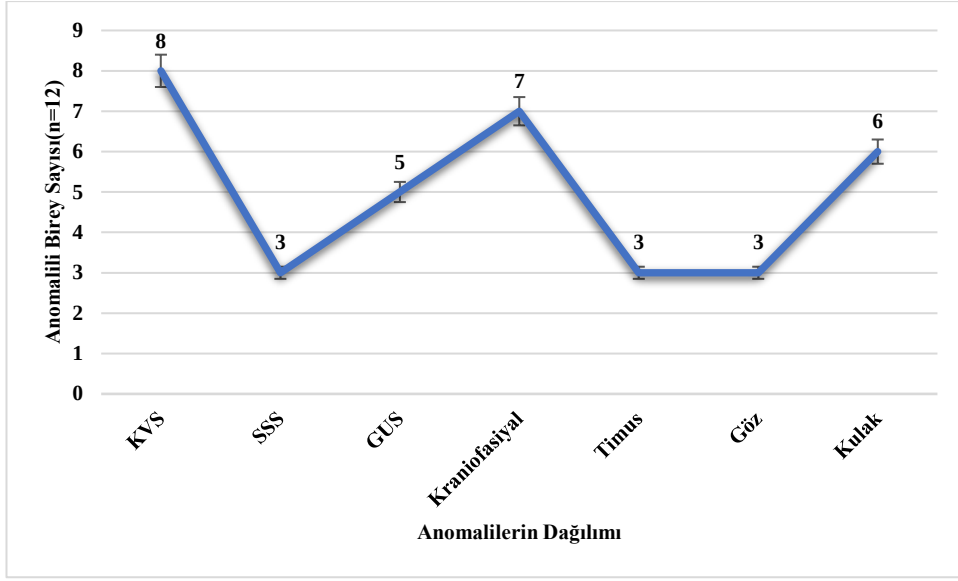
2. Kümülatif doz, sadece gebelik döneminde ilaca maruz kalan vakalarda hesaplanmıştır.



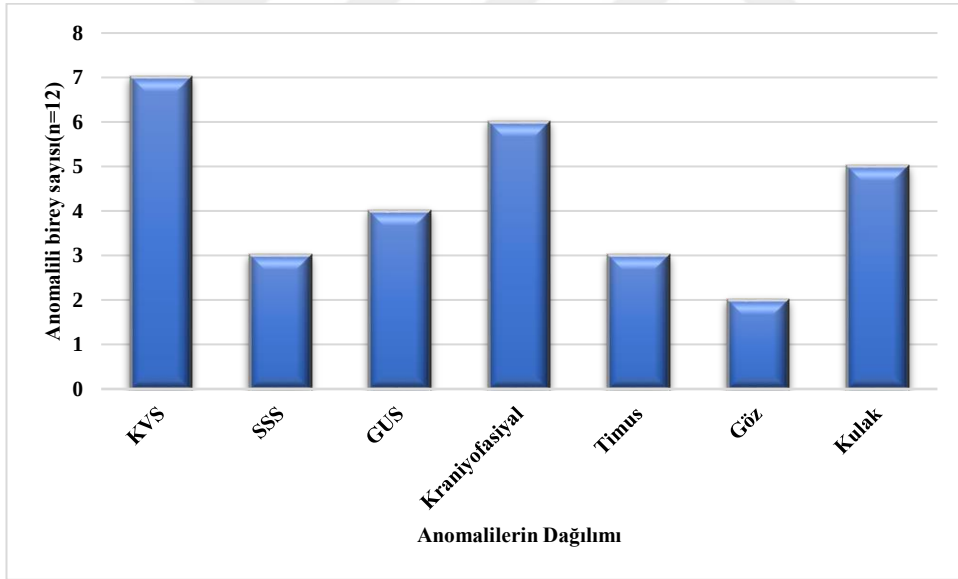
Şekil 6. İzotretinoin kullananlarda saptanan anomalilerin organ ve sistemlere göre dağılımı (n=16)



Şekil 7. İzotretinoin kullanan kadınların saptanan majör anomalilerin organ ve sistemlere göre dağılımı (n=16)



Şekil 8. Gebelik izotretinoin kullanan kadınların (1.çalışma grubu) çocuklarındaki anomalilerin dağılımı (n=12)



Şekil 9. Gebelikte izotretinoin kullanan kadınların (1. çalışma grubu) çocuklarındaki majör konjenital anomalilerin dağılımı (n=12)

Tablo 8. MKA'lı hastalara ait klinik bulguların dağılımı (n=8)									
Vaka numarası	Hasta grubu	SSS defekti	KVS defektleri	Timik defekt	Mikroti/anoti (Kulak)	Fasiyal paralizi	Mikrognati	GÜS	Diğer
V-1	1.Çalışma	BCL	-	-	Anoti	+	+	-	Sağ gözde n.abducens paralizisi
V-3	1.Çalışma	-	VSD	-	-	-	+	Hipospadias	-
V-9	1.Çalışma	-	BAT	Timik hipoplazi	Bilateral mikroti	+	+	-	Diş kaybı, retrognati
V-10	1.Çalışma	ACC	BAT, VSD	Timik hipoplazi	Bilateral mikroti	+	+	-	6 aylıkken ex, yarık damak
V-11	1.Çalışma	-	PFO	-	Bilateral mikroti	-	+	-	Asimetrik ağlayan yüz, ayakta sandal gap, retrognati, testiste hidrosel, ptozis
V-12	1.Çalışma	ACC, Hidrosefali, Dandy Walker malformasyonu	BAT	-	Anoti	+	+	Nefromegali	3 aylık ex, Görme (optik sinir hipoplazisi) ve işitme (bilateral kulak atretik) yok, yarık damak
V-13	2.Çalışma	-	ASD, PS, PAH	-	-	-	-	Sol renal ektopi hipospadias, inmemiş testis	
V-15	1.Çalışma	ACC	Dekstropoze Aort, VSD, ASD, PS	Timik Hipoplazi	Bilateral Preauricular skin tag	+	+	-	Yüksek damak
SSS: Santral Sinir Sistemi, KVS: Kardiyovasküler Sistem, BCL: Beyaz Cevher Lezyonu, ACC: Corpus Callosum Agenezisi									

4.5 MKA'LI VAKA TAKDİMLERİ

V-1: 21 yaşında gebe, USG'ye göre gebelik yaşı 6 hafta 6 günlükken izotretinoin kullanımı nedeniyle teratolojik danışma amacıyla merkezimize refere edildi. Anne adayının 2. gebeliği. Anne adayını, akne vulgaris nedeniyle 5-6 aydan beri izotretinoin kullandığını ifade etti. Anne adayını 0,5 paket sigara/gün kullanmakta ve Roaccutane harici bir ilaç, alkol ve bağımlılık yapıcı madde kullanımı, X-ray ve ısı maruziyeti, gebelik esnasında geçirdiği cerrahi bir operasyon öyküsü bulunmuyordu. Anne ve baba akraba değil olmayıp, soygeçmişte kalıtsal bir hastalık öyküsü mevcut değildi.

Anne adayının izotretinoini dSAT başlangıcından 135 gün öncesi başladığı ve gebeliğin 26.gününe kadar 50 mg/gün (kümülatif doz: 1300 mg) kullandığı saptandı. Anne adayına gebeliğin bu döneminin izotretinoin kullanımı için kritik periyot denilen döneme denk gelmekte olduğu ifade edilip, izotretinoin kullanımının olası riskleri ve ilacın teratojenik etkisi hakkında teratolojik danışma verildi. Aile, teratolojik danışmadan sonra gebeliği devam ettireceğini ifade etti. Gebelik döneminde yapılan 2'li, 3'lü ve 4'lü testlerde trizomiler yönünden risk artışı tespit edilmedi. Sezaryanla 39 haftalık erkek bebek dünyaya geldi. Doğum sonu yapılan antropometrik ölçümlerinde, boyu 51 cm, ağırlığı 3300 gram ve baş çevresi 36 cm saptandı. Yenidoğan döneminde fasiyal paralizi (?) ve mikroti nedenli takibe alındığı, ilk BERA testini geçemediği, bir yıl sonra yapılan BERA testinde orta düzeyde işitme kaybı tespit edildiği anlaşıldı. Hastanın 1 yaşında çekilen beyin BT'sinde sağ paryetal lopdan sağ ventrikül posterior hornuna komşu derin beyaz cevherde düzensiz, silik sınırlı hipodens alan izlenirken, yüzeysel doku ve abdominopelvik USG'sinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. 3 yaşında yapılan Beyin MR'ında Sol lateral ventrikül sağa kıyasla asimetric olarak tespit edildi. 5 yaş 10 aylık olan hastanın St. Binet testi yaşından geri olarak saptandı (Zeka bölümü: 69, Zeka yaşı: 4 yaş 6 ay, El-göz koordinasyon: 7 yaş, Görsel Dikkat: 6 yaş, Anlık işitsel dikkat: 2 yaş 6 ay, Kelime bilgisi: 2 yaş). 2019 yılında verilen sağlık kurul raporu: "5 yaş 10 aylık erkek hasta. Bilinç açık. Oryante koopere, göz teması var. İlişkisel. Sorulan sorulara tek kelimelik cevaplar veriyor. Konuşması güçlükle anlaşılıyor. Kelime sayısı 100'ün üzerinde. Kelimenin sonunda hece yutmaları var. Alıcı dil becerileri de yaşından beklenenin

gerisinde. Yaşına uygun olarak ilişki kurabiliyor. Gessel figürlerin tamamını çizebiliyor. 20'ye kadar sayabiliyor. Artikülasyon bozukluğu mevcut. İnce-kaba motor becerileri yaşlıları düzeyinde. Öz bakım becerileri yaşına uygun bulundu.”

Hastanın, 8 yaşında yapılan muayenesinde, siyah, koyu ve sık saçlar, dar ve düzleşmiş alın, düzleşmiş kaşlar, yatay göz aksı, sivri burun ucu, antevort burun delikleri, kısa filtrum, çukur damak, bilateral anoti saptandı. Kardiak, solunum sistemi ve batin muayenesinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanılmadı. Nörolojik muayenede sağ gözde laterale bakış kısıtlılığı (N. abducens felci) ve fasiyal paralizi saptandı.



Şekil 10. V-1'in resmi.

Soldaki fotoğrafta anoti (sağ kulak), sağdaki fotoğrafta fasiyal paralizi.

V-3: 27 yaşında anne adayı, polikliniğimize USG'ye göre 7 haftalık gebeyken teratolojik danışma amacıyla refere edildi. Anne adayı, Roaccutane isimli ilacı akne vulgaris şikayeti nedeniyle 5-6 aydan beri kullandığını belirtti. Anne adayı üçüncü gebeliği olduğunu ve önceki 2 gebeliği canlı doğumla sonuçlandığını ve bu bebeklerde konjenital anomaliye rastlanmadığını ifade etti. Gebeliğinde 6-7 adet sigara/gün kullandığını ifade etti. Fizik uzmanlarınca yapılan hesaplamalarda, çektiği akciğer grafisi nedeniyle gebeliğin 5. haftasında düşük doz radyasyona (fetüs dozu: 0.00007

rad) maruz kaldığı tespit edildi. Anne adayını bağımlılık yapıcı madde kullanmamış ve gebelikte cerrahi bir operasyon geçirmemişti. Gebelikte folik asit ve multivitamin kullanımı mevcuttu. Akraba evliliği ve soygeçmişte kalıtsal bir hastalık yoktu. Gebelik plansız ve rasgele gerçekleşmişti. Kadın doğum uzmanı tarafından teratolojik danışma amacıyla merkezimize refere edildi.

Yapılan hesaplamalarda anne adayının ilacı gebelikten 150 gün önce başlayıp, gebeliğin 14.gününe kadar günde 30 mg olarak (kümülatif doz: 420 mg) kullandığı tespit edildi. Anne adayına ilacı kullandığı bu dönemin izotretinoin kullanımı için kritik periyot olarak ifade edilen döneme denk gelmemekle birlikte, ilacın dokularda birikici etkisi göz önünde bulundurulduğunda, bu dönemin risk artışı olan dönem olarak değerlendirilmesi gerektiği ifade edildi. Anne adayına gebeliğin olası riskleri ve ilacın teratojenik etkisi hakkında bilgi verildi. Aile, teratolojik danışmadan sonra gebeliği devam ettireceğini ifade etti. Gebelik döneminde yapılan 2'li, 3'lü ve 4'lü testlerinde trizomiler yönünden risk artışı tespit edilmedi. Sezaryanla, 38 hafta 6 günlük erkek bebek doğdu. Doğum sonu yapılan antropometrik ölçümlerinde, boyu 50 cm, ağırlığı 3400 gram ve baş çevresi 35 cm saptandı. Hasta 11 aylıkken yapılan fizik muayenesinde hipospadias, EKO'sunda VSD saptandı. Hipospadias cerrahi ile düzeltilirken hastadaki VSD 2 yaşından sonra kayboldu. Hasta halen düzenli takiplerine devam etmektedir.

V- 9: 26 yaşında gebe, polikliniğimize USG'ye göre 9 hafta 1 günlükken teratolojik danışma amacıyla başvurdu, anne adayını Acnegen isimli ilacı akne vulgaris şikayeti nedeniyle gebeliğin ilk ayında kullandığını belirtti. Anne adayında 0.5 paket sigara/gün kullanım öyküsü mevcut. Acnegen harici bir ilaç, alkol ve bağımlılık yapıcı madde kullanımı, X-ray ve ısı maruziyeti, gebelik esnasında geçirdiği cerrahi bir operasyon öyküsü bulunmuyordu. Anne ve baba akraba değiller, soygeçmişte kalıtsal bir hastalık öyküsü bildirilmedi. Anne adayının ilk gebeliği ve gebelik plansız gerçekleşmiş. Folik asit ve multivitamin kullanımı mevcut değil. Anne adayını, kadın doğum uzmanı tarafından teratolojik danışma merkezimize refere edildi.

Yapılan hesaplamalarda anne adayının ilacı gebeliğin 11.gününden 24.gününe kadar, günde 30 mg (kümülatif doz: 420 mg) kullandığı tespit edildi. Gebeliğin bu dönemi izotretinoin kullanımı için kritik periyot olarak adlandırılan döneme denk gelmekte olup, anne adayına gebeliğin olası riskleri ve ilacın teratojenik etkisi hakkında bilgi verildi. Anne ve baba danışmadan sonra gebeliklerini devam ettirme

kararı aldı. Gebelik döneminde yapılan 2'li, 3'lü ve 4'lü testlerde trizomiler yönünden risk artışı saptanmadı. Sezeryanla, 38 hafta 5 günlük, 50 cm boyunda, 3300 gram ağırlığında ve baş çevresi 35 cm olan erkek bir bebek dünyaya geldi ve doğum sonu muayenesinde mikroti ve fasiyal paralizi saptandı. Yenidoğan döneminde yapılan görme ve işitme testleri normaldi. EKO'da BAT ve VSD saptandı, 9 aylıkken BAT nedeniyle opere edildi. Tüm Batın USG'sinde patolojik bulguya rastlanmadı. 1 aylıkken başını dik tutan hastanın, 7 aylıkken desteksiz oturduğu, 12 aylıkken yürümeye başladığı ifade edildi. Hastanın 5 yaş 6 aylıkken yapılan fizik muayenesinde mikroti, fasiyal paralizi, antevort burun delikleri, sık, düz ve koyu kahverengi saçlar, ince üst dudak, kalın alt dudak, orta yüz hipoplazisi, belirgin alın, mikrognati ve retrognati saptandı. Hastanın beyin MR'ında herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı.



Şekil 11. V-9'un resmi

5, 5 yaş erkek hasta, her iki kulakta mikroti ve yüzde fasiyal paralizi, mikrognati, opere BAT nedenli skar dokusu

V-10: 26 yaşında gebe, polikliniğimize USG'ye göre 9 hafta 1 günlükken teratolojik danışma amacıyla başvurdu. Anne adayı, Acnegen isimli ilacı akne vulgaris şikayeti nedeniyle 5-6 aydan beri kullandığını belirtti. Annede 0.5 paket sigara/gün kullanım öyküsü mevcut. Anne adayında Acnegen harici bir ilaç, alkol ve bağımlılık yapıcı madde kullanımı, X-ray ve ısı maruziyeti, gebelik esnasında geçirdiği cerrahi

bir operasyon öyküsü bulunmuyordu. Anne ve baba akraba değiller, soygeçmişte kalıtsal bir hastalık öyküsü bildirmedi. Gebeliğin plansız olarak rastgele gerçekleştiğini ifade ettiler. Anne adayının üçüncü gebeliği olup, daha önce iki gebeliğinin sağlıklı canlı iki erkek doğumla sonuçlandığı belirtildi. Anne adayını, kadın doğum uzmanı tarafından teratolojik danışma amacıyla merkezimize refere edildi.

Yapılan hesaplamalarda anne adayının ilaca gebelikten 31.gün önce başlayıp gebeliğin 31.gününe kadar, günde 20 mg (kümülatif doz: 620 mg) kullandığı tespit edildi. Gebeliğin bu döneminin izotretinoin kullanımı için kritik periyot denilen döneme denk geldiği belirlendi. Anne adayına gebeliğin olası riskleri ve ilacın teratojenik etkisi hakkında bilgi verildi.

Anne adayını gebeliğini devam ettirme kararı aldı. 2'li, 3'lü ve 4'lü testlerde trizomiler yönünden risk artışı saptanmadı. Sezaryanla 39 hafta 2 günlük, 50 cm boyunda, 3300 gram ağırlığında ve baş çevresi 35 cm olan erkek bir bebek dünyaya geldi. Yarık damak, hidrosefali, BAT ve VSD nedeniyle bir süre yenidoğan yoğun bakım ünitesinde tedavi gördüğü belirtildi. Hastanın fizik muayenesinde yarık damak, mikroti, mikrognati, retrognati, frontal kabarıklık tespit edildi. ACC, BAT, VSD, timus hipoplazisi, yarık damak ve hidrosefali bulunan hastanın doğumdan 6 ay sonra vefat ettiği bildirildi.

V-11: 24 yaşında olan anne adayını, USG'ye göre 9 hafta 1 günlük gebeliği mevcutken teratolojik danışma amacıyla, kadın doğum uzmanı tarafından refere edildi. Anne adayını Acnegen isimli ilacı akne vulgaris şikayeti nedeniyle 2-3 aydan beri kullandığını belirtti. Anne adayında Acnegen harici bir ilaç, sigara, alkol ve bağımlılık yapıcı madde kullanımı, X-ray ve ısı maruziyeti, gebelik esnasında geçirdiği cerrahi bir operasyon öyküsüne rastlanmadı. Anne ve baba akraba değildi, soygeçmişte kalıtsal bir hastalık öyküsü bildirilmedi. Gebelik plansız olarak rasgele gerçekleşmiş olup, teratolojik danışmadan önce başvurdıkları kadın doğum uzmanları tarafından gebeliğin sonlandırılması önerilmişti. Aile gebeliği devam ettirme konusunda kararlı olup, bebekte ne tür anomaliler gelişebileceği hakkında bilgi almak için merkezimize başvurdıklarını belirtti.

Anne adayının ilacı USG'ye göre belirtilen gebelikten 48 gün önce başlayıp gebeliğin 44.gününe kadar günde 40 mg (kümülatif doz: 1760 mg) kullandığı belirlendi. Anne adayına, izotretinoini gebeliğin kritik periyodunda kullandığı, bu

dönemde anomali riskinin arttığı ifade edildi. Aile, danışmadan sonra gebeliği devam ettirmek istediklerini belirtti. Anne adayının takipleri sırasında, 2'li, 3'lü ve 4'lü testlerde trizomiler yönünden risk artışı saptanmadı. Normal spontan vaginal yolla, 38 hafta 6 günlük, 52 cm boyunda, 4090 gram ağırlığında ve baş çevresi 37 cm olan erkek bir bebek dünyaya geldi. Skrotal doppler USG'sinde sağda daha belirgin olmak üzere bilateral komplike hidrosel saptandı. Yenidoğan döneminde ptozis(?), fasiyal paralizi (?) ve mikroti nedeniyle takibe alındığı, işitme ve görme testlerini geçtiği belirlendi. Yenidoğan muayenesinde, glabellada nevus flammeus, supraorbital kemer silik, sağ gözde ptosis, gelişmemiş sol kulak tragusu, sağ kulak memesinde yarıklanma, mikroretrognati, bilateral sandal gap, radiale devieye el bileği, metatarsus adduktus ve asimetric ağlayan yüz görünümü tespit edildi. Kalça ve vertebra muayenesi normal saptandı. Ayak bileklerini dorsofleksiyona getirebiliyordu. Sol üst ekstremitelerini iç rotasyon postüründe tutsa da omuz hareketleri, biceps ve triseps kaslarının hareketleri, el bilek ekstansiyonu ve parmak fleksiyonu normaldi. Hastanın rutin olarak yapılan laboratuvar testlerinde patolojik bir bulguya rastlanmadı. Ayrıca, EKO' da patent foramen ovale saptanırken, tüm batın USG, transfontanel USG, uyku EEG, beyin BT ve beyin MR'ında herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadı. Hastaya 4 ay 2 günlükken yapılan Denver testinde, kişisel sosyal gelişimi 3 ay, ince motor gelişimi 2 ay, dil gelişimi 3 ay ve kaba motor gelişimi 4 ayla uyumlu bulundu.



Şekil 12. V-11'in resmi

Sol üstteki iki resimde 28 günlük ve 2 aylık erkek bebek. Sol allta, 6 aylık sağ kulak lobunda yarıklanma (bifid kulak lobu). Sağda 6 aylık, her iki kulakta mikroti ve yüzde asimetric ağlayan yüz, mikrognati, retrognati.

V-12: 30 yaşında anne adayı USG'ye göre 9 hafta 1 günlükken teratolojik danışma amacıyla geldi, Acnegen isimli ilacı akne vulgaris nedeniyle 5-6 aydan beri kullandığını belirtti. 0.5 paket sigara/gün kullanım öyküsü mevcuttu. Acnegen harici bir ilaç, alkol ve bağımlılık yapıcı madde kullanımı, X-ray ve ısı maruziyeti, gebelik esnasında geçirdiği cerrahi bir operasyon öyküsü bulunmuyordu. Anne ve baba akraba olmayıp, soygeçmişte kalıtsal bir hastalık öyküsüne rastlanmadı. Gebeliğin plansız ve rasgele gerçekleştiği belirtildi. Kadın doğum uzmanı tarafından teratolojik danışma amacıyla refere edildi.

Anne adayının ilacı USG'ye göre hesaplanan gebelikten 16 gün önce başlayıp gebeliğin 7.gününe kadar günde 20 mg (kümülatif doz:140 mg) kullandığı tespit edildi. Anne adayının ilacı kritik periyotta kullanmadığı, ancak izotretinoinin birikici ve yavaş eliminasyon süresi nedeniyle fetal anomali riskinin arttığı ifade edildi. Aile danışmadan sonra gebeliği devam ettirme kararı aldı. 2'li, 3'lü ve 4'lü testlerde risk artışı saptanmadı. Sezaryanla 34 haftalık, 52 cm boyunda, 4175 gram ağırlığında ve baş çevresi 33 cm olan erkek bir bebek dünyaya geldi. Bebeğin doğum sonu muayenesinde vücudunda artmış ödem, konotrunkal kalp anomalisi, corpus callosum agenezisi, mikroti, optik sinir hipoplazisi ve fasiyal paralizi saptandı. Görme ve işitme testlerini geçemedi. 3 ay yoğun bakımda kaldığı ve bu sürenin sonunda vefat ettiği ifade edildi.

V-13: 26 yaşında gebe, polikliniğimize USG'ye göre 8 hafta 2 günlükken teratolojik danışma amacıyla kadın doğum uzmanı tarafından refere edildi. Anne adayı, zoretanın isimli ilacı akne vulgaris nedeniyle, gebelikten üç ay önce başlayıp gebeliğin ikinci ayına kadar kullandığını ifade etti. Anne adayı, gebelik döneminde zoretanın hariç bir ilaç, sigara, alkol ve bağımlılık yapıcı madde kullanmadığını, X-ray ve ısı maruziyeti, gebelik esnasında geçirdiği cerrahi bir operasyon öyküsü olmadığını belirtti. Eşler arasında akraba evliliği mevcut olmayıp, soygeçmişlerinde kalıtsal hastalık öyküsü bildirilmedi. Gebelik plansız olarak rasgele gerçekleşmişti.

Anne adayının USG ile belirlenen gebelik yaşına göre, SAT başlangıcından 77 gün önce başlayıp, 55 gün öncesine kadar günde 30 mg kullandığı tespit edildi. Anne adayına ilacı riskli dönemden önce kullandığı ifade edildi, anne adayı da gebeliğind devamına karar verdi. Gebelik döneminde yapılan 2'li, 3'lü ve 4'lü testlerde risk artışı saptanmadı. Sezaryanla 36 haftalık, 53 cm boyunda, 2700 gram ağırlığında ve baş çevresi 35 cm olan erkek bir bebek dünyaya geldi. Apgar skoru 8(1.dakika) ve

8(5.dakika) olarak saptandı. Doğum sonu yapılan fizik muayene ve laboratuvar incelemesinde; hidrosefali, inmemiş testis, pulmoner stenoz, ASD, persistan pulmoner hipertansiyon, solunum sıkıntısı, hipotansiyon, beslenme problemi ve grade 1-2 böbrek yetmezliği belirlendi. Hastanın 13 gün yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edildiği, işitme ve görme testlerini geçtiği, Beyin MR'ında bilateral mastoidit saptandığı, Difüzyon MR'ın herhangi bir patolojik bulguya rastlanmadığı, bilateral kalça USG'si tiplı kalça ile uyumlu olduğu, tüm abdomen USG'sinde ise sol renal ektopi tespit edildiği anlaşıldı. Başını 7 aylıkken tutabildiği, 9 aylıkken desteksiz oturabildiği, 11 aylıkken yürümeye başladığı ifade edildi. Bilateral inmemiş testis nedeniyle opere edilen hastanın fizik muayenesinde belirgin dismorfik bulguya rastlanmadı.

V-15: 29 yaşında gebe polikliniğimize USG'ye göre dSAT 9 hafta 1 günlükken teratolojik danışma için kadın doğum hekimi tarafından refere edildi. Anne adayını Acnegen isimli ilacı akne vulgaris nedeniyle yaklaşık 2-3 aydan beri kullandığını ifade etti. Anne adayını, 0.5 paket sigara/gün kullandığını belirtti. Anne adayında Acnegen harici bir ilaç, alkol ve bağımlılık yapıcı madde kullanımı, X-ray ve ısı maruziyeti, gebelik esnasında geçirdiği cerrahi bir operasyon öyküsü bulunmuyordu. Anne ve baba akraba değildi. Soygeçmişte kalıtsal bir hastalık öyküsü bildirilmedi. Gebeliğin plansız olarak rasgele gerçekleştiği ifade edildi. Anne adayını kullandığı ilaç nedeniyle kadın doğum uzmanı tarafından teratolojik danışma amacıyla merkezimize refere edildi. Aile, gebeliği devam ettirme konusunda kararlı olduğunu, ancak oluşması muhtemel anomaliler hakkında bilgi almak istediklerini ifade etti.

USG ile belirlenen gebelik yaşına göre, ilaca gebelikten 58 gün önce başlayıp gebeliğin 42. gününe kadar günde 20 mg (kümülatif doz: 840 mg) kullandığı tespit edildi. Anne adayını danışmadan sonra gebeliği devam ettirme kararı aldığını ifade etti. 2'li, 3'lü ve 4'lü testlerde risk artışı saptanmadı. Normal spontan vaginal yolla 39 haftalık olarak 48 cm boyunda, 3500 gram ağırlığında ve baş çevresi 35 cm olan kız bebek dünyaya geldi. Apgar skoru 6 (1.dakika) ve 6 (5.dakika) olarak saptandı. İşitme testini geçerken görme testini geçemedi. 11 aylıkken merkezimize başvurdu. Fizik muayenesinde, yüksek ve belirgin alın, bitemporal darlık, bilateral preauricular skin tag, antevert burun delikleri, düzleşmiş filtrum, küçük ağız, fasiyal paralizi ve yüksek damak saptandı. EKO'da 7 mm subaortik VSD, 25 mm Hg pulmoner stenoz, aort dekstrope, 4 mm sekundum ASD tespit edildi. Hastanın ayda 2-3 kez tekrarlayan

jeneralize ve tedaviye dirençli nöbetleri olduğu belirtildi. Çocuk nöroloji uzmanının takibinde olan hastanın, aile tarafından takibinin düzenli yaptırılmadığı anlaşıldı.



Şekil 13. V-15'in resmi

Solda, 11 aylık kız bebekte fasiyal paralizi, opere BAT. Sağ üstte, baba ve sağ altta 11 aylık kız çocuğu. Her ikisinde de preauricular skin tag mevcut.

4.6 Diğer verilerin değerlendirilmesi

Anne adaylarının daha önceki gebelikleri de dahil edildiğinde toplam gebelik sonuçları Tablo 9'da yer almaktadır. Buna göre gruplar arasında toplam gebelikler açısından sadece kürtaj oranları açısından anlamlı bir farklılık saptanırken ($p=0,042$), gravida, parite ve abortus sayıları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla: $p= 0,106$, $p= 0,240$, $p= 0,264$). Kürtaj oranları açısından anlamlı farklılığı oluşturan grup çalışma grubu olarak belirlendi.

Tablo 9. Anne adayının gravida, parite, abortus ve kürtaj sonuçları

Çalışma ve Kontrol Grupları ¹	Gravida	Parite	Abortus	Kürtaj
	Ort ± SS (Min-Maks)	Ort ± SS (Min-Maks)	Ort ± SS (Min-Maks)	Ort ± SS (Min-Maks)
1.Çalışma grubu	2,5714 ± 1,38059 (1-8)	1,6753±1,105683 (0-4)	0,3377 ± 0,52841 (0-2)	0,5455±0,77026 (0-3)
2.Çalışma Grubu	2,1333± 1,22290 (1-5)	1,5067±1,10739 (0-4)	0,3467 ± 0,72584 (0-4)	0,2800± 0,53423 (0-2)
Kontrol grubu	2,3733± 1,26034 (1-7)	1,7733± 0,90901 (0-4)	0,2400 ± 0,56569 (0-3)	0,3600± 0,67062 (0-3)

1. Veriler normal dağılıma uymadığı için gruplar arasında kıyaslama yapılırken Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Gruplar arası p değerleri gravida, parite, abortus ve kürtaj için sırasıyla 0,106, 0,240, 0,264 ve 0,042 olarak saptandı. Kürtaj değerleri açısından anlamlı farklılığı oluşturan grup çalışma grubuydu. Mevcut gebelik dahil edilmiştir.

Gravida, Parite, Abortus ve Kürtaj oranlarının hangi grupta ne kadar sıklıkla gözlemlendiğine dair ayrıntılı veriler Tablo 10'da yer almaktadır.

Tablo 10. Gravida, parite, toplam abortus ve toplam kürtaj verilerinin çalışma ve kontrol gruplarına göre dağılımı

	1.Çalışma Grubu	2.Çalışma Grubu	Kontrol grubu		1.Çalışma Grubu	2.Çalışma Grubu	Kontrol grubu
Değişkenler	n=77 (% 100)	n=75 (%100)	n=75 (%100)	Değişkenler	n=77 (% 100)	n=75 (%100)	n=75 (%100)
Gravida(n)				Parite(n)			
0	*	*	*	0	12 (15.6)	14 (18.7)	3 (4.0)
1	16 (20.8)	32 (42.7)	21 (28.0)	1	20 (26.0)	28 (37.3)	29 (38.7)
2	28 (36.4)	14 (18.7)	22 (29.3)	2	31 (40.3)	15 (20.0)	28 (37.3)
3	19 (24.7)	19 (25.3)	22 (29.3)	3	10 (13.0)	16 (21.3)	12 (16.0)
4	9 (11.7)	6 (8.0)	5 (6.7)	4	4 (5.2)	2 (2.7)	3 (4.0)
5	2 (2.6)	4 (5.3)	3 (4.0)	5	*	*	*
6	1 (1.3)	*	1 (1.3)	6	*	*	*
7	1 (1.3)	*	1 (1.3)	7	*	*	*
8	1 (1.3)	*	*	8	*	*	*
Toplam Abortus				Toplam Küretaj			
0	53 (68.8)	57 (76)	61 (81.3)	0	45 (58.4)	57 (76)	55 (73.3)
1	22 (28.6)	12 (16)	11 (14.7)	1	25 (32.5)	15 (20)	14 (18.7)
2	2 (2.6)	5 (6.7)	2 (2.7)	2	4 (5.2)	3 (4)	5 (6.7)
3	*	*	1 (1.3)	3	3(3.9)	*	1 (1.3)
4	*	1(1.3)	*	4	*	*	*

5. TARTIŞMA

5.1 Çalışma Sonuçlarının Özeti

Yaptığımız çalışmada izotretinoin kullanımının konjenital anomaliler, canlı doğumlar ve terminasyonlar üzerine etkisi istatistiki açıdan çok yüksek derecede anlamlı, düşükler üzerine etkisi ise istatistiki açıdan anlamlı olarak bulundu. İzotretinoini gebelikte kullanan grupta anomali oranı (n=12) gebelik öncesi dönemde kullanıma (n=4) ve kontrol grubuna (n=1) göre yüksek saptandı. İzotretinoin kullanımı ve konjenital anomaliler arasında orta derece anlamlı bir ilişki saptandı.

Canlı doğumların en az, düşük ve terminasyon oranlarının en yüksek saptandığı grup, gebelikte izotretinoin kullanan gruptu (1.çalışma grubu). Gebelik döneminde izotretinoin kullanan kadınlarda terminasyon oranları diğer gruplara göre ve gebelik öncesi dönemdeki terminasyon oranları toplumdaki terminasyon oranlarına göre oldukça yüksek saptandı. Gebelik öncesi ya da gebelikte izotretinoin kullanan kadınlar kontrol grubuna göre daha fazla prematüre doğum yapmıştı ve aralarında anlamlı bir farklılık bulunuyordu. Ancak, beklenmedik bir şekilde gebelik öncesi izotretinoin kullananlarda prematüre doğum gözlenme oranı gebelikte izotretinoin kullananlardan daha yüksek saptandı.

5.2 İzotretinoinin Gebelikte Kullanımı ile İlgili Yapılan Çalışmaların Sonuçları

Retinoik asit embriyopatisi ilk defa 1985 yılında Lammer et al.[55] tarafından tanımlanmıştır. Bu çalışmada 154 gebeden 21'inde anomali saptanmıştır. Bu anomaliler santral sinir sistemi bozuklukları (n=18), mikroti/anoti (n=15), konotrunkal ve aortik ark anomalileri (n=8), timik defektler(n=7), mikrognati (n=6), retina ve optik sinir bozuklukları (n=4) ve yarı damak (n=3) olarak bildirilmiştir. Kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi ve kulak anomalilerinin beraber gözlemlendiği 10 hasta saptanmıştır [55]. Dai et al'ün yaptığı çalışmada 309 gebelikten 192'si elektif terminasyonla sonuçlanmış olup, bu gebelikler çıkarıldığında 21 gebelikte (%18,9) spontan abortus, 94 gebelikte (%81,1) ise canlı doğum gözlenmiş ve bu canlı doğumların 26'sında (%27,7) kojenital anomali tespit edilmiştir. Kardiyovasküler sistem, santral sinir sistemi, kraniyofasiyal bölge anomalilerinin en sık rastlanılanlar olduğu belirtilmiş ve toplam 78 anomali gözlemlendiği bunların 21'inde bu üç sistem

anomalisinin birlikte görüldüğü vurgulanmıştır. Anomalilerin detayları hakkında bilgi verilmemiş, daha önce bildirilen anomalilere benzer oldukları belirtilmiştir [106]. 1995 yılında yayınlanan bir diğer çalışmada izotretinoine maruz kalan 402 kadından 290'ı (%72) elektif koşullarda terminasyon yaptırırken, 63'ünde (%16) spontan abortus meydana gelmiştir. Bu çalışmada ölü doğuma rastlanmazken 13 (%3) gebelik ektopik gebelik olarak bildirilmiş ve sadece 32 (%8) canlı doğum gerçekleşirken bu doğumlardan 4'ünün (%1) sonucuna ulaşılammıştır. Bu 32 canlı doğumdan 13'ü bir teratoloji uzmanı tarafından incelenmiş ve 7'sinde anomali saptanmıştır. Bu çocuklardan birinde kulak, göz, kraniyofasiyal yapı ve beyin anomalileri varken, diğer 6'sında minör anomaliler (ikisinde kulak, ikisinde kulak ve kraniyofasiyal yapı anomalileri, 1'inde hipoplastik skrotum diğerinde ise belirgin kaşlar) tespit edilmiştir. Bu bebekler, daha sonra tekrar değerlendirildiğinde 7 bebekten 2'sinde anomali nedeninin izotretinoin embriyopatisi olmadığı anlaşılmış ve toplam anomalili bebek sayısı 5 olarak kabul edilmiştir. Geri kalan 15 vakadan birinde serebral palsy ve gelişme geriliği tespit edilirken, diğerinde göz, kulak, kalp, böbrek ve karaciğer anomalileri tespit edilmiştir [107]. 2006 yılında yayınlanan bir çalışmada izotretinoin kullanan kadınlardan 14'ü gebeliklerini elektif koşullarda termine ederken, 2 gebelik spontan düşükle ve 1 gebelik canlı doğumla sonuçlanmış olup canlı doğan bu bebekte herhangi bir anomaliye rastlanmamıştır [108]. Birleşik Devletler'de 2004-2008'de yapılan bir çalışmada izotretinoin kullanan 102 kadından 29'unun bu ilacı gebelik döneminde kullandığı, 68'inin ise gebelikte kullanmadığı tespit edilmiş olup, geri kalan 5 vakanın sonuçlarına ise ulaşılammıştır. Fetal izotretinoin maruziyetinin gerçekleştiği bu 29 gebenin 5'i izotretinoini kestikten sonraki 30 gün içinde gebe kalırken, 1'i izotretinoin kullanmaya başladıktan sonra gebe kalmış ve 23'ü ise gebe kaldıktan sonra izotretinoin kullanmıştır. Bu gebeliklerin 16'si elektif koşullarda termine edilirken 8 gebelikte anomaliye rastlanmamış olup, sadece 1 gebelikte fetal anomali saptanmıştır [109]. Berard et al'ün yaptığı bir çalışmada izotretinoin kullanan 90 kadının 76'sı (%84,4) gebeliğini termine etmiş, 3'ünde spontan abortus, 2'sinde doğum travması nedeniyle ölüm gerçekleşmiştir. Ölü doğum ve ektopik gebelik bildirilmemiş olup, 9 gebelik canlı doğumla sonuçlanmıştır. Bu bebeklerden sadece birinde yüz ve boyunda konjenital anomali saptanmış olup bu anomalinin detayı hakkında herhangi bir bilgi verilmemiştir [110].

İtalya, İsrail ve Kanada'daki merkezlerin ortaklaşa gerçekleştirdikleri ve 2008 yılında yayınladıkları bir çalışmada 43 gebeden 24'ü (%56) gebeliklerini elektif koşullarda termine etmiştir. Bu gebeliklerden 1 gebelik düşükle, 2 gebelik fetüsün gelişmemesi ve kalan gebelikse ektopik gebelik nedeniyle termine edilmiştir. 3 gebenin izlemi devam ederken, doğan 12 bebekte herhangi bir majör malformasyona rastlanmamış olup bu bebeklerden biri prematüre olarak doğmuştur. İki bebekte (Kanada ve İtalya) ise malformasyona rastlanmış olup, bu bebeklerin her ikisinde de anoti ve kalp defekti saptanmıştır. Bu iki bebeğin bulguları da izotretinoin embriyopatisi ile uyumlu olarak kabul edilmiştir. Ayrıca çalışma kapsamında, bütün gebeliklerin izlemi yapılamamış ve bir takım gebelerin sonuçlarına ulaşılammıştır [111]. Berlin Embriyotoksisite Enstitü'sünün 2010 yılında yaptığı bir çalışmada 108 gebe ve 366 kontrol grubu kullanılmıştır. Bu 108 gebenin 91'inin gebelik sonuçlarına ulaşılmış olup, bu gebelerden 69'u gebeliğini elektif koşullarda termine ederken 5'i düşükle, 18'i ise canlı doğumla sonuçlanmıştır. Canlı doğan 18 bebekten 3'ünde konjenital anomali ve bu bebeklerden birinde majör konjenital anomaliye rastlanmıştır. Bu bebeklerden ilkinde VSD, ikincisinde kalça çıkığı ve asimetrik ağlayan yüz görünümü ve üçüncü bebekte prematüre doğuma eşlik eden PFO saptanmış ve PFO'su doğum sonrası 3.haftada kapanmıştır. Kontrol grubunun tamamının gebelik sonuçlarına ulaşılırken bu gebeliklerin 7'si terminasyonla, 37'si düşükle ve geriye kalan 328'i ise canlı doğumla sonuçlanmıştır. Bu canlı doğumlardan 28'inde doğumsal defekt saptanırken bunların 12'si majör konjenital anomali olarak kaydedilmiştir [54]. Hollanda'da yapılan toplum bazlı bir çalışmada izotretinoin kullanan 54 gebeye rastlanırken, bunların sadece ikisinde majör anomali saptanmıştır. Bu bebeklerden ilkinde NTD saptanırken, ikincisinde saptanan majör anomali hangisi olduğu açıklanmamıştır. Majör anomalili doğum yapan iki gebenin de ilacı gebelik öncesi dönemde kullandığı bildirilmiştir [105]. Kanada'da yapılan bir çalışmaya göre izotretinoine maruz kalan 1473 gebeden 118'inde canlı doğum meydana gelirken 290'ı düşükle 1041'i ise terminasyonla sonuçlanmıştır. 118 canlı doğumun 11'inde (%9.1) konjenital anomaliye rastlanmıştır. Bu çalışmada herhangi bir kontrol grubu kullanılmazken, gebelikte izotretinoin kullanan kadınlarda meydana gelen canlı doğumlar, düşükler, abortusların Kanada'nın bölgelerine göre dağılımı değerlendirilmiştir. Ancak hasta mahremiyeti nedeniyle konjenital malformasyonların bölgelere göre dağılımları değerlendirilmemiştir [112]. Bir başka çalışmada 9912 hasta arasında 29 gebe izotretinoine maruz kalmış ve bunlardan sadece 1'inde

konjenital anomali saptanmıştır [109]. 2015 yılında Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise izotretinoin kullanan 57 gebe retrospektif olarak incelenmiş ve herhangi bir düşük ya da anomaliye rastlanmamıştır [113]. Kore’de yapılan bir çalışmaya 2010-2016 yılları arasında Kore Anne Sağlık Merkezi’ne başvuran 22,374 kadın dahil edilmiş ve bunların 650’si (%2,9) gebelik döneminde izotretinoine maruz kalmış olup bu kadınlar izotretinoine maruz kalmayan 21,724 (%97,1) gebe ile karşılaştırılmış, maruziyetin gözlenmediği grupta gravida, parite ve spontan abortus oranları daha fazla saptanmış ve bu fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur. Diğer yandan terminasyon oranları izotretinoine maruz kalan grupta daha yüksek saptansa da aralarında istatistiki açıdan anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmada herhangi bir konjenital anomalinin gözlenip gözlenmediği belirtilmemiştir [114].

5.3 Çalışma Kapsamında Saptanan Anomalilerin Değerlendirilmesi

Gebeliklerin %3’ünde canlı doğumların %2.4’ünde konjenital anomalilere rastlanmaktadır [20]. Toplumda majör anomali sıklığı %3, minör anomali sıklığı ise %15’tir [21]. Kritik periyotta izotretinoin kullanımında konjenital anomali sıklığı %20-35 olarak bildirilmektedir [114]. Konsepsiyonun 15.gününden sonra kullanan kadınlarda bu oran %35 civarındadır. İzotretinoinin, anne ağırlığına göre 0,5-1,5 mg/kg ve fazlası dozlarda kullanıldığında konjenital anomaliye yol açabileceği düşünülmektedir [115].

Çalışmamızda izotretinoini gebelik döneminde kullanan kadınlarda gebelik öncesi dönemde kullananlara ve kontrol grubuna göre artmış konjenital anomali oranları saptandı. Gebelik öncesi dönemde izotretinoin kullanan hastalarda kontrol grubuna göre daha fazla sayıda anomali saptanmış olmasına rağmen, sadece bir hastada (V-13) MKA bulgularına rastlandı. Ancak bu hastanın bulguları retinoik asit embriyopatisi ile uyumlu olmadığından hastanın ayrıntılı değerlendirilmesi için moleküler ve sitogenetik tetkikler önerildi. Diğer MKA saptanan 7 hastanın tamamında izotretinoin dSAT başlangıcından sonraki gebelik döneminde kullanılmıştı. V-1, V-9, V-11, V-12 ve V-15’in klinik bulguları retinoik asit embriyopatisi ile uyumlu bulundu.

Gebelikte izotretinoin kullananlarda en fazla majör konjenital anomaliler ve majör/minör konjenital anomaliler beraber değerlendirildiğinde en fazla anomalinin KVS’ye ait olduğu (toplam anomali=10, majör anomali=9) saptandı. En az majör konjenital anomaliye gözde (n=2) rastlanıldı. Bu hastalardan birisinde n. abducens

paralizisi ve fasiyal sinir paralizisi bulunurken, diğesinde optik sinir hipoplazisi mevcuttu.

5.3.1 Kranioyofasiyal Anomalilerin Değerlendirilmesi

5.3.1.1 Genel Bilgiler

Kraniyofasiyal yapıların gelişimi oldukça kompleks mekanizmalara dayanmaktadır. Temel olarak, rostro-kaudal gelişimden sorumlu başlıca genler SHH ve WNT olarak bildirilmektedir. Kranioyofasiyal gelişim esas olarak gebeliğin 4-10.haftaları arasında gerçekleşmektedir. Bu dönemden sonra gelişim organ spesifik olarak devam etmektedir [116].

5.3.1.2 Mikroti/Anoti ve Diğer Kulak Anomalilerinin Değerlendirilmesi

Mikroti, kulakta meydana gelen minimal düzeydeki yapısal değişiklikten kulağın tamamen oluşmamasına (anoti) kadar geniş bir spektrum gösteren konjenital bir anomalidir [117,118]. Prevalansı değişik çalışmalarda % 0,0087-%0,0453 arasında bildirilmektedir [118]. Bilateral ya unilateral, izole ya da bir sendromun parçası olarak ortaya çıkabilir. En sık eşlik eden anomaliler makrostomi, oral yarıklar, fasiyal asimetri, böbrek anomalileri, kalp defektleri, mikrofalmi, holoprozensefali ve polidaktili olup, bu anomaliler sıklıkla retinoik asit embriyopatisi bulguları ve okulo-aurikulo-vertebral spektruma ait hastaların kliniği ile de benzerlik gösterir Retinoik asit ya da diğer teratojenlerin maruziyeti sonucu oluşan mikrotinin etyopatogenezinde rol oynayan faktörler tam manasıyla aydınlatılamamıştır. Mikrotinin oluşumunda rol oynadığı düşünülen genler arasında *HOX*, *SIX*, *EYA1* ve *TBX1* yer almaktadır [117].

Retinoik asit embriyopatisinin ilk olarak tanımlandığı çalışmada en sık gözlenen kraniyofasiyal anomalilerdenmikroti/anoti (n=15) bildirilmiş, bu vakaların çoğunda mikroti/anoti bilateral ancak asimetric olarak gözlenmiştir [55]. Çalışmamızda, en sık rastlanılan kraniyofasiyal defekt olarak kulak anomalileri (n=7) tespit edilmiş olup bunlar arasında en sık mikroti/anoti (n=5) saptanmıştır. Lammer et al.'un vakalarına benzer şekilde bilateral ve asimetricti. Çalışmamızda saptanan diğer kulak anomalileri gebelik öncesi dönemde izotretinoin kullanan bir hastada sağ kulakta preauricular skin tag ve gebelikte izotretinoin kullanan diğer hastada bilateral preauricular skin tagdı. Bilateral skin tag saptanan bu hastada her iki elinde sydney çizgisi ve pectus carinatum mevcuttu.

Lammer et al.'ün çalışmasında [55] mikroti saptanan 15 vakadan 13'ünde dış kulak yolu stenozu ya da agenezisi bildirilmiştir. Kulak anomalilerinin tamamının düşük ve posterior yerleşimli olduğu belirtilmiştir. Hiçbir vakada Goldenhar ya da Treachers-Collins sendromunda olduğu gibi preauricular skin tag saptanmamıştır [55]. 1995 yılında yapılan bir çalışmada 32 canlı doğumun 13'ü bir teratoloji uzmanı tarafından incelenmiş, 7'sinde konjenital anomali tespit edilmiş ve birinde kulak, göz, kraniyofasiyal yapı ve beyin anomalileri varken diğer 4'ünde ise kulakla ilişkili minör anomaliler (iki hastada kulak, diğer iki hastada kulak ve kraniyofasiyal yapı anomalileri) tespit edilmiş, böylece toplam kulak anomali sayısı 5 olarak (bütün anomalili hastaların %71,4'ü) bildirilmiştir. Ancak saptanan bu kulak ve kraniyofasiyal anomalilerin neler olduğu hakkında bir bilgi verilmemiştir [107]. Bu bulgular kulak anomali sıklığı açısından çalışmamızla benzerlik göstermekle birlikte, çalışmamızda mikroti/anoti saptanan bütün hastalar MKA'ya sahipti. Dai et al. 28 hastada toplam 78 anomali saptandığını, 20 hastada kraniyofasiyal anomalilerin santral sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem anomalileri ile birlikte görüldüğünü belirtirken anomalilerin detayları hakkında bilgi vermemiş, önceki çalışmalarda görülen anomalilerle benzerlik gösterdiğini belirtmiştir [106]. Berard et al. 9 canlı doğumdan 3'ünde anomali saptanmış olup, bunların 1'si majör anomalidir. Bu anomalinin 3 yaşındaki çocuğun yüzünde ve boynunda saptandığından bahsetmiş ancak anomalinin hangi anomali olduğu ve detayları hakkında bir bilgi vermemiştir [110]. Garcia-Fernandez et al. 14 canlı doğumdan birinde mikroti saptamıştır. Anne adayının ilacı ne zaman kullandığına dair ayrıntılı bir bilgi verilmemiştir. Başka bir hastada ise konjenital kalp defekti gözlenmiştir. Her iki anomali de izole halde saptanmıştır. Bu çalışmada rastlanılan minör anomalilerden bahsedilmemiştir.

5.3.1.3 Fasiyal paralizi

Fasiyal paralizi tümör, enfeksiyon, travma, iatrojenik etkiler ve gelişimsel süreçler etkisiyle ya da idiopatik olarak ortaya çıkabilir [119]. Konjenital fasiyal paralizi doğum esnasında travma gibi nedenlerle oluşur. Gelişimsel fasiyal paralizi ise doğumdan önce, fetal gelişim esnasında ortaya çıkar. İzole ya da sendromik olabilir. Eşlik eden sendromlar arasında Goldenhar, CHARGE ve Mobieus sendromu bulunur. Teratojen ajanlardan 13-cis retinoik asit, metotreksat, alkol, yüksek ısı ve iyonize radyasyon fasiyal paraliziye yol açabilir [120].

5.3.1.4 Daha Nadir Rastlanan Bulgular

Nervus abducens paralizisi

Altıncı sinir felçlerinin çoğu edinilmiş nedenlerle ortaya çıkmakta ve genellikle tek taraflı olarak görülmektedir. Konjenital altıncı sinir felci ise oldukça nadir bir durum olup doğumsal travma ya da intrakranial anomalilerle ilişkilendirilebilir. Konjenital 6.sinir felci şüphelenildiğinde, hastanın laterale bakışın bozulduğu strabismusun bir çeşidi olarak kabul edilen duane anomalileri yönünden de değerlendirilmesi önerilmektedir [121]. V-1’de hem abducens paralizisi hem de fasiyal paralizi saptadık. Literatürde izotretinoin embriyopatisine eşlik eden böyle bir birliktelik bildirilmemiştir. Ancak, uzun süreli izotretinoin kullanan bir vakada retinoik asit embriyopatisine bağlı toksik nöropati sonucunda izole abducens sinir paralizisi tespit edilmiştir [122]. Nöral krista hücrelerindeki Retinoik asit sinyal yolağında meydana gelen bozulmaların göz oluşumunu bütüncül olarak etkilediği bildirilmektedir [123]. Ayrıca, retinoik asit sinyalleri sadece göz oluşumunu değil aynı zamanda göz ekstraoküler kasların fonksiyonlarını da etkilemektedir [124]. Bu sebeple 6.sinir felcinin retinoik asit embriyopatisinin bir komponenti olarak meydana geldiği düşünülmektedir.

Asimetrik Ağlayan Yüz Görünümü

Gelişimsel fasiyal paralizi oluşumu sonucu meydana gelen bulgulardan biri asimetrik ağlayan yüz görünümüdür [120]. Asimetrik ağlayan yüz görünümü sıklıkla depressor anguli oris kasının yokluğu ya da hipoplazisinden kaynaklanan ve infantların %0,2-0,6’sını etkileyen minör bir anomalidir. Vakaların %40-75’ine başlıca kardiyovasküler sistem malformasyonları olmak üzere diğer sistemlere ait anomaliler eşlik eder [125]. Ptozis ise üst göz kapağının minimal orta düzeyde ya da ciddi bir şekilde düşmesi olup sıklıkla izole, edinilmiş ya da konjenital nedenlerle unilateral ya da bilateral olarak ortaya çıkabilir [126]. Unilateral vakalar daha sık olmakla birlikte sol taraf sağ taraftan daha sık etkilenir. Ptozisin görülme sıklığının %0,0079-0,0199 arasında değişkenlik gösterdiği tahmin edilmektedir. Çocuklarda en sık konjenital nedenlerle ortaya çıkar [127].

4 no.’lu hastada asimetrik ağlayan yüz ve ptozis birlikteliği saptandı [128]. Daha önce gebelikte izotretinoin kullanan iki vakada asimetrik ağlayan yüz görünümü [54], [129] bildirilmiştir. Ancak ptozisle birlikteliği daha önce bildirilmemiştir. Bildirilen

vakalardan ilki 2010 yılında yayınlanan bir çalışmaya ait olup hastanın bulguları hakkında ayrıntılı bilgi verilmemiştir [54]. Diğer vaka, Türkiye’den bildirilmiş olup bu vakada hastada saptanan diğer bulgular sağ kulak malformasyonu, ASD, VSD, çıkan aortta hipoplazisi ve pulmoner venöz sistemde saptanan bazı anomaliler olarak kaydedilmiştir. Hastaya yapılan kromozom analizi ve Di George FISH testlerinde herhangi bir patolojik bulguya rastlanılmamıştır [129]. Bu durum retinoik asit sinyallerindeki bozulmanın kraniyofasiyal yapılarda asimetrik etkilenmelere yol açmasından kaynaklanmış olabilir [130,131]. Yapılan çalışmalar retinoik asit kaynaklı asimetrik etkilenmenin sadece kraniyofasiyal bölgede değil aynı zamanda başka sistemlerde de olabileceğini göstermektedir.

5.3.1.5 Kraniyofasiyal yapılara ait diğer bulguların değerlendirilmesi

Shin et al.’ün yaptığı bir çalışmada [109] 9 canlı doğumdan birinde polidaktiliye rastlanmış olup, polidaktilinin postaksiyel ya da preaksiyel olduğu hakkında ayrıntılı bilgi verilmemiştir. Çalışmamızda gebelik öncesi dönemde izotretinoin kullanan gruptaki bir hastada benzer şekilde postaksiyel polidaktili saptanmıştır. Cheetham et al. [108] tarafından yapılan çalışmada 17 hastada herhangi bir konjenital anomaliye rastlanmamıştır. Hayvan çalışmalarında retinoik asit düzeyindeki değişimlerin ekstremitelerine yol açtığı saptanmıştır [132,133]. Gebe sıçanlarda yapılan başka bir çalışmada izotretinoin ve metaboliti 4-oxo-izotretinoinin ekstremitelerine ve yarı damak bulgularına yol açtığı tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, İzotretinoini gebelik öncesi dönemde kullanan bir hasta hariç, MKA’lı hastaların tamamında mikrognatı saptandı. Lammer et al. 21 hastadan 6’sında (%28,6) mikrognatı görüldüğünü belirtirken [55], çalışmamızda yer alan izotretinoine bağlı anomali gelişen 16 hastanın 7’sinde (%43,75), gebelikte izotretinoin kullanan 12 hastanın 7’sinde (%58,3) ve 8 MKA’lı hastanın 7’sinde mikrognatı (%87,5) mevcuttu. Diğer çalışmalarda hastaların karakteristik yüz özellikleri detaylandırılmamıştır [54, 106,109,134].

Çalışmamızda göz bulgularına rastlanan 3 hastanın tamamı izotretinoini gebelik döneminde kullanmıştı. Göz bulguları, Bu hastalardan birinde izole olarak (strabismus, V-8) diğer ikisinde (optik sinir hipoplazisi ve abducens paralizisi) MKA’nın bir parçası olarak (V-1 ve V-12) gözlenmişti.

Strabismus, oftalmolojist tarafından pediatri hekimine en sık refere edilme nedenlerinden biri olup toplum genelinde %3 sıklıkta gözlenir [122]. Farelerde yapılan bir çalışmada izotretinoin kullanımı keratolentiküler disgenezis ile ilişkilendirilmiştir [135]. Ayrıca, retinoik asit sinyal yolağındaki bozulmaların bütün göz morfogenezini etkileyebileceği ifade edilmektedir. Retinoik asit neredeyse bütün göz yapılarının hem erken hem de geç evrelerindeki gelişimleri için esansiyel rol oynamaktadır [123,136].

5.3.2 KVS Anomalilerinin Değerlendirilmesi

Genel Bilgiler

Birleşik Devletler’de 500.000 civarında konjenital kalp defektli birey bulunmaktadır. Çocuk ve genç erişkinlerin yüzde birinde kalp duvar defekti ya da kalp kapakçık defektine kromozomal bir bozukluk ya da genetik bir etyoloji yol açmaktadır [137]. Konjenital kalp defektlerinin yaklaşık %15’inin nedeni saptanabilmekte ve sendromik olmayan kalp defektlerinin sadece %2’si çevresel faktörlerle ilişkilendirilmektedir [138]. Konjenital kalp defekti sıklığı % 0,29- 5,32 ve ciddi konjenital kalp defektleri ise % 0.05- 0,51 arasında değişkenlik göstermektedir [138]. Retinoik asit embriyopatili hastalara konjenital kalp defektlerinin eşlik edebildiği ve konjenital kalp defektlerinin toplumda sıklıkla görüldüğü göz önünde bulundurulduğunda, bu anomalilerin retinoik asit kullanımından kaynaklanıp kaynaklanmadığının ayırt edilmesinin önemli olduğu düşünülmektedir.

Sonuçlar

İzotretinoine maruz kalan 16 anomalili bebeğin 10’unda kardiyovasküler sisteme ait malformasyon tespit edildi. Bunlardan 6’sında VSD, 3’ünde BAT, 2’sinde ASD, 2’sinde pulmoner stenoz, 1’inde dekstrope aort, 1’inde Patent Foramen Ovale ve 1’inde PAH saptandı. Gebelikte izotretinoine maruz kalan ve anomali saptanan 12 hastanın 5’inde VSD 3’ünde BAT, 2’sinde BAT 1 dekstrope aort, 1’inde POF, 1’inde pulmoner stenoz mevcuttu. İzotretinoine gebelik öncesi dönemde maruz kalan ve anomali saptanan çocuklardan birinde ASD, PS, PAH diğerinde VSD ve MY saptandı. Kontrol grubunda anomali görülen hastada ise VSD saptandı.

İzotretinoine maruz kalıp tekli anomali görülen 8 hastanın 3’ünde, MKA görülen 8 hastanın 6’sında kardiyovasküler sistem malformasyonları ve tekli anomali görülen

3 kişinin tamamında VSD, 1'inde mitral yetmezlik saptandı. Tekli anomali görülen VSD'li hastaların 2'si gebelikte izotretinoine maruz kalırken (bu hastalardan birinde VSD ve MY diğerinde sadece VSD) diğer hasta izotretinoine gebelik öncesi dönemde maruz kalmıştı. MKA grubunda 3 hastada VSD, 3 hastada BAT, 2 hastada ASD, 1 hastada dekstropeze aort ve 1 hastada pulmoner stenoz saptandı.

Tartışma

Schaffer et al.'ün çalışmasında sadece 1 majör anomaliye rastlanmış ve bu anomali VSD olarak bildirilmiş, bu çocukta başka bir anomaliye rastlanmamıştır. Diğer bir çocuk ise prematüre ve PFOlu doğmuş, PFO doğumdan sonraki 3.haftada kapanmıştır [54]. Literatürde, prematüre doğumlarda PFO'nun daha sık görüldüğü bildirilmektedir [139]. Bu çalışmada toplam iki çocukta kalp anomalisine rastlanmış olup, bu anomalilerin sıklığı toplumda görülme sıklığından fazla değildir. Ayrıca bu iki çocuk da retinoik asit embriyopatisi bulgularını göstermiyordu.

Çalışmamızda gebelikte izotretinoine maruz kalan 12 vakadan 5'inde VSD (%41.7) saptanmıştır. Bu oran VSD'nin toplumda görülme sıklığına göre oldukça yüksektir. Ancak, VSD saptanan hastaların 4'ünde tekli anomaliler gözlenmiştir. Diğer bir hastada VSD'ye hipospadias ve mikrognati gibi minör anomaliler eşlik etmektedir. Gebelik öncesi dönemde izotretinoin kullanan bir gebede hem VSD hem de MY saptanmıştır. Bu durum toplum sıklığı ile benzerlik göstermektedir. VSD saptanan hastalardan biri hariç diğer 4'ünde VSD'nin izole olarak ortaya çıkması, retinoik asit embriyopatisi komponenti olarak açığa çıktığından uzaklaştırırsa da bu anomalilerin hem kontrol grubunda hem de toplumda gözlenenden daha sık ortaya çıkıyor olması izotretinoinin klinik etkisinin değişkenlik göstermesinden kaynaklanıyor olabilir. Lammer et al.'de [55] tariflenen ve retinoik asit embriyopatisine daha özgül olan anomaliler konotrunkal malformasyonlar ve aortik ark defektleridir (n=8, %38). Çalışmamızda izotretinoini gebelikte kullanan 12 gebenin 3'ünde konotrunkal anomalilere rastlanmış olup, bu vakalardan birinde konotrunkal anomaliye aort dekstopozisyonu eşlik etmekteydi. Gebelik öncesi dönemde izotretinoine maruz kalan hiçbir gebede konotrunkal anomali gözlenmemiştir. Konotrunkal anomalili doğan üç bebeğin tamamında (%100) BAT gözlenmiştir. Anomali sıklığı Lammer et al.'de bildirilene benzerdir [55]. Ayrıca, konotrunkal anomali saptanan hastaların hiç birisinde bu bulgular izole olmayıp, çoklu anomaliler şeklindeydi. Ayrıca bu hastaların diğer bulguları da retinoik asit

embriyopatisinin komponentleri ile uyuşmaktaydı. Bu gebelerin tamamının izotreinoine ilacın kritik periyodunda maruz kaldığı belirlendi. PFO saptanan bir hastada mikroti/anoti, ptozis, asimetrik ağlayan yüz, mikrognati, retrognati gibi fasiyal dismorfik bulgular saptanmıştır. PS nin eşlik ettiği iki hastanın kliniği PFO ve VSD saptanan hastaya göre daha ağır seyretmektedir. Bu hastaların birisi izotretinoine gebelik öncesi dönemde maruz kalırken diğerinde maruziyet gebelik dönemindedir. Gebelik döneminde izotretinoine maruz kalan hastada klinik bulgular daha ağır olup, SSS anormallikleri, aortik ark ve konotrunkal anomaliler eşlik etmektedir. Ancak gebelik öncesi dönemde PS gözlenen hastada izotretinoin kullanımının gebelikten 1 aydan daha uzun süre önce kullanılmış olması klinik bulguların ilaç kullanımından kaynaklanmamış olabileceğini göstermektedir. Üç merkezin eşlik ettiği bir çalışmada konjenital anomali olarak sadece iki hastada mikroti ve kalp defekti birlikteliği bulunmaktadır. Çalışmamızda 3 hastada kulak anomalileri ve kalp anomalileri (2 BAT, 1 PFO) bir arada saptanmıştır (%25). Shin et al[109], Zomerdijs et al.[105], Kim et al.[114] Mitchell [107], Berard [110] Henry et al.[112], Cheetham et al[108] ün yaptıkları çalışmalarda kardiyovasküler sisteme ait bir anomaliye rastlanmamıştır.

Özetle, çalışmamızda BAT ve PS saptanan hastalar MKA bulgularını sergilerken, VSD, ASD gibi toplumda sık görülen anomaliler genellikle izole olarak ortaya çıkmaktadır. Kontrol grubunda da saptanan anomalinin izole VSD olması bu durumu desteklemektedir. Sonuç olarak, çalışmamız Lammer et al.'ün [55] çalışmasıyla uyumlu olarak konotrunkal anomalilerin retinoik asit embriyopatisi için diğer kardiyak anomalilerden daha özgül olduğunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, çalışmamızda yer alan ve PFO saptanan bir hastada olduğu gibi retinoik asit embriyopatisi komponentiyle uyumlu bulgular gösteren hastalarda başka kardiyak anomaliler de saptanabilir.

5.3.3 SSS Anomalilerinin Değerlendirilmesi

Genel Bilgiler

Avrupa'da yapılan bir çalışmada santral sinir sistemi anomalilerinin görülme sıklığı % 0,23 olarak bildirilmiştir [23]. Folik asit kullanımının etkisinde NTD sıklığı azalmıştır. Ancak, iki hemisfer arasındaki motor, duyuşsal ve bilişsel bağlantıyı sağlayan ana komissural ağlardan meydana gelen santral sinir sistemine ait bir yapı olan corpus callosumun anomalileri ise, NTD'den daha az sıklıkta, fakat genellikle

daha ağır klinik bulgularla seyretmektedir. Corpus callosum anomalileri bu yapının agenezisinden, hipoplazisinden ya disgenezisinden kaynaklanır. Ortaya çıkan anomaliler izole ya da bir sendromun parçası olabilir. Corpus callosum tamamen agenetik olabileceği gibi parsiyel olarak da agenetik olmuş olabilir. Sıklıkla parsiyel agenezilerinde posterior kısmı yoktur [140]. Parsiyel ageneziler sık rastlandığından ve asemptomatik seyredebildiğinden toplumdaki gerçek sıklığı göz ardı edilmektedir. Yapılan çalışmalarda, ACClerin toplumda 1-4000/5000 sıklığında görüldüğü ve %30-45'lik kısmının (%10 kromozom anomalisi, %20-35 tek gen mutasyonları) etyolojisinin aydınlatılabildiği bildirilmektedir [141]. Hidrosefaliye ise ACC'den daha sık (1/1000) rastlanmaktadır [142].

Sonuçlar ve Tartışma

İzotretinoine maruz kalan 16 anomalili bebekten 4'ünde SSS anomalisi (corpus callosum agenezisi (3) , hidrosefali (1) , BCL (1), Dandy-Walker malformasyonu (1)) saptandı. Bu hastaların tamamında MKA vardı ve tamamı ilacı gebelik döneminde kullanmıştı. Lammer et al.'de bildirilen santral sinir sistemi defektleri arasından en sık rastlanan anomali hidrosefali olarak bildirilmiştir [55]. Toplumda hidrosefalili hasta sıklığı [142] corpus callosum agenezisi sıklığından [141] fazladır. Benzer bir şekilde retinoik asit embriyopatili hastalarda hidrosefali sıklığı corpus callosum agenezisi sıklığından daha fazla olduğu bildirilmiştir [55]. Ancak çalışmamızda en sık santral sinir sistemi anomalisi olarak corpus callosum agenezisine rastlarken sadece bir hastada hidrosefaliye rastladık. Hollanda'da yapılan bir çalışmada saptanan 2 majör anomaliden biri NTD olarak belirtilmiştir [105]. Ancak bu gebenin ilaca gebelik öncesi dönemde maruz kalmış olması, NTD sıklığının toplumda fazla olması ve NTD'nin retinoik asit embriyopatisine çok da spesifik bir bulgu olmaması bu anomalinin ilaç kaynaklı olduğu ihtimalini azaltmaktadır.

5.3.4 Genitoüriner Sistem Anomalilerinin Değerlendirilmesi

Böbrek ve üriner sistemin konjenital anomalileri böbrek ve toplayıcı sisteminin embriyo/fetal gelişimi sonucunda ortaya çıkar. Böbreklerin gelişimi gebeliğin 3. haftasında başlar ve 36. haftaya kadar devam eder. Bu evrede üriner sistem çevresel ajanların etkisine oldukça duyarlıdır [143]. Avrupa'da üriner sistemle ilgili anomali sıklığı % 0,31 [23], Birleşik Devletler'de ise % 0,04-0,6 olarak bildirilmiştir [143].

Çalışmamızda, anomali görülen 16 bebekten 5'inde (%31,25) GÜS anomalisine rastlandı. Bu hastaların tamamı izotretinoini gebelik esnasında kullanmıştı. Bu anomaliler, hipospadias (3), nefronomegali (2), sol renal ektopi (1) , labial füzyon (1) ve tekli anomali görülen 9 hastanın 2'sinde GÜS anomalisi (%22,2) saptandı. Bu hastalarda görülen anomaliler Nefronomegali (1), Hipospadias (1) ve labial füzyondur. MKA görülen 8 hastanın 3'ünde GÜS anomalisi olarak nefronomegali (1), hipospadias (1), sol renal ektopi (1), testiste hidrosel (1) ve inmemiş testis (1) mevcuttu.

Mitchell et al.'un yaptıkları çalışmada [107] hipoplastik skrotum gözlenmiş olup, çalışmamızda inmemiş testisli bir hastada aynı zamanda skrotum hipoplazisi saptanmıştır. Erkeklerde inmemiş testis sıklığı %1-9 oranında bildirilmekte ve bu çocukların yarısında testis 3 ay içerisinde skrotuma inmektedir. İnmemiş testis oluşumunda gestasyonun iki dönemi (8-15. haftalar ve 25-35.haftalar) kritik rol oynar. Testislerin göç etmesi kaynaklı anomaliler sıklıkla gestasyonun bu haftalarında meydana gelir [144]. Diğer çalışmalarda [105,108,109,111,113,145,146] genitoüriner sisteme ait bir anomaliden bahsedilmemiştir. Bu sebeple izotretinoin kullanımında görülen genitoüriner sistem anomalilerinin detaylandırılması yararlı olacaktır.

5.3.5 Diğer Sistemlere ait Anomalilerin Değerlendirilmesi

Timus vücudumuzda immun yanıtta sorumlu tutulan bir organdır, gelişiminde ve oluşturduğu immun yanıtın düzenlenmesinde retinoik asit önemli bir rol oynar. Retinoik asit timusta bulunan T helper 1, T helper 2 , T helper 17 ve T regulatuar hücrelerin fonksiyonlarını ve miktarlarını etkileyerek immun yanıtta önemli bir rol oynar. Bu düzenleyici etkisini sıklıkla RAR α ve RAR γ reseptörleri üzerinden göstermektedir [147]. Çalışmamızda 3 hastada timus hipoplazisi saptanmış olup, bu 3 hastada MKA ve gebelikte izotretinoin kullanımı mevcuttur. Lammer et al [55] 6 hastada timik hipoplazi/aplazi/ektopi gibi timus morfogenezini etkileyen bir bulgu saptamış olup, yayınlanan diğer çalışmalarda [106-109,111-114] timus morfogenezile ilgili herhangi bir bulgudan bahsedilmemiştir.

6. SONUÇLAR

6.1 Çalışmanın Güçlü ve Zayıf Yönleri

6.1.1 Çalışmanın Güçlü Yönleri

İzotretinoinin gebelikte kullanımı ile ilgili geçmişte yapılan çalışmalardan çok azı iyi dizayn edilmiş olup, sadece 3 çalışmada kontrol grubu bulunmaktadır [148]. Bu 3 çalışmadan Retinoik asit embriyopatisini tanımlayan Lammer et al.'ün [55] haricindeki diğer iki çalışmada [54,105] saptanan konjenital anomalilerin gerek ilaçların kullanım zamanları gerekse ortaya çıkan anomalilerin karakteristik özellikleri açısından retinoik asit kullanımı ile olan ilişkisi tam anlamıyla ortaya konulamamıştır. Az sayıda kapsamlı çalışma bulunmakta, yapılan çalışmaların önemli bir kısmında konjenital anomaliye rastlanılmamış, konjenital anomali saptananların izotretinoinle olan ilişkisinden bahsedilmemiş ve saptanan anomaliler detaylandırılmamıştır. Ayrıca daha önceki yapılan çalışmaların hiç birisinde ilaç kullanımı gebelik öncesi ve sonrası olarak gruplandırılarak kontrol grubu ile karşılaştırılmamıştır. Kritik periyot kullanımına göre sınıflandırma tariflenmemiş olup ilacın hangi zaman diliminde kullanıldığına dair detaylı bilgiler bulunmamaktadır.

6.1.2 Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızda özellikle gebelik döneminde izotretinoin kullanan hastaların önemli bir kısmının terminasyon yaptırması izotretinoine bağlı gerçek anomali sıklığının saptanmasını engellemektedir. Ancak, bu hastaların hiçbirisinde terminasyon öncesinde fetal USG'de fetal anomali saptanmamış, tamamen konjenital anomalili doğum yapma endişesiyle önlem amaçlı termine edilmiştir. Bu sebeple, konjenital anomaliler hem canlı doğumlar hem de bütün gebelikler üzerinden hesaplanmış ve iki farklı şekilde değerlendirilmiştir. Her iki durumda da gruplar arasında çalışma grubu lehine istatistiki açıdan çok yüksek düzeyde anlamlı farklılık elde edilmiştir. Bu gebeliklerin çoğu 10. haftadan önce sonlandırıldığı için ileri gebelik haftalarında intrauterin fetal ölüm ya da ölü doğum gerçekleşip gerçekleşmeyeceği hakkında fikir yürütmesi mümkün değildir. Bununla birlikte, çalışmamızda terminasyon yapılmayan gebeliklerin hiçbirisinde intrauterin fetal ölüm ya da ölü doğum gerçekleşmemiştir.

Ancak etik nedenler ve çalışmanın gözlemsel bir çalışma olarak tasarlanması nedeniyle çalışma dizaynında bu duruma müdahale etmek olası değildir. Bu durumun çözümünde başvurulacak bir yol olarak randomize kontrollü çalışmalar gelmekte ise de bu çalışmaların gebeler üzerinde uygulanması etik nedenlerden dolayı mümkün değildir.

6.1.3 Çalışmadan Elde Edilen Sonuçlar

- İzotretinoin kullanımı ile konjenital anomaliler arasında önemli bir ilişki vardır. Bu ilişki, istatistiki açıdan da anlamlıdır.
- Gebelik döneminde izotretinoin kullanımı gebelik öncesi izotretinoin kullanımına göre daha yüksek oranda anomaliye yol açmaktadır.
- Gebelik öncesi izotretinoin kullanımı ile MKA arasındaki ilişki kontrol grubundan farklı değildir.
- Gebelik öncesi izotretinoin kullanıp MKA olan tek hastanın bulguları klasik retinoik asit embriyopatisi bulguları ile benzerlik göstermemektedir. Anne adayı ilacı gebelik için güvenilir kabul edilen dSAT'tan yaklaşık 2 ay önce bırakmıştır. Doğan bu çocukta, moleküler ve sitogenetik tetkikler açısından ileri inceleme yapılmasının hastanın klinik bulgularının etyopatogenezinin aydınlatılmasında yararlı olacağı düşünülmektedir.
- Gebelik öncesi dönemde izotretinoin kullananlarda konjenital malformasyon sıklığı kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır.
- En sık rastlanılan kraniofasial anomaliler kulak anomalileri olup bunlar sıklıkla mikroti/anoti şeklinde ortaya çıkmıştır.
- İzotretinoin kullanan hastalardan birinde çok nadir görülen asimetrik ağlayan yüz görünümü ve diğerinde nervus abducens paralizisi (6.sinir felci) tespit edilmiştir.
- En sık rastlanılan kardiyovasküler sistem anomalisi VSD dir. Ancak, 3 hastada retinoik asit embriyopatisine daha özgül olan BAT ve aort anomalileri tespit edilmiştir.
- Daha önceki çalışmalarda izotretinoin kullanımı ile genitoüriner sistem anomalileri arasındaki ilişki net olarak ortaya konulmamıştır. Ancak, çalışmamızda gebelik döneminde izotretinoin kullanan 12 hastanın 5'inde genitoüriner sistem anomalisi saptanmıştır.

- SSS anomalisi toplam 4 hastada saptanmış olup, bunlardan 3'ünde ACC, birinde ise beyaz cevher tutulumu gözlenmiştir.
- SSS anomalileri ağır olup izotretinoini gebelikte kullanımında MKA'nın bir parçası olarak ortaya çıkmış ve santral sinir sistemi anomalisi taşıyan hastaların hepsi klasik retinoik asit embriyopatisi bulguları ile uyumlu olarak saptanmıştır.
- İzotretinoin kullanımı ve timus anomalileri arasındaki ilişkiyi gösteren literatürde az sayıda yayın bulunmaktadır. Çalışmamızda 3 hastada timus anomalisi saptandı.



7. KAYNAKÇA

- [1] S. Gedamu, E. G. Sendo, and W. Daba, “Congenital Anomalies and Associated Factors among Newborns in Bishoftu General Hospital, Oromia, Ethiopia: A Retrospective Study,” *J. Environ. Public Health*, vol. 2021, p. 2426891, 2021, doi: 10.1155/2021/2426891.
- [2] J. M. Hansen and C. Harris, “Redox control of teratogenesis,” *Reprod. Toxicol.*, vol. 35, no. 1, pp. 165–179, 2013, doi: 10.1016/j.reprotox.2012.09.004.
- [3] M. Desilva *et al.*, “Congenital anomalies : Case definition and guidelines for data collection , analysis , and presentation of immunization safety data &,” *Vaccine*, vol. 34, no. 49, pp. 6015–6026, 2016, doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.047.
- [4] Nussbaum, R. L., R. R. McInnes, and H. F. Willard, “Developmental Genetics and Birth Defects,” in *Thompson & Thompson genetics in medicine*, 8th ed., R. L. Nussbaum, Ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, 2016, pp. 293–308.
- [5] M. A. Tonkin, “Classification of congenital anomalies of the hand and upper limb.,” *J. Hand Surg. Eur. Vol.*, vol. 42, no. 5, pp. 448–456, Jun. 2017, doi: 10.1177/1753193417690965.
- [6] M. J. Khoury, L. Botto, P. Mastroiacovo, R. Skjaerven, E. Castilla, and J. D. Erickson, “Monitoring for multiple congenital anomalies: An international perspective,” *Epidemiol. Rev.*, vol. 16, no. 2, pp. 335–350, 1994, doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a036157.
- [7] R. C. Hennekam *et al.*, “Elements of Morphology : General Terms for Congenital Anomalies,” no. October, pp. 2726–2733, 2013, doi: 10.1002/ajmg.a.36249.
- [8] A. Czeizel, “Definition of multiple congenital abnormalities.,” *Acta Morphol. Acad. Sci. Hung.*, vol. 29, no. 2–3, pp. 251–258, 1981.
- [9] E. Calzolari *et al.*, “Epidemiology of multiple congenital anomalies in Europe: a EUROCAT population-based registry study.,” *Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol.*, vol. 100, no. 4, pp. 270–276, Apr. 2014, doi: 10.1002/bdra.23240.
- [10] G. Corsello and M. Giuffrè, “Congenital malformations.,” *J. Matern. neonatal Med. Off. J. Eur. Assoc. Perinat. Med. Fed. Asia Ocean. Perinat. Soc. Int. Soc. Perinat. Obstet.*, vol. 25 Suppl 1, pp. 25–29, Apr. 2012, doi: 10.3109/14767058.2012.664943.
- [11] A. Kalaycı Yiğın, M. T. Alay, and M. Seven, “Fetal Outcomes of Anti-Epileptic Drug Use in Pregnancy: Teratological Approach,” *Turk J Neurol*, p. 0, 2021, [Online]. Available: <https://dx.doi.org/>.
- [12] Z. Spigel, Z. M. Binsalamah, and C. Caldarone, “Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries: Anatomic, Physiologic Repair, and Palliation.,” *Semin. Thorac. Cardiovasc.*

- Surg. Pediatr. Card. Surg. Annu.*, vol. 22, pp. 32–42, 2019, doi: 10.1053/j.pcsu.2019.02.008.
- [13] B. M. Lagan, H. Dolk, B. White, D. R. A. Uges, and M. Sinclair, “Assessing the availability of the teratogenic drug isotretinoin outside the pregnancy prevention programme: A survey of e-pharmacies,” *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, vol. 23, no. 4, pp. 411–418, 2014, doi: 10.1002/pds.3565.
 - [14] A. Y. Kim and J. N. Bodurtha, “Dysmorphology,” *Pediatr. Rev.*, vol. 40, no. 12, pp. 609–618, Dec. 2019, doi: 10.1542/pir.2018-0331.
 - [15] V. Giroux and A. K. Rustgi, “Metaplasia: tissue injury adaptation and a precursor to the dysplasia-cancer sequence,” *Nat. Rev. Cancer*, vol. 17, no. 10, pp. 594–604, Oct. 2017, doi: 10.1038/nrc.2017.68.
 - [16] K. Ozono *et al.*, “Pediatric aspects of skeletal dysplasia,” *Pediatr. Endocrinol. Rev.*, vol. 10 Suppl 1, pp. 35–43, Oct. 2012.
 - [17] T. Morgan, “Chapter 4 - Genetic Testing for Rare and Undiagnosed Diseases,” in *Genomic and Precision Medicine (Third Edition)*, Third Edit., S. P. David, Ed. Boston: Academic Press, 2017, pp. 59–73.
 - [18] N. Khoummane and S. Abakka, “OEIS complex,” *Pan Afr. Med. J.*, vol. 16, p. 129, 2013, doi: 10.11604/pamj.2013.16.129.3166.
 - [19] R. Correa, P. Salpea, and C. A. Stratakis, “Carney complex: an update,” *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 173, no. 4, pp. M85–97, Oct. 2015, doi: 10.1530/EJE-15-0209.
 - [20] M. H. Wojcik and P. B. Agrawal, “Deciphering congenital anomalies for the next generation,” *Cold Spring Harb. Mol. Case Stud.*, vol. 6, no. 5, pp. 1–9, 2020, doi: 10.1101/MCS.A005504.
 - [21] M. Hod *et al.*, “Prevalence of minor congenital anomalies in newborns of diabetic mothers,” *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 44, no. 2, pp. 111–116, 1992, doi: [https://doi.org/10.1016/0028-2243\(92\)90055-4](https://doi.org/10.1016/0028-2243(92)90055-4).
 - [22] K. L. Jones, M. C. Jones, and M. Del Campo, *Smith’s Recognizable Patterns of Human Malformation-E-Book*. Elsevier Health Sciences, 2021.
 - [23] H. Dolk, M. Loane, and E. Garne, “The prevalence of congenital anomalies in Europe,” *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2010, doi: 10.1007/978-90-481-9485-8_20.
 - [24] M. E. Toxværd and E. Garne, “Epidemiology of Multiple Congenital Anomalies Before and After Implementation of a Nationwide Prenatal Screening Program in Denmark,” *Front. Pediatr.*, vol. 9, p. 614864, 2021, doi: 10.3389/fped.2021.614864.
 - [25] M.-A. Kim, N. H. Yee, J. S. Choi, J. Y. Choi, and K. Seo, “Prevalence of Birth Defects in Korean Livebirths, 2005–2006,” *jkms*, vol. 27, no. 10, pp. 1233–1240, Oct. 2012, doi: 10.3346/jkms.2012.27.10.1233.

- [26] D. Türkbay, F. E. Canpolat, T. Derme, N. Altuğ, and Y. Yılmaz, "The birth prevalence of selected major congenital anomalies: Six-year's experience in a tertiary care maternity hospital," *Turk Pediatr. Ars.*, vol. 55, no. 4, pp. 393–400, 2020, doi: 10.14744/TurkPediatriArs.2020.36097.
- [27] A. G. Tomatır, H. Demirhan, H. Ç. Sorkun, A. Köksal, F. Özerdem, and N. Çilengir, "Major congenital anomalies: a five-year retrospective regional study in Turkey," *Genet. Mol. Res.*, vol. 8, no. 1, pp. 19–27, 2009, [Online]. Available: <http://acikerisim.pau.edu.tr/xmlui/bitstream/handle/11499/6775/gmr506.pdf?sequence=1&isAllowed=y>.
- [28] A. M. Calado and M. dos Anjos Pires, "An Overview of Teratology," in *Methods in Molecular Biology*, 2018.
- [29] D. J. Clegg, "Teratology," *Annu. Rev. Pharmacol.*, vol. 11, no. 1, pp. 409–424, Apr. 1971, doi: 10.1146/annurev.pa.11.040171.002205.
- [30] S. Običan and A. R. Scialli, "Teratogenic exposures," *Am. J. Med. Genet. Part C Semin. Med. Genet.*, vol. 157, no. 3, pp. 150–169, 2011, doi: 10.1002/ajmg.c.30310.
- [31] C. S. Buhimschi and C. P. Weiner, "Medications in pregnancy and lactation: part 1. Teratology," *Obstet. Gynecol.*, vol. 113, no. 1, pp. 166–188, Jan. 2009, doi: 10.1097/AOG.0b013e31818d6788.
- [32] T. H. Shepard, "Agents that cause birth defects," *Yonsei Med. J.*, vol. 36, no. 5, pp. 393–396, Nov. 1995, doi: 10.3349/ymj.1995.36.5.393.
- [33] H. Kalter, "Teratology in the 20th century: environmental causes of congenital malformations in humans and how they were established," *Neurotoxicol. Teratol.*, vol. 25, no. 2, pp. 131–282, 2003.
- [34] P. A. Fried and C. M. O'Connell, "A comparison of the effects of prenatal exposure to tobacco, alcohol, cannabis and caffeine on birth size and subsequent growth," *Neurotoxicol. Teratol.*, vol. 9, no. 2, pp. 79–85, 1987, doi: 10.1016/0892-0362(87)90082-1.
- [35] R. Thompson, K. DeJong, and J. Lo, "Marijuana Use in Pregnancy: A Review," *Obstet. Gynecol. Surv.*, vol. 74, no. 7, pp. 415–428, Jul. 2019, doi: 10.1097/OGX.0000000000000685.
- [36] M. Seven, A. K. Yiğın, D. Ağırbaşı, M. T. Alay, F. Kırbıyık, and M. Demir, "Radiation Exposure in Pregnancy: Outcomes, Perceptions and Teratological Counseling in Turkish Women," *Ann. Saudi Med. Press.*, 2022.
- [37] C. D. Zorrilla, J. I. Rivera-Viñas, A. De La Vega-Pujols, I. Garcia-Garcia, S. E. Rabionet, and A. M. Mosquera, "The Zika Virus Infection in Pregnancy: Review and Implications for Research and Care of Women and Infants in Affected Areas," *P. R. Health Sci. J.*, vol. 37, no. Spec Issue, pp. S66–S72, Dec. 2018.

- [38] R. L. Brent, D. A. Beckman, and C. P. Landel, "Clinical teratology.," *Curr. Opin. Pediatr.*, vol. 5, no. 2, pp. 201–211, Apr. 1993, doi: 10.1097/00008480-199304000-00012.
- [39] J. B. Bishop, K. L. Witt, and R. A. Sloane, "Genetic toxicities of human teratogens.," *Mutat. Res.*, vol. 396, no. 1–2, pp. 9–43, Dec. 1997, doi: 10.1016/s0027-5107(97)00173-5.
- [40] C. Protano, T. Scalise, G. B. Orsi, and M. Vitali, "A systematic review of benzene exposure during pregnancy and adverse outcomes on intrauterine development and birth: still far from scientific evidence.," *Ann. Ig.*, vol. 24, no. 6, pp. 451–463, 2012.
- [41] J. M. DeSesso, "The arrogance of teratology: A brief chronology of attitudes throughout history," *Birth Defects Res.*, vol. 111, no. 3, pp. 123–141, 2019, doi: 10.1002/bdr2.1422.
- [42] A. E. Raz, "Eugenic utopias/dystopias, reprognetics, and community genetics.," *Sociol. Health Illn.*, vol. 31, no. 4, pp. 602–616, May 2009, doi: 10.1111/j.1467-9566.2009.01160.x.
- [43] G. Q. Daley, R. Lovell-Badge, and J. Steffann, "After the Storm — A Responsible Path for Genome Editing," *N. Engl. J. Med.*, vol. 380, no. 10, pp. 897–899, 2019, doi: 10.1056/nejmp1900504.
- [44] R. Jelinek, "The contribution of new findings and ideas to the old principles of teratology," *Reprod. Toxicol.*, vol. 20, no. 3, pp. 295–300, 2005, doi: 10.1016/j.reprotox.2005.03.011.
- [45] N. B. Ghyselinck and G. Duester, "Retinoic acid signaling pathways.," *Development*, vol. 146, no. 13, Jul. 2019, doi: 10.1242/dev.167502.
- [46] R. D. Semba, "The discovery of the vitamins.," *Int. J. Vitam. Nutr. Res. Int. Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung. J. Int. Vitaminol. Nutr.*, vol. 82, no. 5, pp. 310–315, Oct. 2012, doi: 10.1024/0300-9831/a000124.
- [47] W. S. Blaner, "Vitamin A signaling and homeostasis in obesity, diabetes, and metabolic disorders.," *Pharmacol. Ther.*, vol. 197, pp. 153–178, May 2019, doi: 10.1016/j.pharmthera.2019.01.006.
- [48] L. Altucci, M. D. Leibowitz, K. M. Ogilvie, A. R. de Lera, and H. Gronemeyer, "RAR and RXR modulation in cancer and metabolic disease.," *Nat. Rev. Drug Discov.*, vol. 6, no. 10, pp. 793–810, Oct. 2007, doi: 10.1038/nrd2397.
- [49] J. Chawla and D. Kvarnberg, "Hydrosoluble vitamins.," *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 120, pp. 891–914, 2014, doi: 10.1016/B978-0-7020-4087-0.00059-0.
- [50] G. Wolf, "The discovery of the visual function of vitamin A.," *J. Nutr.*, vol. 131, no. 6, pp. 1647–1650, Jun. 2001, doi: 10.1093/jn/131.6.1647.
- [51] P. Karrer, R. Morf, and K. Schöpp, "Zur Kenntnis des Vitamins-A aus Fischtranen II," *Helv. Chim. Acta*, vol. 14, no. 6, pp. 1431–1436, Dec. 1931, doi: 10.1002/hlca.19310140622.
- [52] I. M. Heilbron, R. A. Morton, and E. T. Webster, "The structure of vitamin A," *Biochem. J.*,

vol. 26, no. 4, pp. 1194–1196, 1932, doi: 10.1042/bj0261194.

- [53] D. M. Benbrook, P. Chambon, C. Rochette-Egly, and M. A. Asson-Batres, “History of retinoic acid receptors.,” *Subcell. Biochem.*, vol. 70, pp. 1–20, 2014, doi: 10.1007/978-94-017-9050-5_1.
- [54] C. Schaefer, R. Meister, and C. Weber-Schoendorfer, “Isotretinoin exposure and pregnancy outcome: An observational study of the Berlin Institute for Clinical Teratology and Drug Risk Assessment in Pregnancy,” *Arch. Gynecol. Obstet.*, 2010, doi: 10.1007/s00404-009-1112-2.
- [55] E. J. Lammer *et al.*, “Retinoic acid embryopathy.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 313, no. 14, pp. 837–841, Oct. 1985, doi: 10.1056/NEJM198510033131401.
- [56] S. Moerike, J. T. Pantzar, and D. de Sa, “Temporal Bone Pathology in Fetuses Exposed to Isotretinoin ,” *Pediatr. Dev. Pathol.*, vol. 5, no. 4, pp. 405–409, 2002, doi: 10.1007/s10024-001-0258-0.
- [57] B. C. Melnik, “New Aspects of Isotretinoin Teratogenicity,” in *Retinoids in Dermatology*, 1st ed., A. Serap Karadag, B. Aksoy, and L. C. Parish, Eds. Boca Raton: Taylor & Francis, 2019, pp. 55–59.
- [58] B. Petrelli, L. Bendelac, G. G. Hicks, and A. Fainsod, “Insights into retinoic acid deficiency and the induction of craniofacial malformations and microcephaly in fetal alcohol spectrum disorder.,” *Genesis*, vol. 57, no. 1, p. e23278, Jan. 2019, doi: 10.1002/dvg.23278.
- [59] A. Hudson, C.-L. Trider, and K. Blake, “CHARGE Syndrome.,” *Pediatrics in review*, vol. 38, no. 1. United States, pp. 56–59, Jan. 2017, doi: 10.1542/pir.2016-0050.
- [60] Y.-R. Wang, N.-X. Xu, J. Wang, and X.-M. Wang, “Kabuki syndrome: review of the clinical features, diagnosis and epigenetic mechanisms.,” *World J. Pediatr.*, vol. 15, no. 6, pp. 528–535, Dec. 2019, doi: 10.1007/s12519-019-00309-4.
- [61] D. de Ângelis Ramos, H. Matushita, D. D. Cardeal, C. N. G. Nascimento, and M. J. Teixeira, “Apert syndrome without craniosynostosis.,” *Child’s Nerv. Syst. ChNS Off. J. Int. Soc. Pediatr. Neurosurg.*, vol. 35, no. 3, pp. 565–567, Mar. 2019, doi: 10.1007/s00381-019-04050-1.
- [62] M. M. J. Cohen *et al.*, “Birth prevalence study of the Apert syndrome.,” *Am. J. Med. Genet.*, vol. 42, no. 5, pp. 655–659, Mar. 1992, doi: 10.1002/ajmg.1320420505.
- [63] A. Kalaycı Yiğın, T. Alay, and M. Seven, “Nadir ve Atipik Bulgularla Seyreden Bir Smith-Magenis Sendromu Vakası,” *Phoneix Med. J.*, vol. 2, no. 1, pp. 46–49, 2020, doi: <https://doi.org/10.38175/phnx.686763>.
- [64] F. Pasutto, F. Flinter, A. Rauch, and A. Reis, “Novel STRA6 null mutations in the original family described with Matthew-Wood syndrome.,” *American journal of medical genetics. Part A*, vol. 176, no. 1. United States, pp. 134–138, Jan. 2018, doi: 10.1002/ajmg.a.38529.

- [65] A. Kalayci Yigin, M. B. Duz, and M. Seven, "Rare Findings in Cleidocranial Dysplasia Caused by RUNX Mutation.," *Glob. Med. Genet.*, vol. 9, no. 1, pp. 23–28, Mar. 2022, doi: 10.1055/s-0041-1736482.
- [66] R. Sawh-Martinez and D. M. Steinbacher, "Syndromic Craniosynostosis.," *Clin. Plast. Surg.*, vol. 46, no. 2, pp. 141–155, Apr. 2019, doi: 10.1016/j.cps.2018.11.009.
- [67] R. L. Glaser *et al.*, "Paternal origin of FGFR2 mutations in sporadic cases of Crouzon syndrome and Pfeiffer syndrome.," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 66, no. 3, pp. 768–777, Mar. 2000, doi: 10.1086/302831.
- [68] S. C. Azoury, S. Reddy, V. Shukla, and C.-X. Deng, "Fibroblast Growth Factor Receptor 2 (FGFR2) Mutation Related Syndromic Craniosynostosis.," *Int. J. Biol. Sci.*, vol. 13, no. 12, pp. 1479–1488, 2017, doi: 10.7150/ijbs.22373.
- [69] A. Vogels and J.-P. Fryns, "Pfeiffer syndrome," *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 1, no. 1, p. 19, 2006, doi: 10.1186/1750-1172-1-19.
- [70] J. M. Ko, C.-K. Cheon, G.-H. Kim, and H.-W. Yoo, "A case of Antley-Bixler syndrome caused by compound heterozygous mutations of the cytochrome P450 oxidoreductase gene.," *Eur. J. Pediatr.*, vol. 168, no. 7, pp. 877–880, Jul. 2009, doi: 10.1007/s00431-008-0849-0.
- [71] S. Varadarajan *et al.*, "Genetic Mutations Associated with Pierre Robin Syndrome/Sequence: A Systematic Review.," *Mol. Syndromol.*, vol. 12, no. 2, pp. 69–86, Apr. 2021, doi: 10.1159/000513217.
- [72] A. Printzlau and M. Andersen, "Pierre Robin sequence in Denmark: a retrospective population-based epidemiological study.," *Cleft palate-craniofacial J. Off. Publ. Am. Cleft Palate-Craniofacial Assoc.*, vol. 41, no. 1, pp. 47–52, Jan. 2004, doi: 10.1597/02-055.
- [73] N. H. Robin *et al.*, "Stickler Syndrome," *GeneReviews® [Internet]*, 2000. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1302/> (accessed May 06, 2021).
- [74] D. M. McDonald-McGinn *et al.*, "22q11.2 deletion syndrome.," *Nat. Rev. Dis. Prim.*, vol. 1, p. 15071, Nov. 2015, doi: 10.1038/nrdp.2015.71.
- [75] S. S. Ertekin and M. S. Gurel, "Mechanism of Action of Topical Retinoids," in *Retinoids in Dermatology*, 1st ed., A. serap Karadağ, B. Aksoy, and L. C. Parish, Eds. Boca Raton: CRC press, 2019, pp. 7–12.
- [76] L. Beckenbach, J. M. Baron, H. F. Merk, H. Löffler, and P. M. Amann, "Retinoid treatment of skin diseases," *Eur. J. Dermatology*, vol. 25, no. 5, pp. 384–391, 2015, doi: 10.1684/ejd.2015.2544.
- [77] H. Baldwin *et al.*, "50 Years of Topical Retinoids for Acne : Evolution of Treatment," *Am. J. Clin. Dermatol.*, vol. 22, no. 3, pp. 315–327, 2021, doi: 10.1007/s40257-021-00594-8.

- [78] H. C. Williams, R. P. Dellavalle, and S. Garner, "Acne vulgaris," *Lancet*, vol. 379, no. 9813, pp. 361–372, 2012, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60321-8.
- [79] E. Bagatin and C. S. Costa, "The use of isotretinoin for acne - an update on optimal dosing, surveillance, and adverse effects.," *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, vol. 13, no. 8, pp. 885–897, Aug. 2020, doi: 10.1080/17512433.2020.1796637.
- [80] A. Layton, "The use of isotretinoin in acne," *Dermatoendocrinol.*, vol. 1, no. 3, pp. 162–169, May 2009, doi: 10.4161/derm.1.3.9364.
- [81] A. L. Zaenglein *et al.*, "Guidelines of care for the management of acne vulgaris," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 74, no. 5, pp. 945–973.e33, 2016, doi: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.
- [82] S. M. Lee *et al.*, "A case of suspected isotretinoin-induced malformation in a baby of a mother who became pregnant one month after discontinuation of the drug," *Yonsei Med. J.*, vol. 50, no. 3, pp. 445–447, 2009, doi: 10.3349/ymj.2009.50.3.445.
- [83] H. Fallah and M. Rademaker, "Isotretinoin in the management of acne vulgaris: practical prescribing," *Int. J. Dermatol.*, vol. 60, no. 4, pp. 451–460, 2021, doi: 10.1111/ijd.15089.
- [84] G. F. Webster, J. J. Leyden, and J. A. Gross, "Comparative pharmacokinetic profiles of a novel isotretinoin formulation (isotretinoin-Lidose) and the innovator isotretinoin formulation: A randomized, 4-treatment, crossover study," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 69, no. 5, pp. 762–767, 2013, doi: 10.1016/j.jaad.2013.05.036.
- [85] F. Stevison *et al.*, "Does In Vitro Cytochrome P450 Downregulation Translate to In Vivo Drug-Drug Interactions? Preclinical and Clinical Studies With 13-cis-Retinoic Acid," *Clin. Transl. Sci.*, vol. 12, no. 4, pp. 350–360, 2019, doi: 10.1111/cts.12616.
- [86] D. Altıntaş Aykan and Y. Ergün, "Isotretinoin: Still the cause of anxiety for teratogenicity," *Dermatol. Ther.*, vol. 33, no. 1, 2020, doi: 10.1111/dth.13192.
- [87] P. Sonawane *et al.*, "Metabolic characteristics of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) and anti-tumour activity of the 13-cis-retinoic acid metabolite 4-oxo-13-cis-retinoic acid in neuroblastoma," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 171, no. 23, pp. 5330–5344, 2014, doi: 10.1111/bph.12846.
- [88] I. Nulman *et al.*, "Steady-state pharmacokinetics of isotretinoin and its 4-oxo metabolite: implications for fetal safety.," *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 38, no. 10, pp. 926–930, Oct. 1998, doi: 10.1002/j.1552-4604.1998.tb04388.x.
- [89] H. Jajoria and V. Mysore, "Washout Period for Pregnancy Post Isotretinoin Therapy.," *Indian Dermatol. Online J.*, vol. 11, no. 2, pp. 239–242, 2020, doi: 10.4103/idoj.IDOJ_101_19.
- [90] S. H. Heo, J. Kwak, and K. L. Jang, "All-trans retinoic acid induces p53-dependent apoptosis in human hepatocytes by activating p14 expression via promoter hypomethylation," *Cancer Lett.*, vol. 362, no. 1, pp. 139–148, 2015, doi: 10.1016/j.canlet.2015.03.036.

- [91] B. C. Melnik, "p53: Key conductor of all anti-acne therapies," *J. Transl. Med.*, vol. 15, no. 1, pp. 1–12, 2017, doi: 10.1186/s12967-017-1297-2.
- [92] B. C. Melnik, "Apoptosis may explain the pharmacological mode of action and adverse effects of isotretinoin, including teratogenicity," *Acta Derm. Venereol.*, vol. 97, no. 2, pp. 173–181, 2017, doi: 10.2340/00015555-2535.
- [93] P. Brzezinski, K. Borowska, A. Chiriac, and J. Smigielski, "Adverse effects of isotretinoin: A large, retrospective review," *Dermatol. Ther.*, vol. 30, no. 4, pp. 2–7, 2017, doi: 10.1111/dth.12483.
- [94] I. A. Vallerand *et al.*, "Efficacy and adverse events of oral isotretinoin for acne: a systematic review.," *Br. J. Dermatol.*, vol. 178, no. 1, pp. 76–85, Jan. 2018, doi: 10.1111/bjd.15668.
- [95] M. Jones, A. W. Armstrong, H. Baldwin, L. Stein Gold, and L. H. Kircik, "ARTICLE: Advances in Oral Isotretinoin Therapy.," *J. Drugs Dermatol.*, vol. 20, no. 5, pp. s5–s11, May 2021, doi: 10.36849/JDD.s072A.
- [96] D. Mondal, S. R. Shenoy, and S. Mishra, "Retinoic Acid Embryopathy.," *International journal of applied & basic medical research*, vol. 7, no. 4, pp. 264–265, 2017, doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR_469_16.
- [97] N. E. G. Ortiz, R. I. Nijhawan, and J. M. Weinberg, "Acitretin.," *Dermatol. Ther.*, vol. 26, no. 5, pp. 390–399, 2013, doi: 10.1111/dth.12086.
- [98] R. Sarkar, S. Chugh, and V. K. Garg, "Acitretin in dermatology.," *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, vol. 79, no. 6, pp. 759–771, 2013, doi: 10.4103/0378-6323.120721.
- [99] F. Raguideau, M. Mezzarobba, M. Zureik, A. Weill, P. Ricordeau, and F. Alla, "Compliance with pregnancy prevention plan recommendations in 8672 French women of childbearing potential exposed to acitretin.," *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, vol. 24, no. 5, pp. 526–533, May 2015, doi: 10.1002/pds.3763.
- [100] L. Kaitlyn and V. Ronald, "Mechanism of Action of Acitretin," in *Retinoids in Dermatology*, 1st ed., A. S. Karadağ, B. Aksoy, and L. C. Parish, Eds. CRC press, 2020, pp. 27–32.
- [101] E. W. Warren and U. Khanderia, "Use of retinoids in the treatment of psoriasis.," *Clin. Pharm.*, vol. 8, no. 5, pp. 344–351, May 1989.
- [102] U. W. Wiegand and R. C. Chou, "Pharmacokinetics of acitretin and etretinate.," *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 39, no. 2 Pt 3, pp. S25–33, Aug. 1998, doi: 10.1016/s0190-9622(98)70441-4.
- [103] M. Kang, B. G. Ragan, and J. H. Park, "Issues in outcomes research: An overview of randomization techniques for clinical trials," *J. Athl. Train.*, vol. 43, no. 2, pp. 215–221, 2008, doi: 10.4085/1062-6050-43.2.215.
- [104] K. Suresh, "An overview of randomization techniques: An unbiased assessment of outcome in

- clinical research,” *J. Hum. Reprod. Sci.*, vol. 4, no. 1, pp. 8–11, 2011, doi: 10.4103/0974-1208.82352.
- [105] I. M. Zomerdijk *et al.*, “Isotretinoin exposure during pregnancy: A population-based study in the Netherlands,” *BMJ Open*, 2014, doi: 10.1136/bmjopen-2014-005602.
- [106] W. S. Dai, J. M. LaBraico, and R. S. Stern, “Epidemiology of isotretinoin exposure during pregnancy,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 26, no. 4, pp. 599–606, Apr. 1992, doi: 10.1016/0190-9622(92)70088-w.
- [107] A. A. Mitchell, C. M. Van Bennekom, and C. Louik, “A pregnancy-prevention program in women of childbearing age receiving isotretinoin,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 333, no. 2, pp. 101–106, Jul. 1995, doi: 10.1056/NEJM199507133330206.
- [108] T. C. Cheetham, R. A. Wagner, G. Chiu, J. M. Day, M. A. Yoshinaga, and L. Wong, “A risk management program aimed at preventing fetal exposure to isotretinoin: retrospective cohort study,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 55, no. 3, pp. 442–448, Sep. 2006, doi: 10.1016/j.jaad.2006.05.018.
- [109] J. Shin *et al.*, “The impact of the iPLEDGE program on isotretinoin fetal exposure in an integrated health care system,” *J. Am. Acad. Dermatol.*, vol. 65, no. 6, pp. 1117–1125, 2011, doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.017.
- [110] A. Bérard, L. Azoulay, G. Koren, L. Blais, S. Perreault, and D. Oraichi, “Isotretinoin, pregnancies, abortions and birth defects: A population-based perspective,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2007, doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02837.x.
- [111] F. Garcia-Bournissen *et al.*, “Fetal exposure to isotretinoin-An international problem,” *Reprod. Toxicol.*, 2008, doi: 10.1016/j.reprotox.2007.10.005.
- [112] D. Henry *et al.*, “Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy,” *CMAJ*, 2016, doi: 10.1503/cmaj.151243.
- [113] S. Ozyurt and A. F. Kaptanoglu, “Systemic Isotretinoin Treatment and Pregnancy: A Longitudinal Cohort Study from Turkey,” *Eurasian J. Med.*, vol. 47, no. 3, pp. 179–183, Oct. 2015, doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.0005.
- [114] N. R. Kim *et al.*, “Isotretinoin exposure in pregnant women in Korea,” *Obstet. Gynecol. Sci.*, vol. 61, no. 6, pp. 649–654, Nov. 2018, doi: 10.5468/ogs.2018.61.6.649.
- [115] S. Coberly, E. Lammer, and M. Alashari, “Retinoic Acid Embryopathy: Case Report and Review of Literature,” *Pediatr. Pathol. Lab. Med.*, vol. 16, no. 5, pp. 823–836, Jan. 1996, doi: 10.1080/15513819609169308.
- [116] A. Ornoy, “Craniofacial malformations and their association with brain development: the importance of a multidisciplinary approach for treatment,” *Odontology*, vol. 108, no. 1, pp. 1–15, Jan. 2020, doi: 10.1007/s10266-019-00433-7.

- [117] D. V. Luquetti, C. L. Heike, A. V. Hing, M. L. Cunningham, and T. C. Cox, "Microtia: epidemiology and genetics.," *Am. J. Med. Genet. A*, vol. 158A, no. 1, pp. 124–139, Jan. 2012, doi: 10.1002/ajmg.a.34352.
- [118] D. P. F. van Nunen, M. N. Kolodzynski, M.-J. H. van den Boogaard, M. Kon, and C. C. Breugem, "Microtia in the Netherlands: clinical characteristics and associated anomalies.," *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 78, no. 6, pp. 954–959, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.ijporl.2014.03.024.
- [119] J. A. Owusu, C. M. Stewart, and K. Boahene, "Facial Nerve Paralysis.," *Med. Clin. North Am.*, vol. 102, no. 6, pp. 1135–1143, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.mcna.2018.06.011.
- [120] J. K. Terzis and K. Anesti, "Developmental facial paralysis: a review.," *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.*, vol. 64, no. 10, pp. 1318–1333, Oct. 2011, doi: 10.1016/j.bjps.2011.04.015.
- [121] C. Thomas and S. Dawood, "Cranial nerve VI palsy (Abducens nerve).," *Dis. Mon.*, vol. 67, no. 5, p. 101133, May 2021, doi: 10.1016/j.disamonth.2021.101133.
- [122] M. Alemdar, P. Iseri, H. M. Selekler, A. S. Serbest, and S. S. Komsuoglu, "Isolated abducens nerve palsy associated with retinoic acid therapy: a case report.," *Strabismus*, vol. 13, no. 3, pp. 129–132, Sep. 2005, doi: 10.1080/09273970500265447.
- [123] N. Matt, N. B. Ghyselinck, I. Pellerin, and V. Dupé, "Impairing retinoic acid signalling in the neural crest cells is sufficient to alter entire eye morphogenesis.," *Dev. Biol.*, vol. 320, no. 1, pp. 140–148, Aug. 2008, doi: 10.1016/j.ydbio.2008.04.039.
- [124] B. L. Bohnsack *et al.*, "Development of extraocular muscles requires early signals from periocular neural crest and the developing eye.," *Arch. Ophthalmol. (Chicago, Ill. 1960)*, vol. 129, no. 8, pp. 1030–1041, Aug. 2011, doi: 10.1001/archophthalmol.2011.75.
- [125] Q. Li, C. Sun, J. Guo, W. Zhai, and L. Zhang, "Terminal 10q26.12 deletion is associated with neonatal asymmetric crying facies syndrome: a case report and literature review.," *Mol. Cytogenet.*, vol. 14, no. 1, p. 36, Jul. 2021, doi: 10.1186/s13039-021-00554-1.
- [126] J. Finsterer, "Ptosis: causes, presentation, and management.," *Aesthetic Plast. Surg.*, vol. 27, no. 3, pp. 193–204, 2003, doi: 10.1007/s00266-003-0127-5.
- [127] P. Wu, J. Ma, T. Zhang, and D. Ma, "Advances in the genetics of congenital ptosis.," *Ophthalmic Res.*, Dec. 2021, doi: 10.1159/000521575.
- [128] "Abstracts from the 53rd European Society of Human Genetics (ESHG) Conference: Interactive e-Posters," in *European Journal of Human Genetics*, 2020, vol. 28, no. 1, pp. 141–797, doi: 10.1038/s41431-020-00739-z.
- [129] D. Sarici, M. A. Akin, S. Kurtoglu, K. Uzum, and A. Kiraz, "Asymmetric crying face in a newborn with isotretinoin embryopathy.," *Pediatr. Dermatol.*, vol. 30, no. 6, pp. e289-90, 2013, doi: 10.1111/j.1525-1470.2012.01743.x.

- [130] R. Padmanabhan and I. Ahmed, "Retinoic acid-induced asymmetric craniofacial growth and cleft palate in the TO mouse fetus," *Reprod. Toxicol.*, vol. 11, no. 6, pp. 843–860, 1997, doi: 10.1016/s0890-6238(97)00068-3.
- [131] W. Wang, Y. Jian, B. Cai, M. Wang, M. Chen, and H. Huang, "All-Trans Retinoic Acid-Induced Craniofacial Malformation Model: A Prenatal and Postnatal Morphological Analysis," *Cleft palate-craniofacial J. Off. Publ. Am. Cleft Palate-Craniofacial Assoc.*, vol. 54, no. 4, pp. 391–399, Jul. 2017, doi: 10.1597/15-271.
- [132] T. E. Kwasigroch and M. Bullen, "Effects of isotretinoin (13-cis-retinoic acid) on the development of mouse limbs in vivo and in vitro," *Teratology*, vol. 44, no. 6, pp. 605–616, Dec. 1991, doi: 10.1002/tera.1420440603.
- [133] K. K. Sulik and D. B. Dehart, "Retinoic-acid-induced limb malformations resulting from apical ectodermal ridge cell death," *Teratology*, vol. 37, no. 6, pp. 527–537, Jun. 1988, doi: 10.1002/tera.1420370602.
- [134] D. Henry *et al.*, "Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy," *CMAJ*, 2016, doi: 10.1503/cmaj.151243.
- [135] M. Nagashima, H. Sakurai, K. Mawatari, Y. Koriyama, T. Matsukawa, and S. Kato, "Involvement of retinoic acid signaling in goldfish optic nerve regeneration," *Neurochem. Int.*, vol. 54, no. 3–4, pp. 229–236, 2009, doi: 10.1016/j.neuint.2008.11.007.
- [136] B. C. Das *et al.*, "Retinoic acid signaling pathways in development and diseases," *Bioorg. Med. Chem.*, vol. 22, no. 2, pp. 673–683, Jan. 2014, doi: 10.1016/j.bmc.2013.11.025.
- [137] R. Sun, M. Liu, L. Lu, Y. Zheng, and P. Zhang, "Congenital Heart Disease: Causes, Diagnosis, Symptoms, and Treatments," *Cell Biochem. Biophys.*, vol. 72, no. 3, pp. 857–860, Jul. 2015, doi: 10.1007/s12013-015-0551-6.
- [138] B. J. M. Mulder, "The changing epidemiology of congenital heart disease," *Nat. Publ. Gr.*, vol. 8, no. 1, pp. 50–60, 2010, doi: 10.1038/nrcardio.2010.166.
- [139] T. M. Doherty, A. Hu, and I. Salik, "Physiology, Neonatal," Treasure Island (FL), 2022.
- [140] S. Rotmensch and A. Monteagudo, "Agenesis of the Corpus Callosum," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 223, no. 6, pp. B17–B22, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.ajog.2020.08.179.
- [141] J. Hofman, M. Hutny, K. Sztuba, and J. Paprocka, "Corpus Callosum Agenesis: An Insight into the Etiology and Spectrum of Symptoms," *Brain Sci.*, vol. 10, no. 9, p. 625, Sep. 2020, doi: 10.3390/brainsci10090625.
- [142] K. T. Kahle, A. V Kulkarni, D. D. J. Limbrick, and B. C. Warf, "Hydrocephalus in children," *Lancet (London, England)*, vol. 387, no. 10020, pp. 788–799, Feb. 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(15)60694-8.

- [143] V. Murugapoopathy and I. R. Gupta, "A Primer on Congenital Anomalies of the Kidneys and Urinary Tracts (CAKUT).," *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 15, no. 5, pp. 723–731, May 2020, doi: 10.2215/CJN.12581019.
- [144] J. K. Gurney *et al.*, "Risk factors for cryptorchidism.," *Nat. Rev. Urol.*, vol. 14, no. 9, pp. 534–548, Sep. 2017, doi: 10.1038/nrurol.2017.90.
- [145] D. Henry *et al.*, "Occurrence of pregnancy and pregnancy outcomes during isotretinoin therapy," vol. 188, no. 10, pp. 723–730, 2016, doi: 10.1503/cmaj.151243/-/DC1.
- [146] Y. H. Kim *et al.*, "Isotretinoin exposure in pregnant women in Korea," *Obstet. Gynecol. Sci.*, vol. 61, no. 6, p. 649, 2018, doi: 10.5468/ogs.2018.61.6.649.
- [147] M. R. Bono, G. Tejon, F. Flores-Santibañez, D. Fernandez, M. Roseblatt, and D. Sauma, "Retinoic Acid as a Modulator of T Cell Immunity.," *Nutrients*, vol. 8, no. 6, Jun. 2016, doi: 10.3390/nu8060349.
- [148] E. J. Choi *et al.*, "The rates of major malformations after gestational exposure to isotretinoin: a systematic review and meta-analysis," *Obstet. Gynecol. Sci.*, vol. 64, no. 4, pp. 364–373, Jul. 2021, doi: 10.5468/ogs.20373.

8. EK-1

Ek tablo 1. Gebelik döneminde izotretinoin kullanan vakalara ait veriler

	No. ¹	Yaş	Akraba Evliliği Var Yok	Eğitim İlkokul Ortaokul Lise Yüksek	Kontra-sepsiyon ² Evet Hayır	Gebenin Alışkanlığı Kr.Hastalık Enfeksiyon Aşı vb.	Folik Asit Kull. Evet Hayır	USG tarihi ve gebelik yaşı	USG'e göre SAT Başlangıç Tarihi (dSAT)	İlaç başlama ve bitiş tarihi	İlacın dozu mg/gün	İlacın kesildiği gebelik haftası	Sonuçlar SD, prematüre, MKA, TKA, abortus, terminasyon	Etkilenen sistemler ve/veya anomali tipleri
1	G-2	21	Yok	Ortaokul	Evet	Grip	Evet	28.01.2012 6w5d	11.12. 2011	03.01.2012 16.01.2012	40	5w2d	Düşük	-
2	G-3 (V-1)	21	Yok	Ortaokul	Evet	Sigara	Evet	25.05.2012 3w6d	29.04.2012	10.01.2012 24.05.2012	50	3w5d	Canlı Doğum	Mikroti, fasiyal paralizi, abduzens felci, SSS defekti
3	G-4	26	Yok	İlkokul	Hayır	Yok	Hayır	09.07.2012 8w	16.05.2012	31.05.2012 12.06.2012	30	4w	Kürtaj	-
4	G-6 (V-2)	33	Yok	Üniversite	Evet	Sigara	Hayır	24.09.2012 5w4d	17.08.2012	19.08.2012 23.08.2012	20	1w	Canlı Doğum	Labial füzyon
5	G-7 (V-3)	27	Yok	Üniversite	Evet	X-Ray, Sigara,Alkol	Evet	16.10.2012 5w4d	06.07.2012	01.02.2012 20.7.2012	40	2w3d	Canlı Doğum	Hipospadias VSD
6	G-8	22	Yok	Üniversite	Hayır	Üsye	Hayır	30.11.2012 6w5d	14.10.2012	17.02.2012 25.11.2012	60	6w1d	Kürtaj	-
7	G-9	23	Yok	İlkokul	Evet	Sigara	Hayır	08.01.2013 7w1d	15.11.2012	01.07.2012 09.12.2012	40	3w4d	Kürtaj	-
8	G-12	33	Yok	Üniversite	Evet	Sigara,Alkol	Evet	26.03.2013 5w2d	18.02.2013	25.02.2013 25.03.2013	20	5w1d	Kürtaj	-
9	G-13	33	Yok	Lise	Evet	Yok	Hayır	05.12.2013 9w	02.10.2013	25.10.2013 02.11.2013	20	4w2d	Canlı Doğum	-
10	G-15	29	Var	İlkokul	Evet	Kronik Candida Enf.	Evet	31.01.2014 7w2d	12.12.2013	10.01.2014 13.01.2014	20	4w5d	Canlı Doğum	-
11	G-16	29	Yok	Ortaokul	Evet	Yok	Hayır	13.03.2014 6w5d	26.01.2014	01.01.2014 06.03.2014	40	5w5d	Canlı Doğum	-
12	G-18	32	Yok	Üniversite	Evet	Yok	Hayır	27.03.2014 10w	17.1.2014	02.3.2014 25.3.2014	90	9w5d	Canlı Doğum	-
13	G-19	30	Var	Lise	Evet	Sigara	Evet	13.04.2014 5w4d	05.03.2014	01.12.2013 05.04.2014	20	4w4d	Kürtaj	-

14	G-20	28	Yok	İlkokul	Evet	Yok	Evet	19.04.2014 6w4d	04.03.2014	25.12.2013 01.04.2014	30	4w	Canlı Doğum	-
15	G-21	24	Yok	Ortaokul	Evet	Gastrit	Hayır	09.06.2014 5w	04.05.2014	01.03.2014 12.05.2014	30	1w3d	Canlı Doğum	-
16	G-23	27	Yok	İlkokul	Evet	Sigara, X-Ray	Hayır	09.07.2014 6w1d	27.5.2014	01.06.2014 15.6.2014	20	2w3d	Canlı Doğum	-
17	G-24 (V-4)	20	Var	Lise	Evet	Sigara	Hayır	08.07.2014 5w1d	03.06.2014	30.6.2014 03.07.2014	20	4w2d	Canlı Doğum	VSD
18	G-25	35	Yok	Lise	Evet	Sigara	Evet	20.07.2014 6w1d	08.06.2014	20.10.2013 20.07.2014	20	6w	Kürtaj	-
19	G-26	26	Yok	Lise	Hayır	Yok	Hayır	03.06.2014 6w2d	20.04.2014	20.03.2014 24.04.2014	20	5d	Canlı Doğum	
20	G-29	29	Yok	Üniversite	Evet	Yok	Hayır	08.09.2014 4w6d	07.08.2014	15.01.2014 15.08.2014	20	1w2d	Kürtaj	-
21	G-32	21	Yok	İlkokul	Evet	Yok	Evet	25.11.2014 8w4d	25.09.2014	01.12.2013 04.11.2014	20	5w6d	Kürtaj	-
22	G-36	19	Yok	Ortaokul	Evet	Sigara	Hayır	19.12.2014 6w1d	08.11.2014	13.11.2014 23.11.2014	30	2w2d	Canlı Doğum	-
23	G-37	26	Yok	Üniversite	Hayır	Yok	Evet	10.01.2015 6w1d	29.11.2014	09.09.2014 09.01.2015	20	6w	Kürtaj	-
24	G-39	24	Yok	Lise	Evet	Sigara	Evet	24.01.2015 5w3d	18.12.2014	02.12.2014 20.01.2015	20	7w5d	Kürtaj	-
25	G-41	24	Yok	Ortaokul	Hayır	Sigara,Alkol	Hayır	02.02.2015 7w2d	14.12.2014	10.01.2015 23.01.2015	20	5w6d	Kürtaj	-
26	G-45	27	Yok	İlkokul	Evet	Yok	Evet	25.02.2015 6w6d	08.1.2015	01.06.2014 02.12.2015	20	5w	Kürtaj	-
27	G-46	27	Yok	Lise	Evet	Yok	Hayır	10.04.2015 6w6d	21.02.2015	01.09.2014 28.02.2015	40	1w1d	Canlı Doğum	
28	G-47	33	Yok	Üniversite	Evet	Sigara Alkol	Evet	27.04.2015 7w4d	03.03.2015	23.03.2015 30.03.2015	40	4w2d	Kürtaj	-
29	G-50	26	Yok	Ortaokul	Hayır	Yok	Hayır	26.06.2015 8w5d	28.04.2015	01.05.2015 16.05.2015	40	3w1d	Kürtaj	-
30	G-53 (V-5)	29	Yok	Üniversite	Evet	Sigara	Hayır	25.07.2015 7w2d	04.06.2015	22.06.2015 05.07.2015	30	4w2d	Canlı Doğum	Nefromegali, hipospadias
31	G-54	28	Yok	Lise	Evet	Yok	Hayır	07.10.2015 6w	26.08.2015	24.06.2015 01.10.2015	40	5w3d	Düşük	-
32	G-55	28	Yok	Üniversite	Evet	Yok	Hayır	02.10.2015 6w2d	19.08.2015	28.08.2015 30.09.2015	20	6w	Düşük	-
33	G-57	23	Yok	İlkokul	Hayır	Sigara	Evet	08.10.2015 5w	03.09.2015	26.09.2015	30	3w2d	Canlı Doğum	-
34	G-61	27	Yok	Lise	Hayır	Yok	Hayır	09.12.2015 6w2d	26.10.2015	16.11.2015 22.11.2015	40	3w6d	Canlı Doğum	-

35	G-64	27	Yok	Üniversite	Evet	Yok	Hayır	02.01.2016 6w	21.11.2015	15.10.2015 15.12.2015	40	3w3d	Canlı Doğum	-
36	G-65	27	Yok	Üniversite	Evet	Yok	Hayır	18.01.2016 6w4d	03.12.2015	09.12.2015 06.01.2016	20	4w6d	Canlı Doğum	-
37	G-71	33	Yok	İlkokul	Evet	Sigara, Alkol	Hayır	10.03.2016 5w1d	02.02.2016	10.02.2016 06.03.2016	40	4w4d	Düşük	-
38	G-74	32	Yok	Ortaokul	Evet	Yok	Hayır	10.03.2016 6w3d	24.01.2016	20.01.2016 08.02.2016	30	2w2d	Canlı Doğum	-
39	G-75	20	Yok	Lise	Evet	Yok	Evet	25.03.2016 6w2d	10.02.2016	25.01.2016 25.02.2016	30	2w1d	Canlı Doğum	-
40	G-77	28	Yok	İlkokul	Evet	Yok	Evet	09.04.2016 9w6d	30.01.2016	18.01.2016 02.02.2016	20	3d	Canlı Doğum	-
41	G-79	26	Yok	Lise	Hayır	Yok	Hayır	13.05.2016 5w	08.04.2016	28.04.2016 09.05.2016	30	4w3d	Canlı Doğum	-
42	G-81	33	Yok	Ortaokul	Evet	Yok	Hayır	09.06.2016 5w5d	30.04.2016	20.04.2016 20.05.2016	30	3w1d	Canlı Doğum	-
43	G-82 (V-8)	33	Yok	Üniversite	Evet	Hayır	Hayır	14.06.2016 10w5d	31.03.2016	04.04.2016 25.04.2016	40	3w5d	Canlı Doğum	Strabismus
44	G-83 (V-9)	26	Yok	Lise	Evet	Sigara	Hayır	29.09.2016 9w1d	27.07.2016	07.08.2016 01.09.2016	30	5w1d	Canlı Doğum	BAT, mikroti, fasiyal paralizi, timik hipoplazi, diş kaybı, mikrognati
45	G-84	24	Yok	Üniversite	Evet	Sigara	Evet	30.09.2016 5w2d	24.08.2016	18.08.2016 16.09.2016	40	3w2d	Düşük	-
46	G-88	23	Yok	Lise	Evet	X-ray	Hayır	08.12.2016 5w	03.11.2016	05.10.2016 08.12.2016	30	5w	Kürtaj	-
47	G-92	30	Yok	Üniversite	Hayır	Sigara	Evet	18.04.2017 4w6d	15.03.2017	01.12.2016 14.04.2017	20	4w2d	Kürtaj	-
48	G-97	24	Var	Üniversite	Evet	Yok	Hayır	13.06.2017 10w2d	02.04.2017	01.11.2016 05.05.2017	20	4w5d	Düşük	-
49	G-100	29	Var	Üniversite	Evet	Sigara	Hayır	31.07.2017 11w4d	11.05.2017	?01.2017 12.07.2017(?)	40	8w5d	Düşük	-
50	G-101	26	Yok	Lise	Evet	Hepatit C Taşıyıcısı	Evet	24.08.2017 9w6d	14.06.2017	10.07.2017 20.07.2017	10	5w1d	Canlı Doğum	-
51	G-104	31	Yok	Üniversite	Evet	Yok	Hayır	07.09.2017 14w6d	26.05.2017	14.06.2017 01.07.2017	10	5w	Canlı Doğum	-
52	G-106 (V-10)	26	Yok	Lise	Evet	Yok	Hayır	02.07.2017 5w1d	26.05.2017	14.06.2017 01.07.2017	20	5w	Canlı Doğum	BAT, VSD, mikroti, fasiyal paralizi, timik hipoplazi, yarı damak, mikrognati, ACC
53	G-107	24	Yok	Lise	Evet	Yok	Hayır	11.01.2018 10w2d	29.10.2017	01.10.2017 01.11.2017	10	3d	Canlı Doğum	-

54	G-108	37	Yok	İlkokul	Hayır	Sigara	Hayır	14.02.2018 12w4d	18.11.2017	17.03.2017 17.12.2017	20	4w1d	Düşük	-
55	G-109	22	Yok	Üniveriste	Evet	Yok	Evet	05.02.2018 6w2d	23.12.2017	01.10.2017 28.01.2018	20	5w1d	Kürtaj	-
56	G-110	19	Yok	Üniversite	Hayır	Yok	Hayır	28.01.2018 6w3d	14.12.2017	15.12.2017 15.01.2018	30	4w1d	Canlı Doğum	-
57	G-111 (V-11)	24	Yok	Lise	Hayır	Yok	Hayır	15.10.2018 6w	01.09.2018	05.05.2015 15.10.2018	40	6w	Canlı Doğum	Asimetrik ağlayan yüz, ayakta sandal gap, mikrognati, retrognati, testiste hidrosel, ptozis, PFO, mikroti
58	G-112	31	Yok	Ortaokul	Evet	Anksiyete? Gastrit	Evet	10.01.2019 6w1d	28.11.2018	25.10.2018 26.12.2018	40	4w1d	Kürtaj	-
59	G-113	36	Yok	Lise	Hayır	Yok	Evet	23.10.2018 6w4d	08.09.2018	07.06.2018 02.10.2018	40	3w4d	Canlı Doğum	-
60	G-115	36	Var	Lise	Hayır	Pilonidal Sintüs ?	Hayır	07.02.2019 6w3d	24.12.2018	18.01.2019 05.02.2019	20	3w2d	Kürtaj	-
61	G-116	27	Yok	Lise	Evet	ÜSYE	Evet	11.02.2019 15w6d	22.10.2018	29.10.2018 24.01.2019	20	13w2d	Kürtaj	-
62	G-117	27	Yok	Üniversite	Hayır	Sigara	Hayır	28.02.2019 5w6d	18.01.2019	28.01.2019 05.02.2019	20	2w4d	Düşük	-
63	G-121	34	Var	İlkokul	Hayır	Kronik Gastrit	Hayır	15.03.2019 7w2d	23.01.2019	06.02.2019 06.03.2019	20	6w	Canlı Doğum	-
64	G-123	27	Yok	Üniversite	Hayır	POF?	Evet	22.05.2019 7w1d	02.04.2019	15.01.2019 15.03.2019	30	6w	Canlı Doğum	-
65	G-124 (V-12)	30	Var	İlkokul	Hayır	Yok	Hayır	10.06.2019 10w6d	26.03.2019	11.03.2019 01.04.2019	10	1w	Canlı Doğum	SSS ve KVS anomalileri, görme, işitme problemleri, yarık damak, timik defektler
66	G-125	24	Yok	Lise	Hayır	Yok	Hayır	22.07.2019 12w6d	23.04.2019	18.02.2017 15.07.2019	20	11w6d	Canlı Doğum	-
67	G-131	32	Yok	Lise	Evet	Yok	Evet	26.08.2019 6w1d	14.07.2019	07.08.2019 18.08.2019	40	5w	Kürtaj	-
68	G-135 (V-14)	38	Var	İlkokul	Hayır	Hayır	Evet	06.11.2020 8w1d	10.11.2019	10.07.2019 07.12.2019	20	4w	Canlı Doğum	VSD
69	G-136	23	Yok	Ortaokul	Evet	Sigara	Hayır	09.01.2020 8w4d	12.11.2019	20.08.2019 14.12.2019	60	4w4d	Canlı Doğum	-
70	G-140 (V-15)	26	Yok	Ortaokul	Hayır	Hayır	Hayır	25.02.2020 11w6d	04.12.2019	07.10.2019 15.01.2020	20	6w	Canlı Doğum	Kalp,kulak beyin anomalileri,timik defektler
71	G-141	22	Yok	Lise	Hayır	Yok	Hayır	23.03.2020 6w3d	06.02.2020	20.02.2020 20.03.2020	40	6w	Düşük	-

72	G-145	24	Yok	Lise	Hayır	Yok	Evet	18.07.2020 6w3d	03.06.2020	18.02.2020 08.07.2020	20	4w1d	Kürtaj	-
73	G-146	27	Yok	Lise	Evet	Yok	Hayır	10.09.2020 11w0d	25.06.2020	15.05.2020 15.08.2020	40	8w2d	Düşük	-
74	G-147	28	Yok	Üniversite	Evet	Yok	Hayır	26.09.2020 11w1d	10.07.2020	17.08.2020 27.08.2020	20	7w	Kürtaj	-
75	G-148	32	Yok	Ortaokul	Hayır	Sigara	Evet	27.10.2020 6w2d	13.09.2020	01.08.2020 14.10.2020	20	4w5d	Kürtaj	-
76	G-151	27	Yok	Ortaokul	Evet	Yok	Hayır	21.12.2020 6w5d	04.11.2020	12.08.2020 01.12.2020	40	3w6d	Canlı Doğum	-
77	G-152	31	Yok	İlkokul	Hayır	Yok Covid-19	Evet	24.12.2020 6w1d	11.11.2020	13.11.2020 10.12.2020	20	4w3d	Kürtaj	-

1. G: gebelik, V: vakalar.