



T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM
DALINA SEVK EDİLEN GEBELERDE İLAÇ
KULLANIMININ TERATOJENİK ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR.NECİP GİRİT

Danışman

Yrd. Doç. Dr. İbrahim TUĞRUL

AYDIN-2015

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP
FAKÜLTESİ TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM
DALINA SEVK EDİLEN GEBELERDE İLAÇ
KULLANIMININ TERATOJENİK ETKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR.NECİP GİRİT

Danışman

Yrd. Doç. Dr. İbrahim TUĞRUL

AYDIN-2015

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

“ilim ilim bilmektir, ilim kendini bilmektir. Sen kendini bilmez isen bu nice okumaktır”

Yunus Emre

Sayın hocam Prof. Dr. Mustafa BİRİNCİOĞLU’na

Farmakoloji eğitimim sırasında Üniversitemizin rektörlük vazifesini yerine getirdiği sırada farmakoloji eğitimimi rektörlük makamında da olsa sürdürdüğü, kısa ve öz bilgilerle bana yol gösterdiği ve istifa sonrası beni tekrar kürsüsüne kabul ettiği için.

Sn hocam Prof. Dr. Turhan DOST’a

Tıp Fakültesi dekanlık görevi sırasında Farmakoloji Labaratuvarında öğrettiği hayata dair yöntemler için.

Sn hocam Doç. Dr. Buket DEMİRCİ’ye

Akılcı ilaç kullanımı pratiklerinde fırsat verdiği için.

Sn hocam Yrd. Doç. Dr. İbrahim TUĞRUL’a

Tez danışmanlığı sırasında bana sunduğu özgür çalışma fikrini ve özgüvenini verdiği için.

Farmakoloji mesai arkadaşlarım Uzm. Dr. Filiz Gökalp, Uzm. Dr. Özlem Öz, Uzm. Dr. Hakan ÖZKAYRAN

paylaştığımız zamanlar ve güzel anılar için,

Prof. Dr. H. Alper TANRIVERDİ, Yrd. Doç.Dr. Özlem BOZKURT, Araş. Gör. Ergün Cem KÖKEN ve Araş. Gör. Mahmut Alp KILIÇ’a tez yazım aşamasında sağladığınız destek için,

Aileme...

TEŞEKKÜRLER.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLO DİZİNİ.....	iv
ŞEKİL DİZİNİ.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vi
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2-GENEL BİLGİLER	3
2.1. TERATOGENEZİS	3
2.1.1.Tarihçe.....	3
2.1.2.Tanımlar	3
2.1.3. Teratolojinin Temel İlkeleri	3
2.1.4.Epidemiyoloji.....	4
2.1.5. Teratogenez açısından gebelik ve embriyoloji.....	5
2.1.6.Teratojenite ve plesentanın önemi.....	6
2.1.7. Teratojenik mekanizmalar.....	7
2.1.8. İlaçların teratojenik etki mekanizmaları.....	10
2.1.9. Teratojenik etkili ilaçlar ve etkileri	13
2.2.Teratojenite Bilgi Servisleri.....	15
2.3.Gebelikte Teratojenik Risk Sınıflandırılmaları.....	16
2.4. İlaçların ATC sınıflandırma sistemi	18
2.5.Teratojenite çalışmaları.....	19
2.6. Radyolojik Görüntüleme ve Teratojenite	20
2.7. Kozmetoloji ve Teratojenite	21
2.8. Besinlerdeki Katkı/Koruyucu Maddeler ve Teratojenite.....	21
2.9. Gebelikte Sigara Kullanımı ve Teratojenite	22
2.10. Gebelikte Alkol Kullanımı ve Teratojenite	22

2.11. Çevresel ajanlar ve teratojenite	23
2.12. Teratogenezisin önlenmesi.....	23
2.13. Genetik ve teratojenite	23
2.14. Akılcı ilaç Kullanımı	24
2.15. Gebeliğin erken semptomları.....	24
2.16. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalı	25
3-GEREÇ VE YÖNTEM	26
3.1. Araştırmanın etik yönü	26
3.2. Araştırma tipi	26
3.3. Araştırma protokolü	26
3.4. Gebe kayıt formu	27
3.5. Gebeler.....	28
3.6. ilaçlar	30
3.7. Gebelik sonuçları	30
3.8. Çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri	31
3.9. İstatistiksel analiz.....	31
4-BULGULAR	32
4.1. Gebeler ve sosyodemografik özellikleri	32
4.2. Gebelerin maruz kaldığı ilaçlara ait bulgular.....	33
4.3. Gebelik sonuçları	37
5-TARTIŞMA	41
6. KISITLILIKLAR	49
7. SONUÇLAR.....	50
8. ÖZET	51
9. SUMMARY	53
10. KAYNAKLAR.....	55

TABLO DİZİNİ

Tablo II.I. Teratojenik Etkenler ve Malformasyon Sıklıkları.....	4
Tablo II.II. Bazı ilaçların fetotoksik etkileri.....	13
Tablo II.III. FDA sınıflandırması	16
Tablo II.IV. FDA tarafından önerilen yeni risk belirleme metodu.....	18
Tablo IV.I. Gebelerin gebelik boyunca devam ettikleri ilaçlar	34
Tablo IV.II. 1. Seviye ATC gruplarına göre ilaç kullanan gebe sayıları ve yüzdeleri.....	34
Tablo IV.III. N grubu ilaçlara maruz kalan gebelerin ilaç başlangıç zamanına göre en sık maruz kaldıkları ilaçların 2. 3. ve 4. seviye ATC grupları	35
Tablo IV.IV. J grubu ilaçlara maruz kalan gebelerin ilaç başlangıç zamanına göre en sık maruz kaldıkları ilaçların 2. 3. ve 4. seviye ATC grupları	35
Tablo IV.V. M grubu ilaçlara maruz kalan gebelerin ilaç başlangıç zamanına göre en sık maruz kaldıkları ilaçların 2. 3. ve 4. seviye ATC grupları	35
Tablo IV.VI. A grubu ilaçlara maruz kalan gebelerin ilaç başlangıç zamanına göre en sık maruz kaldıkları ilaçların 2. 3. ve 4. seviye ATC grupları	36
Tablo IV.VII R grubu ilaçlara maruz kalan gebelerin ilaç başlangıç zamanına göre en sık maruz kaldıkları ilaçların 2. 3. ve 4. seviye ATC grupları	36
Tablo IV.VIII Diğer ATC gruplarına maruz kalan gebelerin ilaç başlangıç zamanlarına göre maruz kalan gebe sayıları	36
Tablo IV.IX. Gebelik Sonuçları	37
Tablo IV.X. Doğumsal anomaliler	39

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Gebelik dönemine göre teratojenik etki.....6

Şekil 2.2. Gebeliğin erken semptomları25

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

FDA	: Food and Drug Administration=ABD'nin ilaç ve gıdaları denetleyici kurulu
TBS	: Teratojenite Bilgi servisi
TERIS	: Teratogen Information Service=teratojen bilgilendirme servisi
FASS	: The Swedish Catalogue Of Aproved Drugs= Ruhsat almış ilaçlar için hazırlanmış İsveç kataloğu
ADEC	: The Australian Drug Evaluation Committee=Avusturalya İlaç Değerlendirme Komitesi
ATC	: Anatomical Therapeutic and Chemical=Anatomik Terapotik ve Kimyasal ilaç indeksi
BDMSs	: Birth Defekt Survallence Monitoring system= Doğumsal anomali gözetim sistemleri
ENTIS	: European Network of Teratology İnfarmation Service=Avrupa Teratotoji Bilgi Servisleri Ağı
OTİS	: Organization Of Teratology İnformation specialist= Teratoloji Bilgilendirme Uzmanları Organizasyonu
SGK	: Sosyal Güvenlik Kurumu
SATÖB	: Son adet tarihinden önce başlangıç
SATSB	: Son adet tarihinden sonra başlangıç
DRG	: Direkt Radyografi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

1-GİRİŞ VE AMAÇ

İlaçların bilinen yan etkilerinden bir tanesi de, gebe kadınlarda fetüs ya da embriyonun normal gelişimini etkileyerek kusurlu organ ya da dokuların oluşmasına neden olmasıdır. Bu yüzden gebelik sırasında ilaç kullanımı, annenin ve fetüsün sağlığını birebir ilgilendirir. İlaçların potansiyel zararları nedeniyle gebeye ilaç yazmaktan kaçınmak ya da ilaç kullanarak anne ve dolaylı olarak da fetüsün sağlığını korumak, ilaçla tedaviye başlarken tüm hekimleri ilgilendiren önemli bir konudur. İlaçların fetüs üzerinde oluşturabilecekleri teratojenik etkiler için çeşitli sınıflandırma sistemleri geliştirilmiştir. Bu sınıflandırma sistemlerinden ülkemizde ve dünyada en sık kullanılanı Amerikan İlaç ve Gıda dairesi (FDA) sınıflamasıdır (1,2). FDA sınıflama sisteminin yetersizlikleri, Sınıflama sistemlerinin birbirleriyle tutarsızlıkları ve uygulanan yeni FDA sınıflama sistemindeki belirsizlikler bu konuda sıkıntılar yaşanmasına neden olmaktadır (3).

İlaç, kimyasal madde, ve virüs gibi fetüs veya embriyonun normal gelişimini engelleyen çevresel ajanlara teratojen denilmektedir. Embriyo/fetüsün doğal gelişimini etkileyerek kusurlu organ ya da doku oluşturan teratojen maddeleri ve oluşan doğumsal anomalileri inceleyen bilim dalı teratolojidir (4).

Tüm gebeliklerin % 3-4'ünde doğumsal kusurlu (anomalili) bebek dünyaya gelme riski vardır. Bu riskin % 10'luk bir kısmı ilaçlar, kimyasallar, infeksiyonlar, bilinen anne hastalığı ve diğer risklerle ilgilidir. Teratojenlere bağlı doğum kusurlarının önlenabilir nedenler olduğu ve doğum kusurlarının etkilenen kişi, ailesi ve toplumda önemli bir yük oluşturduğu için, hekim ve gebelerin bu konuda danışmanlık hizmeti alma ihtiyacı doğmuştur. Bunun üzerine, ülkemizde yeni olmakla birlikte tüm dünyada teratojenite bilgi servisleri (TBS) kurulmaya başlanmıştır (5-7).

Etik sorunlar yüzünden gebe kadınlar üzerinde deneysel ilaç çalışmaları yapılamamaktadır. İlaç firmaları, ilaçları, teratojenite konusunda uzun dönem yan etkileri ile ilgili çalışmalar yapmadan pazara sürmektedirler. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar insanlar üzerindeki teratojeniteyi her zaman öngörememektedir. Gebelik kayıtları ve olgu serisi çalışmalardan elde bilgiler ışığında ilaçların teratojenik etkileri değerlendirilmekte ve maalesef bunlarda ilaçların güvenliğini tam olarak tespit etmekte yetersiz kalmaktadır. Gebe kadınların en az üçte ikisinin gebelikleri boyunca en az bir ilaç

içtiği ve 30 ilacın insanda teratojenik etkileri gösterildiği düşünülünce konunun önemi anlaşılmaktadır (8,9).

Ülkemizde bu konuda epidemiyolojik çalışma sınırlı sayıdadır. Ülkemizde ve dünyada teratojenite bilgi servislerinin yeterli ve iyi kontrollü bilgi akışına ihtiyacı vardır (10). Konuyla ilgili olarak bilgi akışını arttırmak amacıyla, anabilim dalımıza 2010-2013 yılları arasında gebeliğinde ilaç kullanımı nedeni ile başvuran 244 gebe retrospektif olgu serisi çalışması olarak teratojenite açısından değerlendirilmiştir.

Çalışmanın hedefleri:

1. Gebelerin sıklıkla maruz kaldığı ilaç ve ilaç gruplarının (FDA ve ATC) belirlenmesi.
2. İlaça maruz kalan gebelerde düşük, intrauterin ölüm, major doğumsal anomali ve gebeliğin sonlandırılması (gebelik sonuçları) oranlarının belirlenmesi.
3. Gebelerin ait sosyodemografik özelliklerinin belirlenmesi.
4. Gebelerin, ilaç kullanırken gebe kalan ve gebe iken farkında olmadan ilaç kullanan gebeler olarak ayrıştırılarak maruziyetlerin ve gebelik sonuçlarının bu ayrıma göre değerlendirilmesi.

2-GENEL BİLGİLER

2.1. TERATOGENEZİS

2.1.1.Tarihçe

Literatürde 1858 yılında yayınlanan ve her iki üst ekstremité anormalilerini detaylı şekilde anlatan “A contrubution to the science of teratology” isimli makale ile teratojenite bir bilim olarak kabul edilmektedir. 1929 yılında Murphy tarafından X-ışınlarına maruz kalan gebe annelerin mikrosefalili, zeka geriliği olan cocuklara sahip olmaları ve 1941 yılında Gregg tarafından doğumsal kataraktlı bebeklerin annelerinin gebeyken erken dönemde geçirdikleri kızamıkçık hastalığını tespit edilmesiyle teratojenitenin çevresel etkenlere bağlı olabileceğine dair hipotezler gelişmeye başlamıştır. 1961 yılında McBride, gebelik döneminde talidomid almış annelerden doğan çok sayıda bebeğin malformasyonlu olduğunu bildirmiş ve “Talidomid faciası” ile teratojenite biliminin önemi anlaşılmıştır. 1971 yılında Herbest ve ark dietilstilbestrole maruz kalan annelerin bebeklerinde doğumsal bozukluk olduğunu yayınlamışlardır. 1979 yılından kurulan ilk TBS ile konuyla ilgili hekimlere ve gebelere danışmanlık hizmeti verilmeye başlanmıştır. TBS’ lerinin sayısı giderek artmaktadır (3, 8, 11).

2.1.2.Tanımlar

Teratojen: Embriyo-fetal dönemde maruz kalınması durumunda fetüsün normal gelişimini engelleyen ve bebekte kalıcı olarak yapısal (anomali) ya da fonksiyonel değişikliğe neden olan kimyasallar, mikroorganizmalar (bakteriler, virüsler gibi), çevresel ajanlar (UV ışınları, X ışınları gibi) yada ilaçlardır.

Teratogenezis: teratojenlerin, gebelerde plesentadan fetal dolaşıma geçerek fetüste şekil ve gelişim bozukluğuna neden olmasıdır.

Teratoloji: Teratojenlerin neden olduğu yapısal ve fonksiyonel anomalileri inceleyen bilim dalıdır. Toksikoloji biliminin alt dalı olarak kabul edilir (12).

2.1.3. Teratolojinin Temel İlkeleri

Jomes G. Wilson 1970 yılında hayvan deneyleri sonucunda oluşturulan teratolojinin temel ilkeleri anlatılmıştır.

Bunlar ;

1. Teratogenezis duyarlılığı embriyo yada fetüsün genotipiyle çevresel faktörlerin etkileşimine bağlıdır.
2. Teratojenik ajanlara duyarlılık embriyo yada fetüsün gelişim aşamasındaki maruziyetin zamanına bağlıdır.
3. Teratjenik ajanlar spesifik yollarla gelişen hücre ve dokuları etkileyerek anormal embriyogeneze neden olur.
4. Anormal gelişimin sonuçları fetal ölüm, malformasyon, büyüme geriliği ve fonksiyonel bozukluktur.
5. Teratojenlerin gelişen dokuya ulaşımı teratojenlerin yapısına bağlıdır.
6. Anormal gelişim sonuçlarının derecesi, doza bağlı olarak, etksiz dozdan öldürücü doza çıktıkça artar (13).

2.1.4. Epidemiyoloji

Tüm gebeliklerin % 3-4'ünde doğumsal kusurlu bebek dünyaya gelme riski vardır. Bu riskin % 10'luk bir kısmı ilaçlar, kimyasallar, enfeksiyonlar, bilinen anne hastalığı ve diğer risklerle ilgilidir. % 70 lik bir bölümünde etyolojik neden bilinmemektedir (5, 11).

Tablo II.I. Teratojenik Etkenler ve Malformasyon Sıklıkları

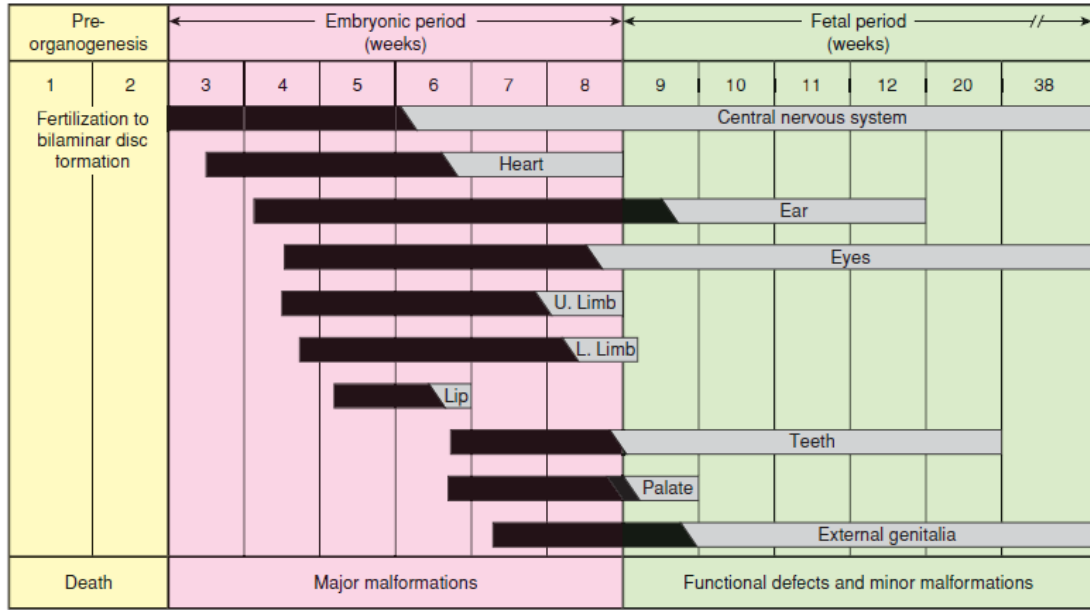
Bilinmeyen	% 65-70
Genetik nedenler	% 25
Çevresel nedenler	% 10
1) Fiziksel etkenler (x-ray, radyoizotoplar)	% 1
2) Enfeksiyonlar (rubellozis, sfiliz, toxoplazmozis, herpes virüs)	% 2-3
3) Maternal metabolik bozukluklar (hipotiroidi, diabetes mellitus, fenilketonüri, virilizan tümörler)	% 1-2
4) Kimyasal maddeler, ilaçlar (alkol, lityum, kumarin, siklofosamid vb)	% 4-5

Yapılan çalışmalarda gebelerin % 80'e yakını gebeliklerinde herhangi bir ilaç kullanmakta, bu gebelerin % 50 kadarlık bir kısmı ilaçlara embriyonun organ gelişimi döneminde maruz kalmaktadır (14).

Bir meta-analizde vitamin ve mineraller hariç gebelerin %27-93'ünün hamilelikleri sırasında 1.7-13.6 arasında farklı ilaç kullandıkları belirlenmiştir. Bu çalışmada 1. trimesterde % 21.6-53.6, 2. trimesterde %19.1-55.7 ve 3. trimesterde % 20.8-59.9 oranında ilaç kullanıldığı bulunmuştur. En sık kullanılan ilaçlar; beslenme ve metabolik, anti-enfektif ve kan sistemi ilaçları olduğu anlaşılmıştır. FDA sistemi kullanılarak yapılan çalışmada bu ilaçların %2-59.3' ü D kategorisinde ve %0.9-21' i X kategorisinde ilaçlar olduğu görülmüştür (15).

2.1.5. Teratogenez açısından gebelik ve embriyoloji

Teratojen etkenlerin etkilerini ortaya koyabilmek için embriyolojik süreci ve organogenezi iyi anlamak gerekir. Döllenen bir yumurtanın uygun şartlarda kompleks bir yapıya dönüşümünü anlamak hayatın sırrıdır. Gebelik fertilizasyon ile sonuçlanan son mensturual siklusun ilk günü ile başlar. Fertilizasyona kadar geçen süre gebelik öncesi dönemdir (pregestasyonel). Fertilizasyondan sonraki iki hafta preimplantasyon ve preorganogenezis dönemi olarak bilinir. Bu dönem geleneksel “**ya hep yada hiç**” kuralının işlediği dönemdir. Bu dönemde embriyo ya sağlıklı bir şekilde gelişir ya da ölür. Fertilizasyondan sonraki 3-8. haftalar arası dönem embriyonik dönem (organogenezis) olarak bilinir. Bu dönemde birçok organ sisteminde farklılaşma gerçekleşir ve organların prototip ve rudimenter şekilleri oluşur. Bu dönem doğumsal anomali oluşma olasılığının en yüksek olduğu dönemdir. Fetal dönem ise 9. haftadan doğuma kadar geçen süreyi (38-40 hafta) kapsar. Bu dönem olgunlaşma ve işlevsel gelişimini sürdüğü dönemdir (Şekil 1). Fetal dönemde organların fonksiyonel olarak geliştiği dönemdir. Merkezi sinir sistemi, göz, genitoüriner sistem, damak ve işitme organlarındaki fonksiyonel bozukluklar fetal dönemdeki teratojen maruziyeti sonucu gelişir (16).



Şekil 2.1. Gebelik dönemine göre teratojenik etkiler (18)

Teratojenlere bağlı doğumsal anomaliler için gebelikte kısa süreli kritik dönemler vardır. Bu dönemlere göre teratojen maruziyeti farklı deformasyonlar yaratır (Şekil 1). Örneğin talidomid, gebeliğin 21-22. günlerinde alındığında dış kulağın oluşmaması, 24-27. günlerde alındığında fakomeli (ekstremitelerin yetersiz gelişmesi), 34-36. günlerde alındığında anorektal stenoz ve atrezi oluşturmaktadır. Talidomidin 36. günden sonra malformasyon yapıcı etkisi olmadığı kabul edilmektedir. İlaça bağlı doğumsal anomalilerin bir bitiş zamanı olduğu kabul edilmektedir. Gelişim geriliği ve fonksiyonel bozukluklar için böyle bir sınır olmamakla birlikte gebeliğin sonlanmasına kadar devam eden bir dönemi içerir. Doğuma yakın dönemde ya da doğum sırasında uygulanan ilaçlar ise gebede yada fetüste geçici fonksiyon bozukluğuna neden olur (17).

2.1.6. Teratojenite ve plesentanın önemi

Plesentanın fetüsün gelişmesi ve korunmasında önemli bir organ olduğu kabul edilmektedir. Fetüs için gerekli maddeler (vitamin, aminoasit, şekerler) aktif transport sistemi ile, birçok toksik maddenin ise basit diffüzyon ile plesentayı geçerek fetüse ulaşabilmektedir. Birçok ksenobyotik, virüsler, bakteriler, antikor globulinler ve eritrositler fetüse geçebilmektedir. Plesentanın toksik maddelere karşı koruyucu özelliği bazı faktörlere bağlı olarak değişim göstermektedir:

- 1) Plesentadaki biyotransformasyon mekanizmasının farklılığı.
- 2) Plesentanin toksik maddeyi bağlama kapasitesinin düşüklüğü.
- 3) Fetüs karaciğerinin bazı ksenobiyotikleri konsantre etmemesi.

Bu nedenlere bağlı olarak bazı maddelerin anne plazmasına göre fetüs plazmasında daha düşük yada daha yüksek konsantrasyonlarda bulunabilmektedir. Örneğin kurşun fetüs beyinde anne beynine göre daha çok birikir (19). Teratojen maddelere duyarlılık, organizmanın genotipine bağlıdır. Bu farklılık türlere göre olduğu gibi soya göre de ortaya çıkmaktadır. Teratojen maddenin genetik olarak maternal metabolizması, dağılımı, transplesental geçişi ve biyotransformasyonundaki farklılık, asıl teratojen etki gösteren metabolite maruziyette farklılıklara neden olmaktadır. Gebeliğin fizyolojik değişimleri de teratojen maddelerin dağılımı ve biyotransformasyonunu etkilediği kabul edilmektedir. Teratojenin kimyasal yapısı, fetüs ya da embriyoya maruziyetin derecesi, zamanı ve dozu büyük önem taşımaktadır. Teratojenik etki için maddeler plesentadan geçebilmelidir. Öncelerden plesenta anne ile fetal kompartmanlar arasında bir “bariyer” olarak düşünülmekteydi, son zamanlarda bu görüş yerini maddelerin iki yönlü geçişine olanak sağlayan bir “lipid membran” olarak düşünülmesi yönündedir. Plesentadan basit difüzyon yolu ile olan madde geçişlerinde, maddelerin molekül ağırlığı küçüldükçe, yağda çözünürlüğü arttıkça ve iyonizasyon derecesi azaldıkça plesentadan geçişi kolaylaşmaktadır (11).

2.1.7. Teratojenik mekanizmalar

1) Sitotoksik etki: Genotoksik nitelikteki bu etki ile fetüste DNA yapısının bozulması, DNA sentezinin inhibe edilmesi yada mitoz esnasında içcik oluşmasının bozularak fetüste hasar meydana getirir. Fetüsün bu ilaçlara anneden daha fazla hassas olmasının nedeni fetal hücrelerin hızlı proliferasyonda olmalarıdır.

2) Besin maddelerinin alınmasındaki ya da enerji üretiminde ki bozukluk: Yeterli düzeyde kalori, protein, folik asit ve A vitamini alınamadığı durumlarda ya da mitokondriyal protein sentezini ve ara metabolizmayı bozan veya hipoksi yaparak enerji üretimini bozan etken maddelerin alındığı durumlarda malformasyondan ziyade fetal büyüme gecikmesi (rötardasyon) veya embriyonun ölümü şeklinde teratogeneze neden olur.

3) Uteroplesental kan akımının azalması: Vazokonstriktör ilaçlar (ergot alkaloidleri gibi) ve oksitoksik ilaçlar düşüğe yada farklı türde fetal hasara neden olurlar.

4) Farklılaşmayla ilgili özgül olayların bozulması: Bazı ilaçlar genotoksik ve sitotoksik etki yapmadan fetüste belirli organların yapısını ve gelişimini bozarak teratojene özgül sendromları yaparlar. Bunun için organogenezin olduğu dönemde belirli zamanlarda maruziyet olunca bu durum ortaya çıkar. Örneğin retinoidler ve talidomid tedavi dozlarında bu mekanizma ile doğumsal anomali yapar.

5) Doku osmolaritesinin değişmesi: Embriyo dokularının osmolaritesinin bazı kimyasal etkenler ile değiştirilmesinin malformasyonlara neden olabileceği deney hayvanlarında gösterilmiş bir etkidir (12)

Teratojenik maddeler teratojenik etkilerine göre

1) Öldürücü etkinliği (embryoletelitesi) düşük, fakat fetüste rötardasyon yapıcı etkinliği güçlü olan maddeler.

2) Letalitesi güçlü olduğundan fetüste ölüme neden olan maddeler (ölüm, erken dönemde olduğunda embriyonal rezorpsiyona, geç dönemde olduğunda düşüğe neden olurlar).

3) Malformasyon yapıcı etkisi olmayan, fakat mental retardasyon yapıcı veya letal etkili maddeler.

olarak sınıflandırılmaktadır.

Teratojenik etkili maddelerin çoğunun mutajenik ve karsinojenik etkinliği yoktur (8,20).

Birçok teratojen madde, belirli bir dozun altında (etkisiz seviye) hiçbir malformasyona sebep olmamaktadır ve her bir teratojen madde için teratojenik etki gösterdiği bir “eşik limit değerleri” bulunmaktadır. Teratojen madde ile teratojenik etki arasında kesin bir “neden-etki” ilişkisi kurulabiliyorsa ve gözlenen spesifik teratojenik etki insidansı doz artıkça artıyorsa bu maddelere “sert teratojenler” denilmektedir.

Teratojenik etkiyi değiştiren birçok faktör bulunmaktadır. Bunlar:

- 1) Teratojen ajanın kritik periyotta alınmış olması.
- 2) Plesentanın zelliği.
- 3) Genetik faktörler.
- 4) Hormonal durum.
- 5) Diyet (vitaminlerin, anti-vitaminlerin, eser elementlerin diyetle fazla yada az olması).
- 6) Gebenin zellikleri (gebinin ileri yaşta ve diyabetik olması).
- 7) Teratojen ajanın dozu, maruziyet sıklığı, kullanıldığı süre ve dönem, vücutta birikmesi.
- 8) evresel faktörler.

Teratojenik etki birçok faktöre bağlı olarak değişmekte ve bu etki farklı sonuçlarda gebeye ve bebeğe yansımaktadır. Bu sonuçlar:

- 1) Embriyoletalite (embriosid etki).
- 2) Spontan abortus (maformasyonlu ya da malformasyonsuz).
- 3) Gelişme geriliği (2500 gramdan düşük ağırlıklı yenidoğan).
- 4) Prematür doğum (37. gebelik haftasından önceki doğumlar).
- 5) Yapısal bozukluklar (malformasyonlar).
- 6) Fonksiyonel bozukluklar.
- 7) Belirlenebilen bir zararın olmaması (11).

2.1.8. İlaçların teratojenik etki mekanizmaları

İlaçlara ait teratojenik etki mekanizmalarına yönelik yeni bir sınıflamadır. 2010 yılında Val Gelder ve arkadaşları tarafından yapılan bu sınıflamada ilaçların teratojenik etkileri 6 farklı mekanizma ile sınıflandırılmaktadır. Bu mekanizmaların birbirleriyle kesin çizgilerle ayrılmadıkları ve birbirlerini etkiledikleri belirtilmektedir. Teratogenezisin ilacın türüne, dozuna ve süresine, ebriyonik döneme ve genetik duyarlılığa göre değişik şekilde sonuçlanabileceğini belirten makalede belirli ilaçların teratogenetik etkileri üzerine odaklanılmıştır.

1) Folat antagonizması: Folat, gıdalarda bulunan suda çözünen B grubu bir vitamindir. Hücrede esansiyel bir ko-enzim olarak pürin ve pirimidin setezi ve DNA metilasyon reaksiyonlarında olarak önemli rollere sahiptir. Gebelikte fetal büyüme ve gelişme döneminde dokuların hızlı prolife olması yani artan DNA sentezinden dolayı folat gereksinimi artmıştır. Gebelik sırasında kullanılan bazı ilaçlar folat metabolizmasını bozarak teratojenik etkilere neden olurlar. Bu ilaçlar iki grupta sınıflandırılmaktadır. İlk grup ilaçlar DHFR (dihidrofolat reduktaz) enzimini inhibe ederek etki gösterirler. Bu enzimi etkileyen ilaçlar: lomatrigin, metotreksat, sülfasalazin, trimethoprim, triamteren ve pirimethamindir. İkinci grup ilaçlar ise folat metabolizmasındaki diğer enzimleri bloke ederek, folat absorpsiyonunu bozarak ve folatın parçalanmasını arttırarak etkilerler. Bu gruptaki ilaçlar: karbamezapin, valproik asit, fenitoin, fenobarbital, nikotinik asit, siklosporin, kolestramin, primidon ve metformindir (metformin folat metabolizmasında rol oynayan vit B12 metabozilmasını bozarak dolaylı olarak etki gösterir) Folat antagonizmasına bağlı teratojenik etkiler ilk olarak 1952 yılında rapor edilmiştir. Yenidoğanda nöral tüp defektleri, orofasyal yanıklar, kalp anomalileri, ekstremitte defektleri, anal atrezi ve üriner sistem anomalilerinin etyolojisinde ilaçlara bağlı folat antagonizması yer almaktadır. Perikonsepsiyonel dönemde folik asit desteğinin nöral tüp defektlerini azalttığı gösterilmiştir. Maternal B12 vitamini seviyesindeki düşüklüğünde folat yetmezliğine neden olarak nöral tüp defektlerine neden olabileceği belirtilmektedir.

2) Nörol krest hücre bozulması: Nöral tabakadan köken alan bu hücre grubunun özellikle kraniyofasiyal bölgede kemik, kıkırdak, sinir ve kasların oluşmasında önemi büyüktür. A vitamininin biyolojik olarak aktif molekülü olan retinoik asidin homeostazının bu hücre grubunun farklılaşması ve göçünde önemi anlaşılmıştır. Retinoik asidin metabolizmasındaki bozuklukların, Aortik topuz anomalileri, konotrunkal defektler,

membranöz septal defektler, kraniyofasyal malfarmasyonlar, özofageal atrezi ve farenks bezi anormalilikleri gibi nörol krest ile ilgili anomalilere neden olabileceği belirtilmektedir. Tretinoin, isotretinoin ve etretinate gibi ilaçlar ve vitamin A yetmezliği retinoik asidin homeostazını etkilemektedirler.

3) Endokrin bozulma; seks hormonları: Hormonal kontroseptifler, fertilité tedavisinde kullanılan hormomlar ve endokrin sistemi etkileyen kimyasalların endojen hormonların fonksiyonlarını, taşınmalarını ve metabolizmalarını etkilediği görülmüştür. Gebeliğinde sentetik östrojen olan DES (diethylstilbestrol) ile tedavi edilen kadınların kız çocuklarında vajinal adenokarsinoma görülmesi, endokrin sistemi etkileyen kimyasalların embriyo/fetüs üzerine olumsuz etki yapabileceği endişesini doğurmuştur. Daha sonra yapılan hayvan deneyleriyle bu etkiler doğrulanmıştır. Gebelikte endokrin sistemi etkileyen kimyasallara maruziyetin erkek yenidoğanlarda östrojenik yada antiandrojenik etkiler ile hipospadias ve kriptoorşidizme neden olabileceği gösterilmiştir. Bisfenol A ve fitalat endokrin sistemi etkileyen kimyasal maddelere örnektir. Meselamin ve omeprazol gibi bazı ilaçların endokrin homeostazı etkileyerek teratojenik etkiler yapabileceği tartışılmaktadır.

4) Oksidatif stres: Gelişmekte olan embriyo/fetüs oksidatif stresse duyarlıdır. Bunun nedeni antioksidan mekanizmaların zayıf olmasıdır. Plesental enzimler fetüsü oksidan mekanizmalardan koruyucu etki gösterir. Oksidatif stresin, iskelet malfarmasyonları, ekstremité defektleri, nöral tüp defektleri, yarık damak-dudak ve kardiyovasküler defektler gibi doğum defektlerinin patogenezisinde rol aldığı varsayılmaktadır. Birçok ilacın oksidatif stresi arttırdığının bilinmesi bu ilaçlara bağlı gelişen teratojenitede oksidatif stresin rol oynadığını düşündürmektedir. Bu ilaçlar talidomid, fenitoin, valproic asit, sınıf 3 antiaritmik ilaçlar, demir destekleri ve çeşitli kemoteropatik ilaçlardır. Fetüs/embriyoda artan oksidatif stres kadar annede artmış oksidatif stresin plesental yolla fetus/embriyoya geçerek teratojenik etkilerde bulunması bir diğer tartışma konusudur. Oksidatif stresin ilaçlara bağlı olarak oluşabileceği gibi vasküler bozulmayla gelişen hipoksi nedeniyle oluşabileceği teratojenik mekanizmaların birbirleriyle içiçe olduğunu göstermektedir.

5) Vasküler bozulma: Vasküler bozulmada kastedilen uteroplesental, plesentofetal yada fetal kan akımındaki bozukluktur. Hiperperfüzyon, hipoperfüzyon, hipoksi ve obstruksiyon kan akımındaki bozukluklara dahil edilmektedir. Uteroplesental ünitenin anormal anatomik yapısı, yetmezliği, vasküler enfeksiyonlar, amniyon rüptürü ve umbilikal kord obstruksiyonu, fetal damarlara external bası, embolik olaylar, embriyonik damarların prematür regresyonu, oklüzyon, venöz yetmezlik ve damarların anormal regülasyon göstermesi kan akımında bozukluklara neden olurlar. Kan akımındaki bozukluk fetal dokuların gelişim ve büyümesi için gerekli olan oksijen ve besinlerin azalmasına neden olarak embriyo/fetüsün gelişimini bozar. Vazokonstriktif etkili maddelere gebelik sırasında maruziyet kan akımının bozarak teratojenik etki gösterebilir. Misoprostol, aspirin, ergotamin ve psödoefedrin vasküler bozulmayla ilişkili olabileceği epidemiyolojik çalışmalarda raporlanmıştır. Uzak ekstremitte yokluğu, hidroansefali/porensali, gastroşisiz, ince barsak atrezisi ve poland sendromu bu mekanizma ile ilişkili doğum defektleridir.

6) Spesifik reseptör veya enzim aracılı teratogenez:

ACE (anjiotensin dönüştürücü enzim) enzimi ve AT (anjiotensin 2) reseptörleri: Bu enzim ve reseptörün inhibe edilmesiyle fetüste renal tübüler gelişim bozukluğu ve oligohidroamniyoz ve bunların sonucunda da ekstremitte kontraktürleri, pulmoner hipoplazi, hipokalvaria, kardiyovasküler malformasyonlar ve santral sinir sistemi anomalileri görülmektedir.

HMG-CoA (hidroksimetilglutaril-koenzim A redüktaz) enzimi: Kolesterol metabolizmasında önemli rol oynayan bu enzimin ihhibisyonu tartışılmalı olsa bazı yapısal anomalilerle ilişkilidir.

HDACs (histon deasetilaz) enzimi: Hücrede gen ekspresyonu gibi önemli görevlerde rola alan bu enzimin inhibisyonu, iskelet malformasyonları ve nöral tüp defektleri ile ilişkili bulunmuştur. Valproic asid, trichostatin A, salisilatlar, borik asit ve başka ilaçlarda bu enzimi inhibe etmektedir.

COXs-1 (siklooksijenaz-1) enzimi: NSAİ ilaçlar tarafından inhibe edilen bu enzim nedeniyle orofasiyal yarıklar ve özellikle kardiyak septal defekt olmak üzere kardiyovasküler anomali riskinde artış görülmüştür.

NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörü: Gelişen beyin dokusunda nöronal migrasyon ve sinaps oluşumunda önemli bir reseptördür. Bu reseptörün blokajı beyinde minor defektlere neden olabilir. Amantidin, dekstrometorfan ve ketamin bu reseptörü antagonize ederek etki gösterebilir.

5-HT (5-hidroksitriptamin) reseptörü: Bu reseptörün uyarılmasındaki artış ve blokajı doğum defektleri ile ilgilidir. Sumatriptan, buspiron, risperdon, granisetron, quetiapin ve SSRI (fluoxetin, paraxetin ve sertralin) bu reseptör üzerinden etkinlikle kraniyofasiyal anomali ve kardiyovasküler malformasyonlarla ilişkilendirilir.

GABA (gama amino butirik asid) reseptörleri: Major inhibitör bir transmitter olan GABA'nın reseptörlerinin uyarılmasının orofasiyal yarıklar, kardiyovasküler malformasyon ve gastrointestinal atreziler ile ilişkilidir.

Karbonik anhidraz enzimi: Vücutta önemli biyolojik reaksiyonlarda yer alan bir enzimdir. Bu enzimin inhibisyonu özellikle ekstremiteler defektleri olmak üzere doğumsal anomaliler ile ilişkilendirilmiştir (21).

2.1.9. Teratojenik etkili ilaçlar ve etkileri

Bugüne kadar teratojenik etkileri görülen bazı ilaçlar ve fetüs üzerinde oluşturdıkları hasar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo II.II) (4).

Tablo II.II. Bazı ilaçların fetotoksik etkileri

İLAÇ	TRİMESTER	FETOTOKSİK ETKİ
A vitamini	Tüm dönemler	Beyin, kalp ve kraniyofasiyal anomaliler
ACE inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri (ARB)	2. ve 3. Trimester olmak üzere tüm trimesterlerde	Böbrek hasarı
Adrenerjik agonistler	Tüm dönemler	Kalp anomalileri
Amfetamin	Tüm dönemler	Anormal gelişim paternleri, okul performansında düşme
Aminopterin	Tüm dönemler	Multipl gros anomaliler
Androjenler	2. ve 3. trimester	Kız fetüsün maskülinizasyonu
aspirin	Doğum öncesi dönemde	Gebelik ve doğumun uzaması, doğum kanamasının artması, bebekte duktus arteriosusun erken kapanması, pulmoner hipertansiyon, kanamalar ve kernikterus
Barbituratlar	Tüm dönemler	Kronik kullanımda neonatal bağımlılık, fetüste K vitamini eksikliği
Busülfan	Tüm dönemler	Çeşitli kongenital malformasyonlar; düşük doğum ağırlığı

Danazol	1.trimester	Dişi fetüs klitoris hipertrofisi ve vulva dudaklarının füzyonu
Desipramin	3. trimester	Neonatal yoksunluk semptomları
Diazepam	Tüm dönemler	Kronik kullanımda neonatal bağımlılık ve damak/dudak yarığı
Dietilstilbestrol	Tüm dönemler	Vajinal adenosis, clear cell vajinal adenokarsinomu
Eroin	Tüm dönemler	Kronik kullanımda neonatal bağımlılık
Etanol	Tüm dönemler	Fetal alkol sendromu,nöral defektler
Etretinat	Tüm dönemler	Multipl kongenital malformasyonlar
Fenitoin	Tüm dönemler	Fetal hidantoin sendromu
Fensiklidin	Tüm dönemler	Anormal nörolojik bulgular, zayıf emme refleksi, beslenme isteksizliği, ajitasyon ve labil davranışlar
İmipramin	3.trimester	Neonatal yoksunluk sendromları
isotretinoin	Tüm dönemler	Santral sinir sistemi, yüz kulak ve diğer malfarmasyon riskinde artış
İyot	Tüm dönemler	Kongenital guatr, hipotiroidizm, tiroid birleşme defekti
Karbamezapin	1. trimester	Nöral tüp defekti
Kinin	Tüm dönemler	Genel malformasyonlar, 8. Kranial sinirin zedelenmesi ve abortus
Klomipramin	3. trimester	Neonatal yoksunluk semptomları; neonatal laterji, hipotoni, siyanoz, hipotermi
Klorpropamid	Tüm dönemler	Uzamış semptomatik neonatal hipoglisemi
Kokain	Tüm dönemler	Spontan abortus, ablatio plenta ve prematür eylem riskinde artış; neoanatal serebral infarkt, anormal gelişim ve okul performansında düşme
Metadon	Tüm dönemler	Kronik kullanımda neonatal bağımlılık
Metiltiyourasil	Tüm dönemler	Hipotiroidizm
Metotreksat	1. trimester	Multipl kongenital malformasyonlar, nöral tüp defektleri, yarık dudak ve damak, ekstremitte bozuklukları
Misoprostol	1. trimester	Möbius sekansı
Oral kontroseptifler	1. trimester	Kalp ve ekstremitte malformasyonları
Organik solventler	1. trimester	Multipl kongenital malformasyonlar
Östrojenler	Tüm dönemler	Erkek fetüste hipospadias, kriptorşizm, mikrofalus, ileri yaşlarda davranış bozuklukları
Penisilamin	1. trimester	Cutis laxa, yarık damak ve diğer kongenital malformasyonlar
Progesteronlar	1. trimester	Kalp ve ekstremitte malformasyonları
Propiltiyourasil	Tüm dönemler	Kongenital guatr
Siklofosamid	1. trimester	Kongenital malformasyonlar
Sitarabin	1. ve 2. trimester	Kongenital malformasyonlar
Streptomisin	Tüm dönemler	8. kranial sinir toksisitesi ve sağırılık
Tolidomid	1. trimester	21-22. gün: dış kulağın oluşmaması ve kranial sinirlerde bozukluklar; 24-27. gün: fakomeli; 34-36. gün: anorektal stenoz ve atrezi, kalp damar sistemi defektleri, karın organlarında bozukluklar
Tamoksifen	Tüm dönemler	Spontan abortus ve fetal hasar
Tetrasiklin	Tüm dönemler	Dişlerde ve kemiklerde renk bozukluğu ve defektler, büyüme bozuklukları
Trimetadion	Tüm dönemler	Multipl kongenital anomaliler
Valproik asit	Tüm dönemler	Nöral tüp defektleri, spina bifida
Varfarin	1. trimester	Hipoplastik burun, kondrodisplazi
Varfarin	2. trimester	Santral sinir sistemi malformasyonları
Varfarin	3. trimester	Kanama riski

2.2. Teratojenite Bilgi Servisleri

Teratojenik risk algısındaki artışın kamuoyunca fark edilmesi teratojenite bilgi servislerinin (TBS) kurulmasına neden olmuştur. İlk TBS birleşik devletlerde San Diego şehrinde 1979 yılında kurulmuştur. Avrupa ve Amerika'daki TBS'nin sayısı günümüze kadar giderek artmış ve 1990 yılında ENTIS (European Network of Teratology Information Services=Avrupa teratoloji Bilgi Servisleri Ağı) ve OTIS' i (Organization Of Teratology Information specialist= Teratoloji Bilgilendirme Uzmanları Organizasyonu) kurmuşlardır.

Teratojenik risk konusunda danışmanlık hizmeti, teratojenik risk faktörlerinin saptanması ve teratoloji konusunda bilgi birikiminin artmasını sağlamak bu organizasyonlarca belirlenen amaç ve işlevlerdir. Bu amaç ve işlevleri ülkemiz TBS'leri de kabul etmektedir. Ülkemizde TBS yapılanması yeni olmakla birlikte bazı sorunlar mevcuttur. Dokuz eylül üniversitesi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Marmara üniversitesine Bağlı Tıp fakültesi Tıbbi Farmakoloji bölümlerine Bağlı ve Sağlık Bakanlığına bağlı (TÜRKDETAM) TBS mevcuttur. Üniversitelerin Tıbbi Farmakoloji bölümleri ve uzman farmakologlar tarafından danışmanlık hizmeti ülkemizin diğer mekezklerinde sağlanmaktadır. TBS' ne başvuran hastaların büyük bir bölümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları tarafından yönlendirilmektedir. Hastalar genellikle gebeliğin ilk trimesterinde ve farkında olmadan ilaç kullanan gebelerden oluşmaktadır. Gebelik planlayan, kronik hastalığı olan ve emzirme döneminde danışmanlık isteyen hastalarda mevcuttur. Hastaya verilen danışmanlık hizmeti risk iletişimidir. Gebeliklerin % 3 oranında doğumsal anomali içerdiği ve bu anomalilerinde % 60-70' nin nedenin tam olarak aydınlatılamadığının hastaya söylenmesi risk iletişiminde önemlidir. Hastaya danışmanlık hizmeti vermekle birlikte hastanın takip edilmesi, bu amaçla hasta takip formlarının doldurulması, hastanın daha sonra takiplerinde sonuçların öğrenilmesi ve konuyla ilgili bilgi birikiminin artması için bu sonuçların değerlendirilmesi bir diğer önemli husustur. TBS'nin danışmanlık hizmeti verirken kullacağı kaynaklar:

- 1) Literatür taraması (pubmed ve diğerleri)
- 2) Mezuniyet sonrası kurslar
- 3) Avrupa Teratoloji Derneği, ENTIS ve OTIS gibi konu ile ilgili derneklerin toplantılarına katılım yada bu yapılarla internet ortamında bilgi alış-verişi
- 4) Reprotox, Catalog teratogenicagents, TERIS gibi derleme kaynaklar
- 5) Konuyla ilgili referans kitaplar (Briggs GG, Schaefer C, Koren G)

6) İlgili toplulukların internet siteleridir.

Türkiyede TBS' lerinin en önemli sorunları, verilen danışmanlık hizmeti ve teratojenik risk raporunun Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) tarafından bir hizmet olarak tanınmaması, bilgi kaynağı olarak kullanılan veritabanlarının ücretli olması, konuyla ilgili yasal zeminde bazı belirsizliklerin yer alması olarak sayılabilir. Türk Farmakoloji Derneği sorunların aşılması konusunda çalışmalar yürütmektedir (7).

2.3. Gebelikte Teratojenik Risk Sınıflandırılmaları

Gebelik sırasında ilaç kullanımı nedeniyle danışmanlık hizmeti veren TBS'lerinin ilaçla ilgili bilgilere ulaşmasındaki zorluklar ve konuyla ilgili yapılan çalışmaların yorumundaki güçlükler nedeniyle ilaçların gebelik sırasında kullanımına dair yol gösterici olması amacıyla bazı sınıflandırma sistemleri oluşturulmuştur.

Şu anda dünyada kullanılan farklı sınıflandırma sistemleri vardır. Bunlar:

1) FDA (Food and Drug Administration=ABD'nin ilaç ve gıdaları denetleyici kurulu) sınıflandırma sistemi (Tablo II.III).

Tablo II.III. FDA sınıflandırması

A Kategorisi: İnsanlarda yapılan çalışmalarda fetüs üzerine olumsuz bir etki saptanmamıştır.
B Kategorisi: Hayvanlarda yapılan çalışmalarda hayvan fetüsleri üzerinde olumsuz bir etki saptanmamıştır, ancak insanlarda yapılan çalışmalar mevcut değildir. Ya da: Hayvanlarda yapılan çalışmalarda olumsuz etkiler saptanmış, ancak insanlarda yapılan çalışmalarda bu olumsuzluklar doğrulanmamıştır.
C Kategorisi: Hayvan ve/veya insanlarda yapılan çalışmalar yetersizdir. Ya da: hayvan deneylerinde olumsuz etkiler saptanmış, ancak insanlara ait veri yoktur.
D Kategorisi: İnsan fetüsü üzerine olumsuz etkisi bulunmuş ilaçlardır. Yarar/zarar dengesi yarar lehine olduğu durumlarda kullanılabilir
X Kategorisi: İnsan fetüsü üzerine olumsuz etki bulunmuştur. Hiçbir şekilde gebelikte kullanılmaz

2) TERIS (Teratogen Information Service=teratojen bilgilendirme servisi) sınıflandırma sistemi

3) FASS (The Swedish Catalogue Of Approved Drugs= Ruhsat almış ilaçlar için hazırlanmış İsveç kataloğu) sınıflandırma sistemi

4) ADEC (The Australian Drug Evaluation Committee=Avusturalya İlaç Değerlendirme Komitesi) sınıflandırma sistemi

5) Alman sınıflandırma sistemi

FDA tarafından 1979’da oluşturulan sınıflama tüm dünyada en çok kabul edilen sınıflamadır. İlaçlar güvenliden çok riskliye kadar 5 farklı kategoriye ayrılmıştır. Bu sınıflandırma çok uzun yıllar süren hayvan ve insan çalışmalarından elde edilen verilere dayanarak yapılmıştır. TERIS tarafından yapılan diğer bir sınıflandırmada teratojenik riskler “hiç” “minimal” “az”, “orta” veya “yüksek” gibi ifadelerle belirtilerek ilaçlar sınıflandırılmıştır. 1980-2000 yılları arasında FDA’dan onay almış ve piyasada olan 468 ilacın FDA ve TERIS risk kategorileri arasında çok zayıf bir korelasyon olduğu bildirilmiştir.

1978 yılında oluşturulmuş olan FASS sınıflandırması FDA sınıflamasına göre daha kabul edilen bir sınıflamadır. 1989 yılında oluşturulan ADEC sınıflaması FASS sınıflama sistemine benzer bir sınıflamadır. Yine literatürde yer alan bir diğer sınıflama Alman sınıflamasıdır.

Teratojenik risk konusunda risk sınıflama metodu bazı sorunları beraberinde getirmektedir. “C” kategorisindeki ilaçların “X” kategorisindeki ilaçlardan daha güvenli algısını yaratmakta oysa her iki kategorideki ilaç benzer riskli olabilirler ancak farklı risk/yarar oranları taşımaları nedeniyle farklı kategorilerde yer alırlar. Aynı risk kategorisindeki ilaçların aynı düzeyde ve aynı sıklıkta risk yaratabileceği yanılgısı bu sınıflama sistemlerinden gelen metodolojik bir diğer sorundur. Bazı “X” grubu ilaçların sistemik dolaşıma geçmeyen formlarının da “X” grubunda sayılması, insan ve hayvan çalışmalarındaki ayrımın netleşmemesi gibi diğer sorunlardır.

1997 yılında FDA sınıflamasındaki sorunlar tartışmaya açılmış ve 2008 yılında yeni bir sınıflamaya ihtiyaç duyulduğu FDA internet sitesinde ve resmi gazetede duyurulmuştur. FDA tarafından önerilen yeni sınıflama sisteminde harfli kategorilerden vazgeçileceği yerine 3 ana kısımdan oluşan ve bu kısımların fetal riskin özetlenmesi, klinik değerlendirme ve verilerden oluşacağı yeni bir formatın uygulanacağı belirtilmektedir (Tablo IV.V) (3).

Tablo II.IV. FDA tarafından önerilen yeni risk belirleme metodu

Genel bilgi
- Eğer var ise gebelik kayıt sistemine başvuru bilgisi - Gebelikte var olan bazal risk hakkındaki bilgi
Fetal Riskin Özetlenmesi
- Mevcut bütün verilere dayanarak, ilacın insanlarda gelişimsel bozuklukların riskini artırıp arttırmadığı ve olası riskler hakkında genel bilgi - Sistemik olarak emilmeyen ilaçlara için genel bir bilgi olarak, gebelik döneminde kullanımla fetüsün maruziyetinin olmayacağına dair cümle - Sistemik olarak kullanılan ilaçlar için insan verisi var ise bu veriye göre bazal riskte bir artışa neden olup olmadığı hakkında yorum - Yoruma takiben bulguların tariflenmesi - Hayvanlardan elde edilen verilere göre bazal riskte bir artışa neden olup olmadığı hakkında yorum
Klinik Değerlendirme
- Gebeliğin erken döneminde dikkatsiz ilaç kullanımı nedeniyle fetüsün maruz kalacağı bilinen veya tahmin edilen riskler - Gebe kadınlar için reçeteleme kararları
Veriler
- Önce insan verileri sunulmak üzere mevcut tüm verilerin ayrı ayrı sunulması - Çalışmaların tipi, maruziyet hakkında bilgi (doz,süre zaman), saptanmış fetal gelişimsel anomali veya diğer yan etkiler

2.4. İlaçların ATC sınıflandırma sistemi

Dünya Sağlık Örgütü ilaç kullanımıyla ilgili uluslararası tek bir sınıflandırma oluşturmak amacıyla ATC KOD sistemini hazırlamıştır. İlaç sınıflandırması sırasında bir ilaçtaki etken maddenin yapısal, tedavi edici ve kimyasal olarak takip ettiği sıra o etken maddenin ATC kodunun oluşumunu sağlar. Böylece aynı etken madde farklı endikasyon için kullanılsa dahi farklı kodlar alarak sınıflandırmada ayrımı sağlanmış olur. Bilimsel verilerin hızlı toplanmasını sağlamanın yanı sıra farklı ticari isimlerden gelen ortak verilerin toplanması için de idealdir.

ATC indeks 5 aşamadan oluşan bir kodlama sistemine sahiptir. ATC sınıflandırma sisteminde ilk olarak Yapısal sınıf seçilir.

Yapısal gruplar toplam 14 harf ile belirtilmiş yapısal (anatomik) gruba ayrılmıştır. **N:** Sinir sistemi ilaçları, **J:** Sistemik antienfektifler, **M:** Kas iskelet sistemi ilaçları, **A:**

Sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları, **R**: Solunum sistemi ilaçları, **G**: Genitoüriner sistem ilaçları ve seks hormonları, **C**: Kardiyovasküler sistem ilaçları, **L**: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar, **H**: Sistemik hormon preparatları, **P**: Antiparazitler, insektisitler ve repellentler, **D**: Dermatolojide kullanılan ilaçlar, **B**: Kan ve kan yapıcı organlara etkili ilaçlar, **S**: Duyu organlarını etkileyen ilaçlar **V**: Muhtelif ilaçlar.

Örnek;

B01AC06

B – Kan ve kan yapıcı organlar **(1. seviye, yapısal ana grup)**

B01 –Antitrombotik ajanlar **(2. seviye, tedavi edici alt grup)**

B01A – Antitrombotik ajanlar **(3. seviye, farmakolojik alt grup)**

B01AC - Heparin dışındaki trombosit agregasyon inhibitörleri **(4. seviye, kimyasal alt grup)**

B01AC06 – Asetilsalisilik asit **(5. seviye, kimyasal bileşik)** (22).

2.5. Teratojenite çalışmaları

Gebeler ve emziren anneler randomize kontrollü deneysel çalışmalar için etik nedenlerle uygun denekler olarak kabul edilmemektedir (8).

İn-vitro çalışmaları: hücre kültürlerinde, embriyonik kök hücrelerde, organlarda ve embriyolarda yapılmaktadır (23).

Hayvan çalışmaları: Hayvan çalışmalarından elde edilen verilerle insanlarda meydana gelebilecek teratojenite her zaman öngörülememektedir (8). Örneğin tavşan ve fareler kortizonun teratojenik etkisine (yarık damak) duyarlı oldukları halde sıçanlarda bu etki görülmemektedir. İnsanlar, yüksek sınıf primatlar ve beyaz tavşan ırkı tolidomite çok duyarlı oldukları halde birçok diğer memeli tolidomidden etkilenmemektedir (11). Hayvan çalışmaları rodent ve non-rodent olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir (23). Rodentler üzerinde çalışma zorunluluğu vardır (12).

Gebelik kayıtları (olgu raporlar): iyi bilinen teratojenlerin saptanması başlangıçta olgu raporları sayesinde olmuştur. Olgu raporları yeni teratojenlerin saptanmasında faydalı olsa da maruziyet sonrası teratojenite ihtimalini belirleyemez.

Tanımlayıcı çalışmalar: Bu çalışmalar farklı yer ve zamanlarda farklı popülasyonlarda ortaya çıkan sonuçların dağılım ve sıklığını karşılaştırabilmek için önemli bilgiler sağlar. Doğumsal anomali gözetim sistemleri (birth defekt surveillance monitoring system= BDMSs) bu amaçla tasarlanmış sistemlerdir ve hastahane kayıt sistemlerini kullanarak oluşturulur.

Olgu-kontrol çalışmaları: benzer bir hastalığı olan yada benzer bir şekilde sonuçlanan gebelerin (grupların) maruziyetler konusunda birbirleriyle karşılaştırıldığı çalışmalardır. Valproik asit ile spina bifida arasındaki ilişki bu çalışmalar ile doğrulanmıştır.

Kohort çalışmaları: İleriye yönelik çalışmalardır. İlaça maruz kalımdan sonra gebelerin takip edilerek risk hesabı ve insidans oranı hesaplanabilir (13).

İlaç firması çalışmaları: Ürettikleri ilaçlar ile ilgili olarak üretici firmalar, ilaçların uzun dönem yan etkileri ile ilgili çalışmalar yapmadan “gebelikte kullanılması sakıncalıdır” ibaresini prospektüse ekleyerek bir bakıma sorumluluktan kaçmaktadırlar (8).

2.6. Radyolojik Görüntüleme ve Teratojenite

Gebelikte ultrasonografi dışında diğer tüm görüntüleme yöntemleri teratojenik etki nedeniyle hekim ve gebelerde kaygı arttırıcı bir duruma neden olmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinden en önemlisi X-ışını (direkt grafi, floroskopi, bilgisayarlı tomografi ve anjiyografi) dir. İyonize radyasyon fetüste doza bağlı olarak deterministik etki (ölümcül etki, fetal büyüme geriliği, mental retardasyon, mikrosefali ve fetal anomali) ve dozdan bağımsız olarak sitokastik etki (karsinojenik ve mutajenik) yapar. Bu etkiler gebeliğin dönemine bağlı olarak değişmektedir. Hamilelik boyunca kabul edilen kümülatif radyasyon dozu 50 mGy (5 rad)’dır. Gebeye çekilen kafa grafisinde tahmini fetal doz 0.0005 mGy, pelvik grafide 1.1-4 mGy, pelvik BT incelemesinde 25-79 mGy olarak hesaplanmıştır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemi, iyonize radyasyon bulundurmadiğından gebelerde uygun endikasyonda ilk trimester haricinde bir dönemde 2.5 Tesla manyetik alan gücü altındaki değerlerde MRG yapılabileceği belirtilmektedir.

Kontrast maddeler ve godolinyum ile ilgili yapılan çalışma sınırlı sayıdadır ve bu maddeler plesentayı geçerek fetal kana ve amniyon sıvısına geçmektedir. Nükleer tıp incelemelerinde alınan doz 100 mGy nin üzerinde olduğunda abortus, gelişimsel anomaliler ve nörolojik etkilere neden olur (24).

2.7. Kozmetoloji ve Teratojenite

Kozmetoloji güzellik tedavilerini ifade eden bir kelime ve insan vücudunun epidermis, tırnaklar, kıllar, saçlar, dudaklar, ağız mukozası ve dış genital organ gibi kısımlarında kullanılan temizlemek, görünümünü değiştirmek ve koku vermek gibi amaçlarla kullanılan bütün maddeleri inceleyen ve geliştiren bir bilimdir. Kozmetoji biliminde, maddelerin teratojenik etkileri açısından herhangi bir sınıflandırma sistemi ve bu sınıflamayı yapabilmek için hayvan deneyi yada klinik gözlem olanağı yoktur. Ürünler üzerinde gebelik ve emzirme dönemine ait kullanım uyarısında bulunmamaktadır. Örneğin retinoidler ve salisilik asit gibi anti-aging ajanlar kozmetolojide kullanılmakla birlikte gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Mecbur kalınmadıkça kozmetik ajanların gebelik sırasında kullanımları önerilmemektedir (25).

2.8. Besinlerdeki Katkı/Koruyucu Maddeler ve Teratojenite

Gıda katkı maddeleri, besinlere tat arttırmak, renklendirmek, tazeliğini korumak vb amaçlarla katılan maddelerdir. Çok sayıda ve çeşitte gıda katkı maddesi bulunmaktadır. Bu maddelerin kullanımları belirli standartlara bağlanmıştır. Örneğin Avrupa birliği gıda boyalarının özellikle çocuklar tarafından tüketilmesinin hiperaaktivite ile ilişkili olduğuna dair bulgular neticesinde üreticilerden gıda boyalarının azaltılarak kaldırılmasını istemiştir. Konuyla ilgili olarak FDA aynı görüşte değildir. Yapılan hayvan çalışmalarında bazı gıda katkı maddelerinin fetal gelişime olumsuz etkileri gösterilmiştir. Örneğin tat arttırıcı olarak kullanılan monosodyum glutamat isimli maddenin gebe hayvanlara cilt altından verilmesinin fetal nörotoksisiteye neden olduğu tespit edilmiştir. Konuyla ilgili insan çalışması yoktur. Gıda katkı maddelerinin gebelik sırasında aşırı kullanılmasından kaçınmak gereklidir (26).

2.9. Gebelikte Sigara Kullanımı ve Teratojenite

Gebelikte sigara içimi anne ve fetus için ciddi sağlık sorunlarıyla ilişkilidir. Sigaranın kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olması esas olarak içerdiği nikotin, karbonmonoksit ve kadmiyum gibi maddelere bağlanmıştır. Nikotin hızlı bir şekilde fetüse geçerek akciğerde ve beyinde hasar oluşturur, tüm organların kanlanmasını bozar. Karbonmonoksit fetüse geçerek fetal hipoksiye neden olur. Kadmiyum ise plasentanın yapı ve transport fonksiyonunu bozar. Sigara annede infertilite ve plasental patolojileri arttırmakta preeklampsi riskini ise azaltmaktadır. Sigaranın fetus üzerine olan olumsuz etkilerinden en iyi bilineni düşük doğum ağırlığına neden olmasıdır. Bu durumun ağır sigara içicilerinde (günde 10 adet sigaradan fazla içenler) daha önemli bir sorundur. Abortus, erken doğum, ölü doğum ve açıklanamayan ani infant ölüm sendromu(AİÖS) sigaranın fetus üzerine olan diğer olumsuz etkileridir. Sigara içindeki nikotinin fetal organların kanlanmasını azaltarak anomalilere neden olabileceği ileri sürülmüştür. Hackshaw ve arkadaşlarının 173.687 anomalili olguyu inceledikleri çalışmalarında sigara kullanan anne bebeklerinde kardiyovasküler anomaliler, kas-iskelet sistemi anomalileri, yüz defektleri, gastroşizis, clubfoot, göz defektleri ve parmak anomalilerinin daha yüksek bulunmuştur. Sigara kullanan anne bebeklerinde uzun dönemde kognitif parametrelerde ve akademik başarıda olumsuz etkiler görülmektedir. Gebelerde nikotin yerine koyma tedavisi güvenli değildir (27).

2.10. Gebelikte Alkol Kullanımı ve Teratojenite

Alkol gebelikte gelişimsel defekt ve büyüme geriliğine neden olduğu bilinen önemli bir teratojen ajandır. Gelişmiş ülkelerde genetik nedenli olmayan mental retardasyonun en önemli sebeplerinden birisi gebelik sırasında kullanılan alkoldür. Anne kanındaki alkolün % 95'i asetona dönüşürken plasentaya ulaşan alkol oksidasyonla asetaldehitte dönüşür. Fetusteki zarlı etkilerden asetaldehit sorumludur. Hücre zarında deformasyona ve hücre migrasyonunda (özellikle nöronal ve glial) bozukluklara neden olur. Fetal hasar riski embriyonun implantasyon döneminde başlayıp ilk trimesterde çok yüksektir. Alkol alım dozunun güvenilirlik sınırı ile ilgili tartışmalar vardır. Yüksek doz alkol alan gebelerde, düşük ve ölü doğum riski, büyüme ve gelişme gerilikleri, doğum defektleri ve santral sinir sistemi bozuklukları artmış bulunmaktadır. Bu gebelerin bebeklerinin % 80'inde alkolle ilgili bozukluk mevcuttur. FAS (fetal alkol sendromu) gebelikte alkol kullanımıyla ilgili bilinen en önemli patolojidir. Bu sendrom prenatal veya

postnatal büyüme patolojileri, faysal dismorfizm ve santral sinir sistemi anormalilikleri ile karakterizedir. Önemli bir teratojen ajan olan alkolün, kullanım açısından gebelerde sorgulanması gerekir (27).

2.11. Çevresel ajanlar ve teratojenite

Teknolojideki gelişmelere paralel olarak yaşadığımız çevrede kimyasal maddeler (tarım ilaçları, çözücüler, temizlik maddeleri vb.), hava kirliliği, elektromanyetik alan ve ağır metaller sağlığını olumsuz etkilemeye başlamıştır. Bu olumsuz etkinin embriyo/fetüs üzerine de olabileceği ileri sürülmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ve hayvan deneyleri çevresel faktörlerin düşük, erken doğum, doğumsal anomaliler ve postnatal dönemde ortaya çıkan otizm, büyüme geriliği ve astım gibi hastalıklara yol açabileceği bildirilmektedir (28).

2.12. Teratogenezisin önlenmesi

Bu konuda birincil öncelik teratogenlerden korunmaktır. Fetüsün, teratojen maddelere en duyarlı olduğu dönemin kadının gebe olduğunu bilemeyeceği dönemde olduğuna dikkat etmek gerekir. Bu amaçla doğurgan yaştaki kadınlara tıbbi tanı ve tedavi sırasında gebelik sorgulanmalı, gebeliği anlaşıldıktan sonra tedavi başlanacaksa konuyla ilgili literatürler taranarak en uygun tedavi yaklaşımı seçilmeli ve yeni ilaçlardan çok eski ilaçlara öncelik verilmelidir (12). Gebelerde teratojen maruziyetinin önlenmesi kadar enfeksiyon ve maternal hastalıklarında önlenmesi de önemlidir. Beslenme önerileri yapılmalıdır. Folik asitin diabetik ve epilepsili gebelerde hem hastalıktan hemde bu hastalık nedeniyle kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişebilen teratojeniteyi azalttığı gösterilmiştir. Folik asitin yarık dudak, yarık dudak-damak ve kardiyovasküler defekt gibi diğer doğumsal anomalileri azalttığını düşündüren bulgular mevcuttur (29).

2.13. Genetik ve teratojenite

Annenin ve fetüsün genetik yapısı ilaçların plesental transportunu, emilimini, metabolizmasını dağılımını, atılımını ve reseptörlere bağlanmasını etkileyebileceği için teratojenik etkiyi belirler. Aynı maruziyet sonucu olguların farklı tiplerde etkilenim göstermesini gen-teratojen etkileşimi ile açıklayabiliriz (11, 13, 21, 30, 31). Sigara, alkol, antiepileptik ilaçlara maruz kalım sonucu farklı teratojenik etkilerin çıkması genetik duyarlılık ve teratojenite ilişkisinin bir örneği olarak açıklanabilecek durumlara örnektir

(32). Günümüzde ilaç metabolize eden 20'den fazla enzimin genetik varyantları tespit edilmiş ve bu sayı gün geçtikçe artmaktadır. Bu varyantlar farklı bölge ve farklı toplumlarda değişiklik gösterecektir. Farmakogenomik klinik teratologlar ilaç ve kimyasalların elimine edilmesinde rol oynayan enzim eksikliği gösteren bireylerde ve özel tedavi gereken hastaların gebeliklerinde genetik duyarlılığını saptayarak teratojenitenin önlenmesinde yeni stratejiler geliştirilecektir (33-36).

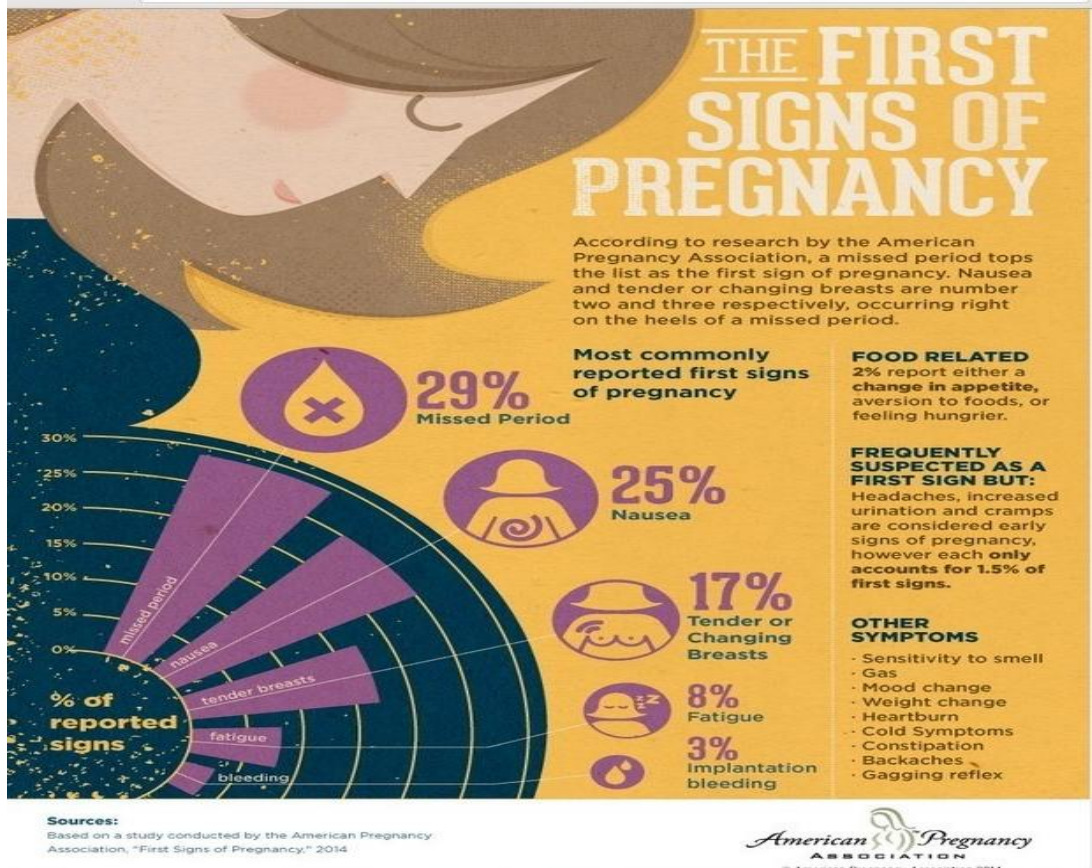
2.14. Akılcı ilaç Kullanımı

Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre, Akılcı İlaç Kullanımı; (AİK) hastaya etkililik, uygunluk, güvenlik ve maliyet kriterlerine göre her bir hekimin hasta için Kişisel ilacını (K-ilaç) belirlemesidir. K- ilacın seçimi DSÖ/Groningen Modeli'ne göre 6 basamakta belirlenir. Bunlar;

1. Hastanın probleminin tanımlanması,
2. Tedavi amaçlarının belirlenmesi,
3. İlaç dışı tedavinin değerlendirilmesi,
4. Kişisel tedavinin uygunluğunun değerlendirilmesi (öncelikle K-ilaç grubunun daha sonra da bu grup içinden hasta için uygun olan K-ilacın seçilmesi),
5. Reçetenin yazılması,
6. Hastalara gerekli bilgi/ talimatların verilmesi ve tedavinin izlenmesi (37).

2.15. Gebeliğin erken semptomları

Gebeliğin klasik erken semptomları adet gecikmesini takiben mide bulantısı, kusma, yorgunluk, sık idrara çıkma, göğüslerde şişme ve hassasiyet olarak belirtilmektedir (38). Amerikan gebelik derneği ise kurumsal internet sitelerinde gebeliğin erken semptomlarını; adet gecikmesi, bulantı, göğüslerde şişme ve hassasiyet, implantasyon kanaması, iştah değişiklikleri, baş ağrısı, sık idrara çıkma ve alt pelvik bölgede kramplar, koku hassasiyeti, gaz, duygu durum değişiklikleri, mide bölgesinde yanma-ekşime, sırt ağrısı, soğuk algınlığı semptomları ve konstipasyon olarak belirtilmektedir (39) (Şekil 2). Bu semptomlar gebeyi rahatsız etsede embriyonun kritik gelişim aşamasında embriyoya zarar verecek maddeleri almasını engeller (40,41).



Şekil 2.2. Gebeliğin erken semptomları

2.16. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalı

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalı 2006 yılından bu yana gebelikte ilaç kullanan hastalara teratojenite raporu düzenlemektedir. 2009 yılından sonra başvuran gebelere başvuru sırasında gebe kayıt formları düzenlenmekte ve teratojenik etki açısından gebeler takip edilmektedir. Teratojenite raporları düzenlenirken güncel veritabanları kullanılmaktadır. Bölümümüz teratojenite ile ilgili yapılan ulusal toplantılara katılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın etik yönü

Bu araştırma Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 23.05.2014 tarih ve 14083461/050.04-135 sayılı etik kurul onayı alınarak yapıldı

3.2. Araştırma tipi

Araştırmamız, tanımlayıcı, geriye dönük olarak olgu serisi bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

3.3. Araştırma protokolü

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalına Adnan Menderes Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinden gebeliğinde ilaç kullanımı nedeniyle sevk edilen gebelerin retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmadır. Anabilim dalımıza başvuran gebelere başvuru sırasında gebe kayıt formu düzenlenmektedir. Gebe kayıt formlarına gebenin adı soyadı, adresi, demografik özellikleri, tıbbi özgeçmişi, tıbbi soygeçmişi, radyasyona maruziyeti, gebelik sırasında maruz kaldığı ilaçlar ve süreleri, eşine ait hastalık ve ilaç kullanım bilgisi verileri kaydedilmektedir. Teratojenite raporu düzenlenen hastalar kadın hastalıkları ve doğum kliniğine yönlendirilmektedir. Gebelerin daha sonra telefonla yapılan takiplerinde gebeliğin devam edip etmediği, devam eden gebelerde herhangi bir teratojenik etki görülüp görülmediği yine gebe kayıt formlarına not edilmektedir. Anabilim dalımıza 01.01.2010-31.12.2013 tarihleri arasında başvuran ve telefonla teratojenik etkiler açısından takip edilen gebelerin dosyalarından veriler derlendi ve analiz edildi.

3.4. Gebe kayıt formu



Adnan Menderes Üniversitesi
Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Abd.
GEBE KAYIT FORMU

Kayıt Alan: Dr. /.../20....
Adı soyadı :
Adres :
E-mail :@.....
Sabit telefon : (.....) GSM: (.....).....
Alternatif Telefon no: (.....)
Yaş:.....

Obstetrik öykü:

Son adet tarihi: .../.../201... Gebelik haftası: hafta

Özgeçmiş/Obstetrik özgeçmiş:

Gebelik sayısı: Canlı doğum sayısı:

Düşük sayısı: Ölü doğum sayısı:

Önceki ya da mevcut gebeliklerle ilgili sorunlar:

Önceki gebeliğinde doğum anomalisi var mı: ☐ Evet (.....) ☐ Hayır

Soy geçmiş :

Akraba evliliği : ☐ Evet (Derecesi:.....) ☐ Hayır

Madde kullanımı: ☐ Yok

☐ İlaç (Kötüye kullanım)

☐ Alkol

☐ Kafein

☐ Sigara

☐ Diğer

☐ Yasal olmayan maddeler (Amfetamin, Kokain, Benzodiazepin, Morfin, Esrar, vb.....)

Yapılan radyolojik inceleme :

☐ Yok

☐ Torakal

☐ Lumbosakral

☐ Kranial ve Ekstremiteler

Toplam radyolojik inceleme sayısı:

Öğrenim durumu:

☐ Okur-Yazar değil ☐ Okur-yazar ☐ İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite ve üzeri

Mesleği : ☐ Ev hanımı

☐ Diğer (.....)

Eşinizin:Kullandığı ilaç: ☐ Yok ☐ Var (.....)

İş ve mesleki maruz kalım:

Sosyal güvence: ☐ Yok ☐ Emekli Sandığı ☐ Bağkur ☐ SSK ☐ Yeşilkart ☐ Özel sigorta

Eşinizin öğrenim durumu:

☐ Okur-Yazar değil ☐ Okur-yazar ☐ İlkokul ☐ Ortaokul ☐ Lise ☐ Üniversite ve üzeriGelir durumunuzu nasıl tanımlıyorsunuz: ☐ İyi ☐ Orta ☐ Kötü**Kullanılan ilaçlar, dozları, süreleri:**

Sıra No	İlacın Adı (Ticari Adı)	İlacın Başlangıç Tarihi	İlacın Bitiş Tarihi	İlacın Dozu	(*) E/H
1					
2					
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					

(*) Gebenin bu ilaca daha sonra devam edip etmeyeceği sorgulanmalı

Geri arama tarihleri:

Sonuç: ☐ Düşük (.....hafta)
☐ Gebelik Tahliyesi (.....hafta)
☐ Term doğum (.....hafta)
☐ Erken doğum (.....hafta)

☐ Anomali (.....)

Notlar: _____

3.5. Gebeler

Gebelere ait sosyodemografik veriler gebe kayıt formlarından derlendi. Gebelere ait derlenen veriler;

3.5.1. Gebe sayısı: 2011-2012-2013 yılları arasında başvuran gebe sayıları yıllara göre belirlendi

3.5.2. Gebelerin yaşı: Gebelerin yaş ortalaması belirlendi. Riskli olarak kabul edilen 19 yaş altı ve 35 yaş üstü gebelerin oranı belirlendi.

3.5.3. Gebelik haftası: Başvuru sırasında gebelerin gebelik hafta ortalaması belirlendi. 10. Gebelik haftasını geçen gebelerin oranı belirlendi.

3.5.4. Gebelerin ikamet durumu: İl merkezi, ilçe ve köyde ikamet eden gebelerin oranı belirlendi.

3.5.5. Gebelerin çalışma durumu: Herhangibir işte çalışan yada çalışmayan gebeler belirlendi.

3.5.6. Gebelerin eğitim düzeyi: Okur-yazar olmayan, okur-yazar, ilkokul, ortaokul, lise, lisans ve lisansüstü eğitim görmüş gebelerin oranları belirlendi.

3.5.7. Gebelerin önceki gebelik öyküsü: Önceki gebeliklerinde ölü doğum/spontan düşük/anomalili bebek öyküsü olan gebeler belirlendi.

3.5.8. Gebelerin gebelik sayıları: ilk gebeliği olan/olmayan gebeler belirlendi.

3.5.9. Gebelerin canlı doğum sayıları: Gebelerin canlı doğum ortalaması belirlendi.

3.5.10. Gebelerin akraba evliliği: 1. derece akrabalarıyla (amca-hala-dayı-teyze oğlu/kızı) evlilik yapmış olan gebeler belirlendi.

3.5.11. Gebelerin sigara kullanımı: Sigara kullanan gebelerin oranı belirlendi.

3.5.12. Gebelerin alkol kullanımı: Alkol kullanan gebeler belirlendi.

5.5.13. Görüntüleme yöntemlerine maruz kalan gebeler: Maruz kaldıkları görüntüleme yöntemleri belirlendi.

3.6. ilaçlar

Gebelerin maruz kaldığı ilaçlara ait veriler gebe kayıt formlarından derlenmiştir. İlaçlara ait derlenen veriler;

3.6.1.İlaç sayısı: Gebelerin maruz kaldığı ilaçlar etken maddelerine göre değil kutu sayısına göre belirlenmiştir.

3.6.2. İlaça başlangıç zamanı: Son adet tarihinden önce ilaç kullanmaya başlayan (SATÖB), son adet tarihinden sonra ilaç kullanmaya başlayan (SATSB) ve son adet tarihinden önce ilaç kullanırken son adet tarihinden sonra ilave olarak farklı ilaç kullanmaya başlayan (SATÖB +SATSB) gebeler belirlendi.

3.6.3.İlaça maruz kalınan gün sayısı: gebelerin ilaca maruz kaldıkları gün sayısı belirlendi. 1’den fazla ilaca maruz kalan gebelerde maruziyet günü hesaplanırken en uzun süreli kullanılan ilacın süresi kabul edildi.

3.6.4. İlaçların ATC kategorileri: İlaçların ATC kategorileri belirlenirken Rx Mediafarma’nın güncel veritabanı kullanılmıştır. Gebelerin ilaç kullanımına başlangıç zamanlarına göre kullandıkları ilaçların 1. 2. 3. ve 4. Kademe ATC kategorileri belirlenmiştir.

3.6.5. İlaçların FDA kategorileri: İlaçların FDA gebelik risk kategorileri belirlenirken, gebelere verilmiş olan teratojenite raporlarında belirtilen kategoriler kabul edilmiştir.

3.6.6. Gebelik boyunca devam edilen ilaçlar: Gebelerin gebelik boyunca devam ettikleri ilaçlar gebeler ile yapılan telefon görüşmeleriyle belirlenmiştir.

3.6.7. Bitkisel ekstre kökenli tıbbi amaçlı kullanılan ürünlere maruz kalan gebeler: Bu ürünler maruz kalan gebeler belirlendi.

3.7. Gebelik sonuçları

Term doğum ve sağlıklı yenidoğan, erken doğum, spontan düşük ve anomali ile sonuçlanan gebelikler, İsteğe bağlı yada tıbbi olarak sonlandırılan gebelikler, 10. gebelik haftasından sonra başvuran gebeler, tüm gebeliği boyunca ilaç kullanan gebeler, akraba

evliliği olan gebeler ve oral kontraseptif kullanan gebelerin gebelik sonuçları değerlendirildi.

3.8. Çalışmaya alınma ve dışlanma ölçütleri

Bölümümüze 2010-2013 yılları arasında toplam 248 hasta başvurmuştur, bu hastalardan 3 tanesi kronik bir rahatsızlığına bağlı ilaç kullanım öyküsü var iken gebelik planlamakta oldukları için danışmanlık hizmeti için başvurmuştur. 1 gebe ilaç kullanımına başlamadan önce ilacın teratojenik etkilerine yönelik danışmanlık hizmeti için başvurmuştur. Bu hastalar gebelik ve ilaç kullanım birlikteliği taşımadıkları için çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Geriye kalan 244 gebe, gebelerin sosyodemografik özellikleri ve maruz kaldıkları ilaçlar açısından çalışmaya dahil edilmiştir. Gebelerin takibi için telefonla aranarak gebelik sonuçları öğrenilemeyen 30 gebe bu çalışmanın gebelik sonuçlarına dahil edilmemiştir. Gebelik sonuçları açısından yapılan araştırma 214 gebeyi kapsamaktadır.

3.9. İstatistiksel analiz

Çalışmamızda veriler ortalama $\pm$ standart sapma ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Ortalama ve standart sapma değerleri Microsoft Excel 2007 programıyla hesaplandı.

4. BULGULAR

4.1. Gebeler ve sosyodemografik özellikleri

4.1.1. Gebe sayısı: 2011 yılında **63** gebe, 2012 yılında **85** gebe, 2013 yılında **100** gebe toplamda **248** gebe bölümümüze kadın hastalıkları ve doğum servisinde gebelikte ilaç kullanımı ve teratojenite konusunda konsültasyon amacıyla başvurmuştur. Başvuran tüm gebelere gebelik kayıt formu düzenlenmiştir. Gebelerden **4'ü** çalışmaya alınmamıştır (bkz: çalışmaya alınmama ölçütleri). Çalışmada değerlendirilen gebe sayısı **244** dır.

4.1.2. Gebelerin yaşı: Gebelerin yaş ortalaması: **30±6** olarak belirlendi. 19 yaş altı gebe sayısı **6** ve 35 yaş üstü gebe sayısı **45** idi.

4.1.3. Gebelik haftası: Gebelerin başvurdukları anda gebelik hafta ortalaması: **8.3±4.1** olarak belirlendi. Başvuran gebelerin **217 (% 88.9)** tanesi gebeliğin ilk 3 ayında kliniğimize başvurmuştur. 10. gebelik haftasının üzerinde da başvuran gebe sayısı **35 (% 14.3)** idi ve bu gebelerin **11** tanesinin yaşı 35 yaşının üzerindeydi.

4.1.4. Gebelerin ikametgah durumları: Başvuran gebelerin ikametgah yerlerine bakıldığında **33** gebe köyde (%13.3), **128** gebe ilçede (%51.7) ve **87** gebe il merkezinde (%35) ikamet etmekteydi.

4.1.5. Gebelerin eğitim düzeyi: Gebelerin eğitim düzeylerine bakıldığında **111** gebe ilköğretim mezunu (%44.7), **25** gebe ortaokul mezunu (%10), **64** gebe lise mezunu (%25), **31** gebe üniversite mezunu (%12.5), **6** gebe okur yazar ancak okula gitmemiş (%2.4) ve **11** gebe okuma ve yazma bilmemekte (%4.4) idi.

4.1.6. Gebelerin çalışma durumu: Değişik iş kollarında çalışan gebe sayısı **44** idi (%17).

4.1.7. Gebelerin ölü doğum/spontan düşük/anomalili bebek öyküsü: Gebelerin **50** tanesinde geçmiş dönem gebeliklerinde 1 veya 1 den çok düşük yapma öyküsü mevcut idi. Gebelerin **3** tanesinde ölü doğum, yine **3** tanesinde anomalili bebek dünyaya getirme öyküsü mevcut idi.

4.1.8. Gebelerin gebelik ve canlı doğum sayıları: Gebelerden **38 (%15)** tanesinin ilk gebeliği idi. İlk gebeliği olmayan gebelerin gebelik sayısı ortalaması **3.1±1.4** idi.

Başvuran gebelerin daha önceki gebeliklerinden canlı doğum sayısı ortalaması: **1.3±1.2** idi.

4.1.9. Gebelerde akraba evliliği sıklığı: 1. Derece kuzen evliliği (amca, dayı, teyze ve hala çocukları) yapmış olan gebe sayısı: **8 (%3.2)** idi.

4.1.10. Gebelerin alkol ve sigara kullanım sıklıkları: Başvuran gebelerin **44 (%17.9)** tanesi sigara kullanmakta idi. Başvuran gebelerden 1 tanesinde haftada 3 kez diğerinde ise haftada 1 kez olmak üzere **2** gebede alkol kullanım öyküsü vardı.

4.1.11. Gebelerin radyasyonla karşılaşma sıklıkları: Başvuran gebelerden **14** tanesinde direkt radyografi (DRG), **3** gebede bilgisayarlı tomografi (BT), **3** gebede manyetik rezonans görüntüleme (MRG), **1** gebede DRG, BT ve MRG, **1** gebede RG ve MRG ve **1** gebede ise radyoterapiye maruziyet olmak üzere toplam **23** gebede (**% 9.3**) radyasyona maruziyet var idi.

4.2. Gebelerin maruz kaldığı ilaçlara ait bulgular

4.2.1. İlaç sayısı: Gebeler **1-15** aralığında farklı kutu ilaca maruz kalmışlardır. İlaça maruz kalan **244** gebeden **58** tanesinde **1** ilaç (**%23.7**), **64** tanesinde **2** farklı ilaç(**%26.2**), **45** tanesinde **3** farklı ilaç (**%18.4**), **26** tanesinde **4** farklı ilaç(**%10.6**) ve **51** tanesinde **5 ve 5'den** çok farklı ilaca(**%20.9**) maruziyet bulunmuştur.

4.2.2. İlaça başlangıç zamanı: Gebelerin **147 (% 60.2)** tanesinde ilaç başlangıç zamanının son adet tarihinden sonra olduğu, **74 (% 30.2)** tanesinde gebelerin ilaç kullanmaya son adet tarihinden önce başladıkları ve **23 (% 9.4)** gebenin ise son adet tarihinden önce ilaç kullanmaktayken son adet tarihinden sonra ilave olarak farklı ilaç kullanmaya başladıkları saptanmıştır.

4.2.3. İlaça maruz kalınan gün sayısı: İlaç kullanmaya son adet tarihinden önce başlayan ve son adet tarihinden sonra ilave başka ilaç kullanmadan devam eden **74** gebeden **9** tanesinde gebelik boyunca ilaç kullanımı devam etmiştir. İlaçlara devam etmeyen **65** gebe **ortalama 40.6±11.2** gün bu ilaçlara maruz kalmıştır. İlaç kullanmaya son adet tarihinden önce başlayan ve son adet tarihinden sonra ilave başka ilaçlarda kullanan **23** gebe **ortalama 40.3±10.8** gün bu ilaçlara maruz kalmıştır. İlaç kullanmaya son adet tarihinden sonra başlayan **147** gebe **ortalama 11.3±6.4** gün ilaçlara maruz kalmıştır.

4.2.4. Gebeliğin süresince ilaç kullanan gebeler ve ilaçları: Gebeliği boyunca 9 gebe ilaçların bir kısmını yada tamamını gebeliği boyunca kullanmaya devam etmiştir (Tablo IV.I).

Tablo IV.I. Gebelerin gebelik boyunca devam ettikleri ilaçlar

Gebe 1	Metilprednisolon
Gebe 2	Metilprednisolon
Gebe 3	Levotiroksin
Gebe 4	Levetirasetam
Gebe 5	Karbamazepin
Gebe 6	Levotiroksin
Gebe 7	Karbamazepin ve lomatrijin
Gebe 8	Karbamazepin ve levetirasetam
Gebe 9	Levetirasetam ve karbamazepin

Tablo IV.II. 1. Seviye ATC gruplarına göre ilaç kullanan gebe sayıları ve yüzdeleri

ATC grubu	ATC grup açıklamaları	Gebe sayısı	%
N	Sinir sistemi ilaçları	167	% 68.4
J	Sistemik antienfektifler	115	% 47.1
M	Kas iskelet sistemi ilaçları	101	% 41.3
A	Sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları	96	% 39.3
R	Solunum sistemi ilaçları	82	% 33.6
G	Genitoüriner sistem ilaçları ve seks hormonları	40	% 16.3
C	Kardiyovasküler sistem ilaçları	33	% 13.5
L	Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar	19	% 7.7
H	Sistemik hormon preparatları	16	% 6.5
P	Antiparazitler, insektisitler ve repellentler	13	% 5.3
D	Dermatolojide kullanılan ilaçlar	10	% 4.0
B	Kan ve kan yapıcı organlara etkili ilaçlar	8	% 3.2
V	Muhtelif	5	% 2.0
S	Duyu organlarını etkileyen ilaçlar	4	% 1.6

4.2.5. İlaçların ATC kategorileri: Gebelerin maruz kaldığı ilaçların ATC 1. Seviye gruplara göre gebe sayıları ve yüzdeleri yukarıda verilmiştir (Tablo 6). Gebelerin son adet tarihinden önce kullanmaya başladıkları ilaçlar ile son adet tarihinden sonra

kullanmaya başladıkları ilaçların 2. 3. ve 4. Seviye ATC kodları ve bu ilaçları kullanan gebelerin sayısı belirlendi (Tablo IV.III-IV.VIII).

Tablo IV.III. N grubu ilaçlara maruz kalan gebelerin ilaç başlangıç zamanına göre en sık maruz kaldıkları ilaçların 2. 3. ve 4. seviye ATC grupları

	SATSB gebeler	SATÖB gebeler
N02: analjezikler	28	5
(N02BE: anilidler (parasetamol ve diğer))	18	2
N03A: antiepileptikler	5	15
N05: psikoleptikler	14	8
N06: psikoanaleptikler	34	45
N06A: antidepresanlar	33	43
N06AB: Selektif seratonin geri alım inhibitörleri	23	23

Tablo IV.IV. J grubu ilaçlara maruz kalan gebelerin ilaç başlangıç zamanına göre en sık maruz kaldıkları ilaçların 2. 3. ve 4. seviye ATC grupları

	SATSB gebeler	SATÖB gebeler
J01: sistemik antibakteriyeller	82	27
J01D: diğer beta laktam antibakteriyeller	22	-
J01MA: fluorokinolonlar	13	1

Tablo IV.V. M grubu ilaçlara maruz kalan gebelerin ilaç başlangıç zamanına göre en sık maruz kaldıkları ilaçların 2. 3. ve 4. seviye ATC grupları

	SATSB	SATÖB
M01: antienflamatuar ve antiromatizmal ilaçlar	66	6
M01AE: propiyonik asit deriveleri	34	3
M01AB: asetik asit deriveleri	21	
M03: kas gevşeticiler	17	3
M04: antigut ilaçları	-	5
M04AC: ürik asit metabolizmasına etkisiz ilaçlar (kolşisin)	-	5

Tablo IV.VI. A grubu ilaçlara maruz kalan gebelerin ilaç başlangıç zamanına göre en sık maruz kaldıkları ilaçların 2. 3. ve 4. seviye ATC grupları

	SATSB	SATÖB
A02: antiasitler, peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar	26	5
A02BC: proton pompası inhibitörleri	18	4
A03: fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda kullanılan ilaçlar	28	3
A03FA: propulsifler (metoklorpromid)	6	2
A03DB: belladona ve analjeziklerle kombinasyonu	7	-
A10: diyabette kullanılan ilaçlar	4	7

Tablo IV.VII. R grubu ilaçlara maruz kalan gebelerin ilaç başlangıç zamanına göre en sık maruz kaldıkları ilaçların 2. 3. ve 4. seviye ATC grupları

	SATSB	SATÖB
R01: nazal preparatlar	12	
R03: solunum tıkanması ilaçları		8
R03AK: adrenarjikler ve diğer solunum yolu hastalıkları ilaçları	6	4
R05: öksürük ve nezle preparatları,	33	-
R05X: kombine nezle ilaçları	17	-
R05DB: diğer antitissüfler	7	-
R06: sistemik antihistaminikler	15	3
R06AX: diğer sistemik antihistaminikler	6	2

Tablo IV.VIII. Diğer ATC gruplarına maruz kalan gebelerin ilaç başlangıç zamanlarına göre maruz kalan gebe sayıları

ATC	SATSB	SATÖB
G (G03A: sistemik hormonal kontroseptifler)	30 (G03A:8 gebe)	10 (G03A: 5 gebe)
C	10	28 (HT ted. alan 24 gebe)
L	10	9
H	1	15 (sistemik glukokortikoid ted. alan 8 gebe)
P	9	4
D	9	1
B	4	4
V	2	3
S	0	4

4.2.6. İlaçların FDA kategorileri: 244 gebenin 36 tanesinde en az bir tane X grubu ilaca (% 14.7) ve 48 tanesinde en az 1 tane D grubu ilaca (% 19.6) ve toplamda 84 gebe (% 34.3) yüksek riskli ilaçlara maruz kaldıkları belirlenmiştir. D ve X grubunu aynı anda maruz kalan gebeler X grubu olarak hesaplanmıştır. 72 gebede (% 29.5) FDA risk kategorisi bilinmeyen en az bir ilaca maruziyet tespit edilmiştir. 10. Gebelik haftasından sonra başvuran 35 gebenin 15 (% 42.8) tanesinde gebeler FDA risk grubu 'D' veya 'X' olan ilaçlara maruz kalmıştır.

4.2.7. Bitkisel ekstre kökenli tıbbi amaçlı kullanılan ürünlere maruz kalan gebeler: 244 gebeden 7 tanesinde (% 2.8) bitkisel ekstre kökenli ürünlere maruziyet saptanmıştır.

4.3. Gebelik sonuçları

Telefonları kapalı olduğu için ulaşılamayan ve gebeliğinin sonucu öğrenilemeyen 30 gebenin gebelik sonucu değerlendirilememiştir. Bu gebelerin 20 tanesi ilaç kullanmaya so adet tarihinden sonra başlayan grupta iken 9 tanesi son adet tarihinden önce ve 1 tanesinde son adet tarihinden önce ilaç kullanırken son adet tarihinden sonra ilave olarak farklı ilaç kullanan gebeler idi. Telefonla ulaşılarak gebeliğin nasıl sonuçlandığı öğrenilen 214 gebeden 133 tanesinde gebelik term doğum ve sağlıklı yenidoğan şeklinde sonuçlanmıştır. Gebelerin 55 tanesinde gebelik tıbbi yada isteğe bağlı olarak sonlandırılmıştır. 12 gebede erken doğum, 9 gebe anomali bebek, 4 gebede düşük ve 1 gebede canlı doğum sonrasında günün sonunda ölüm olduğu belirlenmiştir (tablo IV.IX).

Tablo IV.IX. Gebelik Sonuçları

Term doğum ve sağlıklı yenidoğan	133 gebe (% 62.1)
İsteğe bağlı yada tıbbi gebelik sonlandırılması	55 gebe (%25.7)
Erken doğum	12 gebe (% 5.6)
Düşük	4 gebe (% 1.8)
Anomali	9 gebe (% 4.2)
Canlı doğum sonrası bebek ölümü	1 gebe (% 0.46)
Gebelik sonuçları değerlendirilen toplam gebe	214 gebe (% 100)

4.3.1. Term doğum ve sağlıklı yenidoğan şeklinde sonuçlanan gebelikler

Gebeliği bu şekilde sonuçlanan 133 gebenin 40 (% 30) tanesi FDA gebelik risk kategorisi ‘D’ veya ‘X’ grubu olan ilaçlara maruz kalmıştır. Bu gebelerden 87 (% 65.4) tanesi kullandıkları ilaçları son adet tarihinden sonra kullanmaya başlamışlardır. 32 (% 24) tanesi son adet tarihinden önce başlayıp gebeliğin olduğu dönemde ilaç kullanmaya devam etmişlerdir. 14 (%10.5) gebe ise son adet tarihinden önce ilaç kullanmaya başlamış, son adet tarihinden sonra ilave olarak başka ilaçlar kullanmaya devam etmiştir. Bu şekilde sonuçlanan gebeliklerin 19 (% 14.2) tanesi gebelerin ilk gebeliği idi.

4.3.2. Tıbbi ya da isteğe bağlı sonlandırılan gebelikler

Gebeliği bu şekilde sonuçlanan 55 gebenin 26 (% 47) tanesinde FDA risk kategorisi ‘D’ veya ‘X’ grubu olan ilaçlara maruz kalmıştır. Bu gebelerden 25 (% 45.4) tanesi kullandıkları ilaçları son adet tarihinden önce kullanmaya başlamışlardır. Yine 23 (% 41.8) gebe ilaç kullanımına son adet tarihinden sonra başlamıştır. 7 (%12.7) gebe son adet tarihinden önce ilaç kullanımına başlarken son adet tarihinden sonra ilave başka ilaçlarda kullanmaya başlamışlardır. Gebelik tahliyesinin ilaç kullanmaya son adet tarihinden dan sonra başlayan ve gebelik sonucu değerlendirilebilen gebelerin % 18’ i gebelik tahliyesi olurken, bu oran ilaç kullanmaya son adet tarihinden önce başlayanlarda % 38, hem son adet tarihinden önce hemde son adet tarihinden sonra ilaç kullanan gebelerde % 31 olarak bulundu. Bu gebelerin 8 (%14.5) tanesinin ilk gebeliği idi. Bu gebelerin 5 tanesinde verilen teratojenite raporundan sonra gebeliğe devam kararı alınmış ancak gebeliğin ilerleyen döneminde intrauterin ölüm sonucu gebelik tahliyesi gerçekleştirilmiştir. Bu 5 gebenin hepsi ilaç kullanımına son adet tarihinden önce başlayan gebelerdir.

4.3.3. Erken doğum şeklinde sonuçlanan gebelikler

Gebeliği bu şekilde sonuçlanan 12 gebenin 6 tanesi gebeliğin 8. ayda sonlandığını, 2 gebe 7. ayda sonlandığını, 1 gebe 30. haftada sonlandığını, 1 gebe 33 haftada sonlandığını, 1 gebe 36. haftada sonlandığını ve 1 gebede gebeliğin sonlandığı dönemi net hatırlamadığını ifade etmektedir. Bu gebelerin gebelikleri döneminde 6 tanesi FDA risk kategorisi ‘D’ ve ‘X’ olan ilaçlara maruz kalmıştır. 4 gebe son adet tarihinden önce, 8 gebe ise son adet tarihinden sonra ilaç kullanmaya başlamıştır.

4.3.4. Düşükle sonuçlanan gebelikler

Düşük yapan 4 gebenin 2 tanesi FDA risk kategorisi ‘X’ ve ‘D’ olan ilaçlara maruz kalmıştır.

4.3.5. Doğumsal anomaliler

Gebeliği sırasında ilaç kullanan 9 gebede anomali saptanmıştır. Bu gebelerin kullandıkları ilaçlar ve ilaç kullanmaya başladıkları zamanlar aşağıdaki tabloda belirtilmiştir (tablo IV.X).

Tablo IV.X. Doğumsal anomaliler

No	Anomaliler	İlaç adı, FDA gebeik risk sınıflandırması grubu, ilacın kullanımına başlangıç zamanı (SATÖB/SATSB)
1	Yarık damak anomalisi	Metilprednisolon (C) (SATÖB) (gebeliği boyunca ilaca devam etmiş)
2	Hidrocefali	Diklofenak sodyum (C) (SATSB), skopolamin butilbromür/parasetamol (C) (SATSB), klorzoksazon/parasetamol (C) (SATSB), pankreatin (C) (SATSB)
3	Atipik otizm	Diklofenak potasyum (C) (SATSB), sefuroksim, psödoefedrin (C) (SATSB), metoklopramid (C) (SATSB), fenoksimetil penisilin(B) (SATSB),
4	mikropenis	Klaritromisin/lansoprazol/amoksisilin (C) (SATSB), betahistin dihidroklorür (B) (SATSB),
5	Yarık damak anomalisi	Didrogesteron (X) (SATSB),
6	Kalp anomalisi (operasyon sonrası ex)	Tamoksifen (? D?) (SATÖB),
7	Kalp kapak anomalisi	Perindopril/indapamid (D) (SATÖB), nebivolol (C) (SATÖB), metildopa
8	Aort kapak darlığı/aort damar darlığı/troid bezinin gelişmemesi(operasyon sonrası dönemde ex)	Metamizol sodyum (C) (SATSB), asetilsalisilik asit (C) (SATSB),
9	İmporfore anüs	Montelukast sodyum (B) (SATÖB), desloratidin (C) (SATÖB), formoterol (C) (SATÖB), budesonid (C) (SATÖB),

4.3.6. 10. Gebelik haftasından sonra başvuran gebelerin gebelik sonuçları

10. gebelik haftasından sonra başvuran 35 gebenin 3'üne telefonla ulaşılamadığı için gebeliklerinin sonucu değerlendirilememiştir. 32 gebeden 21 tanesinin gebelik sonucu term doğum ve sağlıklı yenidoğan şeklinde sonuçlanmıştır. Gebelerden 7 tanesi erken doğum ve sağlıklı yenidoğan şeklinde sonuçlanmıştır. 3 gebede anomalili bebek dünyaya getirmiştir. Bu anomaliler atipik otizm, kalp anomalisi ve kalp kapak anomalisidir. 1 gebesinde gebelik tahliyesiyle gebeliği sonlandırılmıştır. 10. Gebelik haftasından sonra başvuran gebelerde yüksek riskli ilaca maruz kalma oranı % 42.8 olarak bulunmuştur.

4.3.11. Gebeliği boyunca ilaç kullanan gebelerin gebelik sonuçları

Gebeliği boyunca ilaç kullanan gebe sayısı 9 dur (tablo 5). Bu gebelerden gebeliği boyunca metilprednisolon kullanan 1 gebede **yarık damak anomalisi**, yine metilprednisolon kullanan diğer gebede gebelik erken doğum ve sağlıklı yenidoğan şeklinde sonuçlanmıştır. Gebeliğin 24. haftasına kadar perindopril, indapamid ve nebivolol kullanan daha sonra doğuma kadar metildopa kullanan bir gebede **kalp kapak anomalisi** görülmüştür.

4.3.12. Akraba evliliği yapmış olan gebelerin gebelik sonuçları

1. derece kuzenleri ile akraba evliliği yapmış olan 8 gebeden 2 tanesine telefonla yapılan takiplerinde ulaşılamamıştır. Ulaşılan 6 gebeden 5 tanesinin gebelik sonucu term doğum ve sağlıklı yenidoğan şeklinde sonuçlanmıştır. 1 gebenin gebeliği isteğe bağlı ya da tıbbi nedenler ile sonlandırılmıştır.

4.3.13. Oral kontraseptif ilaçlara maruz kalan gebelerin sonuçları

13 gebe (5 tanesi son adet tarihinden önce, 8 tanesi son adet tarihinden sonra bu ilaçları kullanmışlardır) 8 gebe de herhangi bir olumsuz sonuç gözlenmemiş ve sağlıklı yenidoğan dünyaya getirmişlerdir. 3 gebe tıbbi ya da isteğe bağlı olarak gebeliği sonlandırmıştır. 1 gebede düşük meydana gelmiştir. 1 gebesinde gebelik sonucu değerlendirilememiştir.

5. TARTIŞMA

Çalışmamız, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD'na gebeliğinin farkında olmadan ilaç(a) kullanma (maruz kalma) nedeniyle başvuran gebelerin dosyalarının retrospektif olarak değerlendirildiği olgu serisi bir çalışmadır. Bu çalışmada bütün hastaların ortak özelliği gebeliğinin **farkında olmadan ilaç(a) kullanmak (maruz kalmak)** idi.

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji ABD'na 2011-2012-2013 yıllarında teratojenik danışma için başvuran gebelerin sayısında yıldan yıla bir artış görüldü.

Başvuran gebelerin **% 88.9'** u gebeliğin ilk 3 ayında ilaç kullanarak tarafımıza başvurduğu belirlendi. Türkiye'de Dokuz Eylül, Ege ve Marmara üniversitelerinde yapılmış diğer çalışmalarda da gebelerin **% 80'** den fazlasının ilk trimesterde ilaç kullandıkları belirtilmiştir(1, 7, 42). Teratogenezis açısından en hassas ilk 3 aylık dönemde gebelerin büyük bir oranının ilaca maruz kalmasının olası nedenleri anlamak için gebelerin ilaç kullanımına başlangıç zamanına göre SATÖB (son adet tarihinden önce başlangıç) ve SATSB (son adet tarihinden sonra başlangıç) olmak üzere ayırdık.

Gebelerin **%60.3'** (147 gebe) SATSB gebeler idi. Bu gebelerin 8 tanesi kontraseptif ilaç kullanan ve bu yüzden ilaca maruz gebeler idi. Bu gebeler 11.3 ± 6.4 gün ilaca maruz kaldığı bulundu.

Gebelerin **% 30.3'si** (74 gebe) SATÖB gebeler idi. Bu gebelerin 5 tanesi kontraseptif ilaç kullanan gebeler idi. Bu gebelerin ilaca maruz kalım süreleri 40.6 ± 11.2 gündü.

Gebelerin **% 9.4' ü** (23 gebe) SATÖB + SATSB gebeler idi. Bu gebelerin ilaca maruz kalım gün sayıları 40.3 ± 10.8 gündü.

Elimizdeki bulgular ışığında gebelerin ilaç(a) kullanım (maruz kalım) nedenlerini anlamaya çalıştık. Son adet tarihinden sonra yazılan ilaçların bir kısmının **gebeliğin erken semptomlarına yönelik ilaçlar** olabileceğini gebeler ile olan yüzyüze değerlendirme sırasında deneyimledik. Gebeliğin erken semptomlarının kapsamlı olarak değerlendirildiği literatür çalışmasına ulaşılamamıştır. Foxcroft ve arkadaşlarının gebelik semptomlarının

değerlendirildiği çalışmadaki gebelerin hiçbirisi 1. trimestir de olmayan gebeler idi (43). Gebeliğin erken semptomları Sayle ve arkadaşlarının çalışmasında adet gecikmesini takiben mide bulantısı, kusma, yorgunluk/bıkkınlık, göğüslerde şişme ve hassasiyet olarak belirtilmektedir (38). Amerikan Gebelik Derneği gebeliğin erken semptomlarını; adet gecikmesi, bulantı, göğüslerde şişme ve hassasiyet, implantasyon kanaması, iştah değişiklikleri, baş ağrısı, sık idrara çıkma ve alt pelvik bölgede kramplar, koku hassasiyeti, gaz, duygu durum değişiklikleri, mide bölgesinde yanma-ekşime, sırt ağrısı, soğuk algınlığı semptomları ve konstipasyon olarak belirtilmektedir (39). Bu semptomların bir kısmı Mayo kliniğinin internet sitesinde de belirtilmektedir (44). Yine Amerikan Gebelik Derneği gebeliğin erken semptomlarının depresyon, premenstrüel sendrom, grip, nezle, bel ağrısının diğer nedenleri, kronik baş ağrısı, diyabet ve üriner sistem enfeksiyonu ve daha birçok hastalık ile karışabileceğini belirtmektedir. Çalışmamızda SATSB kullanılan ilaçlara sıklık sırasına göre baktığımızda, sistemik antibakteriyel ilaçlar (82 gebede), antienflamatuar ve antiromatizmal ilaçlar (66 gebe), antidepresanlar (33 gebe), öksürük ve nezle preparatları (33 gebe), fonksiyonel gastrointestinal hastalıklarda kullanılan ilaçlar (28 gebe), antiasitler ve peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlar (26 gebe), kas gevşeticiler (17 gebe) ve psikoleptikler (14 gebe) olduğunu gördük. Bu gebelerin hepsi gebe olduklarını öğrendiklerinde ilaçlarını bırakan (bıraktıran) ve takip eden klinisyenlerce ilaç tedavisine ihtiyaç duymayan gebeler idi. Gebelerin maruz kaldığı bu durumun nedeninin gebeler ve klinisyenlerce ayırıcı tanıda gebeliğin düşünülmemiş olması ihtimali yatmaktadır. Kafa grafisi, beyin BT, Beyin MRG, lumbal grafi, lumbal MRG, karın grafisi ve pelvik BT incelemesi yapılan gebeler yine gebeliğin erken semptomları ile ilişkili olabilecek durumlar için tıbbi görüntüleme almış hastalar olarak düşünüldü. Kabuluzi ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları bir çalışmanın sonucunda, reçeteleme yapan kliniklerin erken gebeliği anlamakta yetersiz olduğunu ve bu durumun gebelerin daha fazla fetotoksik ilaçlara maruz kalmasına neden olduğunu belirtmektedir (45). Nicholsan ve arkadaşları yaptıkları çalışmada gebeliğin erken teşhişin gebe kadınlardaki depresif belirtilerin yönetiminde dolayısıyla da gebelerin refahı için önemine vurgu yapmaktadır (46). Hardy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada her 164 kadından birinin erken gebelik döneminde FDA kategorisi ‘X’ olan bir ilaca maruz kaldıklarını ve doğurganlık çağındaki kadınlara reçeteleme yapılırken gebelik gibi kontrendike durumların gözönünde bulundurulmasını belirtmektedir (47). İlaçların akılcı kullanımı ve K ilaç (kişisel ilaç) seçiminde, hastanın sorununun net olarak tanımlanması (doğru tanı) ve tedavinin uygunluğuna özen

gösterilmesi belirtilmektedir (37). Gebelik çoğu ilaç tedavisinde de uygunluğu bozabilmektedir.

SATÖB ilaç kullanan gebelerin kullandıkları ilaçlara sıklık sırasına göre baktığımızda antidepresanlar (43 gebe), sistemik antibakteriyel ilaçlar (27 gebe), hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar (24 gebe), antiepileptik ilaçlar(15 gebe), solunum tıkanması ilaçları(8 gebe) ve diyabette kullanılan ilaçlar(7 gebe) olduğunu gördük. Bu gebelerin çoğu kronik olarak ilaç kullanmasına rağmen kontraseptif yöntem kullanmayan hastalar idi. İlaçların akılcı kullanımı ilkelerince klinisyen tedavide hastalara gebelikten korunmak gibi gerekli talimatları vermeli ve tedaviyi izlemelidir (37). Bu gebelerden % 13.8'i ilaç kullanmaya gebeliği boyunca devam ettiği görüldü.

Tüm gebelerin ilaç kullanım oranlarına sıklık sırasına göre baktığımızda 1. seviye ATC kategorisine göre santral sinir sistemi ilaçları % 68, sistemik antienfektifler % 47, kas ve iskelet sistemi ilaçları % 41, sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları % 39.3 ve solunum sistemi ilaçları % 33.6 olarak bulundu. 2. seviye ATC kategorilerine göre bakıldığında sistemik antibakteriyel ilaçlar % 44, psikoanaleptikler % 32.3 (bu grupta yer alan antidepresanlar % 31), antienflamatuar ve antiromatizmal ilaçlar % 29, analjezikler % 13, öksürük ve nezle preparatları % 13 olarak saptandı. En sık maruz kalınan ilaçların antibiyotikler ve psikoanaleptikler olması Türkiye’de daha önce yapılan 2 çalışmanın sonuçlarıyla benzer çıkmıştır (1,4) Hollanda’da yapılan bir çalışmada gebelerin en sık maruz kaldığı ilaçlar sırasıyla antidepresanlar, antipsikotikler, migren ilaçları ve antienflamatuar ilaçlar olduğu belirtilmektedir (48). Kanada ‘da yapılan bir çalışmada gebelerin en sık maruz kaldıkları ilaçların merkezi sinir sistemini etkileyen ilaçlar olduğu bildirilmektedir(49). Birleşik devletlerde gebelerde antidepresan kullanımının yüksek düzeyde olduğu belirtilmektedir (50). İtalya’ da yapılan bir çalışmada gebelerin yüksek riskli ilaçların büyük bir kısmını serotonin geri alım inhibitörlerinin oluşturduğu saptanmıştır (51). Birleşik devletlerde newcastle TBS’nin 2003 yılında bildirdiğine göre en sık maruz kalınan ilaçların antiinflamatuarlar alkol ve antidepresanlar olduğu belirtilmiştir (4).

Çalışmamızda gebelerin % 34.3’ ünün FDA gebelik risk sınıflamasına göre D ve/veya X ilaçlara maruz kaldığı belirlendi. Bu oran Demir ve arkadaşlarının Dokuz Eylül Üniversitesi’nde yaptığı çalışmada % 29, Olukman ve arkadaşlarının Ege Üniversitesi’nde yaptığı çalışmada % 9.8, Başgöl ve arkadaşlarının Marmara Üniversitesi’nde yaptıkları

çalışmada % 14 bulunmuştur.(4,1,42). İtalyada yapılan bir çalışmada bu oranın % 28 olduğu belirtilmektedir (52). Bailey ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise bu oran % 22 olarak belirtilmiştir (49). Birleşik devletlerde yapılan 2 ayrı çalışmada bu oran %4 (53) ve % 4.5 (54) bulunmuştur. Çalışmamızda bu oran diğer çalışmalara göre yüksek bulunmuştur. 10. Gebelik haftasından sonra başvuran gebelerde yüksek riskli ilaca maruz kalma oranı % 42.8 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda gebeliklerin % 62.1' term doğum ve sağlıklı yenidoğan şeklinde, % 25.7' sininde isteğe bağlı yada tıbbi gebelik sonlandırılması ile, % 4.2 oranında doğumsal anomali ile sonuçlandığı bulundu. Bu oranlar Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sırasıyla % 64.1, % 17.3 ve % 1.8 ile bazı farklılıklar göstermektedir (7). Tüm gebeliklerde beklenen % 3-5 oranında doğumsal anomali oranı (5,6) çalışmamızda normal olarak görülsede isteğe bağlı yada tıbbi gebelik sonlandırılması oranı Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın sonuçlarından yüksek bulunmuştur. Karadeniz Teknik Üniversitesinin yaptığı 21 olguluk olgu serisinde isteğe bağlı yada tıbbi gebelik sonlandırılması %14. 3 bulunmuştur (55). Term doğum ve sağlıklı yenidoğan şeklinde sonuçlanan gebeliklerde yüksek riskli ilaçlara maruziyet % 30 iken, isteğe bağlı yada tıbbi gebelik sonlandırılması şeklinde sonuçlanan gebeliklerde bu oranın % 47 olduğu bulundu. Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışma FDA kategorisine göre yüksek riskli ilaçlara maruz kalmanın tıbbi yada isteğe bağlı gebelik sonlandırılmasının düşük riskliler ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede artırdığını bulmuştur (56). Gebelik tahliyesi yüzdesi, gebelik sonucu değerlendirilebilen SATSB gebelerde % 18, SATÖB gebelerde % 38 ve SATÖB+SATSB gebelerde % 31 olarak SATÖB gebelerde yüksek olması dikkat çekti. Yine doğumsal anomali oranları SATÖB grupta % 6.1 (4 anomali) iken, SATSB grupta % 3.1 (5 anomali) idi. Demir ve arkadaşları yaptığı çalışmada gebelik tahliyesinin ilaca 10 günden fazla maruz kalan gebelerde, 10 günden daha kısa süre maruz kalan gebelere göre anlamlı düzeyde fazla olduğunu belirtmiştir (56). Bizim çalışmamızda son adet tarihinden önce ilaca başlayan grupta ilaca maruziyet ortalama 40 ± 11 iken, sonra başlayanlarda 11 ± 6 gün idi. İlaça maruz kalınan gün sayısı, kullanım sıklığı ve dozunun teratojenik etki riski ile doğru orantılı olarak arttığı bilinmektedir (12,57). Tıbbi yada isteğe bağlı gebelini sonlandıran 55 gebenin 5 tanesinde gebeliğe devam kararı alınmasına rağmen in utero ölüm nedeniyle gebelik sonlandırılmıştır. Bu 5 gebe SATÖB gebelerden idi. Çalışmamızda 10. gebelik haftasından sonra başvuran gebelerin gebelik tahliyesi oranı % 3.1, erken

doğum oranı % 21, anomalili bebek doğurma oranı ise % 9.3 olarak bulundu. Bu sonuçlar ülkemizin gebelik tahliyesiyle ilgili yasal sınırlardan kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda erken doğum ve düşük ile sonuçlanan gebeliklerin her ikisinde de FDA risk sınıflamasına göre yüksek riskli (D veya X) ilaçla maruziyet oranı % 50 olarak bulundu.

35 yaş üstü ve 19 yaş altı gebelikler FIGO (International Federation Of Gynecology And Obstetrics= Uluslararası Jinekoloji Ve Obstetri Birliği) tarafından riskli yaş aralığı olarak tanımlanmaktadır (58). Çalışmamızda gebelerin çoğunluğu 35 yaşın üzerinde olmak üzere %20.9'u bu gruptan olan gebeler idi. 10. Gebelik haftasından sonra başvuran gebelerin % 31.4' ü 35 yaş üstü olan gebeler idi. Çalışmamızda 10. gebelik haftasından sonra başvuran gebeliklerin erken doğum, anomalili bebek doğurma ve gebelik tahliyesi oranları, tüm gebelerin oranlarına göre farklılık gösterdiğinden bu sonuçların sadece 35 yaş üstü gebeliklere değil yasal sınıra bağlı sonlandırılmayan gebeliklere de bağlı olabileceği düşünüldü

FDA, 2008 yılında harfli gebelik risk sınıflamalarından vazgeçildiğini belirtmesine rağmen (3), 2014 yılına ait bir çalışmada FDA' nın eski harfli sınıflaması kullanılmaktadır (59). Literatürde eski FDA sistemini 2010 yılından sonra kullanmaya devam eden çok sayıda makale vardır.

Çalışmamızda anomali ile sonuçlanan gebelere verilen raporlar incelendiğinde, gebeliği boyunca metilprednisolon kullanan ve yarı damak anomalisi ile sonuçlanan Romatoid artrit hastası olan gebeye klinik gereklilik nedeniyle gebelik boyunca metilprednisolon verilmiştir. Verilen teratojenite raporunda kortikosteroid kullanımıyla yarı damak arasında ilişki bulunduğunu bildiren teratojenite raporu düzenlenmiştir. Bu konuda literatür tarandığında Metilprednisolona bağlı yarı damak geliştiği hayvan çalışmalarında gösterilmiştir(60-62). Gebeler üzerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da kortikosteroid kullanımı ve yarı damak ilişkisi belirtilmektedir (63-65).

Bir diğer yarı damak anomalisi son adet tarihinden sonra didrogesteron kullanan hastada meydana gelmiştir. Literatürde didrogesteron maruziyeti ve yarı damak ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Hastaya verilen teratojenite raporunda da bu tür bir ilişkiyi gösteren bilgi verilmemiştir. Raporda didrogesteronun farklı tipte anomaliler ile ilişkili olabileceği belirtilmiştir (66).

Aort kapak darlığı, aort damar darlığı ve tiroid agenezisi anomalisi ile sonuçlanan gebeye verilen teratojenite raporunda İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte metamizol kullanımının kardiyovasküler anomaliler ile ilişkili olduğu (67) belirtilmiştir.

Kalp kapak anomalisi ile sonuçlanan gebeye verilen teratojenite raporunda perindopril maruziyetin kardiyovasküler anomali riskinde artışa neden olabileceği (68) verilen teratojenite raporunda belirtilmiştir.

Mikropenis anomalisi ile sonuçlanan gebeye verilen teratojenite raporunda mikropenis ile ilgili bir risk belirtilmemiş olup, literatür araştırmasında bu konuda gebeliği sırasında allopurinole maruz kalan bir gebede multipl anomalilerden birisi olarak belirtilmiş (69) ancak gebenin maruz kaldığı ilaçlar ve mikropenis ilişkisini gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Atipik otizm ile sonuçlanan gebeye verilen teratojenite raporunda böyle bir risk belirtilmemiş olup, yapılan literatür araştırmasında valproik asit ve otizm ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmakta (70) ancak gebenin maruz kaldığı ilaçlar ile atipik otizm ilişkisini değerlendiren çalışmaya rastlanmamıştır.

İmperfore anüs ile sonuçlanan gebeye verilen teratojenite raporunda böyle bir risk belirtilmemiş olup yapılan literatür araştırmasında da bu ilişkiyi gösteren bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Kalp kapak anomalisi ile sonuçlanan gebeye verilen teratojenite raporunda kardiyovasküler anomali ile ilgili risk belirtilmemiş olup yapılan literatür araştırmasında tamoksifen kullanımı ve kardiyovasküler anomali risk artışı yönünde bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Hidrosefali ile sonuçlanan gebeye verilen teratojenite raporunda kullandığı ilaçlar ve hidrosefali risk artışı yönünde bir bilgi verilmemiş olup literatür araştırmasında bu yönde bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda gebe kadınların % 31 oranında antidepresan ilaca maruz kalıyor olması ve tıbbi yada isteğe bağlı sonlandırılan gebeliklerin % 36'sının antidepresan ilaçlara maruz kalmış gebeler olması hem depresyonun hemde yüksek riskli ilaçlar açısından gebeyi ve fetüsü etkileyen önemli bir sorun olarak bulundu. Depresyonun hem ilaçla tedavi edilmesi hemde tedavi edilmemesi risksiz değildir (71). İlaçların akılcı kullanım ilkelerince gebelere ilaç dışı tedavi seçenekleri sunulabilir. Beslenme (omega-3, B 6, B12 vitamini

yönünden zengin), egzersiz, yoga, meditasyon ve psikoterapi gebelik depresyonunda ilaç dışı tedavi seçenekleridir(72). Çalışmamızda antidepresan ilaca maruz kalan gebelerin % 72' si köy ve ilçe merkezlerinde yaşayan, % 67' sinin eşinin eğitim düzeyi ilköğretim olan, % 65' i ilköğretim veya okula gitmeyen , % 39' unun 2 den çok gebe kaldığı, % 24' ünün sigara içtiği ve % 22' sinin farklı iş kollarında çalıştığı gebelerdi. Gebelik ve depresyonun sosyodemografik ilişkilerini gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (72). Gebeliğin erken döneminde görülen depresyon yoksulluk gibi kötü yaşam koşullarından kaynaklanmaktadır (46).

Çalışmamızda gebelerin % 76.3' ü birden fazla ilaca maruz kaldıkları bulundu. Bu oran Demir ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada % 64.2 olarak bulunmuştur (7). Çalışmamızda gebelerin % 20.9' sinin 5 ve 5'den çok ilaca maruz kaldıkları bulundu. Lazarau ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ilaç kullanımına bağlı ciddi advers olay görülme oranını % 6.7, ölümcül advers olay oranının % 0.32 olduğunu ve ilaçlara bağlı ölüm nedenlerinin 4.-6. sırada yer aldığını belirtmektedir (73). Polifarmasi, advers etkilerde artış, advers etki kaynağının belirlenmesinde zorluk, ilaç-ilac etkileşimleri, maliyet artışı, tedaviye uyumda zorluk ve morbidite ve mortalite artışı gibi çok önemli sorunları beraberinde getirir (74). Çoklu ilaç kullanımı ilaçların birbirlerinin etkilerini potansiyelize etme riski nedeniyle teratojenik açıdan önem taşıyabilir (75). Yerli ve yabancı literatürde bu durum çoğunlukla yaşlılarda ve psikiyatrik hastalıklarda değerlendirilirken gebeleri ve tüm toplumu yakından ilgilendirmektedir. İlaç endüstrisi polifarmasiyi tetiklemektedir. En az ilaç ile en etkili ve güvenli tedaviyi en az maliyetle sunmak (akılcı ilaç kullanımı) gerekir (76).

Çalışmamızda gebelerin yaklaşık yarısı antibiyotik ilaca maruz kalmışlardır. Gereksiz antibiyotik kullanımı medyada sık dile getirilen bir problem olsada konuyla ilgili yapılmış çalışma az sayıdadır. 1998-2003 yılları arasında Türkiyede % 18-20 oranında en sık tüketilen ilaçlar antibiyotiklerdir (77). Özgenç ve arkadaşları yaptıkları çalışmada hastaların % 30' una antibiyotik reçete edildiğini ve bu antibiyotiklerin % 60' ının uygunsuz olduğunu ve yönetimin antibiyotik reçetelenmesinde yeni ve etkili güvenlik önlemleri alması gerektiğini bildirmektedir(78). Uygunsuz antibiyotik kullanımından çalışmamızdaki gebelerde etkilenmiş olabilir.

Perikonsepsiyonel dönemde oral kontaseptif kullanırken gebe kalan 13 gebenin gebelik sonuçlarında anomali gözlenmedi. Sadece 1 gebede düşük görüldü. 3 gebelik

sonlandırılmıştır. Bu ilaçların FDA gebelik risk kategorisinin ‘X’ olması hasta ve klinisyen için endişe yaratmaktadır. Eski yıllarda yapılan çalışmalarda bu ilaçlar riskli kabul edilmekte iken (79) Yapılan yeni çalışmalarda erken gebelik döneminde bu ilaçlara maruziyetin fetal anomali risk artışı ile ilişkili olmadığı belirtilmektedir (80,81) İlaçların akılcı kullanımı ilkelerince klinisyen tarafından kontraseptif ilaçların etkinliğini azaltan nedenler hastaya anlatılmalı ve hasta tarafından yerine getirilmelidir.

Gebelerin tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaçların çoğu, yenidoğanda santral sinir sistemi, kardiyovasküler, genitoüriner ve gastrointestinal anomali görülme risk artışı ile ilişkili bulunmuştur. Bu ilaçlar ve teratojenite ilişkisinde genetik duyarlılık ön plana çıkmaktadır (32). Bazı antiepileptik ilaçlar epoksit hidrolaz yoluyla metabolize edilmektedir(82). Fenitoin ile tedavi edilen epilepsili annelerden doğan fetal hidantoin sendromu olan çocuklarda epoksit hidrolaz seviyeleri bu annelerden doğan sağlıklı bebeklere kıyasla anlamlı derecede düşük bulunduğu belirtilmektedir (83). MTHFR geninin varyantı olan C677T’ nın homozigot formu epilepsili anneden doğan fetal antikonvülzan sendromu olan çocuklarda, aynı annelerden doğan sağlıklı çocuklara göre daha fazla bulunmuştur (84). Antiepileptik kullanırken gebe kalan 15 gebeden 5 gebe, gebeliği boyunca antiepileptik ilaç kullanmaya devam etmiş ve herhangi bir anomali saptanmamıştır. Çalışmamızda gebelerde herhangi bir teratojenik etki görülmemesinin bir nedeni de genetik duyarlılıklarının olmama ihtimali olarak değerlendirildi.

6. KISITLILIKLAR

- 1) Gebelere başvuru sırasında ilaçları yazan hekim ve kuruluşlar bilgisinin (detaylı tıbbi kayıtlarının) değerlendirilmemesi.
- 2) Gebelik sonuçları açısından değerlendirilen gebelerin sadece telefon ile değerlendirilmesi, gebelik sonuçları açısından yüz yüze bir değerlendirme yapılamaması.
- 3) Canlı doğan bebeklerin fizik muayene ve laboratuvar analizi yapılamaması.

7. SONUÇLAR

1. Son adet tarihinden sonra ilaç kullanmaya başlayan (SATSB) gebeler başvuruların çoğunu oluşturmaktadır. Bu dönemde ilaç ve radyolojik görüntüleme yöntemlerine maruz kalmak gebeliğin erken semptomları ve gebelik testlerinin yalancı negatifliği ile ilgili olabilir. Bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.
2. Son adet tarihinden önce ilaç kullanmaya başlayan (SATÖB) gebelerde, ilaca maruz kalma süresi, gebelik sonlandırılması ve doğumsal anomali oranları SATSB gebelere göre daha fazladır. Bu konuda daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.
3. Gebelik sırasında kullanılabilecek ilaç seçiminde TBS (Teratojenite bilgi servisleri) ve klinisyenler arasında işbirliğinin artırılması sağlanmalıdır.
4. Saptanan anomaliler ve gebeliğin olumsuz sonuçları, ilaçlara bağlı teratojenite açısından literatürde ki mevcut bilgiler ışığında araştırılmalıdır.

ÖZET

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALINA SEVK EDİLEN GEBELERDE İLAÇ KULLANIMININ TERATOJENİK ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Necip Girit, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Aydın, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı' na gebeliği sırasında ilaç kullanarak teratojenik danışma amacıyla sevk edilen gebelerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Anabilim Dalı' na 01.01.2010-31.12.2013 tarihleri arasında başvuran ve teratojenite raporu düzenlenen gebelerle yüzyüze görüşmede, gebelerin sosyodemografik durumları ve maruz kalınan ilaçlara ait verileri gebe kayıt formlarına işlenmiş, daha sonra telefonla yapılan geri aramalarında gebelik sonuçları değerlendirilmiş ve yine gebe kayıt formlarına işlenmiştir. Tanımlayıcı olgu serisi olan bu çalışmamızda gebelere ait sosyodemografik veriler, kullanılan ilaçlar ve gebelik sonuçları gebe kayıt formlarından retrospektif olarak teratojenite açısından değerlendirilmiştir. Maruz kalınan ilaçlar FDA ve ATC sınıflamasına göre değerlendirilmiştir. Veriler ortalama değerler ve yüzde oranlar şeklinde analiz edilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda sosyodemografik ve maruz kalınan ilaçlara ait değerlendirilen 244 gebenin 214' ü gebelik sonuçları açısından değerlendirilebilmiştir. Gebelerin ortalama 30 ± 6 yaşında, 8.3 ± 4.1 gebelik haftasında, % 88.9' unun ilk trimestirde başvurduğu, % 51.7' sinin ilçede ikamet etmekte ve % 44.7' sinin ilkokul mezunu olduğu bulunmuştur. Gebelerin % 69.6' sının ilaca son adet tarihinden sonra başladığı, % 20.9' unun 5 ve 5'den çok ilaca maruz kaldığı, bu ilaçların % 34.3' ünün FDA sınıflamasına göre riskli grupta (D ve X) yer aldığı ve 2. seviye ATC sınıflamasına göre en sık antibakteriyel (% 44), antidepresan (% 31) ve antienflamatuar-antiromatizmal (% 29) ilaçlara maruz kaldıkları bulunmuştur. Gebeliklerin % 25.7' si isteğe bağlı yada tıbbi nedenlerle sonlandırılmış ve 9 gebelik (% 4.2) doğumsal anomali ile sonuçlanmıştır.

Sonuç: Doğurganlık ağındaki kadınlar tetkik ve tedavi sırasında ayrııcı tanıda gebelik mutlaka düşünölmeli ve ilaçla tedavisi planlanan kadınların tedavi sırasında gebelik önleyici tedbirler almaları sağlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Gebelik, teratojenite, akılcı ilaç kullanımı, FDA, ATC

İletişim adresi: girit.necip@gmail.com

SUMMARY

THE EVALUATION OF THE TERATOGENIC EFFECT OF DRUG USAGE IN PREGNANT WOMEN WHO WERE REFERRED TO THE DEPARTMENT OF MEDICAL PHARMACOLOGY OF ADNAN MENDERES UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE

Necip Girit, Adnan Menderes University Faculty of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Aydın, Turkey

Aim: This study aims to evaluate the drug usage of pregnant women who has used drugs unintentionally during their pregnancy and has been referred to Department of Medical Pharmacology, Faculty of Medicine, Adnan Menderes University for teratogenic consultation.

Methods: The study covers the referrals to the department in between 01.01.2010 and 31.12.2013. In the first referral of the pregnant women, a teratogenicity report was prepared based on the answers given in the face to face meeting which were registered in a recording report including the sociodemographic state of the pregnant women and the drugs that have been used. Lateron, these women were called on the phone for the follow-up evaluation of the outcome of their pregnancies, which were also registered on their pregnancy recording report. In this study, which is a descriptive case series, the sociodemographic data, the drugs that have been used and the outcome of the pregnancy were retrospectively evaluated in terms of teratogenicity based on the pregnancy recording reports. The drugs that have been exposed were assessed according to the classification of FDA and ATC. The data were represented and analysed as mean and percentage.

Results: In the study, a total of 244 expectants were evaluated according to their sociodemographic state and drug exposure, and 214 of these expectants were assessed in terms of the outcome of their pregnancies. The referrals were made on avarage at the age of 30 ± 6 , in the gestational week of 8.3 ± 4.1 and a 88.9% was made in the first trimester. A 51.7% of the expectants resided in counties and a 44.7% only got a degree from primary school. 69.6% of the expectants started using drugs after their last menstrual period, 20.9% of them were exposed to 5 or more than 5 drugs, 34.3% of the drugs were listed in risky group (D and X) according to FDA classification. According to the 2nd level ATC classification the expectants were found to be most frequently exposed to antibacterial

(44%), antidepressant (31%) and antienflammatory-antirheumatic (29%) drugs. 25.7% of the pregnancies were terminated voluntarily or due to medical reasons and 9 of the pregnancies (4.2%) resulted in congenital anomalies.

Conclusion: In the examination and treatment of women in fertile period, in differential diagnosis the possibility of pregnancy must be taken into consideration and for the ones who are planned to take medication, contraceptive precautions should be encouraged throughout the treatment.

Keywords: Pregnancy, teratogenicity, rational drug use, FDA, ATC

Contact address: girit.necip@gmail.com

KAYNAKLAR

1. Olukman M, Parlar A, Orhan CE, Erol A. Gebelerde ilac kullanımı: Son bir yıllık deneyim. Turk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi 2006;3(4):255–261.
2. Erich S, Willemijn MM, Hilde T, Jong van de Berge LTW, Drug use by pregnant women and comparable non-pregnant women in The Netherlands with reference to the Australian classification system. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology 2004;114:182-8.
3. Duman MK. Gebelik döneminde ilaç kullanımına ilişkin farklı risk sınıflandırmaları. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi Özel Sayısı 2013; 6(3):12-17.
4. Demir Ö. Dokuz Eylül Üniversitesi Teratojenite bilgi servisine başvuran gebelerde ilaç ve radyasyonla karşılaşmanın gebelik sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Bitirme tezi. İzmir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi. Tıbbi Farmakoloji Anabilim dalı. 2008.
5. ENTIS. European Network of Teratology Information Service. <http://www.ents-org.eu> Erişim: 23.02.2015.
6. Brent RL. Utilization of Developmental Basic Science Principles in the Evaluation of Reproductive Risks from pre- and Postconception Environmental Radiation Exposures. Teratology 1999;59: 182-204.
7. Demir Ö, Kaplan YC. Gebelikte ve laktasyonda ilaç Kullanımına İlişkin Risk Değerlendirilmesi: Türkiye’de Teratojenite Bilgi Servisleri. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi Özel Sayısı 2013; 6(3):34-40.
8. Arıkan İİ, Barut A. Gebelikte İlaç Kullanımı: Ana Prensipler. Türkiye’de Teratojenite Bilgi Servisleri. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi Özel Sayısı 2013; 6(3):18-23.
9. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: Part 1.Teratology. Obstet Gynecol 2009;113(1): 166-88.
10. Kadioğlu DM, Kalyoncu NI. Gebelikte ilaç seçimi ve teratojenite bilgi servisleri. Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences 2006;2(46):63-68.

11. Tanrıverdi HA. Gebelikte Toksisite ve Teratojenitenin Temelleri. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi Özel Sayısı 2013; 6(3):1-6.
12. Kayaalp O (ed). İlacların toksik tesirleri ve toksikolojinin temel kavramları. Rasyonel Tedavi Yonunden Tıbbi Farmakoloji, 10. baskı, Ankara: Hacettepe-Tas Kitapçılık Ltd. Sti 2002 s:131-138.
13. Chambers C and Sciali AR. Teratogenesis and Environmental Exposure, Principles of Teratology. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice 7. Edition. Elsevier saunders. Phidelpia. 2014. S: 465-472
14. Febius KB. FDA's proposed rule for pregnancy and lactation labeling: Improving maternal child health through well-informed medicine use. J Med Toxicol 2008;4(4):248-8
15. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. Pharmacoepidemiol Drug saf 2011;20(9):895-902
16. Pata Ö, Arpak S. Yaşamın başlangıcında organogenezis dönemi. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi Özel Sayısı 2013; 6(3):7-11.
17. Koren G, Klinger G, Ohlsson A. Fetal pharmacotherapy. Drugs 2002;62(5):757–773.
18. Cunningham FG, Leveno JK, Bloom SL, Spong CY, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, Sheffield JS. Teratology, Teratogens, and Fetotoxic Agents. Williams Obstetric. eBook conversion by codeMantra Version 1.0. McGraw-Hill Education. 2014; 243
19. Stamilio DM. Drugs for pregnant and lactating women. İn: Weiner C, Buhimschi C, eds, Philadelphia: Churchill livingston;2004
20. Suzer O. Hamilelikte ilac kullanımı. Temel Farmakoloji Klinik Farmakoloji 2005 İlac İndeksi (3. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2005;515–528.
21. Van gelder MM, van rooij IA, Miller RK, zielhuis GA, de jong-van den berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. Hum Reprod Update 2010;16(4):378-94

22. WHO Collaborating Centre for drug statistics methodology. ATC Structure and principles. http://www.whocc.no/atc/structure_and_principles/ Erişim: 23.02.2015
23. Kalyoncu N. Türk Farmakoloji Derneği
http://www.tfd.org.tr/eski/KTCG_Kurs_042010/08_NK.pdf Erişim: 23.02.2015
24. Durum Y, Sezer SD. Gebelikte Radyolojik Görüntüleme: Teratojenite Açısından Ana Prensipler. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi Özel Sayısı 2013; 6(3):41-46.
25. Yalvaç S, Kandemir NÖ. Gebelikte Kozmotoloji: Yüz-Cilt Bakımı, Makyaj ve Saç Boyalarının Gebeliğe Etkisi. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi Özel Sayısı 2013; 6(3):46-51.
26. Sezik M. Besinlerdeki Katkı/Koruyucu Maddelerin Gebeliğe Etkileri. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi Özel Sayısı 2013; 6(3):51-57.
27. Özkaya O, Köse SA. Gebelikte Sigara ve Alkol Kullanımı. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi Özel Sayısı 2013; 6(3):57-63.
28. Baytur Y. Çevresel Etkenlerin Gebeliğe Etkileri. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi Özel Sayısı 2013; 6(3):64-69.
29. Çalışkan E, Doğan Y. Fetal Anomalilerin Önlenmesi: Folik Asit ve Benzeri Koruyucular. Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi Özel Sayısı 2013; 6(3):69-73.
30. Hall JL, Harris MJ, Juriloff DM. Effect of multifactorial genetic liability to exencephaly on the teratogenic effect of valproic acid in mice. Teratology 1997;55(5):306-13.
31. Finnell RH, Gelineau-van Waes J, Eudy JD, Rosenquist TH. Molecular basis of environmentally induced birth defects. Annu Rev Pharmacol Toxicol 2002;42:181-208.
32. Janine E. Polifka, J.M. Friedman. Medical Genetics: 1. Clinical Teratology in The Age of Genomics. CMAJ 6. 2002;167(3)
33. Roses AD. Pharmacogenetics and the practice of medicine. Nature 2000;405 (6788):857-65.

34. Wolfe CR, Smith G, Smith RL. Pharmacogenetics. BMJ 2000;320(7240):987-90.
35. Khoury MJ. Genetic susceptibility to birth defects in humans: from gene discovery to public health action. Teratology 2000;61:17-20.
36. Van Dyke DC, Ellingrod VL, Berg MJ, Niebyl JR, Sherbondy AL, Trembath DG. Pharmacogenetic screening for susceptibility to fetal malformations in women. Ann Pharmacother 2000;34:639-45.
37. Hocaoglu N, Güven H, Gidener S, Tunçok Y, Kalkan Ş, Gümüştekin M, Gelal A. Dokuz eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dördüncü Sınıf Öğrencilerinin Akılcı İlaç Kullanım Becerileri Üzerine Akılcı İlaç Kullanım Kursunun Kısa Dönem Etkileri. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.2011;25 (1): 15-24
38. Sayle AE, Vilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. A Prospective Study Of The Onset Of Symptoms Of Pregnancy. Journal of Clinical Epidemiology 2002 (55): 676–680
39. Amerikan Pregnancy Association. Early Pregnancy symptoms.<http://americanpregnancy.org/getting-pregnant/early-pregnancy-symptoms/> Erişim: 23.02.2015
40. Hook EB. Changes in tobacco smoking and ingestion of alcohol and caffeinated beverages during early pregnancy: are these consequences in part, of fetoprotective mechanisms diminishing maternal exposure to embryotoxins? In Kelly S, Hook EB, Janerich DT, Porter IH, editors. Birth defects: risks and consequences. New York: Academic Press; 1976.p. 173–83.
41. Flaxman SM, Sherman PW. Morning sickness: a mechanism for protecting mother and embryo. Q Rev Biol 2000;75:113–48.
42. Basgul A, Akici A, Uzuner A, Kalaca S et al: Drug utilization and teratogenicity risk categories during pregnancy. Adv Ther 2007;1:68-80.
43. Foxcroft KF, Callaway LK, Byrne NM, Webster J. Development and validation of pregnancy symptoms inventory. BMC Pregnancy and Childbirth 2013, 13(3) : 2-9
44. Mayo Clinic. Symptoms of pregnancy. <http://www.mayoclinic.org/healthy-living/getting-pregnant/in-depth/symptoms-of-pregnancy/art-20043853> Erişim: 23.02.2015

45. Kabuluzi E, Campbell M, McGrowan L, Chirwa E, Brabin L. Early pregnancy exposure to Feto-toxic Medications among out-patients in malawi. *J matern fetal neonatal med.* 2014; 27(12) : 1204-8
46. Nicholson WK, Setse R, Hill-Briggs F, Cooper La, Strobina D, Pove NR. Depressive symptoms and health-related quality of life in early pregnancy. *Obstet gynecol.* 2006; 107(4): 798-806
47. Hardy JR, Leaderer BP, Holford TR, Hall GC, Bracken MB. Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81,975 mothers from the UK General Practice Research Database. *Pharmaeplidemiol Drug saf.* 2006; 15(8): 555-64
48. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB et al. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG* 2006;113(5):559–568.
49. Bailey B, Forget S, Koren G: Pregnancy outcome of women who failed appointments at a teratogen information service clinic. *Reprod Toxicol* 2002;16(1):77–80
50. Brown CS. Depression and anxiety disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(2):241–268.
51. Fisher B, Rose NC, Carey JC. Principles and practice of teratology for the obstetrician. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51(1):106–118.
52. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk Classification systems for drug use during pregnancy, are they a reliable source of information? *Drug Saf* 2000;23(3):245–253.
53. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(2):398–407.
54. Riley EH, Fuentes-Afflick E, Jackson RA, Escobar GJ, Brawarsky P, Schreiber M, Haas JS. Correlates of prescription drug use during pregnancy. *J Womens Health (Larchmt).* 2005;14(5):401–409.

55. Yaris F, Kadioglu M, Kesim M, Ulku C et al. Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome of a case series. *Reprod Toxicol*. 2004;19(2):235–238.
56. Demir Ö, Arıcı MA, Demiral Y, Tunçok Y. Farklı Risk Kategorilerine Göre Gebelikte İlaça Maruz Kalımın Değerlendirilmesi: FDA esaslı kararlar daha Fazla küretaja Nedenmi Oluyor. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012;32(4): 901-909
57. De Santis M, Straface G, Carducci B, Cavaliere AF et al. Risk of drug-induced congenital defects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;10;117(1):10–19.
58. Akin A, Ozvaris SB, Dogum oncesi bakim (DOB). Guler C (ed), Akin L (ed). In: *Halk Sagligi Temel Bilgiler*. Hacettepe Universitesi Yayınları 2006:223–235.
59. Kao L-T, Yi-Hua Chen Y-H, Lin H-C and Chung S-H. Prescriptions for category D and X drugs during pregnancy in Taiwan: a population-based study. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2014; 23: 1029–1034
60. Walker B: Induction of cleft palate in rats with antiinflammatory drugs. *Teratology*. 1971; 4:39-42,
61. Pinsky L, DiGeorge AM: Cleft palate in the mouse: a teratogenic index of glucocorticoid potency. *Science* 1965; 147:402-403
62. Walker BE: Induction of cleft palate in rabbits by several glucocorticoids. *Proc Soc Exp Biol Med* 1967;125:1281-1284
63. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al: Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62: 385-392.
64. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P et al. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Research (Part A)* 2003;67: 968-70.
65. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:585.e1-585.e7.
66. Queisser-Luft A: Dydrogesterone use during pregnancy: overview of birth defects reported since 1977. *Early Hum Dev*. 2009 Jun;85(6):375-7.

67. Bar-Oz, B, Clementi M, Giantonio D. Metamizol (dipyrone, optalgin) in pregnancy, is it safe? A prospective comparative study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005; 119:176-179
68. Cooper WO. Clinical Implications of Increased Congenital Malformations After First Trimester Exposures to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Cardiovasc Nurs.* 2008;23(1): 20-4
69. Hoeltzenbein M, Stieler K, Pense M, Waker E, Schaefer C. Allopurinol Use During Pregnancy-outcome of 31 Prospectively ascertained Cases and a Phenotype Possibly Indicative For Teratogenicity. *Plos one* 2013 19;8 (6):e66637
70. Gentile S. Risks of Neurobehavioral Teratogenicity Associated with Prenatal Exposure to Valproate Monotherapy: a systematic review with regulatory repercussions. *CNS spectr.* 2014;19(4):305-15
71. Ter Horst PG, Smit JP. Antidepressants during pregnancy and lactation. *Tijdschr Psychiatr* 2009; 51:307-314.
72. Çalık KY, Karataş S. Gebelikte depresyon: sıklık, risk faktörleri ve tedavisi. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 2011;3(1):142-162
73. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA,* 1998 (15):1200-1205.
74. Waddington JL, Youssef HA, Kinsella A. Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *Br J Psychiatry,* 1998;173:325-329.
75. Hancock RL, Koren G, Einarson A, Ungar WJ. The effectiveness of teratology information services (TIS). *Reprod Toxicol* 2007;23(2):125–132.
76. Uluoğlu C. Psikiyatrik hastalıklarda polifarmasi ne zaman akılcıdır. *Klinik Psikiyatri,* 2007;10:157-170
77. Top M, Tarcan M: Türkiye ilaç ekonomisi ve ilaç harcamaları 1998- 2003 dönemi değerlendirmesi, *Liberal Düşünce Dergisi* 2004;9(35);177- 200.

78. Özgenç O, Genç VE, Ari AA, El Sibel, Saçar S, Ozunlu H, Akgül A, Demirtürk N, Çetin CB, Sungur M, Çoskuner SA, Avcı M, Ergönül O; Antibiotic Resistance Study Group Of Turkish Association Of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Evaluation of the Therapeutic use Of antibiotics in Aegean Region hospitals of Turkey: a multicentric study. *Indian J med microbiol*, 2011;29(2):142-9
79. Martainez-Fraias ML; Rodraiguez-Pinilla E; Bermejo E; Prieto L: Oral contraceptives and estrogen combinations (excluding progestogens) during the first trimester--clearly increased the risk of overall birth defects. *Teratology* 1998;58:29.
80. Ahn HK, Choi JS, Han JY et al: Fetal outcome after exposure to oral contraceptives during the periconceptional period. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005;73(5):350
81. Waller DK, Gallaway MS, Taylor LG et al: Use of oral contraceptives in pregnancy and major structural birth defects in offspring. *Epidemiology*. 2010, Mar; 21(2):232-9.
82. Finnell RH. *Teratology: general considerations and principles*. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2):337-42.
83. Buehler BA, Delimont D, van Waes M, Finnell RH. Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. *N Engl J Med* 1990;322:1567-72.
84. Dean JCS, Moore SJ, Osborne A, Howe J, Turnpenny PD. Fetal anticonvulsant syndrome and mutation in the maternal MTHFR gene. *Clin Genet* 1999;56:216-20.