

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
Aile Hekimliği Kliniği

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ  
ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK  
FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ BİRİMİNE BAŞVURAN  
KADINLARIN GEBELİK VE LAKTASYON DÖNEMLERİNDE  
İLAÇ KULLANIM DURUMLARININ İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ  
Dr. Sercan TURAN

TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Hüseyin CAN

İZMİR – 2016

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimi boyunca tüm bilgisinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, sayın Doç. Dr.

Hüseyin CAN'a,

Tez çalışmam sürecince kısa zamanda da olsa çalışma şansını bulduğum tezimin, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında

şekillendiren hocam, sayın Yrd. Doç. Dr. Esra Meltem KOÇ'a,

Kliniği aileye dönüştürdüğümüz asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize, çalışma süresince tüm zorlukları benimle göğüsleyen ve hayatımın her evresinde bana destek olan sevgili eşim Ebru KARTAL TURAN'a teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	IV
TABLolar LİSTESİ.....	IV
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER .....	2
2.1.Teratogenezis .....	2
2.1.1 Tarihçe.....	2
2.1.2 Tanım .....	3
2.1.3 Teratolojinin Genel ilkeleri .....	4
2.1.4 Teratojenite Epidemiyolojisi .....	5

2.1.5 Teratogenez, Gebelik ve Embriyoloji .....	5
2.1.6 Teratogenezde Plesantanın Önemi .....	7
2.1.7 Teratojenik Etki Mekanizmaları.....	8
2.1.8 İlaçların Teratojenik Etki mekanizmaları.....	10
2.1.9 Teratojenik Etkili İlaçlar ve Etkileri.....	14
<b>2.2 Teratojenite Bilgi Servisleri.....</b>	<b>17</b>
<b>2.3 Gebelikte Teratojenik Risk Sınıflandırılmaları .....</b>	<b>19</b>
<b>2.4 İlaçların ATC sınıflandırma Sistemi .....</b>	<b>22</b>
<b>2.5 Teratojenite Çalışmaları.....</b>	<b>23</b>
<b>2.6 Radyolojik Görüntüleme ve Teratojenite .....</b>	<b>24</b>
<b>2.7 Kozmetoloji ve Teratojenite .....</b>	<b>25</b>
<b>2.8 Besinlerdeki Katkı/Koruyucu Maddeler ve Teratojenite .....</b>	<b>25</b>
<b>2.9 Gebelikte Sigara Kullanımı ve Teratojenite .....</b>	<b>26</b>
<b>2.10 Gebelikte Alkol Kullanımı ve Teratojenite .....</b>	<b>26</b>
<b>2.11 Çevresel Ajanlar ve Teratojenite .....</b>	<b>27</b>
<b>2.12 Teratogenezisin Önlenmesi.....</b>	<b>27</b>
<b>2.13 Genetik ve Terattojenite .....</b>	<b>28</b>
<b>2.14 Akıllı İlaç Kullanımı .....</b>	<b>28</b>
<b>2.15 Gebeliğin Erken Semptomları.....</b>	<b>33</b>
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>34</b>

3.1 Araştırmanın Etik yönü.....	34
3.2 Araştırmanın Tipi .....	34
3.3 Araştırma Protokolü .....	34
3.4 Çalışmaya Alınma ve Dışlanma ölçütleri .....	34
3.5 İstatiksel Analiz .....	35
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>35</b>
4.1 Gebelerin Sosyodemografik Özellikleri .....	35
4.1 Gebelerin Maruz Kaldığı ve/veya Kullandığı ilaçlara Ait Bulgular.....	39
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>42</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>46</b>
<b>ÖZET .....</b>	<b>47</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>49</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>62</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>TBS</b>	Teratojenite Bilgi Servisi
<b>ADEC</b>	Australian Drug Evaluation Committee's (Avustralya İlaç Araştırma Komitesi)
<b>TERIS</b>	Teratogen Information System (Teratojen Bilgi Sistemi)
<b>FASS</b>	Farmaceutiska Specialiteter i Sverige (İsveç Onaylanmış İlaçlar Kataloğu)
<b>ENTIS</b>	European Network of Teratology Information Services (Avrupa Teratoloji Bilgi Servisleri Ağı)
<b>OTIS</b>	Organization of Teratology Information Specialists (Teratoloji Bilgilendirme Uzmanları Organizasyonu)
<b>ATC</b>	Anatomical Therapeutic and Chemical (Anatomik Terapötik ve Kimyasal İlaç İndeksi)
<b>ABD</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>AİÖS</b>	Açıklanamayan Ani İnfant ölüm Sendromu
<b>FAS</b>	Fetal Alkol Sendromu
<b>AİK</b>	Akıllı İlaç Kullanımı
<b>TÜRKDETAM</b>	Türkiye Teratojenite Danışma Merkezi

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<b>SEKİLLER</b>	<b>SAYFA NO</b>
Şekil 1. Gebelik dönemleri ve Teratojenik Etkiler.....	6

## TABLolar DİZİNİ

<b>TABLolar</b>	<b>SAYFA NO</b>
<b>Tablo 2.1</b> Teratojenik Etkenler ve Malformasyon Sıklıkları.....	5
<b>Tablo 2.2</b> Teratojenik Etkili Olduğu Bilinen Çeşitli İlaçların Gebelerde Neden Olduğu Anomali doğum Oranları .....	15
<b>Tablo 2.3</b> Bazı İlaçların Fetotoksik Etkileri .....	15

<b>Tablo 2.4</b> FDA sınıflandırması .....	19
<b>Tablo 2.5</b> Gebelikte ilaç Maruziyetine Dair FDA Tarafından Kabul Edilen Yeni Anlatım Modeli .....	22
<b>Tablo 4.1</b> Gebelerin Yaş Dağılımı.....	35
<b>Tablo 4.2</b> Gebelerin Sosyodemografik Özellikleri.....	36
<b>Tablo 4.3</b> Gebelik Özellikleri.....	37
<b>Tablo 4.4</b> Gebelikte Radyasyon Maruziyet Durumu.....	38
<b>Tablo 4.5</b> Gebelikle ilgili Şikayetler.....	39
<b>Tablo 4.6</b> 1. Seviye ATC gruplarına Göre İlaç Kullanan Gebe Sayıları ve Yüzdeleri.....	40
<b>Tablo 4.7</b> Gebelikte En Sık Kullanılan İlaçlar .....	41
<b>Tablo 4.8</b> Gebelerin Gebelik Haftasına Göre İlaç Kullanım Oranları.....	42



## 1.GİRİŞ

Gebelik, sağlıklı şekilde geçirilmesi gereken bir dönem olarak algılansa da, sadece sağlıklı kadınlar tarafından yaşanan bir süreç değildir. Gebelik boyunca ve özellikle ilk trimesterde ilaca maruz kalma hem anne adayını hem de hekimi için ciddi bir sorun oluşturmaktadır. Gebelik döneminde bazı şikayetler, önceden var olan hastalıklar ya da gebelikte yeni gelişen durumlar nedeniyle çeşitli ilaçların kullanılması gerekebilir. Epilepsi, diyabet, astım, hipertansiyon gibi kronik hastalığı olan kadınlar gebeliklerinden önce almakta oldukları tıbbi tedaviye, gebelikleri sırasında da devam etmek zorunda kalabilirler (1). Yapılan çalışmalara göre anne adaylarının %80'e yakını gebelik döneminde herhangi bir ilaç kullanmakta, bunun %50 kadarı ise özellikle organ gelişimi dönemine denk gelmektedir. Ayrıca dünya genelinde gebeliklerin en az yarısının planlanmadan gerçekleştiği göz önüne alınırsa, gebeliğin henüz farkına varılmadığı dönemde kadınların ilaca maruz kalma olasılığı daha da artmaktadır (2).

İlaçların bilinen yan etkilerinden bir tanesi de, gebe kadınlarda fetüs veya embriyonun normal fizyolojik gelişimini etkileyerek kusurlu organ ya da dokuların oluşmasına neden olmasıdır. Bu sebeple gebelik sırasında ilaç kullanımı, annenin ve fetüsün sağlığını birbirine 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 (3, 4). FDA sınıflama sisteminin yetersizlikleri, sınıflama sistemlerinin birbirleriyle tutarsızlıkları ve uygulanan yeni FDA sınıflama sistemindeki belirsizlikler bu konuda problemler yaşanmasına neden olmaktadır (5).

İlaç, kimyasal madde ve virüs gibi fetüs veya embriyonun normal fizyolojik gelişimini engelleyen çevresel ajanlara teratojen denilmektedir. Embriyo/fetüsün doğal gelişimini etkileyerek patolojik organ ya da doku oluşturan teratojen maddeleri ve oluşan doğumsal anomalileri inceleyen bilim dalı teratolojidir (6). Tüm gebeliklerin yaklaşık % 3-4'ünde konjenital anomalili yenidoğan dünyaya gelme riski vardır. Bu riskin % 10'luk bir kısmı ilaçlar, kimyasallar, infeksiyonlar, bilinen anne hastalığı ve diğer risklerle ilgilidir. Teratojenlere bağlı konjenital anomalililerin önlenemez nedenler olduğu ve konjenital anomalililerin 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 (7). Etik konular 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 düşünüldüğünde 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, hastanemiz Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi'ne 2014 yılı içerisinde gebeliğinde ilaç kullanımı nedeni ile başvuran 222 gebe retrospektif olarak ilaç kullanımını açısından değerlendirilmiştir.

Bu tezin amaçları; İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi'ne başvuran gebelerin sosyodemografik özelliklerinin belirlenmesi, gebelerin sıklıkla maruz kaldığı ilaç ve ilaç gruplarının belirlenmesidir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Teratogenezis**

#### **2.1.1 Tarihçe**

1858 yılında yayınlanan ve her iki üst ekstremité anomalilerini detaylı şekilde anlatan "A contribution to the science of teratology" isimli makale ile teratojenite bir bilim olarak kabul edilmeye başlanmıştır. 1929 yılında Murphy tarafından X-ışınlarına maruz kalan gebelerin

mikrosefalili, zeka geriliği olan çocuklara 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 teoremler gelişmeye başlamıştır. 1961 yılında McBride, gebelik sırasında talidomid almış annelerden doğan çok sayıda bebeğin malformasyonlu olduğunu bildirmiş ve “Talidomid faciası” ile teratojenite biliminin önemi anlaşılmıştır. 20. yüzyılın sağlık alanındaki en büyük facialarından biri hiç kuşkusuz “Talidomid Faciası”dır (11). 1954’te CIBA tarafından sentezlenen 1957 yılında piyasaya sürülen talidomid, aralarında İngiltere ve Kanada gibi ülkelerin de bulunduğu 50’den fazla ülkede gebeler tarafından sedatif ve antiemetik etkinliği nedeni ile çok yaygın bir şekilde kullanılmış ve 10.000’den fazla bebeğin başta ekstremiteler defektleri olmak üzere çeşitli konjenital anomalilerle doğmasına neden olmuştur (12). Avrupa’da 1961 yılında, Kanada’da ise 1962 yılında piyasadan çekilmiştir. 1965’te bir Eritema Nodosum Leprosum (ENL) olgusunda etkinliği fark edilen Talidomid, FDA tarafından 1998’de ENL tedavisinde, 2006 yılında ise Multipl Myelom tedavisinde kullanılmak üzere, fetal maruz kalımı engelleyecek sıkı önlemler alınması şartıyla kullanım onay almıştır (13). 1971 yılında Herbest ve ark dietilstilbestrole maruz kalan gebelerin bebeklerinde doğumsal bozukluk olduğunu yayınlamışlardır. 1979 yılından kurulan ilk TBS ile konuyla ilgili hekimlere ve gebelere danışmanlık hizmeti vermeye başlanmıştır. TBS’lerinin sayısı giderek artmaktadır (5, 8, 14).

### 2.1.2 Tanım

Teratoloji, embriyo gelişimi sırasında patolojik organ ve doku oluşumuna neden olan etkenleri ve bunların oluşturduğu konjenital anomalileri konu alan bilim dalıdır. Prekonsepsiyonel ya da gestasyon sırasında anne tarafından alındığında fetüste yapısal ya da fonksiyonel bozukluklara neden olan ilaç, kimyasal madde, enfeksiyon ya da radyasyon gibi faktörlerin tümüne ise “**teratojen**” denir.

**Teratogenezis:** teratojenlerin, gebelerde placentadan fetal dolaşıma geçerek fetüste şekil ve gelişim bozukluğuna neden olmasıdır (15).

### 2.1.3 Teratolojinin Genel İlkeleri

Teratojen maddelere duyarlılık, organizmanın genotipine bağlıdır. Bu farklılık türlere göre olduğu gibi soya göre de ortaya çıkmaktadır. Teratojen maddenin genetik olarak maternal metabolizması, dağılımı, transplasental geçişi ve biyotransformasyonundaki farklılık, asıl teratojen etki gösteren metabolite maruziyette farklılıklara neden olmaktadır. Örneğin tavşan ve fareler kortizonun teratojenik etkisine (yarık damak) duyarlı oldukları halde, sıçanlarda bu etki görülmemektedir. Talidomit de türe ve soya göre farklılık gösteren bir teratojendir; insanlar yüksek sınıf primatlar, beyaz tavşan ırkı talidomite çok duyarlı oldukları halde, birçok diğer memeli bu terato- jenden etkilenmemektedir.

1970 yılında James G. Wilson tarafından hayvan deneyleri sonucunda oluşturulan teratolojinin temel ilkeleri şunlardır;

- Terotogenezis duyarlılığı embriyo ya da fetüsün genotipiyle çevresel faktörlerin etkileşimine bağlıdır.
- Teratojenik ajanlara duyarlılık embriyo ya da fetüsün gelişim aşamasındaki maruziyetin zamanına bağlıdır.
- Teratojenik ajanlar spesifik yollarla gelişen hücre ve dokuları etkileyerek patolojik embriyogeneze neden olur.
- Normal fizyolojik olmayan gelişimin sonuçları fetal ölüm, malformasyon, büyüme geriliği ve fonksiyonel bozukluktur.
- Teratojenlerin gelişen dokuya ulaşımı teratojenlerin kimyasal yapısına bağlıdır.
- Anormal gelişim sonuçlarının derecesi, doza bağlı olarak, etkisiz dozdan öldürücü doza çıktıkça artar (16).

#### **2.1.4 Teratojenite Epidemiyolojisi**

Tüm gebeliklerde konjenital anomali riski %3-4 düzeyindedir. Bu riskin %70'lik bölümünde etiyoloji belirsiz olup % 10'luk bir bölümü ilaçlar, kimyasallar, enfeksiyonlar, bilinen anne hastalığı ve diğer risklerle ilgilidir (7, 14).

ABD'nde konjenital malformasyonlu bebek doğum oranı %3 ve anomalili doğum sayısı yılda yaklaşık 120,000 olarak bildirilmiştir (17). Bu doğumların %65–75'inde anomali nedeni belli değil iken, %25'inde genetik faktörlere, %10'unda çevresel nedenlere, %3'ünde kromozom aberasyonlarına ve ortalama %3'ünde gebelikte maruz kalınan ilaç, enfeksiyon ve radyasyon gibi etkenlere bağlı olduğu bilinmektedir. İlaçlar, çevresel nedenlerin içindeki %1'lik kısımda yer alır (10). İlaça maruz kalımın önlenemez ya da kontrol altına alınabilir bir

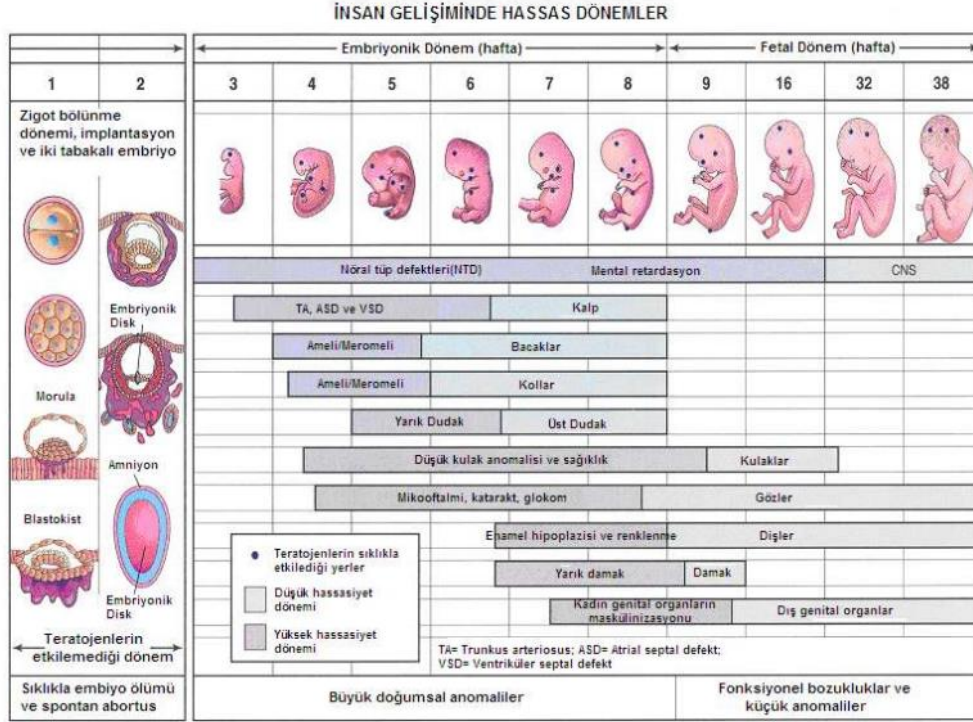
neden olduğu düşünüldüğünde %1’lik oranın önemi çok fazla artmaktadır. Fransa’da yapılan bir araştırmada ise gebelerin %99’unun gebeliği sırasında en az bir ilaç kullandığı ortaya konmuştur (18).

**Tablo 2.1 Teratojenik Etkenler ve Malformasyon Sıklıkları**

<b>Bilinmeyen</b>	<b>%65-70</b>
<b>Genetik nedenler</b>	<b>%25</b>
<b>Çevresel nedenler</b>	<b>%10</b>
<b>1) Fiziksel etkenler</b> (x-ray, radyoizotoplar)	%1
<b>2) Enfeksiyonlar</b> (rubellozis, sfiliz, toxoplazmozis, herpes virüs)	%2-3
<b>3) Maternal metabolik bozukluklar</b> (hipotiroidi, diabetes mellitus, fenilketonüri, virilizan tümörler)	%1-2
<b>4) Kimyasal maddeler, ilaçlar</b> (Androjenik maddeler, alkol, aminopterin, busulfan, dietilstilbesterol, difenilhidantoin, klorobifeniller, kumarin, lityum, metimazol, organik civa, 13-cis-retinoik asit, siklofosamid, talidomit, tertasiklinler, trimetadion, valproik asit)	%4-5

### **2.1.5 Teratogenez, Gebelik ve Embriyoloji**

Teratojen etkenlerinin etkilerinin açığa çıkabilmesi için embriyolojik süreci ve organogenezi iyi gözlemek gerekmektedir. Gebelik fertilizasyon ile sonuçlanan son menstrual 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 ya da 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. Organogenezis döneminde birçok organ sisteminde farklılaşma gerçekleşir ve organların prototip ve rudimenter şekilleri oluşur. Bu dönem konjenital anomali oluşma riskinin 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 işlevsel olarak geliştiği dönemdir. Merkezi sinir sistemi, göz, genitoüriner sistem, damak ve işitme organlarındaki fonksiyonel bozukluklar fetal dönemdeki teratojen maruziyeti sonucu gelişir (19).



**Şekil 1. Gebelik Dönemleri ve Teratojenik Etkiler (20).**

Teratojenlere bağlı doğumsal malformasyonlar 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 ekstremitelerin yetersiz gelişmesine, 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 ya da fetüste geçici fonksiyon bozukluğuna neden olur (21).

### 2.1.6 Teratogeneze Plasantanın Önemi

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

- 1) Plasentadaki biyotransformasyon mekanizmasının farklılığı.
- 2) Plasentanın 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 ya da daha yüksek konsantrasyonlarda bulunabilmektedir. Örneğin kurşun fetüs beyinde anne beyine göre daha çok birikir (22). Teratojen maddelere duyarlılık, organizmanın genotipine bağlıdır. Bu farklılık türlere göre olduğu gibi soya göre de ortaya çıkmaktadır. Teratojen maddenin genetik olarak maternal metabolizması, dağılımı, transplental 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 plasentadan geçebilmelidir. Eskiden plasenta anne ile fetal kompartmanlar arasında bir “bariyer” olarak düşünülmekteydi, son zamanlarda bu görüş yerini maddelerin iki yönlü geçişine olanak sağlayan bir “lipid membran” olarak düşünülmektedir. Plasentadan basit difüzyon yolu ile olan madde geçişlerinde, maddelerin molekül ağırlığı küçüldükçe, yağda çözünürlüğü arttıkça ve iyonizasyon derecesi azaldıkça plasentadan geçişi kolaylaşmaktadır(14).

### 2.1.7 Teratojenik Etki Mekanizmaları

Teratojenik etkinin ortaya çıkmasında fetüsün gebeliğin hangi döneminde olduğu ve teratojene ne kadar süreyle maruz kaldığı önemlidir. Teratojen olduğu düşünülen etken plasentayı geçmelidir. Plasentadan geçiş pasif difüzyon kurallarına göre olduğundan lipid/su partision katsayısı yüksek, küçük moleküllü ve iyonize olmayan bileşikler plasentayı çok kolayca geçer. Plasenta ile uterus arasındaki intervillöz alana, ulaşan maddeler fetüs dolaşımına geçmek için vilusların üzerindeki trofoblast tabakasını, villus bağ dokusunu ve fetal kanı taşıyan kapiller çeperi geçmelidir. Ayrıca ilaçların farmakokinetiğini değiştiren etkenler de plasenta geçişini etkiler. Bunlar dışında kişinin yaş, vücut ağırlığı, cinsiyeti, emilim ve dağılımı azaltan şok ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlar, ilacın verilmiş yolu, zamanı, çevresel faktörler ve diyet ile genetik faktörler ilaçların farmakokinetiğini değiştiren diğer nedenlerdir. Çoğu ilaç plasentadan pasif difüzyonla fetüse geçmesine rağmen teratojenik etki göstermez. Bazı maddelerin ise metabolitleri teratojenik etki gösterir (23).

Başlıca teratojenik etki mekanizmaları:

**1. Sitotoksik etki:** Bazı maddeler DNA üzerine toksik etkiyle, DNA sentezini inhibe ederek ya da mitoz sırasında içcik oluşmasını bozarak sitotoksik etki yapar. Bu etki hızlı büyüyen ve farklılaşan hücrelerde nekroza neden olur. Tek bir doza maruz kalmak bile teratojenesize neden olabilir. Öldürücü, doğumsal malformasyon ya da gelişme geriliği yapıcı etkileri aynı dozda gösterir. Örneğin DNA sentezini bozan antimetabolit kanser ilaçları genotoksik etkili mutajenlerdir.

**2. Önemli besinlerin dışarıdan alınmasının ya da enerji üretiminin bozulması:** Gebede kalori, protein ya da vitaminlerin yetersiz alınması, fetüste mental retardasyona, MSS ve tiroid gelişim bozukluklarına yol açar. Mitokondride protein sentezini inhibe eden (amfenikol grubu antibiyotikler gibi), glikolizi bozan (6-aminonikotinamid gibi), trikarboksilik asid siklusunu bozan (fluoroasetat gibi) ve hipoksi yapıcı etkenler fetüsün enerji metabolizmasını bozarak büyümede gecikme ya da embriyonun ölümüne neden olur.

**3. Uteroplasental kan akımının azalması:** Vazokonstriktör ilaçlar, plasentaya gelen maternal kan akımını azaltıp fetal kan akımını bozarak embriyonun ölümüne, doğumsal anomalilere, büyümede gecikme ya da geriliğe neden olurlar. Örneğin ergot alkaloidleri düşüğe neden olabilir.

**4. Farklılaşma ile ilgili özgül olayların bozulması:** Bazı teratojenik ilaçların belirgin bir genotoksik ve sitotoksik etkisi yoktur. Gebeliğin organogenez döneminde kullanıldığında bazı dokuların gelişmesini bozarak belirli konjenital anomali ve teratojene özgül sendromlar yaparlar. Örneğin doğal glukokortikoidlerin fizyolojik konsantrasyonları fizyolojik bir embriyogenez için gerekliyken yüksek dozda verilmeleri yarık damağa neden olur. Talidomid ve retinoidler ise bu mekanizma ile tedavi dozlarında bile doğumsal malformasyonlara neden olurlar.

**5. Doku ozmolaritesinin değişmesi:** Embriyo dokularının ozmolaritesinin kimyasal etkenler tarafından değiştirilmesi organ gelişimini etkileyebilir (23). Örneğin tripan mavisi bu mekanizma ile doğumsal anomali yapar.

Teratojenik maddeler teratojenik etkilerine göre;

- 1) Öldürücü etkinliği (embryoletalitesi) 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 abortusa neden olurlar).
- 3) Malformasyon yapıcı etkisi olmayan, fakat mental retardasyon yapıcı veya letal etkili maddeler olarak sınıflandırılmaktadır (8, 24).

Teratojenik etkili maddelerin birçoğunun mutajenik ve karsinojenik etkinliği yoktur. Birçok teratojen madde, belirli bir dozun altında (etkisiz seviye) herhangi bir malformasyona neden 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” bağlantısı 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 zamanda alınmış olması.
- 2) Plsentanın özelliği.
- 3) Genetik faktörler.
- 4) Hormonal durum.
- 5) Diyet (vitaminlerin, anti-vitaminlerin, eser elementlerin diyetle fazla ya da az)
- 6) Annenin özellikleri (gebenin ileri yaşta ve diyabetik olması).
- 7) Teratojen ajanın dozu, maruziyet periyodu, kullanıldığı süre ve dönem, vücutta birikmesi.
- 8) Çevresel faktörler.

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

- 1) Embriyoletalite (embrioid etki).
- 2) Spontan abortus (malformasyonlu 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 (14).

### **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 sınıflandırılmıştır. Bu mekanizmaların birbirleriyle kesin sınırlarla ayrılmadıkları ve birbirlerini etkiledikleri belirtilmektedir. Teratogenezin ilacın türüne, dozuna ve süresine, embriyonik 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 çok önemli rollere sahiptir. Gebelikte fetal büyüme ve gelişme döneminde dokuların hızlı büyümesi, yani artan DNA sentezinden dolayı folat gereksinimi artmıştır. Gebelik sırasında kullanılan bazı ilaçlar folik asit 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 folik asit 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) 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 folik asit antagonizması yer almaktadır. Konsepsiyon öncesi 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 çok 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, kraniyofasiyal malfarmasyonlar, özofageal atrezi ve farenks bezi anormalilikleri gibi nörol krest ile ilgili malformasyonlara neden olabileceği belirtilmektedir. Tretinoin, isotretinoin ve etretinate gibi ilaçlar ve vitamin A yetmezliği retinoik asidin homeostazını etkilemektedirler.

**3) Endokrin bozulma; seks hormonları:** Hormonal kontroseptifler, fertilitte tedavisinde kullanılan hormonlar 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 ya da antiandrojenik etkiler ile hipospadias ve kriptoorşidizme neden olabileceği gösterilmiştir. Bisfenol A ve fitalat endokrin sistemi normal işleyişini etkileyen kimyasal maddelere örnektir. Meselamin gibi bazı ilaçların endokrin homeostazı etkileyerek teratojenik etkiler yapabileceği halen tartışılmaktadır.

**4) Oksidatif stres:** Gelişmekte olan embriyo/fetüs oksidatif stresse karşı çok duyarlıdır. Bunun nedeni antioksidan mekanizmaların yetersiz olmasıdır. Plösentel bazı enzimler fetüsün oksidatif mekanizmalardan koruyucu etki gösterir. Oksidatif stresin, iskelet malformasyonları, ekstremite defektleri, nöral tüp defektleri, yarık damak-dudak ve kardiyovasküler defektler gibi konjenital 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, valproik asit, sınıf 3 antiaritmik ilaçlar, demir destekleri ve çeşitli kemoteropatik ilaçlardır. Fetüs/embriyoda artan oksidatif stres kadar annede artmış oksidatif stresin plösentel yolla fetus/embriyoya geçerek teratojenik etkilerde bulunması bir diğer tartışma konusudur. Oksidatif stresin ilaçlara bağlı olarak oluşabileceği gibi vasküler bozulmayla gelişen hipoksi nedeniyle de oluşabileceği teratojenik mekanizmaların birbirleriyle iç içe olduğunu göstermektedir.

**5) Vasküler bozulma:** Vasküler bozulma ile anlatılmak istenen uteroplösentel, plösentofetal ya da fetal kan akımındaki bozukluktur. Hiperperfüzyon, hipoperfüzyon, hipoksi ve obstrüksiyon kan akımındaki bozukluklara dahil edilmektedir. Uteroplösentel ünitenin normal olmayan anatomik yapısı, yetmezliği, vasküler enfeksiyonlar, amniyon rüptürü ve umbilikal kord obstrüksiyonu, fetal damarlara eksternal 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 ekstremite yokluğu, hidroansefali/porensali, gastroşizis, ince barsak atrezisi ve poland sendromu bu mekanizma ile ilişkili konjenital defektlerdir.

**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 ekstremite 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 tartışılmalıdır olsa bazı yapısal malformasyonlarla ilişkilidir. HDACs (histon deasetilaz) enzimi: Hücrede gen ekspresyonu gibi çok önemli görevlerde rola alan bu enzimin inhibisyonu, iskelet malformasyonları ve nöral tüp defektleri ile ilişkili bulunmuştur. Valproik asit, 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 kardiak septal defekt olmak üzere kardiyovasküler malformasyon 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 anomalileri ile ilgilidir. Sumatriptan, buspiron, risperdon, granisetron, quetiapin ve SSRI (fluoksetin, paraxetin ve sertralin) bu reseptör üzerinden etkinlikle kraniyofasiyal anomali ve kardiyovasküler malformasyonlarla ilişkilendirilir. GABA (gama amino butirik asit) 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 blokajı özellikle ekstremitelerde defektleri olmak üzere doğumsal malformasyonlar ile ilişkilendirilmiştir (25).

### 2.1.9 Teratojenik Etkili İlaçlar ve Etkileri

Teratojenik etkili ilaçlar uzun listeler oluşturmaktadır. Annede diabetes mellitus, fenilketonüri, hipertermi ve sistemik lupus eritomatozus gibi kronik sistemik hastalıklar ya da rubella, sitomegalovirus, toksoplazma, parvovirus, herpes simpleks Tip II virus, varisella, sifiliz gibi maternal enfeksiyonlar; bilinen teratojen etkiler içerisinde az bir kısmı oluşturmaktadır (25). Her gün artan sayılara ulaşan ve çalışmamızı bu yönde şekillendirilmesini sağlayan teratojenik etkilere neden olan etkenler, ilaçlar ve radyasyondur (26). İlk teratojen ilaç olarak bilinen talidomide maruz kalan gebelerin %20'sinde doğumsal anomali gelişmiştir (**Tablo 2.2**). Fetal Alkol Sendromu ise gelişme geriliği, Nöral defektler, kalp defektleri, kraniyofasiyal malformasyonlar, bebeklerde buruşuk ve geriatrik bir görünüme yol açar.(6)

**Tablo 2.2 Teratojenik Etkili Olduğu Bilinen Çeşitli İlaçların Gebelerde Neden Olduğu Anomalili Doğum Oranları(6)**

İlaç	Anomalili doğum oranı (%)
Androjenler ve androjenik progestatifler	0.3-18
Antiepileptikler	
• Tümünün ortalaması	6
• Fenitoin	10
• Valproik asit	1
• Trimetadion	60
Antineoplastikler	
• Folik asit antagonistleri	30
• Diğer antineoplastikler	17
Sentetik Retinoidler	20
Talidomid	20
Varfarin ve diğer antikoagülanlar	7

Teratojenik etkileri görülen bazı ilaçlar ve fetüs üzerinde oluşturdukları hasar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 2.3) (6).

**Tablo 2.3. Bazı İlaçların Fetotoksik Etkileri**

İLAC	TRİMESTER	FETOTOKSİK ETKİ
A vitamini	Tüm dönemler	Beyin, kalp ve kraniyofasiyal anomaliler
ACE inhibitörleri ve anjiotensin 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
Danzol	1.trimester	Dişi fetüs klitoris hipertrofi 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
İsotretinoin	Tüm dönemler	Santral sinir sistemi, yüz kulak ve diğer malformasyon 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, hipoterm
Klorpropamid	Tüm dönemler	Uzamış semptomatik neonatal hipoglisemi
Kokain	Tüm dönemler	Spontan abortus, ablatio placentae ve prematür eylem riskinde artış; neonatal 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	Multipl kongenital malformasyonlar
Organik solventler	1. trimester	Multipl kongenital malformasyonlar
Östrojenler	Tüm dönemler	Erkek fetüste hipospadias, kriporşizm, mikrofallus, ileri yaşlarda davranış bozuklukları
Penisilamin	1. trimester	Cutis laxa, yarık damak ve diğer kongenital malformasyonlar
Progesteronlar	1. trimester	Kalp ve ekstremitte malformasyonları

Propiltiourasil	Tüm dönemler	Kongenital guatr
Siklofosamid	1. trimester	Kongenital malformasyonlar
Sitarabin	1. ve 2. trimester	Kongenital malformasyonlar
Talidomid	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, kondrodizplazi
Varfarin	2. trimester	Santral sinir sistemi malformasyonları 3.
Varfarin	3. trimester	Kanama riski

## 2.2 Teratojenite Bilgi Servisleri

Teratojenik risk algısındaki artışın kamuoyunca fark edilmesi teratojenite bilgi servislerinin (TBS) kurulmasına sebep olmuştur. İlk TBS Amerika Birleşik Devletleri San Diego Gehrinde 1979 yılında kurulmuştur. Avrupa ve Amerika'daki TBS'nin sayısı günümüze kadar giderek artmış ve 1990 yılında ENTIS (European Network of Teratoloji 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 önemli amaç ve işlevlerdir. Bu amaç ve işlevleri ülkemiz TBS'leri de kabul etmektedirler. Ülkemizde TBS yapılanması daha yeni olmakla birlikte bazı sorunlar bulunmaktadır. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Dokuz Eylül Üniversitesi, Karadeniz Teknik 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 mekezlerinde sağlanmaktadır. TBS'sine 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 iletilimidir. Gebeliklerin % 3 oranında doğumsal anomali içerdiği ve bu anomalilerinde % 60-70' nin nedenin tam olarak

aydınlatılmadığının hastaya söylenmesi risk iletişimiinde çok 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 durumdur. TBS'nin danışmanlık hizmeti verirken kullacağı kaynaklar şunlardır:

- 1) Literatür taraması (pubmed ve diğerleri)
- 2) Avrupa Teratoloji Derneği, ENTİS ve OTİS gibi konu ile ilgili derneklerin toplantılarına katılım ya da bu yapılarla internet ortamında bilgi alış-verişi
- 3) Reprotox, Catalog teratogenicagents, TERİS gibi derleme kaynaklar
- 4) Konuyla ilgili referans kitaplar (Briggs GG, Schaefer C, Koren G)
- 5) Mezuniyet sonrası kurslar ve eğitimler
- 6) İlgili toplulukların internet siteleri.

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 ücrete tabii olması, konuyla ilgili yasal zeminde bazı belirsizliklerin/sorunların yer alması olarak sayılabilir. Türk Farmakoloji Derneği problemlerin açılması konusunda çalışmalar yürütmektedir (1).

### 2.3. Gebelikte Teratojenik Risk Sınıflandırılmaları

Gebelik döneminde 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. Dünyada kullanılan çok farklı sınıflandırma sistemleri mevcuttur. Bunlar:

- 1) FDA (Food and Drug Administration=ABD'nin ilaç ve gıdaları denetleyici kurulu) sınıflandırma sistemi (**Tablo 2.4**) (6).

#### **Tablo 2.4. FDA sınıflandırması**

<b>A Kategorisi:</b> Gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda ilacın ilk üç ayda (ilk trimesterde) fetüste teratojenik etki riski olmadığını göstermiştir.
<b>B Kategorisi:</b> Hayvanlarda yapılan çalışmalar ilacın fetüste teratojenik etki yapma riskinin olmadığını göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü çalışmalar yoktur ya da hayvanlarda yapılan çalışmalar fetüste teratojenik etki riskini göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü araştırmalarda fetüste teratojenik etki riski bulunamamıştır.

**C Kategorisi:** Hayvanlarda yapılan araştırmalarda ilacın teratojenik etki riski saptanmasına karşın gebelerde yapılan kontrollü araştırmalar yoktur ya da hayvanlarda ya da gebelerde bu konuda yapılmış araştırmalar bulunmamaktadır.

**D Kategorisi:** Fetüste teratojenik etki yapma riskinin kesin kanıtları bulunmakla birlikte yaşamı tehdit eden hastalıklarda daha güvenli ilaçların kullanılmaması ya da etkisiz olması durumunda gebelerde kullanılabilecek ilaçlardır.

**X Kategorisi:** Hayvanlarda ve insanlarda yapılan araştırmalarda teratojenik etki riski kesin olarak kanıtlanmış ve teratojenite riski yararlarından daha fazla olan ilaçlardır. Gebelik sırasında kesinlikle kullanılmamalıdır.

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

3) FASS (The Swedish Catalogue Of Aproved 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

“Talidomid Faciası” birçok ölkede ilaçların piyasaya sürölmeden önce teratojenik etkilerinin yeterli şekilde test edilip edilmediği konusunda önemli bir ilgi ve farkındalık ortaya çıkarmıştır. Birçok ölkede sağlık otoriteleri ilaçların piyasaya sürölmeden önceki testlerin gerekliliklerinin neler olması gerektiğini yeniden gözden geçilerek düzenlemeler yapmıştır (27). Bu düzenlemelerle prelinik deneysel hayvan çalışmalarının ve gebelerdeki maru- ziyetlerle ilgili çalışmaların sayısında önemli bir artış olmuştur. 1970’lere gelindiğinde klinisyenler, kalitesi çalışmadan çalışmaya değişen ciddi bir bilgi yükü ile karşı karşıya kalmışlardır (27, 28). FDA gebelik risk kategorileri (1979) tam da bu sırada ilaçların gebelikteki etkilerine dair gerçekleştirilmiş olan deneysel hayvan ve insan çalışmalarının sunulma biçimine bir standardizasyon getirme çabası olarak ortaya çıkmıştır (27, 29).

İlaç firmaları sistemik olarak emilime uğramayan ya da fetüs üzerine olumsuz etkileri olmadığı kesinlikle bilinen tüm ilaçlar dışındaki ilaçlar için prospektüste FDA gebelik risk kategorileri bulundurmaları zorunlu tutulmuştur (2).

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.

1990'lı yılların ortalarına doğru FDA gebelik risk kategorilerinin önemli eksiklikleri olduğu Teratoloji Derneği üyeleri ve klinisyenler tarafından konuşulmaya başlanmıştır. Teratoloji Derneği'nin önemli çabaları ile FDA yetkilileri söz konusu eksiklikleri tartışmak için 1997 Eylül'ünde bir toplantı düzenlemiştir. Forumda aşağıdaki eleştiri ve değerlendirmeler yapılmıştır (2, 27, 29).

- Kategoriler, fazlasıyla basitleştirilmiş bir risk anlatımı nedeni ile riski iletmekte yetersiz kalmaktadır.
- Kategoriler A'dan X'e gidildikçe riskin arttığı gibi bir algı ortaya çıkarmaktadır.
- Kategoriler aynı kategoride yer alan ilaçların teratojenik etki potansiyellerinin benzer olduğuna dair yanlış bir algıya neden olmaktadır.
- Kategoriler olası istenmeyen etkileri, etkinin şiddeti, insidans ya da maruziyet dozu, süresi, sıklığı, kullanım yolu, maruziyet zamanı ya da etki tipi açısından ayırt ettirici değildir.
- Kategoriler, gebeliğin farkında olmadan ilaç kullanımına dair riskleri tanımlamakta yetersizdir ve planlanmış gebeliklerde kullanılacak ilaçların seçimine odaklanmaktadır.
- Kategoriler hayvan ve insan verileri arasında ayırt ettirici bir vurgu yapmakta yetersizdir.

Bu eleştiri ve geri bildirimleri dikkate alan FDA yeni bir anlatım tarzı oluşturmak için birçok disiplinden farklı uzmanların yer aldığı bir çalışma ekibi kurmuştur. Bu grup kanıta dayalı bir çalışmanın ardından kategori sisteminin gebelikteki ilaç kullanımına dair riskleri karakterize etmekte ve iletmekte yeterli olmadığına ve mevcut hayvan ve insan verilerini temel alan "öyküleştirilmiş" tarzda düzenlenmiş bir anlatımın bu tür bir amaç için daha uygun olduğuna karar vermiştir. Bu fikirler temel alınarak risk özeti, klinik yönetim ve veriler başlıklarının yer aldığı üç bölümlü bir anlatım çerçevesi oluşturulmuş ve aralarında kadın hastalıkları ve doğum hekimleri, aile hekimleri ve ebelerin olduğu odak grupları ile ayrıntılı şekilde çalışılarak sonuçlandırılmıştır. Yeni anlatım modelinin duyurusu 29 Mayıs 2008'de Amerikan Resmi Gazetesi'nde yayınlanan yönetmelik ile yapılmıştır (2, 29).

Bu yeni anlatım modelinde hekimin klinik pratikte gebe hastaya dair ilaç kullanımı ya da maruziyetine dair daha iyi yol göstereceği düşünülmektedir (2).

Ancak bu anlatım sisteminde fazla ayrıntıdan kaçınılması ve hekime anlaşılabilir bir yönlendirme yapılması gerekmektedir. Anlatım sistemindeki bu gelişmelere rağmen piyasaya

yeni sürülen ilaçların, gebelikte kullanılmasına ilişkin bilgilerimizin çoğu zaman sadece preklinik dönemde yapılmış olan hayvan deneylerine dayanması ve bu ilaçların gebelerdeki kullanımına dair bilgilerin ancak yıllar içinde oluşması klinik pratikteki en önemli dezavantajımız olarak kalmaktadır (30).

**Tablo 2.5. Gebelikte İlaç Maruziyetine Dair FDA Tarafından Kabul Edilen Yeni Anlatım Modeli (1).**

Başlıklar	Kapsam
Gebelik kayıt sistemi ifadesi	İlacın gebelikteki maruz kalımına dair mevcut bir kayıt sistemi ya da çalışma var ise kaydolmak isteyen gebeler için iletişim bilgileri
Gebeliğe dair bazal risk ifadesi	"Tüm gebeliklerde ilaç kullanımından bağımsız olarak belirli bir oranda doğum defekti, kayıp ya da diğer istenmeyen sonuç riskleri bulunmaktadır. Aşağıdaki fetal risk özeti A ilacının gelişimsel anormallikleri bu bazal riskin ne kadar üzerine çıkarma potansiyeli olduğunu tanımlamaktadır." gibi bir ifade yer alacaktır.
Fetal risk özeti	Bu bölümde mevcut veriler üzerinden ilacın insanlarda gelişimsel anormallikleri ne ölçüde arttırabileceği karakterize edilecektir. İlaçların hangi yol (sistemik, topikal vb.) ile kullanıldıkları da gözönüne alınacaktır
Klinik değerlendirmeler	Bu bölümde aşağıdaki konularda bilgiler olacaktır. <ul style="list-style-type: none"> <li>• İstmeden maruz kalım (gebelik henüz öğrenilmeden önceki maruz kalımlar)</li> <li>• Gebelere yönelik reçeteleme kararları <ul style="list-style-type: none"> <li>- İlacın kullanılacağı hastalığın gebe ve fetüs üzerindeki riskleri</li> <li>- Gebelikte doz ayarlanmasına dair bilgiler</li> <li>- Gebelikte sıklığı artan ya da gebeliğe özgü anneye ait istenmeyen etkiler</li> <li>- İlaça maruz kalım dozu, zamanı ve süresinin etkileri</li> <li>- Olası yenidoğan komplikasyonları ve müdahale yöntemleri</li> </ul> </li> <li>• İlacın doğum esnasındaki etkileri</li> </ul>
Veriler	İnsan ve hayvan verileri, insan verileri önce olacak şekilde gösterilecektir. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Çalışmanın tipi, maruz kalıma dair bilgiler (doz, süre, zaman) ve fetüste tanımlanmış herhangi bir gelişimsel anormallik ya da diğer istenmeyen etkiler</li> <li>• Pozitif ve negatif tecrübeleri kapsayan insan verileri, çalışmaya alınan olgu sayısı ve çalışmanın süresi</li> <li>• Çalışılan türleri ve çalışılan dozu insan dozu eşdeğerinde tanımlayan hayvan verileri</li> </ul>

## 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 uygundur.

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 İlaçlar (6).

Örnek; [M01AE09](#)

**M** [Kas İskelet Sistemi](#) (Yapısal Ana Grup)

**M01** [Antienflamatuar ve Antiromatikler](#) (Tedavi Edici Alt Grup)

**M01A** [Non-steroid](#) (Farmakolojik Alt Grup)

**M01AE** [Propiyonik asit türevleri](#) (Kimyasal Alt Grup)

**M01AE09** [Flurbiprofen](#) (Kimyasal Bileşik)

## 2.5. Teratojenite Çalışmaları

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

İn-vitro çalışmalar: hücre kültürlerinde, embriyonik kök hücrelerde, organlarda ve embriyolarda yapılmaktadır (31).

Hayvan çalışmaları: Hayvan çalışmalarından elde edilen verilerle insanlarda meydana gelebilecek teratojenite çoğu zaman belirlenememekte (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 talidomide çok duyarlı oldukları halde birçok diğer memeli talidomidden etkilenmemektedir (14). Hayvan çalışmaları rodent ve non-rodent olmak üzere iki grupta değerlendirilmektedir (31). Rodentler üzerinde çalışma zorunluluğu vardır (23). Gebelik kayıtları (olgu raporları): 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 populasyonlarda 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 ya da benzer bir şekilde sonuçlanan gebelerin (grupların) maruziyetler konusunda birbirleriyle karşılaştırıldığı çalışmalardır. Valproik asit ile spina bifida arasındaki ilişki bu çalışmalar ile doğrulanmıştır.

Kohort çalışmaları: ileriye yönelik çalışmalardır. ilaca maruz kalımdandıktan sonra gebelerin takip edilerek risk hesabı ve insidans oranı hesaplanabilir (16).

ilaç 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 doktor ve gebelerde kaygı artırıcı bir duruma sebep 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. Gebelik 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 bulundurmadığından gebelerde uygun endikasyonda ilk trimester haricinde bir dönemde 2.5 Tesla manyetik alan gücü altındaki değerlerde MRG yapılabileceği belirtilmektedir. Kontrast maddeler ve gadolinyum 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 malformasyonlar ve nörolojik etkilere neden olur (32).

## **2.7. Kozmetoloji ve Teratojenite**

Kozmetoloji güzellik tedavilerini ifade eden bir kelime ve insan vücudunun epidermis, tırnaklar, kıllar, salar, dudaklar, ağız mukozası ve dış genital organ gibi bölümlerinde kullanılan temizlemek, görünümünü değiştirmek ve koku vermek gibi amaçlarla kullanılan bütün maddeleri inceleyen ve geliştiren bir bilim dalıdır. Kozmetoloji biliminde, maddelerin teratojenik etkileri açısından herhangi bir sınıflandırma sistemi ve bu sınıflamayı yapabilmek için hayvan deneyi ya da klinik gözlem olanağı yoktur. rnler üzerinde gebelik ve emzirme dönemine ait kullanım uyarısı da bulunmamaktadır. Örneğin retinoidler ve salisilik asit gibi anti-aging ajanlar kozmetolojide kullanılmakla birlikte gebelik sırasında kullanılmaması gertekmektedir. Zorunlu olmadıkça kozmetik ajanların gebelik sırasında kullanımları önerilmemektedir (33).

## **2.8. Besinlerdeki Katkı/Koruyucu Maddeler ve Teratojenite**

Gıda katkı maddeleri, besinlere tat arttırmak, renklendirmek, tazeliğini korumak vb amaçlarla katılan çok çeşitli maddelerdir. Çok sayıda ve çeşitte gıda katkı maddesi bulunmaktadır. Bu maddelerin kullanımları ile ilgili standartlar mevcuttur. Örneğin Avrupa birliği gıda boyalarının özellikle çocuklar tarafından tüketilmesinin hiperaaktivite ile ilişkili olduğuna dair bulgular neticesinde üreticilerden gıda boyalarının 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 derecede kullanılmasından kaçınmak gereklidir (34).

## **2.9. Gebelikte Sigara Kullanımı ve Teratojenite**

Gebelikte sigara kullanımı anne ve fetüs için ciddi sağlık sorunlarıyla ilişkilidir. Sigaranın kötü gebelik sonuçlarıyla ilişkili olması esas olarak içerdiği nikotin, karbonmonoksit ve kadmiyum gibi toksik maddelere bağlanmıştır. Nikotin hızlı bir şekilde fetüse geçerek akciğerde ve santral sinir sisteminde hasar olşturur, tüm organların kanlanmasını bozar. Karbonmonoksit fetüse geçerek fetal hipoksiye neden olur. Kadmiyum ise plesentanın yapı ve taşıma fonksiyonunu bozar. Sigara annede kısırlık ve plesental patolojileri arttırmakta preeklampsi riskini ise azaltmaktadır. Sigaranın fetüs üzerine olan olumsuz etkilerinden en iyi bilineni yenidoğanda düşük doğum ağırlığına neden olmasıdır. Bu durumun günde 10 adet

sigaradan fazla içenlerde daha önemli bir sorundur. Düşük, erken doğum, ölü doğum ve açıklanamayan ani infant ölüm sendromu (AIÖS) sigaranın fetüs üzerine olan diğer olumsuz etkileri arasındadır. Sigara içindeki nikotinin fetal organların kanlanmasını azaltarak malformasyonlara neden olabileceği ileri sürülmüştür. Hackshav ve arkadaşlarının 173.687 anomalili olguyu inceledikleri çalışmalarında sigara içen anne bebeklerinde kalp damar anomalileri, kas-iskelet sistemi anomalileri, yüz defektleri, gastroşizis, clubfoot, göz defektleri ve parmak anomalilerinin daha yüksek oranda bulunmuştur. Sigara kullanan anne bebeklerinde uzun dönemde bilişsel parametrelerde ve akademik başarıda olumsuz etkiler görülmektedir. Gebelerde nikotin yerine koyma tedavisi güvenli değildir (35).

### **2.10. Gebelikte Alkol Kullanımı ve Teratojenite**

Alkol gebelikte gelişimsel defekt ve büyüme geriliğine neden olduğu bilinen önemli bir teratojendir. Gelişmiş ülkelerde genetik nedenli olmayan mental retardasyonun en önemli nedenlerinden birisi gebelik sırasında kullanılan alkoldür. Anne kanındaki alkolün % 95'i asetona dönüşürken plasentaya ulaşan alkol oksidasyonla asetaldehite dönüşür. Fetüsteki zararlı etkilerden asetaldehit sorumludur. Hücre zarında deformasyona ve hücre göçünde (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 çok çeşitli tartışmalar vardır. Yüksek doz alkol alan gebelerde, düşük ve ölü doğum riski, büyüme ve gelişme gerilikleri, doğum defektleri ve santral sinir sistemi bozuklukları riski artmış bulunmaktadır. Bu gebelerin bebeklerinin % 80'inde alkolle ilgili bozukluk vardır. FAS (fetal alkol sendromu) gebelikte alkol kullanımıyla ilgili bilinen en önemli patolojidir. Bu sendrom prenatal veya postnatal büyüme patolojileri, faydalı dismorfizm ve santral sinir sistemi anormallikleriyle karakterizedir. Önemli bir teratojen ajan olan alkolün, kullanım açısından her vizitte gebelerde sorgulanması gerekir (35).

### **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 sağlığımızı olumsuz etkilemektedir. Bu olumsuz etkinin embriyo/fetüs üzerine de olabileceği bir çok otör tarafından ileri sürülmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalar ve hayvan deneyleri çevresel faktörlerin düşük, erken doğum, doğumsal malformasyonlar ve postnatal

dönemde ortaya çıkan otizm, büyüme geriliği ve astım gibi hastalıklara yol açabileceği bildirilmektedir (36).

### **2.12. Teratogenezisin Önlenmesi**

Primer öncelik teratojenlerden korunmaktır. Fetüsün, teratojen maddelere en duyarlı olduğu dönemin kadının gebe olduğunu bilemeyeceği dönemde olduğuna özellikle dikkat etmek gerekir. Bu amaçla doğurgan yaştaki kadınlara tıbbi tanı ve tedavi sırasında gebelik mutlaka sorgulanmalı, gebeliği anlaşıldıktan sonra tedavi başlanacaksa konuyla ilgili literatürler taranarak en uygun tedavi yaklaşımı benimsenmeli ve yeni ilaçlardan çok eski ilaçlara öncelik verilmelidir (23). Gebelerde teratojen maruziyetinin önlenmesi kadar enfeksiyon ve maternal hastalıklarında önlenmesi de önem arz etmektedir. Beslenme önerileri yapılmalıdır. Folik asitin diabetik ve epilepsili gebelerde hem hastalıktan hemde bu hastalık nedeniyle kullanılan ilaçlara bağlı olarak gelişebilen teratojeniteyi azalttığı çok çeşit gösterilmiştir. Folik asitin yarık dudak, yarık dudak-damak ve kardiyovasküler defekt gibi diğer doğumsal malformasyonları azaltığını düşündüren bulgular mevcuttur (37).

### **2.13. Genetik ve Teratojenite**

Annenin ve fetüsün genetik yapısı ilaçların plental taşınımını, emilimini, metabolizmasını dağılımını, atılımını ve reseptörlere bağlanmasını etkileyebileceği için teratojenik etkiye de belirler. Aynı maruziyet sonucu olguların farklı tiplerde etkilenmeleri gen-teratojen etkileşimi ile açıklayabiliriz (15). Sigara, alkol, antiepileptik ilaçlara maruz kalım sonucu farklı teratojenik etkilerin çıkması genetik duyarlılık ve teratojenite ilişkisinin bir örneği olarak açıklanabilecek durumlara örnek gösterilebilir (38). Günümüzde ilaç metabolize eden 20'den fazla enzimin genetik varyantları tespit edilmiş ve bu sayı gün geçtikçe daha da artmaktadır. Bu varyantlar farklı bölge ve farklı toplumlarda çok değişiklik göstermektedir. 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 geliştirmektedirler (15).

### **2.14. Akılcı İlaç Kullanımı**

Piyasadaki ilaç sayısının hızlı artışı, ilaç kullanımına bağlı risklerin çoğalması, gittikçe yükselen ilaç harcamaları, ilaçların akılcı olmayan kullanılışları ve bireylerin gitgide artan hastaların reçetesiz ilaçları kendi kendilerine seçmesi gibi bir dizi gelişmekte olan eğilimlere paralel olarak, akılcı (rasyonel) ilaç kullanımı (AİK) üzerinde önemle durulması gereken bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Gereksiz ve yanlış ilaç uygulaması ölümlerle de sonlanabilen birçok sağlık sorununa neden olabilmektedir. Sağlık politikalarının düzenlenmesi ile alınan doğrudan önlemlerin yanında, AİK uygulamaları gibi dolaylı önlemler de devreye sokulmaktadır. AİK ile ilgili esas adım Dünya Sağlık Örgütü tarafından 1977 yılında Temel İlaç Listesi'nin oluşturulması ile atılmış, 1985 yılında Nairobi'de düzenlenen toplantıda ise AİK "hastaların klinik ihtiyaçlarına uygun ilaçları, kişisel gereksinimlerini karşılayan dozlarda, yeterli bir süre boyunca, kendilerine ve topluma en az maliyet ile kullanmaları" olarak tanımlanmıştır. İlaçların akılcı olmayan kullanımının sonuçları ise tedaviden yarar görülmemesi, istenmeyen ilaç etkilerinde artma, uygunsuz süre ve dozda antibiyotik kullanımına bağlı gelişen antibiyotik direnci, ilaçların enjeksiyon biçiminde fazla ve steril olmayan biçimde kullanımına bağlı komplikasyon ve kan yolu ile bulaşan hastalık riskinde artış, ilaçların aşırı kullanımının ortaya çıkardığı uygunsuz hasta talepleri, ilaç stoklarının azalmasına bağlı ilaca erişim, güçlüğü ve hastaların sağlık sistemine güveninde azalma, ilaç bağımlılığı ve ilaç maliyetinde artıştır. İlaçlar, bireysel ve toplumsal düzeyde hastalıkların önlenmesi ve hastalıklarla mücadele konusunda büyük öneme sahip teknolojik ürünler olduğu için halk sağlığı açısından bu değerli kaynağın akılcı kullanımı esas olmak zorundadır. AİK, ilaç tedavisinin etkili, güvenli ve ekonomik biçimde uygulanmasına olanak tanıyan planlama, yürütme ve izleme sürecidir. İlacın akılcı kullanımında temel yaklaşım; ilacın gerektiği zaman, gereken nitelikte, gerektiği kadar ve gerektiği biçimde kullanılmasıdır. Bu süreç, devletin, ilaç endüstrisinin, başta hekim ve eczacılar olmak üzere sağlık personelinin ve toplumun uscu davranmasını gerektirmektedir. Rasyonel ilaç kullanımı, piramidin zirve noktasıdır. Bu kavramın hayata geçirilebilmesi, piramidin tabanını ve gövdesini oluşturan bir dizi unsurun akılcılığı ile yakından ilgilidir. Söz konusu unsurlar; ilaçların akılcı seçimi, ilaç lojistiğinin akılcılığı, reçete yazma sürecinin akılcılığı, reçete yanıtı sürecinin akılcılığı, ilaçların akılcı tüketimi, ilaç bilgisi desteğinin akılcılığı, ilaç yönetiminin akılcılığıdır. İlaç kullanımına karar veren doktor, ilacı uygun şartlarda sağlayan eczacı, ilacı uygulayan hemşire ve tedavi uygulanan hasta, AİK'da sorumluluk taşıyan kişilerdir. AİK'da hekim, eczacı ve hasta üçgeninin ilk basamağı doktordur. Hekimin güvenli ilaç seçimi çok önemlidir. Reçetede yazılan ilaçların çoğu, deneyim ağırlıklı bilgilere dayalı, önceden karar verilmiş ilaçlardır. Bunlara kişisel ilaçlar (K-ilaç) denmektedir. K-ilaçların seçiminde klinik hocalarının reçeteleri ya da



bazı rehberlerdeki reçetelerin taklit edildiği sıkca görülmektedir. Oysa günümüzde kanıta dayalı tıp uygulamaları, karar verirken bilimsel araştırmalardan elde edilmiş verilerin kullanılmasını zorunlu kılmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından hazırlanan iyi reçete yazma rehberi, bilimsel bir ilaç seçiminde dört ölçüt önermektedir. Bu ölçütler; etkinlik, güvenilirlik, uygunluk ve maliyettir. 1- Etkinlik (İlaçların farmakodinamik ve farmakokinetik özellikleri): Bir ilaç tercihi için ilk ve en önemli ölçüt, etkinliktir. Binlerce değişik ilaç olmasına rağmen yaklaşık 70 farmakolojik grup vardır. Piyasaya yeni çıkan ilaçların çoğu genelde "yepyeni bir etki mekanizması" değil, eski etki mekanizmasının farklı bir versiyonudur. Etkinlik yalnızca farmakodinamik özelliklere dayandırılmaz, etkinliğin kısa sürede başlaması da önemlidir. Bu nedenle ilaçların farmakokinetik özellikleri incelenerek, çabuk etki gösteren ilaçlar ya da dozaj biçimleri seçilmesi önerilmektedir. 2- Güvenlilik (İlaçların yan etkileri): Hastane başvurularının %10'u, çoğu kez ilaç seçmeden önce dikkatli anamnezle önlenabilir ilaç yan etkilerine bağlıdır. Bu nedenle ilaçların, en sık rastlanan yan etkilerinin sıklığı ve toksik etkiler sorgulanmalıdır. Eğer bir ilaç etkili ise, aynı zamanda yan etkili olabileceği her zaman akılda bulundurulmalıdır. 3- Uygunluk (İlaçların kontrendikasyonları): Uygunluk hastanın özel durumuna bağlıdır. Normalde etkili ve güvenli bir ilaç hasta özelinde uygun olmayabilir. Sorulması gereken sorular: a) Etken madde ve dozaj biçimi bu hasta için uygun mu? b) Standart doz şeması bu hasta için uygun mu? c) Standart tedavi süresi bu hasta için uygun mu? Tedavilerde az sayıda ama özellikleri iyi bilinen ilaçlar kullanılmalıdır. Tedaviye düşük dozda başlanıp doz olabildiğince yavaş artırılmalıdır. Hastanın ilaca yanıtına göre doz ayarlaması yapılmalıdır (tedavinin bireyselleştirilmesi). Düzenli olarak tedavi gözden geçirilmeli ve gereksiz ilaçlar tedaviden çıkarılmalıdır. Uygunluk yönünden her zaman dikkat edilmesi gerekli yüksek risk grupları: Yaşlılar, çocuklar, gebeler, emzirenler, böbrek ve/veya karaciğer sorunu olanlar, ilaç alerjisi öyküsü olanlar, başka bir hastalık nedeniyle ilaç kullananlardır. Özellikle yaşlılarda ve çocuklarda uygun dozaj biçimleri (sıvı formülasyonlar ve günde tek kez almak gibi) tercih nedenidir. Ayrıca özel saklama koşulu gerektiren ilaçlar kimi hastalar için sorundur. Yeni ilaç eklenmesi, hastanın yaşam kalitesini artırıyorsa tercih edilmelidir, yeni ilaçların yeni sorunlar yaratacağı unutulmamalıdır. Eklenecek ilaç seçilmeden önce hastanın kullandığı ilaçlar "ilaç- ilaç etkileşimi" yönünden ve alışkanlıkları (tütün- alkol dahil) "besin-ilaç etkileşimi" yönünden sorgulanmalı ve tedavinin başarıya ulaşması için hasta ve/veya yakınları ile hekim arasında iyi bir iletişim sürdürülmelidir. 4- Tedavi Maliyeti (İlaçların fiyatı): İster devlet ya da sigorta şirketleri tarafından, isterse hastanın kendisi tarafından karşılansın tedavi maliyeti kesinlikle sorgulanmalıdır. Bir hekimin, hastasının sağlık sigortasının koşullarını ve geri ödeme yollarını bilme zorunluluğu vardır. Hastalar "en iyi olanı değil" geri ödeneni talep

edebilir. Ayrıca, birim maliyet yerine, toplam tedavi maliyetine bakılmalıdır. Akılcı ilaç kullanımında eczacıların rolünün en belirginleştiği nokta, reçete yanıtı sürecidir. Reçetenin doğru yorumlanmasıyla başlayan süreç, sırasıyla reçetenin doğru ve zamanında karşılanması (ilaçların verilmesi/ hazırlanması), hastanın yazılı- sözlü biçimde eğitilmesini, hekimle gerekli iletişimin kurulmasını ve tedavinin izlenmesini içerir. Günümüzde Sağlık Bakanlığına (SB) bağlı hastanelere başvuran hasta sayılarının çok yüksek olması nedeniyle ilacın hasta tarafından akılcı kullanılması için eczacı ile hastanın daha fazla iletişim kurması sağlanmalıdır. Hasta uyumunun artırılması ve halkın eğitimi AİK’da tedavinin başarısını doğrudan etkilemektedir. Bu faktörün atlanması rasyonel tedavi ile ilgili olarak diğer açılardan gösterilen çabaların verimliliğini düşürebilir. Bu sürecin başarıya ulaşması için hastanın eğitilmesi, hekimin hastasına daha fazla zaman ayırması, hastaya ilacının kullanılması ile ilgili broşür, notlar ve doz cetvellerinin verilmesi ve ilaçla ilgili hekimin yaptığı bilgilendirmenin eczanede eczacı ve klinikte hemşire tarafından pekiştirilmesi önemlidir. Hasta bir ilacın herhangi bir tüketim maddesi olmaktan çok sağlık açısından özel öneme sahip bir ürün olduğunu bilmelidir. AİK’nın yaygınlaştırılması için DSÖ tarafından çeşitli önerilerde bulunulmuştur. Bunlar; ilaç kullanım politikalarının koordinasyonu için ulusal multidisipliner bir kurumun kurulması, klinik kılavuzların hazırlanması, temel ilaç listesinin oluşturulması, bölgelerde/hastanelerde ilaç komitelerinin kurulması, mezuniyet öncesi tıp fakültesi eğitim içeriğinde probleme dayalı farmakoterapi eğitimine yer verilmesi, sürekli tıp eğitiminin bağlayıcı şekilde uygulanması, idare, denetim ve geri bildirim sisteminin kurulması, ilaçlara dair tarafsız bilginin temin edilmesidir. Halka AİK bilincinin aşılması için örgün ve yaygın eğitim olanakları kullanılmaya ve geliştirilmeye devam edilmelidir. Kişilerin sağlığının korunması için alınacak temel önlemler, ilaç kullanırken dikkat edilmesi gereken kurallar gerek yazılı basın gerekse radyo ve televizyon aracılığı vurgulanmalıdır. Eğitim yanında, kazanılan tutum ve davranışların korunması ve desteklenmesi için gerekli idari düzenlemeler mutlaka yapılmalı ve ilaç politikaları bu yönde şekillendirilmelidir. Türkiye’de AİK ile ilgili durum değerlendirildiğinde ise; düzenleyici kurum olarak “Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu”nun kurulması önerilmiş ve 2011 yılı Kasım ayında kurulmuştur. SB İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü bünyesinde 2010 yılında Akılcı İlaç Kullanımı Şube Müdürlüğü kurulmuş ve çalışmalarına başlamıştır. Sağlık çalışanlarına yönelik sürekli tıp eğitimi çalışmaları ise çeşitli kurumlarca değişik zamanlarda gerçekleştirilmektedir. Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü tarafından, “uzaktan eğitim yöntemi ile akılcı ilaç kullanımı eğitimine yönelik bir Avrupa Birliği hayat boyu öğrenme programı projesi gerçekleştirilmiş ve pilot çalışmaları tamamlanmıştır. Türkiye’nin bir temel ilaç listesi bulunmamaktadır. “Ulusal Temel

İlaç Listesi” ve “Ulusal İlaç Formülleri” hazırlanması konusunda öneride bulunulmuş ancak henüz hayata geçirilmemiştir. İngiliz Ulusal Formülleri’nin uyarlanması ile hazırlanan “Türkiye İlaçla Tedavi Kılavuzu ise Prof. Dr. S. Oğuz Kayaalp tarafından 1999 yılında ilk kez çıkartılmış, düzenli olarak güncellenmiş ve 6. baskısı 2011 yılında yapılmıştır. Sağlık bakanlığı tarafından çeşitli tanı ve tedavi rehberleri hazırlanmış ancak güncellenememiştir. Pratisyen hekimlerle yapılan bir çalışmada 380 hekimden 208’i (% 54,7) ilaçlarla ilgili bilgi ihtiyaçlarını karşılayamadıklarını belirtmiştir. Bu bilgiler ışığında ilaç ve ilaçla tedavi ile ilgili bilgi kaynakları açısından ulusal düzeyde eksiklik bulunduğu bahsedilebilir. Reçeteye tabi ilaçların sadece reçete ile temin edilebileceği, “Beşeri Tıbbi Ürünlerin Sınıflandırılmasına Dair Yönetmelik” ile açıkça belirtilmiştir. Aynı yönetmelikte reçeteye tabi olma kriterleri arasında “doğru kullanılsalar bile, tıbbi gözetim altında kullanılmadıklarında doğrudan veya dolaylı şekilde sağlık açısından tehlike oluşturmaları” ve “sıklıkla ve yaygın olarak yanlış kullanılmaları ve bunun sonucunda insan sağlığı için doğrudan veya dolaylı şekilde tehlike oluşturmaları” ifadelerine yer verilmiştir. Bunlara rağmen reçeteye tabi ilaçların reçetesiz olarak satılma sorunu halen devam etmektedir SB tarafından “İlaç Takip Sistemi”ne ve karekod uygulamasına 2010 yılı başı itibari ile geçilmiştir. Sistemin amaçları, “farmakovijilans, sahte ilaçlardan ve sahte ambalajlardan korunma, politika oluşturmaya esas olarak veri oluşturma ve artı faydalar” olarak ifade edilmiştir. “Hastane işleyişinin akılcı ilaç kullanımı ilkeleri çerçevesinde yürütülmesinin sağlanabilmesi ve akılcı ilaç kullanımı ile ilgili [sağlık çalışanlarında ve hastaneye gelen vatandaşlarda] farkındalık oluşturulmasına yönelik çalışmaların planlanması” için “Hastane Hizmet Kalite Standartları; Akılcı İlaç Kullanımı ile İlgili Kılavuz”, SB tarafından yayımlanmıştır. İlaçların tanıtımına yönelik faaliyetler ilgili yönetmelik ile düzenlenmiş, bu sayede “beşeri tıbbi ürünlerin akılcı kullanımını temin etmeye yönelik olarak yapılacak tanıtım faaliyetlerinde uyulması gerekli kurallar” belirlenmiştir. Aynı yönetmelik ile akılcı ilaç kullanımına dair bir oturumun ruhsat veya izin sahiplerinin desteklediği toplantılarda yer alması sağlanmıştır. Bu konuda ek bilgileri içeren “Akılcı İlaç Kullanımı Oturumları Hakkında Kılavuz” da 2011 yılı ekim ayında yayımlanmıştır(39). Sonuç olarak Dünya Sağlık Örgütüne (DSÖ) göre, Akılcı İlaç Kullanımı; (AİK) hastaya etkililik, uygunluk, güvenilirlik 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 (15).

## **2.15. Gebeliğin Erken Semptomları**

Gebeliğin klasik erken semptomları adet gecikmesi sonrasında bulantı, kusma, yorgunluk, sık idrara çıkma, göğüslerde şişme ve hassasiyet olarak belirtilmektedir(40). Amerikan gebelik derneği ise kurumsal internet sitelerinde gebeliğin erken belirtilerini; adet gecikmesi, bulantı, göğüslerde şişme ve hassasiyet, implantasyon kanaması, iştah değişiklikleri, baş ağrısı, sık idrara çıkma ve alt pelvik bölgede kramplar, koku hassasiyeti, gaz, duyu durum değişiklikleri, mide bölgesinde yanma-ekşime, sırt ağrısı, soğuk algınlığı semptomları ve konstipasyon olarak belirtilmektedir. Bu semptomlar gebeyi rahatsız etsede embriyonun kritik gelişim aşamasında embriyoya zarar verecek maddeleri almasını engellemektedir (15).

## **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **3.1. Araştırmanın Etik Yönü**

Bu araştırma İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan etik kurul onayı alınarak yapıldı.

### **3.2. Araştırma Tipi**

Araştırmamız, tanımlayıcı, retrospektif bir çalışma olarak tasarlanmıştır.

### **3.3. Araştırma Protokolü**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi'ne gerek İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik/poliklinikleri gerekse dış merkezden ilaç kullanımı nedeniyle yönlendirilen gebelerin retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmadır. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi'ne başvuran gebelere başvuru sırasında gebe kayıt formu düzenlenmektedir. Gebe kayıt formlarına gebenin başvuru tarihi, hasta kayıt numarası, adı soyadı, adresi, demografik özellikleri, tıbbi özgeçmişi, tıbbi soygeçmişi, alkol, sigara, yasadışı madde, bitkisel ilaç ve folik asit kullanım durumu, akraba evlilik durumu, akrabalık derecesi, obstetrik öyküsü, radyasyona maruziyeti, gebelik sırasında maruz kaldığı ilaçlar ve süreleri bilgisi verileri kaydedilmektedir. Teratojenite raporu düzenlenen hastalar kadın hastalıkları ve doğum kliniğine yönlendirilmektedir. 01.01.2014 ile 31.12.2014 tarihleri arasında başvuran teratojenik etkiler açısından takip edilen gebelerin dosyalarından veriler derlendi ve analiz edildi.

### **3.4. Çalışmaya Alınma ve Dışlanma Ölçütleri**

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi'ne 01.01.2014 ile 31.12.2014 tarihleri arasında başvuran 218 hasta üzerinden planlandı.

- Gebeliği tıbbi olarak kanıtlanmamış hastalar
- Son adet tarihinin ilk gününden başlayarak gebeliğinin herhangi bir döneminde, ilaç kullanmayan hastalar
- Gebelik öncesinde ilaçların teratojenik etkileri için danışmanlık hizmeti almaya gelen hastalar
- Kullandığı ilaçları kesin olarak bilmeyen gebe hastalar

### **3.5. İstatistiksel Analiz**

Hastanemiz Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimine 01/01/2014 ile 31/12/2014 tarihleri arasında herhangi bir nedenden dolayı ilaç kullanımı olan gebelik veya laktasyon dönemlerindeki 500 kadın hasta üzerinden %95 güven aralığında, 218 hastanın örneklem büyüklüğü alındığı retrospektif dosya taraması şeklinde tasarlanmıştır. Çalışmamızda veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Ortalama ve standart sapma değerleri SPSS demo paket program 15.0 ile hesaplandı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Gebelerin Sosyodemografik Özellikleri

Araştırma kapsamına 222 gebe alınmış olup en genç 18 en yaşlısı 44 yaşında idi. Yaş ortalaması  $30,52 \pm 5,64$  idi. 19 yaş altı gebe sayısı 1, 35 yaş üstü gebe sayısı 59 idi. %80,6' sı (n:179) 18-35 yaş grubu arasındaydı. (Tablo 4. 1)

Gebelerin yaş Grubları	Gebe sayısı	%
18-23	26	11,7
24-29	70	31,5
30-35	83	37,4
36-41	36	16,2
42-47	7	3,2

Gebelerin eğitim düzeyine bakıldığında, %50'si (n:111) ilkokul, %16,7'si (n:37) ortaokul, %18'i (n:40) lise , %11,8'i (n:26) üniversite mezunu idi. %2,7'si (n:6) okuma yazma bilmemekteydi. (Tablo 4.2)

Gebelerin %15,8'i (n:35) herhangi bir işte çalışmakta iken %68,9'u (n:153) çalışmamaktaydı. Gebelerin %37,8'inin (n:84) en az bir kronik hastalığı bulunurken % 62,2'sinin (n:138) kronik bir hastalığı bulunmamaktaydı.

Gebelerin %0,9'u (n:2) alkol kullanırken %98,6'sı (n:219) alkol kullanmamaktaydı. Yine gebelerin %16,7'si (n:37) sigara içer iken %82,9'u (n:184) sigara içmemekte idi. Gebelerin %42,8'i (n:95) folat almakta iken %48,6'sı (n:108) folat almamaktaydı. Gebelerin %1,8'si (n:4) bitkisel ilaç kullanmakta %98,2'si (n:218) bitkisel ilaç kullanmamaktaydı. Gebelerin %9,9'u (n:22) akraba evliliği yapmış iken %89,6'sının (n:199) akraba evliliği yapmamıştı. Gebelerin %5,4'ü (n:12) gebelik sırasında küçük veya büyük operasyon öyküsü mevcut iken %93,7'sinin (n:208) gebelikte ameliyat durumu yoktu.

<b>Tablo 4.2 Gebelerin Sosyodemografik Özellikleri</b>		<b>Gebe sayısı</b>	<b>%</b>
Eğitim durumu	Okur Yazar Değil	6	2,7
	İlkokul	111	50,0
	Ortaokul	37	16,7
	Lise	40	18,0
	Üniversite	26	11,8
Herhangi bir işte çalışma durumu	Çalışıyor	35	15,8
	Çalışmıyor	153	68,9
Kronik hastalık durumu	Var	84	37,8
	Yok	138	62,2
Gebelik sırasında ameliyat durumu	Var	12	5,4
	Yok	208	93,7
Alkol kullanımı	Var	2	0,9
	Yok	219	98,6
Sigara kullanımı	Var	37	16,7
	Yok	184	82,9
Akraba evliliği	Var	22	9,9
	Yok	199	89,6

Folik asit kullanım durumu	Kullanıyor	95	42,8
	Kullanmıyor	108	48,6
Bitkisel ilaç kullanma durumu	Kullanıyor	4	1,8
	Kullanmıyor	218	98,2
Ailede konjenital hastalık öyküsü	Var	24	10,8
	Yok	197	88,7

Gebelerin toplam gebelik ortalaması  $2,73 \pm 1,43$  idi. Minimum 1 maksimum 8 defa gebe kalan hasta var idi. %26,1'inin (n:58) ilk gebeliği iken %73,9'unun (n:164) ilk gebeliği değildi.

Başvuran gebelerin daha önceki gebeliklerinde canlı doğum sayısı ortalaması  $1,72 \pm 0,91$  idi. Gebelerin başvuru esnasındaki son adet tarihine göre (SAT) gebelik haftası ortalaması  $8,34 \pm 3,89$  idi. Hastalar SAT'a göre en erken 3'üncü en geç 29'uncu gebelik haftasında başvurmuştu.

Hastaların gebeliğinin saptanma haftası ortalaması  $6,3 \pm 2,91$  idi. Gebelerin %25,2'sinin (n:56) kan testi, %60,9'unun (n:135) idrar testi ve %12,6'sının (n:28) ultrasonografi (USG) ile gebeliklerinin saptanmıştı. (Tablo 4.3)

<b>Tablo 4.3 Gebelik Özellikleri</b>		<b>Gebe sayısı</b>	<b>%</b>
Gebelik Saptanma Metodu	Kan Testi	56	25,2
	İdrar Testi	135	60,8
	Usg	28	12,6
Gebelik Sırasında USG Yaptırılmış mı?	Evet	219	98,6
	Hayır	2	0,9
Gebelikte USG Sonucu	Normal	211	95,0
	Anormal	2	,9
	Bilinmiyor	2	,9
Gebelikte Radyasyona Maruziyet	Var	34	15,3
	Yok	187	84,2
Gebelikte Kontrast Madde Maruziyeti	Var	3	1,4
	Yok	206	92,8
Gebelikle İlgili Şikayet Durumu	Var	133	59,9
	Yok	84	37,8
İkinci Düzey USG Durumu	Var	102	45,9
	Yok	120	54,1
	Normal	100	45,0



İkinci Düzey USG Sonucu	Anormal	2	,9
-------------------------	---------	---	----

Gebelerin %98,6'sı (n:219) başvuru anı itibariyle gebelik sırasında USG yaptırmış iken %0,9'u (n:2) USG yaptırmamıştı. 211 hastanın USG sonucu normal, 2 hastanın USG sonucu anormal ve 2 hastanın USG sonucu da bilinmiyordu. Gebelerin USG de gebelik haftası ortalaması  $8,22 \pm 3,89$  idi. Hastaların %15,3'ü (n:34) radyasyona maruz kalır iken %84,2'sinin (n:206) radyasyon maruziyeti yoktu. 29 gebe direkt grafiye, 29 hasta bilgisayarlı tomografiye (BT), 4 hasta da manyetik rezonansa (MR) maruz kalmış idi. (Tablo 4.4)

Tablo 4.4 Gebelikte Radyasyona Maruziyet Durumu		Gebe sayısı	%
Direkt grafi maruziyet durumu	Var	29	13,1
	Yok	3	1,4
BT maruziyeti durumu	Var	29	13,1
	Yok	28	12,6
MR maruziyeti durumu	Var	4	1,8
	Yok	27	12,2

Gebelerin %1,4'ü (n:3) tetkikleri sırasında kontrast maddeye maruz kalmış iken % 92,8'inin (n:206) kontrast madde maruziyeti yok idi. Gebelerin %59,9'nun (n:133) gebeliğin bazı semptomlarını yaşarken % 37,8'inin (n:84) herhangi bir şikayeti yoktu. (Tablo 4.5)

Tablo 4.5 Gebelikle İlgili Şikayetler		Gebe sayısı	%
Bulantı	Var	124	55,9
	Yok	24	10,8
Kusma	Var	52	23,4
	Yok	96	43,2
Vajinal Kanama	Var	8	3,6
	Yok	138	62,2

Gebelerin %45,9'unun (n:102) ikinci düzey USG'si var iken %54,1'inin (n:120) ikinci düzey USG'si yok idi. İkinci düzey USG'si olan gebelerin %0,9'unda (n:2) anormal bulgular saptanırken %45'inde (n:100) herhangi bir patolojik bulgu yok idi.

## 4.2. Gebelerin Maruz Kaldığı İlaçlara Ait Bulgular

Gebelerin (n:222) maruz kaldığı 902 etken maddenin 254'ünün birbirinden farklı olduğu tespit edildi. Gebeler en az 1 adet, en çok 19 adet ilaca maruz kalmışlardır. Gebelerin %81,9'unda (n:182) birden fazla ilaç kullanımını mevcuttu. Çalışmaya alınan gebelerin %18,01'inde (n:40) 1 ilaç, %23,42'sinde (n:52) 2 ilaç, %13,51'inde (n:30) 3 ilaç, %11,26'sında (n:25) 4 ilaç, %6,75'inde (n:15) 5 ilaç, %27,05'inde (n:40) 6 ve daha fazla ilaç kullanımını mevcuttu.

Gebelik dönemlerine göre ilaç kullanımını incelendiğinde ilk trimestirde ilaç kullanan gebelerin oranı % 89,6 (n:199), ikinci trimestirde % 14 (n:22) , üçüncü trimestirde ise % 0,5 (n:1) bulundu.

Gebelerin yapısal ana grup ATC indeksine göre %77,02'si (n:171) solunum sistem ilaçlarına, %74,3'ü (n:165) sinir sistemi ilaçlarına, %59,9'u (n:133) sindirim sistemi ve metabolizma ilaçlarına, %56,75'i (n:126) sistemik antienfektik ilaçlara maruz kalmışlardır.(Tablo 4.6)

<b>ATC Grubu</b>	<b>ATC Grub Açıklamaları</b>	<b>Gebe sayısı</b>	<b>%</b>
<b>R</b>	Solunum sistemi ilaçları	171	77,02
<b>N</b>	Sinir sistemi ilaçları	165	74,3
<b>A</b>	Sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları	133	59,9
<b>J</b>	Sistemik antienfektifler	126	56,75
<b>M</b>	Kas iskelet sistemi ilaçları	97	43,6
<b>G</b>	Genitoüriner sistem ilaçları ve seks hormonları	70	31,5
<b>C</b>	Kardiyovasküler sistem ilaçları	42	18,9
<b>H</b>	Sistemik hormon preparatlar	21	9,45
<b>D</b>	Dermatolojide kullanılan ilaçlar	17	7,6
<b>B</b>	Kan ve kan yapıcı organlara etkili ilaçla	16	7,2
<b>P</b>	Antiparazitler, insektisitler ve repellentler	13	5,8
<b>S</b>	Duyu organlarını etkileyen ilaçlar	6	2,7
<b>L</b>	Antineoplastik ve immünomodülatör ajanla	4	1,8
<b>V</b>	Muhtelif	2	0,9

Tedavi edici alt grup ATC kategorilerine göre bakıldığında gebelerin %54,05'i öksürük ve soğuk algınlığı ilaçlarını, %50'si sistemik antibiyotikleri, %34,23'ü antiinflamatuvar ve antiromatizmal ilaçları, %23,87'si analjezikleri, ve %22,52'si psikoanaleptik (bu grubun tamamını antidepresan ilaçlar oluşturmakta idi.) ilaçlarını kullanmış ve/veya maruz kalmışlardı.

Gebelerin %30,18'i (n:67) parasetamole, %11,26'sı (n:25) klorfeniramine, %10,81'i (n:24) diklofenaka, %9,9'u (n:22) amoksisiline, %9,4'ü (n:21) psödoefedrine, %8,1'i (n:18) klavunata, %7,6'sı (n:17) flurbiprofene, %6,7'si (n:15) metformine, %6,3'ü (n:14) siprofkolsasine, %5,8'i (n:13) deksketopropene, %5,8'i (n:13) sefuroksime, %5,8'i (n:13) esradiole, %5,8'i (n:13) ibuprofene, %5,4'ü (n:12) medroksiprogesterona, %5,4'ü (n:12) pantoprazola ve %4,9'u (n:11) fenilefrine maruziyeti mevcuttu. (Tablo 4.7)

<b>Tablo 4.7 Gebelikte En Sık Kullanılan İlaçlar</b>					
<b>Kullanılan İlaç</b>	<b>Gebe sayısı(n)</b>	<b>%</b>	<b>Kullanılan İlaç</b>	<b>Gebe sayısı(n)</b>	<b>%</b>
Parasetamol	67	30,18	Lidokain	8	4,9
Klorfeniramin	25	11,26	Essitalopram	7	3,6
Diklofenak	24	10,81	Fluoksetin	7	3,15
Amoksisilin	22	9,9	Lansoprazol	7	3,15
Psödoefedrin	21	9,4	Etodolak	7	3,15
Klavunat	18	8,1	Mirtazapin	6	3,15
Flurbiprofen	17	7,6	Paroksetin	6	2,7
Metformin	15	6,7	Metamizol	6	2,7
Siprofkolsasin	14	6,3	Montelukast	6	2,7
Deksketoprofen	13	5,8	Hyosin N Butil Bromür	6	2,7
Sefuroksim	13	5,8	Metoklopramid	6	2,7
Esradiol	13	5,8	Metronidazol	6	2,7
İbuprofen	13	5,8	Tiyokolsikosid	6	2,7
Medroksiprogesteron	12	5,4	Metilprednizolon	5	2,7
Pantoprazol	12	5,4	Noretisteron	5	2,2
Fenilefrin	11	4,9	Mometazon	5	2,2

Bir ilaç kullanan gebelerin %94,1'inin (n:209), iki ilaç kullanan gebelerin %77'sinin (n:171), üç ilaç kullanan gebelerin %55,4'ünün (n:123), dört ilaç kullanan gebelerin %41'inin (n:91), beş ilaç kullanan gebelerin %30,2'sinin (n:67) gebeliğinin ilk 8 haftası içerisinde ilaç kullanımı mevcuttu.(**Tablo 4.8**)

<b>Tablo 4.8 Gebelerin Gebelik Haftasına Göre İlaç Kullanım Oranları</b>		
	<b>Gebe sayısı(n:222)</b>	<b>%</b>
Bir ilaç kullanan gebeler		
0-8. hafta	209	94,1
9-40. hafta	11	5
İki ilaç kullanan gebeler		
0-8. hafta	171	77
9-40. hafta	8	3,6
Üç ilaç kullanan gebeler		
0-8. hafta	123	55,4
9-40. hafta	6	2,7
Dört ilaç kullanan gebeler		
0-8. hafta	91	41
9-40. hafta	5	2,4
Beş ilaç kullanan gebeler		
0-8. hafta	67	30,2
9-40. hafta	3	1,4
Altı ilaç kullanan gebeler		
0-8. hafta	57	25,7
9-40. hafta	0	0
Yedi ilaç kullanan gebeler		
0-8. hafta	35	15,8
9-40. hafta	1	0,5

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi'ne başvuran gebelerin sosyodemografik özellikleri, gebelerin sıklıkla maruz kaldığı ilaç ve ilaç grupları retrospektif olarak değerlendirildi. Bu çalışmada bütün hastaların ortak özelliği gebeliğinin farkında olmadan ilaç kullanmak ve/veya maruz kalmak idi. Teratojenite Bilgi Servisi (TBS)'ne başvuran gebelerin demografik verileri ve gebelikle ilgili bilgileri tanımlayıcı veriler eşliğinde değerlendirildi. Hastanemiz Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimine 01/01/2014 ile 31/12/2014 tarihleri arasında herhangi bir nedenden dolayı ilaç kullanımı olan gebelik dönemindeki 500 kadın hasta üzerinden %95 güven aralığında 218 hastanın örneklem büyüklüğü alındığı dosya taraması şeklinde planlandı. 222 hastanın dosyası taranarak veriler oluşturuldu.

Gebelik sırasında ilaç kullanımı gelişmekte olan fetüs üzerinde potansiyel riskleri olan bir uygulamadır. Sağlıklı nesiller yetiştirme konusunda hassasiyet gösteren çoğu gelişmiş ülke bu konu ile ilgili detaylı araştırmalar yapmış ve geniş veri tabanları oluşturmuşlardır. Ülkemizde gebe kadınlarda ilaç kullanımı hakkında yeterli bilgi henüz bulunmamaktadır. Gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili yapılan çoğu araştırmada bizim çalışmamızda olduğu gibi gebelerle birebir görüşme sonrası tutulan kayıtların incelenmesi, hazır veri tabanlarının kullanılması ya da eczanelerde saklanan reçetelerin incelenmesi gibi yöntemler kullanılmıştır (3).

Çalışmamızda gebelerin tamamına yakını ilk trimestirde başvurmuş olup, ilaca maruz kalan ve/veya kullanan gebelerin büyük çoğunluğunun gebeliğinin ilk üç ayında olduğu saptandı. Türkiye'de TBS'ye başvuru ile ilgili Ege, Marmara, Adnan Menderes ve Dokuz Eylül Üniversitelerinde yapılan araştırmalarda gebelerin %80,5 ile %88,9 arasından gebeliğinin ilk üç ayında ilaç maruziyeti olduğu saptanmış (3, 6, 15, 41). Kennedy ve arkadaşları, ABD'de doğurganlık çağındaki kadınların (18-44 yaş arası olarak tanımlanmış) %49'unun en az bir adet ilaç kullandığını ve %10'unun gebe kaldığını bilmeden ilaç kullanmaya devam ettiğini saptamışlardır (42).

Bizim çalışmamızda olduğu gibi diğer araştırmalarda da gebelerin çoğunlukla gebeliklerinin farkına varmadıkları dönemde ilaçlara maruz kaldıkları anlaşıldı. Bu durum ülkemizde halen aile planlaması yöntemlerinin iyi bilinmemesi, kadınların gebe kaldıklarını fark etmeden ilaç kullanması ve hekimlerin rutin ilaç reçetelenmesi sırasında gebelik sorgulaması yapmaması gerçeğini yansıtıyor olabilir. Ayrıca gebelik tanısı kesinleştikten sonra hem hekimlerin, hem de gebelerin bu konuda duyarlılaşması ikinci ve üçüncü trimestirde ilaç kullanımının azalmasına

yol açabilir (43). Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda gebelerin ilk üç ayda TBS'ne başvuru oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (44).

Bizim araştırmanın sonucunda gebelerin yalnızca % 18,01'nin tek bir ilaç kullanımı mevcut iken, Olukman ve arkadaşları tarafından Ege Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada gebelerin %10'unun, Dokuz Eylül Üniversitesinde yapılan bir çalışmada gebelerin %26'sının, Adnan Menderes Üniversitesinde yapılan çalışmada gebelerin %23,7'sinin tek etkene maruz kaldığı bildirilmiştir (3, 6, 15).

Polifarmasi, ülkemizde var olan ilaç reçeteleme sorunlarından birisidir. Bu durum gebelerin bilerek veya bilmeyerek çok fazla sayıda ilaç kullanmasına ve belki de birbirlerinin etkilerini potansiyalize etmelerine sebep olur. Çalışmamızda gebelerin %81,09'unun birden fazla ilaca maruziyeti varken Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda bu oran %64,2 ile %90 arasında değişmekteydi (3, 6, 15). Hancock ve arkadaşlarının Kanada'da yaptığı çalışmada TBS'ye başvuran kadınların yarısından fazlasının gebelik boyunca vitamin ve mineral dışı en az bir ilaç kullandığı bildirilmiştir (45).

Avrupa'da 28 ülkede yapılan değerlendirmede gebelerin %86'sının gebelikleri boyunca bir veya daha fazla sayıda ilaca maruz kaldığı saptanmıştır (46). Avrupa'da yapılan diğer bir çok uluslu ve çok merkezli çalışmada gebelerin %64,1'i gebeliği sırasında en az bir ilaç kullanmış ve bu gebelerin %56'sının ilk üç ayda olduğu saptanmıştır (47). Santis ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da İtalya'da TBS'ye başvuran gebelerden %91'inin ilaç kullandığı bildirilmiştir. Bu gebelerin %69'u ilk üç ayda, %22'si ikinci üç aydadır (48).

Çalışmamızda gebelerin en sık maruz kaldığı ve/veya kullandığı ilaçlar yapısal ana grup ATC'ye (Anatomical Therapeutic and Chemical) göre sınıflandırıldığında solunum sistemi, sinir sistemi, sindirim sistemi, sistemik antiinfektif ilaçları şeklinde olup Türkiye'deki literatür ile uyumluydu (3, 6, 15). Gebelerin en sık maruz kaldığı ve/veya kullandığı ilaçlar tedavi edici alt grup ATC'ye göre sınıflandırıldığında öksürük ve soğuk algınlığı ilaçları, sistemik antibiyotikler, antiinflamatuvar-antiromatizmal ilaçlar, analjezik ve psikoanaleptikler şeklinde olup Ege, Adnan Menderes ve Dokuz Eylül Üniversitelerinde yapılan araştırmalarla benzer bulgular mevcut idi (3, 6, 15).

Hollanda'da yapılan bir çalışmada gebelerin en sık maruz kaldığı ilaçlar sırasıyla antidepresanlar, antipsikotikler, migren ilaçları ve antiinflamatuvar ilaçlar olduğu belirtilmektedir (49). Kanada'da yapılan bir çalışmada gebelerin en sık maruz kaldıkları ilaçların merkezi sinir sistemini etkileyen ilaçlar olduğu bildirilmektedir(50). Birleşik devletlerde gebelerde antidepresan kullanımının yüksek düzeyde olduğu belirtilmektedir (51). İtalya'da yapılan bir çalışmada gebelerin yüksek riskli ilaçların büyük bir kısmını serotonin geri

alım inhibitörlerinin oluşturduğu saptanmıştır (52). Birleşik devletlerde newcastle TBS'nin 2003 yılında bildirdiğine göre en sık maruz kalınan ilaçların antiinflamatuvarlar alkol ve antidepresanlar olduğu belirtilmiştir. Bu farklılıklar, ülkeler arasındaki sosyokültürel farklılıktan kaynaklanabilir (6).

Gebelik sırasında en sık kullanılan ilaçların ülkemizde “tezgah üstü ilaç” olarak da satılabilen ve dolayısıyla reçetesiz temin edilebilen antigribal ilaçlar (parasetamol, fenilefrin, fenilpropanolamin, klorfeniramin ve psödoefedrin) olduğunu gördük. Parasetamol bu gruptaki ilaçların başında gelmekteydi. Ağrı gebelerde en sık rastlanılan şikayetlerden birisidir. Hamilelik sırasında çeşitli endikasyonlarda ağrı kesici ilaçların kullanılması gerekebilir. Ağrı kesici ilaçlar "basit" ilaçlar değildir ve içerdikleri etken maddeler anne ve fetus organları üzerinde çeşitli istenmeyen etkiler oluşturabilirler. Parasetamol 1950'lerin ortasında piyasaya çıkışından beri ağrı kesici ve ateş düşürücü etkilerinden dolayı tüm yaş grubundaki hastalarda kullanılmaktadır. Literatürde gebelikte parasetamol kullanımı ile astım arasındaki olası bağlantıyı araştıran çalışmaların sayısı dikkat çekici bir şekilde artmaktadır. Düzenli parasetamol kullanımında, doz bağımlı olarak, genel popülasyonda alerji, astım riskinde artış, mevcut diğer solunum sistemi hastalıklarında ve akciğer fonksiyonlarında kötüleşme yapabileceğine dair yayınlar vardır. İntrauterin parasetamol maruziyetin ileride çocukluk döneminde veya adolesan dönemde astım görülmesi riskini arttırdığı iddia edilmektedir (53). Özellikle geç gebelik dönemlerinde parasetamol kullanımının erken çocukluk döneminde gelişen hışıltı atakları ile ilgili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (3).

Gebelik sırasında en sık kullanılan ilaç grublarından birinin antibiyotikler (amoksisilin klavunat) olduğunu saptadık. İlaç endüstrisi işverenler sendikası'nın 2005 yılı faaliyet raporuna göre ülkemizde genel olarak en sık reçete edilen ilaç grubunu da yine antimikrobiyaller oluşturmaktadır. Olukman ve arkadaşlarının yapmış olduğu araştırmada gebelerin en sık kullandığı ilaç grubu antimikrobiyal ilaçlar olup fluorokinolonlar ilk sırayı almaktaydı (3).

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Gebelerin %89,6'sı ilk üç ayda başvurduğundan hemen hemen hepsinin gebe olduğunu bilmeden bu ilaçları aldıkları saptanmıştır.
2. Gebelerin maruz kaldığı ve/veya kullandığı ilaçların büyük bir kısmını 1. seviye ATC sınıflamasına göre solunum sistem ilaçları, sinir sistemi ilaçları, sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları, sistemik antienfektik ilaçlar oluşturmakta idi.
3. Gebelerin etken madde bazında maruz kaldığı ve/veya kullandığı ilaçlar incelendiğinde kullanım oranı çoktan aza doğru sıralandığında parasetamol, klorfeniramin, diklofenak, amoksisilin, psödoefedrin, klavunat, flurbiprofen, metformin, siprofloksasin, deksketoprofen, sefuroksim, esradiol ibuprofen, medroksiprogesteron, pantoprazol ve fenilefrin şeklinde idi.
4. Gebelik sırasında kullanılacak ilaç seçiminde TBS (Teratojenite bilgi servisleri) ve klinisyenler arasında işbirliğinin artırılması sağlanmalıdır.

Sonuç olarak elde ettiğimiz veriler hastanemizde TBS'ye başvuran gebe kadınların büyük bir çoğunluğunun gebeliğinin ilk sekiz haftasında (embriyogenez döneminde) kullanım güvenliliği tam olarak bilinmeyen veya hem insanlar, hem de hayvanlar da potansiyel



teratojenik risk taşıyan ilaçlara bilerek ya da bilmeyerek maruz kaldıklarını ortaya koymaktadır. Bu durum gebe takibinin öncelikli olarak birinci basamakta yapıldığı göz önüne alındığında özellikle kronik hastalığı olan doğurganlık çağındaki kişilerin prekonsepsiyonel dönemden itibaren takiplerinin düzenli yapılmasının önemini ortaya çıkartmaktadır. Sağlık sisteminin ilk basamağı olan aile hekimlerinin doğurganlık yaşındaki kadınlara herhangi bir ilaç reçete ederken daha dikkatli davranması ve bu doğrultuda gebelik ihtimalinin mutlaka sorgulanması ile gebelikte istenmeyen ilaç etkileri azaltılabilir. Ayrıca hekimlerin akılcı ilaç kullanımı ve reçete yazma kuralları gibi konularda daha iyi bilgilendirilmeleri için mezuniyet sonrası eğitim programları düzenlenebilir. Benzer şekilde gerek Aile Sağlığı Merkezleri'nde gerekse Ana Çocuk Sağlığı Merkezleri'nde ve doğum kliniklerinde gebelere yönelik başta aile planlaması olmak üzere anne ve bebek sağlığı ile ilgili tüm konularda eğitici aktiviteler düzenlenebilir. Bu konuda ulusal basın yayın organlarından da destek alınabilir. Kanımızca Sağlık Bakanlığı ilaç firmalarına daha fazla yaptırımlar uygulayarak tüm prospektüs bilgilerinin güncelleştirilmesini sağlamalı ve eczanelerde reçetesiz ilaç satışını engelleyici önlemler almalıdır. Biz hekimlere düşen görev ise ülkemizde gebelikte güvenli ilaç kullanımı ile ilgili prospektif, çok merkezli, epidemiyolojik araştırmalar başlatmak ve bu sayede ulusal veri tabanı oluşturmak olmalıdır (3).

## ÖZET

# İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK FARMAKOLOJİ VE TOKSİKOLOJİ BİRİMİNE BAŞVURAN KADINLARIN GEBELİK DÖNEMLERİNDE İLAÇ KULLANIM DURUMLARININ İNCELENMESİ

**Amaç:** İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi'ne başvuran gebelerin sosyodemografik özelliklerinin belirlenmesi, gebelerin sıklıkla maruz kaldığı ilaç ve ilaç gruplarının belirlenmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi'ne gerek İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi klinik/poliklinikleri gerekse dış merkezden ilaç kullanımı nedeniyle yönlendirilen gebelerin retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışmadır. İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi'ne başvuran gebelere başvuru sırasında gebe kayıt formu düzenlenmektedir. Gebe kayıt formlarına gebenin başvuru tarihi, hasta kayıt numarası, adı soyadı, adresi, demografik özellikleri, tıbbi özgeçmişi, tıbbi soygeçmişi, alkol, sigara, yasadışı madde bitkisel ilaç ve folik asit kullanım durumu, akraba evlilik durumu, akrabalık derecesi, obstetrik öyküsü, radyasyona maruziyeti, gebelik sırasında maruz kaldığı ilaçlar ve süreleri bilgisi verileri kaydedilmektedir. Teratojenite raporu düzenlenen hastalar kadın hastalıkları ve doğum

kliniğine yönlendirilmektedir. 01.01.2014 ile 31.12.2014 tarihleri arasında başvuran teratojenik etkiler açısından takip edilen gebelerin dosyalarından veriler derlendi. 500 kadın hasta üzerinden %95 güven aralığında, 218 hastanın örneklem büyüklüğü alındığı retrospektif dosya taraması şeklinde tasarlandı. Çalışmamızda veriler ortalama  $\pm$  standart sapma ve yüzde (%) olarak ifade edildi. Ortalama ve standart sapma değerleri SPSS demo paket program 15.0 ile hesaplandı.

**Bulgular:** Araştırma kapsamında 222 gebe alınmış olup yaş ortalaması  $30,52 \pm 5,64$  idi. Gebelerin %26,1'inin (n:58) ilk gebeliği iken %73,9'unun (n:164) ilk gebeliği değildi. Gebelik dönemlerine göre ilaç kullanımını incelendiğinde ilk trimestirde ilaç kullanan gebelerin oranı % 89,6 (n:199), ikinci trimestirde % 14 (n:22) , üçüncü trimestirde ise % 0,5 (n:1) bulundu.

Gebelerin 1. seviye ATC indeksine göre %77,02'si (n:171) solunum sistem ilaçlarına, %74,3'ü (n:165) sinir sistemi ilaçlarına, %59,9'u (n:133) sindirim sistemi ve metabolizma ilaçlarına, %56,75'i (n:126) sistemik antienfektik ilaçlara maruz kalmışlardı. Gebelerin %30,18'i (n:67) parasetamole, %11,26'sı (n:25) klorfeniramine, %10,81'i (n:24) diklofenaka, %9,9'u (n:22) amoksisiline, %9,4'ü (n:21) psödoefedrine, %8,1'i (n:18) klavunata, %7,6'sı (n:17) flurbiprofene, %6,7'si (n:15) metformine, %6,3'ü (n:14) siprofkolsasine, %5,8'i (n:13) deksketopropene, %5,8'i (n:13) sefuroksime, %5,8'i (n:13) esradiole, %5,8'i (n:13) ibuprofene, %5,4'ü (n:12) medroksiprogesterona, %5,4'ü (n:12) pantoprazola ve %4,9'u (n:11) fenilefrine maruziyeti mevcuttu.

**Sonuç:** Hastanemizde TBS'ye başvuran gebe kadınların büyük bir çoğunluğunun gebeliğinin ilk sekiz haftasında ilaç kullanımı mevcut idi. Bu durum gebe takibinin öncelikli olarak birinci basamakta yapıldığı göz önüne alındığında özellikle kronik hastalığı olan doğurganlık çağındaki kişilerin prekonsepsiyonel dönemden itibaren takiplerinin düzenli yapılmasının önemini ortaya çıkartmaktadır. Sağlık sisteminin ilk basamağı olan aile hekimlerinin doğurganlık yaşındaki kadınlara herhangi bir ilaç reçete edereken daha dikkatli davranması ve bu doğrultuda gebelik ihtimalinin mutlaka sorgulanması ile gebelikte istenmeyen ilaç etkileri azaltılabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik, teratojenite, ilaç

## SUMMARY

### THE OBSERVATION OF DRUG UTILIZATION OF WOMEN PREGNANCY PERIOD ADMITTING TO IZMIR KATIP CELEBI UNIVERSITY ATATURK TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL CLINICAL PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY UNIT

**Objective:** Determining the sociodemographic attributes of pregnant women admitting to Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital Clinical Pharmacology and Toxicology Unit and the drugs and groups of drug frequently used by them.

**Materials and Methods :** This is a study in which the pregnant women both led by Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital clinics/polyclinics and by other health centers to Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital Clinical Pharmacology and Toxicology unit because of drug usage are retrospectively examined. Pregnant women admitting to Izmir Katip Celebi University Ataturk Training and Research Hospital are given pregnant registration form. In this form day of application, patient record number, name and surname, address, demographic attributes, medical background, case of kin marriage, consumption of alcohol and cigarette, illegal and herbal drug and folic acid consumption and case of degree of relationship, obstetric history of patients, exposure to radiation and the drugs used during pregnancy and their usage periods are registered. Patients whose teratogenicity report are compiled are led to gynecology and obstetric clinics. Parameters have been compiled from the files of pregnant women who has admitted to the hospital between 01.01.2014 and 31.12.2014 and who are monitored in terms of teratogenic effects. Out of 500 female patients, in 95 % confidence interval, 218 patients' sample size has been planned as the retrospective file scan. Parameters in our study have been stated as average  $\pm$  standard deviation and (%) percentage. Values of average and standard deviation have been calculated with SPSS demo packet program.

**Results :** In this range of research, 222 pregnant women were observed and the average of age was  $30,52 \pm 5,64$ . It was the first pregnancy of 26,1% (n:58) of pregnant women, but was not the first pregnancy of 73,9% (n:164). When the usage of drug was analyzed, rate of drug usage during

first trimester was 89,6% (n:199), drug the second trimester 14% (n:22) and drug the third trimester the was 0,5% (n:1). According to pregnant's first ATC index, 77,02% (n:171) of pregnant's were exposed to respiratory system drug, 74,3% (n:165) to neural system drugs, 59,9% (n:133) to digestive system and metabolism drugs and 56,75% (n:126) to systemic antientiplectic drugs. 30,18% (n:67) of pregnant's were exposed to paracetamol, 11,26% (n:25) to chlorpheniramine, 10,81% (n:24) to diclofenac, 9,9% (n:22) to amoxicilline, 9,4% (n:21) to pseudophenerine, 8,1% (n:18) to clavunate, 7,6% (n:17) to flurbiprofen, 6,7%(n:15) to metformin, 6,3% (n:14) to ciprofloxacin, 5,8% (n:13) to estradiol, 5,8% (n:13) to ibuprofen, 5,4% (n:12) to medroxyprogesterone, 5,4% (n:12) to pantoprazole and the 4,9% (n:11) to phenylephrine.

**Conclusion:** Pregnant women admitted to TBS in our hospital had used drugs in their first eight week of pregnancy. This case, when the following of pregnancy is carried out firstly in first step is considered, has caused the importance of following regularly, women in reproductive age group period especially who had chronic disease as from preconceptional period to appear. Family physicians, first step of healthcare system, should be more careful while prescribing women in preproductive age group and in this direction with the examination of pregnancy possibility, undesirable drug effects drug pregnancy may be reduced.

**Key Sentence : Pregnancy, Teratogenicity, Medicine**

## KAYNAKLAR

1. Karadaş B, Can H, Yılmaz İ, Demir Ö, Temiz TK, Kaplan YC. İlaçların gebelikte kullanımlarına dair risk iletişimde yeni dönem: FDA gebelik risk kategorileri değişiyor. Türkiye Aile Hekimliği Dergisi. 2014;18(4):195-8.
2. Feibus KB. FDA's proposed rule for pregnancy and lactation labeling: improving maternal child health through well-informed medicine use. Journal of Medical Toxicology. 2008;4(4):284-8.
3. Olukman M, Parlar A, Orhan C, Erol A. Gebelerde ilaç kullanımı: son bir yıllık deneyim. Journal of Turkish Obstetric and Gynecology Society. 2006;3(4):255-61.
4. Schirm E, Meijer WM, Tobi H. Drug use by pregnant women and comparable non-pregnant women in The Netherlands with reference to the Australian classification system. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 2004;114(2):182-8.
5. DUMAN MK. Gebelik Döneminde İlaç Kullanımına İlişkin Farklı Risk Sınıflandırmaları. Türkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics Special Topics. 2013;6(3):12-7.

6. Demir Ö. Dokuz Eylül Üniveristesi Teratojenite Bilgi Servisine Başvuran Gebelerde İlaç ve Radyasyonla Karşılaşmanın Gebelik Sonuçlarına Etkisinin Değerlendirilmesi. 2008.
7. ENTIS. European Network of Teratology Infarmation Service. 2015.
8. ARIKAN İİ, BARUT A. Gebelikte İlaç Kullanımı: Ana Prensipler. *Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics Special Topics*. 2013;6(3):18-22.
9. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation: part 1. *Teratology. Obstetrics & Gynecology*. 2009;113(1):166-88.
10. DUMAN MK, KALYONCU Nİ. Gebelikte İlaç Seçimi ve Teratojenite Bilgi Servisleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences*. 2006;2(46):63-8.
11. Annas GJ, Elias S. Thalidomide and the Titanic: reconstructing the technology tragedies of the twentieth century. *American journal of public health*. 1999;89(1):98-101.
12. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *The Lancet*. 2004;363(9423):1802-11.
13. Vianna FSL, Lopez-Camelo JS, Leite JCL, Sanseverino MTV, da Graça Dutra M, Castilla EE, et al. Epidemiological surveillance of birth defects compatible with thalidomide embryopathy in Brazil. *Plos one*. 2011;6(7):e21735.
14. TANRIVERDİ HA. Gebelikte Toksikite ve Teratojenitenin Temelleri. *Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics Special Topics*. 2013;6(3):1-6.
15. Necip G. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalına Sevk Edilen Gebelerde İlaç Kullanımının Teratojenik Etkisinin Değerlendirilmesi Tıpta Uzmanlık Bitirme Tezi2015.
16. AR CCaS, editor. *Teratogenesis and Environmental Exposure, Principles of Teratology*. Creasy and Resnik's *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice* 2014.
17. Ornoy A, Arnon J. Clinical teratology. *Western journal of medicine*. 1993;159(3):382.
18. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J. Prescription of drugs during pregnancy in France. *The Lancet*. 2000;356(9243):1735-6.
19. Özlem P, ARBAK S. Yaşamın Başlangıcında Organogenezis Dönemi. *Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics Special Topics*. 2013;6(3):7-11.
20. Keith L. Moore KL (ed) PTe, editor. *Anomalies caused by environmental factors. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*2007.
21. Koren G, Klinger G, Ohlsson A. Fetal pharmacotherapy. *Drugs*. 2002;62(5):757-73.
22. Stamilio DM. *Drugs for Pregnant and Lactating Women*. *Annals of Internal Medicine*. 2004;140(5):408-.
23. O. K, editor. *İlaçların toksik tesirleri ve toksikolojinin temel kavramları. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*2002.
24. *Farmakoloji SÖS. Hamilelikte ilaç kullanımı. 3. Baskı Klinisyen Tıp Kitapevleri*. 2005;60.
25. De Santis M, Straface G, Carducci B, Cavaliere AF, De Santis L, Lucchese A, et al. Risk of drug-induced congenital defects. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2004;117(1):10-9.
26. Carey JC, Bamshad MJ. *Birth defects, malformations and syndromes. Rudolph's Pediatrics, 21st Ed McGraw Hill, New York*. 2002:742-79.
27. Society PACotT. *Teratology public affairs committee position paper: Pregnancy labeling for prescription drugs: Ten years later. Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2007;79(9):627.
28. Lachmann P. The penumbra of thalidomide, the litigation culture and the licensing of pharmaceuticals. *QJM*. 2012;105(12):1179-89.
29. Frederiksen MC. The new FDA pregnancy labeling requirements for drugs. *Journal of Midwifery & Women's Health*. 2011;56(3):303-7.

30. Doering PL, Boothby LA, Cheok M. Review of pregnancy labeling of prescription drugs: Is the current system adequate to inform of risks? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2002;187(2):333-9.
31. KALYONCU Nİ. İlaçların Teratojenik Etkileri Ve Örnek Olgularla Teratojenite Danışma Raporu Hazırlanması 2016 [cited 2016 23.02.2016]. Available from: [http://www.tfd.org.tr/eski/KTCG\\_Kurs\\_042010/08\\_NK.pdf](http://www.tfd.org.tr/eski/KTCG_Kurs_042010/08_NK.pdf).
32. DURUM Y, SEZER SD. Gebelikte Radyolojik Görüntüleme: Teratojenite Açısından Ana Prensipler. *Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics Special Topics*. 2013;6(3):41-5.
33. YALVAÇ S, KANDEMİR NÖ. Gebelikte Kozmetoloji: Yüz-Cilt Bakımı, Makyaj ve Saç Boyalarının Gebeliğe Etkisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics Special Topics*. 2013;6(3):46-50.
34. SEZİK M. Besinlerde Katkı/Koruyucu Maddelerin Gebeliğe Etkileri. *Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics Special Topics*. 2013;6(3):51-6.
35. ÖZKAYA O, KÖSE SA. Gebelikte Sigara ve Alkol Kullanımı. *Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics Special Topics*. 2013;6(3):57-62.
36. BAYTUR Y. Çevresel Etkenlerin Gebeliğe Etkileri. *Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics Special Topics*. 2013;6(3):63-8.
37. ÇALIŞKAN E, DOĞAN Y. Fetal Anomalilerin Önlenmesi: Folik Asit ve Benzeri Koruyucular. *Turkiye Klinikleri Journal of Gynecology and Obstetrics Special Topics*. 2013;6(3):69-74.
38. Polifka JE, Friedman J. Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics. *Canadian Medical Association Journal*. 2002;167(3):265-73.
39. Ayşe E. Akıllı İlaç Kullanımı 2016 [cited 2016 16.02.2016]. Available from: <http://bursa.yuksekihtisaseah.saglik.gov.tr/pics/diger/8500aik.pdf>.
40. Sayle AE, Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. A prospective study of the onset of symptoms of pregnancy. *Journal of clinical epidemiology*. 2002;55(7):676-80.
41. Başgül A, Akici A, Uzuner A, Kalaça S, Kavak ZN, Tural A, et al. Drug utilization and teratogenicity risk categories during pregnancy. *Advances in therapy*. 2007;24(1):68-80.
42. Kennedy DL, Uhl K, Kweder SL. Pregnancy exposure registries. *Drug safety*. 2004;27(4):215-28.
43. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB, De Walle HE, Jong-Van Den Berg D. Maternal medicine: Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113(5):559-68.
44. Olesen C, Sørensen H, Berg LJ-vd, Olsen J, Steffensen F. Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish classification system, A population-based study among Danish women. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 1999;78(8):686-92.
45. Hancock RL, Koren G, Einarson A, Ungar WJ. The effectiveness of teratology information services (TIS). *Reproductive Toxicology*. 2007;23(2):125-32.
46. Clementi M, Di Gianantonio E, Ornoy A. Teratology information services in Europe and their contribution to the prevention of congenital anomalies. *Public Health Genomics*. 2002;5(1):8-12.
47. De Vigan C, De Walle H, Cordier S, Goujard J, Knill-Jones R, Ayme S, et al. Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. *Journal of clinical epidemiology*. 1999;52(10):977-82.
48. De Santis M, Cesari E, Ligato MS, Nobili E, Straface G, Cavaliere A, et al. Prenatal drug exposure and teratological risk: one-year experience of an Italian Teratology Information Service. *Medical Science Monitor Basic Research*. 2008;14(2):PH1-PH8.

49. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB, De Walle HE. Drug utilisation studies Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2006;113:559-68.
50. Bailey B, Forget S, Koren G. Pregnancy outcome of women who failed appointments at a teratogen information service clinic. *Reproductive Toxicology*. 2002;16(1):77-80.
51. Brown CS. Depression and anxiety disorders. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2001;28(2):241-68.
52. Fisher B, Rose NC, Carey JC. Principles and practice of teratology for the obstetrician. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2008;51(1):106-18.
53. ŞAVLI E. Gebelikte parasetamol kullanımı. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*. 2012;29(2).

