

**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ**

UZMANLIK TEZİ

**KONJENİTAL MALFORMASYONLARLA
FETAL ANTİEPİLEPTİK İLAÇ
MARUZİYETİNİN İLİŞKİSİ**

DR. ERKAN KOPARIR

**DANIŞMAN
PROF. DR. MEHMET SEVEN**

TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

İSTANBUL-2014

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Erkan KOPARIR

İTHAF

SEVGİLİ AİLEME...

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı üstlenen ve yardımlarını esirgemeyen hocam Sn Prof. Dr. Mehmet SEVEN'e,

Uzmanlık eğitimimde büyük katkıları olan Sn. Prof. Dr. Adnan YÜKSEL, Sn. Prof. Dr. Mustafa ÖZEN, Sn. Doç. Dr. Hakan ULUCAN, Sn.Yrd. Doç. Dr. Gülgün GÜVEN, Uz. Dr. Elif FENERCİOĞLU'na,

Güzel ve sıkıntılı günleri birlikte paylaştığımız asistan arkadaşlarım Dr. Ender KARACA, Dr. Sarenur YILMAZ, Dr. Hatip AYDIN, Dr. Alper GEZDİRİCİ, Dr. Emre KIRAT, Dr. Bahtiyar MAMMADOV, Dr. M. Buğrahan DÜZ, Dr. Emrecan KIRTAŞ'a

Tez çalışmamda bilgi, beceri ve özverisiyle katkısını esirgemeyen Dr. Asuman KOPARIR'a

Tıbbi Genetik Anabilim dalı laboratuvarında beraber çalıştığım arkadaşlarım, Uzm. Bio. Serhat SEVLİ, Uzm. Bio. Ömer Faruk KARATAŞ, Uzm. Bio. Kemal KESEROĞLU, Uzm. Bio. Esra GÜZEL, Uzm. Bio. Nazlı BİLGE, Uzm. Bio. Abdullah ÇELEBİ, Uzm. Bio. Bahadır BATAR, Bio. Seda YILMAZ, Bio. Murat POLAT, Uzm. Bio. Betül YÜCETÜRK, Uzm. Bio. İlknur SUER, Bio. Ali GÖKGÖZ, Bio. Asiye Kasapoğlu DEMİRTAŞ, Bio. Pınar KESKİN, Bio. Ayşe EMEK, Bio. Derya AKYÜZ, Bio. Özlem Yüksel DEMİREL, Bio. Aslı TATLILIK, Bio. Sinem ATEŞCİ'ye,

Polikliniğimizde beraber çalıştığımız ve bize yardımlarıyla iş yükümüzü hafifleten Hemşirelerimiz Aysun Ayaz SARI ve Azize TURAN'a,

Anabilim Dalımızın diğer çalışanları Fatma ÖNER, Sibel KOÇ, Salih İŞENÇ, Şaban ÇURKUŞ, Şenay SAYIN ve Lütfiye ALTIN'a

Ve hep yanımda olan aileme

En içten teşekkürlerimi sunarım...

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	İİ
İTHAF.....	İİİ
TEŞEKKÜR.....	İV
İÇİNDEKİLER	V
TABLOLAR LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ.....	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ	İX
ÖZET	X
ABSTRACT.....	Xİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KONJENİTAL MALFORMASYONLAR.....	3
2.1.1. Konjenital Malformasyonların Sebepleri :	3
2.1.2. Gelişim Embriyolojisi	5
2.2. TERATOLOJİ ve TERATOJENLER.....	6
2.2.1. Genel Bilgiler.....	6
2.2.2. Tarihçe ve Gelişmeler	9
2.2.2.1. Talidomit Embriyopatisi	12
2.2.2.2. Wilson Prensipleri.....	12
2.2.3. Yakın Dönem Gelişmeleri	14
2.3. MEDİKAL İLAÇLARIN TERATOJENİK MEKANİZMALARI	15
2.3.1. Folat Antagonizması:	15
2.3.2. Nöral Krest Hücre Bozulması:	18
2.3.3. Endokrin Bozukluklar: Cinsiyet Hormonları	19
2.3.4. Oksidatif Stres:.....	20
2.3.5. Vasküler Bozulma.....	21
2.3.6. Spesifik Reseptör veya enzim ile ilişkili Teratojenite	23
2.3.6.1. Angiotensin-converting enzim (ACE) ve angiotensin II reseptörü.....	23
2.3.6.2. Hidroksimetilglutaril-koenzim A reduktaz	23
2.3.6.3. Histon deasetilaz	23

2.3.6.4. Siklooksijenaz-I.....	24
2.3.6.5. N – metil –D - aspartat reseptörler	24
2.3.6.6. 5-Hidroksitriptamin reseptörleri.....	24
2.3.6.7. G-Aminobutirik Asit Reseptörleri (GABA).....	25
2.4. GEBELİKTE EPİLEPSİ VE ANTİ-EPİLEPTİK İLAÇ KULLANIMI.....	26
2.4.1. Anti-Epileptik İlaçların Teratojenik Etkileri.....	27
2.4.1.1. Gebelik kaybı:	27
2.4.1.2. İntrauterin büyüme:	27
2.4.1.3. Major konjenital malformasyonlar:.....	28
2.4.1.4. Spesifik Malformasyonlar:.....	31
2.4.1.5. AEİ maruziyeti sonrası Kognitif Sonuçlar:	33
2.4.1.6. Davranışsal Problemler	34
2.4.1.7. Teratolojik Etkiler ve Doz İlişkisi.....	35
2.4.2. Fetal Antikonvülzan Sendromlar (FAS):	35
2.4.2.1. Fetal Valproat Sendromu:	36
2.4.2.2. Karbamazepin Embriyopatisi:.....	38
2.4.2.3. Fetal Hidantoin Sendromu:	38
2.4.2.4. Fenobarbital Embriyopatisi:	39
2.5. TERATOLOJİK DANIŞMA	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	43
3.1. Gereç (Hastalar) ve Yöntem	43
4. BULGULAR.....	47
5. TARTIŞMA	68
6. SONUÇLAR.....	77
KAYNAKLAR	79

TABLolar LİSTESİ

Tablo1: Sık maruz kalınan teratojenler ve ilişkili konjenital malformasyonlar	8
Tablo2: Modern Teratoloji tarihindeki major gelişmeler	11
Tablo3: Farklı çalışmalardan farklı AEİ maruziyetinde major malformasyon görülme oranları	30
Tablo4: FDA'nın ilaç sınıflandırması.....	42
Tablo5: Çalışma gurubumuzda gözlenen major anomalilerin dağılımı.....	51
Tablo6: Çalışma gurubumuzda gözlenen zihinsel ve/veya davranışsal problemler ile AEİ maruziyeti ilişkisi	53
Tablo7: Çalışma grubundaki anne adaylarına ait teratojen ve gebelik bilgileri	55
Tablo8: Çalışma grubundaki olgulara ait bilgiler	61

ŞEKİLLER VE RESİMLER LİSTESİ

Şekil 1: Konjenital malformasyonların sebepleri	4
Şekil 2: Embriyolojik gelişim evreleri ve farklı organ/sistemlerin teratojenlere duyarlılık zamanları	6
Şekil 3: Wilson prensiplerinin şematik gösterimi	13
Şekil 4: Folat–homosistein–metionin metabolizması	17
Şekil 5: Talidomid'in teratojenik etkilerinin moleküler mekanizmaları	22
Şekil 6: Bazı konjenital malformasyonlar ile monoterapi AEİ kullanımı arasındaki ilişki	32
Resim 1: VPA maruziyetinde görülen kraniofasiyal dismorfizm ve spina bifida	37
Resim 2: KBZ maruziyetinde görülebilen fasiyal dismorfizme örnek	38
Resim 3: Fenobarbital ve Karbamazepin kombine maruziyeti sonucu gelişen sirenomeli görüntüsü	39
Resim 4: VPA maruziyeti sonrası olgulardaki minör bulgular.....	54
Resim 5: KBZ maruziyeti sonrası olgudaki minör bulgular.....	54

SEMBOLLER / KISALTMALAR LISTESİ

DHFR	: Dihidrofolat reduktaz
THF	: Tetrahidrofolat
RARs	: Retinoik asit reseptörleri
RXR _s	: Retinoid X reseptörleri
DES	: Diethylstilbestrol
PBN	: a-phenyl-N-tert-butylnitron
ACE	: Anjiyotensin-Converting enzim
HDACs	: Histon deasetilazlar
NSAI	: Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar
NMDA	: N-methyl-D-aspartate
GABA	: G-Aminobutirik asit reseptörleri
AEİ	: Anti-Epieptik ilaçlar
KBZ	: Karbamazepin
VPA	: Valproik asit
LVT	: Levetirasetam
LMT	: Lamotrijin
FNT	: Fenitoin
FBT	: Fenobarbital
TPR	: Topiramet
OKB	: Okskarbazepin
NAAPR	: Kuzey Amerika Gebelikte AEİ kullanım kayıtları
NTD	: Nöral tüp defekti

ÖZET

Koparı E. Konjenital Malformasyonlar İle Fetal Antiepileptik İlaç Maruziyetinin İlişkisi. İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı. Uzmanlık Tezi. İstanbul. 2014.

Konjenital malformasyonlar; doğumda var olan yapısal, fonksiyonel veya metabolik bozukluklardır. Konjenital malformasyonlar yenidoğan ve sonraki dönemlerdeki mortalite/morbiditenin önemli sebepleri arasındadır. Konjenital malformasyonlar gelişmiş ülkelerde tüm doğumların %2-3'ünde görülmesine rağmen, tüm ölü doğumların %20'sinin nedenini oluşturmaktadır. Fetusun gelişiminde anomali yapabilen ajanlara teratojenler adı verilir. Teratojenik ajanların, konjenital malformasyonların yaklaşık %7'sinden sorumlu olduğu bilinmektedir. Bu ajanlar arasında tıbbi nedenlerle ilaç kullanımı önemli bir yer tutmaktadır.

Epilepsi, sık görülen tekrarlayıcı nöbetlerle karakterize kronik nörolojik bir hastalıktır. Epileptik nöbetin anne ve fetus için zararlı olduğu, Anti-Epileptik İlaçların (AEİ) ise risklerine rağmen epilepsi hastası gebe kadınlara reçete edilmek zorunda kaldığı, AEİ'ler içerisinde özellikle Valproik asit ve Karbamazepin maruziyetinin normal popülasyona göre konjenital malformasyon ve zihinsel/davranışsal sorunların sıklığını artırdığı bilinmektedir.

Gebelik döneminde Valproik asit ve/veya Karbamazepin kullanan 86 gebe ve doğan çocukları değerlendirildi. Çalışmaya alınan anne adayları ve çocukları 2 ayrı sınıflandırmaya tabi tutuldu. Birinci sınıflandırma kullanılan ilaç sayısına göre, ikinci sınıflandırma ise AEİ'nin kullanım endikasyonuna göre yapıldı.

Fetal dönemde bu ilaçlara maruz kalan 86 olgunun 6'sında (%6.9) major konjenital malformasyon tespit edildi. Bu olguların 5'inde (%5.8) davranış bozukluğu ve 2'sinde (%2.3) konuşma geriliği belirlendi.

Bu çalışmada fetal Valproik asit ve Karbamazepin maruziyetinin konjenital malformasyon görülme riskini artırdığı gösterilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital malformasyon, teratojen, epilepsi, anti-epileptik ilaç, Valproik asit, Karbamazepin

ABSTRACT

Koparı E. The Association of Congenital Malformations with Fetal Antiepileptic Drug Exposure. Istanbul University, Cerrahpasa Medical School, Department of Medical Genetics. Thesis. Istanbul. 2014.

Congenital malformations are defined as structural, functional or metabolic malformations, which are detected during birth. These malformations may cause physical abnormalities, mental retardation or death. In addition, congenital malformations are among the most important reasons for mortality and morbidity during neonatal and postnatal periods. Although they are detected in 2-3% of all newborns in the developed countries, congenital malformations comprises about 20% of all death births. Teratogens are defined as agents causing abnormalities during fetus development. Teratogenic agents were reported to be responsible for approximately 7% of congenital malformations. Medical use of drugs during pregnancy comprises an important portion of teratogenic agents.

Epilepsy is a neurologic disorder, which is characterized with frequent recurrent seizures and may cause death. Since epileptic seizures are known to be harmful for both pregnant women and fetuses, despite of their risks, medical doctors need to prescribe anti-epileptic drugs (AEDs) to pregnant women with epilepsy. Within AEDs, especially Valproic acid and Carbamazepine use were reported to increase the frequency of congenital malformations and mental/behavioral problems in comparison to normal population.

86 women who used Valproic acid and/or Carbamazepine during their pregnancy and their children were evaluated and participants were classified according to the number of drug numbers and indications of AEDs use.

Out of these 86 cases exposed to drugs during fetal period, major congenital malformations were detected in 6 patients (6.9 %). Behavioural disorders in 5 patients (5.8 %) and speech retardation in 2 patients (2.3 %) has been found.

In this study, we demonstrated that fetal exposure to Valproic acid and Carbamazepine increases the risk for congenital malformations.

Key Words: Congenital malformation, teratogens, epilepsy, anti-epileptic drugs, Valproic acid, Carbamazepine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Konjenital malformasyonlar; doğumda var olan yapısal, fonksiyonel veya metabolik bozukluklardır. Konjenital malformasyonlar yenidoğan ve sonraki dönemlerdeki mortalite/morbiditenin önemli sebeplerinden birisidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre, dünya genelinde her yıl 3.000.000 major konjenital malformasyonlu infant doğmakta ve bunların yaklaşık 495.000'i ölümlerle sonuçlanmaktadır (1). Konjenital malformasyonların sebepleri genetik (%20), çevresel (%10) ve bilinmeyen (%70) şeklinde 3 ana gruba ayrılmaktadır.

Fetusun gelişiminde potansiyel anomali yapabilen ajanlara teratojenler adı verilir. Teratojenik ajanlar, konjenital malformasyonların oluşumundan sorumlu faktörlerden birisi olup, tüm nedenler arasında yaklaşık %7'lik kısmı oluşturduğu bildirilmektedir. Gebelik döneminde maruz kalınan teratojenler; ilaçlar ve kimyasallar, enfeksiyöz ajanlar, fiziksel ajanlar (iyonize radyasyon, mekanik faktörler, sıcaklık v.b.), maternal veya metabolik faktörler (diabetes mellitus, fenilketonüri gibi) olarak sınıflandırılmaktadır (2). Teratojenler içerisinde tıbbi nedenlerle ilaç kullanımının önemli bir yeri olduğu bilinmektedir.

Epilepsi, sık görülen tekrarlayıcı nöbetlerle karakterize kronik nörolojik bir hastalık olup bazen öldürücü olabilmektedir (3). Epileptik nöbetlerin anne ve fetus için zararlı olduğu bilinmektedir. Anti-Epileptik İlaçlar (AEİ), risklerine rağmen çoğu zaman epilepsi hastası gebe kadınların tedavisinde kullanılmak zorunda kalınmaktadır. Gebelikte maruz kalınan AEİ'lerin fetus üzerinde oluşturabileceği muhtemel yan etkileri fetal ölüm, intrauterin büyüme geriliği, konjenital malformasyon, doğum sonrası gelişme geriliği ve davranış problemleri olarak bildirilmiştir (4).

Epilepsi gibi gebelik süresince ilaç kullanılmak zorunda kalınan kronik hastalıklara sahip anne adaylarına kullanacakları ilaçlar hakkında pre-konsepsiyonel teratolojik danışma verilmesi tedavi değişimlerini ve fetusun daha az etkilenmesini sağlayabilmektedir. Teratolojik danışmanın anne ve çocuk sağlığını iyileştirmede önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.

Bizde bu çalışmamızda 2009-2013 yılları arasında teratolojik danışma almak için İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genetik ve Teratoloji Polikliniğine başvuran 4230

anne adayı arasından seçtiğimiz 86 Valproik asit ve/veya Karbamazepin kullanan anne adayının çocuklarında gözlenen konjenital malformasyon sonuçlarını araştırarak, bu ilaçların konjenital malformasyona neden olabilme potansiyellerini tespit etmeyi ve bu ilaçları kullanma ihtimali olan anne adaylarına daha sağlıklı teratolojik danışma verilerek konjenital malformasyonların önlenmesine katkı sunmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KONJENİTAL MALFORMASYONLAR

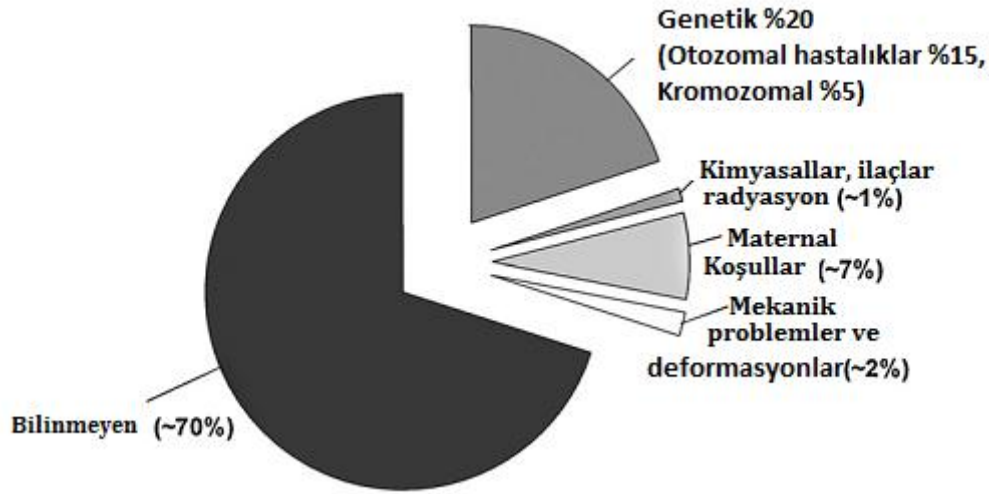
Konjenital malformasyonlar; doğumda var olan yapısal, fonksiyonel veya metabolik bozukluklardır. Bu malformasyonlar fiziksel anomalilere, zihinsel yetersizliklere yada ölüme neden olabilirler (5). Konjenital malformasyonlar izole veya bir sendromun parçası olabilirler. Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre, dünya genelinde her yıl 3.000.000 major konjenital malformasyonlu infant doğmakta ve bunların yaklaşık 495.000' i ölüme sonuçlanmaktadır (1). Konjenital malformasyonlar yenidoğan ve sonraki dönemlerdeki mortalite/morbiditenin önemli sebepleri arasındadır. Konjenital malformasyonlar gelişmiş ülkelerde tüm doğumların %2-3'ünde görülmesine rağmen, tüm ölü doğumların %20'sinin nedenini oluşturmaktadır (6, 7).

Konjenital malformasyonların tanısı genellikle doğumdan sonraki ilk bir yıl içerisinde konulabilmektedir. Ancak nöro-davranışsal sorunlar geç çocukluk döneminde ortaya çıkabildiği için daha geç tanı alabilmektedir (8).

2.1.1. Konjenital Malformasyonların Sebepleri :

Son verilere göre tüm konjenital malformasyonların sebepleri genel olarak 3 ana gruba ayrılır:

- ❖ % 20 Genetik
 - Otozomal hastalıklar
 - Kromozomal hastalıklar
- ❖ % 10 Çevresel
 - Kimyasallar, ilaçlar, radyasyon
 - Maternal koşullar
 - Mekanik problemler ve deformasyonlar
- ❖ % 70 Bilinmeyen şekilde bildirilmiştir (Şekil 1) (9, 10) ,



Şekil 1: Konjenital malformasyonların sebepleri.

Genetik faktörler, konjenital malformasyonların sebeplerinin yaklaşık %20'sini oluşturmaktadır. Genetik sebeplerin %75'ini otozomal hastalıklar, %25'ini kromozomal hastalıklar oluşturur. Kromozomal anomaliler yenidoğanlarda 1/170 oranında görülür. Kromozom anomalileri arasında 1/3'ü ekstra cinsiyet kromozomu, 1/4'ü otozomal trizomiler, geriye kalanları ise delesyon ve translokasyon gibi yapısal kromozomal değişikliklerdir (9, 10).

Çevresel faktörler, konjenital malformasyonun etyopatogenezinde önemli bir oynar. Annenin maruz kaldığı çevresel ajanlar normal gelişim sürecini etkileyerek minör ve major konjenital malformasyonlara neden olabilmektedir. Fetusun gelişiminde potansiyel anomali yapabilen ajanlara teratojenler adı verilir. Teratojen terimi yunancada, teratos [canavar] ve gen [üreten] kelimelerinden türetilerek oluşturulmuştur (9, 10).

2.1.2. Gelişim Embriyolojisi

Konjenital malformasyonlar intra-uterin dönemdeki yapısal gelişim anormalliklerinden kaynaklanmaktadır. İntra-uterin gelişim üç döneme ayrılmaktadır (1) : (Şekil 2)

- ❖ Pre-embriyonik dönem (implantasyon dönemi): Fertilizasyondan gestasyonel ikinci haftanın sonuna kadar olan dönemdir.
- ❖ Embriyolojik dönem: Üçüncü haftanın başından sekizinci haftanın sonuna kadar olan dönemdir.
- ❖ Fetal dönem: Dokuzuncu haftadan doğuma kadar olan dönemdir.

Pre-embriyonik dönem, fertilizasyonla başlar, ilk haftanın sonunda zigot blastokiste dönüşür. Pluripotent hücreler ve hızlı çoğalan hücrelerin varlığı ikinci haftanın sonunda blastokistin tamamen implantasyonunu sağlar. Bu nedenle pluripotent hücreler bu dönemdeki teratojen etkilerin ‘ya hep ya hep hiç’ olarak tariflenmesinden sorumludur.

Embriyonik dönem, primer doku farklılaşması ve organ gelişiminin olduğu dönemdir. Gestasyonel üçüncü haftada bütün organ ve dokuların gelişiminden sorumlu üç germ tabakası oluşur. Bunun ardından 4-8 hafta arasında tüm organ ve sistemler son halini alır. Major konjenital malformasyonların büyük kısmı bu dönemdeki normal gelişimin bozulmasından kaynaklanır.

Sonraki gestasyon dönemlerinde, primer olarak hızlı büyüme, doku ve organ farklılaşması meydana gelir. Bu dönemde, fetus teratojenik etkilerden daha az etkilenir. Ancak, fetal dönemde beyin ve göz gibi organların büyüme ve gelişimi hala devam etmekte olduğundan etkilenme bu dönemde de meydana gelebilir (11).

Pre-embriyonik		Embriyonik dönem (haftalar)						Fetal dönem (haftalar)					
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	20	38
Fertilizasyondan Bilaminer disk formasyonuna		Merkezi Sinir sistemi											
		Kalp											
		Kulak											
		Göz											
		Ü. Ekst											
		A. Ekst											
		Dudak											
		Disler											
		Damak											
		Dış Genitalya											
Ölüm		Major malformasyonlar						Fonksiyonel defekt ve minör malformasyonlar					

Şekil 2: Embriyolojik gelişim evreleri ve farklı organ/sistemlerin teratojenlere duyarlılık zamanları

2.2. TERATOLOJİ ve TERATOJENLER

2.2.1. Genel Bilgiler

Teratoloji embriyonun anormal gelişimi ve konjenital malformasyonların sebeplerini inceleyen bilim dalıdır. Teratoloji bilimi Wilson tarafından, 1973 yılında çevresel etkenlerin germ hücreleri, embriyo ve fetus üzerindeki etkilerini inceleyen bir bilim dalı olarak tariflenmiştir (12).

Teratojen etkenler, gebelikte anne adayının maruz kalması durumunda fetusu etkileyerek yapısal ve/veya fonksiyonel bir anomaliye neden olabilen etkenlerdir. Teratojenik ajanlar, konjenital malformasyonların nedenleri arasındadır ve tüm nedenler arasında yaklaşık %7'lik kısmı oluşturduğu bildirilmektedir (2). Gebelik döneminde maruz kalınan teratojenler: ilaçlar, kimyasallar, enfeksiyöz ajanlar, fiziksel ajanlar, maternal veya metabolik faktörler olarak sınıflandırılmaktadır.

Teratojenik etkenler:

1) İlaçlar: 13-cis-retinoik asit, isotretinoin, temazepam, nitrazepam, etanol, talidomit, kumarin ... vb.

2) Çevresel kimyasallar: Polisiklik aromatik hidrokarbonlar, etidyum bromür, organik civa vb.

3) Fiziksel ajanlar: X- ray, atomik silahlar, mekanik faktörler, hipertermi vb.

4) Enfeksiyonlar: Sitomegalovirüs, herpes virüsü, parvovirüs B-19, rubella virüsü, sifiliz vb.

5) Maternal veya metabolik faktörler: alkolizm, endemik kretinizm, diyabet, folik asit eksikliği, fenilketonüri vb.

Tablo-1 de bazı sık maruz kalınan teratojenler ve ilişkili konjenital malformasyonlar özetlenmiştir (1,6,7).

Fetusun bir teratojenik ajana (kimyasal, infeksiyöz veya fiziksel) maruz kalması, morfolojik ve fonksiyonel değişikliğe neden olabilir. Teratojeniteyi etkileyen faktörlerden biri ajanın plasentadan geçme kabiliyetidir. Örneğin yüksek moleküler ağırlığından dolayı heparin plasentadan geçemez bu nedenle de teratojen etki oluşturması beklenmez. Teratojenik etkiye yatkınlık embriyonel gelişimin devresine göre de değişmektedir. Organ ve sistemlerin, embriyolojik dönemdeki teratojenlere en duyarlı oldukları döneme kritik periyot adı verilmektedir. Kritik periyot her organ için değişmektedir (Şekil-2). Örneğin beyin gelişimi ve büyümesinde kritik periyot 3-16 hafta arasındır. Ancak beyin gelişim ve farklılaşması doğum sonrası döneme kadar devam eder (1,6,7).

	Teratojen Etkenler	Kritik Dönem	İlişkili Konjenital Malformasyonlar
İLAÇLAR	ACE inhibitörleri	13.hf-term	Hipokalvaryum, renal yetmezlik, pulmoner hipoplazi, ölüm
	Fenitoin	18-60 gün	Yarık damak/dudak, konjenital kalp defekti
	Valproik asit	18-60 gün	Hipertelorizm, septo-optik displazi, yarık damak/dudak, ekstremitte defekti, mikrosefali
	Retinoidler	18-60 gün	MSS anomalisi, kalp defekti, göz ve kulak anomalileri
	Warfarin	6-9 hafta	Nasal hipoplazi, göz anomalileri, hipoplastik parmaklar
	Androjenler	2-24 hafta	Genital anomaliler
ENFEKSİYÖZ AJANLAR	Rubella	İlk trimester	Katarakt, mikrosefali, mikroftalmi, kalp defekti
	Varisella zoster	8-20 hafta	Mikrosefali, ekstremitte hipoplazisi,
MATERNAL HASTALIKLAR	Diabetes Mellitus	İlk trimester	Nöral tüp defekti, kardiyak defekt, kaudal regresyon sendromu
	Fenilketonüri	İlk trimester	İUGG, mikrosefali, kardiyak defekt
ÇEVRESEL AJANLAR	Alkol	İlk trimester	Mikrosefali, maksillar hipoplazi, kalp anomalisi

Tablo-1: Sık maruz kalınan teratojenler ve ilişkili konjenital malformasyonlar. Referans 12'den değiştirilerek hazırlanmıştır.

2.2.2. Tarihçe ve Gelişmeler

Teratoloji bilimi, konjenital malformasyonların nedenlerini açıklamak için çeşitli mistik ve bilimsel teorilerle başlamıştır. Konjenital malformasyonların nedenlerini açıklamaya yönelik biyolojik teoriler, aşağıda özetlenmiştir (13).

W.Harvey (1578-1657): ‘Gelişim duraklaması’ terimi kullanılmıştır.

C.F.Wolff (1733-1794): ‘Germ tabakası’ terimi kullanılmıştır.

A. von Haller (1708-1777): İlk defa tavuğun kalbinin gelişimi tariflenmiştir.

I.G. de Saint-Hillaire (1805-1861): İlk defa ‘teratoloji’ terimi kullanılmıştır.

C. Dareste (1822-1899): Yapay olarak ‘anomalili fetus’ oluşturma fikri tartışılmıştır

R. Virchow (1821–1902): İnsanda görülen ‘nadir gelişimsel anomaliler’ patoloji müzesinde sergilenmiştir.

E. Schwalbe (1906–1999): ‘Teratojenik sonlandırma noktası’ tanımı kullanılmıştır.

CH.R. Stockard (1879–1936): ‘Kritik periyot’ terimi kullanılmaya başlanmıştır.

Teratoloji kavramı, ilk defa 1930’lu yıllarda gebe domuzlara verilen vitamin A’ dan yoksun diyet uygulamasıyla ortaya çıkmıştır. Bu deneylerde tüm yavru domuzlarda özellikle göz anomalileri olmak üzere çeşitli malformasyonlar gözlenmiştir. Böylece beslenme yetersizliğinin göz gelişiminde önemli bir faktör olduğu sonucuna varılmıştır (13).

Doktor Josef Warkany deneysel teratolojinin kurucusu olarak bilinmektedir. İlk defa memelilerde dış faktörlerin de konjenital gelişimsel bozuklukları indüklediğini göstermiştir. Müteakip çalışmalarda yapısal malformasyonların genetik ve çevresel etmenler nedeniyle oluşabileceğini göstermiştir (14).

Teratolojide ilk insan çalışmaları 1950'lerde yayınlanmıştır. Aminopterin kullanan hamilelerde gebelik kayıplarının arttığı gösterilmiştir. Sonraki çalışmalarda da radyasyon, sıcaklık değişiklikleri, hormonlar(östrojenler, androjenler, kortizon), hipovitaminozis (riboflavin, folik asid), hipervitaminozis (vitamin A, vitamin D), bazı ilaçlar ve kimyasal ajanlar gibi çeşitli fiziksel ve kimyasal faktörler araştırma konusu olmuştur (15-19).

1961'e kadar, yapılan teratolojik araştırmalar tablo-2 'de özetlenmiştir (13).

Yıl Tarihsel Olaylar / Gelişmeler

1905 Memelilerde indüklenmiş gelişimsel toksisitenin ilk deneyi yapılmış. X-ray'a maruz kalan kedilerde embriyonik dönemde ölüm rapor edilmiştir (Tousey).

1921 Memelilerde ilk indüklenmiş teratojenite deneyi yapılmış. Lipit diyeti ile domuzlarda ekstremite anomalisi oluşumu gözlenmiştir (Zilva et al.).

1929 İlk defa ekzojen faktörlerin insanda malformasyonlara neden olduğu gösterilmiş. Abdominal X-ray maruziyeti sonucu mikrosefali olduğu bildirilmiştir (Goldstein and Murphy).

1935 Hayvanlarda beslenme eksikliğinin malformasyonlara neden olduğu tariflenmiş. Vitamin A eksikliği sonucu göz anomalileri gözlemlenmiştir (Hale).

1937 Hormonların cinsiyet gelişimi üzerinde değişikliklere neden olduğu bildirilmiş. Androjenlerin dişi farelerde maskülinizasyona neden olduğu gösterilmiştir (Raynaud).

1941 Viruslerin insanda konjenital malformasyonlara neden olabileceği raporlanmış. Roseolovirusün göz anomalilerine neden olduğu gösterilmiştir (Gregg).

1948 Kimyasal ajanların teratojen etkileri tanımlanmış. Alkali ajanlarla ilgili deneyler gerçekleştirilmiştir (Gillman et al.).

1952 İnsanda ilaç kullanımı sonucu konjenital malformasyon oluşumu ilk kez bildirilmiş. Aminopterin adlı ilacın fetusta çok sayıda malformasyona neden olduğu bildirilmiştir (Thiersch).

1959 İlk defa çevresel kirleticilerin insanda malformasyonlara neden olduğu rapor edilmiş. Metile civanın santral sinir sistemi ve diş anomalilerine neden olduğu gözlemlenmiştir (Kitamura et al.).

1961 'Talidomid faciası' yaşanmıştır.

Tablo-2: Modern Teratoloji tarihindeki major gelişmeler. Referans 10'dan değiştirilerek alınmıştır.

2.2.2.1. Talidomit Embriyopatisi

1960'ların başlarında ortaya çıkan Talidomit olayı/faciası, gelişimsel toksikolojinin anlaşılmasına önemli bir katkı sağlamıştır. Bu ajanın erişkin bireylerde minimal toksik, embriyolarda ise yüksek derecede toksik olduğu belirtilmektedir. Talidomit doktorlar tarafından gebelere mide bulantısı, kusma ve grip durumlarında, ilacın sedadif etkisinden faydalanmak amacıyla reçete edilmekteydi. 1961'de birbirinden bağımsız iki araştırmacı olan Lenz ve McBride talidomitin fetus üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Talidomitin parmak gelişim anomalisinden, tüm ekstremitte gelişim anomalisine kadar değişen çeşitlilikte ekstremitte anomalilerine neden olduğunu göstermişlerdir (13). Bu ekstremitte anomalilerine örnek olarak fokomeli gösterilebilir. Bu anomalide eller ve ayaklar küçük parmaklardan oluşabilir veya normal görünen el ve ayak gövdeden direk olarak çıkabilir (fok balığı görünümü). Bu araştırmalar dünya çapında klinik teratolojiye ilgi duyulmasına neden olmuştur. 1961'de Alman bilim adamı Wiedemann ekstremitelerde görülen hipoplastik ve aplastik malformasyonların (fokomeli) insidansının arttığına dikkat çekmiş, klinik bir sendrom olarak tanımlamıştır. Bu olay bilim dünyasında teratojenlere yönelik çalışmaların artmasına öncülük etmiştir. (20).

2.2.2.2. Wilson Prensipleri

Wilson 1973 yılında teratoloji bilimini, çevresel etkenlerin germ hücreleri, embriyo ve fetus üzerindeki etkilerini inceleyen bir bilim dalı olarak tariflemiştir. Wilson bugüne kadar kabul gören teratolojinin temel prensiplerini 6 madde ile formüle etmiştir (12). (Şekil 3)

1) Embriyonun teratojenlere yatkınlığı genotipine ve türünün karakterine bağlıdır.

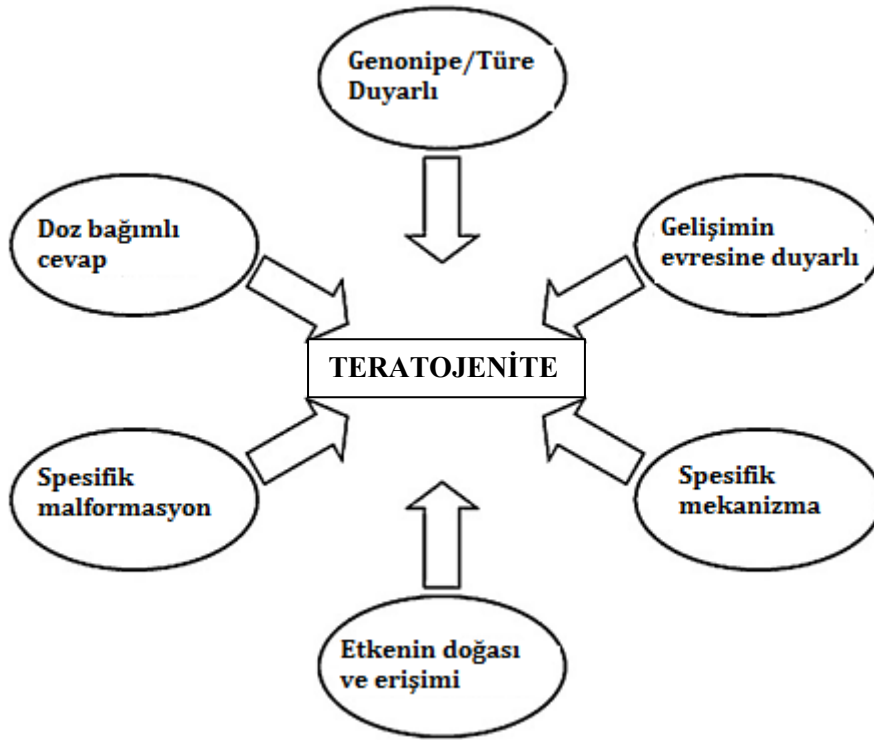
2) Teratojenlere yatkınlık, ajana maruziyetin hangi gelişimsel dönemde olduğu ile ilişkilidir.

3) Teratojenik ajanlar gelişen hücre ve dokularda anormal gelişimsel olaylar başlatarak kendilerine spesifik mekanizmalar ile etkilerini gösterirler.

4) Teratojenik etki, gelişmekte olan dokulara ajanın erişimi ve etkenin yapısına bağlıdır.

5) Gelişimsel anomaliler ölüm, malformasyon, büyüme/gelişme geriliği ve fonksiyon kaybı şeklinde sonuçlanabilir.

6) Gelişimsel anomalilerin sonuçları teratojenlerin kullanım sıklığı ve dozuna göre değişir.



Şekil 3: Wilson prensiplerinin şematik gösterimi. (Referans 1' den değiştirilerek alınmıştır.)

2.2.3. Yakın Dönem Gelişmeleri

Yakın dönem teratolojik araştırmalar daha çok gelişim anomalilerinin nedenlerini ve mekanizmalarını anlamak üzere yapılmıştır. Bu çalışmalara epidemiyolojik dağılım çalışmaları eklenmiş ve böylelikle doğumsal anomalilerin önlenmesi hedeflenmiştir (13). Araştırmalar sonucunda talidomit, retinoidler, valproik asit, kanser ve kemoterapotik ilaçlar gibi bazı teratojenlerin hangi moleküler mekanizmayla etki ettikleri ortaya konulmuştur. Buna rağmen teratojenlerin gelişim sürecindeki etkileri henüz çok iyi bilinmemektedir (10).

Bu dönemde çeşitli teratojenlerin etki mekanizmalarını ortaya koymak amacıyla in-vitro metodlar kullanılmıştır. Teratoloji çalışmalarında in-vitro güncel uygulamalar genel olarak iki gruba ayrılmıştır; gelişimsel toksinlerin ön taraması ve normal/anormal embriyogenezin mekanizmalarını açıklamak için yapılan testler şeklindedir (13). Bu in-vitro metodlar: Embriyonik Stem-Cell Test, Micromass Test, Whole Embryo Culture Testleridir.

Werboff ve Gottlieb ilk defa prenatal dönemde maruz kalınan bazı maddelerin kişinin yaşamı boyunca davranışlarını etkileyebileceği fikrini öne sürmüşler ve yeni bir teratoloji disiplini olarak 'davranışsal teratoloji' yi tariflemişlerdir (21). Bu konuda bildirilen ilk çalışmada, kimyasal bir maddenin nöro-davranışsal gelişime olumsuz etkisi rapor edilmiştir. Bu çalışmada prenatal dönemde sodyum bromüd maruziyeti bulunan farelerin erişkin dönemde konumsal yeteneklerinde azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir (22). Fonksiyonel ve/veya davranışsal teratojen etkileri bulunan bazı etkenler: alkol, ağır metaller, X-ray ve çevresel kirleticiler olarak tanımlanmıştır (23). Günümüzde ise davranışsal teratoloji yerine, nörodavranışsal teratoloji veya gelişimsel nörotoksoloji terimleri tercih edilmektedir. Bu çerçevede beyin gelişimine zarar veren mekanizmaları aydınlatmak için kompleks çalışmalar yapılmaktadır (24). Bazı çalışmalara göre, otizm spektrumlu hasta sayısı son 20 yılda önemli bir artış göstermiştir. Bu durumdan teratojenlerin sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Nörolojik gelişimin kritik evrelerinde çeşitli hormonlar, nörotransmitterler ve sitokinlerin anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Çeşitli çevresel faktörlerin gelişim sürecindeki hücre proliferasyon ve migrasyonunu, nöronların miyelinizasyon ve sinaptogenezisi veya apoptozisi etkileyebildiği, beyindeki fonksiyonel değişikliklerin ise davranışsal, duygusal ve bilişsel olabileceği belirtilmektedir (5).

2.3. MEDİKAL İLAÇLARIN TERATOJENİK MEKANİZMALARI

Birçok avrupa ülkesinde yapılan çalışmalarda gebelikte ilaç kullanımının sık olduğu ve prevalansının %44-79 arasında değiştiği bildirilmektedir (25). Gebelik döneminde ve reproduktif dönemde tedavi nedeniyle ilaç kullanımı çoğu zaman kaçınılmaz olmaktadır.

Talidomid ve isotretionin gibi bazı ilaçların doğum defektine neden olduğu açık olarak bilinmesine rağmen, FDA'nın onayladığı ilaçların %90'dan fazlasının gebelikteki teratojenik riskleri henüz tam olarak bilinmemektedir (26).

Doğum defektlerine neden olan birçok farklı faktör (genetik, çevresel ajanlar, ilaçlar, fiziksel koşullar) farklı mekanizmalar ile etki etmektedir ve bir çoğunun spesifik mekanizmaları mevcuttur. Teratojen maruziyetinde; embriyolojik yaş, kullanılan ilacın süresi ve dozu, genetik yatkınlık gibi başlıca değişkenler her gebelikte farklı sonuçlara neden olabilmektedir. Bunlara ek olarak bu süreçte maternal faktörler; ilaç dağılımı, metabolizması ve atılımı da önemli olabilmektedir (27).

Doğumsal defektlere neden olan ilaçların tümünün hangi mekanizmayla etki gösterdiği bilinmemektedir. Ancak günümüze kadar yapılan çeşitli çalışmalarda bazı ilaçların teratojenite mekanizmaları izah edilebilmiştir. Bunlar arasında folat antagonizması, nöral krest hücre hasarı, endokrin bozukluklar, oksidatif stres, vasküler sorunlar ve spesifik reseptör veya enzim ile ilişkili teratojenite mekanizmaları bulunmaktadır (28).

2.3.1. Folat Antagonizması:

Folat suda çözünen, doğal yiyeceklerde (meyveler, yeşil yapraklı sebzeler, fasulye, karaciğer) yüksek miktarda bulunan poliglutamat formunda bir B vitamindir. Folik asit, folatın sentetik formudur ve folik asitin biyoyararlanımı besinlerle alınan folattan daha yüksektir. Folat metabolizması normal hücre fonksiyonu, özellikle hücre bölünmesi ve farklılaşması üzerinde kritik bir role sahiptir. Hücre içinde birçok biyokimyasal reaksiyonda esansiyel ko-enzim olarak görev alır. Bu reaksiyonlara örnek olarak pürin ve primidin sentezi, DNA metilasyon reaksiyonları verilebilir. Fetal büyüme ve gelişmede hızlı çoğalan dokularda folat bağımlı reaksiyonlar (DNA sentezi,

DNA metilasyonu gibi) daha fazla görüldüğünden, hamilelik döneminde folat ihtiyacı artar. (29).

Birçok ilaç folat metabolizmasını bozar, folat metilasyon siklusunu inhibe ederek teratojenik etkide bulunabilir. Folat metabolizmasını etkileyen önemli iki ilaç grubu bulunmaktadır dikkati çekmektedir.

Birinci grup ilaçlar, dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimini yarışmalı olarak inhibe eder ve folatın tetrahidrofolat'a (THF) dönüşmesini engelleyerek etki gösterir. Bu grupta, methotrexate, sulfasalazine, triamteren ve trimethoprim gibi ilaçlar bulunur (30). Bu ilaçlar inflamatuvar bağırsak hastalığı, romatoid artrit, hipertansiyon, üriner yolları enfeksiyonu gibi çeşitli hastalıklarda kullanılır.

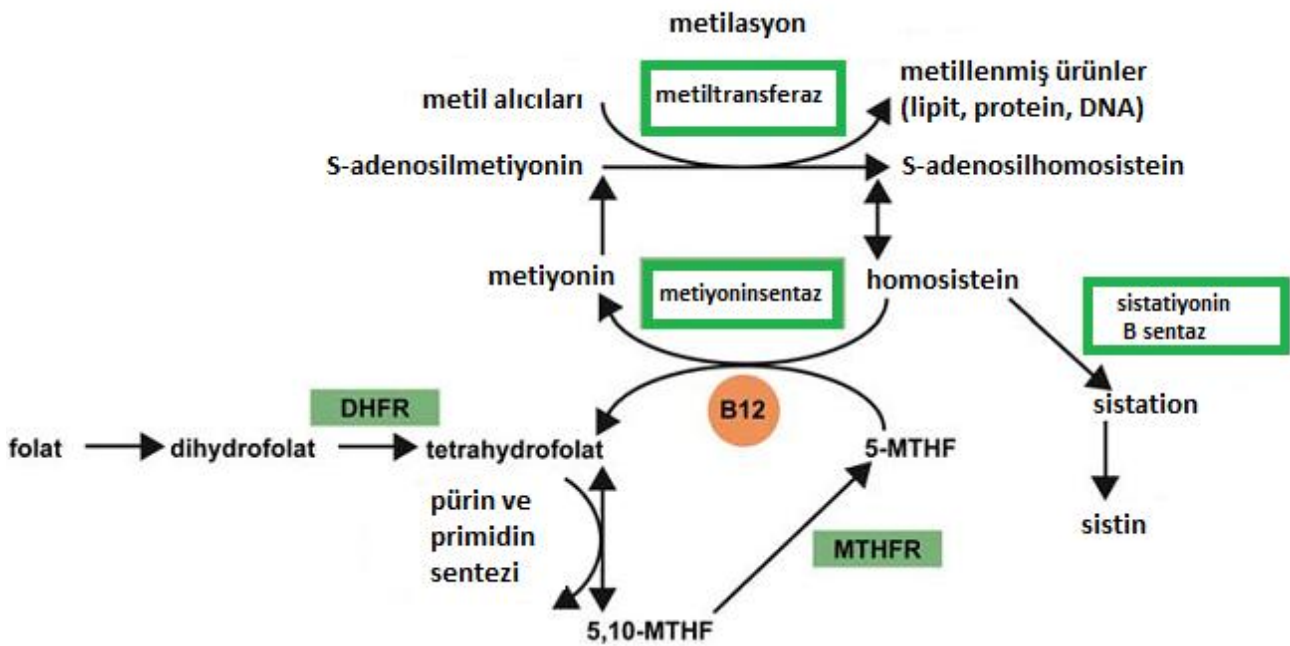
İkinci grup ilaçlar; folat metabolizmasının diğer enzimlerini antagonize ederek, folat emilimini bozar veya folat yıkımının artmasına neden olur. Bu grupta birincil olarak anti-epileptik ilaçlar bulunur; valproik asit, karbamazepin, fenitoin gibi. Karbamazepin, valproik asit gibi bazı anti-epileptik ilaçların nöral tüp defekti, orofasial yarıklar, ekstremitelerde defektleri gibi folat-bağımlı konjenital malformasyon görülme riskini artırdığı bildirilmektedir (31). Folat antagonistlerinin teratojenik etkisi ilk defa aminopterin kullanan bir gebenin, gebeliğinin spontan abortus ile sonlanması raporuyla tarif edilmiştir. Folat antagonistlerinin insan doğum defektleri üzerine etkisini belirlemek için yapılan az sayıda çalışmanın sonuçları özellikle DHFR inhibitörleri açısından çelişkili bulunmuştur. Ayrıca folat metabolizmasıyla ilişkili metilentetrahidrofolat redüktaz, metiyonin sentaz redüktaz, metilentetrahidrofolat dehidrogenaz genlerinin polimorfizimlerinin folat antagonistlerine olan yatkınlığı etkilediği belirtilmiştir (32-34).

Bazı hayvan çalışmalarında folat eksikliğinin intrauterin ölüm, büyüme geriliği, ve çeşitli konjenital malformasyonlara neden olduğu gösterilmiştir (35). Konsepsiyon döneminde folik asit kullanımının nöral tüp defekti riskini azalttığı bilinmektedir (36). Bu bulgular bazı defektlerin etyolojisinde folat eksikliğinin olduğunu desteklemektedir. B12 vitamini de folat metabolizmasında rol aldığından eksikliğinde nöral tüp defekti görülebilmektedir (37, 38).

Fetuslarında nöral tüp defekti tespit edilmiş gebelerin plazma ve amniyon sıvısında kontrol grubuna göre anlamlı oranda homosistein düzeyinin arttığı gösterilmiş, bu durumun folat eksikliğine bağlı olabileceği bildirilmiştir (39). Bu konunun

açıklanması amacıyla öne sürülen hipotezlerden birincisi; homosistein artışının nöral sistemin gelişim sürecinde teratojenik olduğudur. Yapılan çalışmalarda tavuk embriyolarında nöral tüp, kalp ve ön karın duvarında anomalilere neden olduğu gösterilmiştir (40). Ancak, sıçan ve fare embriyolarında artmış homosistein düzeylerinin nöral tüp defektlerine neden olmadığı belirtilmiştir (41). Bu yüzden artmış plazma homosistein düzeyi kendi başına nöral tüp defektine neden olmadığı düşünülmeyle birlikte, kan homosistein düzeyi, metilasyon siklusunun bozulmasının tespitinde bir biomarker olarak kullanılabilir. Diğer bir hipotez ise, hücre içi artan homosistein, S-adenosilhomosisteinde artışa neden olmakta ve birçok metiltransferazları inhibe ederek gen ekspresyonu, protein fonksiyonu, lipid ve nörotransmitter metabolizmasını bozarak etki göstermektedir (42).

Bozulmuş folat metabolizması orofasiyal yarıklar, kalp anomalileri, ekstremitte defektleri, anal atrezi ve üriner anomaliler gibi malformasyonların etyolojisinde önemli bir rol oynamaktadır (43, 44). Folik asit desteği tek veya multivitamin şeklinde hamilelerde kullanılmaya başlanmasından itibaren bu doğumsal anomalilerin oluşumunun azaldığı bildirilmiştir (28). Ancak nöral tüp defekti için henüz tutarlı ve kesin bir kanıt bulunmamaktadır.



Şekil 4: Folat-homosistein-metionin metabolizması. Referans 25'den değiştirilerek alınmıştır.

2.3.2. Nöral Krest Hücre Bozulması:

Nöral krest, nöral katlantılardan kaynaklanan pluripotent hücrelerden oluşmaktadır. Bu hücreler kranial ve gövde nöral krest hücreleri şeklinde iki gruba ayrılır. Nöronal gelişimde nöral krest hücreleri, nöral katlantılardan ayrılarak çok sayıda farklı yapının oluşumu için göç etmektedir (28). Kranial nöral krestin bir grubu kardiyak nöral krest olarak kardiyak çıkış yolları ve faringeal ark, timus, tiroid, paratroid bezlerine göç etmektedir (45). Bundan dolayı nöral krest hücre defektlerinde özellikle aort arkını etkileyen kardiyovasküler malformasyonlar görülebilmektedir (trunkus arteriosus, fallot tetralojisi gibi). Ayrıca membranöz ventriküler septal defekt de nöral krestle ilişkili olup interventriküler septumun membranöz kısmı kardiyak nöral krestten, kas kısmında mezenşimden köken almaktadır (46). Nöral krestle ilgili kardiyovasküler olmayan kraniyofasiyal anomaliler, özefagus atrezisi, farengiyal gland anomalileri olduğu bildirilmiştir (47).

Nöral krest hücrelerinin indüklenme, migrasyon, proliferasyon ve farklılaşması sıkı bir şekilde düzenlenmektedir. Fibroblast büyüme faktörleri nöral krest hücrelerini indükler, integrinler hücre dışı matrix ile nöral krest hücreleri arasında ilişkide de rolü bulunmaktadır. Pax3'ün kardiyak nöral krest hücrelerinin migrasyonunda gerekli olduğu öne sürülmüştür (48). Endotelinler ve reseptörleri migrasyon, farklılaşma ve proliferasyonda görev almaktadır. Bu mekanizmayla teratojen etki gösteren ilaçlar bu tip moleküler yolları etkileyerek nöral krest ilişkili malformasyonlara neden olabilmektedir (49).

Nöral krest hücre gelişiminde en önemli sinyal molekülü vitamin A'nın biyolojik aktif formu olan retinoik asittir. Retinoik asitin fazlalığı gibi eksikliği de nöral krest ile ilişkili malformasyonların görülmesine neden olabilir (50). Embriyonik retinoik asit sentezi ve degradasyonu retinal dehidrogenaz ve CYP26 aracılığıyla gerçekleşmektedir. Retinoik asit grubu ilaçlar; tretinoin, isotretinoin ve etretinate olup bunlar özellikle dermatolojik sorunlarda kullanılır. Retinoid teratojenitesi retinoik asit reseptörleri (RARs) ve retinoid X reseptörleri (RXRs) aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. RARs ve RXRs reseptörlerinden yoksun farelerde de vitamin A eksikliğine benzer gelişim defektleri gözlenmiştir (51).

2.3.3. Endokrin Bozukluklar: Cinsiyet Hormonları

1940'lı yıllardan itibaren hormonların etkilerini değiştiren diethylstilbestrol (DES), oral kontraseptifler ve hormonları içeren bir dizi ilaç kullanılmaya başlanmıştır. Bu ilaçlar ve diğer endokrin sistemi bozan kimyasallar (bisphenol A gibi) endojen hormonların fizyolojik fonksiyonlarını (salınımını, bağlanmasını ve metabolizmasını) bozmaktadır. Özellikle reproduktif sistemin gelişimini bozabilirler, örneğin hamileliğinde sentetik strojen DES kullanan kadınların kız çocuklarında vajinal adenokarsinom görülme riskinin arttığı bildirilmiştir (28). Klinik araştırmalar göstermiştir ki sentetik ve doğal östrojenin fetus üzerindeki etkileri birbirinden farklıdır. Estradioln sex hormon bağımlı globüline bağlanma affinitesi DES ve diğer sentetik hormonlardan daha fazladır, bu yüzden DES'in plasentadan daha kolay geçebileceği düşünülmektedir. Endojen estradiolün plasentadan az geçme özelliğinin yanısıra, plasmada bağlanması ve metabolizması fetusun estradiolün etkilerinden daha az etkilenmesi için önemli mekanizmalardır ama bu özellikler sentetik strojen DES' te mevcut değildir (28).

Prenatal DES maruziyeti kız çocuklarında vajinal adenokarsinom riskini artırmasının yanısıra erkek çocuklarında da reproduktif sistem sorunlarına neden olabilmektedir (52). Hayvan çalışmalarında erkek farelerde prenatal endokrin sistemi bozucu kimyasalların (strojenik veya anti androjenik) maruziyeti hipospadias ve kriptoorşidizme neden olabileceği gösterilmiştir (53). Testosteron erkek cinsiyet gelişiminde masklinizasyon ve dış genitalyanın gelişiminden sorumlu, bundan dolayı testosteron üretiminin bozulması hipospadias gibi sorunlarla sonuçlanabilmektedir. Ayrıca strojen maruziyeti fetal leydig hücrelerinden insülin-like faktör 3 n üretimini baskılar, bu peptid testisin inmesinden sorumludur. Ancak, bu durum daha çok hayvanlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup, epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen verilerle doğrulanamamıştır. Ayrıca prenatal östrojen maruziyeti ile hipospadias ve kriptoorşidizm arasında bu tip bir ilişki görülmemiştir (54, 55).

2.3.4. Oksidatif Stres:

Bazı ilaçlar redox siklin ilaçlar olarak bilinir ve bunlar epilepsi, kardiyak aritmi ve kanser gibi değişik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Reaktif oksijenler fagositoz, sitokrom P450 mono- oksijenaz, radyasyon ve eksojen kimyasallar iç veya dış etkenlerle oluşmaktadır. Oluşan reaktif oksijenler superoksid dismutaz, katalaz, gulutasyon redüktaz gibi enzimlerle ortamdan uzaklaştırılmaktadır (56). Endojen reaktif oksijenler iyon transportunda, immonolojik defansta, apaptoziste görev alırlar. Oksidatif stres, serbest oksijen radikalleri ve antioksidan mekanizmaların arasındaki dengenin bozulmasıyla DNA, protein ve lipitlerin irreversible oksidasyonuna neden olur ve birçok enzimin inaktivasyonuna ve hücre ölümüne neden olmaktadır. Prenatal dönemde ise oksidatif stres büyüme geriliği, doğum defektleri ve intra-uterin ölümlere neden olabilmektedir (57, 58).

Gelişen embriyo, özellikle zayıf antioksidan defans durumundan dolayı erken organogenez döneminde yüksek düzeyde reaktif oksijenlere karşı çok hassastır (59). Bununla birlikte plasental enzimlerin fetusu oksidatif stres ajanlarına karşı koruyucu etkisi de bulunmaktadır. Oksidatif stresin çeşitli doğum defektlerinin -iskelet displazileri, ekstremitte defektleri, nöral tüp defektleri, yarık damak-dudak ve kardiovasküler defektleri- patogenezinde rol aldığı kabul edilmektedir (60). Bir grup ilacın oksidatif stresi indüklediği bilinmekte ve bunların teratojenik mekanizmasının oksidatif stres olduğu düşünülmektedir. Talidomit, Fenitoin, Valproik asit, üçüncü sınıf antiaritmikler, demir ve çeşitli kemoterapotikler bu grup ilaçlardandır (61).

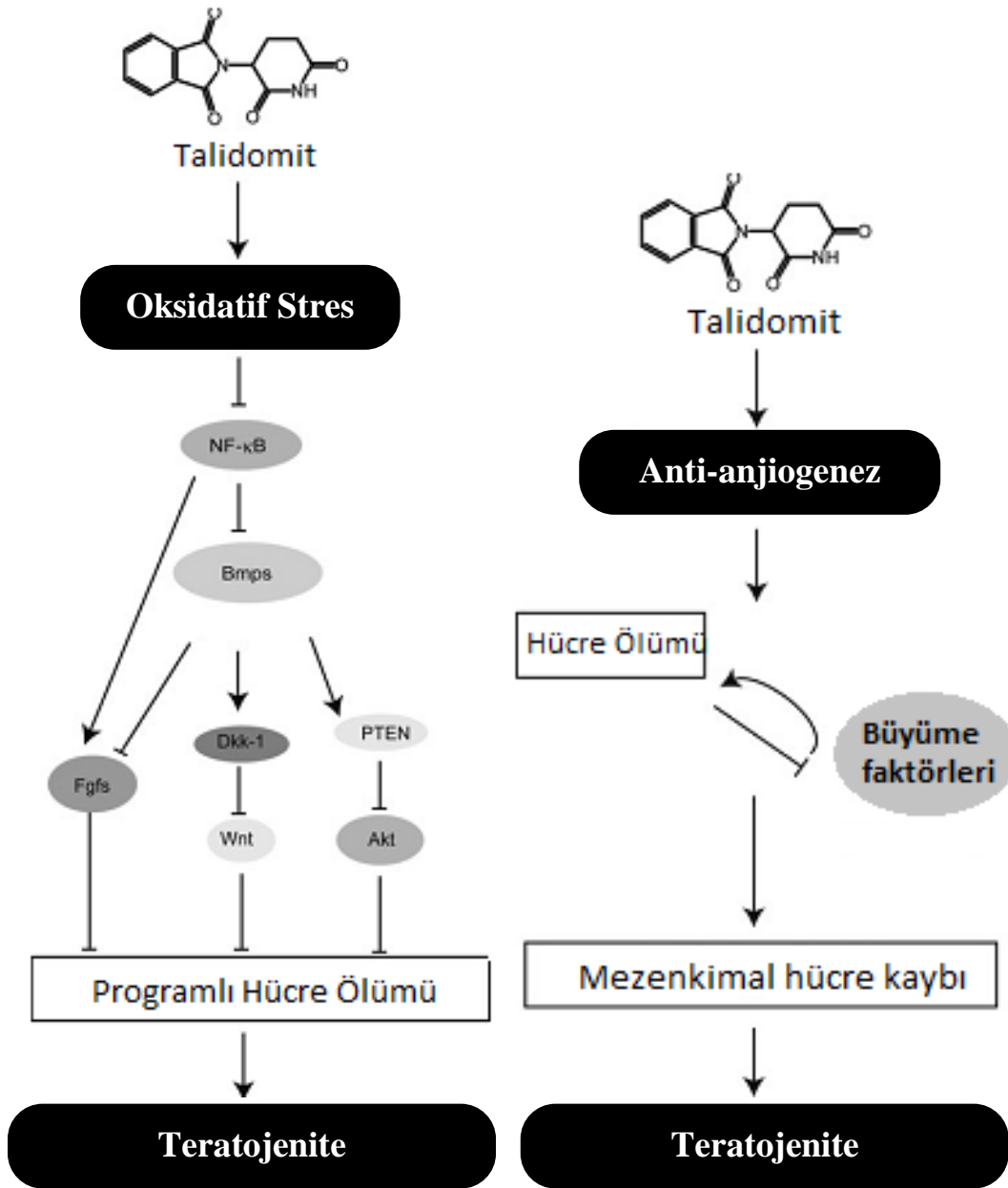
Talidomit embriyopatisinde ekstremitte deformitesinin nedenini açıklayan hipotezlerinden biri oksidatif strestir. Harriss ve arkadaşları tavşanlarda talidomit ile fibroblast growth factor 8'in (FGF8) ekspresyonunun azaldığını, oksidasyonu inhibe eden a-phenyl-N-tert-butylnitron (PBN) ile bu etkinin geri çevrildiğini göstermiştir (62). Talidomitin indüklediği serbest oksijen radikalleri Bmps ekspresyonunu artırarak da FGF8'i bloke edeceği bildirilmiştir. Vertebralılarda uzuvların gelişiminde FGF8 önemli rol oynamaktadır. Talidomitin FGF8 in ekspresyonunu tavşan, tavuk ve zebrafish de azalttığı gösterilmiştir. Talidomitin indüklediği serbest oksijen radikalleri Bmps ekspresyonunu artırarak da FGF8'i bloke edeceği bildirilmiştir (63) (Şekil 5).

2.3.5. Vasküler Bozulma

Vasküler bozulma defektleri arterler, venler ve kapillerlerin normal prenatal gelişim sorunlarından kaynaklanan yapısal doğum defektlerine neden olabilmektedir. Vasküler bozulma, uterus-plasenta, plasenta-fetus veya fetusta dolaşım sirkülasyonundaki sorunlardan oluşmaktadır. Bu problemler hiperperfüzyon, hipoperfüzyon, hipoksi ve obstrüksiyon şeklinde olabilmektedir. Fetusta bu durum yeni damar oluşumu, dış baskı, embolik olaylar, embriyonik damarların erken gerilemesi, anormal damar oluşumuna neden olabilmektedir. Anne ve fetustaki damar sorunları embriyonik yapıların büyümesini etkiler ve doku kaybıyla sonuçlanabilir (64).

Bu grup teratojenler plasental veya fetal kan akımını azaltır veya kan damarları gelişimini etkiler. Vasküler bozulmayla ilişkili vazoaktif ilaçlar arasında misoprostol, aspirin, ergotamin ve psödoefedrin bulunmaktadır (65, 66). Ancak vazokonstriktif ve vazodilate etkisi olan tüm ilaçlar vasküler bozulma yoluyla doğum defektine neden olabile potansiyeline sahiptir. Bu grup ilaçların neden oldukları yapısal anomali tipleri gebeliğin hangi döneminde kullanıldığıyla ilişkilidir. Bu ilaçların terminal ekstremite defektleri, porensifali/hidransifali, gastroşizis, damar atrezisi ve poland anomalisi gibi doğumsal defektlere neden olabileceği bildirilmiştir (67, 68).

Talidomitin neden olduğu ekstremite deformitesinin mekanizmalarından biri de Anti-anjiogenesis hipotezidir. D' Amato ve arkadaşları talidomitin FGF2'nin indüklediği anjiogenesisi inhibe ettiğini hayvan deneylerinde göstermiştir. Sonraki çalışmalarda da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Talidomitin anjiogenesisi engellemesi hücre ölümü ve FGF8 ve10 gibi büyüme faktörlerini inhibe etmesiyle ilişkili olabileceği belirtilmektedir. (63) (Şekil 5).



Şekil 5: Talidomid'in teratojenik etkilerinin moleküler mekanizmaları. Referans 63'den değiştirilerek alınmıştır.

2.3.6. Spesifik Reseptör veya enzim ile ilişkili Teratojenite

2.3.6.1. Angiotensin-converting enzim (ACE) ve angiotensin II reseptörü

Anjiyotensin sistemi fetusta da 2. trimesterden itibaren aktif hale geldiği bilinmektedir. ACE inhibitörleri Hhipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadır. ACE inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör antagonistleri fetal renin-anjiyotensin sistemini etkileyerek ve fetal gelişimi bozabilmektedir. İkinci ve üçüncü trimester döneminde ACE inhibitörüne maruz kalan fetusta fetal renal vasküler tonus azalmasıyla ilişkili renal tübüler disgenезis, oligohidroamnios, ekstremitе kısıtlılığı ve pulmoner hipoplazi gibi tipik malformasyonların görülebileceği (69), bazı çalışmalarda ise kardiyovasküler ve santral sinir sistemiyle ilgili malformasyon riskini artırabileceği bildirilmiştir (70).

2.3.6.2. Hidroksimetilglutaril-koenzim A redüktaz

Kolesterol, embriyonik dönemde, steroid hormon sentezi, plazma membran sinyalleri, hedgehog morfogenezini aktivasyonu için gereklidir. Statin grubu ilaçlar hidroksimetilglutaril-koenzim A redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini engellemektedir (71). Statin kullanımı çok çeşitli tipte malformasyona neden olabilmektedir. Statin kullanan hamile kadın sayısı az olduğundan epidemiyolojik çalışmalarla herhangi bir malformasyonla ilişkisi gösterilememiştir (72).

2.3.6.3. Histon deasetilaz

Histon deasetilazlar (HDACs) histonun deasetilasyonunda görevlidirler ve kromatin remodelling yoluyla gen ekspresyonunu düzenlerler. Hücre kültürlerinde HDACs inhibisyonu kesintisiz hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozise neden olabilmektedir. HDAC inhibisyonuyla ilişkili malformasyonlarla ilgili çok sayıda prospektif çalışma bulunmamakla birlikte hayvan çalışmalarında iskelet malformasyonları ve nöral tüp defektleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. HDAC

inhibisyonu yapan ilaçlara valproik asit, trichostatin A ve salisilatlar örnek olarak gösterilebilir (73).

2.3.6.4. Siklooksijenaz-I

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI) siklooksijenazları inhibe ederek etki gösterirler. NSAI COX2 inhibisyonu yoluyla antiinflamatuvar özelliğini gösterirken, non selektif NSAI'ler COX1 inhibisyonuyla yan etkiler oluşturur. COX1 inhibisyonu kardiyak, orta hat ve diyafram defektleri ile ilişkili olabilmektedir. Asetilsalisilik asit COX'u asetilasyon ile geri dönüşümsüz inhibe eden tek NSAI'dir, hayvan çalışmalarında malformasyon görülme insidansı diğer NSAI lardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir (74). İlk çalışmalarda ilk trimester maruziyetinde doğum defektiyle ilişkisi gösterilmezken, yeni epidemiyolojik çalışmalarda orofasiyal yarık ve kardiyovasküler defektler için artmış risk olduğu gösterilmiştir (75).

2.3.6.5. N – metil –D - aspartat reseptörler

Beyin gelişiminde N-methyl-D-aspartate (NMDA) reseptörleri nöronal gelişim ve sinaps formasyonunda önemli rol oynarlar. NMDA reseptörlerinin ekspresyonu embriyonik dönemde 20-22 haftadan sonra pik yapmaya başlar ve postnatal dönemde de devam eder. NMDA reseptör antagonistleri olan amantadin, dekstrometorfan, ketamin beyinde minör malformasyonlara neden olabilirler. Yapılan insan çalışmalarında konjenital malformasyonlarla ilişkisi gösterilememiştir (Briggs et al., 2008).

2.3.6.6. 5-Hidroksitriptamin reseptörleri

Serotonin (5- hidroksitriptamin, 5-HT) anneden plasenta yoluyla fetusa geçebilen monoamin yapısında bir transmitterdir. Gelişim sürecinde kraniofasial yapıların morfogenezinde, kranial nöral krest migrasyonu ve hücre proliferasyonunda görev alır. 5-HT reseptörlerinin stimülasyonu veya süpresyonunun doğum defektlerine neden olabileceği bildirilmiştir (76). Bu gruptaki ilaçlar arasında sumatriptan, buspiron, risperidon, quatiptin bulunur. Selektif serotonin- re uptake inhibitörleri (SSRI) de doğum defektlerine neden olabilirler. Bu sınıftaki antidepresanlar fluoxetine, paroxetine ve

setraline üzerine yapılan fare çalışmalarında kraniofasiyal malformasyonlara neden olduğu gözlenmiştir. İnsanlarda SSRI grubu ilaçlarla doğum defektleri riski arasında bir ilişki olduğu küçük bir grupta gözlemlenmiş, ancak diğer çalışmalarda ilişki olmadığı gösterilmiştir (77). İlk üç ay fluoksetin maruziyeti ile kardiyovasküler anomali arasında ilişkili olduğu bildirilmiştir ve SSRI grubu ilaçların embriyo gelişiminde farklı etkilere neden olabileceği hipotezi öne sürülmüştür (78).

2.3.6.7. G-Aminobutirik Asit Reseptörleri (GABA)

GABA major inhibitör nörotransmitter ve etkisini spesifik GABA reseptörlerine bağlanarak gösterir. GABA' nın embriyonik gelişim sürecinde morfogenetik bir rol oynadığı öne sürülmüştür. Benzodiazepinler GABA reseptörleri aracılığıyla GABA etkisini artırarak farmakolojik etkisini gösterir. Gebelikte benzodiazepinlere maruz kalan fetuslarda yenidoğan döneminde hipotoni görülebileceği bildirilmiştir. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda ilk trimester benzodiazepin maruziyetiyle orofasiyal yarıklanma, kardiyovasküler malformasyonlar, gastrointestinal sistem atrezisi arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda herhangi bir doğum defektiyle bir ilişki bulunamamıştır (79).

2.4. GEBELİKTE EPİLEPSİ VE ANTI-EPİLEPTİK İLAÇ KULLANIMI

Epilepsi, sık görülen tekrarlayıcı nöbetlerle karakterize kronik nörolojik bir hastalıktır. Epilepsi tanısı, tekrarlayıcı ve spontan olan, herhangi bir tipte en az iki defa nöbet geçirilmesi ile konulur. Kazanılmış epilepsinin sebepleri travma, enfeksiyon ve metabolik bozukluklardır. Epileptik nöbetler en sık olarak parsiyel ve generalize nöbetler diye ikiye ayrılmaktadır (80).

Epilepsinin tanı ve tedavisindeki gelişmeler epilepsi hastası kadınların gebe kalmasına olanak sağlamıştır. Yaklaşık olarak 1000 gebeden 5-7'sini epilepsi hastası kadınlar oluşturmaktadır. ABD' de her yıl yaklaşık 25 bin epilepsi hastası kadın doğum yapmaktadır (80).

Epilepsi hastası hamile kadınlara Anti-Epileptik İlaçlar (AEİ) fetal riskleri bilinmesine rağmen, doktorlar tarafından reçete edilmek zorunda kalınmaktadır, çünkü hamilelik döneminde geçirilen epileptik nöbetlerin anne ve fetus için zararlı olduğu bilinmektedir. Epilepsi ciddi bir hastalıktır ve bazen öldürücü olabilmektedir (3). İngiltere de yapılan bir çalışmada 261 anne ölümünün 14'ü (%5) epilepsi nedeniyle meydana geldiği bildirilmiştir (81). Maternal nöbetle fetal risk ilişkisi daha az tanımlanmış olmakla beraber generalize tonik-klonik nöbetler fetal laktik asidozis ve hipoksiyi indüklemekte, status epileptikus ise fetal ölüme neden olabilmektedir. Ayrıca gebelik dönemindeki tonik-klonik nöbetler çocukluk çağında düşük zihinsel performansla ilişkili olabilmektedir (82).

Epilepsi tedavisinde ilk seçenek olarak ilaç tedavisi uygulanır. Başlangıçta genelde monoterapi denir. Dirençli nöbetlerin veya ilaçların yan etkisini azaltmak amacıyla politerapi de uygulanabilmektedir. Epilepsi tedavisinde sık kullanılan ilaçlar: Karbamazepin (KBZ), Valproik asit (VPA), Klonazepam, Etosüksimit, Gabapentin, Levetirasetam (LVT), Lamotirijin (LMT), Okskarbazepin (OKB), Fenobarbital (FBT), Fenitoin (FNT), Topiramet (TPR), Vigabatrin'dir (80).

Klinikçiler, epileptik nöbetleri önlemede ve ilaçların fetal yan etkilerini minimize etmede bazen zorlanmaktadırlar. Çok sayıda AEİ'nin kullanılmasıyla tedavi seçenekleri artmış olmakla birlikte yeni ilaçların teratojenik potansiyellerini tespit etmek için uzun zaman gerekmektedir. Tedavi seçeneklerinin güvenilirliğinin saptanması için büyük sayıda popülasyon çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır (31).

Fetal dönemde AEİ'lere maruziyetin spontan abortus, intrauterin büyüme geriliği, doğum defektleri, zihinsel ve davranışsal problemlerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (4).

2.4.1. Anti-Epileptik İlaçların Teratojenik Etkileri

Aktif epilepsi hastası kadınların hamileliklerinde ihtiyaç duyacakları tedaviden hangisi diğerlerine göre daha güvenilir ve etkin sorusu önemli bir sorun olarak bulunmaktadır.

Gebelikte maruz kalınan AEİ'lerin fetus üzerinde oluşturabileceği muhtemel yan etkileri fetal ölüm, intrauterin büyüme geriliği, konjenital malformasyon, doğum sonrası gelişme geriliği ve davranış problemleri olarak bildirilmiştir (4).

2.4.1.1. Gebelik kaybı:

AEİ kullanan kadınlarda spontan abortus oranını tahmin etmek güçtür, çünkü birçok gebelik kayıpları farkına varılmadan erken gebelik haftalarında gerçekleşmektedir. Ayrıca spontan abortusların büyük bir kısmının kromozomal anormalliklerden kaynaklandığı bilinmekte fakat epileptik popülasyonda bu konuyla ilgili bir çalışma bulunmamaktadır (31). Bazı çalışmalarda kontrol gruplarına (%2) göre epilepsi hastası kadınlarda (%4) daha yüksek oranda spontan abortus görüldüğü bildirilmiştir (83). Bir başka çalışmada 388 epileptik kadının gebeliklerinden 39'u gebelik kaybıyla sonuçlanmıştır. Folik asit kullanan gebelerde (%6) kullanmayanlara göre (%13) daha az düşük görüldüğü tespit edilmiştir (84).

2.4.1.2. İntrauterin büyüme:

AEİ' ler fetal büyümeyi etkileyebilirler. Eldeki veriler kısıtlı olmakla beraber AEİ maruziyeti ile gebelik haftasına göre düşük doğum ağırlığı düzeyi hafif artmaktadır. Özellikle de kafa çevresini etkilemektedir. Popülasyon çalışmalarında normal kontrollerle karşılaştırıldığında AEİ maruziyetinde düşük kafa çevresinin görülme oranının arttığı bildirilmiştir (85). Ancak eldeki verilerin klinik önemleri

belirsizdir, çünkü AEİ'ye intrauterin dönemde maruz kalan yenidoğan bebeklerde mikrosefali oranının arttığı (<3 SDs) gözlenmemiştir (85-87).

2.4.1.3. Major konjenital malformasyonlar:

Major konjenital malformasyonlar, genellikle cerrahi, medikal, fonksiyonel veya kozmetik önemi olan yapısal anomaliler olarak tanımlanır. Bu yapısal anomaliler organogenesis süresince, yani gebeliğin ilk 8-10 haftasında ve sıklıkla da kadınların hamile olduğunun farkında olmadığı dönemde meydana gelir (31).

Farklı AEİ'lerin malformasyonlarla ilişkisinin karşılaştırılması için çok sayıda gebeyi içeren çalışmalara ihtiyaç vardır. Çünkü major malformasyonlar epileptik annelerin çocuklarında çok sık gözlenmemektedir. Buna rağmen yakın dönemde farklı tipte popülasyon bazlı çalışmalar yayınlanabilmiştir. Popülasyon bazlı ulusal çalışmalar, özellikle kuzey avrupa ülkelerinden Fillandiya, İsveç, Norveç'de medikal doğum kayıtlarından elde edilen bilgilere dayanarak, farklı AEİ'lere maruz kalan bebeklerde görülen malformasyon oranlarının değerlendirilmesi şeklindedir (88, 89).

AEİ'ler ile major konjenital anomaliler arasında 6 farklı ülkede ulusal çapta popülasyon çalışması yapılmıştır (Tablo 3). İsveçteki çalışmada 1398 AEİ kullanan gebe bulunmaktadır. Bütün doğan çocuklarla monoterapi şeklinde AEİ'ye maruz kalan çocuklar karşılaştırılmış ve major konjenital anomaliler için OR 1.65 (95% CI 1.18–2.19) olarak belirlenmiştir. Farklı AEİ kullananlar arasında malformasyon görülme oranı en yüksek VPA monoterapisinde ve ikinci olarak KBZ monoterapisinde gözlemlenmiştir (90).

Bir başka çalışma Fillandiya Medikal Doğum kayıtlarındaki veriler kullanılarak yapılmıştır. Çalışma 1411 AEİ kullanan kadın ve 939 ilaç kullanmayan epilepsi hastası gebeyi içermektedir. Epilepsi hastası ilaç kullanan kadınların çocuklarında (%5), epilepsi hastası olupta ilaç kullanmayan kadınların çocuklarına (%3) kıyasla daha fazla oranda konjenital malformasyon görülmüştür. AEİ kullanan gebelerin çocuklarında malformasyon görülme oranı en yüksek olan grup VPA kullanan grup olduğu gözlemlenmiştir. Ancak tedavi almayan epileptik anne çocuklarıyla karşılaştırıldığında KBZ, OKB, FNT'i monoterapi şeklinde kullananlarda malformasyon görülme riskinde artış görülmemiştir (89).

Norveç merkezli başka bir çalışmada toplam 2681 epileptik anneden doğan bebeğin verileri değerlendirilmiş olup bunların da 961'i AEİ'ye maruz kalmıştır. Epilepsi hastası olmayan anne çocuklarıyla karşılaştırıldığında (%3) artmış major malformasyon oranı sadece valproik asit (%6) veya politerapi (%6) ilaç kullananların çocuklarında tespit edilmiştir. VPA kullananlar dışlandığında AEİ kullanan epileptik anne çocuklarıyla (%3), tedavi almayan epileptik anne çocukları (%3) arasında benzer oranda malformasyon gözlenmiştir (31).

Danimarka doğum kayıt verilerine göre, 837795 canlı doğumdan 1532'si ilk trimesterde yeni nesil AEİ lere maruz kalmıştır. AEİ'ye maruz kalan 1532 çocuktan 49'unda (%3), AEİ' ye maruz kalmayan çocukların 19911'inde (%2) konjenital major malformasyon gözlemlenmiştir. İlaç maruziyeti olmayanlarla karşılaştırıldığında LMT (1019), OKB (393), TPR (108), gabapentin (59), and LVT (58) maruziyetinde major doğum defekti görülme riskinin artmadığı bildirilmiştir (91).

Yukarıda sonuçları verilen ülke çapındaki kayıtlara dayalı çalışmalarda bazı eksiklikler bulunmaktadır, özellikle ilişkili olabilecek diğer risk faktörleri, doğum defektleri açısından aile hikayesi, sigara, alkol kullanımı ve ilaç bağımlılığı, ilaç dozları bilgileri bulunmamaktadır. Ayrıca prenatal tespit edilen malformasyonlardan dolayı termine edilen gebelikler bu çalışmalara dahil edilmemiştir (31).

Politerapi AEİ kullanımı monoterapiye göre daha yüksek oranda major malformasyon riskine neden olabilmektedir. Kuzey Amerika Gebelikte AEİ kullanım kayıtlarına göre (NAAPR) LMT monoterapisi %2 oranında malformasyon riskiyle ilişkilirken LMT ve VPA politerapisi %9, LMT ve herhangi diğer bir AEİ politerapisinde %3 olarak bildirilmiştir. Malformasyon oranı KBZ monoterapisinde %3 iken KBZ ve VPA politerapisinde %15 olduğu belirtilmiştir. NAAPR verilerine göre malformasyon riski en yüksek VPA monoterapisi ve VPA içeren politerapilerde gözlemlenmiştir (92).

Yayınlanan Çalışmalar	Valproat			Karbamazepin			Lamotrijin			Fenobarbital			Fenitoin		
	n	MKM	%	n	MKM	%	n	MKM	%	n	MKM	%	n	MKM	%
International Lamotrigine Pregnancy Registry	--			--			1558	35	%2	--			--		
Finnish Medical Birth Registry and drug prescription databases	263	28	%11	805	22	%3	--			--			38	1	%3
Swedish Medical Birth Registry	619	29	%5	1318	35	%3	867	26	%3	--			119	8	%7
UK Epilepsy and Pregnancy Register	715	46	%6	900	20	%2	647	21	%2	--			82	3	%4
North American AED Pregnancy Registry	323	30	%9	1033	31	%3	1562	31	%2	199	11	%6	416	12	%3
International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy	1010	98	%10	1402	79	%6	1280	37	%3	217	16	%7	103	6	%6

Tablo 3: Farklı çalışmalardan farklı AEİ monoterapi maruziyetinde major malformasyon görülme oranları. n: toplam ilaç kullanan sayı MKM: Major konjenital malformasyon görülen sayı.. Tomson ve ark. dan (28) değiştirilerek hazırlanmıştır.

2.4.1.4. Spesifik Malformasyonlar:

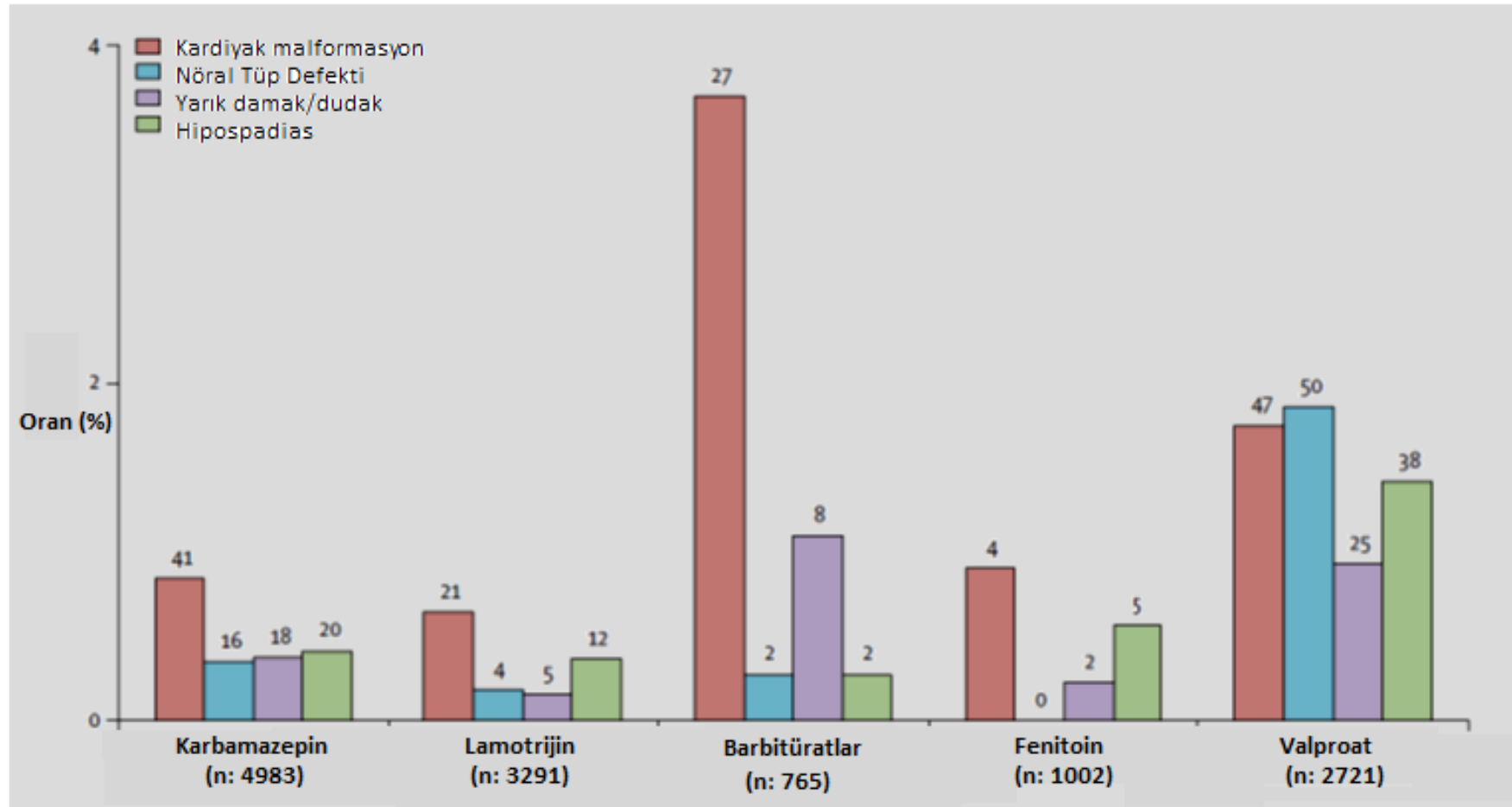
Major konjenital malformasyonlar hipospadistan ciddi nöral tüp defektine kadar değişen derecelerde görülebilen ve cerrahi, medikal, fonksiyonel önemi olan yapısal anomalilerdir.

1980 ve 1990'lı yıllardaki çalışmalarda VPA ve KBZ kullanımı ile nöral tüp defekti görülme riskinin arttığı bildirilmiştir (93, 94). NAAPR (North American AED Pregnancy Registry) bulgularına göre erken gebelik dönemlerinde LMT'ye maruz kalan infantlarda yarık damak/dudak görülme oranı topiramet maruziyetinde ise yarık dudak görülme oranı ilaç kullanmayanlara göre on kat arttığı bildirilmiştir. TPR maruziyetiyle ilgili yarık damak veya dudaktaki benzer bir artış UK Epilepsi and Pregnancy Register çalışmasında da bildirilmiştir (95). Ancak bu spesifik malformasyonlar nadiren görülmektedir.

14 Avrupa ülkesindeki konjenital anomalili çocuklar incelendiğinde (EUROCAT) spesifik malformasyonla ilişkili olabilen ilaçlar VPA, KBZ, LMT olarak gösterilmiştir (96).

Monoterapi VPA kullananlar ile AEİ kullanmayanlar karşılaştırıldığında spina bifida, atriyal septal defekt, yarık damak, hypospadias, polidaktili ve kraniosinostozis için artmış risk söz konusudur (97). Benzer bir analizde de KBZ monoterapisiyle spina bifida arasında ilişki gösterilmiştir (98).

AEİ maruziyeti sonucu görülebilen spesifik malformasyonların sıklığı 21 farklı çalışmadan elde edilen verilerle şekil-6'da gösterilmiştir. Bu verilere göre AEİ'ler ile ilişkili olabilen spesifik malformasyonların; kardiyak malformasyonlar, nöral tüp defektleri, hipospadias ve orofasiyal yarıklar olduğu tespit edilmiştir (90, 99-102).



Şekil 6: Bazı konjenital malformasyonlar ile monoterapi AEİ kullanımı arasındaki ilişki. Tomson ve ark. dan (28) değiştirilerek alınmıştır

2.4.1.5. AEİ maruziyeti sonrası Kognitif Sonuçlar:

Yapısal anomalilere yol açabilen ilaç maruziyeti ve diğer nedenler için kritik dönem ilk trimester olmakla birlikte, gebeliğin diğer dönemlerinde de maruz kalınan bazı ilaçlar zihinsel fonksiyonların etkilenmelerine de neden olabilmektedir. Fetal dönemde AEİ'lere maruz kalan çocuklarda mental gelişiminde etkilendiği 1970'li yıllardan beri tartışılmaktadır. 2004 yılında yapılan bir derlemede AEİ maruziyetinin kognitif gelişimi etkilediği gösterilmiştir (82). Son yıllarda yapılan bir derlemede 56 çalışmanın verileri tartışılmış ve intrauterin AEİ'ye maruz kalan çocuklarda nöro-gelişimsel gerilikle ilgili geçerli bir risk tahmini yapılamamıştır (103).

AEİ'lerin nöro-gelişimsel etkilerini inceleyen bir çalışmada, monoterapi şeklinde VPA, KBZ, LMT ve fenitoin maruz kalan çocukların 6 yıllık sonuçları tartışılmıştır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre 3 yaşında 309 çocuktan, VPA'ya maruz kalanlarda ortalama IQ skoru LMT'den 9 puan, FNT'den 7 puan, KBZ'den 6 puan geride olduğu tespit edilmiştir. LMT, FNT ve KBZ arasında IQ skoru açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (103).

Aynı grubun (NEAD) 6 yıllık kognitif sonuçları içeren raporu 2013 yılında yayınlandı. Bu çalışmanın sonuçlarına göre: 224 çocuk 6 yıl takip edilmiş olup, VPA'ya maruz kalan çocukların 6 yaş ortalama IQ (97) düzeyleri, KBZ (105), LMT (108) ve fenitoin'den (108) daha düşük olduğu tespit edilmiştir. VPA'ya maruz kalan çocuklar diğer antiepileptik ilaçlara maruz kalan çocuklarla karşılaştırıldığında konuşma ve hafıza yetilerinin daha düşük olduğu, uygulama fonksiyonlarının ise LMT'den daha kötü olduğu bildirilmiştir. Yüksek doz VPA'nın IQ, konuşma becerisi, konuşma dışı beceriler, hafıza ve uygulama fonksiyonlarıyla negatif bir ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Diğer AEİ'ler ile böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır. Ortalama IQ değerinin prekonsepsiyonel folat başlananlarda (108), folat almayanlara göre (101) daha yüksek olduğu bildirilmiştir (104).

Çalışmalarda AEİ'lerin, konuşma dışı becerilerden ziyade konuşma becerilerini daha çok etkilediği, maruz kalınan VPA dozuyla konuşma ve konuşma dışı beceriler arasında ters bir ilişki olduğu belirtilmiştir (105).

Bir başka prospektif çalışmada, epileptik annelerden doğan 198 çocuk ile epileptik olmayan annelerden doğan 230 çocuğun 2 yaş öncesi zihinsel gelişimleri karşılaştırılmış, VPA'ya maruz kalan çocukların IQ düzeylerinin anlamlı derecede etkilendiği rapor edilmiştir. Bu ilişki için maternal IQ ve sosyoekonomik düzey hesaba katılmamıştır. KBZ veya LMT ile kontrol grubunda bir farklılık tespit edilmemiştir (106).

Bir başka çalışmada AEİ'ye maruz kalan çocuklar nörogelişimsel açıdan 15 aylıkken değerlendirilmiş, politerapiye maruz kalan çocuklarda monoterapiye maruz kalanlara göre daha düşük motor mental skor elde edilmiştir. VPA monoterapisine maruz kalanlarda 'KBZ'ye maruz kalanlara göre anlamlı derecede daha düşük IQ skoru belirlenmiştir ($p=0.031$). Bu çalışmada maternal kognitif fonksiyonun çocuğa etkisi göz önünde bulundurulmamıştır (107).

İngilterede yapılan bir çalışmada 258 çocuk değerlendirilmiş, VPA kullananların %9'unda, KBZ kullananların %4'ünde belirgin gelişme geriliği tespit edilmesine karşın, LMT kullananların hiçbirinde gelişme geriliğine rastlanmamıştır. Hafif gelişme geriliği ise VPA, KBZ ve LMT için sırasıyla %38, %16, %3 oranında olduğu bildirilmiştir. Kontrol grubunda ise belirgin gelişme geriliği %2, hafif gelişme geriliği %2 olarak bildirilmiştir (108).

2.4.1.6. Davranışsal Problemler

242 çocuğu içeren bir retrospektif çalışmada intrauterin VPA maruziyetinin çocuklarda sosyal özellikleri ve günlük yaşamdaki görevlerini yapma becerilerini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (109). Bir prospektif çalışmada 64 VPA'ya maruz kalan çocuktan 4'ünde (%6) otizm spektrum bozukluğu tespit edilmiştir. KBZ'ye maruz kalan 76 çocuk ve LMT'ye maruz kalan 44 çocuğun hiçbirisinde otizm spektrum bozukluğu görülmemiştir. VPA ve otizm spektrum bozuklukları arasındaki ilişki Danimarkada yapılan popülasyon temelli bir çalışmayla doğrulanmıştır (110).

2.4.1.7. Teratolojik Etkiler ve Doz İlişkisi

Birçok çalışmada kullanılan VPA'nın dozunun major malformasyon riskini artırdığı rapor edilmiştir. 600-1500 mg/gün dozlarında riskin arttığı bildirilmiştir (89). Bir çalışmada da LMT'nin 200mg/gün'den daha fazla dozunun malformasyon riskini artırdığı belirtilmiştir. Ancak bu bulgu diğer çalışmalarla doğrulanmamıştır (99).

LMT'nin 300mg/gün'den daha az kullanılan dozu VPA ve FBT'in tüm araştırılan dozlarına ve KBZ'nin 400mg/gün'den daha fazla dozuna göre karşılaştırıldığında malformasyon görülme riskinin daha az olduğu bildirilmiştir (100).

Avustralyadan bildirilen bir çalışmada maruz kalınan VPA dozunun ki bir 800mg/gün'den daha fazla olması ile daha az olmasının arasında kognitif fonksiyonları etkilemesi açısından 4-7 katlık bir fark görüldüğü rapor edilmiştir (111).

2.4.2. Fetal Antikonvülzan Sendromlar (FAS):

Gebelik döneminde AEİ kullanan kadınlardan doğan bazı çocuklarda karakteristik minör anomaliler tanımlanmış olup bu anomali grubu FAS olarak adlandırılmıştır. FAS'da genel popülasyonda da sık görülebilen konjenital kalp defektleri, yarı dudak/damak ve genitoüriner anomaliler gibi major anomaliler de görülebilmektedir. AEİ'lerin teratojen olabileceklerini ilk defa Meadow adlı araştırmacı öne sürmüştür. 1972'de intra-uterin AEİ'ye maruz kalan çocuklarda hemorajik hastalıkların ve major konjenital malformasyonların insidansının arttığı rapor edilmiştir (112, 113).

FNT, VPA, KBZ, FBT kullanan kadınların çocuklarında genel popülasyona göre 2-3 kat daha fazla major konjenital malformasyona rastlanmaktadır. Özellikle VPA ve KBZ kullanan annelerin çocuklarında %1-2 oranında NTD bulunurken bu oran genel popülasyonda %0.1'dir yani 10 katlık bir artış görülmektedir(112, 113).

2.4.2.1. Fetal Valproat Sendromu:

VPA'ya maruz kalan 7 çocuğun yüz ve diğer yaygın özellikleri 1984 yılında DiLiberti ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (114). Bu çocuklarda, epikantus, düz burun köprüsü, küçük öne bakan burun, düz filtrum ve aşağı bakan ağız köşeleri gibi yüz bulguları vardır. Ayrıca hipospadias, strabismus, nistagmus, düşük doğum ağırlığı ve psikomotor gerilik tespit edilmiştir.

Yayınlanan bir derlemede fetal valproat sendromlu 70 vakada görülen en sık fasiyal dismorfizm bulguları, (115)

- ❖ Küçük ve geniş burun, düz burun köprüsü ile (%57)
- ❖ Küçük veya anormal kulaklar (%46)
- ❖ Düz ve uzun filtrum (%43)
- ❖ Epikantus (%31)
- ❖ Hipertelorizm (%27)
- ❖ Yüksek geniş alın (%26)
- ❖ Frontal darlık (%17) olarak tanımlanmıştır.

VPA maruziyeti nöral tüp defekti, hipospadias, kardiyak defekt, renal anomaliler ve ekstremité anomalilerin görülme riskini artırabilmektedir. VPA'nın 1400 mg/gün'den daha fazla alınan dozu ile major malformasyon görülmesi arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (116).

Fetal VPA sendromuyla ilgili literatür verilerinde malformasyonlar ve sıklığı aşağıdaki gibidir: (112, 115)

- ❖ Kalp defektleri (ASD, VSD, AS, PS): %26
- ❖ Yarık dudak ve/veya damak: %4
- ❖ Genitoüriner anomaliler (hipospadias): %21
- ❖ Trakeomalazi: %9

- ❖ Radius defektleri: %16
- ❖ Karın duvarı defektleri (İnguinal herni, Omfalosel): %14

Özellikle VPA'a maruz kalanlarda otizm spektrum bozuklukları daha sık görülmektedir. Bir çalışmada 8-18 kat otizm spektrum bozukluk görülme riskini artırdığı tespit edilmiştir. VPA'nın gelişim geriliği ve özelliklede konuşma geriliğiyle de ilişkisi bildirilmiştir (117).



Resim 1: VPA maruziyetinde görülen kraniofasiyal dismorfizm ve spina bifida.
Referans 115'den alınmıştır.

2.4.2.2. Karbamazepin Embriyopatisi:

Jones ve arkadaşları 1989 yılında intrauterin KBZ'ye maruz kalan çocuklarda minör kraniofasial anomaliler ve gelişme geriliği bildirdiler (118). Kraniofasial bulgular: mikrosefali, bifrontal darlık, up-slanting papebral fissür, epikantus, kısa burun ve uzun filtrumdan oluşmaktadır. Major malformasyonlar ise: NTD, kardiyak, renal anomaliler ve yarık damaktan ibaretti. Nöral gelişimle ilgili etkisi tam olarak belli olmadığı bildirilmektedir (119).



Resim 2: KBZ maruziyetinde görülebilen fasiyal dismorfizm. Referans 119'dan alınmıştır.

2.4.2.3. Fetal Hidantoin Sendromu:

Fetal hidantoin sendromu karakteristik fenotipik özellikleri, geniş nasal köprü, epikantus, kısa öne bakan burun, hipertelorizm, ptosis, düşük yerleşimli/malforme kulaklar, belirgin dudaklar ve büyük ağız, distal falanks ve tırnaklarda hipoplazi şeklindedir (120).

Major anomaliler, yarık damak/dudak, kardiovasküler anomaliler, renal defektler tanımlanmıştır. Bazı bireylerde pre/post natal büyüme geriliği ve hafif-orta zeka problemleri de bildirilmiştir (120).

2.4.2.4. Fenobarbital Embriyopatisi:

FBT embriyopatisinde, fetal hidantoin sendromu ve KBZ embriyopatisinde görülen fasial bulgulara ek olarak tırnak hipoplazisi, gelişme geriliği, oral yarıklar ve kardiyak defektler tanımlanmıştır. Nöro-motor gelişime etkisi tam olarak bilinmemektedir (121).

Bildirilen bazı olgularda politerapi AEİ kullanımı sonucunda ağır konjenital malformasyonlar rapor edilmiştir. Buna örnek olarak Tica ve ark. (2013) intra-uterin dönemde FBT ve KBZ' ye maruz kalan fetusta sirenomeli ve ek olarak iç organ anomalileri rapor etmişlerdir. Şimdiye kadar bu anomaliler FBT ve KBZ monoterapisinde bildirilmemişti. FBT içeren veya içermeyen çoklu AEİ kullanımının major malformasyon görülme riskini artırdığı birçok çalışmada gözlemlenmiştir (122).



Resim -3: Fenobarbital ve Karbamazepin kombine maruziyeti sonucu gelişen sirenomeli olgusu. 121 nolu referansdan değiştirilerek alınmıştır.

2.5. TERATOLOJİK DANIŞMA

Hamile kadınların büyük çoğunluğu gebeliklerinin herhangi bir döneminde gebelik dışı nedenlerle ilaç kullanmaktadır. Bunların yaklaşık % 6'sı potansiyel teratojen ilaçlardır. Bu gebeliklerin yaklaşık %3'ü fiziksel veya mental doğum defektiyle sonuçlanmaktadır (123). Konuyla ilgili pek çok yayında, çocuk doğurma çağındaki kadınlara rutin olarak pre-konsepsiyonel teratolojik danışma verilmesi önerilmektedir (United States CDC/ ATSDR Preconception Care Work Group and the Select Panel on Preconception Care, 2006). Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl reproduktif çağıdaki kadınların yaklaşık 11.7 milyonunun teratojen ilaç kullanıyor olması pre-konsepsiyonel teratolojik danışmanın önemini ortaya koymaktadır (124). Teratolojik danışma; teratojenik etkilerin sıklığı ve ciddiyeti hakkında bilgiler içerdiği gibi, tedavi değişimlerine de yol açarak fetusun daha az etkilenmesini sağlamayı amaçlamaktadır.

Yapılan iki çalışmada, pre-konsepsiyonel danışmayla kadınların gebelikte potansiyel teratojen kullanma oranını azalttığı gösterilmiştir (125, 126). Bazı çalışmalarda ise pre-konsepsiyonel danışmanın gebelik sonuçlarını etkilemediği, aksine danışma alan kadınlarda anksiyete olduğu belirtilmiştir (127).

Teratojenik danışmanın amacı, gebelik süresince, emzirme döneminde veya gebelik planlandığında kullanılan ilaçların ve diğer teratojenlerin fetus üzerindeki olası etkileri hakkında kanıta dayalı verilerle ailenin bilgilendirilmesidir. Bazı gelişmiş ülkelerde telefon sistemiyle danışma verildiği bilinmektedir. Bu hizmetlerin anne ve çocuk sağlığını iyileştirmede önemli katkı sağladığı tespit edilmiştir.

1990'da teratolojik bilgi servisi adında iki iletişim ağı kurulmuştur. Bunlar Avrupa'da ENTIS (European Network of Teratology Information Services, www.entisorg.com) ve Amerika Birleşik Devletlerinde OTIS (Organization of Teratology Information Specialists,) adlı organizasyonlardır. Sağlık çalışanlarına ve hastalara bu kurumlar aracılığıyla kişiye özel teratojenik bilgi hizmeti sunulmaktadır.

Food and Drug Administration (FDA) tarafından ilaçlar anne adaylarına faydası ve fetal risk açısından sınıflandırılmaya tabi tutulmuştur (Tablo 5). Bunlardan D ve X kategorisindeki ilaçlar potansiyel teratojen ilaçlar olarak tanımlanmaktadır. Hipertansiyondan epilepsiye kadar değişen farklı durumlarda kullanılan 100 den fazla D

ve X grubu ilaç bulunmaktadır. Ayrıca fetus için olası zararlar teratojene maruz kalma süresi ve doza bağlı olarak değişebilmektedir (Briggs et al., 2008).

Uluslararası Kadın Hastalıkları ve Doğum derneklerinin klavuzunda yer alan teratoloji prensipleri aşağıdaki gibi özetlenmiştir (128),

- 1) Maruz kalınan teratojenin tanımlanması için, ajanın adı, dozu, maruz kalınan gestasyonel yaş ve genetik yatkınlık gibi faktörler göz önünde bulundurulur.
- 2) Teratojenik etkiler, genel (SSS bozuklukları, ölüm, gelişme geriliği) ve spesifik etkiler (kanserleşme, sendromlar) olarak tanımlanır.
- 3) FDA sınıflamasına göre maruz kalınan ilaçlar, anne faydası ve fetal risk açısından 5 kategoriye ayrılır (A, B, C, D, X) (Tablo 4).
- 4) Teratojenlerin plasenta yoluyla fetusa geçişi, moleküler boyutu veya yağda çözünübilirliği gibi faktörlerle ilişkilidir
- 5) Teratojenlerin etkileriyle oluşabilen fetal anomaliler fizik muayeneyle tespit edilebilirken, fonksiyonel ve davranışsal bozukluklar daha zor tespit edilebilmektedir.
- 6) Dünya sağlık örgütüncü yapılan bir ankete göre kadınların %86'sı hamilelik döneminde ilaç kullanmaktadır. Kullanılan bu ilaçların %50'si C, D veya X risk kategorisinde bulunmaktadır (A: 2.4%, B: 50%, C: 37.8%, D: 4.8%, X: 4.6%). Gebelikte en sık kullanılan ilaçlar; asetominofen (%65), ibuprofen (%10), psödoefedrin (%15) olduğu bildirilmiştir.
- 7) Bitkisel ilaçlar ve diyet ürünlerinin teratojenik etkileri hakkında yeterli bilgi bulunmadığı için gebelikte kullanılmaları önerilmemektedir.
- 8) Hamilelik döneminde fetusu etkileyecek teratojenlerden bir grup da maternal enfeksiyonlardır. Enfeksiyonların fetus üzerindeki etkilerini fetal hücre ve dokuda inflamasyon yaparak oluşturduğu düşünülmektedir. Bazı fetal enfeksiyonların tanımlanan etkileri şunlardır: fetal kayıp, intrauterin büyüme geriliği, konjenital defektler ve mental retardasyon.
- 9) Gebelikte serolojik çalışmalar anne ve çocuk için faydalıdır. Bu amaçla yapılan TORCH tarama testleri sık kullanılan testlerdendir.

KATEGORILER**AÇIKLAMALAR**

Kategori A	Yeterli ve iyi kontrollu çalışmalarla, <u>ilacın</u> gebeliğin ilk üç ayında (ilk trimester) fetüs için bir risk oluşturduğu gösterilmemiştir ve sonraki iki trimester için ise bir risk oluşturduğuna ilişkin veri bulunmamaktadır.
Kategori B	<p><u>Hayvan</u> çalışmalarında ilacın fetüs için bir risk oluşturduğu gösterilmemiştir ve gebe kadınlarda yeterli ve iyi kontrollu çalışmalar yapılmamıştır.</p> <p>Hayvan çalışmalarında bir <u>yan etki</u> ortaya çıkmıştır ama gebe kadınlarda yapılan yeterli ve iyi kontrollu çalışmalarla herhangi bir trimesterde fetüs için bir risk olduğu gösterilmemiştir.</p>
Kategori C	Hayvan çalışmalarıyla fetüs üzerinde bir yan etki olduğu gösterilmiştir ve insanlarda yeterli ve iyi kontrollu çalışmalar yapılmamıştır. İlacın olası yararları, olası risklerine rağmen, ilacın gebe kadınlarda kullanılmasını haklı kılabilir.
Kategori D	Araştırma veya pazarlama deneyimlerinden ya da insanlardaki çalışmalardan elde edilen yan etki verilerine göre ilacın insan fetüsü için risk oluşturduğu yönünde kanıtlar vardır ama olası yararlar, olası risklere rağmen, ilacın gebe kadınlarda kullanılmasını haklı kılabilir.
Kategori X	Hayvan ya da insanlardaki çalışmalar, fetal anormallikler göstermiştir ve/veya araştırma ya da pazarlama deneyimlerinden elde edilen yan etki verilerine göre ilacın insan fetüsü için risk oluşturduğu yönünde kanıtlar vardır. Söz konusu riskler, ilacın gebe kadınlarda kullanılmasının olası yararlarından açıkça daha fazladır.

Tablo 4: FDA'nın ilaç sınıflandırması

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Gereç (Hastalar) ve Yöntem

Bu çalışmada, 2009-2013 yılları arasında gebelik döneminde teratojenlere maruz kalan ve “Teratolojik Danışma” almak amacıyla İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Genetik ve Teratoloji Polikliniğine başvuran 4230 anne adayının dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi.

Değerlendirilen bu dosyalardan 179 (%4) anne adayının AEİ kullandığı tespit edildi. AEİ kullanan anne adaylarından 131’inin (%73) epilepsi nedeniyle, 48’inin (%27) psikiyatrik sorunlar, migren gibi epilepsi dışı nedenlerle bu ilaçları kullandığı belirlendi. Gebelik döneminde VPA ve/veya KBZ gibi AEİ olması koşuluyla, en az bir yada birkaç AEİ alan ve bu ilaçları en az ilk trimester içerisinde kullanan 86 anne adayını çalışmaya dahil edildi. Elde edilen sonuçlar hem literatür verileriyle hem de gruplar arası verilerle karşılaştırıldı. Çalışmaya dahil edilen anne adaylarından 64’ü (%74) epilepsi, 22’si (%26) epilepsi dışı nedenlerle bu ilaçları kullandığı belirlendi. Diğer anne adaylarının bir kısmı ilaçları ‘hep-hiç’ döneminde kullanması nedeniyle, bir kısmı verilerin eksik olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen anne adaylarının AEİ’leri, monoterapi veya kombine şekilde kullandıkları belirlendi. AEİ’lerin fetal etkilerinin, monoterapi veya kombine terapi şeklinde olmasına göre değişmesi nedeniyle çalışma grubumuz monoterapi (1. grup) ve kombine terapi (2. grup) ilaç kullananlar olarak iki gruba ayrıldı. Monoterapi alanlarda 64 (%74), kombine terapi alanlarda ise 22 (%26) gebe mevcuttu. Monoterapi alan 64 anne adayının 34’ü VPA (%53), 30’u (%47) KBZ kullanmıştı. 22 anne adayının 12’sinin (%55) VPA+diğer AEİ’ler (KBZ hariç), 4’ünün (%18) KBZ +diğer AEİ’ler (VPA hariç), 6’sının (%27) ise VPA+ KBZ kombine tedavi aldığı tespit edildi.

Çalışmaya başlamadan önce Hastane Etik Kurulundan onay alındı.

Çalışmaya dahil edilen anne adayları ve çocuklarına ait bilgiler aşağıdaki veriler açısından sorgulandı;

- Kişisel bilgiler
- Anne adayının polikliniğimize gönderiliş amacı
- Anne adayının son adet tarihine göre gebelik yaşı ve polikliniğimize müracatında USG'ye göre gebelik yaşı
- Gebelikte kullanılan anti-epileptik ve diğer ilaçlar
- Kullanılan ilaçların endikasyonları
- İlaçların kullanım zamanı, süresi, dozu ve FDA kategorisi
- Radyasyon maruziyeti olup olmadığı
- Radyasyon maruziyeti varlığında fetusun maruz kaldığı radyasyon dozu
- Diğer teratojen maruziyeti bilgileri (enfeksiyon, sistemik hastalıklar, aşı, kimyasal ve fiziksel ajanlar (hipertermi), alışkanlıklar ve madde bağımlılığı (sigara, alkol, uyuşturucu))
- Folik asit kullanılıp kullanılmadığı ve kullanılmış ise başlama zamanı
- Anne adayı ve eşinin eğitim durumu
- Eşlerin akrabalık durumları, özgeçmişleri ve soy geçmişleri
- Akrabalık ve anlamlı aile hikayesi durumunda en az üç jenerasyonu içeren aile ağacı
- Gebeliğe ait bir sorun yaşanıp yaşanmadığı
- Doğum sonrası çocuk muayenelerinin yapılması
- Çocuğun sonraki dönem muayenelerinin yapılması

Teratolojik danışma verilen anne adaylarına, doğan çocuklarını polikliniğimize kontrole getirmeleri önerildi. Polikliniğimize kontrole getirilen çocukların muayeneleri uzman hekimlerce yapıldı. Çalışmamızda çocuklara ait aşağıda özetlenen bulgular kullanıldı.

a) Poliklinik muayenesi:

- ❖ Doğum haftası, doğum şekli ve doğum sonrası antropometrik ölçüler,
- ❖ Tam bir sistemik muayene,
- ❖ Dismorfik açıdan değerlendirme,
- ❖ Nöro-motor gelişim değerlendirmesi,
- ❖ Psikometrik değerlendirme,
- ❖ Gerekli olgularda biyokimyasal/ radyolojik testlerin yapılması.

Doğum sonrası poliklinik muayenesine davet edilmesine rağmen gelmeyen ailelere telefonla ulaşılarak, muayene esnasında elde edilen verileri ve AEİ maruziyetinde oluşabilecek anomalileri kapsayacak şekilde sorular sorularak çocukları ve gebelikleri hakkında bilgiler alındı. Bu sorular aşağıdaki verileri kapsayacak şekilde düzenlendi.

b) Telefon sorgulaması:

- ❖ AEİ'lerin gebelik süresince kullanılıp kullanılmadığı, kullanıldı ise dozu,
- ❖ Gebelikte epileptik nöbet geçirilip geçirilmediği,
- ❖ Nöbet geçirildiyse nöbetin zamanı, şekli ve şiddeti,
- ❖ Gebelik süresince epilepsi harici herhangi bir sağlık sorunu yaşanıp yaşanmadığı (hipertansiyon, diyabet gibi),
- ❖ Prenatal takiplerde anne ve çocuğun durumu,
- ❖ Çocuğun miadında doğup doğmadığı ve doğum ölçüleri (boy, kilo, baş çevresi),
- ❖ Doğum sonrası neonatal bir sorun yaşanıp yaşanmadığı,

- ❖ Çocuğun gelişim basamakları (baş tutma, destekli/desteksiz oturma, yürüme ve konuşma),
- ❖ Çocuğun herhangi bir sağlık kuruluşunda takip edilip edilmediği, takip edildiyse doktorlar tarafından tespit edilen herhangi bir sağlık probleminin olup olmadığı, herhangi bir tedavi yapılıp yapılmadığı,
- ❖ Zihinsel ve davranışsal problemler tespit edilmiş ise psikometrik testler yapılıp yapılmadığı,
- ❖ Herhangi bir anomali tespit edilmiş ise anomali ile ilgili görüntüleme dahil gerekli tetkiklerin yapılıp yapılmadığı,
- ❖ Herhangi bir cerrahi müdahale yapılıp yapılmadığı sorgulandı.

Çalışma grubumuzda elde ettiğimiz verilerin istatistiksel analizi 'Student t testiyle' yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuz gebeliklerinde VPA ve/veya KBZ kullanan 86 anne adayını ve çocuklarından oluşturuldu. Çalışmaya alınan anne adayları ve çocukları 2 ayrı sınıflandırmaya tabi tutuldu. Birinci sınıflandırma kullanılan ilaç sayısına göre, ikinci sınıflandırma ise AEİ'nin kullanım endikasyonuna göre yapıldı. Birinci sınıflandırmadaki anne adayları ilaç kullanım protokollerine göre monoterapi ve kombine terapi şeklinde iki gruba ayrılarak incelendi. İkinci sınıflandırmadaki anne adayları AEİ'yi epilepsi nedeniyle ve epilepsi dışı nedenlerle kullananlar olmak üzere 2 kategoride değerlendirildi.

Anne adaylarından 64'ünün (%74) monoterapi, 22'sinin (%26) kombine terapi şeklinde AEİ kullandığı tespit edildi. Monoterapi alan 64 anne adayınının 34'ü VPA (%53), 30'u (%47) KBZ kullanmıştı. Kombine terapi alan 22 anne adayınının 12'si (%55) VPA+diğer AEİ'ler (KBZ hariç), 4'ü (%18) KBZ +diğer AEİ'ler (VPA hariç), 6'sı (%27) ise VPA+ KBZ kombine tedavi almışlardı. Bu vakaların 64'ünün (%74) epilepsi hastalığı nedeniyle AEİ kullandığı, 22'sinin (%26) ise epilepsi dışı nedenlerden (19'u bipolar bozukluk, 2'si migren, 1'i multipl skleroz) dolayı AEİ kullandığı belirlendi.

Anne adaylarına ait bilgiler tablo-7'de ve çocuklarına ait bilgiler ise tablo-8'de özetlendi.

Çalışma grubumuzdaki tüm anne adaylarının yaşları 18-40 (ort:28.6±5), monoterapi alanların yaşları 18-40 (ort:28.7±6) ve kombine terapi alanların yaşları ise 23-37 aralığındaydı (ort:27.7±4). Gruplar arasında anne yaşı bakımından istatistiki bir fark bulunmamaktaydı. Anne adaylarının başvuru anındaki USG'ye göre gebelik haftası; tüm gebelerde 6-25 (ort:10±4), monoterapi alanlarda 6-25 (ort:10±5), kombine terapi alanlarda ise 7-23 (ort:11±4) aralığındaydı.

Epilepsi tanısıyla takip edilen 64 olgunun 18'i (%28) gebelik süresince antiepileptik tedaviye rağmen epileptik nöbet geçirdiği, nöbet geçiren 18 olgunun 11'inin (%61) monoterapi, 7'sinin (%39) kombine terapi alan anne adayını olduğu belirlendi.

Anne adaylarından 55'inin (%64) gebelik süresince AEİ kullandığı, 31'inin (%36) ise ilk trimester içinde bu ilaçları kestiği anlaşıldı. Epilepsi nedeniyle ilaç

kullanan anne adaylarından 53'ünün (%86) gebelik süresince AEİ kullandığı, epilepsi dışı nedenlerle ilaç kullanan anne adaylarından ise yalnızca 2'sinin (%9) gebelik süresince AEİ kullandığı belirlendi.

Anne adaylarının 66'sının (%76) folik asit kullandığı, 10'unun (%12) folik asit kullanmadığı öğrenildi. 10 anne adayının (%12) ise folik asit kullanıp kullanmadığı belirlenemedi. Anne adaylarının folik asit kullanmaya başlama zamanı göz önüne alındığında, monoterapi alan olguların 11'inin (%13) pre-konsepsiyonel, 33'ünün (%52) post-konsepsiyonel, kombine terapi alan olguların 1'inin (%5) pre-konsepsiyonel, 21'inin (%95) ise post-konsepsiyonel folik asit kullanmaya başladığı tespit edildi.

Çalışma grubumuzdaki anne adayları fetal etkiye neden olabilecek AEİ dışı ilaç, maternal enfeksiyon, maternal hastalıklar (hipertansiyon, diyabet gibi), radyasyon, hipertermi gibi teratojenler açısından değerlendirildiğinde, 19 (%22) anne adayının gebelikte sigara kullandığı, 1 (%1) anne adayının ise gebelikte alkol (gebeliğin ilk ayında bir kaç defa) aldığı belirlendi. Hiçbir anne adayının aile hikayesinde konjenital malformasyon hikayesi bulunmamaktaydı.

Çalışma grubumuzdaki anne adaylarından 14'ünün (%16) akraba evliliği yaptığı, bunlardan 9'unun (%64) 1.derece, 5'inin (%36) uzak akraba evliliği olduğu belirlendi.

Gebeliklerin 3'ünün (%3.4) (A-2 11. gebelik haftasında, A-15 12. gebelik haftasında, A-21 10. gebelik haftasında) spontan abortusla, 3'ünün (%3.4) (A-10, A-19 ve A-54) isteğe bağlı gebeliğin ilk 10 haftası içerisinde elektif küretajla sonuçlandığı belirlendi.

Anne adaylarına ait ilaç kullanım endikasyonu, kullanılan ilaçlar, kullanım süresi, dozu, folik asit kullanıp kullanmadığı, gebelikte nöbet geçirip geçirmediği, alışkanlıklar (sigara, alkol) tablo-7'de özetlendi.

Çocukların değerlendirilmeleri poliklinik muayenesi ve telefon yoluyla aileden bilgi edinme şeklinde iki yolla gerçekleştirildi. Poliklinik kontrollerine gelen 24 (%28) çocuğun uzmanlar tarafından detaylı fizik muayenesi ve dismorfik değerlendirilmesi yapıldı. Poliklinik muayenesine davet edildiği halde gelmeyen 62 (%72) vakanın ailelerine telefonla ulaşıp AEİ maruziyetinde oluşabilecek anomalileri kapsayacak şekilde gebelikleri ve çocuklarıyla ilgili bilgiler alındı.

AEİ kullanan gebelerden doğan çocukların 75'inin (%87) miadında, 4'ünün (%5) ise prematür doğduğu belirlendi.

AEİ kullanan anne adaylarından miadında doğan tüm çocukların, doğum kilosunun: 2210-4400gr (ort:3166±400), doğum boyunun: 43-53 cm (ort:49.7 ± 1.5), doğum baş çevresinin: 33-37 cm (ort:34.5 ± 1) olduğu, anneleri monoterapi alan çocukların doğum kilosunun: 2210-4400gr (ort:3198±382), doğum boyunun: 43-53 cm (ort:49.8±1.7), doğum baş çevresinin: 33-37 cm (ort:34.5±1), kombine terapi alanların ise doğum kilosunun: 2500-4080 gr (ort:3065±450), doğum boyunun: 43-53 cm (ort:49.4±1.7), doğum baş çevresinin: 33-37 cm (ort:34.7±1.1) olduğu belirlendi. Anneleri monoterapi ve kombine terapi alan çocuklar arasında doğum ölçüleri yönünden anlamlı fark bulunmamaktaydı (p>0.05).

3 yenidoğanda (%3.4) intra-uterin büyüme gelişme geriliği mevcuttu. Bunlardan 2'sinin annesinin monoterapi (C-13 ve C-33), 1'inin annesinin kombine terapi (C-23) aldığı belirlendi. (C-13 nolu çocuğun doğum boyu: 43cm, kilo: 2400gr; C-23 nolu çocuğun doğum boyu: 45cm, kilo:2380gr; C-33 nolu çocuğun doğum boyu: 45cm, kilo:2210gr, baş çevresi:33cm)

Fetal dönemde AEİ'ye maruz kalan 86 olgunun 6'sında (%6.9) major konjenital malformasyon tespit edildi. Bunlardan, epilepsi nedeniyle ilaç kullanan annelerin 6'sının (%9.3) çocuğunda major konjenital malformasyon görülürken, epilepsi dışı nedenlerle ilaç kullanan annelerin hiçbirinin çocuğunda major konjenital malformasyon gözlenmedi. Ayrıca major konjenital malformasyon görülen olguların annelerinin 2'sinin (%3.1) monoterapi aldığı, 4'ünün (%18) kombine terapi aldığı belirlendi.

Tanımlanan major konjenital malformasyonlardan 3'ünün (%3.4) kardiyak, 2'sinin (%2.3) NTD, 1'inin (%1.1) hipospadias olduğu anlaşıldı. Çalışma grubumuzdaki çocuklarda gözlenen major konjenital malformasyon sonuçları Tablo-5'de özetlendi.

Kardiyak malformasyon belirlenen 3 çocuğun annesi kombine terapi almıştı, kombine terapi alan üç olgunun da tedavi protokolleri VPA içermekteydi. Kardiyak anomali tespit edilen 3 vakanın detayları şöyleydi:

- ✓ C-11'nolu çocuğun annesi gebelik süresince 1000 mg/gün VPA+ 1000mg/gün LVT kombine terapisi almıştı. Bu çocukta sekundum atrial septal defekt (ASD) tespit edildi.

- ✓ C-27'nolu çocuğun annesi gebelik süresince 750 mg/gün VPA+ 2000 mg/gün LVT kombine terapisi almıştı. Bu çocukta triküspit ve mitral yetmezlik belirlendi.
- ✓ C-71'nolu çocuğun annesinin 10. gebelik haftasına kadar 1000 mg/gün VPA kullandığı, bu tarihten sonra tedaviye sadece 50 mg/gün LMT ile devam ettiği anlaşıldı. Bu çocukta ise ventriküler septal defekt (VSD) mevcuttu.

Bu 3 olgunun annelerinin epilepsi dışında herhangi bir kronik hastalığı (hipertansiyon, diyabet), hipertermi, enfeksiyon ve radyasyon maruziyeti, sigara ve alkol kullanımı olmadığı, yalnız C-71 nolu çocuğun annesinin gebelik döneminde epileptik nöbet geçirdiği tespit edildi.

NTD tespit edilen 2 çocuktan birinin annesi KBZ monoterapisi, diğerinin annesi ise KBZ içeren kombine terapi almıştı. NTD tespit edilen 2 olgunun detayları şöyleydi:

- ✓ C-36'nolu çocuğun annesi gebelik süresince 800 mg/gün KBZ monoterapisi almıştı ve bu çocukta spina bifida okkulta tipinde NTD mevcuttu.
- ✓ C-67'nolu çocuğun annesi gebeliği süresince 600 mg/gün KBZ+ 3000 mg/gün LVT+200 mg/gün LMT'den oluşan kombine terapi almıştı ve fetus, intrauterin 22. haftada meningomyelosele tespit edilerek tahliye edilmişti.

Bu olguların annelerinin pre-konsepsiyonel folik asit kullanmaya başladıkları, epilepsi dışında maternal hastalık (hipertansiyon, diyabet), maternal enfeksiyon, radyasyon, sigara, alkol, hipertermi gibi teratojenlere maruz kalmadıkları, sadece C-36 nolu çocuğun annesinin gebelik döneminde epileptik nöbet geçirdiği belirlendi.

Hipospadias tespit edilen tek olgumuzun (C-72) annesi hamilelik süresince 300 mg/gün KBZ monoterapisi almıştı. Tanımlanan hipospadias basit glandular tipteydi.

Bu olgunun annesinin epilepsi dışında maternal hastalık (hipertansiyon, diyabet), maternal enfeksiyon, radyasyon, sigara, alkol, hipertermi maruziyeti bulunmamaktaydı.

Malformasyonlar	Monoterapi (1. Grup)		Kombine terapi (2. grup)			Toplam (n: 86)
	VPA (n: 34)	KBZ (n: 30)	VPA+diğer AEİ (n: 12)	KBZ+ diğer AEİ (n: 4)	VPA+KBZ (n: 6)	
Nöral Tüp Defekti	-	1(%3.3)	-	1(%25)	-	2(%2.3)
Kardiyak anomali	-	-	3(%25)	-	-	3(%3.4)
Ürogenital anomali	-	1(%3.3)	-	-	-	1(%1.1)
Yarık damak/dudak	-	-	-	-	-	0
Toplam	2(%3.1)		4(%18.1)			6(%6.9)

Tablo 5: Çalışma gurubumuzda gözlenen major anomalilerin dağılımı. n: ilaca maruz kalan sayı

2 çocukta (%2.3) zihinsel sorunlar görüldü. Bu çocuklardan birinin annesi monoterapi diğerinin annesi ise kombine terapi almıştı. Zihinsel sorun tespit edilen 2 olgunun detayları şöyleydi:

- ✓ C-4'nolu çocuğun annesi gebeliğin 6. haftasına kadar 500 mg/gün VPA+600 mg/gün KBZ kombine terapisi almıştı. Bu çocukta konuşma geriliği mevcuttu.
- ✓ C-26'nolu çocuğun annesi 6. haftaya kadar 1000mg/gün VPA monoterapisi almıştı. Bu çocukta konuşma geriliği belirlendi.

Bu 2 olgu diğer teratojen faktörler açısından değerlendirildiğinde C-4'nolu çocuğun annesinin gebelik döneminde sigara ve alkol (gebeliğin ilk ayında bir kaç defa) kullandığı tespit edildi. C-26'nolu olguda ilaç dışı herhangi bir teratojen maruziyeti görülmedi.

5 olguda (%5.8) davranış bozukluğu belirlendi. Bunların 3'ünün annesi monoterapi, 2'sinin annesi kombine terapi almıştı, davranış bozukluğu tespit edilen 5 olgunun detayları şöyleydi (Tablo 6):

- ✓ C-6'nolu çocuğun annesi gebelik süresince 7. Haftaya kadar 1200 mg/gün VPA+ 50 mg/gün TPR kombine terapisi almıştı. 7. haftadan gebelik sonuna kadar sadece 1200 mg/gün VPA kullanmıştı. Bu olguda hiperaktivite ve dikkat eksikliği mevcuttu.
- ✓ C-14'nolu çocuğun annesi gebelik süresince 1000 mg/gün VPA+400 mg/gün KBZ kombine terapisi kullanmıştı. Bu olguda dikkat eksikliği ve davranış bozukluğu belirlendi.
- ✓ C-25'nolu çocuğun annesi gebelik süresince 500 mg/gün VPA monoterapisi almıştı. Bu olguda hiperaktivite ve davranış bozukluğu görüldü.
- ✓ C-30'nolu çocuğun annesi gebeliğin 7. Haftasına kadar 1000 mg/gün VPA monoterapisi almıştı. Bu vaka hiperaktif çocuk olarak değerlendirildi.

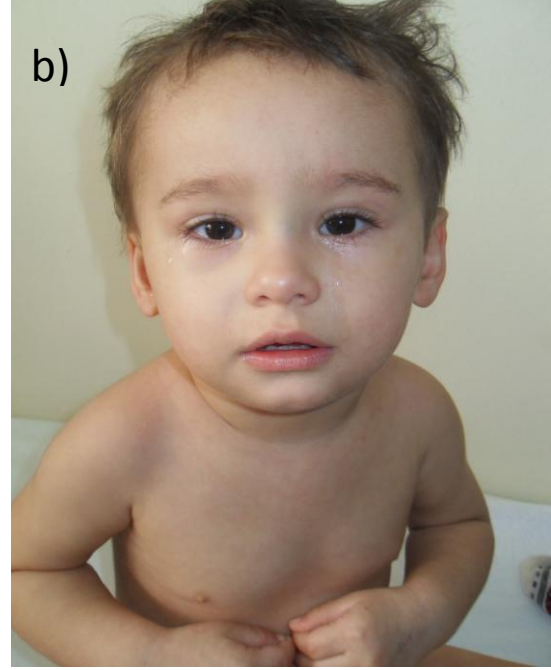
- ✓ C-47'nolu çocuğun annesi gebeliğin 5. haftasına kadar 500 mg/gün VPA monoterapisi almıştı. Bu olguda hiperaktivite ve davranış bozukluğu tespit edildi.

Bu vakaların anneleri, epilepsi dışında maternal hastalık (hipertansiyon, diyabet), maternal enfeksiyon radyasyon, sigara, alkol, hipertermi maruziyeti açısından incelendiğinde; C-6 ve C-25 nolu olguların annesinin gebelik döneminde sigara kullandığı, C-47'nolu çocuğun annesine gebelik döneminde 'Elektro konvülsif Tedavi' (EKT) uygulandığı belirlendi.

Olgular	Maruz kalınan AEİ	Tedavi Süresi	Doz	Zihinsel ve Davranışsal Problemler
C-4	VPA+KBZ	6HF	500 mg/gün+600 mg/gün	Konuşma geriliği
C-6	VPA+TPR	HB+7HF	1200mg/gün+50mg/gün	Dikkat eksikliği, hiperaktivite
C-14	VPA+KBZ	HB	1000mg/gün+400mg/gün	Hiperaktivite, davranış bozukluğu
C-25	VPA	HB	500 mg/gün	Hiperaktivite, davranış bozukluğu
C-26	VPA	6HF	1000 mg/gün	Konuşma geriliği
C-30	VPA	7HF	1000 mg/gün	Hiperaktivite
C-47	VPA	6HF	500mg/gün	Hiperaktivite, davranış bozukluğu

Tablo 6: Çalışma gurubumuzda gözlenen zihinsel ve/veya davranışsal problemler ile AEİ maruziyeti ilişkisi. HB: Hamilelik boyunca

Fasial dismorfizm; çalışma grubumuzda muayenesi yapılan olgulardan VPA'ya maruz kalanlarda görülen kraniofasial bulgular: geniş alın, ark kaşlar, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, uzun ve düz filtrum şeklinde idi (Resim-4). KBZ'ye maruz kalan olgularda ise, yuvarlak yüz, bitemporal darlık, burun kökü basıklığı ve küçük burun şeklinde idi (Resim-5). Olgularımıza ait minör anomaliler tablo 8'de özetlendi.



Resim 4: VPA maruziyeti sonrası doğan olgularımız a) C-24'nolu olguda: yay görümlü kaşlar, hipertelorizm, telekantus, burun kökü ve köprüsü geniş, kulaklar büyük, filtrum uzun, alt dudak aşağı dönük, küçük çene. b) C-59'nolu olguda: alın belirgin ve geniş, burun kökü geniş, hipertelorizm ve telekantus görülmektedir.



Resim 5: KBZ maruziyeti sonrası doğan olgumuzda (C-72); yuvarlak yüz, bitemporal darlık, burun kökü basık, burun küçük, burun delikleri öne bakıyor, filtrum uzun ve düz, ağız küçük olarak görülmektedir.

Hastalar	İlaç Endikasyonu	Kullanılan AEİ	Süre	Doz	Folik Asit	Gebelikte Nöbet Hikayesi	Alışkanlıklar
A-1	EPİLEPSİ	VPA	HB	1000mg/gün	Post K. 5HF	-	Sigara
A-2	EPİLEPSİ	VPA	HB	750mg/gün	Pre K. 10HF	-	-
A-3	EPİLEPSİ	VPA	7HF	1000mg/gün	Pre K. 4HF	-	-
A-4	EPİLEPSİ	VPA+KBZ	6HF+6HF	500 mg/gün+600 mg/gün	Post K. 4HF	-	Alkol, Sigara
A-5	EPİLEPSİ	VPA+LMT	5HF	1000mg/gün+100mg/gün	Post K. 5HF	+	-
A-6	EPİLEPSİ	VPA+TPR	HB+7HF	1200mg/gün+50mg/gün	Pre K. 1 HF	-	Sigara
A-7	EPİLEPSİ	KBZ+LVT	HB+HB	400 mg/gün+500mg/gün	Post K. 4HF	+	Sigara
A-8	EPİLEPSİ	KBZ	HB	400 mg/gün	Post K. 5HF		-
A-9	EPİLEPSİ	KBZ	HB	400 mg/gün	Post K. 4HF		-
A-10	EPİLEPSİ	VPA	7HF	500 mg/gün			-
A-11	EPİLEPSİ	VPA+LVT	HB+HB	1000mg/gün			-
A-12	EPİLEPSİ	KBZ+LVT	HB+HB	800 mg/gün	Post K. 4HF	+	Sigara
A-13	EPİLEPSİ	KBZ	HB	800 mg/gün	Post K. 4HF	-	-
A-14	EPİLEPSİ	VPA+KBZ	HB+HB	1000mg/gün+400mg/gün	Post K. 4HF	-	-
A-15	EPİLEPSİ-SUİSİD	VPA	4HF	20*500mg			-
A-16	PSİKİYATRİK	KBZ	5HF	400mg/gün		-	Sigara

Hastalar	İlaç Endikasyonu	Kullanılan AEİ	Süre	Doz	Folik Asit	Gebelikte Nöbet Hikayesi	Alışkanlıklar
A-17	EPİLEPSİ	KBZ	HB	300mg/gün	Pre K. 1AY	-	-
A-18	MS	KBZ	4HF	200 mg/gün	-		Sigara
A-19	EPİLEPSİ	KBZ	5HF	600 mg/gün			-
A-20	EPİLEPSİ	VPA	4HF	500 mg/gün	Post K. 5HF	-	-
A-21	EPİLEPSİ	VPA	HB	500 mg/gün	-	-	-
A-22	PSİKİYATRİK	KBZ	12HF	800mg/gün	-	-	Sigara
A-23	EPİLEPSİ	KBZ+LVT	6HF+HB	100 mg/gün+250mg/gün	Post K. 5HF	+	-
A-24	EPİLEPSİ	VPA	HB	500 mg/gün	Pre K. 3AY	-	-
A-25	EPİLEPSİ	VPA	HB	500 mg/gün	Post K. 4HF	+	Sigara
A-26	PSİKİYATRİK	VPA	6HF	1000 mg/gün	Post K. 5HF	-	-
A-27	EPİLEPSİ	VPA+LVT	12HF+HB	750 mg/gün+2000mg/gün	Post K. 5HF	-	-
A-28	EPİLEPSİ	VPA	5HF	500 mg/gün	Post K. 5HF	+	-
A-29	PSİKİYATRİK	VPA	5HF	500 mg/gün	Post K. 6HF		-
A-30	PSİKİYATRİK	VPA	7HF	1000 mg/gün		-	-
A-31	EPİLEPSİ	KBZ	HB	400 mg/gün	Post K. 6HF	-	Sigara
A-32	EPİLEPSİ	KBZ	HB	100mg/gün	Post K. 5HF	-	-
A-33	EPİLEPSİ	KBZ	HB	400mg/gün	Post K. 5HF	+	Sigara

Hastalar	İlaç Endikasyonu	Kullanılan AEİ	Süre	Doz	Folik Asit	Gebelikte Nöbet Hikayesi	Alışkanlıklar
A-34	MİGREN	KBZ	4HF	800mg/gün	Post K. 4HF	-	-
A-35	PSİKIYATRİK	VPA	HB	1000mg/gün		-	-
A-36	EPİLEPSİ	KBZ	HB	800mg/gün	Pre K. 6AY	+	-
A-37	EPİLEPSİ	KBZ	HB	400mg/gün	Post K. 4HF	-	-
A-38	EPİLEPSİ	KBZ	HB	800mg/gün	Post K. 5HF	+	-
A-39	EPİLEPSİ	KBZ+VPA+OKZ	HB+5HF+5HF	400mg/gün+1000mg/gün	Post K. 4HF	+	Sigara
A-40	EPİLEPSİ	VPA +OKZ	HB+3HF	500mg/gün		-	-
A-41	EPİLEPSİ	VPA+ LMT	6HF+HB	1000mg/gün	Post K. 3HF	-	-
A-42	EPİLEPSİ	VPA	HB	600mg/gün	Post K. 4HF	+	-
A-43	EPİLEPSİ	VPA+KBZ	HB+20HF	750mg/gün+400mg/gün	Post K. 3HF	+	-
A-44	EPİLEPSİ	VPA	HB	1500mg/gün	Post K. 3HF		-
A-45	EPİLEPSİ	VPA	HB	500mg/gün	Post K. 4HF	-	-
A-46	PSİKIYATRİK	VPA	6HF	500mg/gün			-
A-47	PSİKIYATRİK	VPA	6HF	500mg/gün	Post K. 5HF	EKT	-
A-48	EPİLEPSİ	VPA	HB	250mg/gün	Post K. 4HF	-	Sigara
A-49	EPİLEPSİ	VPA	5HF	250mg/gün	Post K. 10HF	-	-
A-50	EPİLEPSİ	KBZ	HB	600mg/gün	Pre K. 3AY	-	-

Hastalar	İlaç Endikasyonu	Kullanılan AEİ	Süre	Doz	Folik Asit	Gebelikte Nöbet Hikayesi	Alışkanlıklar
A-51	EPİLEPSİ	KBZ	HB	400mg/gün			-
A-52	EPİLEPSİ	VPA+ LMT	HB+HB	250mg/gün+200mg/gün	Post K. 5HF	-	-
A-53	EPİLEPSİ	VPA	HB	1000mg/gün	Pre K. 12AY	-	-
A-54	EPİLEPSİ	VPA	9HF	500mg/gün			-
A-55	EPİLEPSİ	KBZ	HB	800mg/gün			-
A-56	EPİLEPSİ	VPA+ LVT	HB+HB	250mg/gün+1500mg/gün	Post K. 4HF	-	-
A-57	MİGREN	KBZ	HB	200 mg/gün	Post K. 5HF		-
A-58	EPİLEPSİ	VPA	HB	750 mg/gün	Post K. 9HF	+	Sigara
A-59	EPİLEPSİ	VPA	HB	250mg/gün	Pre K. 2.5HF	-	-
A-60	EPİLEPSİ	KBZ	HB	500mg/gün	Post K. 3HF	-	-
A-61	EPİLEPSİ	VPA	6HF	250mg/gün	Pre K. 2AY	-	Alkol
A-62	PSİKİYATRİK	VPA	12HF	1500mg/gün	KULLANMAMIŞ		Sigara
A-63	PSİKİYATRİK	VPA	5HF	1000mg/gün	Post K. 5HF		-
A-64	EPİLEPSİ	VPA+ LMT	HB+HB	750mg/gün			-
A-65	PSİKİYATRİK	VPA	5HF	500mg/gün	KULLANMAMIŞ		Sigara
A-66	PSİKİYATRİK	KBZ	6HF	300mg/gün	Post K. 6HF		-
A-67	EPİLEPSİ	KBZ+LVT+LMT	HB+HB+HB	600mg/gün	Pre K. 1 AY		-

Hastalar	İlaç Endikasyonu	Kullanılan AEİ	Süre	Doz	Folik Asit	Gebelikte Nöbet Hikayesi	Alışkanlıklar
A-68	PSİKİYATRİK	KBZ	4HF	200mg/gün	Post K. 5HF		-
A-69	EPİLEPSİ	VPA+LMT	HB+HB	500mg/gün	Post K. 5HF	-	-
A-70	EPİLEPSİ	VPA	4HF	500mg/gün	Post K. 4HF	+	-
A-71	EPİLEPSİ	VPA+LMT	10HF+HB	1000mg/gün+50 mg/gün	Post K. 10HF	+	-
A-72	EPİLEPSİ	VPA	HB	500mg/gün	Pre K. 4AY	-	-
A-73	PSİKİYATRİK	KBZ	8HF	200mg/gün			-
A-74	PSİKİYATRİK	VPA	5HF	1250mg/gün	Post K. 5HF		Sigara
A-75	EPİLEPSİ	KBZ	HB	200mg/gün	Pre K. 1 YIL	-	-
A-76	PSİKİYATRİK	VPA	7HF	1000 mg/gün	Post K. 7HF		Sigara
A-77	EPİLEPSİ	KBZ	HB	200 mg/gün			Sigara
A-78	EPİLEPSİ	VPA+KBZ	HB+HB	1000mg/gün +800mg/gün	Post K. 6HF	+	-
A-79	EPİLEPSİ	KBZ	HB	300 mg/gün	Post K. 6HF	-	-
A-80	EPİLEPSİ	KBZ	HB	400 mg/gün	Post K. 6HF	-	-
A-81	PSİKİYATRİK	KBZ	4HF	200 mg/gün	Post K. 5HF		-
A-82	EPİLEPSİ	VPA+KBZ+LVT	HB+HB+HB	500mg/gün+400mg/gün	Post K. 8HF	+	-
A-83	PSİKİYATRİK	VPA	6HF	500mg/gün	Post K. 6HF		-
A-84	EPİLEPSİ	VPA+LMT	HB+HB	1000mg/gün	Post K. 7HF	-	-

A-85	EPİLEPSİ	KBZ	HB	800mg/gün	Post K. 5 HF	+	-
A-86	EPİLEPSİ	KBZ	HB	400mg/gün	Pre K. 2.5 AY	-	-

Tablo 7: Çalışma grubundaki anne adaylarına ait teratojen ve gebelik bilgileri. HB: Hamilelik boyunca, Pre K.: Pre-konsepsiyonel, Post K.: Post-konsepsiyonel, +: Var, -: Yok.

Hastalar	Değerlendirme Metodu	D.Yaşı	Major Konjenital Malformasyon	Zihinsel ve/veya Davranışsal Problemler	Minör Malformasyonlar	Diğer Bulgular	Maruz Kalınan AEİ
C-1	TLF	5Y	-	-		-	VPA
C-2	MUAYENE					11. haftada spontan abortus	VPA
C-3	MUAYENE	4Y 6A	-				VPA
C-4	TLF	4Y		Konuşma geriliği			VPA+KBZ
C-5	TLF	4Y	-	-		-	VPA+LMT
C-6	MUAYENE	4Y 2A	-	Dikkat eksikliği, hiperaktivite	Burun kökü basık,kaşlar belirgin, filtrum belirgin		VPA+TPR
C-7	TLF	4Y	-	Hiperaktivite		-	KBZ+LVT
C-8	TLF					Prematür doğum	KBZ
C-9	TLF	1.5A	-			-	KBZ
C-10	TLF					Elektif küretaj 8.hf da	VPA
C-11	MUAYENE	8A	Kardiyak anomali- ASD (sekundum)		Yüksek alın, geniş burun kökü, küçük ağız		VPA+LVT
C-12	TLF	3Y9A					KBZ+LVT

Hastalar	Değerlendirme Metodu	D.Yaşı	Major Konjenital Malformasyon	Zihinsel ve/veya Davranışsal Problemler	Minör Malformasyonlar	Diğer Bulgular	Maruz Kalınan AEİ
C-13	TLF	13A				Düşük doğum ağırlığı	KBZ
C-14	TLF	3Y		Hiperaktivite, davranış bozukluğu			VPA+KBZ
C-15	TLF					12. hf spontan abortus	VPA
C-16	MUAYENE	6A			Kaşların arasında hemanjiom, burun kökü basık, koksigeal bölgede kıllanma artışı		KBZ
C-17	MUAYENE	3Y	-	-	-	-	KBZ
C-18	TLF	3Y1A	-	-	-	-	KBZ
C-19	TLF					9. hf elektif küretaj	KBZ
C-20	TLF	3Y	-	-	-	-	VPA
C-21	TLF					10. hf spontan abortus	VPA
C-22	TLF	4Y	-	-	-	-	KBZ
C-23	MUAYENE	3Y1A			Yuvarlak yüz, boyun kısa, filtrum uzun	Düşük doğum ağırlığı	KBZ+LVT
C-24	MUAYENE	3Y1A			Filtrum uzun		VPA

Hastalar	Değerlendirme Metodu	D.Yaşı	Major Konjenital Malformasyon	Zihinsel ve/veya Davranışsal Problemler	Minör Malformasyonlar	Diğer Bulgular	Maruz Kalınan AEİ
C-25	MUAYENE	3Y		Hiperaktivite, aşırı sınırlı ve bazı davranış problemleri	Filtrum düz		VPA
C-26	TLF	3Y		Konuşma geriliği			VPA
C-27	TLF	3Y10A	MY ve TY				VPA+LVT
C-28	TLF	3Y	-	-	-	Prematür doğum	VPA
C-29	MUAYENE	2Y6A			Alın geniş, bilateral epikantus, burun kökü geniş, filtrum uzun		VPA
C-30	TLF	3Y		Hiperaktivite			VPA
C-31	TLF	3Y	-	-	-	-	KBZ
C-32	TLF	2Y3A	-	-	-	-	KBZ
C-33	MUAYENE	2Y4A				İUGG	KBZ
C-34	MUAYENE	10A				Bilateral ellerde simian çizgi	KBZ
C-35	TLF	2Y4A	-	-	-	-	VPA
C-36	MUAYENE	1Y2A			Alın dar, sinofiri, burun kökü geniş	Spina bifida okkulta	KBZ
C-37	TLF	2Y	-	-	-	-	KBZ
C-38	TLF	6A	-	-	-	-	KBZ

Hastalar	Değerlendirme Metodu	D.Yaşı	Major Konjenital Malformasyon	Zihinsel ve/veya Davranışsal Problemler	Minör Malformasyonlar	Diğer Bulgular	Maruz Kalınan AEİ
C-53	TLF	19A	-	-		-	VPA
C-54	TLF					9. hf elektif abortus	VPA
C-55	TLF	5Y	-	-		-	KBZ
C-56	MUAYENE	9A			Sağ üst göz kapağında hemanjiom, filtrum uzun		VPA+ LVT
C-57	TLF	18A	-	-		-	KBZ
C-58	TLF	18A	-	-		-	VPA
C-59	TLF	18A	-	-		-	VPA
C-60	MUAYENE	18A	-	-	-	-	KBZ
C-61	TLF	17A	-	-		-	VPA
C-62	TLF	20A	-	-		-	VPA
C-63	TLF	18A	-	-		-	VPA
C-64	TLF	18A	-	-		-	VPA+ LMT
C-65	MUAYENE	16A	-	-	-	-	VPA
C-66	MUAYENE	15A	-	-	burun kökü basık ve küçük burun, filtrum uzun ve düz, ince üst dudak	-	KBZ

Hastalar	Değerlendirme Metodu	D.Yaşı	Major Konjenital Malformasyon	Zihinsel ve/veya Davranışsal Problemler	Minör Malformasyonlar	Diğer Bulgular	Maruz Kalınan AEİ
C-67	TLF		Meningomiyelose			22.hf NTD nedeniyle abortus	KBZ+LVT+LMT
C-68	TLF	18A	-	-		-	KBZ
C-69	TLF	12A	-	-		-	VPA+LMT
C-70	MUAYENE	18A	-	-	-	-	VPA
C-71	MUAYENE	10A	VSD	-	-	-	VPA+LMT
C-72	TLF	11A	-	-		İdiyopatik KC enzimleri yüksekliği	VPA
C-73	TLF	10A	-	-		-	KBZ
C-74	TLF	10A	-	-		-	VPA
C-75	TLF	12A	-	-		-	KBZ
C-76	TLF	10A	-	-		-	VPA
C-77	TLF	9A	-	-		-	KBZ
C-78	TLF	9A	-	-		-	VPA+KBZ
C-79	MUAYENE	9A	Glandular (hafif tip) Hipospadias		Bitemporal darlık, filtrum uzun, ağız küçük		KBZ
C-80	TLF	8A	-	-		-	KBZ

Hastalar	Değerlendirme Metodu	D.Yaşı	Major Konjenital Malformasyon	Zihinsel ve/veya Davranışsal Problemler	Minör Malformasyonlar	Diğer Bulgular	Maruz Kalınan AEİ
C-81	TLF	8A	-	-		-	KBZ
C-82	TLF	7A	-	-		-	VPA+KBZ+LVT
C-83	MUAYENE	8A	-	-		-	VPA
C-84	TLF	7A				Prematür doğum	VPA+LMT
C-85	TLF	6A	-	-		-	KBZ
C-86	MUAYENE	2A			filtrum uzun düz, üst dudak ince		KBZ

Tablo 8: Çalışma grubundaki olgulara ait bilgiler. TLF: Telefon, D.Yaşı: Değerlendirme yaşı, A: ay, Y: yaş

5. TARTIŞMA

Dünya Sağlık Örgütü'nün raporuna göre, dünya genelinde her yıl 3 milyon major konjenital malformasyonlu çocuk doğmakta, bunların yaklaşık 495.000'i ölümlerle sonuçlanmaktadır (1). Birçok popülasyon bazlı çalışmada tüm canlı doğumların yaklaşık %2-3'ünün major malformasyonlu doğduğu rapor edilmiştir (2-6). Konjenital malformasyonlar infant ölümlerinin önemli sebeplerinden biridir. Gelişmiş ülkelerde tüm doğumların %2-3'ü major konjenital malformasyonlu olmasına rağmen, tüm infant ölümlerinin %20'sinin konjenital malformasyonlu olduğu bildirilmektedir (1). Konjenital malformasyonların sebepleri 3 ana gruba ayrılır. Bunlar genetik (%20), çevresel (%10) ve bilinmeyen (%70) sebepler şeklindedir.

Fetusun gelişiminde potansiyel anomali yapabilen ajanlara teratojenler adı verilir. Teratojenler konjenital malformasyonların önemli sebeplerinden biridir. Teratojenler çevresel faktörler içerisinde yer alır ve çevresel faktörler, birçok konjenital malformasyonun etyopatogenezinde rol oynar. Annenin maruz kaldığı çevresel ajanlar normal gelişim sürecini etkileyerek minör ve major konjenital malformasyonlara neden olabilmektedir. Gebelik döneminde maruz kalınan teratojenler; ilaçlar ve kimyasallar, enfeksiyöz ajanlar, fiziksel ajanlar (iyonize radyasyon, mekanik faktörler, sıcaklık v.b.), maternal veya metabolik faktörler (diabetes mellitus, fenilketonüri gibi) olarak sınıflandırılmaktadır (2).

1960'ların başlarındaki Talidomit olayı/ faciası gelişimsel toksikolojinin anlaşılmasını sağlayan önemli bir örnek olmuştur. Lenz (1961) ve McBride (1961) adlı araştırmacılar talidomitin fetus üzerindeki etkilerini araştırmışlar ve ekstremitelerde görülen hipoplastik ve aplastik malformasyonların (fokomeli) insidansının arttığına dikkat çekmişlerdir. Bu durum teratojen ilaçlar konusunda araştırmalar yapılmasına neden olmuştur. Konjenital anomalilerin önlenmesi amacıyla teratojenik araştırmaların sayısı artmıştır. Ülkemizde ise bu tip çalışmaların sayısı oldukça sınırlıdır. Bu araştırmalar gelişim anomalilerinin nedenleri, mekanizmaları anlamak üzerine yapılmıştır ve bunlara sayısal/epidemiolojik dağılım çalışmaları da eklenmiştir (20).

Teratojenler içerisinde tıbbi nedenlerle ilaç kullanımının önemli bir yeri vardır. Yapılan birçok çalışmada gebelikte ilaç kullanımının sık olduğu ve prevalansının %44-79

arasında değiştiği bildirilmektedir (25). Gebelik döneminde ve reproduktif dönemde tedavi nedeniyle ilaç kullanımı çoğu zaman kaçınılmaz olmaktadır.

Epilepsi ciddi bir hastalık olup bazen oldurucu olabilmektedir. İngiltere’de yapılan bir çalışmada 261 anne ölümünden 14’ünde (%5) epilepsi sorumlu tutulmuştur (81). Epileptik nöbetin anne ve fetus için zararlı olduğu bilindiği için doktorlar AEİ’leri, risklerine rağmen epilepsi hastası gebe kadınlara reçete etmekten çekinmemektedirler.

Generalize tonik-klonik nöbetler fetal laktik asidozis ve hipoksiyi indüklemektedir. Ayrıca gebelik dönemindeki tonik-klonik nöbetler çocukluk çağında duşuk zihinsel performansla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (82). Status epileptikus ise fetal ölüme neden olabilmektedir. Çalışmamızdaki anne adaylarından 18’inde (%28) gebelik süresince değişen şiddet ve sayıda epileptik nöbet gözlenmiştir, fakat hiç birinde status epileptikus gözlemlenmemiştir. Bu 18 anne adayının 11’i (%61) monoterapi, 7’si (%39) ise kombine terapi almıştı. Monoterapi alan anne adaylarından 10’u hafif şiddette, 1’i ise (A-33) bir kez generalize tonik-klonik nöbet geçirmişti. A-33’ nolu annenin çocuğunda intrauterin gelişim geriliği gorulmuştur. Kombine terapi alan anne adaylarının 4’u hafif şiddette, 3’u ise (A-12, A-39 ve A-43) generalize tonik-klonik nöbet geçirmişti. Bu vakalardan yalnız A-43 nolu vakanın çocuğunda erken doğum gerçekleşmiş, diğer iki anne adayının çocuklarında herhangi bir anomali belirlenememişti.

AEİ’lerin fetusda oluşturabileceği teratojen etkiler: Fetal ölüm, intrauterin buyumegelişme geriliği, baş çevresi kuukluğu, konjenital malformasyonlar, fasiyal dismorfizm, zihinsel ve davranışsal problemler olarak bildirilmiştir (4). Çalışma grubumuzda görülen teratojen etkiler ve buna bağlı gelişen anomaliler aşağıda tartışılmıştır.

Spontan Abortus

Bazı çalışmalarda kontrol gruplarına (%2) göre epilepsi hastası kadınlarda (%4) daha yukse oranda spontan abortus gorulduğu bildirilmiştir (83). Çalışma grubumuzdaki gebeliklerden 3’u spontan abortusla sonuçlanmış ve bu gebeliklerin hepsi monoterapi almıştı (A-2 11. gebelik haftasında, A-15 12. gebelik haftasında, A-21 10. gebelik haftasında spontan abortusla sonuçlanmıştır). Bu olgular sırasıyla 750 mg/gün VPA, 10.000 mg VPA (intihar amaçlı) ve 500 mg/gün VPA kullanan anne adaylarıydı. Bizim alışma grubumuzda %3.48 oranında spontan abortus gorulmuştur. Bu oran epileptik anneleri içeren bir çalışma grubunda gözlenen spontan abortus oranıyla (%4) uyumluydu.

İntrauterin büyüme ve gelişme geriliği

AEİ'ler fetal büyüme ve gelişmeyi etkileyebilmektedir. Sınırlı sayıda elde edilen verilere göre AEİ maruziyeti ile düşük doğum ağırlığı düzeyi hafif artmaktadır. Özellikle de baş çevresini etkilemektedir. Popülasyon çalışmalarında normal bireylerle karşılaştırıldığında AEİ maruziyetinde ortalama daha düşük baş çevresi gözlemlenmekle birlikte bu ölçülerin 3 persentilin altına inmediği görülmüştür (87-89).

Çalışma grubundaki gebeliklerden miadında doğan tüm çocukların doğum ölçüleri, ağırlık: 2210-4400 gr (ort:3166±400), boy: 43-53 cm (ort:49.7±1.5), başçevresi: 33-37 cm (ort:34.5±1) olarak hesaplandı. Anneleri monoterapi alan çocukların doğum ölçüleri, ağırlık: 2210-4400 gr (ort:3198±382), boy: 43-53 cm (ort:49.8±1.7), başçevresi: 33-37 cm (ort:34.5±1), kombine terapi alanlarda ise, kilo: 2500-4080 gr (ort:3065±450), boy: 43-53 cm (ort:49.4±1.7), başçevresi: 33-37 cm (ort:34.7±1.1) olarak hesaplandı. Tüm miadında doğan çocukların (3 olgu hariç) ortalama doğum ölçülerinin normal sınırlarda olduğu belirlendi. Ayrıca anneleri monoterapi ve kombine terapi alan çocuklar arasında doğum ölçüleri (kilo, boy, başçevresi) açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

3 yenidoğanda (%3.4) intra-uterin büyüme gelişme geriliği tespit edildi. Bunların 2'sinin annesi monoterapi (C-13 ve C-33), 1'inin ki kombine terapi (C-23) almıştı (C-13 nolu çocuğun doğum boyu: 43cm, kilosu: 2400gr; C-23 nolu çocuğun doğum boyu: 45cm, kilosu:2380gr; C-33 nolu çocuğun doğum boyu: 45cm, kilosu:2210gr, baş çevresi:33cm). Popülasyon çalışmalarında tüm gebeliklerin %3-10'unda intra-uterin büyüme-gelişme geriliği görüldüğü bildirilmiştir. Bizim çalışmamızdaki %3.4 oranda görülen intra-uterin büyüme ve gelişme geriliğinin literatür verileriyle uyumlu olduğu düşünülmektedir.

Fasiyal dismorfizm

Anneleri VPA'ya maruz kalan çocuklara ait yapılan çalışmalarda sık görülen kraniofasial bulgular: küçük ve geniş burun, küçük veya anormal kulaklar, düz ve uzun filtrum, epikantus, hipertelorizm, yüksek geniş alın ve frontal darlık olarak tanımlanmıştır. KBZ maruziyetinde ise, mikrosefali, bifrontal darlık, yukarı bakan papebral fissürler,

epikantus, kısa burun ve uzun filtrum olarak bildirilmiştir (115). Çalışma grubumuzda muayenesi yapılan olgulardan VPA'ya maruz kalanlarda; geniş alın, yay kaşlar, hipertelorizm, burun kökü basıklığı, uzun ve düz filtrum gibi kraniofasial bulgular belirlendi (Resim-4). KBZ'ye maruz kalan olgularda ise, yuvarlak yüz, bitemporal darlık, burun kökü basıklığı ve küçük burun tespit edildi (Resim-5). Olgularımızda görülen bu bulgular literatürde bildirilen bulgular ile benzerdi.

Konjenital malformasyonlar

AEİ'ler ile major konjenital anomaliler arasındaki ilişkiyi ortaya koyan birçok popülasyon çalışması bulunmaktadır. Bu çalışmalarda tüm doğan çocuklar ile AEİ'ye maruz kalan çocuklar karşılaştırılmış, major konjenital anomalilerin görülme sıklığının AEİ'ye maruz kalanlar çocuklarda arttığı gösterilmiştir (31). Doğumda major konjenital malformasyon görülme prevalansı monoterapi şeklinde VPA ve KBZ kullanan annelerin çocuklarında %6-12 iken genel popülasyonda bu oran %3-4 olarak rapor edilmiş, AEİ kullanımının major konjenital malformasyon sıklığını 2-3 kat artırdığı gösterilmiştir (112, 113). Farklı AEİ kullanımı sonucu görülen konjenital malformasyon sıklığı, yapılan çalışmalarda en yüksek VPA monoterapisinde, ikinci olarak KBZ monoterapisinde gözlemlenmiştir (92). Çok sayıda çalışmalardan elde edilen sonuçlar VPA ve KBZ kullanımının kardiyak malformasyon, nöral tüp defektleri, hipospadias ve orofasiyal yarıklarla ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (90, 99-102) (Tablo3 ve 4, Şekil-6).

Çalışmamızda fetal dönemde AEİ'ye maruz kalan 86 olgunun 6'sında (%6.9) major konjenital malformasyon tespit edildi. Bunlar oluşturulan gruplara göre değerlendirildiğinde; epilepsi nedeniyle ilaç kullanan annelerin 6'sının (%9.3) çocuğunda major konjenital malformasyon görülürken, epilepsi dışı nedenlerle ilaç kullanan annelerin hiçbirinin çocuğunda major konjenital malformasyon gözlenmedi. Ayrıca major konjenital malformasyonların 2'si (%3.1) monoterapi alanlarda gözlenirken, 4'ünün (%18) kombine terapi aldığı tespit edildi.

Bu sonuçlar;

- Literatürde VPA ve KBZ kullanan annelerin çocuklarında görülen %6-12 sıklıktaki major konjenital malformasyon görülme oranıyla uyumluuydu.
- Epilepsi nedeniyle AEİ kullananlarda major konjenital malformasyon görülme oranının epilepsi dışı nedenlerle ilaç kullananlara göre daha yüksek oranda

görülmesi, epilepsi hastalığının AEİ'nin fetus üzerindeki etkisini potansiyelize edebileceğini düşündürmektedir.

- Ayrıca AEİ kombine alanlarda monoterapiye göre daha yüksek oranda major malformasyon görüldüğü bilinmektedir (94). Çalışmamızda kombine terapi alanlarda, monoterapi alanlara göre daha yüksek oranda major malformasyon görülmesi, sonuçlarımızın literatür verileriyle uyumlu olduğunu düşündürmektedir.

Çalışma grubumuzda major malformasyon gözlenen vakaların 3'ünde kardiyak malformasyon, 2'sinde NTD ve 1'inde hipospadias tespit edilmiş olup bu malformasyonlar literatürde bildirilen VPA ve KBZ maruziyetiyle ilişkili anomali tipleriyle uyumludur.

Kardiyak malformasyon: Çalışma grubumuzda 3 çocukta (C-11, C-27 ve C-71) kardiyak malformasyon görüldü. Kardiyak malformasyon görülen vakaların tamamı kombine terapi almıştı. C-11 nolu vakada sekundum tip ASD görülmüş olup, çocuğun annesi gebelik süresince 1000mg/gün VPA ve 1000mg/gün LVT kullanmıştı. C-27 nolu vakada mitral ve triküspit yetmezlik tespit edildi. Bu olgunun annesi, 12 hafta boyunca 750mg/gün VPA ve gebeliğin tamamında 2000mg/gün LVT kullanmıştı. C-71 nolu olguda ise VSD tespit edildi. Bu çocuğun annesi 10. haftaya kadar 1000mg/gün VPA ve gebeliğin tamamında 50 mg/gün LMT kullanmıştı. Bu 3 olgunun epilepsi dışında maternal hastalık (hipertansiyon, diyabet gibi), maternal enfeksiyon, radyasyon, sigara, alkol ve hipertermi gibi diğer teratojen faktörlere maruz kalmadıkları, sadece C-71 nolu çocuğun annesinin gebelik döneminde epileptik nöbet geçirdiği tespit edildi.

Konjenital kalp defektleri genel popülasyonda %0.7 sıklıkta görülürken VPA içeren kombine tedavilerde bu oran 5 kat artmıştır. 2721 VPA kullanan anne adayları ve çocuklarının değerlendirildiği diğer bir çalışmada çocukların 47'sinde (%1.7) kalp anomalisi görüldüğü bildirilmiştir (31). Özellikle VPA içeren kombine tedavi şeklinde AEİ kullanımı monoterapiye göre daha yüksek oranda major malformasyon riskine neden olduğu gösterilmiştir (92). Bizim çalışmamızdaki kardiyak malformasyon görülme oranının %3.4 olması ve kardiyak malformasyon görülen tüm çocukların VPA içeren kombine tedaviye maruz kalmış olmaları literatür verileriyle uyumludur.

Ayrıca epilepsi nedeniyle ilaç kullanan grupta kardiyak malformasyon görülme oranının %4.6 olduğu, epilepsi dışı nedenlerle ilaç kullananlarda ise kardiyak malformasyon görülmediği belirlendi. Epilepsi endikasyonu ile gebelik boyunca AEİ kullanımının epilepsi

dışı nedenlerle ilaç kullananlara göre daha yüksek oranda anomali riskine neden olması, epilepsinin AEİ'lerin fetus üzerindeki etkisini potansiyelize edebileceğini düşündürmektedir.

Nöral tüp defektleri: 2 olgumuzda (C-36, C-67) NTD tespit edildi. NTD görülen çocuklardan C-36'nolu vakanın monoterapi, C-67'nolu vakanın kombine terapi aldığı belirlendi. C-36'nolu olgunun annesinin gebelik boyunca 800mg/gün KBZ kullandığı ve bu olguda spina bifida okülta olduğu görüldü. Meningomyelosele tespit edilen C-67'nolu vakanın annesinin gebelik süresince 600mg/gün KBZ, 1000 mg/gün LVT ve 50 mg/gün LMT kullandığı belirlendi. Meningomyelosele tespit edilen bu olgu 22. gebelik haftasında tahliye edildi. Bu 2 olgunun annesinin epilepsi dışında kronik maternal hastalık (hipertansiyon, diyabet), maternal enfeksiyon, radyasyon, sigara, alkol ve hipertermi gibi diğer teratojenlere maruz kalmadıkları, sadece C-36'nolu çocuğun annesinin gebelik döneminde epileptik nöbet geçirdiği tespit edildi. Ayrıca her iki olgunun annesinin pre-konsepsiyonel olarak folik asit kullanmaya başladıkları anlaşıldı.

Maternal VPA ve KBZ kullanımının fetüste NTD görülme riskini artırdığı bildirilmiştir. Genel popülasyonda NTD görülme sıklığı %0.1 iken, VPA ve KBZ maruziyetinde NTD görülme sıklığı 10 kat artarak bu oran %1'e yükselmektedir. (112). Çalışmamızda %2.3 sıklığında NTD görülmüş olup, bu sonuç literatürde bildirilen orandan fazladır. Bu sonuç hastalarımıza özgü bir bulgu mu, yoksa vaka sayısının azlığından mı kaynaklanmaktadır? Bu verinin daha fazla sayıdaki çalışmayla doğrulanması gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca çalışmamızda epilepsi nedeniyle AEİ kullananlarda NTD görülme oranı %3.1 olup epilepsi dışı nedenlerle AEİ kullananlara göre anlamlı derecede yüksektir. Bu bulgular epilepsinin ve VPA ve/veya KBZ maruziyetinin fetal anomali görülme riskini daha da artırdığını düşündürmektedir.

Hipospadias: Monoterapi alan C-79'nolu 1 vakada tespit edildi. Bu çocukta glandüler tipte hipospadias görülmüş olup, çocuğun annesi gebelik süresince 300mg/gün KBZ kullanmıştır. Olgumuzda görülen glandüler tip, hipospadias sınıflandırmasına göre hafif olarak nitelendirilmiştir. Bu olgunun annesinin; AEİ dışı ilaç, epilepsi dışında kronik maternal hastalık (hipertansiyon, diyabet), maternal enfeksiyon, radyasyon, sigara, alkol ve hipertermi gibi teratojenlere maruz kalmadığı tespit edildi.

Hafif tip hipospadias en sık görülen tiptir ve % 90 oranında başka bir malformasyon ile ilişkilendirilmemiştir (129). Bizim olgumuzda da hipospadias dışında herhangi bir bulguya rastlanmadı. Hipospadias tüm doğan erkek çocuklarında %0.6 sıklıkta görülür (129). Çalışma grubumuzdaki erkek çocuklar arasında %2.08 oranında hipospadias görüldü. Literatürde KBZ maruziyetinin hipospadias görülme riskini artırmadığı bildirilmesine rağmen, biz bu çalışmada KBZ maruziyetinin hipospadias görülme riskini artırdığını belirledik (98). Ancak vaka sayısının az olması nedeniyle bu bulgunun rastlantısal da olabileceği nedeniyle sonucun daha fazla sayıdaki çalışmayla doğrulanması gerektiğini düşünmekteyiz.

Çalışma grubumuzda görülen konjenital malformasyonların teratojenlerden bağımsız olarak bir sendromun bulgusu da olabileceği göz önünde bulundurularak olgularımızın anamnez, fizik muayenesi, özgeçmişleri/soygeçmişleri ve pedigrileri bu açıdan da değerlendirildi. Ayırıcı tanıda kromozomal hastalıklar, Di-George sendromu, Noonan sendromu, Williams sendromu ve androjen insensivite sendromu gibi benzer anomalilere sahip hastalıklar açısından değerlendirildiğinde, olgularımızda bu sendromlara ait diğer fenotipik özelliklere rastlanmaması ve anamnezde AEİ kullanımından başka bir etyolojik faktör bulunmaması nedeniyle ortaya çıkan anomalilerin, fetal dönemde maruz kalınan AEİ'lerden kaynaklanmış olabileceği sonucuna varıldı.

Zihinsel ve Davranışsal problemler

Konuşma geriliği: Monoterapi şeklinde AEİ'ye maruz kalan annelerin çocuklarının 6 yıllık takiplerinin yapıldığı bir çalışmada; Valproata maruz kalanlarda 6 yaş ortalama IQ=97, karbamazepinde 105, lamotirijinde 108 olduğu tespit edilmiştir. Valproata maruz kalan çocuklar diğer antiepileptik ilaçlara maruz kalan çocuklarla karşılaştırıldığında, konuşma becerisi ve hafıza yetisi ölçümlerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (104, 105).

Konuşma geriliği, biri monoterapi (C-26), diğeri kombine terapi alan grupta (C-4) olmak üzere 2 olguda görüldü. C-26'nolu olgunun annesi gestasyonel 6. haftaya kadar 1000mg/ gün VPA monoterapisi, C-4'nolu olgunun annesi gestasyonel 6. haftaya kadar 500 mg/gün VPA ve 600 mg/gün KBZ kullanmıştı. Ancak her iki vakanın annesi gestasyonel 6. haftadan sonra AEİ kullanmayı sonlandırmıştı. Her iki çocukta görülen hafif konuşma geriliğinin ailesel yada rastlantısal olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Literatürde VPA maruziyeti ile konuşma geriliği arasında bir ilişki bulunduğu bildirilmiş olmakla birlikte bu ilişkinin oranından ve ilacın kullanım süresinden bahsedilmemiş olması olgularımızdaki

ilaçların 6. haftada kesilmesi nedeniyle konuşma geriliğinin rastlantısal mı, ailesel mi yoksa AEİ'ye mi bağlı olduğu konusu netlik kazanmadığından daha fazla sayıda vakayla çalışma yapılması gerektiği, ayrıca tam konuşma geriliğinden söz edebilmek için bu olguların uzun dönem takiplerinin yapılması gerektiği düşünülmektedir.

Davranışsal sorunlar: İntrauterin VPA maruziyetinin çocukların sosyal özelliklerini ve günlük yaşamdaki görevlerini yapma becerilerini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (109). Bir prospektif çalışmada VPA'ya maruz kalan 64 çocuktan 4'ünde (%6) otizm spektrum bozukluğu tespit edilmiş olup aynı çalışmada KBZ'ye maruz kalan 76 çocuğun hiçbirisinde otizm spektrum bozukluğu görülmemiştir (130). VPA ve otizm spektrum bozuklukları arasındaki ilişki başka popülasyon çalışmalarında da doğrulanmıştır (110).

Bizim çalışmamızda 5 (%5.8) olguda davranış bozukluğu görülmüş olup bunların 3'ünün annesi monoterapi, 2'sinin annesi kombine terapi alan hastalardı. Monoterapi alan grupta bulunan C-25, C-30 ve C-47 nolu vakalarda hiperaktivite ve davranışsal problemler gözlemlendi. Bu olgular intra-uterin dönemde sırasıyla gebelik boyunca 500 mg/gün, 7.haftaya kadar 1000 mg/gün ve 6.haftaya kadar 500 mg/gün VPA'ya maruz kalmışlardı. Kombine alan grupta bulunan C-6 ve C-14 nolu çocuklarda dikkat eksikliği, hiperaktivite ve davranışsal problemler gözlemlendi. C-6 nolu vakanın annesi gebelik boyunca 1200mg/gün VPA ve 7.haftaya kadar 50 mg/gün TPR kullanmıştı. C-14 nolu vakanın annesi gebelik boyunca 1000mg/gün VPA ve 400mg/gün KBZ kullanmıştı (Tablo 9). Çalışma grubumuzda tespit edilen %5.8 oranındaki davranış problemleri literatürdeki verilen oranlarla uyumluydu. Ancak bu olguların otistik spektrum içerisinde değerlendirilip değerlendirilmeyeceği konusu olgularımızın yaşlarının küçük olması nedeniyle netleştirilemedi, ilerleyen yaşlarda ilgili uzmanlarca tekrar değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca vakaların hepsinin VPA'ya maruz kalmış olması, VPA maruziyetinde değişen şiddette davranış bozuklukları görülebileceği verisini desteklemektedir.

Teratojenik danışmada, gebelik süresince, emzirme döneminde ve gebelik planlandığında maruz kalınan teratojenlerin riskleri hakkında kanıta dayalı bilgi ve deneyimler çerçevesinde aileye danışma verilmesi amaçlanır. Bu hizmetlerin anne-çocuk sağlığının iyileştirilmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Ulusal rehber yayınlar sağlık çalışanlarına çocuk doğurma çağındaki bayanlara rutin olarak prekonsepsiyonel danışma verilmesini önermektedir . Amerika Birleşik Devletlerinde reproduktif çağıdaki bayanlar her yıl 11.7 milyon potansiyel teratojen ilaç kullanmaktadır. Bu durum prekonsepsiyonel teratolojik danışmanın önemini ortaya koymaktadır. Bu danışma teratojenik etkilerin sıklığı ve ciddiyeti hakkında bilgiler içermeli, bu bilgiler tedavi değişimlerine ve dolayısıyla fetusun daha az etkilenmesine yol açabilmelidir. Yayınlanan iki çalışmada prekonsepsiyonel danışmanın, bayanlarda gebelikte potansiyel teratojenlerin kullanılma oranını azalttığı gösterilmiştir (125-129). Bizim bu çalışmamızda literatürle uyumlu olarak gebelikte AEİ özellikle VPA ve çoklu tedavi maruziyetinin major konjenital malformasyon ve zihinsel/davranışsal sorunların sıklığını artırdığı gözlenmiştir. Bu sonuçlar AEİ kullanan ve kullanma ihtimali olan anne adaylarına bu yönde prekonsepsiyonel danışma verilmesinin oldukça önemli olduğunu göstermektedir.

6. SONUÇLAR

- ✓ Fetal dönemde VPA ve/veya KBZ'ye maruz kalan çocuklardan oluşan çalışma grubumuzda %6.9 oranında major konjenital malformasyon belirledik. Bunların 3'ü kardiyak malformasyon, 2'si NTD ve 1'i hipospadiasdır.
- ✓ Anneleri monoterapi alan çocuklarda major konjenital malformasyon oranını %3.1, kombine terapi alanlarda ise %18 olarak belirledik. Bu bulgu kombine AEİ kullanımının monoterapiye göre daha yüksek oranda major malformasyona yol açtığını düşündürmektedir.
- ✓ Major konjenital malformasyonları epileptik annelerin çocuklarında tespit ettik. Bu sonuç, epilepsi hastalığı nedeniyle gebelik boyunca AEİ kullananlarda epilepsi dışı nedenlerle ilaç kullananlara göre daha yüksek oranda anomali görülebileceğini göstermektedir.
- ✓ Çalışmamızda kardiyak malformasyon görülme oranını %3.4 olarak saptadık. Kardiyak malformasyon görülen çocukların anneleri VPA içeren kombine tedavi almışlardı. Bu bulgu özellikle VPA içeren kombine tedavilerin kardiyak anomalilerin görülme riskini artırdığını düşündürmektedir.
- ✓ Çalışmamızda %2.3 oranında NTD belirledik. Bu sonuç özellikle VPA ve KBZ kullanımının NTD görülme riskini artırdığına işaret etmektedir.
- ✓ Çalışma grubumuzdaki erkek çocuklar arasında %2.08 oranında hipospadias belirledik.
- ✓ VPA'ya maruz kalan 2 olgumuzda hafif konuşma geriliği tespit edildi. Ancak bu bulgunun ileriki çalışmalarda desteklenmesi gerektiğine inanılmaktadır.
- ✓ Çalışma grubumuzda %5.8 oranında davranış problemleri tespit ettik. Davranış problemleri belirlenen vakaların hepsinin VPA'ya maruz kalmış olması, VPA maruziyetinde değişen şiddette davranış bozuklukları görülebileceği bilgisini desteklemektedir.

Sonuç olarak;

Çalışmamızda tespit edilen bu bulgular literatür verileriyle büyük oranda uygunluk göstermektedir. Olgu sayısının artırılarak istatistiksel gücü daha fazla olan çalışmaların yapılması, elde edilcek verilerin teratolojik danışmada yol

gösterici olmasını ve klinikte daha yaygın olarak kullanılmasını sağlayacağı düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health*. 2000 Sep;54(9):660-6.
2. Dicke JM. Teratology: principles and practice. *Med Clin North Am*. 1989 May;73(3):567-82.
3. Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet*. 2011 Dec 10;378(9808):2028-38.
4. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009 Jul 14;73(2):126-32.
5. Hansen JM, Harris C. Redox control of teratogenesis. *Reprod Toxicol*. 2013 Jan;35:165-79.
6. Leppig KA, Werler MM, Cann CI, Cook CA, Holmes LB. Predictive value of minor anomalies. I. Association with major malformations. *J Pediatr*. 1987 Apr;110(4):531-7.
7. Van Regemorter N, Dodion J, Druart C, Hayez F, Vamos E, Flament-Durand J, et al. Congenital malformations in 10,000 consecutive births in a university hospital: need for genetic counseling and prenatal diagnosis. *J Pediatr*. 1984 Mar;104(3):386-90.
8. Czeizel AE. First 25 years of the Hungarian congenital abnormality registry. *Teratology*. 1997 May;55(5):299-305.
9. Holmes LB. Current concepts in genetics. Congenital malformations. *N Engl J Med*. 1976 Jul 22;295(4):204-7.
10. Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: the pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics*. 2004 Apr;113(4 Suppl):957-68.
11. Wellesley D, Boyd P, Dolk H, Pattenden S. An aetiological classification of birth defects for epidemiological research. *J Med Genet*. 2005 Jan;42(1):54-7.
12. Wilson JG. Mechanisms of teratogenesis. *Am J Anat*. 1973 Feb;136(2):129-31.
13. Ujhazy E, Mach M, Navarova J, Brucknerova I, Dubovicky M. Teratology - past, present and future. *Interdiscip Toxicol*. 2012 Dec;5(4):163-8.
14. Warkany J, Schraffenberger E. Congenital malformations induced in rats by roentgen rays; skeletal changes in the offspring following a single irradiation of the mother. *Am J Roentgenol Radium Ther*. 1947 Apr;57(4):455-63.
15. Brent RL. The indirect effect of irradiation on embryonic development. II. Irradiation of the placenta. *Am J Dis Child*. 1960 Jul;100:103-8.
16. Pennycuik PR. The Effects of Acute Exposure to High Temperatures on Prenatal Development in the Mouse with Particular Reference to Secondary Vibrissae. *Aust J Biol Sci*. 1965 Feb;18:97-113.
17. Murakami U, Kameyama Y, Nogami H. Malformation of the Extremity in the Mouse Foetus Caused by X-Radiation of the Mother during Pregnancy. *J Embryol Exp Morphol*. 1963 Sep;11:549-69.
18. Grumbach MM, Ducharme JR. The effects of androgens on fetal sexual development: androgen-induced female pseudohermaphroditism. *Fertil Steril*. 1960 Mar-Apr;11:157-80.

19. Friedman WF, Roberts WC. Vitamin D and the supravalvar aortic stenosis syndrome. The transplacental effects of vitamin D on the aorta of the rabbit. *Circulation*. 1966 Jul;34(1):77-86.
20. Wiedemann HR. [Indications of a current increase of hypoplastic and aplastic deformities of the extremities]. *Med Welt*. 1961 Sep 16;37:1863-6.
21. Werboff J, Gottlieb JS, Havlena J, Word TJ. Behavioral effects of prenatal drug administration in the white rat. *Pediatrics*. 1961 Feb;27:318-24.
22. Hamilton HC, Maher EB. The effects of glutamic acid on the behavior of the white rat. *J Comp Physiol Psychol*. 1947 Dec;40(6):463-8.
23. Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet*. 2006 Dec 16;368(9553):2167-78.
24. Bushnell PJ, Kavlock RJ, Crofton KM, Weiss B, Rice DC. Behavioral toxicology in the 21st century: challenges and opportunities for behavioral scientists. Summary of a symposium presented at the annual meeting of the neurobehavioral teratology society, June, 2009. *Neurotoxicol Teratol*. 2010 May-Jun;32(3):313-28.
25. Engeland A, Bramness JG, Daltveit AK, Ronning M, Skurtveit S, Furu K. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106,000 pregnancies in Norway 2004-2006. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 May;65(5):653-60.
26. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2002 Sep;100(3):465-73.
27. Pollard I. Neuropharmacology of drugs and alcohol in mother and fetus. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007 Apr;12(2):106-13.
28. van Gelder MM, van Rooij IA, Miller RK, Zielhuis GA, de Jong-van den Berg LT, Roeleveld N. Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Hum Reprod Update*. 2010 Jul-Aug;16(4):378-94.
29. van der Put NM, van Straaten HW, Trijbels FJ, Blom HJ. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2001 Apr;226(4):243-70.
30. Lambie DG, Johnson RH. Drugs and folate metabolism. *Drugs*. 1985 Aug;30(2):145-55.
31. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012 Sep;11(9):803-13.
32. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2000 May 1;151(9):862-77.
33. Van der Linden IJ, den Heijer M, Afman LA, Gellekink H, Vermeulen SH, Kluijtmans LA, et al. The methionine synthase reductase 66A>G polymorphism is a maternal risk factor for spina bifida. *J Mol Med (Berl)*. 2006 Dec;84(12):1047-54.
34. Parle-McDermott A, Kirke PN, Mills JL, Molloy AM, Cox C, O'Leary VB, et al. Confirmation of the R653Q polymorphism of the trifunctional C1-synthase enzyme as a maternal risk for neural tube defects in the Irish population. *Eur J Hum Genet*. 2006 Jun;14(6):768-72.
35. Li D, Pickell L, Liu Y, Wu Q, Cohn JS, Rozen R. Maternal methylenetetrahydrofolate reductase deficiency and low dietary folate lead to adverse reproductive outcomes and congenital heart defects in mice. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jul;82(1):188-95.
36. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD001056.
37. Ray JG, Wyatt PR, Thompson MD, Vermeulen MJ, Meier C, Wong PY, et al. Vitamin B12 and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population. *Epidemiology*. 2007 May;18(3):362-6.

38. Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, Burke H, Sutton M, Brody LC, et al. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic Acid fortification. *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):917-23.
39. Mills JL, McPartlin JM, Kirke PN, Lee YJ, Conley MR, Weir DG, et al. Homocysteine metabolism in pregnancies complicated by neural-tube defects. *Lancet*. 1995 Jan 21;345(8943):149-51.
40. Rosenquist TH, Ratashak SA, Selhub J. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Dec 24;93(26):15227-32.
41. Bennett GD, Vanwaes J, Moser K, Chaudoin T, Starr L, Rosenquist TH. Failure of homocysteine to induce neural tube defects in a mouse model. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2006 Apr;77(2):89-94.
42. Blom HJ, Shaw GM, den Heijer M, Finnell RH. Neural tube defects and folate: case far from closed. *Nat Rev Neurosci*. 2006 Sep;7(9):724-31.
43. Shaw GM, O'Malley CD, Wasserman CR, Tolarova MM, Lammer EJ. Maternal periconceptional use of multivitamins and reduced risk for conotruncal heart defects and limb deficiencies among offspring. *Am J Med Genet*. 1995 Dec 4;59(4):536-45.
44. Werler MM, Hayes C, Louik C, Shapiro S, Mitchell AA. Multivitamin supplementation and risk of birth defects. *Am J Epidemiol*. 1999 Oct 1;150(7):675-82.
45. Kirby ML, Waldo KL. Role of neural crest in congenital heart disease. *Circulation*. 1990 Aug;82(2):332-40.
46. Waldo K, Miyagawa-Tomita S, Kumiski D, Kirby ML. Cardiac neural crest cells provide new insight into septation of the cardiac outflow tract: aortic sac to ventricular septal closure. *Dev Biol*. 1998 Apr 15;196(2):129-44.
47. Chai Y, Maxson RE, Jr. Recent advances in craniofacial morphogenesis. *Dev Dyn*. 2006 Sep;235(9):2353-75.
48. Epstein JA, Li J, Lang D, Chen F, Brown CB, Jin F, et al. Migration of cardiac neural crest cells in *Spotch* embryos. *Development*. 2000 May;127(9):1869-78.
49. Clozel M, Breu V, Gray GA, Kalina B, Loffler BM, Burri K, et al. Pharmacological characterization of bosentan, a new potent orally active nonpeptide endothelin receptor antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 1994 Jul;270(1):228-35.
50. Lammer EJ, Chen DT, Hoar RM, Agnish ND, Benke PJ, Braun JT, et al. Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med*. 1985 Oct 3;313(14):837-41.
51. Lohnes D, Mark M, Mendelsohn C, Dolle P, Dierich A, Gorry P, et al. Function of the retinoic acid receptors (RARs) during development (I). Craniofacial and skeletal abnormalities in RAR double mutants. *Development*. 1994 Oct;120(10):2723-48.
52. Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann Intern Med*. 1995 May 15;122(10):778-88.
53. Christiansen S, Scholze M, Axelstad M, Boberg J, Kortenkamp A, Hass U. Combined exposure to anti-androgens causes markedly increased frequencies of hypospadias in the rat. *Int J Androl*. 2008 Apr;31(2):241-8.
54. Martin OV, Shialis T, Lester JN, Scrimshaw MD, Boobis AR, Voulvoulis N. Testicular dysgenesis syndrome and the estrogen hypothesis: a quantitative meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2008 Feb;116(2):149-57.
55. Storgaard L, Bonde JP, Olsen J. Male reproductive disorders in humans and prenatal indicators of estrogen exposure. A review of published epidemiological studies. *Reprod Toxicol*. 2006 Jan;21(1):4-15.
56. Kovacic P, Jacintho JD. Reproductive toxins: pervasive theme of oxidative stress and electron transfer. *Curr Med Chem*. 2001 Jun;8(7):863-92.

57. Trocino RA, Akazawa S, Ishibashi M, Matsumoto K, Matsuo H, Yamamoto H, et al. Significance of glutathione depletion and oxidative stress in early embryogenesis in glucose-induced rat embryo culture. *Diabetes*. 1995 Aug;44(8):992-8.
58. Hansen JM. Oxidative stress as a mechanism of teratogenesis. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2006 Dec;78(4):293-307.
59. Zaken V, Kohen R, Ornoy A. The development of antioxidant defense mechanism in young rat embryos in vivo and in vitro. *Early Pregnancy*. 2000 Apr;4(2):110-23.
60. Yan J, Hales BF. Depletion of glutathione induces 4-hydroxynonenal protein adducts and hydroxyurea teratogenicity in the organogenesis stage mouse embryo. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 Nov;319(2):613-21.
61. Defoort EN, Kim PM, Winn LM. Valproic acid increases conservative homologous recombination frequency and reactive oxygen species formation: a potential mechanism for valproic acid-induced neural tube defects. *Mol Pharmacol*. 2006 Apr;69(4):1304-10.
62. Hansen JM, Gong SG, Philbert M, Harris C. Misregulation of gene expression in the redox-sensitive NF-kappaB-dependent limb outgrowth pathway by thalidomide. *Dev Dyn*. 2002 Oct;225(2):186-94.
63. Ito T, Ando H, Handa H. Teratogenic effects of thalidomide: molecular mechanisms. *Cell Mol Life Sci*. 2011 May;68(9):1569-79.
64. Spranger J, Benirschke K, Hall JG, Lenz W, Lowry RB, Opitz JM, et al. Errors of morphogenesis: concepts and terms. Recommendations of an international working group. *J Pediatr*. 1982 Jan;100(1):160-5.
65. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Am J Epidemiol*. 2002 Jan 1;155(1):26-31.
66. Kozer E, Nikfar S, Costei A, Boskovic R, Nulman I, Koren G. Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2002 Dec;187(6):1623-30.
67. Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. Vascular etiology of disruptive structural defects in monozygotic twins. *Pediatrics*. 1981 Feb;67(2):288-91.
68. Mittelbronn M, Beschorner R, Schittenhelm J, Capper D, Goeppert B, Meyermann R, et al. Multiple thromboembolic events in fetofetal transfusion syndrome in triplets contributing to the understanding of pathogenesis of hydranencephaly in combination with polymicrogyria. *Hum Pathol*. 2006 Nov;37(11):1503-7.
69. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, Elkayam U. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med*. 1994 May;96(5):451-6.
70. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med*. 2006 Jun 8;354(23):2443-51.
71. Kelley RI, Herman GE. Inborn errors of sterol biosynthesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2001;2:299-341.
72. Petersen EE, Mitchell AA, Carey JC, Werler MM, Louik C, Rasmussen SA. Maternal exposure to statins and risk for birth defects: a case-series approach. *Am J Med Genet A*. 2008 Oct 15;146A(20):2701-5.
73. Di Renzo F, Cappelletti G, Broccia ML, Giavini E, Menegola E. The inhibition of embryonic histone deacetylases as the possible mechanism accounting for axial skeletal malformations induced by sodium salicylate. *Toxicol Sci*. 2008 Aug;104(2):397-404.
74. Cook JC, Jacobson CF, Gao F, Tassinari MS, Hurtt ME, DeSesso JM. Analysis of the nonsteroidal anti-inflammatory drug literature for potential developmental toxicity in rats and rabbits. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2003 Feb;68(1):5-26.

75. Kallen B, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors and persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Aug;17(8):801-6.
76. Nebigil CG, Hickel P, Messaddeq N, Vonesch JL, Douchet MP, Monassier L, et al. Ablation of serotonin 5-HT(2B) receptors in mice leads to abnormal cardiac structure and function. *Circulation.* 2001 Jun 19;103(24):2973-9.
77. Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, Malm H, Paulus WD, Panchaud A, et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry.* 2008 Jun;165(6):749-52.
78. Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, Avgil M, Di Gianantonio E, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008 Nov;66(5):695-705.
79. Lin AE, Peller AJ, Westgate MN, Houde K, Franz A, Holmes LB. Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004 Aug;70(8):534-6.
80. Kamyar M, Varner M. Epilepsy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2013 Jun;56(2):330-41.
81. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG.* 2011 Mar;118 Suppl 1:1-203.
82. Adab N, Tudur SC, Vinten J, Williamson P, Winterbottom J. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004(3):CD004848.
83. Thomas SV, Sindhu K, Ajaykumar B, Sulekha Devi PB, Sujamol J. Maternal and obstetric outcome of women with epilepsy. *Seizure.* 2009 Apr;18(3):163-6.
84. Pittschieler S, Brezinka C, Jahn B, Trinkka E, Unterberger I, Dobesberger J, et al. Spontaneous abortion and the prophylactic effect of folic acid supplementation in epileptic women undergoing antiepileptic therapy. *J Neurol.* 2008 Dec;255(12):1926-31.
85. Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, Dam M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight. *BJOG.* 2000 Jul;107(7):896-902.
86. Battino D, Kaneko S, Andermann E, Avanzini G, Canevini MP, Canger R, et al. Intrauterine growth in the offspring of epileptic women: a prospective multicenter study. *Epilepsy Res.* 1999 Aug;36(1):53-60.
87. Wide K, Winbladh B, Tomson T, Kallen B. Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero: observations spanning 25 years. *Epilepsia.* 2000 Jul;41(7):854-61.
88. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia.* 2009 Sep;50(9):2130-9.
89. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojarvi I, Isojarvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology.* 2005 Jun 14;64(11):1874-8.
90. Wide K, Winbladh B, Kallen B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nationwide, population-based register study. *Acta Paediatr.* 2004 Feb;93(2):174-6.
91. Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA.* 2011 May 18;305(19):1996-2002.
92. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Arch Neurol.* 2011 Oct;68(10):1275-81.

93. Lindhout D, Meinardi H. Spina bifida and in-utero exposure to valproate. *Lancet*. 1984 Aug 18;2(8399):396.
94. Kallen AJ. Maternal carbamazepine and infant spina bifida. *Reprod Toxicol*. 1994 May-Jun;8(3):203-5.
95. Hunt S, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*. 2008 Jul 22;71(4):272-6.
96. Dolk H, Jentink J, Loane M, Morris J, de Jong-van den Berg LT. Does lamotrigine use in pregnancy increase orofacial cleft risk relative to other malformations? *Neurology*. 2008 Sep 2;71(10):714-22.
97. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010 Jun 10;362(23):2185-93.
98. Jentink J, Dolk H, Loane MA, Morris JK, Wellesley D, Garne E, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ*. 2010;341:c6581.
99. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Feb;77(2):193-8.
100. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011 Jul;10(7):609-17.
101. Meischenguiser R, D'Giano CH, Ferraro SM. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy Behav*. 2004 Apr;5(2):163-7.
102. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology*. 2005 Mar 22;64(6):961-5.
103. Nicolai J, Vles JS, Aldenkamp AP. Neurodevelopmental delay in children exposed to antiepileptic drugs in utero: a critical review directed at structural study-bias. *J Neurol Sci*. 2008 Aug 15;271(1-2):1-14.
104. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013 Mar;12(3):244-52.
105. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Foetal antiepileptic drug exposure and verbal versus non-verbal abilities at three years of age. *Brain*. 2011 Feb;134(Pt 2):396-404.
106. Bromley RL, Mawer G, Love J, Kelly J, Purdy L, McEwan L, et al. Early cognitive development in children born to women with epilepsy: a prospective report. *Epilepsia*. 2010 Oct;51(10):2058-65.
107. Thomas SV, Ajaykumar B, Sindhu K, Nair MK, George B, Sarma PS. Motor and mental development of infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav*. 2008 Jul;13(1):229-36.
108. Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 2011 Jul;96(7):643-7.
109. Vinten J, Bromley RL, Taylor J, Adab N, Kini U, Baker GA. The behavioral consequences of exposure to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsy Behav*. 2009 Jan;14(1):197-201.

110. Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013 Apr 24;309(16):1696-703.
111. Nadebaum C, Anderson V, Vajda F, Reutens D, Barton S, Wood A. The Australian brain and cognition and antiepileptic drugs study: IQ in school-aged children exposed to sodium valproate and polytherapy. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011 Jan;17(1):133-42.
112. Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, et al. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia*. 2000 Nov;41(11):1436-43.
113. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med*. 1999 Nov 11;341(20):1509-19.
114. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet*. 1984 Nov;19(3):473-81.
115. Kozma C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. *Am J Med Genet*. 2001 Jan 15;98(2):168-75.
116. Lindhout D. Pharmacogenetics and drug interactions: role in antiepileptic-drug-induced teratogenesis. *Neurology*. 1992 Apr;42(4 Suppl 5):43-7.
117. Vinten J, Adab N, Kini U, Gorry J, Gregg J, Baker GA. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology*. 2005 Mar 22;64(6):949-54.
118. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*. 1989 Jun 22;320(25):1661-6.
119. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology*. 2003 Sep 1;61(6 Suppl 2):S35-42.
120. Hanson JW, Smith DW. The fetal hydantoin syndrome. *J Pediatr*. 1975 Aug;87(2):285-90.
121. Jones CR, Lubet RA. Induction of a pleiotropic response by phenobarbital and related compounds. Response in various inbred strains of rats, response in various species and the induction of aldehyde dehydrogenase in Copenhagen rats. *Biochem Pharmacol*. 1992 Oct 20;44(8):1651-60.
122. Tica OS, Tica AA, Brailoiu CG, Cernea N, Tica VI. Sirenomelia after phenobarbital and carbamazepine therapy in pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013 Jun;97(6):425-8.
123. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Aug;191(2):398-407.
124. Schwarz EB, Postlethwaite DA, Hung YY, Armstrong MA. Documentation of contraception and pregnancy when prescribing potentially teratogenic medications for reproductive-age women. *Ann Intern Med*. 2007 Sep 18;147(6):370-6.
125. Elsinga J, de Jong-Potjer LC, van der Pal-de Bruin KM, le Cessie S, Assendelft WJ, Buitendijk SE. The effect of preconception counselling on lifestyle and other behaviour before and during pregnancy. *Womens Health Issues*. 2008 Nov-Dec;18(6 Suppl):S117-25.
126. Schwarz EB, Sobota M, Gonzales R, Gerbert B. Computerized counseling for folate knowledge and use: a randomized controlled trial. *Am J Prev Med*. 2008 Dec;35(6):568-71.
127. Griffiths F, Lowe P, Boardman F, Ayre C, Gadsby R. Becoming pregnant: exploring the perspectives of women living with diabetes. *Br J Gen Pract*. 2008 Mar;58(548):184-90.
128. Wilson RD, Johnson JA, Summers A, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, et al. Principles of human teratology: drug, chemical, and infectious exposure. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007 Nov;29(11):911-26.

129. Stoll C, Alembik Y, Roth MP, Dott B. Genetic and environmental factors in hypospadias. *J Med Genet.* 1990 Sep;27(9):559-63.
130. Bromley RL, Mawer G, Clayton-Smith J, Baker GA. Autism spectrum disorders following in utero exposure to antiepileptic drugs. *Neurology.* 2008 Dec 2;71(23):1923-4.



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 83045809/ 11289
Konu:

İstanbul/...../.....

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

10 Mayıs 2013

İLGİ: 18.04.2013 tarihli, 2794 sayılı yazınıza:

Bölümünüze bağlı Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi **Doç.Dr.Mehmet SEVEN**'in danışmanlığında **Uzm.Öğr.Dr.Erkan KOPARIR**'ın yürüttüğü "Teratojen Maruziyeti Sonucu Fetal Anomali Görülme Riskinin Belirlenmesi ve Sonuçları" başlıklı Uzmanlık Tezi (Retrospektif) hakkında ilgi yazımız ve ekleri 07 Mayıs 2013 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup, etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi,durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim.

Eki:
1 dosya

Prof.Dr.Fatih ALTINDAŞ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

Not: Yanıtlarımızda yazımızın gün ve sayısını belirtmesi rica olunur.
İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi 34303 Cerrahpaşa/İSTANBUL
Telefon 0 (212) 414 32 52 Dahili: 22300 Faks: 0(212) 632 00 40 e-posta:ctfetik@istanbul.edu.tr.



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU



Sayı : 83045809/4058
Konu:

İstanbul/...../.....

11 Şubat 2014

Dahili Tıp Bilimleri Bölümü
Başkanlığına

İlgi: 23.01.2014 tarih, 585 sayılı yazımıza

Bölümünüze bağlı Tıbbi Genetik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç.Dr.Mehmet SEVEN'in danışmanlığında Uzm.Öğr.Dr.Erkan KOPARIR'ın yürütücülüğünde "Teratojen Maruziyeti Sonucu Fetal Anomali Görülme Riskinin Belirlenmesi ve Sonuçları" başlıklı Uzmanlık Tezi (Retrospektif) hakkında "Çalışma içeriği ve çalışma türü (retrospektif) 'inde herhangi bir değişiklik yapılmadan danışman öğretim üyesinin tavsiyesi üzerine tez başlığının (Konjenital malformasyonlar ile Fetal Anti Epileptik İlaç Maruziyetinin İlişkisi) olarak değiştirilmesi hakkında ilgi yazınız ve ekleri 04 Şubat 2014 tarihinde toplanan Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunca müzakere edilmiş olup etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilgilerinizi,durumun adı geçen anabilim dalı başkanlığına bildirilmesini rica ederim.

Prof.Dr. Özgür KASAPÇOPUR
Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Eki
1 dosya