

# Bölüm 1

## İLAÇLARIN TERATOJENİK ETKİSİ

Arzu AĞRI<sup>1</sup>  
Bahar AKYÜZ<sup>2</sup>

### TANIMLAR

Gebelikte kullanılan ilaç ya da diğer ksenobiyotiklerin plasentadan geçerek fetüste çeşitli malformasyonlara neden olmasına teratojenenezis, bu duruma neden olan maddelere ise teratojenler denir (Kayaalp, 2012). Teratoloji ise teratojenlere maruziyet sonucu oluşan ve gebelik ürününde yapısal ve fonksiyonel anormalliklere neden olabilen prenatal gelişim bozukluklarını inceleyen bilim dalıdır (Palmieri & Canger, 2002).

Konjenital defekt deyimi doğumdan önce ve sonra görülebilen her tür yapısal, biyokimyasal ve fonksiyonel anomalileri ifade etmek için kullanılmaktadır (Vural, 2005). Bu defektler malformasyonlar, deformasyonlar ve distrupsiyonlar şeklinde sınıflandırılabilir. Malformasyonlar, embriyonik gelişim sırasında görülen problemler sonucu oluşan primer yapısal defektlerdir. Deformasyonlar ise diferansiyasyonu normal gelişen bir vücut kısmında yapısal bir değişiklik oluşmasıdır (Finnell & ark., 2002). Neonatal ölümlerin %70'inin, yaşamın ilk 15 ayındaki ölümlerin ise %22 sinin nedenini doğumsal hasarlar oluşturmaktadır (Hansen & Harris, 2013).

### NEDENLER

Doğumsal hasarların % 65-70'inin nedeni bilinmemektedir, % 20'si genetik nedenlere, % 3-5'i kromozomal anomalilere, % 2-3'ü rubella, sitomegalovirüs gibi viral ajanların neden olduğu maternal enfeksiyonlara, % 2-3'ü ise teratojenlere bağlı olarak gelişmektedir (Finnell, 1999). Teratojenlere bağlı hasar oranı ilk bakışta düşük gibi gözükmeyle beraber bu hasarların dünya çapında milyonlarca insanın yaşam kalitesini etkilediği ve ülkenin sağlık harcamalarına önemli bir yük oluşturduğu da bilinen bir gerçektir. Bu nedenle bu tür maddelerin ve özelliklerinin iyi bilinmesi pek çok doğumsal defektin önlenmesini sağlayabilecektir.

<sup>1</sup> Dr. Öğr. Üyesi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, arzu.erdal@omu.edu.tr

<sup>2</sup> Dr. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, bahar.akyuz@omu.edu.tr

**v- N metil D aspartat reseptörleri (NMDA);** Gelişmekte olan beyinde nöronal migrasyon ve sinaps oluşumunda NMDA reseptörlerinin önemli rol oynadığı gösterilmiştir (Komuro & Rakic, 1993). Bu nedenle bu reseptörlerin blokajının nöronal gelişimi bozduğu düşünülmektedir.

**vi- 5 Hidroksitriptamin (5-HT, Serotonin) reseptörleri;** Serotonin anneden fetüse geçen bir monoamin nörotransmitterdir. Gelişim esnasında pek çok süreçte rol almaktadır. Bu nedenle 5-HT reseptörlerinin agonist ya da antagonistleri doğumsal defektlere yol açabilmektedir (Wilffert & ark., 2011).

**vii- Gamaaminobutirik asit (GABA) reseptörleri;** GABA beyindeki major inhibitör nörotransmitterdir ve embriyonik gelişim esnasında morfojenetik bir role sahip olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle etkilerini GABA üzerinden gösteren ilaçların gebelikte kullanımının embriyonun nöral gelişimini etkileyebileceği varsayılmaktadır ancak bu konuda henüz kesin sonuçlar elde edilmiş değildir.

**viii- Karbonik anhidraz;** Karbondioksiti bikarbonata çeviren enzimdir ve bu reaksiyon vücutta pH dengesinin sağlanması gibi pek çok biyolojik süreçte önemlidir. Epilepsi tedavisinde de kullanılan karbonik anhidraz inhibitörlerinin doğumsal hasarlara özellikle de ekstremitelerde deforme olmalarına yol açtığı geçmişte bildirilmiştir (Layton & Hallesy, 1965). Embriyoda intraselüler pH'ın azalmasının bu etkiden sorumlu olduğu düşünülmektedir (Van Gelder & ark., 2010).

## KAYNAKLAR

- Avagliano, L., Garo, C., & Marconi, A.M. (2012). Placental Amino Acids Transport in Intra-uterine Growth Restriction. *Journal of Pregnancy*, 972562. Doi: 10.1155/2012/972562
- Bailey, J., Knight, A., & Balcombe, J. (2005). The future of teratology research is in vitro. *Biogenic Amines*, 19(2), 97-145.
- Berkan, D. (1991). İlaçların Transplental Geçişinde Biyolojik Mekanizmalar, Etkili Faktörler ve Teratojenik Olgular. *Türkiye Klinikleri J Med Sci*, 11(1),4-9.
- Cassina, M., Salviati, L., Di Gianantonio, E., & Clementi, M. (2012). Genetic susceptibility to teratogens: State of the art. *Reproductive Toxicology*, 34(2), 186-191.
- Collins, T.F.X. (2006). History and Evolution of Reproductive and Developmental Toxicology Guidelines. *Current Pharmaceutical Design*, 12(12), 1449-1465.
- Finnell, R.H. (1999). Teratology: General considerations and principles. *J Allergy Clin Immunol*, 103(2), 337-342.
- Finnell, R.H., Gelineau-vanWaes, J., Eudy, J.D., & Rosenquist, T.H. (2002). Molecular Basis of Environmentally Induced Birth defects. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol*, 42, 181-208.
- Friedman, J.M. (2012). ABCDXXX: The Obscurity of Postmarketing Surveillance for Teratogenic Effects. *Birth Defects Research A Clin Mol Teratol*, 94(8):670-676. Doi: 10.1002/bdra.23043.7
- Giavini, E., & Menegola, E. (2012). Biomarkers of teratogenesis: Suggestions from animal studies. *Reproductive Toxicology*, 34(2), 180-185.

- Gregg, N.M. (1991). Congenital cataract following german measles in the mother.1941. *Aust N Z J Ophthalmol*, 19(4):267-76.
- Hale, F. (1933). Pigs born without eye balls. *The Journal of Heredity*, 24(3), 105-106.
- Hansen, J.M., & Harris, C. (2013). Redox control of teratogenesis. *Reproductive Toxicology*, 35, 165-179. Doi: 10.1016/j.reprotox.2012.09.004
- Iqbal, M., Audette, M.C., Petropoulos, S., Gibb, W., & Matthews, S.G. (2012). Placental drug transporters and their role in fetal protection. *Placenta*, 33(3), 137-142. Doi: 10.1016/j.placenta.2012.01.008.
- İskit A.B. (2007). Gebe hastada ilaç seçimi. *Sted*, 16(1), 15-17.
- Kayaalp S.O. (2012). *Akılçıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. (Onüçüncü baskı). Ankara: Pelikan Yayıncılık
- Komuro, H. & Rakic, P. (1993). Modulation of Neuronal Migration by NMDA Receptors. *Science*. Vol. 260 (5104), 95-97.
- Lancaster, P.A.L. (2011). Causes of birth defects: Lessons from history. *Congenital Anomalies*, 51(1), 2-5.
- Layton, W.M. & Hallesy, D.W. (1965). Deformity of Forelimb in Rats: Association with High Doses of Acetazolamide. *Science, New Series*. 149(3681), 306-330.
- Long, R.F. & Marks, J. (1969). The Transfer of Drugs Across the Placenta. *Proc. R. Soc. Med*, 62(4), 318-321.
- Mansour, S., Baple, E., & Hall, C.M. (2018). A clinical review and introduction of the diagnostic algorithm for thalidomide embryopathy (DATE). *Journal of Hand Surgery*, 0(0), 1–13.
- Miral, M. & Beji, KN. (2017). Gebelikte İlaç Kullanımı ve Danışmanlık. *HSP*, 4(2), 142-148.
- Myllynen, P., Pienimäki, P. & Vahakangas, K. (2005). Human placental perfusion method in the assessment of transplacental passage of antiepileptic drugs. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 207(2 Suppl), 489-494.
- Myren, M., Mose, T., Mathiesen, L. & Knudsen, L.E. (2007). The human placenta - An alternative for studying foetal exposure. *Toxicology in Vitro*, 21(7), 1332-1340.
- Nulman, I., Laslo, D., & Koren, G. (1999). Treatment of Epilepsy in Pregnancy. *Drug-sApr*, 57 (4): 535-544.
- Palmieri, C. & Canger, R. (2002). Teratogenic Potential of the Newer Antiepileptic Drugs. *CNS Drugs*, 16 (11): 755-764.
- Ramoz, L.L., & Patel-Shori, N.M. (2014). Recent Changes in Pregnancy and Lactation Labeling: Retirement of Risk Categories. *Pharmacotherapy*, 34(4):389–395. Doi: 10.1002/phar.1385
- Sölder, E., Rohr, I., Kremser, C., Hutzler, P., & Debbage, P.L. (2009). Imaging of placental transport mechanisms: A review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 144 (Suppl 1), 114-20. Doi: 10.1016/j.ejogrb.2009.02.035.
- Syme, M.R., Paxton, J.W., & Keelan, J.A. (2004). Drug Transfer and Metabolism by the Human Placenta. *Clin Pharmacokinet*, 43(8):487-514.
- Thomas, S.H.L. & Yates L.M. (2012). Prescribing without evidence-pregnancy. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 74(4), 691-697.
- Van der Aa, E.M., Peereboom-Stegeman, J.H.J.C., Noordhoek, J., Gribnau, F.W.J., & Russel, F.G.M. (1998). Mechanisms of drug transfer across the human placenta. *Pharm World Sci*, 20(4), 139-148.
- Van Gelder, M.M.H.J., Van Rooij, I.A.L.M., Miller, R.K., Zielhuis, G.A., De Jong-van

- den Berg, L.T.W., & Roeleveld, N. (2010). Teratogenic mechanisms of medical drugs. *Human Reproduction Update*, 16(4), 378-394.
- Vural, N. (2005). *Toksikoloji*. Ankara: Ankara Üniversitesi Basımevi
- Wilffert, B., Altena, J., Tjink, L., Van Gelder, M.H.J., & De Jong-van den Berg, L.T.V. (2011). Pharmacogenetics of drug-induced birth defects: what is known so far?. *Pharmacogenomics*, 12(4), 547-558.
- Young, A.M., Allen, C.E., & Audus, K.L. (2003). Efflux transporters of the human placenta. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 55(1), 125-132.