



<https://kahoot.it>

Teratojenite

 Doç. Dr. M. Murat Seval

 Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı



1

AMAÇ

Bu oturum ile katılımcıların teratojenite tanımı ve teratojenite kriterlerini ve belli başlı bir takım ilaçların teratojenik etkilerini kavrayabilmeleri amaçlanmıştır.

ÖĞRENİM HEDEFLERİ

Bu oturumun sonunda katılımcılar;

- Teratojenite tanımlayabilecek,
- Teratojenite kriterlerinin neler olabileceğini açıklayabilecek,
- Klinik pratikte sık kullanılan belirli ilaçların teratojenik etkilerini tanımlayabileceklerdir.

2

τέρατος = Tératos = Canavar

- **Teratoloji:** Doğumsal anomaliler ve etyolojileri ile ilgili
- **Teratojen:** Embriyonik veya fetal gelişim sırasında kalıcı işlev ya da şekil değişikliklerine yol açan herhangi bir ajan

• İlaçlar	• Maternal metabolit
• Kimyasallar	• FKU
• Fiziksel	• DM
• Çevresel faktörler	• Genetik anomali
• Isı	• Enfeksiyon
• Radyasyon	•

3

Teratojenite - Sıklık

- Doğumda konjenital anomali: %3
- Doğumsal anomali nedenleri:
 - Genetik:
 - Tek gen bozuklukları %15-20
 - Kromozom anomalileri %5
 - Sebepi bilinmeyen (poligenik ve multifaktöryel nedenler dahil) %65-75
 - Çevresel etkenlere maruziyet %10
 - Maternal tıbbi hastalıklar (Pregestasyonel diyabet, FKU, SLE, androjen salgılayan tümörler)
 - Madde kullanımı
 - Enfeksiyon
 - İlaçlar
 - Kimyasal/radyasyon/hipertermi/mekanik

4

Teratojenite - Sıklık

- ilaçlar da dahil doğumsal anomaliye neden olan kimyasallar tüm doğumsal anomalilerin %1'den azını oluşturur. FDA 2005
- Gebelikte ilaç kullanımı çok sık...
 - %40'ı multivitamin dışı herhangi bir ilaç
 - Bir gebelikte 2-3 ilaç
 - %70 ilk trimesterde
 Andrade 2004
Mitchell 2011

5

Gebelikte ilaçlar ve toksik maddeler

- Gebelikte ilaç dozu ve dağılımını etkileyen fizyolojik faktörler
 - Kan hacmi,
 - Plazma proteinleri,
 - Mide boşalma zamanında değişiklikler
- Çoğu ilacın güvenirliliği net değil !!!?
- *Teratogen Information System (TERIS) advisory board: FDA tarafından onaylanan ilaçların %95'inin gebelik riski 'belirlenmemiş'*

Adam 2011

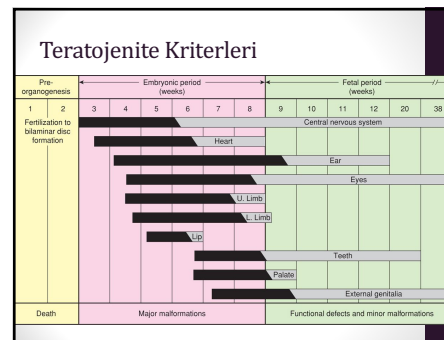
6

Teratojenite Kriterleri

- 1. Etken plasentadan yeterli miktarda geçmeli**
 - Maternal metabolizma
 - Proteine bağlanma ve depolanma, molekül büyüklüğü, elektrik yükü ve lipid çözünürlüğü gibi ilaç özellikleri etkili
 - Plasental metabolizma (sitokrom p450 enzim sistemi)
- 2. Maruziyet kritik gelişim periyodunda olmalı**

İmplantasyon dönemi	Embriyonik dönem	Fetal dönem
<ul style="list-style-type: none"> • Fertilizasyon sonrası 2 hafta • "Ya hep ya da hiç" 	<ul style="list-style-type: none"> • Embriyopati • 2-8 haft • "Organogenez dönemi" • MAJOR MALFORMASYON • SAT'a göre 31-71.günler klasik teratojenik periyod 	<ul style="list-style-type: none"> • Fetopati • > 8 hafta • Matürasyon ve işlevsel gelişim dönemi • <u>Minor malformasyon / Fonksiyonel defektler</u> • Gelişimi devam eden belli organlarda etkilenme mümkün (SSS)

7



8

Teratojenite Kriterleri

- 3. Makul – akla yatkın bir biyolojik ilişki olmalı**
- 4. Defekt tam olarak karakterize edilmeli (en az üç vaka)**
 - Genetik/dismorfolojist
 - Bir çok genetik ve çevresel faktör ile benzer anomaliler...
- 5. Epidemiyolojik bulgular olmalı.**
 - Rölatif risk ≥ 3 ise hipotez, değil ise dikkat !!
 - Bazıları çalışmalar RR ≥ 6 savunur
- 6. Hayvan deneyleri göstermeli (şart değil)**
 - *Talidomid* → hayvanda teratojenite göstermedi!

9

FDA Sınıflaması (Gıda ve İlaç Dairesi)	
A Kategorisi	Gebe kadınlarda yapılan çalışmalarda fetüs üzerine olumsuz bir etki saptanmamıştır.
B Kategorisi	Hayvanlarda yapılan çalışmalarda hayvan fetüsleri üzerinde olumsuz bir etki saptanmamıştır, ancak insanlarda yapılan çalışmalar mevcut değildir. Hayvanlarda yapılan çalışmalarda olumsuz etkiler saptanmış, ancak insanlarda yapılan çalışmalarda bu olumsuzluklar doğrulanmamıştır.
C Kategorisi	Hayvan ve/veya insanlarda yapılan çalışmalar yeterlidir. Hayvan deneylerinde olumsuz etkiler saptanmış, ancak insanlara ait veri yoktur.
D Kategorisi	İnsan fetüsü üzerine olumsuz etki olabilir. Bu gruptaki ilaçlar kar/zarar oranı kar lehine olduğunda kullanılabilir ilaçlardır.
X Kategorisi	İnsan fetüsü üzerine olumsuz etki bulunmuştur. Bu gruptaki ilaçlar gebelikte kullanıldığında kar/zarar oranı her zaman zarar lehine olan ilaçlardır. Hiç bir şekilde gebelikte kullanılmamalıdır.

10

FDA Sınıflaması (Gıda ve İlaç Dairesi)	
A Kategorisi	%1 Levotiroksin, gebelikte kullanılan vitaminler, potasyum desteği
B Kategorisi	Penisilin türevleri, sefalosporinler, makrolidler
C Kategorisi	İlaçların 2/3'ü Albuterol, zidovudin, CaKB, NSAID
D Kategorisi	Steroid, azathioprin, karbamazepin, litium, NSAID
X Kategorisi	Estrojen, testosteron, danazol, MPA, MGA, Siproteron asetat Ergolamin, mizoprostol, mifepriston, metotreksat Rubella, Ribavirin, Warfarin, statin, kinin Leflunomid, klomifen, raloksifen Bosertan, ambisartan (endotelin blokörler) DES Retinoidler, retinol, talidomid

11

FDA Sınıflaması (Gıda ve İlaç Dairesi)	
<ul style="list-style-type: none"> Risk-yarar konusunda basitleştirilmiş bilgi sağlar Sınırlamaları var... <ul style="list-style-type: none"> Karar aşamasında yetersiz...! Kategori D ve X'teki ve bazı kategori C ilaçlar benzer risklere sahip olabilir ancak farklı kategoridedir çünkü kar-zarar değerlendirmeleri farklıdır Aynı kategorideki ilaçların bile riskleri farklı olabilir İlaçların hayvan ve insan gelişimi üzerine etkileri farklı olabilir ama kategoriler sıklıkla hayvan çalışmalarına dayanır Sorumluluğu klinisyene bırakıyor... <ul style="list-style-type: none"> ilaç dozu Uygulama yolu ve maruziyetin zamanlaması Altta yatan tıbbi durumlar göz önüne alınarak bu bilgiyi değerlendirmek zorunda... 	

12

Alkol

FETAL ALKOL SENDROMU TİPİK YÜZ GÖRÜNÜMÜ

- Potent bir teratojen!!
- Fetal alkol sendromu**
 - 0.3-6/1000
 - Dismorfik facial özellikler (ince üst dudak, küçük palpebral fissür, düz filtrum)
 - Prenatal/postnatal büyüme geriliği
 - SSS değişiklikleri; baş büyüklüğü, kognitif disfonksiyon, zeka geriliği
 - Atmış ölü doğum riski
 - Minimum Doz..?

13

Alkol

- Alkol ile ilişkili doğum defektleri
 - Kardiak: ASD, VSD, aberan büyük damar
 - İskelet sist: Radio-ulnar sinostozis, skolyoz
 - Göz: Strabismus, ptozis, optik sinir hipoplazisi
 - Böbrek: Aplazi, hipoplazi, atrofi
 - Kulak: Duyma kaybı (ileti tipi/sensorinöral)
 - Minor: Klinodaktili, hipoplastik tırnak, pektus karinatum /ekskavatum, hokey sopası şeklinde palmar çizgiler, kırma kusurları

14

Antikonvülzanlar

- Folat metabolizması üzerine olan etkileri !!
- Hiçbiri güvenli değil
- Major malformasyon oranı ~%5
 - Tek ajanlı tedavi ile %3 (valproik asit hariç)
- Orofasial kleftler, kardiyak anomaliler, NTD
- En büyük risk valproik asit ile
 - İlk trimesterde kullanım ile %9 anomali riski
 - %4 NTD riski
 - IQ düşüklüğü

15

Fetal Hidantoin Sendromu

- Hidantoin grubu **antikonvülzanlar** (fenitoin-difenil hidantoin, etotoin, mefenitoin) gebelikte kullanımı sonucu gelişir
- Kraniyo-fasiyal anomaliler:
 - Yarı dudak/damak
 - Hipertelorizm
 - Geniş burun yapısı
- Distal falanks ve tırnakların hipoplazisi
- Büyüme geriliği
- Mental gerilik

16

ACE inhibitörleri/reseptör blokörleri

- Fetotoksik-ACE inhibitör fetopatisi
- Normal renal gelişim → fetal renin-angiotensin sistemi
- Fetal hipotansiyon-renal hipoperfüzyon – iskemik ve anüri
- Fetal büyüme geriliği, oligohidramnios
- Gebelikte kullanılmıyından kaçınılmalı...

17

Antihipertansifler

- alfa-metil DOPA** gebelerin kronik hipertansiyonunda kullanılan ajandır. Hidralazin de geniş kullanım alanına sahip bir ilaçtır. Her ikisinin de **teratojenite potansiyeli gösterilememiştir**.
- Propranolol** beta-blokör ajanlardan birisidir. Fetal teratojenik etkisine ait bulgu rapor edilmemiştir, ancak intrauterin gelişme geriliğine eğilim yarattığı bildirilmiştir.
- Atenolol** ile sürdürülen kronik hipertansiyon tedavisinin daha az yan etki ile seyrettiği ifade edilmiştir.

18

Antifungaller

- Flukonazol
- Kategori D
- Oral kleftler, anormal yüz, kardiyak-iskelet-eklem anomalileri
- İlk trimesterde yüksek dozlarla (400-800 mg/gün)
- Tek doz 150mg kullanımı teratojenik değil gibi görünmektedir... (FDA 2011)

19

Antienflamatuvar ajanlar

- NSAID: aspirin, ibuprofen, indometazin
- Gebeliğin geç döneminde NSAID – duktus konstriksiyonu-pulmoner hipertansiyon
- Öz. >30 hftda, >72 saat kullanımı ile
- Düşük doz aspirin (≤ 100 mg) -duktus arteriozus konstriksiyonu yapmıyor
- Fetal idrar azlığı-oligohidramnios

20

Seks Hormonları

- Androjenler: Testosteron türevleri, anabolik steroidler, Danazol:
 - Dişi fetusta virilizasyon, ambigus genitalya
 - Klitoromegali, labial füzyon, ürogenital sinüs malformasyonları
- Dietilstilbesterol : sentetik östrojen
 - Kız bebeklerde vajen ve uterus anomalileri

21

Antibiyotikler:

- Penisilin, ampisilin ve amoksisilin: gebelikte güvenli
- Piperasilin, mezlosilin, beta-laktamaz inhibitörü içeren penisilinler (klavulanik asid ve sulbaktam) ile ilgili bilgi az
Ancak risk yaratma olanakları çok düşüktür
- Tüm penisilin türevleri plasentayı geçer
 - Gebede sifiliz enfeksiyonunun tedavisi
 - Fetusun konjenital sifiliz profilaksisi

22

Sulfanamidler

- 1.trimester
 - Anensefali ve sol ventrikül çıkış obstr (3 kat \uparrow)
 - Koanal atrezi (8 kat \uparrow)
 - Diyafragma herisi (2 kat \uparrow)
- ACOG 2013: alternatif yoksa kullanılabilir
- G6PDH eksikliğinde kullanım dozuna bağlı olarak hemoliz
- 3. trimesterin sonuna doğru:
 - Fetal hemoliz \uparrow (eritrositlerin glutatyon düzeyi yeterli olmadığından)
 - Neonatal hiperbilirubinemi: Sulfanamidler albumine bağlanmada bilirubin ile yarışmakta ve serumdaki serbest bilirubin düzeyi \uparrow

23

Tetrasiklinler

- Gelişmekte olan diş ve kemik dokularındaki kalsiyuma çelasyon yolu ile bağlanmakta
- >25 gebelik hftlarında: geçici dişlerde kahverengiyeye boyanma ve iskeletin büyümesinde gecikme

24

Aminoglikozidler

- Fetal ototoksiste ve nefrotoksiste
- Aminoglikozidlerin 1.ci trimesterde kullanımı sonucunda ototoksiste dışında bilinen bir teratojenik etkilerine rastlanmamıştır.

25

Antiastmatik ilaçlar

- Teofilin ve aminofilin gebelikte güvenli
- Epinefrin (adrenalin)'in insanlarda teratojen olması ihtimali çok zayıftır. Daha ziyade akut astım nöbetlerinin tedavisine yönelik olarak kullanılmalıdır.
- Terbutalin gebelerin astım tedavisinde tercih edilen bir ajandır. Teratojenite etkisi rapor edilmemiştir.

26

Antiastmatik ilaçlar

- İzoproterenol, metaproterenol ve albutenol : Beta-antagonist bronkodilatatör
- İnhalasyon yolu ile kullanıldıklarında, sistemik emilim oranları minimaldir.
- Oral veya IV yoldan kullanımda ise uterin kan akımını azaltabilirler. Bu nedenle söz konusu yollardan uygulamada dikkatli olunmalıdır.
- Teratojenik etkileri bulunmamaktadır.

27

Kortikosteroid

- Majör teratojenik riski olmadığı düşünülmekte
- **Prednizon ve prednizolon:**
 - 11 beta hidroksisteroid dehidrogenaz ile plasental inaktivasyon
 - İnhalasyon yolu ile uygulanan steroidlerin sistemik absorpsiyonu minimaldir!
- **Betametazon ve deksametazon**
 - Minimal ölçüde transplasental inaktivasyon
 - Fetal pulmoner matürasyonu hızlandırmak amacı ile kullanılmaktadırlar.

28

Antineoplastik ilaçlar

- Meme kanseri, melanom ve Hodgkin lenfoma sık
- Folat antagonistleri: Aminopterin ve metotreksat bilinen teratojen etkenler
- İlk trimesterde: "metotreksat-fetal aminopterin sendromu"
 - Kısa vücut yapısı
 - Kraniyosinostozis
 - Hidrosefali
 - Hipertelorizm
 - Mikrognati
 - Yarı damak
 - Kafa kemiklerinin geç osifikasyonu

29

Antineoplastik ilaçlar

- Siklofosamid: alkile edici ajan
- Hücre ölümü-sağ kalan hücrelerde kalıtlılabilen DNA anomallikleri
- Gebelik kayıpları
- İskelet anomallileri, ekstremitte defektleri, yarı damak, göz anomallileri
- Büyüme ve gelişme gerilikleri

30

Antineoplastik ilaçlar

- **Tamoksifen:** SERM
- Hayvanlarda fetotoksik-karsinojenik
- DES benzeri malformasyonlar
- Tedavi alırken / bıraktıktan sonra 2 ay içinde gebe kalan kadınlar olası riskleri konusunda bilgilendirilmeli-karsinojenik etki 20 yıl takip edilmelidir
- **Trastuzumab:**HER2 'ye karşı rek monoklonal antikor
- Oligo/anhidramnios, fetal renal yetmezlik
- Fetal pulmoner hipoplazi, iskelet anomallileri, neonatal ölüm

31

Lokal Anestezikler

- Gebelikte dış problemlerinin tedavisinde sıklıkla bölgesel uyuşturucu ilaçlar kullanmak gerekir.
- Bunlar arasında lidokain, tetrakain ve prokain içeriklerinin güvenli olduğu, bupivacainin ise şüpheli ancak muhtemele güvenli olduğu düşünülmektedir.

32

Vitamin - A (Retinol):

- Normal günlük alınan A - vitamininin teratojenik olduğuna ilişkin bir bulgu yoktur.
- Multivitamin preparatlarındaki A-vitami dozu (5000 İÜ/gün) için de aynı bilgi geçerlidir.
- Günlük alım miktarı 10.000 İÜ'yi aştığı takdirde malformasyon riski artmaktadır.

33

Retinoik asit: (A vitamin türevi)

- Potent teratojenik
- Isotretinoin, acitretin, bexarotene
- Nöral krest hücre migrasyonunun inhibisyonu
- Retinoik asit embriyopatisi, kraniyal-nöral gelişim defektleri
 - Ventrikülomegali
 - Kraniyum veya yüz kemiklerinde gelişme bozuklukları
 - Mikrotia/anotia
 - Mikrognati
 - Yarı damak
 - Kalp defektleri
 - Timik aplazi/hipoplazi
- Topikal kullanım ile sistemik emilim düşük, teratojenik potansiyel !!?

34

İsotretinoin (Retinoik asit)

- Akne tedavisi
- Kategori X
- Gebelikte kullanımı sonucunda gebelik kayıpları, %25'de ağır yapısal anomalliler, %25'de de izole mental retardasyon gelişmektedir.
- Sistemik kullanım kesildikten 5 gün sonra, serumda isotretinoine rastlanmamaktadır. Bu nedenle, tedavi kesildikten sonra oluşacak gebelikler risk altında olmayacaktır.

35

Acitretin-Etretinat (Retinoik asit)

- Psöriazis tedavisinde kullanılan bir retinoik asit türevidir.
- Etreinat yarı ömrü uzun (120 gün)
- Acitretin yarı ömrü kısa ama etretinata metabolize oluyor
- Teratojenik etkisi isotretinoin ile benzerdir.
- Dokularda birikme özelliğinden dolayı, tedavi kesildikten **en az 3 yıl sonra** gebeliğe izin verilmektedir.

36

Lityum

- Kardiyovasküler anomali
 - Ebstein anomalisi
- Antenatal takiplere **ekokardiografi** eklenmeli
- Neonatal lityum toksisitesi:
 - Fetal diabetes insipidus, hipotiroidi, kardiyomegali, bradikardi sitanos, hipotonive polihidramnios.
- Gebeliğinde lityum tedavisi alan hastaların ilacı kesilince, affektif bozukluğun nüks etme riski %70 dolayındadır.
- Uygun prenatal tanı yöntemlerinin eşliğinde tedavinin sürdürülmesine izin verilebilir.

37

Antidepresan

- **Amitriptilin** gibi trisiklik antidepresanların teratojenik potansiyeli çok düşük veya yoktur.
- Kullanımı hızla yayılan **fluoksetine** bağlı artmış fetal malformasyonlar bildirilmemiştir.
- **Monoamin oksidaz inhibitörlerine** ilişkin kesin bilgi bulunmamaktadır (tranilspromin, izokarboksazid, fenelzin bu gruba ait örneklerdir).

38

Antidepresan

- **SSRI**: genel olarak majör teratojen kabul edilmemekle birlikte istisna:
 - **Paroksetin**
 - 1. trimester: kardiyak malformasyon, omfalosel, kraniyosinostoz, anensefali
 - >20 hft: persistan pulmoner hipertansiyon
- Neonatal davranış bozukluğu
 - İrritabilite, ajitasyon, hiper-hipotoni, kusma, hipoglisemi...
 - Geçici
- Geç gebelikte kullanım ile daha ciddi adaptasyon anomalileri (%0.3)

39

Antikoagülanlar

- Gebelikte antikoagülasyon gerekli olduğunda, heparin ve düşük molekül ağırlıklı varyasyonları tercih edilmelidir.
- Büyük ve negatif elektrik yüklü molekül yapıları sayesinde plasentayı geçmemektedirler.
- Uzun süreli ve yüksek dozda
 - Maternal osteoporoz ve trombositopeni
 - Ca desteği

40

Warfarin

- Warfarin embriyopatisi
- %1-10
 - Nazal hipoplazi, kemiklerde benekenme, bilateral optik atrofi, mental gerilik.
- 1. trimesterden sonra: fetal yapılar hemoraji, skar, anormal büyüme ve deformasyon
 - Korpus kollozum agenezisi, serebellar vermiyan agenezi, mikrofalmi, optik atrofi
 - Körlük, sağırılık, gelişme gerilikleri

41

Tiroid ve Antitiroid İlaçlar

- **Metimazol ve propiltiourasil**
 - Plasentayı kolaylıkla geçer
 - Fetal guatr
 - Metimazol daha fazla maternal yan etkilere sahip olduğundan ve fetal skalp anomalilerine yol açabildiğinden, gebelerde **tercih edilen antitiroid ajan propiltiourasil'dir.**

42

Tiroid ve Antitiroid İlaçlar

- Fetal tiroid gebeliğin 12.ci haftasından itibaren fonksiyonel kapasite kazanmaktadır.
- Bu dönemden önce uygulanan I131 veya I125'in fetal tiroide etkisi olmamaktadır.

43