

## İLAÇ TOKSİSİTESİ

**Dünya Sağlık Örgütü (WHO)**, tanımı:

**İLAÇ**; fizyolojik sistemleri veya patolojik durumları insanın yararı için değiştirmek veya incelemek amacı ile kullanılan ve kullanılması öngörülen herhangi bir madde veya üründür.

İlaçlardan beklenen en önemli özellik, **seçicilik** ve **özgünlük** tür.

İdeal bir ilaç, sadece hedef hücre ve dokularla ilgili belirli biyolojik olaylara etkili olmalı, diğer biyolojik olayları veya vücudun diğer yapılarını etkilememelidir. Bunun sağlanması "**Güvenli İlaç Kullanımı**" olarak tanımlanır.

Ancak, bu ideal duruma uyan ilaç sayısı yok denecek kadar azdır. Birçok ilaç, sadece istenilen etkiyi yapmaz, onun yanında az veya çok sayıda ve değişik şiddette diğer etkiler meydana getirebilir **Toksik etki (toksisite)**

İlaçlar normal tedavi dozlarının üzerinde kullanıldıklarında, istenmeyen etkiler oluşabilir, zehirlenmelere sebep olabilirler.

Bazen ise, kişilerin ilaca karşı gösterdikleri duyarlılık farklılıkları nedeniyle ilaçlar tedavi dozlarında bile toksik etki oluşturabilmektedirler.

**Yan Etkiler:** İlacın istenmeyen etkileri için kullanılan alışılmış deyim yan etkidir. Normal tedavi dozlarında kullanıldığı zaman tedavi sürecinde ortaya çıkabilecek istenmeyen etkiler olarak tanımlanır.

### ÖNGÖRÜLÜR AMA İSTENMEZ

#### **Advers İlaç Etkileri (AİE, İngilizcesi ADR):**

İlacın artmış/azalmış beklenmeyen farmakolojik etkisi veya toksisitesi olarak tanımlandığı gibi insanlarda **profilaksi, diağnoz ve tedavi dozlarında** ilaca karşı gelişen sağlığa zararlı ve istenmeyen cevaplar olarak tanımlanabilir.

### ÖNGÖRÜLMEZ VE DE İSTENMEZ

**WHO' nun AİE tanımı** İnsanlarda profilaksi, diağnoz ve tedavi dozlarında ilaçların oluşturduğu zararlı, beklenmeyen ve istenmeyen bir etki olarak tanımlanır. Bu tanıma, tedavi hataları, istemli veya kaza zehirlenmeleri veya ilaç suistimali gibi durumlar dahil değildir.

#### **Ciddi Advers İlaç Etkisi veya Ciddi Advers Olay** Ölüme neden olan

- Yaşamı tehdit eden
- Hastaneye yatırmayı gerektiren ya da hasta hastanede ise kalış süresini uzatan

- Kalıcı ya da belirgin bir sakatlık yapan
- Konjenital anomaliye neden olan herhangi bir ters olay olarak tanımlanır.

Bir ilacın kullanılabilirliğinde en önemli faktör, **tedavi indeksi**dir. Tedavi indeksi, ilacın güvenilirlik veya zararsızlık derecesini belirlemek bakımından en önemli kantitatif göstergedir.

## I-DOZLA İLİŞKİLİ REAKSIYONLAR

### a- AŞIRI TERAPÖTİK ETKİLER

Normal terapötik etkinin abartılmış şeklidir.

Bu durumda, toksik etki doza ya da hastanın duyarlılığına bağlı olarak şiddetlenmiştir.

**ÖRNEK 1:** Sedatif ve trankilizan ilaçlar :

- ufak (düşük) dozlarda **sakinleşme** ve **sedasyon**;
- orta dozlarda **uyuşukluk** ve **uyku hali**;
- yüksek dozlarda **solunum depresyonu** sonucu **koma**.

**ÖRNEK 2:** Oral antikoagülanlar:

- düşük dozlarda protrombin zamanının uzatılması yeterli olmayabilir.
- yüksek dozlarda **kanama** riski

**ÖRNEK 3:** İnsülin ve oral hipoglisemik ajanlar:

- yüksek dozda aşırı **hipoglisemi** gelişebilir

### b- YAN ETKİLER

Birçok ilacın etkisi, özgül değildir. Vücutta farklı reseptörlere veya farklı sistemlere etkiyerek değiştirilmesi ya da düzeltilmesi öngörülen fizyolojik fonksiyonun yanında diğer fizyolojik fonksiyonları da değiştirebilirler. Böylece istenen terapötik etki ile birlikte çeşitli “**yan etkiler**” oluşur.

#### Farmakolojik yan etkiler

İlacın normal farmakolojik etkisinden kaynaklanırlar. Bu etki, ana terapötik etkinin genişlemiş hali de olabilir.

**ÖRNEK:** Peptik ülser tedavisinde kullanılan propanelin ile ağız kuruluğu ve görme bulanıklığı

İlacın amaçlanan etkisinin dışında, farklı bir farmakolojik etkisinden ileri gelebilir.

**ÖRNEK:** Digoksin ile bulantı

**ÖRNEK:** Klorpromazin veya trisiklik antidepresanlar ile ağız kuruluğu ve görme bulanıklığı

Terapötik etki ve yan etkiler, ilaçların aynı reseptör sistemleri ile etkileşmeleri sonucu oluşabilir ancak bu ilaçların farklı dokulardaki aynı tip reseptörler ile etkileşimleri sonucu farklı etkiler gözlenebilir.

**ÖRNEK:** Atropin, muskarinik reseptörleri bloke eder.

- Mide-bağırsak kanalında düz kas çeperlerini gevşeterek; kabızlık oluştururken mesanede ise idrar retansiyonu oluşturur.

Görüldüğü gibi, atropin, farklı dokularda aynı reseptör türünü etkileyerek etkisini farklı şekilde oluşturur.

Bazı durumlarda, bir ilacın terapötik ve toksik etkileri arasında, hiçbir ilişki bulunmayabilir. Bunlar, ilacın farklı reseptörleri veya farklı mekanizmaları etkilemesine bağlıdır.

Diğer taraftan, bir yan etki, bazı hallerde terapötik etki olarak kullanılabilir.

**ÖRNEK:** İsoiprenalin, **bronkodilatatör** olarak kullanıldığında, taşikardi ve kardiyak stimülasyon ve aritmi gibi istenmeyen etkilere neden olur iken bu etki, kalp blokunun tedavisinde kalp hızını artırmak üzere, terapötik etki olarak da kullanılır.

Bir ilacın oluşturduğu fonksiyonel etkilerden hangisinin yan etki olduğu, kullanılış yerine bağlıdır.

**ÖRNEK:** Antikolinergik bir ilacın yaptığı ağız kuruluğu, diş hekimliğinde veya premedikasyon için anesteziyolojide kullanımında yan etki sayılmaz iken peptik ülser tedavisinde kullanımında ise yan etki olarak kabul edilir.

### **Toksik yan etkiler**

İlaçların çoğu, yüksek dozlarda kullanıldığında toksik etki gösterir. Terapötik indeksi yüksek olan ilaçlar, normal dozlarda nadiren toksisiteye neden olur iken dar terapötik indekse sahip olan ilaçların kullanımında ise, toksisite riski artar.

**ÖRNEK:** Streptomisin, gentamisin gibi aminoglikozid grubu antibiyotikler, terapötik dozları az miktarda aşılığında bile, iç kulakta hasara ve sağırılığa sebep olabilirler.

**ÖRNEK:** Kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik ilaçlar, bölünen tüm hücrelerde hasara ve kemik iliği depresyonuna neden olurlar.

İlaçların **toksik yan etkileri** 3 sınıfta incelenmektedir:

### **a- Fonksiyonel Toksik Etkiler**

İlaç, hastanın bozulmuş fizyolojik fonksiyonunu düzeltmek için kullanıldığında, gerek doz aşımı ya da bireysel duyarlılığın artması sonucu bu fonksiyonu aşırı derecede etkilemesi veya diğer fizyolojik fonksiyonları da bozması sonucu ortaya çıkar.

Bu etkiler, **reversibl**dir; ilaç bırakıldığı zaman, ortadan kalkar.

**ÖRNEK:** Atropin ve benzeri ilaçlar, ağız kuruluğu yapar; midriaz, konstipasyon ve taşikardi oluşturur. Kullanılmadıklarında bu yan etkiler görülmez.

**ÖRNEK:** Antihistaminiklerle tedavi sırasında meydana gelen sedasyon, yan etkidir. Özellikle, dikkat isteyen işlerde çalışanlar bu ilacı alırken dikkatli olmalıdırlar.

**ÖRNEK:** Kinidin grubu ilaçlar, kardiyak aritmiye neden olabilirler; kalp atımında düzensizlikler görülür.

## **b- Biyokimyasal Toksik Etkiler**

Bazı ilaçların organizmada meydana getirdiği yan toksik etkiler, patolojik bulgulardan çok, biyokimyasal göstergelerde değişiklikler şeklindedir. **Çoğunlukla hafif bir yapısal toksik etkinin habercisidir.**

**ÖRNEK:** Bazı ilaçlar, elektrolit düzeyinde ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ) değişmeler meydana getirebilir. Hiperglisemi, hiperürisemi oluşturabilirler.

**ÖRNEK:** Aminoglikozid antibiyotikler, böbrek korteksinde toplanarak, proksimal tubulus hücrelerinin lizozomlarını bozar ve idrarda lizozomal enzimlerin miktarını artırır.

Bu etkiler, **reversibldir**; ilaç kullanımı durdurulduğu zaman, ortadan kalkar.

## **c- Yapısal Toksik Etkiler**

İlaçların doku ve hücre düzeyinde yaptığı morfolojik bozukluklarla kendini gösteren toksik etkilerdir.

Yapısal toksik etki, genellikle makroskopik olarak veya ışık mikroskopisi ile görülmeyip sadece elektron mikroskobu ile gözlenebilir.

Bu etkiler **irreversibldir**.

Yapısal toksik etkiler, 3 grupta toplanır:

### **I. Kimyasal etkenin kendine bağlı irreversibl bozukluklar:**

Alkilleiyici antineoplastik ilaçlar, savaş gazı olarak kullanılan vezikan kükürtlü hardal gazları ve proteinlerin sülfidril gruplarını bloke eden ağır metal bileşikler, bu tür etki oluştururlar.

Bundan başka, ilaçlar, kemik iliğinde, kan hücrelerinde (hemoliz), kollajen dokuda, tiroid bezinde ve bunun gibi birçok doku ve organda da yapısal değişikliğe neden olabilirler. Damar büzülmesi ve kapiler endotelini zedeleyerek organlarda gangrene kadar giden dolaşım bozukluğu yapabilirler.

**ÖRNEKLER:** Kloroform anestezisi karaciğer yağlanması  
Aminopirin anemi  
Fenotiazinler katarakt

### **II. Metabolitler:**

Yapısal toksik etkilerin oluşmasında, ilacın kendisi etken olabileceği gibi, metabolizması sırasında oluşan reaktif metabolitler de etken olabilirler.

Reaktif metabolitler, hücrelerde çeşitli makromoleküllerle kovalan bağ oluşturarak bu makromoleküllerde kalıcı değişikliğe sebep olurlar. Bu da hücrede fonksiyonel, biyokimyasal ve yapısal değişikliklere yol açar.

Yapısal toksik etkilerin sıklıkla olduğu iki organ, **karaciğer** ve **böbrekler**dir.

Karaciğer hücresinde çoğu reaktif metabolitler, indirgenmiş glutation (GSH) ile konjuge edilmek suretiyle zararsız hale getirilebilirler (**Glutasyon konjugasyonu**). Bu olayı, GSH-transferaz enzimi katalize eder.

Hepatotoksik ilaçlarla olan akut zehirlenmelerde, aşırı miktarda oluşan reaktif metabolitler, karaciğer hücrelerinin indirgenmiş glutatyon havuzunu tüketerek hücre ve dokuları savunmasız duruma getirirler. Tedavi için **sistein** ve **glutation oluşumunu artıran ilaçların** verilmesi, hücrenin reaktif metabolite dayanıklılığını artırır.

### **III. Kimyasal etkenin hücrede serbest radikalleri oluşturan kimyasal reaksiyona katılmasına bağlı dolaylı yapısal bozukluklar:**

Bu tür ksenobiyotiklerin kendi veya metabolitleri, doğrudan toksik etki oluşturmaz iken; bunların hücrede katıldıkları veya aktive ettikleri reaksiyonlar sırasında ortaya çıkan serbest radikalleri (ROS), toksisiteden sorumludur.

Serbest radikaller, moleküler oksijen ( $O_2$ ) den türerler:

- ⊗ Süperoksit anyonu ( $O_2^{\cdot-}$ )
- ⊗ Hidroksil radikali ( $OH^{\cdot}$ ) → *En fazla reaktif, dolayısıyla en toksik olanıdır.*
- ⊗ Hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ )
- ⊗ Singlet oksijen

Reaktif oksijen türleri (ROS), normal fizyolojik olaylar sırasında, mitokondrilerdeki elektron transfer dizilerinden hücre içine sızmak suretiyle ve ayrıca membranda araşidonik asit molekülleri metabolizmasının yan ürünü olarak meydana gelirler. Patolojik durumlarda ise aşırı derecede oluşarak hücrede “**oksidatif stres**” yaratırlar. Bu da vücuttaki oksidan-antioksidan dengesini oksidan lehine olumsuz yönde bozar

Bu radikaller, başta hücre membranı lipidleri olmak üzere, hücrede çeşitli makromoleküllere atak yapıp irreversibl bozukluklara neden olurlar.

Hücrelerde serbest oksijen radikallerini inaktive eden ve hücreyi onlara karşı savunan çeşitli **enzimler** bulunur:

- ✓ süperoksit dismutaz
- ✓ katalaz
- ✓ glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktazdır.

Ayrıca,

- İndirgenmiş glutatyon
- E vitamini
- Askorbik asit
- $\alpha$ -lipoik asit
- K vitamini gibi antioksidan faktörler de bu tür radikalleri yakalayıp inaktive edebilirler.

### **c- İKİNCİL ETKİLER**

Bunlar, ilaç uygulamasının dolaylı sonuçlarıdır.

**ÖRNEK:** Geniş spektrumlu antibiyotikler, normal bakteriyel florayı baskılayarak dirençli mikroorganizmaların üremesine ve sonuçta süperenfeksiyona neden olurlar.

**ÖRNEK:** Kortikosteroidler ve immunosupresanlar, vücudun savunma mekanizmalarını bozarak çeşitli enfeksiyonlara zemin hazırlarlar.

## II-DOZLA İLİŞKİLİ OLMAYAN ADVERS REAKSİYONLAR

Ksenobiyotiklerin bilinen terapötik ve toksik etkilerinin yanında öngörülmeyen ve biyolojik sistemin duyarlılığına bağlı olarak ortaya çıkan etkileri de olabilir. İmmun sistemin rol oynadığı bu etkilere **beklenmeyen, anormal toksik etkiler** denir.

### a- Hipersensitivite (Aşırı duyarlık) Reaksiyonları

Bireyden kaynaklanan nedenlerle (patolojik durum, genetik farklılıklar v.s.), kişinin ilacın terapötik dozlarında bile normal kişilerden daha fazla duyarlı olmasıyla ortaya çıkan, istenmeyen reaksiyonlardır.

**ÖRNEK:** Bronşiyal astımlılar, histamin, histamin salıvericiler, kolinerjik ilaçlar gibi bronkokonstrüktör ilaçlara karşı daha fazla duyarlı olup bu ilaçları kullandıklarında astım krizi ile karşılaşır.

**ÖRNEK:** Glokomlularda, atropin ve atropin benzeri ilaçlar, glokom krizine neden olabilirler. Bu ilaçlar, normal kişilerde böyle bir reaksiyon meydana getirmez.

### b- Alerji

Alerji, kimyasal maddenin veya ilacın farmakolojik ve toksik etkisinden farklı bir etki olup, **immunolojik bir olaydır**.

**Bir maddeye karşı alerji oluşması için temel koşul, ilacın antijen özelliği kazanmasıdır.**

**Alerjiyi diğer reaksiyonlardan ayıran önemli farklar vardır:**

✘ **Alerjik reaksiyon, kişinin ksenobiyotikle ilk temasında ortaya çıkmaz:** Antikor veya duyarlı lenfositlerin oluşması için belli bir sürenin geçmesi gerekir. Alerjik reaksiyon, duyarlı kişilerde ortaya çıkar. Ancak, o kişinin daha önceden bu ksenobiyotiğe maruz kalması ve duyarlı hale gelmesi gerekir. İkinci kez maruz kalındığında ise alerjik reaksiyonlar oluşur.

✘ **Alerjik reaksiyonlar, doza bağlı değildir.** Ksenobiyotiğin çok düşük bir dozu, duyarlı kimselerde, reaksiyona sebep olurken, çok yüksek dozları duyarlı olmayanlarda herhangi bir reaksiyona neden olmaz. Diğer taraftan, aynı ksenobiyotiğin farmakolojik etki göstermeyen dozu bile duyarlı bireylerde alerjik reaksiyona neden olabilir.

Yapılan araştırmalar sonucunda, haptenin tam antijen oluşturması için, proteinlerle kovalan bağ oluşturan bazı grupları içermesi gerektiği gösterilmiştir:

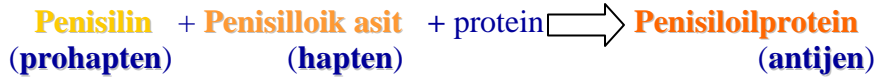
- Diazonyum(- N<sup>+</sup>)
- Tiyol (-SH)
- Sülfonik asit (-SO<sub>3</sub>H)
- Aldehit (-CHO)

- Kinon grupları
- Aktif halojen grupları

Bazı kimyasal maddeler/ilaçlar, proteinlerle kompleks oluşturamazlar. Buna karşılık, metabolitleri reaktif tir.

### ÖRNEK: Penisilin

Penisilin, protein ile birleşecek kadar reaktif değildir; fakat, penisilinin metaboliti penisilloik asit, reaktif bir madde olup gerçek hapteni temsil eder. Bu nedenle, penisilin **prohapten** dir.



### Çapraz Alerji:

Aynı kimyasal aktif grubu içeren maddelerden birine karşı alerjik reaksiyon gözleniyorsa, diğerine de alerjik reaksiyon gözlenir. Buna **çapraz alerji** denir.

**ÖRNEK:** Sülfonamide alerjik reaksiyon gösteren bir birey benzer yapıdaki sülfonilüre, asetazolamid, furosemid gibi kimyasallara da alerjik reaksiyon gösterir.

### Alerji klinik olarak 4 tipte görülür:

#### a) ANAFLAKTİK REAKSİYONLAR:

Bu reaksiyonlar, en çabuk başlayan ve gelişen reaksiyonlardır. Genel veya lokal etki gösterebilir. Klinik belirtiler, ürtiker oluşması, solunum yolunda astım veya besin alerjisinde, gastrointestinal kanalda görülür. (penisilin alerjisi)

#### b) SİTOTOKSİK REAKSİYONLAR:

İlaç veya metaboliti, kan hücrelerinin veya damar endotelinin belirli bir komponentine kombine olarak, onu antijen haline getirir. Bu antijene karşı olan antikorlar, kan dolaşımında ve vücut sıvılarında bulunur. Bu antikorların bir kısmı, hücre yüzeyindeki antijen moleküllerine bağlanırlar. Sonuçta, hücreler, sitolize uğrarlar ve yok olurlar. Hemoliz (alyuvar erimesi), lökosit ve trombositlerde lizis ve benzeri sitolitik olaylar meydana gelir.

#### c) ARTHUS REAKSİYONU:

Toksik immun kompleks çökmesine bağlı reaksiyonlar görülür. İlaç vücuda verildiğinde oluşan antijen-antikor kompleksi, çökme özelliği gösterir. İlaça bağlı serum hastalığı oluşur. Antijen girişi ve dolayısıyla immun kompleks oluşumu kısıtlı ve aralıklı ise, çökme ve ona bağlı lezyon, yerel olarak meydana gelir. Bu reaksiyona ARTHUS REAKSİYONU denir. Lokal ödem ve nekroz oluşur.

#### d) GECİKMİŞ TİP REAKSİYONLAR:

**İlaça karşı duyarlılık kazanmış lenfositler** aracılığıyla oluşan reaksiyonlardır. Bu hücreler, dokuda yerleşmişlerdir. Antijen vücuda girdiğinde, duyarlı lenfositler, aktive edilir ve salgıladıkları lenfokinlerle, dokuda makrofajların ve monositlerin toplanmasına neden olurlar. Böylece, lokal iltihap belirtileri ortaya çıkar. Bu tür reaksiyonlar, esas olarak ilaçlar lokal uygulandıklarında uygulama yerinde meydana gelirler. Sistemik ilaç uygulandığında nadir oluşur.

### c- Fotosensitivite

Birçok ksenobiyotik, ışığa maruz kalındığında deri reaksiyonlarına yol açar.

**FOTOALERJİ:** Güneşli yerlerde ve mevsimlerde ilacın güneş ışınlarının (özellikle u.v.) katkısı ile yaptığı alerjik döküntülerdir. Fotoalerjide, cilt altına yerleşen ilaçtan güneş ışığının etkisi altında, haptent rolü oynayan bir metabolit oluşur. Haptent rolü oynayan kimyasal madde veya metaboliti, cilt proteini ile birlikte, antijen oluşturur. Antijen-antikor kompleksi meydana gelir. Işığa maruz kalındığında, antijen-antikor reaksiyonu katalizlenerek, ciltte “deri hasarı” oluşturur. İlacın dozuna bağlı değildir.

**ÖRNEKLER:** Tiyazid, aminobenzoik asit, griseofulvin, prometazin, klorpropamid

### **FOTOTOKSİK REAKSİYONLAR:**

Birçok kimyasal madde, ışık enerjisini absorbe ederek daha yüksek enerji seviyesine çıkan bileşikler oluşturur. Absorbe ettiği enerjiyi geri verirken açığa çıkan radyasyon enerjisi, fotokimyasal yolla hücre hasarına neden olur. Lezyonun şiddeti ilacın dozuna ve maruz kalınan ışık miktarına bağlıdır. İlaç ve ışığın yeterli miktarına maruz kalan herkeste oluşur.

## III- UZUN SÜREDE ORTAYA ÇIKAN ETKİLER

İlaç kullanımından hemen sonra görülmeyen, zamanla ortaya çıkan ya da ilacın kesilmesinden sonra görülebilen etkilerdir. Bazılarının mekanizması, kesin olarak bilinmez ve sınıflandırılmaları güçtür.

Genel bir yaklaşımla, iki grup altında toplanabilirler:

- a- Birikici-Yüksek Doza Bağlı Etkiler
- b- Gecikmiş Etkiler

### **a- BİRİKİCİ-YÜKSEK DOZA BAĞLI ETKİLER**

Bazı advers ilaç reaksiyonları, sadece uzun süreli tedavi ile ortaya çıkar. Bu etkiler, genellikle doza bağımlıdır. Bazıları, ilacın dokularda birikmesi ile ilişkilidir; ilaç kesildikten sonra da ortaya çıkabilir veya ilerleyebilir.

**ÖRNEK:** Antimalaryal ilaç olan **klorokin**, 1965'ten bu yana romatoid artrit tedavisinde kullanılmaktadır. Yüksek dozda uzun süre uygulanır ve vücuttan atılımı çok yavaştır. Genellikle, retinal pigment hücrelerinde ve kornea epitelinde birikir. Korneada birikmesi, görmeyi bulanıklaştırır; fakat, tedavi kesildiğinde, bu etki kalkar. Retinopati ise ilerleme eğilimi gösterir ve kalıcı görme kaybına yol açabilir.

**ÖRNEK:** Fenotiazinler retinal pigment hücrelerinde birikerek retinopatiye yol açar. Bu etki, tedavi bitirildikten sonra da ilerleme eğilimi gösterir.

**ÖRNEK:** Fenasetin, aspirin veya aminopirin içeren analjezik karışımlarının suistimali, kronik interstisyel nefrit ve giderek kronik böbrek yetmezliğine sebep olur. Bu etki, yalnız uzun süreli yüksek dozda alımla değil, alınan toplam analjezik miktarı ile de ilişkilidir. Mekanizma kesin olarak bilinmemekle beraber, muhtemelen fenasetinin nefropatik etkisine bağlıdır.



**ÖRNEK:** Kortikosteroidlerle uzun süre tedavide osteoporoz, kas zafiyeti, ciltte atrofi ve peptik ülser gelişir.

**ÖRNEK:** Uzun süre kullanılan oral kontraseptifler, kısırlığa neden olur.

#### **b- GECİKMİŞ ETKİLER**

İlacın kullanımından aylar, hatta yıllar sonra ortaya çıkan etkilerdir. Nadir görülürler.

**ÖRNEK:** <sup>131</sup>I (radyoaktif iyot) ile tirotoksikozis tedavisini takiben görülen hipotiroidizm

Gecikmiş etkilerin en ağır şekli, ilaçların indüklediği neoplazi vakalarıdır. Çoğunlukla, dozla ilişkilidir.

**ÖRNEK:** Analjeziklerin sebep olduğu nefropatilerle ilişkili böbrek pelvisi kanserleri. Sitotoksik ilaçların çoğu, uzun süreli kullanım sonucu lösemi oluşturur

**ÖRNEK:** Miyeloma tedavisinde kullanılan melfalan ile akut lösemi gelişir

Bazı tümörlerin gelişmesi, hormonlarla ilişkilidir.

**ÖRNEK:** Hamileliğin erken döneminde, yüksek dozda stilbestrol alanların kız çocuklarında ilerleyen yaşlarda vajinal adenosarkomlar görülmektedir (**Transplasental karsinojenezis**).

**ÖRNEK:** Oral kontraseptiflerin uzun süreli kullanımı ile meme ve serviks kanserleri oluşumu.

**ÖRNEK:** Alkilleiyici antineoplastik ilaçlar, riskli olmalarına rağmen, kanserli hastalarda kullanılırlar; çünkü, hastanın ömrü, zaten kısıtlıdır. Fakat bu ilaçlardan bazılarının neoplastik olmayan durumlarda (romatoid artrit, nefrit, psöriazis v.b.) immunosupresif etkileri için kullanıldıklarında lenfomalara neden olmaktadır

#### **IV-TERATOJENİK ETKİLER**

Bazı ilaçlar, gebe kadınlar tarafından alındıklarında plasenta aracılığıyla fetusta deformasyonlara sebep olabilirler; sonuçta, biçimsizleşmiş, eksik veya gereğinden fazla sayıda oluşmuş, normal yerleri değişmiş organları olan, yani malformasyonlu çocuklar meydana gelebilir.

İnsan embriyosu, özellikle **organojenezis döneminde** teratojenik etkiye çok duyarlıdır.

İnsanda teratojen etkili olduğu kesin olarak bilinen ilaçlar:

× **Folik asit antagonisti antineoplastik ilaçlar**

× **Androjenik hormonlar**

× 1960'ların başında özellikle Almanya ve İngiltere'de binlerce malformasyonlu çocuğun doğumuna yol açan **Talidomit**'tir. Gebelik kusmalarında kullanılan sedatif-hipnotik bir ilaç olan Talidomit olayı, "**Talidomit Faciası**" adıyla tıp literatürüne geçmiş ve yeni ilaçların insanda teratojenik potansiyelleri bakımından, büyük bir titizlikle incelenmesi gereğini vurgulamıştır.

Büyük olasılıkla insanda teratojenik olduğu ileri sürülen ilaçlar:

× **Difenhidantoin gibi antikonvülzanlar**

× **Deksamfetamin**

- × **Etionamid.**
- × **Alkol**
- × **Sigara**

Teratojenik etkilerine göre ksenobiyotikler A, B, C, D ve X gruplarına ayrılmaktadırlar. Yeni ilaçların insandaki teratojenik potansiyelleri, piyasaya çıktıktan sonra da, mutlaka izlenmelidir. Antibiyotikler, analjezikler, antiemetikler gibi gebeler tarafından sıklıkla kullanılan yeni ilaçlar için bu konu özellikle önem taşır.

Gebe ya da gebe kalması muhtemel olan bayanlar, mümkün olduğunca ilaç kullanımından kaçınarak teratojenite riskini en aza indirmelidir. İlaç kullanacaksa da doktor kontrolünde fayda-zarar ilişkisi değerlendirilerek ilaç kullanılmalıdır.