

ILAÇLARIN ve KİMYASAL MADDELERİN TERATOJEN ETKİLERİ II

Doç. Dr. Tülin SÖYLEMEZOĞLU

Deneyisel olarak birçok kimyasal maddenin teratojen etkili olduğunun gösterilmesine karşın, insanda teratojen olduğu kesinlikle kanıtlanan maddelerin sayısı çok fazla değildir. İlaçların teratojen etkilerine ilgi ise talidomid olayıyla başlamıştır. Talidomid 1950' lerde Batı Almanya ve İngiltere'de piyasaya çıkarılmış trankilizan ve hipnotik bir ilaçtır. Almanya'da normalde doğumlarda onbinde üç oranında görülen kol bacak noksanlığının birdenbire ilgi çekecek boyutlara ulaşması sonucu, yapılan araştırmalar etkenin talidomid olduğunu ortaya koymuştur (11). Bu olay, daha sonra yeni ilaçların teratojen etkisinin daha fazla araştırılması gereksinimine yol açmıştır.

Bundan önceki yazımızda teratojen etki genel olarak anlatılmıştır (22) burada insanda teratojen etkisi bilinen ilaç ve kimyasal maddelerden alfabetik sıralamaya göre söz edilecektir.

ALKOL : Gebelik sırasında annenin sık alkol alması sonucu ortaya çıkan teratojen etki "fötal alkol sendromu" olarak tanımlanmaktadır. Bu tür etki karakteristik bir yüz görünümü ile birlikte fiziksel ve mental bozukluklar şeklinde belirir (3). Alkolün fötüs üzerine etkisi; yüksek konsantrasyonda asetaldehit birikmesine bağlanmakta (29), annenin hamileliği sırasında disülfiram tedavisi görmüş olmasıyla yeni doğanda anormalilerin artması da bu görüşü doğrulamaktadır (2) Diğer taraftan fötal alkol sendromuna, alkolün neden olduğu hipoksinin yol açtığına ilişkin bir görüşte bulunmaktadır (1). Diğer bir görüş ise plasentada protein sentezinin inhibe edildiği şeklindedir (27). Sonuç olarak; günde 80 gram dolayındaki alkolün gebelik süresince alınmasının fötal alkol sendromuna neden olduğunu (18) ancak fötusta bozukluğa neden olabilecek en düşük alkol miktarının ve güvenle kullanabilecek alkol oranının bilinmediğini söyleyebiliriz (3).

ANESTETİKLER : Kadın anesteziyologlar ve ameliyathanelerde çalışan hemşireler arasında konjenital malformasyonlu doğum ve kendiliğinden düşük oranı yaygındır (15,19). Santral sinir sistemi ve kas - iskelet sistemine ait anoma-

liler anestetiklerin neden olduğu bildirilen başlıca bozukluklardır. Risk nedeni olarak nitroz oksit ve halotan inhalasyonu başta gelmekte ise de diğer anestetiklerle de tehlike söz konusudur. Bu nedenle kadın anesteziistlerin hamileliklerinde çalışmayı bırakmaları ve hamileliğin erken döneminde kadınlara anestezi uygulanmasından kaçınılması öngörülmektedir (2).

ANTİBİYOTİKLER : Aminoglikozidlerden streptomisin ve dihidrostreptomisin konjenital sağırılık yaptığı eskiden beri bilinmektedir, bu nedenle hamileliğin özellikle ilk yarısında kullanılmamalıdır (5). Tüm tetrasiklinler güçlü teratojenler olarak kabul edilirler. Tetrasiklinler kemiklerde ve dişlerde yüksek konsantrasyonda toplanarak bozukluklara neden olurlar. Hamilelik boyunca kullanılmamaları doğru olacaktır (5). Rifamisinler insanda teratojen olduğu düşünülen antibiyotiklerdir (23). Folik asit antagonisti olan trimetoprimin teratojen etkili olabileceği ve bu nedenle hamilelikte kullanıldığında folik asit desteklemesi yapılması öngörülmektedir (13). Kloramfenikol plasentayı kolaylıkla geçer, hamileliğin ikinci yarısında siyanöz ve hipotermiye neden olabileceği için tehlikelidir, ilk yarısında fötüsa etkidiğine ilişkin bilgi yoksa da bölünen hücrelerde protein sentezini engellediği için kullanılmaması yeğlenmelidir (24,25). Sülfonamidler proteinlere büyük oranda bağlanan ilaçlar olduklarından özellikle gebeliğin son aylarında kullanıldıklarında yenidoğanda sarılık ve kernikterusa yol açabilirler (24,26).

ANTİKOAGÜLANLAR : Kumarin türevleri hamilelikte kullanıldıklarında kanama ve fetal ölüme neden olmaktadır (12). Özellikle fetal varfarin sendromu; optik atrofi, mikrosefali, mental gerilik şeklinde tanımlanmaktadır (6). Gebelikte antikoagülan tedavi gerektiğinde yeğlenebilecek ilaç heparindir, büyük moleküllü olduğu için plasentadan geçememekte bu nedenle de teratojen ya da fötotoksik etki söz konusu olmamaktadır. Ancak uzun süre kullanıldığında annede osteoporozise neden olabilir (5).

ANTİKONVULSANLAR : Epilepsi ve antiepileptik tedavi gebelikte sorunlar yaratır. İlaç alan epileptik annelerden doğan bebeklerin konjenital malformasyonla doğma olasılığı normalden üç kez fazladır (2). Gebeliğin ilk üç ayında difenilhidantoin ve trimetadion alan annelerin bebeklerinde yüzde anomalliler, yarı damak ve dudak, kardiyak bozukluklar, sinir sistemi bozuklukları minor iskelet bozuklukları ve mental gerilik görülmüştür (10,16). Valproik asit nöral tüp defektleri ve yarı damak gibi bozukluklara neden olmaktadır (8). Normal sınıflandırmada teratojen etkili olmadığı kabul edilen fenobarbital, antikonvulsan olarak kullanıldığında teratojen etkili sayılmaktadır. (5). Antiepileptikler içinde bu amaçla kullanılan benzodiazepinler teratojen potansiyeli olmadığı kabul edilen ilaçlardır. Ancak epilepsi krizinin de teratojen etkide rol oynadığı düşünüldüğünde ilaç tedavisini kesmek yerine folik asit metabolizmasını düzenlemek üzere folik asit verilmesi önerilmektedir (2).

ANTİPROTOZOALAR : Kinin yüksek dozda kullanıldığında oksitosik etki ile düşüklere neden olmaktadır, ayrıca fötotoksik olarak da kabul edilmektedir (5). Klorokin ve hidroklorokin için de sağırılık, zeka geriliği gibi bozukluklardan söz edilmektedir; ancak malaryanın fötus üzerine zararları ilaç toksisitesinden daha fazla olduğu da düşünüldüğünden (8) kesin yargıya varmak güçtür. Protozoa ve amiplere etkili olan metranidazol karsinojen ve mutajen olarak düşünüldüğünden hamileliğin ilk üç ayında kullanılmamaktadır (7).

ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR : Embriyonik dokular aneoplastik dokulara benzer özellik gösterdiklerinden antineoplastik ilaçlara da duyarlıdırlar. Aminopterin bu gruptan teratojen etkisi gösterilen ilk ilaçtır (28). Malformasyonlu düşüklere neden olması yanında büyümede gecikme, anormal kranyel kemikleşme gibi etkilerinin görüldüğü doğumlar da bildirilmektedir (4). Metotraksat, azauridin, siklofosfamid, klorambusil ve busulfan gibi antimetabolitler ve alkile edici ilaçların da teratojen oldukları bilinmektedir (21,17).

HORMONLAR ve ENDOKRİN ETKİLİ İLAÇLAR : Gebelik sırasında kontrasepsiyon, düşük tedavisi, sterilite, gebelik testi gibi nedenlerle en çok kullanılanlar seks hormonlarıdır. Bu nedenle bu grup hormonların olumsuz etkileri en fazla dikkati çekmiştir. Hamileliği sırasında sentetik östrojenik ilaç olan dietilstilbestrol alan annelerin kızlarında vajina adeno kanseri, erkek çocuklarında ise dişileşme belirtileri ve ürogenital sisteme ait gelişme bozuklukları görülmektedir (14,9).

Adrojenik steroidler ve bazı projestinler dişi fötusun virilizasyonuna ve/çeyitli konjenital bozukluklara, neden olurlar (2).

Kortizonun teratojen etkileri konusunda tartışmalı yayınlar bulunmasına karşın, genelde kortikosteroidlerle teratojen etki riskinin düşük olduğu ancak hamileliğin başlangıcında yüksek dozlardan kaçınılması gerektiği düşünülmektedir (21).

PENİSİLAMİN : Wilson hastalığında kullanıldığında teratojen etkili olduğu düşünülmemekle beraber, romatoid artrit gibi hastalıklarda kullanıldığında fötusta doku bozuklukları ve diğer malformasyonlara neden olmaktadır (2,5).

PSİKOTROP İLAÇLAR : Bir gurup ilaçlar içinde teratojen etkisi üzerinde durulanlardan başta gelen lityumdur, hamilelik sırasında kullanıldığında annede yüksek serum lityum düzeylerinden kaçınılması öngörülmektedir (2).

Bir grup ilaç ise davranış bozukluklarına neden oldukları için davranışsal teratojenler olarak adlandırılmaktadır, propoksifen bunlardan biridir (30).

VİTAMİNLER : Vitamin A fazla dozlarda alındığında insanda teratojen etkili olarak bilinmektedir (21).

KAYNAKLAR

- 1- Abel, E.L. : Prenatal effects of alcohol on growth : a brief overview. Fed. Proceed. 44, 2318-2322 (1985).
- 2- Asthon, C.H. : Disorders of the Foutus and infant. Textbook of Adverse drug reactions. Ed. Davies, D.M. Oxford (1981).
- 3- Barrison, I.G. , Waterson, E.J. , Murray Lyon, I.M. : Adverse effects of alcohol in pregnancy. Brit. J. Addict. 80, 11-22 (1985).
- 4- Beckman, D.A. , Brent, R.L. : Mechanisms of teratogenesis. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 24, 483-500 (1984).
- 5- Berglund, F. : Drug use during pregnancy and breast-feeding. Acta obstet. Gynecol Scand. 126 supp. 1-55 (1984).
- 6- Bofinger, M.K., Warkany, J. : Warfarin and foetal abnormality. Lancet. 1, 911 (1976).
- 7- Botero, D. : Chemotherapy of human intestinal parasitic diseases. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 18, 1-15 (1978).
- 8- Bruce-Chwatt, L.J. : Malaria and pregnancy. Br. Med.J. 286, 1457-1458 (1983)
- 9- Cosgrove, M.D. , Benton, B. , Henderson, B.F. : Male Genitouringry abnormalites and maternal diethylstilboestrol. Urol. 177,220 -225 (1977)
- 10- Feldman, G.L. Weaver D.D. , Lovrien, E.W. : The foestal trimethadione syndrome. Am. J. Dis. Child. 131, 1389 (1977).
- 11- Goldstein, A. , Aronow, L. , Kalman, S.M. : Principles of Drug. Action The Basis of pharmacology. Z. Ed: Wiley Biomedical - Health Publication Newyork (1974)
- 12- Hall, J.G. , Pauli, H.M. , Wilson K.M. : Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. Am. J. Med. 68, 122 - 140 (1980).
- 13- Hawkins, D.F. : Effect of drugs taken in pregnancy on the foetus. Maternal and Child Health. August, 24 - 26 (1976).
- 14- Herbst, A.L. , Ulferder, H. , Postanzer; D.G. : Adeno carcinoma aef the vagina. New Eng. J. Med. 284, 878 - 884 (1971).
- 15- Knill - Jones, R.P. , Moir, R.D. , Rodrigues, L.V. , Spence; A.A. : Anaesthetic practine and pregnancy. A controlled study of women anaesthetists in the U.K. Lancet 1, 1326 (1972).
- 16- Loughnan, P.M., Gold, H. , Vance, J.C. : Phenytoin teratogenicity in Man. Lancet. 1, 70 (1973).
- 17- Mirkes, P.E. : Cyclophosphamide teratogenesis. Teratogenesis, Carcinogenesis, carcinogenesis and Mutagenesis 5, 75 - 88 (1985).
- 18- Murray - Lyon, I.M. : Alcohol and foetal damage. Alcohol, Alcoholism 20, 185 - 188 (1985).

- 19- Pharoah, P.O. , Alberman, E. , Doyle, P. , Chamberlain G. : Outcome of Pregnancy among women in anaesthetic practice. *Lancet* 1, 34 (1977)
- 20- Rose, F.W. : Teratogenesis in epilepsi. Birth defects with maternal valproic acid exposures. *Advances in Epileptology. XV th Epilepsy int. Sym.* Raven Press New York (1984).
- 21- Schardein, 'L. : Drugs as teratogens. CRC Press. Cleveland Ohio (1976).
- 22- Söylemezoğlu, T. : İlaçların ve Kimyasal maddelerin teratojen etkileri I. *Diyarbakır Ecz. Od. Bül.* 1, 31 - 33 (1986).
- 23- Steen, J.S. , Stainton - Ellis, D.M. : Rifampicin in Pregnancy. *Lancet* II, 604 (1977).
- 24- Stirrat, G.M. , Beard, R.W. : Drugs to be avoided or given with caution in the second and third trimesters of pregnancy. *Prescrib. J.*13,135-139 (1973)
- 25- Sutherland, J.M. : Fetal cardiovascular collapse of infants rciving large amounts. of chloramfenicol. *Am. Med. Assoc. ' . Dis. Child.* 87,761-767 (1959).
- 26- Swiet, M.De : Effect of pragnancy on therapeutic management of coincidental diseases. *Prescrib. J.* 19, 59 - 63 (1979).
- 27- Tal, E. , Fonegy, A. , Bernard, A. , Endroczi, E. ; Hachberg;2A.A. : Alcoholic women: Inhibition of protein syntein synthesis in the placento. *Alcohol, Alcoholism* 20, 409 - 410 (1985).
- 28- Thiersch, J.B. : Therapeutic abortions with folic acid antagonist 4 - aminoptero glutamic acid administered by the oral route. *Am. J. Obstet. Gynec.* 63, 1298 (1952).
- 29- Veghelyi, P.Y. : Fetal - abnormality and maternal ethanol metabolism *Lancet* II, 53 - 54 (1983).
- 30- Vorhees, C.V. , Brunner, R.L. , Butcher, R.E. : Psychotropic drugs as behavioral teratogens. *Science.* 205, 1220 - 1224 (1979).