

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TERATOJENİTE
BİLGİ SERVİSİ'NE BAŞVURAN GEBELERDE İLAÇ VE
RADYASYON İLE KARŞILAŞMANIN GEBELİK
SONUÇLARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÖMER DEMİR

UZMANLIK TEZİ
İZMİR-2008

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ TERATOJENİTE
BİLGİ SERVİSİ'NE BAŞVURAN GEBELERDE İLAÇ
VE RADYASYON İLE KARŞILAŞMANIN GEBELİK
SONUÇLARINA ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. ÖMER DEMİR

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. YEŞİM TUNÇOK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no
I- Tablo ve şekil dizini.....	i-ii
II- Kısaltmalar.....	iii
III- Özet	1-2
IV- Summary	3-4
V- Giriş ve amaç.....	5-6
VI- Genel bilgiler.....	7-25
VI. A. Teratojenite ve teratojenik etki mekanizmaları.....	7
VI. A. 1. Teratojenite ile ilgili tanımlar ve epidemiyoloji.....	7-8
VI. A. 2. Embriyonun gelişme dönemlerine göre teratojene duyarlılığın değişmesi:.....	8-9
VI. A. 3. Teratojenik etki mekanizmaları.....	10-15
VI. A. 3. a. Teratojenik etkinin yansımaları	11-12
VI. A. 3. b. Radyasyonun fötüs üzerine etkileri.....	13-15
VI. A. 4. Teratojenik etkinin saptanması ve önlenmesi	15-16
VI. A. 5. Gebelikte kullanılmaması gereken teratojenik etkili ilaçlar ve yol açtığı anomaliler.....	17-19
VI. B. Gebelik risk grupları ve özellikleri.....	20-23
VI. C. Teratojenite bilgi servislerinin önemi ve çalışmanın getireceği yenilikler:	23-24
VI. D. Dokuz Eylül Üniversitesi İlaç ve Zehir Danışma ve Teratojenite Bilgi Servisi: ...	25
VII- Gereç ve yöntem.....	26-30
VII A. Araştırmanın tipi	26
VII B. Yöntem.....	26-27
VII C. Tanım ve ölçütler	28-29
VII D. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri.....	29
VII. D. 1. Çalışmaya alma ölçütleri.....	29
VII. D. 2. Çalışmadan dışlanma ölçütleri.....	29
VII E. Verilerin veri tabanına aktarılması	29
VII F. İstatistiksel analiz	29
VIII- Bulgular.....	30-40
VIII A. Başvuru özellikleri.....	30-33
VIII B. Hastaların demografik özelliklerinin düşük ve intrauterin ölüm ve majör	

doğumsal anomali ile olan ilişkisi	34–36
VIII C. Gebelikte ilaçlara maruz kalımın düşük ve intrauterin ölüm ve majör doğumsal anomali ile olan ilişkisi	37–38
VIII D. FDA, TERIS ve ADEC Gebelik Risk Sınıflandırmalarının, birbirleri ile tutarlılıkları	39–40
IX- Tartışma	41–47
X- Kısıtlılıklar	48
XI- Sonuçlar	49
XII- Kaynaklar.....	50–54
XII- Ek- 1. A. Form 1:Teratojenite kayıt formu.....	55–56
EK 2. B. Form 2:Teratojenite bilgi servisi telefon görüşme formu.....	57

I. A. TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Yaşamın ilk yılında gözlenen doğumsal anomali nedenleri

Tablo 2. Gebelik dönemlerine göre radyasyonun fetüse etkisi

Tablo 3. Sık kullanılan radyasyon birimleri

Tablo 4. On rad radyasyonun fetüste oluşturduğu etkiler

Tablo 5. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinde hastaların aldığı doz (mSv)

Tablo 6. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinde anne ve fetüsün aldığı dozun (mrad) karşılaştırılması

Tablo 7. Teratojenik etkili olduğu bilinen çeşitli ilaçların gebelerde neden olduğu anomalili doğum oranları

Tablo 8. Bazı ilaçların fetüs üzerine toksik etkileri

Tablo 9. FDA gebelik risk grupları

Tablo 10. ADEC gebelik risk grupları

Tablo 11. TERIS gebelik risk grupları

Tablo 12. FDA, TERIS ve ADEC sınıflandırmalarına göre ilaçların risk dereceleri

Tablo 13. FDA, TERIS ve ADEC risk sınıflandırmalarının karşılaştırılması

Tablo 14. Bağımsız değişkenler

Tablo 15. Gebelerin demografik özellikleri

Tablo 16. Doğumsal anomaliler

Tablo 17. Demografik verilerin bebek ölümü yönünden değerlendirilmesi

Tablo 18. Demografik verilerin isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması yönünden değerlendirilmesi

Tablo 19. Demografik verilerin gebeliğin beklenmeyen sonuçları yönünden değerlendirilmesi

Tablo 20. Gebelik risk sınıflandırmasına göre bebek ölümü durumu

Tablo 21. Gebelik risk sınıflandırmasına göre isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması durumu

Tablo 22. Gebelik risk sınıflandırmasına göre gebeliğin beklenmeyen sonuçları

Tablo 23. İlaçların FDA ve ADEC sınıflandırmalarına göre tutarlılık katsayısı tablosu

Tablo 24. İlaçların FDA ve TERIS sınıflandırmalarına göre tutarlılık katsayısı tablosu

Tablo 25. İlaçların ADEC ve TERIS sınıflandırmalarına göre tutarlılık katsayısı tablosu

I. B. ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Gebelik dönemleri ve teratojenik etkiler

Şekil 2. İnsanlarda çevresel toksik etkenlerin doza bağımlı ya da bağımlı olmayan etkilerini gösteren doz yanıt eğrisi

Şekil 3. Doza bağımlı olmayan (stokastik) etkiler için doz yanıt eğrisi

Şekil 4. Doza bağımlı (deterministik) etkiler için doz yanıt eğrisi

Şekil 5. TBS'ne yapılan başvuruların dağılımı

Şekil 6. Maruz kalınan etken maddelerin ATC Sınıflandırmasına göre dağılımı

II. KISALTMALAR

DEÜTF	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
ZDM	İlaç ve Zehir Danışma Merkezi
TBS	Teratojenite Bilgi Servisi
FDA	Food and Drug Administration (Besin ve İlaç Dairesi)
ADEC	Australian Drug Evaluation Committee's (Avustralya İlaç Araştırma Komitesi)
TERIS	Teratogen Information System (Teratojen Bilgi Sistemi)
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
FASS	Farmaceutiska Specialiteter i Sverige (İsveç Onaylanmış İlaçlar Kataloğu)
ENTIS	European Network of Teratology Information Services (Avrupa Teratoloji Bilgi Servisleri Ağı)
OTIS	Organization of Teratology Information Specialists (Teratoloji Bilgilendirme Uzmanları Organizasyonu)
MSS	Merkezi sinir sistemi
ATC	Anatomical Therapeutic and Chemical (Anatomik Terapötik ve Kimyasal İlaç İndeksi)

III. ÖZET

Dokuz Eylül Üniversitesi Teratojenite Bilgi Servisi'ne Başvuran Gebelerde İlaç ve Radyasyon ile Karşılaşmanın Gebelik Sonuçlarına Etkisinin Değerlendirilmesi

Ömer Demir, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye.

Amaç

Çalışmamızın amacı, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Teratojenite Bilgi Servisi'ne (TBS) gebelikleri sırasında ilaç ve radyasyona maruz kalım nedeniyle danışmanlık için başvuran gebelerde gebelik sonuçlarının değerlendirilmesidir. Ayrıca teratojenik etki riskinin değerlendirmesinde kullanılan FDA (Food and Drug Administration), TERIS (Teratogen Information System) ve ADEC (Australian Drug Evaluation Committee's) gebelik risk sınıflandırmalarının birbirleriyle tutarlılıkları araştırıldı.

Yöntem

Kesitsel araştırmamıza TBS'mize 01.01.2005-30.06.2007 arasında başvuran, ilaç ve radyasyona maruz kalan gebelerin verileri alındı. Gebelere ait demografik veriler ile maruz kalınan ilaç ve radyasyon bilgileri standart bir forma kayıt edildi. Yaş, gebelik sayısı, önceki gebelikte ölü doğum, düşük varlığı, sigara alışkanlığı, çalışma durumu, gebenin ve eşinin eğitim düzeyi bağımsız; düşük, ölü doğum ya da gebelik sonlandırılması bağımlı değişkenlerdi. Veriler Student t testi, ki-kare ve lojistik regresyon analizleri ile, gebelik risk sınıflandırmalarına göre ilaçların tutarlılığı kapp tutarlılık testi ile değerlendirildi (SPSS 11.0).

Bulgular

Araştırmaya alınan 220 gebenin % 78.2'si 20–34 yaşları arasındaydı. Yaş ortalaması 29.1±5.5 (15–43 yaş), başvuru sırasında ortalama gebelik haftası son adet tarihine göre 8.2±4.4 idi (3–28 hafta). Gebelerin %5.4'ü (n=12) ilaç ve radyasyona maruz kalmıştı. Gebelerin %29.1'inde (n=64) maruz kalınan etken FDA gebelik risk sınıflandırmasına göre yüksek riskli grupta idi. Gebeliklerin %74.1'i (n=163) doğumla, %17.3'ü (n=38) isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması ile sonuçlandı. FDA Risk Sınıflandırmasına göre yüksek riskli ilaç kullanan gebelerde isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması, düşük riskli ilaç kullananlara göre anlamlı düzeyde daha fazlaydı (OR:2.32, GA:1.13–4.77, p=0.032). En sık maruz kalınan ilaçlar, infeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar ve merkezi sinir sistemi (MSS) ilaçlarıydı

(sırasıyla % 24.6 ve % 24.1). FDA-ADEC, TERIS- ADEC ve TERIS-FDA gebelik risk sınıflandırmalarının birbirleriyle tutarlılıkları; sırasıyla 0.379, 0.454 ve 0.221 idi.

Sonuç

İlaç ve radyasyona maruz kalan gebelerde FDA gebelik risk sınıflandırmasına göre riskli grupta olmak, gebeliğin tıbbi ya da isteğe bağlı olarak sonlandırılma oranını artırmaktadır. Gebelik risk kategorilerinin birbirleriyle tutarlılıklarının düşük olması nedeniyle gebelik sonlandırılması kararını verirken ilgili ilacın gebelikte kullanımı ile ilgili bilimsel araştırma sonuçları da göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler

Teratojenite, Teratojenite Bilgi Servisi (TBS), gebelik, ilaç, radyasyon, FDA, TERIS, ADEC

IV. SUMMARY

Evaluation of pregnancy outcomes of drug and radiation exposed pregnant women applied to Dokuz Eylul University Teratogen Information Service

Ömer Demir, Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Pharmacology, Izmir, Turkey.

Objective

The aim of the study was to evaluate the pregnancy outcomes of the women who applied for teratogenity risk assessment related to exposed medication and radiation to Dokuz Eylul University (DEU) Teratogenity Information Service (TIS). Consistencies among FDA (Food and Drug Administration), TERIS (Teratogen Information System) and ADEC (Australian Drug Evaluation Committee's) pregnancy risk categories were compared to each other.

Methods

The pregnant women who exposed to medication and radiation between 01.01.2005 and 30.06.2007 were enrolled to this cross-sectional study. All of the detailed information about demographics of the pregnant women, exposed to medication and radiation were recorded on a standardized form. Age, pregnancy number, previous stillbirth, previous miscarriage, smoking habit, occupation, education level of the woman and her husband were the independent variables; miscarriage, stillbirth or curettage were dependent variables. All of the data transferred into Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows Release 11.0.1., were analyzed by Student's t test, chi-square and logistic regression. The consistencies of drugs according to pregnancy risk categories were calculated by kappa consistency test.

Results

Of the 220 pregnant, 78.2 % of them were between 20 and 34 years old. Mean age was 29.1 ± 5.5 (15–43 age) and mean pregnancy week was 8.2 ± 4.4 (3–28 week). High risk teratogenic medication use according to FDA classification was 29.1 % (n=64). Most of the pregnancies (74.1 %, n=163) were completed with delivery. Only 17.3 % (n=38) of the pregnancies was completed with voluntary or medical curettage. In pregnant with high risk medication use, the voluntary or medical curettage ratio was higher than that of low risk medication use according to FDA (OR:2.32, CI:1.13–4.77, p=0.032). Antiinfective and central nervous system medications were the most common exposed medications (24.6%, 24.1% respectively). Consistency of the pregnancy risk categories of the medications were

0.379, 0.454 and 0.221; between FDA and ADEC, TERIS and ADEC, TERIS and FDA, respectively.

Conclusion

In our cross-sectional study, the higher teratogenic risk medication use according to the FDA risk categories caused the higher voluntary or medical curettage. Because of the low consistency of pregnancy risk categories, in the curettage decision, literature about the used medication must be taken into consideration.

Key words

Teratogenicity, Teratogen Information Service (TIS), pregnancy, drug, radiation, FDA, TERIS, ADEC

V. GİRİŞ ve AMAC

Teratoloji, embriyo gelişimi sırasında kusurlu organ ve doku oluşumuna neden olan etkenleri ve bunların oluşturduğu doğumsal anomalileri konu alan bilim dalıdır. Konsepsiyondan önce ya da gebelik sırasında anne tarafından alındığında fetüste yapısal ya da işlevsel bozukluklara neden olan ilaç, kimyasal madde, enfeksiyon ya da radyasyon gibi faktörlerin tümüne ise “**teratojen**” denir. Gebelerde ilaç ya da radyasyona bağlı teratojenik etki riskinin yaklaşık %1 oranında olduğu bildirilmektedir. Gebelerde ilaçlara bağlı teratojenik etki riski standardizasyonunu sağlamak amacıyla çeşitli gebelik risk sınıflandırma sistemleri kullanılmaktadır. Bunlar arasında Amerika Birleşik Devletleri ’nde (ABD) Food and Drug Administration (FDA = Besin ve İlaç Dairesi) ve Teratogen Information System (TERIS = Teratojen Bilgi Sistemi), Avustralya’da Australian Drug Evaluation Committee's (ADEC = Avustralya İlaç Değerlendirme Komisyonu), İsveç’te Farmaceutiska Specialiteter i Sverige (FASS = İsveç Onaylanmış İlaçlar Kataloğu), Almanya’da, Hollanda’da ve İsviçre’de kullanılan gebelik risk sınıflandırmaları sayılabilir (1,2). 1960’lı yıllarda “Talidomid faciası” olarak bilinen olayda yaklaşık 10,000 bebeğin fokomelili doğmasından sonra teratoloji ve teratojenik etkiye yönelik araştırmalar hızlanmış ve tüm dünyada “Teratojenite Bilgi Servisleri” (TBS) kurulmuştur (3). İlk kurulan TBS 1979’da ABD’nin California Eyaleti San Diego kentindedir. Avrupa’da kurulan European Network of Teratology Information Services (ENTIS=Avrupa Teratoloji Bilgi Servisleri Ağı) ve ABD’de kurulan Organization of Teratology Information Specialists (OTIS=Teratoloji Bilgilendirme Uzmanları Organizasyonu), teratojenler ve teratojenik etkilere ilişkin hem danışmanlık hizmeti vermekte hem de bu konularda epidemiyolojik araştırmalar yapmaktadır (4,5). Türkiye’de ise Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) İlaç ve Zehir Danışma Merkezi (ZDM) ile Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı’nda Teratojenite Bilgi Servisi (TBS) vardır. DEÜTF Farmakoloji Anabilim Dalı’na bağlı olarak 1993 yılından bu yana hizmet veren ZDM TBS ’inde, hekimlere, gebenin kullandığı ya da maruz kaldığı ilaç, radyasyon ya da çeşitli teratojenlerin teratojenik etkilerine ilişkin danışmanlık hizmeti verilmektedir.

Gebelik sırasında ilaç ya da radyasyonla karşılaşmanın fetüs üzerindeki toksik etkileri nedeniyle, doğumsal anomaliler, erken doğum, ölü doğum ve düşük gibi sonuçlar ortaya

çıkabilmektedir. Ülkemizde ilaçların teratojenik etkilerine ilişkin olgu sunumu ve olgu serisi kapsamında kısıtlı veri bulunmaktadır (6). Bu konuda yapılacak çalışmaların artması, ülkemizdeki teratojenik ilaçlara maruz kalımın sıklığı ve sonuçlarının değerlendirilmesi ve maruz kalımların önlenmesi yönünden önemlidir.

Teratojenik etki riski tam olarak bilinmeyen çok sayıda ilacın kullanıma girmesi gebe ve fetüs sağlığı için tehdit oluşturmaktadır. Sağlık merkezlerinin, hekimlerin ve diğer sağlık çalışanlarının bu konu ile ilgili bilgi ve donanım eksiklerini gidermek, gebelerin ve hekimlerin bilgilendirilmesini sağlamak TBS' lerinin görevidir (6,7). Çalışmamızda, DEÜTF ZDM TBS'ne 01.01.2005–30.06.2007 tarihleri arasında gebeliği sırasında ilaca ve radyasyona maruz kalım öyküsüyle başvuran olguları kesitsel bir araştırma ile incelemeyi planladık. Bu çalışmanın hedefleri:

1. Gebelik sırasında ilaç ve radyasyonla karşılaşmanın düşük, intrauterin ölüm, majör doğumsal anomali, isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması ile ilişkisinin saptanması,
2. Demografik özelliklerin düşük, intrauterin ölüm, majör doğumsal anomali, isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması ile ilişkisinin saptanması,
3. FDA, TERIS ve ADEC gebelik risk sınıflandırmalarının, birbirleriyle tutarlılıklarının değerlendirilmesidir.

Çalışmamızın sonuçları, gebelikte ilaç ve radyasyonla karşılaşma ile ilgili artan bilgi gereksiniminin karşılanması ve bu konuda yanlış bilinenlerin belirlenmesi, gereksiz gebelik sonlandırılması sayısının azaltılması konularında sağlık personeli ve toplumun eğitime katkıda bulunacaktır.

VI. GENEL BİLGİLER

VI. A. Teratojenite ve Teratojenik Etki Mekanizmaları

VI. A. 1. Teratojenite ile ilgili tanımlar ve epidemiyoloji

Teratojen (Teratos); Embriyo-fetal dönemde maruz kalınması durumunda fetüsün normal gelişimini engelleyen ve çeşitli anomalilere yol açan kimyasallar, bazı bakteriler ve virüsler, çevresel ajanlar, fiziksel faktörler ya da ilaçlardır. Bebekte kalıcı olarak yapısal ya da fonksiyonel değişikliğe neden olurlar.

Teratojenезis; Bazı ilaç ve kimyasal maddelerin gebelerde plasentadan fetal dolaşıma geçerek fetüste şekil ve gelişim bozukluklarına neden olmasıdır.

Teratoloji; Teratojenlerin neden olduğu doğumsal anomalileri inceleyen bilim dalıdır (8).

Teratojenite epidemiyolojisi

Anomalili bebek doğum sıklığı, tüm doğumların %5'inin altındadır; çoğu bilinmeyen nedenlere ve çok az bir kısmı teratojene maruz kalmaya bağlıdır (9,Tablo 1).

Tablo 1. Yaşamın ilk yılında gözlenen doğumsal anomali nedenleri

Olası nedenler	Görülme Sıklığı(%)
Bilinmeyen	
Poligenik	
Multifaktöriyel (genler ve çevresel etkileşim)	65–75
Gelişim hataları	
Teratojenlerin etkileşimleri	
Genetik	
Otozomal ya da cinsiyete bağlı genetik hastalıklar	15–25
Sitogenetik (kromozomal bozukluklar)	
Yeni mutasyonlar	
Çevresel	10
Annenin durumu: alkolizm, diyabet, endokrinopati, sigara, açlık ve beslenme bozuklukları	4
Enfeksiyonlar: Kızamıkçık, Toksoplazma, Sifiliz, Herpes simpleks, Sitomegalo virüs, Varisella zoster, Parvo virüs B19	3
Mekanik sorunlar: Amniyotik band konstriksiyonu, göbek kordonu basısı, uygunsuz uterus büyüklüğü ve uterus içeriği	1-2
Kimyasallar, ilaçlar, yüksek doz iyonizan radyasyon, yüksek ateş	<1

ABD’nde anomalili doğum oranı %3 ve anomalili doğum sayısı yılda yaklaşık 120,000 olarak bildirilmiştir (10). Bu doğumların %65–75’inde anomali nedeni belli değil iken, %25’inde genetik faktörlere, %10’unda çevresel nedenlere, %3’ünde kromozom aberasyonlarına ve ortalama %3’ünde gebelikte maruz kalınan ilaç, enfeksiyon ve radyasyon gibi etkenlere bağlı olduğu saptanmıştır. İlaçlar, çevresel nedenlerin içindeki %1’lik kısımda yer alır (6). İlaça maruz kalımın önlenemez ya da kontrol altına alınabilir bir neden olduğu düşünüldüğünde %1’lik oranın önemi artmaktadır. Fransa’da yapılan bir araştırmada ise gebelerin %99’unun gebeliği sırasında en az bir ilaç kullandığı ortaya konmuştur (11).

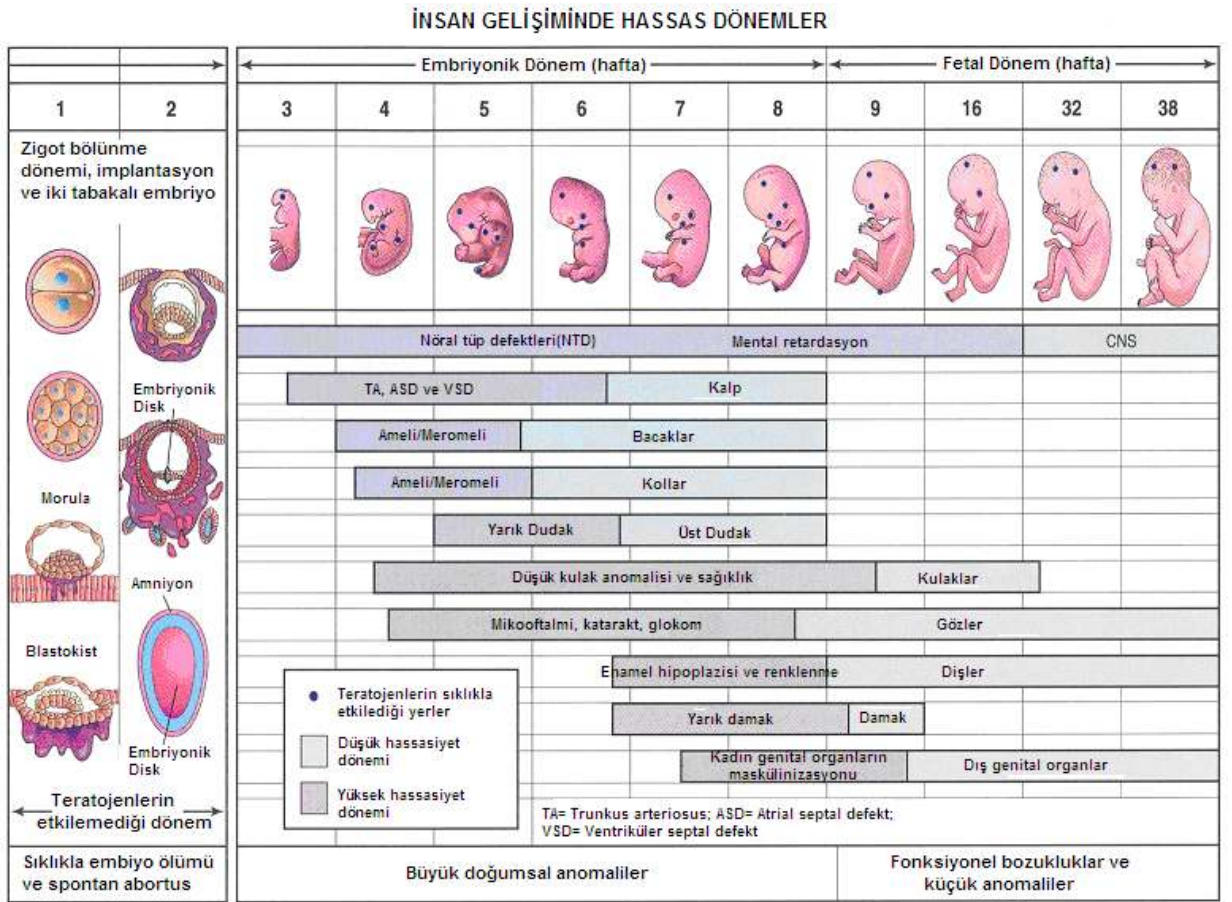
VI. A. 2. Embriyonun gelişme dönemlerine göre teratojene duyarlılığın değişmesi

İnsanlarda gebelik süresi ortalama 267 gündür. Fetal dönemden önceki dönemlere embriyonel dönem adı verilir ve ortalama 60 gündür. Bu dönemin büyük kısmını organogenez dönemi oluşturur (8):

- 1. Blastokist oluşumu (preimplantasyon):** Döllenmeyi izleyen ilk 5-8 günlük prediferansiyasyon dönemidir.
- 2. İmplantasyon:** Döllenmeden sonraki 8–13. gün arasını kapsar. Preimplantasyon ve implantasyon dönemlerinde genellikle “**hep ya da hiç kuralı**” geçerlidir (12). Bu kurala göre embriyo ya sağlıklı bir şekilde gelişir ya da ölür ve rezorbe edilir.
- 3. Erken post-implantasyon:** İmplantasyondan sonra nöral plağın oluşumuna kadar olan dönemdir. Gebeliğin 14–17. günlerini kapsar. Embriyo gelişmesinin en aktif, hücrelerin bölünme ve farklılaşmasının en hızlı olduğu ve teratojenik etkilere en duyarlı olunan dönemdir.
- 4. Organogenez dönemi:** Nöral plağın görünmesinden damağın kapanmasına kadar geçen süredir. Gebeliğin 18–21. günleri arasında başlar, 55–60. günlere kadar olan ortalama 36 günlük süreyi kapsar. Organların prototip ve rudiment şekilleri oluşur. Bu dönemde birçok organ sisteminde farklılaşma gerçekleşir ve doğumsal anomali oluşma olasılığının en yüksek olduğu dönemdir.
- 5. Fetal dönem:** Organogenezden doğuma kadar olan dönemdir; organlar gelişme gösterir ve fonksiyonel bakımdan olgunlaşırlar. Merkezi sinir sistemi (MSS), göz, genitouriner sistem, damak ve işitme sistemi üzerine çeşitli fonksiyonel bozukluklar meydana gelebilir.

Teratojene maruz kalındığında, her bir deformasyon türü için kısa süren kritik bir dönem vardır (Şekil 1). Bu nedenle, gebeliğin organogenez döneminde maruz kalınan belirli bir ilaç,

alındığı güne göre farklı bir deformasyon yapar. Örneğin; gebeliğin 21–22. günlerinde talidomid alındığında dış kulak oluşmaz, 24. ve 27. günler arasında alınırsa fokomeli (ekstremitelerin yetersiz gelişmesi) oluşurken, 34. ve 36. günler arasında alınırsa anorektal stenoz ve atrezi görülür. Talidomidin 36. günden sonra alınmasının teratojenik etki yapmadığı kabul edilir. İlaça bağlı doğumsal anomalilerin çoğu için bir bitiş zamanı olmakla birlikte gelişim geriliği için bir bitiş zamanı yoktur. Gebeliğin son ayına kadar bu tip gelişim bozukluklarının oluşması beklenebilir. Doğuma yakın ya da doğum sırasında uygulanan ilaçlar ise gebede ya da fetüste geçici fonksiyon bozukluğuna neden olurlar. Örneğin morfin ve benzeri opioid analjeziklerin gebeye uygulanması bebeğin solunum baskılanması ile doğmasına neden olur (14).



Şekil 1. Gebelik dönemleri ve teratojenik etkiler (13)

VI. A. 3. Teratojenik etki mekanizmaları

Teratojenik etkinin ortaya çıkmasında fetüsün gebeliğin hangi döneminde olduğu ve teratojene ne kadar süreyle maruz kaldığı önemlidir. Teratojen olduğu düşünülen etken plasentayı geçmelidir. Plasentadan geçiş pasif difüzyon kurallarına göre olduğundan lipid/su partiyon katsayısı yüksek, küçük moleküllü ve iyonize olmayan bileşikler plasentayı kolayca geçer. Placenta ile uterus arasındaki intervillöz alana, ulaşan maddeler fetüs dolaşımına geçmek için vilusların üzerindeki trofoblast tabakasını, villus bağ dokusunu ve fetal kanı taşıyan kapiller çeperi geçmelidir. Ayrıca ilaçların farmakokinetiğini değiştiren etkenler de placenta geçişini etkiler. Bunlar dışında kişinin yaş, vücut ağırlığı, cinsiyeti, emilim ve dağılımı azaltan şok ve konjestif kalp yetmezliği gibi durumlar, ilacın verilmiş yolu, zamanı, çevresel faktörler ve diyet ile genetik faktörler ilaçların farmakokinetiğini değiştiren diğer nedenlerdir. Çoğu ilaç plasentadan pasif difüzyonla fetüse geçmesine karşın teratojenik etki göstermez. Bazı maddelerin ise metabolitleri teratojenik etki yapar (8).

Başlıca teratojenik etki mekanizmaları:

- 1. Sitotoksik etki:** Bazı maddeler DNA üzerine genotoksik etkiyle, DNA sentezini inhibe ederek ya da mitoz sırasında içcik oluşmasını bozarak sitotoksik etki yapar. Bu etki hızlı büyüyen ve farklılaşan hücrelerde nekroza neden olur. Tek bir doza maruz kalmak bile teratojenize neden olabilir. Öldürücü, doğumsal anomali ya da gelişme geriliği yapıcı etkileri aynı dozda gösterir. Örneğin DNA sentezini bozan antimetabolit kanser ilaçları genotoksik etkili mutajenlerdir.
- 2. Önemli besinlerin dışarıdan alınmasının ya da enerji üretiminin bozulması:** Gebede kalori, protein ya da vitaminlerin yetersiz alınması, fetüste mental retardasyona, MSS ve tiroid gelişim bozukluklarına yol açar. Mitokondride protein sentezini inhibe eden (amfenikol grubu antibiyotikler gibi), glikolizi bozan (6-aminonikotinamid gibi), trikarboksilik asit siklusunu bozan (fluoroasetat gibi) ve hipoksi yapıcı etkenler fetüsün enerji metabolizmasını bozarak büyümede gecikme ya da embriyonun ölümüne neden olur.
- 3. Uteroplacental kan akımının azalması:** Vazokonstriktör ilaçlar, plasentaya gelen maternal kan akımını azaltıp fetal kan akımını bozarak embriyonun ölümüne, doğumsal anomalilere, büyümede gecikme ya da geriliğe neden olurlar. Örneğin ergot alkaloidleri düşüğe neden olabilir.

4. Farklılaşma ile ilgili özgül olayların bozulması: Bazı teratojenik ilaçların belirgin bir genotoksik ve sitotoksik etkisi yoktur. Gebeliğin organogenez döneminde kullanıldığında bazı dokuların gelişmesini bozarak belirli doğumsal anomali ve teratojene özgül sendromlar yaparlar. Örneğin doğal glukokortikoidlerin fizyolojik konsantrasyonları normal bir embriyogenez için gerekliyen yüksek dozda verilmeleri yarık damağa neden olur. Talidomid ve retinoidler ise bu mekanizma ile tedavi dozlarında bile doğumsal anomali yaparlar.

5. Doku ozmolaritesinin değişmesi: Embriyo dokularının ozmolaritesinin kimyasal etkenler tarafından değiştirilmesi organ gelişimini bozabilir. Örneğin tripan mavisi bu mekanizma ile doğumsal anomali yapar.

VI. A. 3. a. Teratojenik etkinin yansımaları

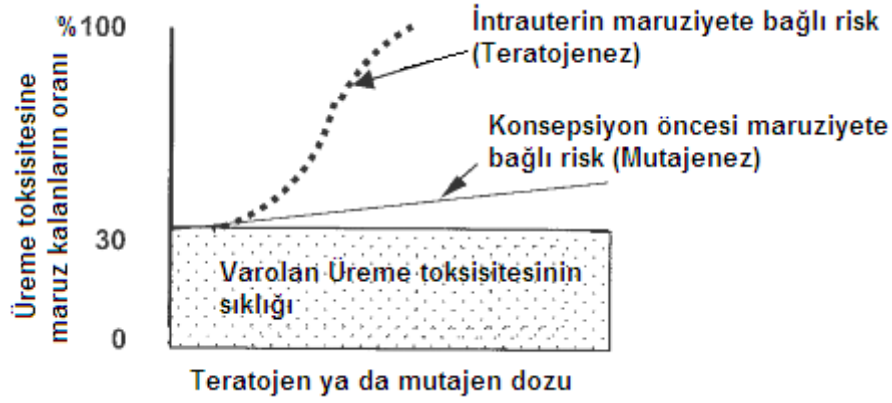
İlacın fetüs üzerindeki etkisine bağlı olarak, bebek anomalili doğabilir, embriyo ölebilir, ölen zigot ya da embriyo rezorpsiyonla ortadan kalkabilir, fetüs düşükle ya da erken doğumla dışarı atılabilir, gelişme geriliği ya da düşük doğum kilosu görülebilir.

Etki gücü ve etki tipine göre teratojenler üç grupta sınıflandırılmışlardır (8,15):

- (i) Öldürücü etkisi düşük, anomali yapıcı etkisi yüksek olan teratojenler:** Düşük dozda yalnızca anomali yapan, doz arttığında büyüme geriliğine de neden olan teratojenlerdir. Bu grupta bulunan teratojen sayısı azdır.
- (ii) Öldürücü etkisi güçlü teratojenler:** Embriyo ya da fetüs üzerinde hem anomali ve büyüme geriliği hem de öldürücü etki yapan teratojenlerdir.
- (iii) Anomali yapıcı etkisi olmayan, gelişme geriliği ya da öldürücü etki yapan teratojenler:** Düşük dozlarda yalnızca gelişme geriliği yapan teratojenlerdir.

İlaçlar, kimyasallar, fiziksel etkenler gibi çevresel toksik maddelerin doz-yanıt eğrisi, deterministik (doza bağımlı, nedensel) ve/veya stokastik (doza bağımlı olmayan, değişken, rastlantısal) etkiler gösterebilir. Doza bağımlı yani deterministik etki belirli bir eşiği olan etkidir, bu eşiğin altındaki dozlarda hastalık ortaya çıkmaz. Örneğin, radyoterapide doz arttıkça radyasyon sonucu cilt yanığı yani radyodermitin daha fazla oluştuğu bildirilmektedir. Katarakt da doza bağımlı bir etkidir (16-18).

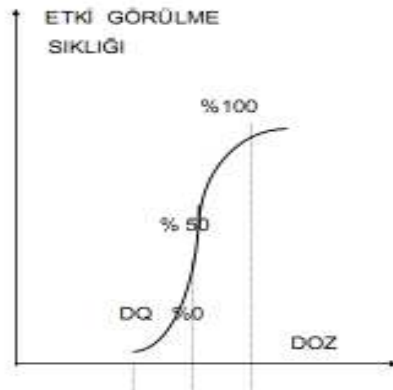
Mutajenik ve karsinojenik etkiler teorik olarak stokastik olup riskin dışlanacağı herhangi bir doz belirlenmesi de uygun değildir. Düşük maruziyetlerde risk dışlanabilirken, olası kanser ve mutasyon riskinin altındadır (Şekil 2-4). Kalıtsal etkiler stokastik etkilerdir (9).



Şekil 2. İnsanlarda çevresel toksik etkenlerin doza bağımlı ya da bağımlı olmayan etkilerini gösteren doz yanıt eğrisi



Şekil 3. Doza bağımlı olmayan (stokastik) etkiler için doz yanıt eğrisi



Şekil 4. Doza bağımlı (deterministik) etkiler için doz yanıt eğrisi

VI.A.3.b. Radyasyonun fetüs üzerine etkileri

Fetüsün radyasyondan etkilenmesi; radyasyon kazaları ya da atom bombası sonrası yüksek dozda etkilenme ve tedavi edici ya da tanısal amaçlı uygulamalarda karşılaşılan düşük dozda etkilenme olmak üzere iki biçimde görülür. Radyasyonun etkisi fetüste, maruz kalınan gebelik dönemine göre, deride eritemden ölüme kadar farklı şiddetlerde izlenir (17, Tablo 2).

Tablo 2. Gebelik dönemlerine göre radyasyonun fetüse etkisi

Pre-implantasyon	Etki eder ya da etmez, “hep ya da hiç kuralı” geçerlidir.
11-56. gün	İç organ hasarı
4 rad	Mikrosefali, anensefali, büyüme geriliği, spina bifida, ekstremitelerde hasar
10 rad üzeri	Doğumsal anomalilerde belirgin artış
100 rad üzeri	Yaşayan çocukların hepsinde hasar
56. günden sonra	Sinir sistemi korunur
50 rad üzeri	Mental retardasyon ve mikrosefali
20. haftadan sonra	Deride eritem, anormal pigmentasyon, epilasyon, hematolojik sorunlar

Rad; bir gram madde içinde 100 erg’lik enerji soğurulması ile oluşan radyasyon dozudur. 100 rad 1 Gy’e eşittir. Radyasyona maruz kalan kişinin edindiği 1 joule/kg’lık (1 Sievert) enerji miktarına uluslararası edinilmiş doz birimi olan Gray (Gy) adı verilir. 1 Sievert 1 Gy’e eşit iken 1000 mSv, 1 Sv’e yani 1 Gy’e eşittir. Klasik radyolojik incelemelerde alınan doz 0.001 Gy’den küçüktür (18, Tablo 3).

Tablo 3. Sık kullanılan radyasyon birimleri

Fiziki Büyüklük	SI Birimi	Eski Özel Birim	Dönüşüm
Aktivite (A)	1 Becquerel (Bq)= 1/sn	Curie (Ci)	1 mCi=37 MBq 1 Bq = 2.70*10 ⁻¹¹ Ci = 27 pCi 1 Ci = 3.7*10 ¹⁰ Bq = 37 GBq
Absorblanmış Doz (D)	Gray (Gy) 1 Gy = 1 J/kg	Rad (f*R)	1 Gy = 100 rad 1 rad = 0.01 Gy = 10 mGy
Doz Eşdeğeri	Sievert (Sv) 1 Sv = 1 J/kg	Rem (rem)	1 Sv = 100 rem 1 rem = 0.01 Sv = 10 mSv
Işınlama (Maruz kalma,X)	Coulomb/kg (C/kg)	Roentgen (R)	1C/kg = 3876 R = 3.876 kR 1 R = 2.58*10 ⁻⁴ C/kg = 258 µC/kg

Prenatal iyonize radyasyonun neden olduğu intrauterin ölüm, organ anomalileri ve mental gerilik doza bağımlı etkilerdir. Lösemi, solid tümörler ve genetik anomaliler ise dozdan bağımsız etkilerdir. Pre-implantasyon ve implantasyon döneminde 0.1–15.0 Gy bildirilen sınır değerlerdir (19). Fetal doz sınırı 5 rad olarak kabul edilse de; 1 mGy (1 ön-arka akciğer radyogramı) üzerindeki dozlarda açıklayıcı bilgi verilmelidir (20). Prenatal dönemde maksimum dozla ilgili bilgiler yetersiz olduğundan dikkatli olunmalıdır (21). Gebelikte iyonize radyasyonun kabul edilen kümülatif dozu 5 rad'dır ancak terapötik amaçla 10 rad'ı aşan dozlarda uygulamalarda fetüse zarar verici etkilerden dolayı multidisipliner bir ekip tarafından hastalığın prognozu, gebeliğin dönemi, radyasyon dozu, hastanın inançları dikkate alınarak terapötik abortus önerilir (22). Fetüs üzerine radyasyonun etkisi yalnızca absorbe doz ve gebelik haftası ile değil doz sayısı ile de ilişkilidir. Düşük dozlarla radyasyona maruz kalımın fetüse etkilerini saptamak oldukça güçtür (23, Tablo 4).

Tablo 4. On rad radyasyonun fetüste oluşturduğu etkiler

Gebeliğin Süresi	Klinik Sonuç	Doğal Olasılık	Radyasyon ile Olasılık
0–2 hafta	Spontan düşük	%25–50	%0.1
2–8 hafta	Doğumsal anomaliler	%4–10	%1
0–9 ay	Malign hastalıklar	16/100 000	24/100 000
0–9 ay	Büyüme ve gelişme geriliği	%1	Hiç
0–9 ay	Genetik mutasyonlar	%10	Hiç

Gebelikte pelvise uygulanan; baryumlu lavman, intravenöz piyelografi (İVP), bilgisayarlı tomografi (BT) gibi multipl X-ray prosedürleri (yaklaşık 3-5 rad) fetüste tümöre neden olabilir (Tablo 5-6). Yüksek dozlarda radyasyonun karsinojenik etkisi gösterilmiştir (17).

Tablo 5. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinde hastaların aldığı doz (mSv)

Görüntüleme Yöntemi	Doz (mSv)
Akciğer grafisi	0.14
Abdominal BT	13.30
Alt ekstremitte arteriografisi	12.40
Baryumlu mide grafisi	3.70
Abdominal Grafi	0.55
Abdominal MRG	0
Abdominal USG	0

Radyasyonun embriyo ve fetüs üzerine toksik etkilerinin yetişkinlere etkisinden daha fazla olduğu ileri sürülmüştür. On rad radyasyona maruz kalan fetüste çocukluk çağında kanser riskinin arttığı sonucuna varılmıştır. Bu düzeyde radyasyona maruz kalmada mutlak risk tam bilinmemekle birlikte her 100 rad başına %6'dır (17).

Tablo 6. Radyolojik görüntüleme yöntemlerinde anne ve fetüsün aldığı dozun (mrad) karşılaştırılması

Görüntüleme Yöntemi	Annenin Aldığı Doz (mrad)	Fetüsün Aldığı Doz (mrad)
Kranyal-lateral grafi	70	0
Servikal –AP grafi	110	0
Omuz	90	0
Göğüs-AP	10	0
Toraks vertebra-AP	180	1
Kolesistografi-PA	150	1
Lumbosakral-AP	250	80
Abdomen-AP	220	70
IVP	210	60
Kalça grafisi	220	50
Bilek ya da ayak grafisi	5	0

VI. A. 4. Teratojenik etkinin saptanması ve önlenmesi

Teratojenik ilaçlar çok çeşitli teratojenik etkiler oluştururlar; aynı teratojenik etki farklı ilaçlar tarafından oluşturulabilir. Örneğin yarı damak dudak nedeni olan pek çok etken saptanmıştır (8, 15).

Alınan ilacın ya da radyasyonun teratojenik etkisinin olup olmadığının kesin kanıtı, anomalili bebek doğuran kadınlarda yapılan gözlem ve incelemelere dayanır. Bunlar, bireysel olgu raporları ve geriye (retrospektif) ya da ileriye (prospektif) yönelik epidemiyolojik araştırmalardır. Teratojenite ile ilgili çalışmalarda neden sonuç ilişkisi kurarken üzerinde durulması gereken nokta; anomalinin ilaca bağlı olabileceği gibi o ilacı kullanmayı gerektiren klinik duruma da bağlı olabileceğidir. İlaç zayıf bir teratojen ise belirli bir doğumsal anomalinin ilaca mı yoksa ilaç dışı nedenlere mi bağlı olduğunu anlamlı bir şekilde saptayabilmek için çok sayıda gebe kadının kohort ya da olgu-kontrol araştırmalarıyla

incelenmesi gereklidir. Kohort araştırmalarda ilaca maruz kalan çok sayıda gebe uzun süre izlenerek bebeklerindeki doğumsal anomali oranı (istatistiksel olarak hızı) A ve aynı bölgede yaşayan benzer nitelikteki, fakat ilaca maruz kalmayan gebeler izlenerek onlardan doğanlardaki doğumsal anomali hızı, B olarak adlandırılır ve A/B oranı göreceli riski verir. Eğer bu oran birden büyükse büyüklüğün derecesi ile orantılı olarak ilacın az ya da çok teratojenik etki riski vardır. Olgu-kontrol incelemelerinde ise anomalili bebek doğurmuş olan annelerden oluşan olgu grubu ve aynı bölgede normal bebek doğuran annelerden oluşan kontrol grubu oluşturulur. Bu iki grupta gebelik sırasında incelenen ilaca maruz kalma sıklığı geriye dönük olarak saptanır. Olgu grubunda sıklığın, kontrol grubundakinden anlamlı olarak fazla olması, ilacın teratojenik etki riskini gösterir (8).

Gebelik sırasında, anneye yararı fetüseye vereceği zarardan fazla olması beklenen ilaçlar reçete edilmeli, ilk üç ayda mümkünse hiç ilaç kullanılmamalıdır. Yeni ya da denenmemiş ilaçlar yerine gebelerde yaygın olarak kullanılan ve güvenli olduğu kabul edilen ilaçlar reçete edilmelidir. Yeni ilaçların insandaki teratojenite potansiyelini, memeli hayvanlarda yapılan deneylerle kesin olarak öngörmek mümkün değildir. İlaçların piyasaya sürülmesinden sonra da gözetim altında tutulması ve doğumsal anomalilerle ilgili olarak epidemiyolojik çalışmaların yapılması da gereklidir (3,6).

Gebede etki gösteren en düşük doz ve olabilecek en kısa süreli tedavi planlanarak kullanılmalıdır. Teratojenik etki riski ise ilgili bilimsel araştırmalar ışığında fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle kronik tedavi sırasında ilacın anne kanındaki konsantrasyonu arttıkça fetüseye ulaşma riski artar. Tek bir ilaç dozu çoğu zaman bu konsantrasyona ulaşamayacağı için çeşitli antineoplastik ilaçlarla gözlenen geri dönüşümsüz enzim inhibisyonu gibi bazı olağan dışı durumlar dışında sorun yaratmaz (24).

VI. A. 5. Gebelikte kullanılmaması gereken teratojenik etkili ilaçlar ve yol açtığı anomaliler

Teratojenik etkisi bilinen çeşitli ilaçlar uzun listeler oluşturmaktadır. Bu bölümde doğumsal anomalilerin çoğunun nedeni olan, bilinmeyen ve genetik etkiler dışında en sık karşılaşılan nedenlerden söz edilecektir. Annede diabetes mellitus, fenilketonüri, hipertermi ve sistemik lupus eritematosus gibi kronik sistemik hastalıklar ya da rubella, sitomegalovirus, toksoplazma, parvovirus, herpes simpleks Tip II virus, varisella, sifiliz gibi maternal enfeksiyonlar; bilinen teratojen etkiler içerisinde az bir kısmı oluşturmaktadır (25). Asıl her geçen gün artan sayılara ulaşan ve çalışmamıza neden oluşturan teratojenik etkilere neden olan etkenler, ilaçlar ve radyasyondur (26). Bilinen ilk teratojen ilaç olan talidomide maruz kalan gebelerin %20'sinde doğumsal anomali oluşmuştur (Tablo 7). Fetal Alkol Sendromu ise gelişme geriliği, beyin defektleri, kalp defektleri, kraniyofasial anomaliler, bebeklerde buruşuk ve ihtiyarlamış gibi bir görünüme yol açar (15, 24).

Tablo 7. Teratojenik etkili olduğu bilinen çeşitli ilaçların gebelerde neden olduğu anomalili doğum oranları

İlaç	Anomalili doğum oranı (%)
Androjenler ve androjenik progestatifler	0.3-18
Antiepileptikler	
Tümünün ortalaması	6
Fenitoin	10
Valproik asit	1
Trimetadion	60
Antineoplastikler	
Folik asit antagonistleri	30
Diğer antineoplastikler	17
Sentetik Retinoidler	20
Talidomid	20
Varfarin ve diğer antikoagülanlar	7

Teratojenik etkili ilaçlara maruz kalan gebelerde ortaya çıkan etkilerin en belirgin olanları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (9, 27, Tablo 8).

Tablo 8. Bazı ilaçların fetüs üzerine toksik etkileri	
İlaç	Etki
Aminopterin, Metotreksat	Büyüme geriliği, mikrosefali, meningomyocele, mental retardasyon, hidrosefali, yarı damak
Androjenler	Dişi fetüste maskülinizasyon ve erkek fetüste hipospadias
Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri (ACE)	2. ve 3. üç aylık dönemlerde fetal böbrek hipoperfüzyonu ile sonlanan fetal hipotansiyon sendromu, anüri, oligohidramniyoz, pulmoner hipoplazi, kranial kemik hipoplazisi
Antitüberküloz tedavi	INH ve PAS'ın bazı MSS anomalilerini artırıcı etkisi var
Kafein	Orta derecede maruz kalımın doğum defektleri ile ilişkisi yoktur. Yüksek miktarda maruz kalımda, düşük riski olduğu belirtilir ancak bu konudaki bilgiler birbiriyle çelişmektedir.
Multivitaminlerin içindeki kobalt	Fetal guatr
Kokain	Gebeliğin kaybı, çok düşük oranda damarsal anomaliler ile ilgili anomaliler
Kortikosteroid	Yüksek oranda sistemik maruz kalımda düşük oranda yarı damak dudak riskinde artış
Kumarin türevleri	Erken maruz kalımda nazal hipoplazi, ikinci epifizde noktalı kalsifikasyon, intrauterin büyüme geriliği, geç dönem maruz kalımda kanamaya sekonder MSS anomalileri
Siklofosfamid, Siklosporin, Leflunomid gibi diğer kemoteropötik ve immunosupresif ilaçlar	Klinik araştırmaların çoğunda bu ilaçların teratojenik olduklarının gösterilmemiş olmasına karşın çalışmaların sayısı sınırlıdır. Dikkatle kullanılmalıdır.
Dietilstilbestrol	Genital anomaliler, adenozis, adölesan dönemde vajinanın berrak hücreli karsinomu (risk oranı 1/1000, 1/10,000), adenozis
Etil alkol	Mikrosefali, mental retardasyon, büyüme geriliği, tipik fasyal dismorfogenezis, anormal kulak, kısa palpebral fistül ile karakterize fetal alkol sendromu
İyonizan radyasyon	20 rad (0.2 Gy) üzerindeki değerler, mikrosefali ya da büyüme geriliği gibi bazı fetal riskleri artırmaktadır. Ancak mental retardasyon riski daha yüksek değerlerde gözlenmektedir.
İnsülin şok tedavisi	Mikrosefali, mental retardasyon
Lityum tedavisi	Sürekli kullanıldığında Ebstein Anomalisi ve diğer anomaliler
Minoksidil	Yeni doğanda hirsutizm
İntraamniyotik metilen mavisi	Fetal intestinal atrezi, hemolitik anemi, yenidoğan sarılığı

Tablo 8. Bazı ilaçların fetüs üzerine toksik etkileri (devam)

İlaç	Etki
Metimazol	Aplazi kutis
Misoprostol	Damar tıkanıklığı, ekstremitte gelişim bozuklukları, Mobius sendromu
Penisilamin	Latrus cinsinin tohumları ile zehirlenme benzeri bulgular, kollajen bozukluğu, kutis laksa, eklemlerde hiperfleksibilite
Progestin tedavisi	Yüksek dozlarda maskülinizasyon,
Propiltiourasil	Yenidoğanın guatr ile doğması
Radyoaktif izotoplar	Gebeliğin 8. haftasından sonra yüksek oranda I ¹³¹ maruziyeti tiroid hipoplazisi
Retinoid	MSS, kardiyoaortik, kulak, dudak anomalileri riskinde artış, mikroti, anoti, timik aplazi, bronşiyal, aortik ark anomalileri, belirgin doğumsal kalp anomalileri
Topikal retinoid	Teratojenik etki riski düşük
Streptomisin	Sekizinci sinir hasarı ve işitme kaybı
K vitamini	Hemoliz
Tetrasiklin	Kemik ve dişlerde çizgilenme
Talidomid	Sağırlık, anoti, preaksiyal ekstremitte gelişim defektleri, fokomeli, ventriküler septal defekt (VSD), gastrointestinal atrezi
Trimetorfin	Nöral tüp defekti
A vitamini	Retinoidlerdekine benzer teratojenik etkiler (25,000-50,000 Ü/gün üzerinde)
D vitamini	Supravalvüler aortik stenoz, Elfin yüz, mental retardasyon,
Difenilhidantoin	Fetal hidantoin sendromu, yüzde şekil bozukluğu, yarı damak, VSD, gelişim geriliği, mental retardasyon
Valproik asit	Spina bifida, yüzde şekil bozukluğu, otizm
Karbamazepin	Yüzde şekil bozukluğu
Kloramfenikol	Çeşitli doğumsal anomaliler, doza bağımlı kemik iliği baskılanması

VI. B. Gebelik Risk Sınıflandırmaları ve Özellikleri

Sistemik dolaşıma geçerek fetüse zarar verme riski olan ilaçlar, teratojenik etki oluşturma riskinin boyutlarına göre farklı sınıflandırma sistemleri kullanılarak çeşitli alt gruplara ayrılmıştır. Bu risk gruplarına gebelik risk sınıflandırmaları denir. Bu sınıflandırmaların amacı risk standardizasyonunu sağlamaktır. İlk olarak 1978'de Farmaceutiska Specialiteter i Sverige (FASS=İsveç Onaylanmış İlaçlar Kataloğu) risk sınıflandırması kullanılmıştır (28, 29). Bu sistemde ilaçlar güvenliden riskliye doğru A, B, C, D olarak 4 gruba ayrılmıştır. B grubu da B1, B2, B3 olarak üç alt gruba ayrılmıştır. Ardından 1979'da bugün de en sık kullanılan ABD, FDA (Food and Drug Administration = Besin ve İlaç Dairesi) risk sınıflandırması tanımlanmıştır. FASS sınıflamasından farklı olarak FDA sınıflamasında teratojenik etkili ilaçlar X sınıfına ayrılmıştır (Tablo 9, 30). American Society of Teratology ilaçların gebelerdeki teratojenik riskini belirlemek için FDA gebelik risk sınıflandırmasını kullanmaktadır (29). Ancak FDA kısa bir süre önce, biyolojik ürünleri de kapsayacak şekilde ilaçların gebelikte ve emzirme sırasında kullanımlarına yönelik sınıflarında büyük düzenlemeler yapacağını duyurdu (31). ADEC (Australian Drug Evaluation Committee's) sınıflaması ise 1989'da ilk olarak kullanılmış olup, A, B1, B2, B3, C, D, X sınıflarından oluşur (32, Tablo 10). TERIS (Teratogen Information System) gebelik risk sınıflandırması çeşitli ülkelerden çok sayıda klinik toksikoloji uzmanı bilim adamının katılımı ile oluşan, 3295'den fazla teratojenik etkeni içeren ve sürekli yenilenen "Shepard's Catalog of Teratogenic Agents" olarak adlandırılan bilgi bankasıdır (33, Tablo11).

Teratojenite risk sınıflandırma sistemleri tek başına değerlendirildiğinde yanıltıcı olmakla birlikte teratojenik etki riski yüksek ilaç alan gebelere danışmanlık hizmeti verilmesinde kritik önemi vardır. Örneğin oral kontraseptifler FDA gebelik risk sınıflandırmasında her ne kadar "X" olarak değerlendirilse de, son yıllarda yapılan araştırmalar bu ilaçların gebeliğin erken döneminde kullanımının teratojenik etki göstermediğini ortaya koymuştur. Bu ilaçlar ADEC ve TERIS sınıflandırmalarına göre de güvenli ilaçlar grubunda yer almaktadır. Yapılan bir çalışmada FDA, ADEC, FASS gebelik risk sınıflandırmaları karşılaştırılmış, her 3 risk grubunda ortak olarak sınıflandırılan 236 ilacın sadece %26'sı eşdeğer risk sınıflandırmasında yer almıştır (8,33).

FDA sınıflandırmasına göre A ve bir dereceye kadar B sınıfında olan ilaçlar gebelikte daha risksiz ya da düşük riskle kullanılabilirken, C ve D sınıfındaki ilaçlar riskli gruplar olup; yarar zarar oranı dikkate alınarak kullanılabilir. X grubundaki bir ilaç ise gebelerde kesinlikle kullanılmamalıdır (6, 8, 34–37). Birçok ilacın prospektüsünde "gebelik döneminde kullanımı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır" ifadesinin olması, ilaçların büyük bir kısmının insanda kullanılan ancak deney hayvanlarında teratojenik etkileri gösterilmiş C sınıfında olması başlıca sorunlardır. Bu durumlar genelde hekimi, her hekime göre göreceli olarak değişebilecek, yarar/zarar oranına göre hareket etme zorunluluğunda bırakır ve belirsizlikler doğurabilir. Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından ilaç prospektüslerine ilacın içinde bulunduğu gebelik sınıflandırmasının, uyarılar bölümüne eklenmesi koşulu konmuştur.

Tablo 9. FDA gebelik risk grupları

-
- | | |
|----------|--|
| A | Gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda ilacın ilk üç ayda fetüste teratojenik etki riskinin olmadığını göstermiştir. |
| B | Hayvanlarda yapılan çalışmalar ilacın fetüste teratojenik etki yapma riskinin olmadığını göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü çalışmalar yoktur ya da hayvanlarda yapılan çalışmalar fetüste teratojenik etki riskini göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü araştırmalarda fetüste teratojenik etki riski bulunamamıştır. |
| C | Hayvanlarda yapılan araştırmalarda ilacın teratojenik etki riski saptanmasına karşın gebelerde yapılan kontrollü araştırmalar yoktur ya da hayvanlarda ya da gebelerde bu konuda yapılmış araştırmalar bulunmamaktadır. |
| D | Fetüste teratojenik etki yapma riskinin kesin kanıtları bulunmakla birlikte yaşamı tehdit eden hastalıklarda daha güvenli ilaçların kullanılmaması ya da etkisiz olması durumunda gebelerde kullanılabilir ilaçlardır. |
| X | Hayvanlarda ve insanlarda yapılan araştırmalarda teratojenik etki riski kesin olarak kanıtlanmış ve teratojenite riski yararlarından daha fazla olan ilaçlardır. Gebelik sırasında kesinlikle kullanılmamalıdır. |
-

Tablo 10. ADEC gebelik risk grupları

A	Çok sayıdaki gebe ve doğurgan yaştaki kadın tarafından kullanılmış ve anomali sıklığında kanıtlanmış bir artışa neden olmamış ya da fetüs üzerinde doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiye neden olmamış ilaçlar
B1	Sadece sınırlı sayıdaki gebe ve doğurgan yaştaki kadın tarafından kullanılmış ve anomali sıklığında artış ve fetüs üzerinde doğrudan ya da dolaylı zararlı etkide artış gözlenmemiş ilaçlar. Ayrıca bu ilaçların hayvan çalışmalarında da fetal hasarın arttığına dair kanıt gösterilmemiştir
B2	Sadece sınırlı sayıdaki gebe ve doğurgan yaştaki kadın tarafından kullanılmış ve anomali sıklığında artış ve fetüs üzerinde doğrudan ya da dolaylı zararlı etkide artış gözlenmemiş ilaçlar. Hayvan çalışmaları yetersiz ya da eksik olmasına karşın ulaşılabilen verilerde fetal hasar oluşumunun artışına yönelik herhangi bir kanıt gösterilememiş olan ilaçlar
B3	Sadece sınırlı sayıdaki gebe ve doğurgan yaştaki kadın tarafından kullanılmış ve anomali sıklığında artış ve fetüs üzerinde doğrudan ya da dolaylı zararlı etkide artış gözlenmemiş ilaçlar. Hayvan çalışmalarında fetal hasar oluşumunda artışa ilişkin kanıtlar elde edilmiş, ancak bu verilerin insanlardaki anlamlılığı belirsiz olarak değerlendirilen ilaçlar
C	Farmakolojik etkileri nedeniyle fetüs ya da yenidoğan üzerinde doğumsal anomaliye neden olmadan, zararlı etkiler yaratmış ya da yaratma kuşkusu taşıyan ilaçlar. Bu etkiler geri dönüşümlü olabilir. Ayrıntılar için ilişkili kaynaklara da bakılması gerekli olan ilaçlar
D	Fetal anomaliye ya da geri dönüşümsüz anomaliye neden olmuş, neden olduğu kuşkulu ya da neden olması beklenen ilaçlar. Bu ilaçların aynı zamanda advers farmakolojik etkileri de olabilir. Ayrıntılar için ilişkili kaynaklara da bakılması gerekli olan ilaçlar
X	Fetüs üzerinde kalıcı hasar oluşturma riski yüksek ilaçlar. Gebelikte ya da gebelik olasılığının olduğu durumlarda kullanılmaması gereken ilaçlar

Tablo 11. TERIS gebelik risk grupları

None	Yok
Minimal	Çok az
Unlikely	Beklenmeyen
Small	Küçük
Moderate	Orta
High	Yüksek
Undetermined	Belirsiz risk

VI. C. Teratojenite Bilgi Servislerinin (TBS) Önemi ve Çalışmanın Getireceği Yenilikler

Hızla ilerleyen teknoloji ve tıbbi çalışmalar sonucunda ortaya çıkan çok sayıdaki yeni ilacın, yararı ile birlikte zarar potansiyelinin de yüksek olması nedeni ile ilaçların klinik etkililikleri ve yan etkileri ile ilgili bilgi iletiminin hızla sağlanması gereksinimini doğurmuştur. TBS’i gebelerin teratojenik ilaç ya da maddeye maruz kalmaları durumunda oluşabilecek mortalite ve morbiditeyi önlemek, teratojenite konusunda toplum bilincinin gelişimine yardımcı olmak amacı ile danışmanlık hizmeti veren kuruluşlardır. Dünyadaki pek çok TBS’den gelen veriler toplanıp değerlendirilmekte ve yıllık raporlar halinde yayınlanmaktadır (4,5,38-40).

1961 yılında “Talidomid faciası” olarak bilinen ilaca bağlı doğumsal anomaliler içinde en dramatik ve şiddetlisi olarak tarihe geçen olayın ardından teratoloji ve teratojeniteye yönelik çalışmalar hızlanmıştır. İlk olarak ABD San Diego’da 1979 yılında California Eyaletinde TBS kurulmuştur (4). Ardından ABD’de Organization of Teratology Information Specialists (OTIS=Teratoloji Bilgilendirme Uzmanları Organizasyonu) ve Avrupa’da da ENTIS (European Network of Teratology Information Services=Avrupa Teratojenite Bilgi Servisleri Ağı) 1990 yılında Avrupa’da bulunan 13 merkezin bir araya gelmesiyle kurulmuştur (40).

TBS’i, halka ve hekimlere gebelik öncesinde ya da gebelik sırasında başta ilaçlar olmak üzere çeşitli teratojenlere maruz kalımın değerlendirilmesinde kanıta dayalı danışmanlık hizmetinin verilmesi, doğumsal anomalilerin önlenmesi için risk faktörlerinin saptanmasına ve tanınmasına yönelik epidemiyolojik araştırmaların yapılması amacıyla hizmet vermektedir. İlaç üretimi ve araştırmaları yapan firmaların satışa sundukları yeni ilaçların teratojenik etkilerini araştırdıkları çalışmaların yetersizliği, ilaç geliştirme aşamasında deney hayvanlarında yapılan çalışma sonuçlarının insanlara uyarlanamaması teratojenite konusunda

epidemiyolojik araştırmalar da bu servislerin önemini arttırmaktadır (6,7).

Gebelikte ilaç ve radyasyon ile karşılaşmada başvurulan çeşitli kaynaklar vardır. Bunların bazıları kitap, bazıları web sitesi ve daha kapsamlı olanları da bu amaçla hizmet veren TBS'leridir (4,33-41). Çalışmamızın önemi ve getireceği yenilikler toplum sağlığı ve bilime katkı olarak iki grupta incelenebilir:

1. Toplum sağlığına katkı: Çalışmamızda, gebelik sırasında alınan ilaçlar ya da maruz kalınan diğer teratojenik etkenlerin düşük (spontan ya da tıbbi), intrauterin ölüm ya da doğumsal anomali riskinin değerlendirilmesi; anne-çocuk sağlığının korunması yanı sıra, topluma sağlıklı bireyler kazandırılmasına yardımcı olacak ve doğumsal anomali riski olduğu düşüncesiyle çok sayıda gebeliğin gereksiz olarak sonlandırılmasını engelleyecektir.

2. Bilime katkı: Gebelik sırasında ilaçların teratojenik etkilerine ilişkin hipotezlerin araştırıldığı randomize kontrollü araştırmaların yapılamaması ve bulguların çoğunun insanlara tam olarak uyarlanamayan hayvan çalışmalarına dayanması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalara gereksinim çok fazladır. Bu nedenle bu gözlemsel – kesitsel araştırma sonucunda elde edilecek verilerin analizi az sayıda gözlemsel araştırma ile sınırlı teratojenik etkilerle ilgili bilimsel verilere katkıda bulunacaktır. Teratojenik etki değerlendirmesinde sık kullanılan, ABD tarafından hazırlanan FDA gebelik risk sınıflandırması günümüzde çoğu ilaç için geçerliliğini yitirmiş bulunmaktadır. FDA gebelik risk sınıflandırmasını TERIS ve ADEC gebelik risk sınıflandırmaları ile de karşılaştırmış ve FDA gebelik risk sınıflandırmasının diğer iki gebelik risk sınıflandırması ile olan tutarlılığı incelenmiştir. Yapılan araştırmalarda “oral kontraseptifler” gibi östrojen ve/veya progesteron içeren preparatlar, FDA tarafından “X” sınıfında değerlendirilmesine karşın bu etken maddeler TERIS 'de “none”, ADEC 'de “B1” olarak bildirilmektedir. Ayrıca klinik uygulamada hekimler, bir ilacın teratojenik etkisini yalnızca prospektüsüne bakarak değerlendirmektedir. Çoğu ilacın prospektüsünde yer alan “Gebelikte kullanımına ilişkin bilgi yoktur” ya da “Gebelerde kullanılmamalıdır” biçimindeki tanımlamalar da ilacın teratojenik etki yaptığı biçiminde yorumlanarak gereksiz gebelik sonlandırmalarına neden olmaktadır.

VI. D. Dokuz Eylül Üniversitesi İlaç ve Zehir Danışma Merkezi ve Teratojenite Bilgi Servisi

ZDM'leri (İlaç ve Zehir Danışma Merkezi), zehirlenmeleri önlemek ve zehirlenme olaylarında morbidite, mortalite ve tedavi maliyetini azaltmak üzere acil soruları cevaplayan, danışmanlık hizmeti veren, bilgi / veri toplayan, sağlık personeline ve halka yönelik eğitim programları düzenleyen modern sağlık hizmeti birimleridir. Bu kuruluşlar ayrıca ilaçların klinik etkililiği ve yan etkileri ile ilgili güncel bilgi iletimini hızlı bir şekilde sağlayarak akılcı ilaç kullanımı ve hasta tedavisine katkıda bulunmaktadır. Ülkemizde de hizmet veren ZDM'leri arasında 24 saat hizmet vermeyi sürdüren iki merkez Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü Ulusal Zehir Merkezi ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) ZDM'dir.

DEÜTF ZDM, Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı bünyesinde 1993 yılı Ocak ayında hizmet vermeye başlamıştır. Merkezimiz Klinik Toksikoloji alanında eğitilmiş ve deneyimli tıp doktoru farmakoloji uzmanı kadrosuyla zehirlenmeler ve ilaçların istenmeyen yan etkileri konusunda sağlık çalışanlarına ve halkımıza telefonla haftanın 7 günü, 24 saat aralıksız hizmet vermektedir. Ayrıca DEÜTF Farmakoloji Anabilim Dalı'nda hizmet veren TBS, hekimlere, gebenin kullandığı ya da maruz kaldığı ilaç, radyasyon ya da çeşitli teratojenlerin teratojenik etkilerine ilişkin danışmanlık hizmeti vermektedir.

TBS'lerinin amaçları; gebelerde ilaç kullanımı ve gelişen etkileri ile ilgili doğru, güncel, kapsamlı ve hızlı bilgilendirme hizmeti vererek; etkin ve güvenli ilaç kullanımını sağlamak, teratojenitenin azaltılmasını sağlamaktır. Merkezimize başvurularının yanıtlanması, ilaç, etkinlik, toksisite ve tedavi bilgisi istemlerinin yazılı olarak karşılanması, ilaç kullanımı ve teratojenite profiline yönelik epidemiyolojik çalışmalar yapılması işlevleri arasındadır.

VII. GEREÇ ve YÖNTEM

VII. A. Araştırma Tipi

Kesitsel bir çalışma olan araştırmamıza Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu onayı alındıktan sonra başlandı.

VII. B. Araştırma Protokolü

Teratojenite Bilgi Servisimizin (TBS) işleyişi sırasında tüm gebelerle başvuru sırasında yüz yüze görüşülmekte, alınan bilgiler “Teratojenite Kayıt Formu”na kaydedilmektedir (Form 1). İlgili formda gebenin adı soyadı, adresi, demografik özellikleri, tıbbi bilgileri ve maruz kaldığı ilaçlar yer almaktadır. Araştırmamızda DEÜTF Farmakoloji Anabilim Dalı’na bağlı olarak çalışan TBS’ne 01.01.2005–30.06.2007 tarihleri arasında ilaç ve radyasyona maruz kalım nedeniyle teratojenik etki danışmanlığı için başvuran gebelerin verileri değerlendirildi. Gebelik sonuçlarının öğrenilmesi için tüm gebeler Nisan-Mayıs 2008 tarihleri arasında başvuru formlarındaki telefon numaralarından geri arandı. Yanıt alınamayan aramalar için günün farklı zaman dilimlerinde 5 kez aramalar yinelenildi. Ulaşılamayan gebeler içinde faks numarası olan gebelere de faks çekilerek ulaşıldı. Telefonla görüşme sırasında “aydınlatılmış sözlü onamları” alındıktan sonra araştırma ile ilgili soruların yanıtları “Telefon Görüşme Formu”na kaydedildi (Form 2). Önceki başvuru formundaki eksiklikler de bu görüşme sırasında tamamlandı.

Maruz kalınan ilaçların sınıflandırılması

Maruz kalınan tüm ilaçların FDA (Food and Drug Administration), TERIS (Teratogen Information System) ve ADEC (Australian Drug Evaluation Committee's) sınıflandırmalarına göre risk sınıfları belirlenerek en riskli ilaçlar saptandı. Ayrıca FDA’ye göre en riskli olan ilacın ADEC ve TERIS sınıfı da değerlendirmeye alındı. Bu ilaçlar risk sınıflarına göre “Düşük” ve “Yüksek Riskli İlaçlar” olarak iki gruba ayrıldı (Tablo 12). Teratojenik etkisine ilişkin hiçbir bilgiye rastlanamayan ya da teratojenik etkisi herhangi bir gebelik risk sınıflandırmasında yer almayan ilaçlar düşük riskli ilaç grubuna alındı. Çoklu ilaca maruz kalımlarda ise gebenin karşılaştığı ilaçlar içinde FDA gebelik risk sınıflandırmasına göre en riskli ilacın grubu seçildi.

FDA, ADEC, TERIS gebelik risk sınıflandırmalarının birbirleriyle olan tutarlılıklarını belirleyebilmek için risk sınıfları eşleştirilerek 3 gruba ayrıldı (33,34 Tablo 13). İlaçların risk sınıflandırmalarını belirlerken ise Micromedex® veri tabanının güncel sürümü kullanıldı (2). Ayrıca ilaçlar ATC (Anatomical Therapeutic and Chemical) indeksine göre de sınıflandırıldı (42). ATC'ye göre sınıflandırılmamış ilaçlar ise kullanıldığı tıbbi durumlara/hastalıklara göre gruplandırıldı.

Tablo 12. FDA, TERIS ve ADEC sınıflandırmalarına göre ilaçların risk dereceleri

Risk derecesi	FDA	TERIS	ADEC
Düşük Riskli İlaçlar	A, B, C, grubu belirlenmemiş	None (Yok), Minimal (Çok az), Unlikely (Beklenmeyen), Undetermined (Belirsiz risk), grubu belirlenmemiş	A, B1, B2, B3, C, grubu belirlenmemiş
Yüksek Riskli İlaçlar	D, X	Small (Küçük), Moderate (orta), High (Yüksek)	D, X

Tablo 13. FDA, TERIS ve ADEC risk sınıflandırmalarının karşılaştırılması (34,33)

FDA	TERIS	ADEC
A, B	Yok, çok az, beklenmeyen	A, B1, B2,
D, X	Küçük, orta, yüksek	D, X
C, grubu belirlenmemiş	Belirsiz risk, grubu belirlenmemiş	B3, C, grubu belirlenmemiş

VII. C. Tanım ve Ölçütler

VII. C. 1. Bağımsız değişkenler

Yaş, gebelik sayısı, canlı doğum sayısı, akraba evliliği, maruz kalınan ilaç sayısı, ilacın kullanıldığı süre, ölü doğum, düşük varlığı, sigara kullanımı, çalışma durumu, radyasyonla karşılaşma, gebenin ve eşinin eğitim düzeyi, ikamet durumu, ilaçların FDA, ADEC ve TERIS gebelik risk sınıflandırması bağımsız değişkenlerdi (Tablo 14).

Tablo 14. Bağımsız değişkenler

Yaş	Düşük riskli (20-34 yaş)
	Yüksek riskli (0-19 yaş ve 35 üzeri yaş)
Gebelik sayısı	İlk gebelik
	İlk gebeliği olmayan
Akraba evliliği	Var
	Yok
İlaç kullanım süresi	1-10 gün
	11 günden fazla
Ölü doğum/düşük öyküsü	Var
	Yok
Sigara kullanımı	Var
	Yok
Çalışma durumu	Çalışmıyor
	Çalışıyor
Gebenin eğitim düzeyi	Düşük (okur-yazar değil, okur-yazar, ilkokul, ortaokul)
	Yüksek (lise, üniversite ve üniversite üzeri)
Eşinin eğitim düzeyi	Düşük (okur-yazar değil, okur-yazar, ilkokul, ortaokul)
	Yüksek (lise, üniversite ve üniversite üzeri)
İkamet durumu	Şehir merkezi
	İlçe+Köy
Maruz kalınan ilaç sayısı	Tek ilaç
	Çok ilaç
FDA gebelik risk sınıflandırması	Düşük risk (A,B,C, risk grubu belirlenmemiş)
	Yüksek risk (D ve X)
Radyasyon ile karşılaşma	Var
	Yok

VII. C. 2. Bağımlı değişkenler

- 1. Bebek ölümü:** İsteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması ya da spontan düşük varlığı bebek ölümü olarak değerlendirildi.
- 2. İsteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması**
- 3. Beklenmeyen sonuçlar:** Erken doğum, isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması, spontan düşük ya da doğumsal anomali varlığı beklenmeyen gebelik sonucu olarak değerlendirildi.

VII. D. Çalışmaya Alma ve Dışlama Ölçütleri

VII. D. 1. Çalışmaya alma ölçütleri

TBS'ne 01.01.2005–30.06.2007 arasında, gebeliği sırasında herhangi bir nedenle ilaç ve radyasyona maruz kalma ile servisimize başvuran, telefonla ya da faksla geri aramada ulaşılan tüm olgular çalışmaya alındı.

VII. D. 2. Çalışmadan dışlanma ölçütleri

Gebeliğin sonucu ile ilgili bilgi alınamayan, telefonla geri aramada ulaşılamayan, ilaca maruz kalmayan ya da sözlü onam alınamayan gebelere ait veriler değerlendirmeye alınmadı.

VII. E. Veri Kaydı

Gebe bilgileri Statistical Package for the Social Sciences 11.0.1 (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) istatistik programı ve Microsoft® Office Excel 2003 SP3 hesap tablosu bünyesinde oluşturulan veri tabanına kaydedildi.

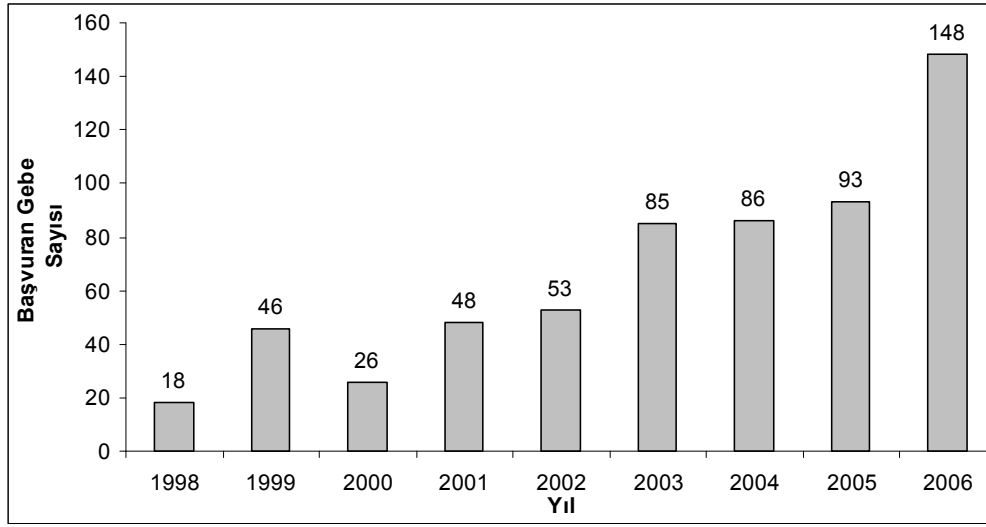
VII. F. İstatistiksel analiz

Ortalamaların karşılaştırılmasında Student t testi, sayımla belirlenen değişkenlerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanıldı. Tek değişkenli karşılaştırmalarda olasılıklar oranı ve %95 güven aralıkları hesaplandı. Çok değişkenli karşılaştırmalarda lojistik regresyon analizi kullanıldı. FDA, TERIS ve ADEC gebelik risk sınıflandırmalarının tutarlılıkları ise kappa tutarlılık testi ile değerlendirildi. Çalışmada $p < 0.05$ olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

VIII. BULGULAR

VIII A. Başvuru Özellikleri

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Teratojenite Bilgi Servisine (TBS) başvuran gebe sayısı 1998 yılında 18 iken 2006 yılında 148'dir (Şekil 5). Çalışmaya, DEÜTF TBS' ine 01.01.2005–30.06.2007 tarihleri arasında başvuran 309 gebenin 220'si alındı. Ulaşılamayan 83 gebe, ilaç maruziyeti olmayan 4 gebe ve onam vermeyen 2 gebe çalışma dışı bırakıldı.



Şekil 5. TBS'ne yapılan başvuruların dağılımı

Gebelerin %78.2'si (n=172) 20-34 yaşları arasındaydı. Yaş ortalaması 29.1 ± 5.5 (15–43 yaş), başvuru sırasında ortalama gebelik haftası son adet tarihine göre 8.2 ± 4.4 idi (3–28 hafta). Başvuran gebelerin tamamı gebeliği sırasında ilaca maruz kalmış olup, %5.4'ü (n=12) ilaç ve radyasyona birlikte maruz kalmıştı. Gebelerin %29.1'inde (n=64) maruz kalınan etken FDA (Food and Drug Administration=Besin ve İlaç Dairesi) gebelik risk sınıflandırmasına göre yüksek riskli grupta idi. Yüksek riskli ilaca maruz kalan gebelerin yaş ortalaması düşük riskli ilaca maruz kalan gebelerin yaş ortalamasından farklı değildi ($p=0.504$). Gebelerin %87.3'ü (n=192) ilk üç ay, %11.8'i (n=26) 2. üç ay, %0.9'u (n=2) 3. üç ayda idi. FDA gebelik risk sınıflandırmasına göre yüksek riskli ilaç kullananların %81.3'i (n=52) ilk üç ayda, %17.2'si (n=11) 2. üç ayda ve %1.6'sı (n=1) 3. üç aydaydı. Yüksek riskli ilaca maruz kalan gebelerin ortalama başvuru haftası düşük riskli ilaç kullananlardan farklı değildi ($p=0.383$). Gebeliklerin %74.1'i (n=163) doğumla sonuçlandı. Doğum yapanların % 1.8'inin (n=4) bebeğinde doğumsal anomali olduğu bildirildi. Gebeliklerin %17.3'ü (n=38) isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması ile sonuçlandı (Tablo 15).

Tablo 15. Gebelerin demografik özellikleri

		FDA gebelik risk sınıflandırması					
		Düşük Riskli n=156 (%70.9)		Yüksek Riskli n=64 (%29.1)		TOPLAM n=220 (%100.0)	
		n	%	n	%	n	%
Yaş (ortalama±SH)		28.9±5.5 (15-43)	--	29.5±5.6 (19-41)	--	29.1±5.55 (15-43 yaş)	--
Sigara kullanımı	Var	46	70.5	17	26.6	63	28.6
	Yok	110	29.1	47	73.4	157	71.4
Çalışma durumu	Çalışıyor	91	58.3	42	65.6	133	60.5
	Çalışmıyor	65	41.7	22	34.4	87	39.5
Eğitim düzeyi	Düşük	64	41.0	33	51.6	97	44.1
	Yüksek	92	59.0	31	48.4	123	55.9
Akraba evliliği	Var	22	14.1	6	9.4	28	12.7
	Yok	134	85.9	58	90.6	192	87.3
Canlı doğum sayısı	D=0	74	47.4	24	37.5	98	44.5
	D=1	52	33.3	24	37.5	76	34.5
	D≥2	30	19.3	16	25.0	46	20.9
İlaç ve radyasyona maruz kalınan gebelik zamanı	Birinci üç ay	140	89.7	52	81.3	192	87.3
	İkinci üç ay	15	9.6	11	17.2	26	11.8
	Üçüncü üç ay	1	0.6	1	1.6	2	0.9
Başvuru sırasında gebelik haftası (ortalama±SH)		8.0±4.1 (3-28)	--	8.7±5.1 (3-28)	--	8.2±4.4 (3-28 hafta)	--
İlacın kullanım süresine göre gebe sayısı	1-10 gün	80	51.3	25	39.1	105	47.7
	≥11 gün	76	48.7	39	60.9	115	52.3
Ölü doğum/düşük öyküsü	Yok	111	71.2	45	70.3	156	70.9
	Var	45	28.8	19	29.7	64	29.1
Maruz kalınan ilaç sayısı	Tek	37	23.7	21	32.8	58	26.4
	Çok	119	76.3	43	29.7	162	73.6
Radyasyon ile karşılaşma	Var	9	5.8	3	4.7	12	5.5
	Yok	147	94.2	61	95.3	208	94.5
FDA'ya göre en riskli ilacın dağılımı	A	--	--	--	--	--	--
	B	7	4.5	--	--	7	3.2
	C	129	82.7	--	--	129	58.6
	Yok	20	12.8	--	--	20	9.1
	D	--	--	39	60.9	39	17.7
Gebelik sonuçları	X	--	--	25	39.1	25	11.4
	Sağlıklı doğum	100	64.1	37	57.8	137	62.3
	Erken doğum	18	11.5	4	6.3	22	10.0
	Tıbbi ya da isteğe bağlı gebelik sonlandırılması	21	8.3	17	9.4	38	17.3
	Spontan düşük	13	13.5	6	26.6	19	8.6
Doğumsal anomali	4	2.6	--	--	4	1.8	

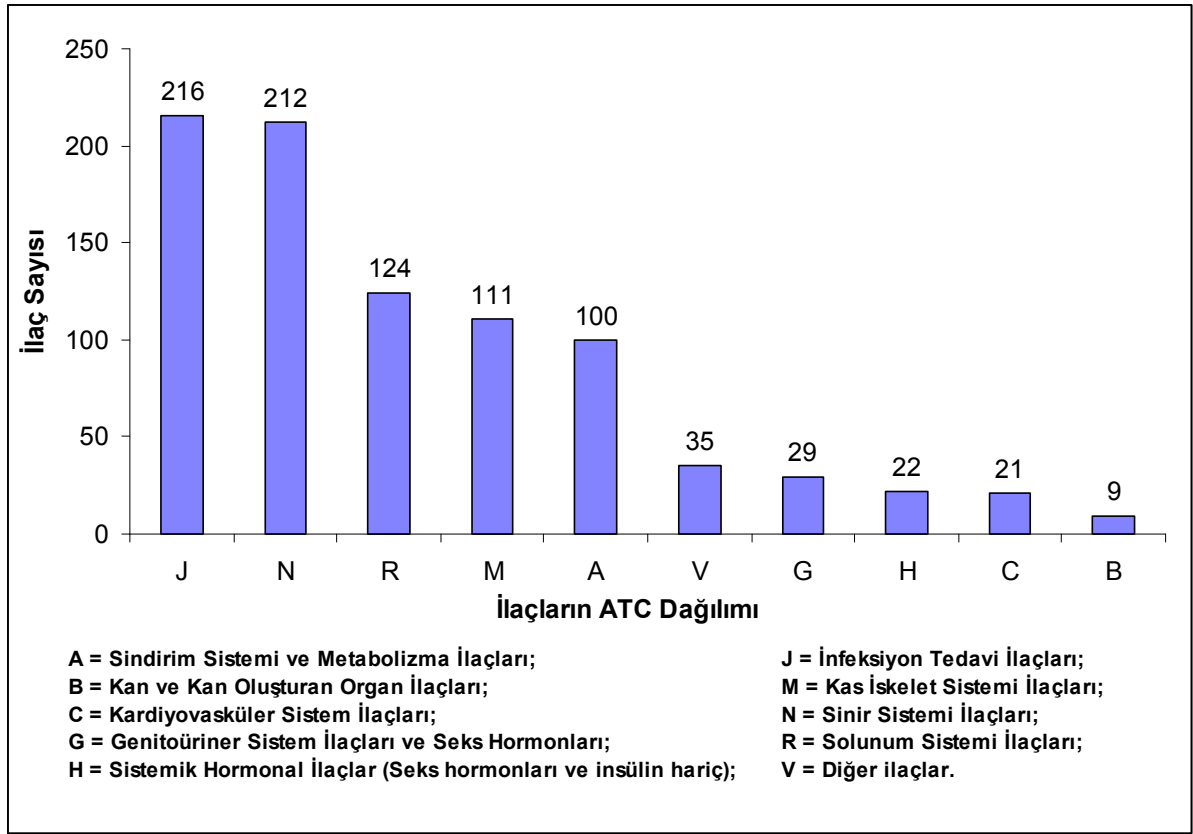
Gebeliğinin ilk üç ayında FDA 'e göre B grubu ilaç kullanan bir gebenin bebeğinin 6. ayda ölümle sonuçlandığı öğrenildi. Doğumsal anomali ile sonuçlanan gebeliklerde gebelerin maruz kaldığı ilaçlar düşük risk grubundaydı (Tablo 16).

Tablo 16. Doğumsal anomaliler

No	Anomaliler	İlaç adı ve FDA gebelik risk sınıflandırması grubu
1	Yarık damak dudak	Sulbaktam/ampisilin (B), dimenhidrinat (B), triamsinolon (C), ambroksol (yok)
2	Ayaklarda içe dönüklük, dışa şaşılık, hipermetropi	Sulbaktam/ampisilin (B), sefprozil (B), ornidazol (B), amoksisilin (B), fosfomisin (B), kafein (C), povidon iyot (yok), parasetamol (yok)
3	Kalp kapak anomalisi ve hipotiroidi	Lansoprazol (B), amoksisilin (B), famotidin (B), klaritromisin (C), aljinat (yok)
4	Hipospadias	Meloksikam (C), diosmin (yok), hesperidin (yok), tiyokolşikozid (yok), dipiron (yok)

Maruz kalınan ilaçların sınıflandırılması

Gebelerin (n=220) maruz kaldığı 879 etken maddenin 265'inin birbirinden farklı olduğu saptandı. Gebelerin 4.1±3.1 (1–17) etken maddeye maruz kaldığı belirlendi. Gebelerin % 22.7'sinin (n=50) yalnızca bir etken maddeye maruz kaldığı saptandı. ATC (Anatomical Therapeutic and Chemical) sınıflandırma sistemine göre gebelerin en sık maruz kaldığı etken maddelerin infeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar (n=216, %24.6) ve merkezi sinir sistemi (MSS) ilaçları (n=212, %24.1) olduğu saptandı. İnfeksiyon tedavisinde kullanılan ilaçlar içinde %81.0'nın (n=175) antibakteriyeller (sistemik ya da lokal) ve %10.2'sinin de sistemik ya da lokal antimikotikler olduğu, MSS ilaçları içinde analjeziklerin (n=89, %42.0), psikoanaleptiklerin (antidepresanlar, psikostimülanlar ve diğerleri, n=66, %31.1) ve psikoleptiklerin (anksiyolitikler, antipsikotikler ve diğerleri, n=32, %15.1) %88.2'lik kısmı oluşturduğu görüldü (Şekil 6).



Şekil 6. Maruz kalan etken maddelerin ATC Sınıflandırmasına göre dağılımı

VIII B. Gebelerin demografik özelliklerinin bebek ölümü, isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması ve gebeliğin beklenmeyen sonuçları yönünden değerlendirilmesi

Yüksek riskli yaş grubunda olan gebelerde bebek ölümü, düşük riskli yaş grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazlaydı (OR:3.31, GA:1.68–6.53, p=0.01). İlk gebeliği (primigravid) olanlarda bebek ölümü, multigravid gruba göre anlamlı düzeyde daha düşüktü (OR:2.48, GA:1.24–4.97, p=0.014, Tablo 17).

Tablo 17. Demografik verilerin bebek ölümü yönünden değerlendirilmesi

		Bebek ölümü n=57	%	Doğum n=163	%	Toplam n=220	OR (%95 GA)
Yaş grubu	20-34 yaş	35	20.35	137	79.65	172	3.31(1.68-6.53) p=0.01
	≤19 ve ≥35	22	45.83	26	54.17	48	
İlk gebelik olup olmadığı	Primigravid	13	15.85	69	84.15	82	2.48(1.24-4.97) p=0.014
	Multigravid	44	31.88	94	68.12	138	
Ölü doğum/düşük öyküsü	Yok	36	23.08	120	76.92	156	1.63(0.86-3.09) p=0.184
	Var	21	32.81	43	67.19	64	
Sigara kullanımı	Yok	39	24.84	118	75.16	157	1.21(0.63-2.33) p=0.689
	Var	18	28.57	45	71.43	63	
Çalışma durumu	Çalışmıyor	21	24.14	66	75.86	87	1.17(0.63-2.17) p=0.743
	Çalışıyor	36	27.07	97	72.93	133	
Gebenin eğitim düzeyi	Yüksek	31	25.20	92	74.80	123	1.09(0.59-1.99) p=0.909
	Düşük	26	26.80	71	73.20	97	
Eşin eğitim düzeyi	Yüksek	35	26.72	96	73.28	131	0.90(0.49-1.67) p=0.861
	Düşük	22	24.72	67	75.28	89	
Akraba evliliği	Yok	52	27.08	140	72.92	192	0.59(0.21-1.62) p=0.418
	Var	5	17.86	23	82.14	28	
Maruz kalım süresine göre gruplandırma	1-10 gün	21	20.00	84	80.00	105	1.82(0.98-3.39) p=0.079
	≥11 gün	36	31.30	79	68.70	115	
Maruz kalınan ilaç sayısı	Tek ilaç	13	22.41	45	77.59	58	1.29(0.64-2.62) p=0.594
	Çok ilaç	44	27.16	118	72.84	162	
İkamet durumu	Şehir	43	26.88	117	73.13	160	0.82(0.41-1.66) p=0.718
	İlçe+köy	14	23.33	46	76.67	60	
Radyasyon ile karşılaşma	Yok	52	25.00	156	75.00	208	2.14(0.65-7.04) p=0.346
	Var	5	41.67	7	58.33	12	

İlaçlara maruz kalım süresi 10 günden uzun olan gebelerde isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması, 10 günden kısa olanlara göre anlamlı düzeyde fazlaydı (OR: 2.26, GA: 1.08-4.76, p=0.044, Tablo 18).

Tablo 18. Demografik verilerin isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması yönünden değerlendirilmesi

		Gebelik devamı n=182		Gebelik sonlandırılması n=38		Toplam	OR (%95 GA)
Yaş grubu	20-34 yaş	145	84.30	27	15.70	172	1.60 (0.73-3.51)
	≤19 ve ≥35	37	77.08	11	22.92	48	p=0.34
İlk gebelik olup olmadığı	Primigravid	72	87.80	10	12.20	82	1.83 (0.84-4.00)
	Multigravid	110	79.71	28	20.29	138	p=0.143
Ölü doğum/düşük öyküsü	Yok	130	83.33	26	16.67	156	1.15 (0.54-2.46)
	Var	52	81.25	12	18.75	64	p=0.861
Sigara kullanımı	Yok	134	85.35	23	14.65	157	1.82 (0.88-3.78)
	Var	48	76.19	15	23.81	63	p=0.153
Çalışma durumu	Çalışmıyor	73	83.91	14	16.09	87	1.14 (0.56-2.37)
	Çalışıyor	109	81.95	24	18.05	133	p=0.847
Gebenin eğitim düzeyi	Yüksek	100	81.30	23	18.70	123	0.80 (0.39-1.62)
	Düşük	82	84.54	15	15.46	97	p=0.652
Eşin eğitim düzeyi	Yüksek	107	81.68	24	18.32	131	0.83 (0.40-1.71)
	Düşük	75	84.27	14	15.73	89	p=0.751
Akraba evliliği	Yok	156	81.25	36	18.75	192	0.33 (0.08-1.47)
	Var	26	92.86	2	7.14	28	p=0.211
Maruz kalım süresine göre gruplandırma	1-10 gün	93	88.57	12	11.43	105	2.26 (1.08-4.76)
	≥11 gün	89	77.39	26	22.61	115	p=0.044
Maruz kalınan ilaç sayısı	Tek ilaç	48	82.76	10	17.24	58	1.00 (0.45-2.22)
	Çok ilaç	134	82.72	28	17.28	162	p=1.000
İkamet durumu	Şehir	135	84.38	25	15.63	160	1.49 (0.71-3.16)
	İlçe+köy	47	78.33	13	21.67	60	p=0.392
Radyasyon ile karşılaşma	Yok	173	83.17	35	16.83	208	1.65 (0.42-6.40)
	Var	9	75.00	3	25.00	12	p=0.737

Yüksek riskli yaş grubunda olan gebelerde gebeliğin beklenmeyen sonuçları, düşük riskli yaş grubuna göre anlamlı düzeyde daha fazlaydı (OR:2.66, GA:1.39–5.12, p=0.005). Primigravidlerde gebeliğin beklenmeyen sonuçları, multigravid gruba göre anlamlı düzeyde daha fazlaydı (OR:2.37, GA:1.30–4.31, p=0.007). Akraba evliliği olmayan gebelerde akraba evliliği olanlara göre beklenmeyen gebelik sonuçları anlamlı düzeyde daha düşüktü (OR:3.15, GA:1.15–8.63, p=0.035, Tablo 19).

Tablo 19. Demografik verilerin gebeliğin beklenmeyen sonuçları yönünden değerlendirilmesi

		Var n=83	%	Yok n=137	%	Toplam	OR (%95 GA)
Yaş Grubu	20–34 yaş	56	32.56	116	67.44	172	2.66(1.39-5.12) p=0.005
	≤19 ve ≥35	27	56.25	21	43.75	48	
İlk gebelik olup olmadığı	Primigravid	21	25.61	61	74.39	82	2.37(1.30-4.31) p=0.007
	Multigravid	62	44.93	76	55.07	138	
Ölü doğum/düşük öyküsü	Yok	55	35.26	101	64.74	156	1.43(0.79-2.59) p=0.304
	Var	28	43.75	36	56.25	64	
Sigara kullanımı	Yok	57	36.31	100	63.69	157	1.23(0.68-2.24) p=0.594
	Var	26	41.27	37	58.73	63	
Çalışma durumu	Çalışmıyor	33	37.93	54	62.07	87	0.99(0.57-1.72) p=1.000
	Çalışıyor	50	37.59	83	62.41	133	
Gebenin eğitim düzeyi	Yüksek	51	41.46	72	58.54	123	0.70(0.40-1.21) p=0.251
	Düşük	32	32.99	65	67.01	97	
Eşin eğitim düzeyi	Yüksek	54	41.22	77	58.78	131	0.69(0.39-1.21) p=0.248
	Düşük	29	32.58	60	67.42	89	
Akraba evliliği	Yok	114	59.38	78	40.63	192	3.15(1.15-8.63) p=0.035
	Var	23	82.14	5	17.86	28	
Maruz kalım süresine göre gruplandırma	1–10 gün	37	35.24	68	64.76	105	1.23(0.71-2.12) p=0.556
	≥11 gün	46	40.00	69	60.00	115	
Maruz kalınan ilaç sayısı	Tek ilaç	19	32.76	39	67.24	58	1.34(0.71-2.52) p=0.452
	Çok ilaç	64	39.51	98	60.49	162	
İkamet durumu	Şehir	62	38.75	98	61.25	160	0.85(0.45-1.58) p=0.723
	İlçe+köy	21	35.00	39	65.00	60	
Radyasyon ile karşılaşma	Yok	78	37.50	130	62.50	208	1.19(0.37–3.88) p=1.000
	Var	5	41.67	7	58.33	12	

VIII C. Gebelikte İlaçlara Maruz Kalımın Bebek Ölümü, İsteğe Bağlı Ya Da Tıbbi Gebelik Sonlandırılması ve Gebeliğin Beklenmeyen Sonuçları Yönünden Değerlendirilmesi

FDA gebelik risk sınıflandırmasına göre yüksek riskli ilaçlara maruz kalan gebelerde bebek ölümlerinin, düşük riskli ilaçlara maruz kalanlara göre anlamlı düzeyde fazla olduğu saptandı (OR: 2.01, GA: 1.07-3.80, p=0.045, Tablo 20).

Tablo 20. Gebelik risk sınıflandırmasına göre bebek ölümü durumu

		Doğum n=163	%	Ölüm n=57	%	Toplam n=220	OR (%95 GA)
En riskli FDA ilacının grubu	Düşük risk	122	78.21	34	21.79	156	2.01(1.07-3.80) p=0.045
	Yüksek risk	41	64.06	23	35.94	64	
En riskli FDA mın TERIS grubu	Düşük risk	149	75.63	48	24.37	197	2.00(0.81-4.90) p=0.201
	Yüksek risk	14	60.87	9	39.13	23	
En riskli TERIS ilacının grubu	Düşük risk	148	75.51	48	24.49	196	1.85(0.76-4.50) p=0.260
	Yüksek risk	15	62.50	9	37.50	24	
En riskli FDA mın ADEC grubu	Düşük risk	137	75.69	44	24.31	181	1.56(0.74-3.29) p=0.334
	Yüksek risk	26	66.67	13	33.33	39	
En riskli ADEC ilacının grubu	Düşük risk	133	77.33	39	22.67	172	2.05(1.03-4.06) p=0.059
	Yüksek risk	30	62.50	18	37.50	48	

FDA gebelik risk sınıflandırmasına göre yüksek riskli ilaçlara maruz kalan gebelerde isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılmasının, düşük riskli ilaçlara maruz kalanlara göre anlamlı düzeyde fazla olduğu saptandı (OR: 2.33, GA: 1.13-4.780, p=0.032, Tablo 21). Lojistik regresyon analizi ile yapılan değerlendirmede; kullanılan ilaç sayısı, gebenin çalışma durumu, önceki ölü doğum-düşük durumu, gebenin ve eşinin eğitim düzeyi, riskli yaş grubu, ilk gebelik durumu ve sigara içme durumu kontrol edildiğinde bu sonucun değişmediği saptandı (OR: 2.16, GA: 1.04-4.49, p=0.038).

Tablo 21. Gebelik risk sınıflandırmasına göre isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması durumu

		Yok n=182	%	Var n=38	%	Toplam n=220	OR (%95 GA)
En riskli FDA ilacının grubu	Düşük Risk	135	86.54	21	13.46	156	2.33(1.13-4.78)
	Yüksek risk	47	73.44	17	26.56	64	p=0.032
En riskli FDA nın TERIS grubu	Düşük risk	164	83.25	33	16.75	197	1.38(0.48-3.98)
	Yüksek risk	18	78.26	5	21.74	23	p=0.759
En riskli TERIS ilacının grubu	Düşük risk	163	83.16	33	16.84	196	1.30(0.45-3.73)
	Yüksek risk	19	79.17	5	20.83	24	p=0.839
En riskli FDA nın ADEC grubu	Düşük Risk	152	83.98	29	16.02	181	1.57(0.68-3.66)
	Yüksek risk	30	76.92	9	23.08	39	p=0.410
En riskli ADEC ilacının grubu	Düşük Risk	147	85.47	25	14.53	172	2.18(1.02-4.69)
	Yüksek risk	35	72.92	13	27.08	48	p=0.69

Tüm risk sınıflandırmalarında gebelik risk grubuna göre yüksek riskli ilaçlara maruz kalan gebelerin düşük riskli ilaçlara maruz kalanlara göre gebeliğin beklenmeyen sonuçlarının varlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği saptandı (Tablo 22).

Tablo 22. Gebelik risk sınıflandırmasına göre gebeliğin beklenmeyen sonuçları

		Yok n=137	%	Var n=83	%	Toplam n=220	OR (%95 GA)
En riskli FDA ilacının grubu	Düşük Risk	100	64.10	56	35.90	156	1.30(0.72-2.36)
	Yüksek risk	37	57.81	27	42.19	64	p=0.471
En riskli FDA nın TERIS grubu	Düşük risk	124	62.94	73	37.06	197	1.31(0.55-3.13)
	Yüksek risk	13	56.52	10	43.48	23	p=0.708
En riskli TERIS ilacının grubu	Düşük risk	123	62.76	73	37.24	196	1.20(0.51-2.85)
	Yüksek risk	14	58.33	10	41.67	24	p=0.842
En riskli FDA nın ADEC grubu	Düşük Risk	114	62.98	67	37.02	181	1.18(0.58-2.40)
	Yüksek risk	23	58.97	16	41.03	39	p=0.775
En riskli ADEC ilacının grubu	Düşük Risk	112	65.12	60	34.88	172	1.72(0.90-3.28)
	Yüksek risk	25	52.08	23	47.92	48	p=0.139

VIII D. FDA, TERIS ve ADEC Gebelik Risk Sınıflandırmalarının Birbirleriyle Tutarlılıklarının Değerlendirilmesi

Etken maddelerin (n=265) düşük risk, bilinmeyen risk ve yüksek risk dağılımı sırasıyla FDA için %20.0, %68.7 ve %11.3, ADEC (Australian Drug Evaluation Committee's) için %25.7, %64.9 ve %9.4, TERIS (Teratogen Information System) için %32.8 , %62.6 ve %4.5 olarak bulundu. Her üç gebelik risk sınıflandırmasında 265 etken maddenin 46'sının (%17.4) eşdeğer risk ataması oluşturduğu saptandı. Etken maddelerin 59 (%22.3)'unun ise araştırmamızda kullandığımız risk sınıflandırmalarından herhangi birine girmediğini saptadık. Kappa tutarlılık katsayısı FDA ve ADEC gebelik risk sınıflandırmalarına göre 0.379 (Tablo 23), FDA ve TERIS gebelik risk sınıflandırmalarına göre, 0.221 (Tablo 24), ADEC ve TERIS gebelik risk sınıflandırmalarına göre ise 0.454 olarak saptandı (Tablo 25). Üç gebelik risk sınıflandırma sistemi arasında anlamlı bir tutarlılık izlenmedi.

Tablo 23. İlaçların FDA ve ADEC sınıflandırmalarına göre tutarlılık katsayısı tablosu

		İlaçların ADEC sınıflandırması			
		Düşük Risk	Bilinmeyen Risk	Yüksek Risk	Toplam
İlaçların	Düşük Risk	%10.6	%9.4	%0.0	%20.0
FDA	Bilinmeyen Risk	%14.0	%52.1	%2.6	%68.7
Gruplaması	Yüksek Risk	%1.1	%3.4	%6.8	%11.3
Toplam		%25.7	%64.9	%9.4	%100.0

$\kappa = 0.379$

Tablo 24. İlaçların FDA ve TERIS sınıflandırmalarına göre tutarlılık katsayısı tablosu

		İlaçların TERIS sınıflandırması			
		Düşük Risk	Bilinmeyen Risk	Yüksek Risk	Toplam
İlaçların	Düşük Risk	%9.1	%10.9	%0.0	%20.0
FDA	Bilinmeyen Risk	%20.4	%47.9	%0.4	%68.7
Gruplaması	Yüksek Risk	%3.4	%3.8	%4.2	%11.3
	Toplam	%32.8	%62.6	%4.5	%100.0

$\kappa = 0.221$

Tablo 25. İlaçların ADEC ve TERIS sınıflandırmalarına göre tutarlılık katsayısı tablosu

		İlaçların TERIS sınıflandırması			
		Düşük Risk	Bilinmeyen Risk	Yüksek Risk	Toplam
İlaçların	Düşük Risk	%17.7	%7.5	%0.4	%25.7
ADEC	Bilinmeyen Risk	%13.6	%50.9	%0.4	%64.9
Gruplaması	Yüksek Risk	%1.5	%4.2	%3.8	%9.4
	Toplam	%32.8	%62.6	%4.5	%100.0

$\kappa = 0.454$

IX. TARTIŞMA

Çalışmamızda gebeliği sırasında ilaç ve radyasyona maruz kalma öyküsü olan ve teratojenik etki riski danışmanlığı için Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (DEÜTF) Farmakoloji Anabilim Dalı'na bağlı olarak hizmet veren Teratojenite Bilgi Servisi (TBS)'ne başvuran gebelerin demografik verileri ve gebelik sonuçları kesitsel olarak değerlendirildi. DEÜTF Farmakoloji Anabilim Dalı'nda 1998 yılında hizmet vermeye başlayan TBS'ne başvuruların yıllar içinde artarak devam ettiği görüldü. Kuzey Amerika'daki ilk TBS 1979 yılında Kaliforniya'da kurulmuştur. Avrupa'da ise ENTIS (European Network of Teratology Information Services=Avrupa Teratojenite Bilgi Servisleri Ağı) 1990 yılında kurulmuştur. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Avrupa'da da TBS'lerine başvurular olmakta ve bu bilgi servisleri aracılığıyla çok sayıda epidemiyolojik araştırma yapılmaktadır. Bu merkezlerde bizim merkezimizdeki gibi hem telefonla hem de yazılı raporla danışmanlık hizmeti verilmektedir (4,5,32,38-41). DEÜTF TBS'ne 2005-2007 yılları arasında başvuran 309 gebeden sonuçlarına ulaşılabilen 220'sinin verilerini değerlendirmeye alabildik. Çalışmaya alınamayanlar geri aramalarımız sonucunda gebelik sonuçlarına ulaşılabilen, onam vermeyen ya da başvurusu sırasında ilacı kullanacağını bildirmesine karşın, bu ilacı kullanmayan gebelerdi. Gebelik sonuçları için ise telefonla geri aramada gebeliği sona eren kadınların verdiği bilgiler dikkate alındı.

Çalışmamızda ilaca ve radyasyona maruz kalan gebelerin çoğunluğunun (%87.3) ilk üç ayda TBS'ne başvurduğu saptandı. Bizim çalışmamızda olduğu gibi diğer araştırmalarda da gebelerin çoğunlukla gebeliklerinin farkına varmadıkları dönemde ilaçlara maruz kaldıkları anlaşıldı (43-45). Türkiye'de Ege ve Marmara Üniversitelerinde yapılan iki ayrı çalışmada gebelerin %80'den fazlasının ilk üç ayda başvurduğu bildirilmiştir (35,43). Diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda da gebelerin ilk üç ayda TBS'ne başvuru oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır (46). Gebelik kesinleştikten sonra ikinci ve üçüncü üç aylık dönemlerde, hekimlerin ve gebelerin daha duyarlı bir şekilde ilaç kullandıkları ve TBS'ne başvuru oranlarının düşük olduğu belirtilmektedir (45).

Çalışmamıza alınan 220 gebenin çok sayıda etken maddeye (n=879) maruz kaldığı, yalnızca dörtte birinin (%26) tek bir etken maddeye maruz kaldığını saptandı. Olukman ve arkadaşları

tarafından Ege Üniversitesi'nde yapılan bir araştırmada da gebelerin %10'unun tek etkene maruz kaldığı bildirilmiştir (43). Hancock'un Kanada'da yaptığı çalışmada TBS'ne başvuran kadınların yarısından fazlasının gebelik boyunca vitamin ve mineral dışı en az bir ilaç kullandığı bildirilmiştir (7). Avrupa'da 28 ülkede yapılan değerlendirmede gebelerin %86'sının gebelikleri sırasında bir ya da daha fazla sayıda ilaca maruz kaldığı saptanmıştır (5). Yine Avrupa'da yapılan diğer bir çok merkezli ve çok uluslu çalışmada gebelerin %64.1'i gebeliği sırasında en az bir ilaç kullanmış ve bu gebelerin %56'sının ilk üç ayda olduğu saptanmıştır (47). Santis ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da İtalya'da TBS'ne başvuran gebelerden %91'inin ilaç kullandığı, %7'sinin radyasyona maruz kaldığı bildirilmiştir. Bu gebelerin %69'u ilk üç ayda, %22'si ikinci üç aydadır (53). Kennedy ve arkadaşları, ABD'de doğurğanlık çağındaki kadınların (18–44 yaş arası olarak tanımlanmış) %49'unun en az bir adet ilaç kullandığını ve %10'unun gebe kaldığı bilmeden ilaç kullanmaya devam ettiğini saptamışlardır (49).

Çalışmamızda gebelerin kullandığı tüm ilaç etken maddelerinin risk sınıflandırmalarına göre dağılımlarına bakıldığında FDA (Food and Drug Administration=Besin ve İlaç Dairesi)'ye göre %11.3, ADEC'e (Australian Drug Evaluation Committee's) göre %9.4 ve TERIS'e (Teratogen Information System) göre %4.5'inin teratojenik etki yönünden yüksek riskli grupta olduğu görüldü. Gebelerin yaklaşık üçte birinin (%29) FDA gebelik risk sınıflandırmasına göre yüksek riskli ilaçlara (D ya da X grubu) maruz kaldıkları ve bunların da çoğunun (%81) ilk üç ayda olduğu saptandı. Başgl ve arkadaşlarının Marmara niversitesinde yaptığı bir araştırmada da gebelerin %14'ünün FDA'a göre yüksek riskli ilaca maruz kaldığı belirtilmektedir (35). Ege niversitesinde yapılan geriye dönük değerlendirmede de toplam 345 gebenin maruz kaldığı ilaçların teratojenik etki değerlendirmesinde gebelerin %9.8'inin FDA 'ya göre D ve X grubu ilaçlara maruz kaldığı bildirilmektedir (43). Bakker ve arkadaşlarının Hollanda'da yaptığı bir çalışmada gebelerin %79.1'i en az bir ilaç kullanmış olup ilk üç ayda maruz kalınan ilaçlar teratojenik etkileri yönünden değerlendirildiğinde %4'ünün ADEC'e göre riskli grupta olduğu saptanmıştır (45). Lo ve Friedman'ın yaptığı araştırmada, ABD'de 1980–2000 yılları arasında kullanılan 468 ilacın teratojenik riskinin FDA ruhsat verdikten sonra ortalama 6.0±4.1 yıl sonra fark edildiği bildirilmektedir (33). Benzer olarak Addis ve arkadaşlarının çalışmasında da İtalya'da gebelik sırasında maruz kalınan ilaçların %28'inin FDA'a göre yüksek riskli grupta olduğu

saptanmıştır (29). Birbirini izleyen iki araştırmada, gebelikleri sırasında FDA sınıflandırmasına göre D ve X grubuna giren ilaç kullanma oranı ABD’de %4 ve %4.5 olarak bildirilmiştir (50,51). Bu oranlar bizim çalışmamızın sonuçlarıyla karşılaştırıldığında düşüktür. Bailey arkadaşlarının yaptığı çalışmada gebelerin %22’sinin teratojenik etki riski olan etkenlere maruz kaldığı saptanmıştır (44). Bu çalışma göz önüne alındığında bizim çalışmamızın sonuçlarının beklenenden yüksek olmadığı görülmektedir.

Polifarmasi, yani bir reçetede birden fazla ilaç uygulaması, ülkemizde var olan ilaç reçeteleme sorunlarından yalnızca biridir. Bu durum gebelerin bilerek ya da bilmeyerek çok sayıda ilaç kullanmasına ve belki de birbirlerinin etkilerini potansiyalize etmelerine neden olmaktadır (5,7,25,38,45). Bizim sonuçlarımıza göre gebelerin %64.2’si çoklu ilaca maruz kalmıştır. Doğurganlık çağındaki ya da gebelik planlayan kadınların vitamin ve kontraseptifler gibi hormon ilaçları kullandıkları düşünüldüğünde çoklu ilaç kullanımının beklenenden fazla olduğu öngörülebilir (52,53).

Çalışmamızda, gebelerin maruz kaldığı ilaçların, ATC (Anatomical Therapeutic and Chemical) sınıflandırma sistemine göre, büyük bir kısmını antibakteriyel, analjezik, antiinflamatuvar, psikoleptik ve psikoanaleptik ilaçların oluşturduğu saptandı. ATC sınıflandırmasında parasetamol ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, sırasıyla merkezi sinir sistemi (MSS) ve kas iskelet sistemi ilaçları içinde yer almaktadır (42). Benzer olarak Bakker ve arkadaşları tarafından Hollanda’da yapılan bir çalışmada da gebelerin en sık maruz kaldıkları ilaçların sırasıyla antidepresanlar, antipsikotikler, migren ilaçları ve antiinflamatuvar ilaçlar olduğu bildirilmektedir (45). Çalışmamızın sonuçlarından farklı olarak Bailey ve arkadaşlarının Kanada’da yaptığı araştırmada gebelerde en sık maruz kalınan etkenin %79.3 oranında ilaçlar olduğu; bunların da %52.6’sının MSS ilaçları ve %10’unun da hormonlardan oluştuğu saptanmıştır (44). De Vigan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise ABD’de doğurganlık çağındaki kadınlarda anksiyete ve depresyonun en sık sağlık sorunlarından biri olduğu ve fetüsün antidepresanlara maruziyetinin yüksek oranda olduğu belirtilmektedir (48). Santis ve arkadaşlarının İtalya’da yaptığı bir çalışmada gebelerde yüksek riskli ilaç alımlarının %55’lik en büyük dilimini Selektif Serotonin Geri Alım İnhibitörlerinin (SSRI) oluşturduğu saptanmıştır. Diğer ilaçlar sırasıyla antiepileptikler (%23), hipertiroidi ilaçları (%10), lityum (%6) ve diğerleridir (53). Lacroix ve arkadaşlarının

çalışmasında da Fransa'da gebelerin en sık maruz kaldığı ilaçların sırasıyla vitaminler, gastrointestinal sistem ilaçları, dermatolojik ilaçlar ve analjezikler olduğu saptanmıştır (11). ABD'de Newcastle TBS'in 2003'de bildirdiğine göre en sık maruz kalınan ilaçlar başta parasetamol ve ibuprofen olmak üzere antiinflamatuvarlar, alkol ve antidepresanlardır (54). Çalışmamızda gebelerde alkole maruz kalım saptanmamıştır. Bu farklılık, ülkeler arasındaki sosyokültürel farklılıktan kaynaklanabilir (55,56).

Geri aramalardan elde edilen bilgilere göre gebeliklerin çoğunun (%64.1) doğumla, yaklaşık beşte birinin (%17.3) ise isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması ile sonuçlandığı saptandı. Tüm gebeliklerde beklenen doğumsal anomali oranının da %3-5 arasında değiştiği bildirilmekte iken bizim çalışmamızda gebeliklerin % 1.8'inde (n=4) doğumsal anomali gözlenmiştir, bu oranın düşük bulunması, tıbbi bir konsültasyonun olmaması nedeniyle gebelik sonuçlarının telefonla yanlış aktarılmasını ya da ulaşılamayan gebelerdeki doğumsal anomali olasılığını düşündürdü. Çalışmamızda gebelerin %29'unun teratojenik etki riski yüksek ilaca maruz kaldığı ve tüm gebelerin %17.3'ünde isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması uygulandığı düşünüldüğünde anomaliyle sonuçlanan gebelik oranının çok sayıdaki gebelik sonlandırılması nedeniyle azaldığı söylenebilir. Çalışmamızda anomalili doğduğu saptanan 4 bebekten 1'ndeki yarı damak dudak anomalisinin gebenin maruz kaldığı triamsinolon, sulbaktam/ampisilin, dimenhidrinatla ilişkisinin olabileceğini gösteren çalışmalar vardır (13,57). Araştırmamızda ilaca bağlı olduğu düşünülen teratojenik etki riski (%0.45) ile uyumlu olarak ABD ve Kanada da yapılan iki ayrı çalışmada ilaçlara bağlı doğumsal anomali riskinin tüm anomalilerin %1-2'sini oluşturduğu bildirilmektedir (58,59). Fisher'in çalışmasında da tüm gebeliklerin %2-4'ünün doğumsal anomali ile sonuçlanma riskinin bulunduğu ve bunların yaklaşık %5'inin içinde ilaçların da bulunduğu çeşitli çevresel etkenlere bağlı olduğu belirtilmiştir (52). Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı TBS'nin yaptığı ileriye yönelik bir olgu serisinde yeni antidepresanları kullanan 21 gebenin sonuçları incelenmiştir. Yirmi bir gebenin 17'si (%80.9) sağlıklı bebek sahibi olmuş, 3'ü (%14.3) gebeliğini sonlandırmaya karar vermiş ve 1'inde de spontan düşük gelişmiştir. Bebeklerin 12. aya kadar olan izlemlerinde herhangi bir doğumsal ya da gelişimsel anomali gözlenmemiştir (60). Aynı merkezin bildirdiği bir olgu sunumunda gebeliği sırasında rosiglitazon, glizid ve atorvastatin kullanan hipertansif ve diyabetik bir gebe, 36. haftada sağlıklı bir kız çocuk doğurmuştur (61). Buna karşılık bildirilen diğer bir

olgusu sunumunda gentamisin kullanan bir gebe böbrek anomalili bir bebek doğurmuş ve bebek doğumdan sonra 4. saatte ölmüştür (62). Benzer yayınların artması ülkemizdeki durumu netleştirmesi ve yeni çıkan ilaçlar hakkında bilgi edinilmesini sağlaması yönünden önemlidir.

Gebelikte tanımlanan riskli yaş aralığı ilk olarak FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics=Uluslararası Jinekoloji ve Obstetri Birliği) tarafından 35 yaş üstü ve 19 yaş altı olarak tanımlanmıştır (65). Yüksek riskli yaş grubu olarak tanımladığımız 19 yaş ve altı ile 35 yaş ve üzerindeki gebelerde bebek ölüm oranı ve gebeliğin beklenmeyen sonuçlarının, düşük riskli yaş grubu olarak tanımladığımız 20-34 yaş arasındaki gebelere göre daha fazla olduğu saptandı. Primigravidlerde multigravid olanlara göre bebek ölümü ve gebeliğin beklenmeyen sonuç oranının daha yüksek olduğu saptandı. İsteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması yönünden değerlendirmede demografik özellikler farklılık yaratmamaktaydı.

Gebeliği sırasında ilaçlara maruz kalım süresi 10 günden uzun olan gebelerde isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması, 10 günden kısa olanlara göre anlamlı düzeyde fazlaydı. Buna karşın ilaçlara maruz kalım süresi 10 günden kısa olan gebelerde 10 günden uzun olanlara göre bebek ölümü ve gebeliğin beklenmeyen sonuçlarının varlığı yönünden anlamlı bir farklılık saptanmadı. Teratojenik etki riskinin maruz kalınan ilacın dozu, kullanım sıklığı ve kullanım süresi ile doğru orantılı olarak arttığı bilinmektedir (8,25). Bu bulgu; ilaçlara maruz kalım süresi uzadıkça teratojenik etki riskinin artması nedeniyle gebeliklerin sonlandırılma kararının alınmasında artışa neden olabilir.

FDA gebelik risk sınıflandırmasına göre yüksek riskli ilaçlara maruz kalan gebelerde isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılmasının ve bebek ölümlerinin düşük riskli ilaçlara maruz kalanlara göre anlamlı düzeyde fazla olduğunu saptadık. Lojistik regresyon analizi ile yapılan değerlendirilmede kullanılan ilaç sayısı, gebenin çalışma durumu, önceki ölü doğum-düşük durumu, gebenin ve eşinin eğitim düzeyi, riskli yaş grubu, ilk gebelik durumu ve sigara içme durumu kontrol edildiğinde bu sonucun değişmediği saptandığından bu faktörlerin gebelik sonucunu etkilemediği sonucuna varıldı. Bu sonuç; gebelik risk sınıflandırmasında maruz kalınan ilaçların yüksek riskli grupta yer almasının isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması kararını etkilediğini göstermektedir. Akraba evliliği olmayan gebelerde

gebeliğin beklenmeyen sonuçlarının, akraba evliliği olanlara göre anlamlı düzeyde daha fazla olması daha önceki bilgilere ters düşmektedir. Bu bulgu hasta sayısının az olmasından kaynaklanabilir.

TBS'lerinde danışmanlık hizmetleri sırasında teratojenik etki riskinin değerlendirilmesinde "gebelik risk sınıflandırmaları" kullanılmaktadır. Bu sistemlerden en iyi bilineni FDA, Avustralya (ADEC), İsveç (FASS) ve TERIS gebelik risk sınıflandırmalarıdır (5). Ülkemizde ruhsatlı ilaç prospektüslerinde FDA risk sınıflaması kullanılmakta ancak bu sınıflandırma tüm ilaçların prospektüslerinde yer almamaktadır. Bu sınıflandırmaların pek çok ilaç için geçerliliği ve yeterliliği kısıtlıdır (4). Çalışmamızda FDA, ADEC ve TERIS gebelik risk sınıflandırmalarının birbiriyle zayıf tutarlılık gösterdiği saptandı. Daha önce yapılan bir çalışmada FDA, ADEC ve FASS gebelik risk sınıflandırmaları karşılaştırılmış, her 3 risk grubunda ortak olarak sınıflandırılan 236 ilacın sadece %26'sının eşdeğer risk grubunda yer aldığı gösterilmiştir (29). Diğer bir çalışmada da FDA ve TERIS karşılaştırılarak aralarındaki uyum kappa analizi ile değerlendirilmiş ve kappa değeri çok düşük (0.082=zayıf tutarlılık) bulunmuştur (33). Bizim araştırmamızda FDA ve TERIS arasındaki kappa değeri de çok düşük (0.221=zayıf tutarlılık) bulunmuştur. Bu nedenle TBS'mize başvuran gebelerin kullandıkları ilaçların teratojenik etki riskini değerlendirdiğimiz raporlarda her üç sınıflandırma ve yapılan epidemiyolojik araştırma sonuçları dikkate alınmaktadır. Çalışmamızda TERIS gebelik risk sınıflandırmasının FDA'ye göre ilaçları teratojenik etki riski yönünden daha güvenli kabul ettiğini saptadık. İlaçların teratojenik etki riskleri değerlendirilirken TERIS sınıflandırılması da dikkate alınmakta, ancak raporlarımızda sadece FDA ve ADEC gebelik risk sınıflandırmaları yer almaktadır. Bu durumda yalnızca TERIS sınıflandırması dikkate alınarak hazırlanacak raporun tıbbi ya da isteğe bağlı gebelik sonlandırılmasını azaltacağını öngörebiliriz.

Çalışmamızda anomali ile sonuçlanan gebelerimizi değerlendirdiğimizde; hiçbirinde radyasyona maruz kalım öyküsü bulunmamıştır. Sadece radyasyona maruz kalımlar değerlendirme dışında bırakılmıştır. Radyasyon ve ilaca birlikte maruz kalım öyküsü olan gebe oranı diğer çalışmalarla benzer (%7-%9) olup çalışmamızda %5.4 olarak saptanmıştır (48,53). Tanısal amaçlı radyolojik incelemeler nedeni ile radyasyona maruz kalımın

teratojenik etki oluşturacak düzeyde olmadığı çeşitli çalışmalarla kanıtlanmıştır (19,21,22,63,64).

FDA gebelik risk sınıflandırmasına göre yüksek riskli ilaç kullanan gebelerde isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılmasının düşük riskli ilaç kullananlara göre anlamlı düzeyde daha fazla olarak saptanmasına bağlı olarak; TBS'nin gebelerde maruz kalınan teratojenin risk sınıflandırmaları kullanılarak düzenlenen raporlar dikkate alınarak gebelik sonlandırılmasına karar verilmesinde önemli bir basamak olduğunu ve anomalili bebek riskinin azaltılmasında toplum sağlığını koruyucu rolü olduğunu düşündürmektedir.

X. KISITLILIKLAR

1. Görüşmelerin telefon ile yapılması ve yüz yüze görüşme yapılamaması
2. Canlı doğan bebeklere fizik muayene ve genetik analiz yapılamaması
3. Gebelerin kayıt sırasında belirttikleri telefon numaralarının değişmiş olması
4. Gebelerin doğum dosyalarına ulaşılabilmesi
5. Gebelerin onam vermemeleri
6. Gebelerin bebekleri hakkında ayrıntılı tıbbi bilgi sahibi olmaması

Çalışmamızın kısıtlılıklarıdır.

XI. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza alınan ve gebeliği sırasında tümü ilaca maruz kalan gebelerin %5.5'i ilaç ve radyasyona birlikte maruz kalmıştır. Gebelerin %87.3 'ü ilk üç ayda başvurduğundan hemen hemen hepsinin gebe olduğunu bilmeden bu ilaçları aldıkları saptanmıştır.
2. FDA'ye göre yüksek riskli ilaçlara maruz kalan gebelerde isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılmasının ve bebek ölümlerinin düşük riskli ilaçlara maruz kalanlara göre anlamlı düzeyde fazla olduğu bulunmuştur. Bu sonuç; gebelik risk sınıflandırmasında maruz kalınan ilaçların yüksek riskli grupta yer almasının isteğe bağlı ya da tıbbi gebelik sonlandırılması kararını etkilediğini göstermektedir.
3. Gebelerin maruz kaldığı ilaçların, ATC sınıflandırmasına göre, büyük kısmını antibakteriyel, analjezik, antiinflamatuvar, psikoleptik ve psikoanaleptikler gibi çok sık kullanılan ilaçlar oluşturmaktadır. Gebelerin %64.2'si çoklu ilaca maruz kalmıştır. Doğurganlık çağındaki kadınlarda bu ilaçların kullanılması en aza indirilmelidir.
4. Gebelik risk kategorilerinin birbirleriyle tutarlılıklarının düşük olması nedeniyle gebelik sonlandırılması kararını verirken ilgili ilacın gebelikte kullanımı ile ilgili bilimsel araştırma sonuçları göz önünde bulundurulmalıdır.

XII. KAYNAKLAR

1. Zip C. A practical guide to dermatological drug use in pregnancy. *Skin Therapy Lett* 2006;11:1-4.
2. Micromedex® Healthcare Series, Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition Vol. 137 expires 9/2008).
3. Koren G, Pastuzsak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Eng J Med* 1998;338:1128–1137.
4. Leen-Mitchell M, Martinez L, Robertson J, Carey JC. Mini review: History of organized teratology information services in North America. *Teratology* 2000;61:314–317.
5. Clementi M, Di Gianantonio E, Ornoy A. Teratology Information Services in Europe and their contribution to the prevention of congenital anomalies. *Community Gent* 2002;5:8–12.
6. Kadioğlu DM, Kalyoncu NI. Gebelikte ilaç seçimi ve teratojenite bilgi servisleri. *Türkiye Klinikleri Journal of Surgical Medical Sciences* 2006;2(46):63-68.
7. Hancock RL, Koren G, Einarson A, Ungar WJ. The effectiveness of teratology information services (TIS). *Reprod Toxicol* 2007;23(2):125–132.
8. Kayaalp O (ed). İlaçların toksik tesirleri ve toksikolojinin temel kavramları. *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, 10. baskı, Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti 2002s:131-138.
9. 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;113:957–968.
10. Ornoy A, Arnon J. Clinical teratology. *West J Med* 1993;159(3):382-390.
11. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *The Lancet* 2000;18,1735–1736.
12. Queenan JT, Hobbins JC, Spong CY (eds). *Hazards to pregnancy. Protocols For High-risk Pregnancies*, 4th edition, Blackwell Pub 2005s:1–53.
13. Keith L, Moore KL (ed), Persaud TVN (ed). *Anomalies caused by environmental factors. The Developing Human: Clinically Oriented Embryology* (7th edition). W.B. Saunders Company 2007;471–483.
14. Koren G, Klinger G, Ohlsson A. Fetal pharmacotherapy. *Drugs* 2002;62(5):757–773.

15. Suzer O. Hamilelikte ilaç kullanımı. Temel Farmakoloji Klinik Farmakoloji 2005 İlaç İndeksi (3. Baskı). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri 2005;515–528.
16. Günalp B. (Mart 2003). Radyasyonun biyolojik etkileri. <http://www.gata.edu.tr/dahilibilimler/nukleertip/egitim/Radyasyonun%20Biyolojik%20Etkileri-%20Bengul%20Gunalp.pdf> Erişim: 9 Kasım 2008
17. Oral M, Celayir AC. Radyasyonun fetus ve yenidoğan üzerine etkileri. Perinatoloji Dergisi 2001;9:1-5.
18. İyonlaştırıcı Radyasyonun Biyolojik Etkileri (b.t.). http://www.taek.gov.tr/bilgi/radyasyon/biyo_etkiler/biyo_etkiler.html Erişim: 9 Kasım 2008.
19. Çetin E, Malas MA. Fetal büyümeye etki eden çevresel faktörler. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;12(2):65–72.
20. Kıraç F S (ed). Radyasyon Biyolojisi, 1. baskı, Denizli, Gulturk Ofset Tanıtım, 2001.
21. Fattibene P, Mazzei F, Nuccetelli C, Risica S. Prenatal exposure to ionizing radiation: sources, effects and regulatory. Acta Paediatr 1999; 88:693–702.
22. Mayr NA, Wen BC, Saw CB. Radiation therapy during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 1998;25:301–321.
23. Brent RL. Counseling patients exposed to ionizing radiation during pregnancy. Rev Panam Salud Publica 2006;20(2–3):198–204.
24. Jörg Anita. Medicinal products during pregnancy and lactation an issue of risk management. Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Master-Thesis, 2007. http://www.dgra.de/studiengang/pdf/master_joerg_a.pdf Erişim: 09 Kasım 2008.
25. De Santis M, Straface G, Carducci B, Cavaliere AF et al. Risk of drug-induced congenital defects. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004;10;117(1):10–19.
26. Carey CJ, Bamshad MJ. Birth defects, malformations, and syndromes. In: Rudolph CD, Rudolph AM eds, Rudolph's Pediatrics (21th edition). New York: Mc Graw Hill 2002:742–779.
27. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. Obstet Gynecol 2006;107(5):1120–1138.
28. Shepard TH, Barr M, Brent RL, Hendrickx A et al. A History of the teratology society. Teratology 2000;62:301–316.

29. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk Classification systems for drug use during pregnancy, are they a reliable source of information? *Drug Saf* 2000;23(3):245–253.
30. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. (29 May 2008) Federal Register. 2008;73(104):30831–30868 <http://www.regulations.gov/fdmspublic/component/main?main=DocketDetail&d=FDA-2006-N-0515> Erişim: 10 Ekim 2008.
31. Kweder SL. Drugs and biologics in pregnancy and breastfeeding: FDA in the 21st century. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82(9):605–609.
32. Ayton R. Prescribing medicines in pregnancy (4th ed). Canberra ACT: Australian Drug Evaluation Committee. 1999;12–13.
33. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002;100(3):465–473.
34. Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen P. Prescription of hazardous drugs during pregnancy. *Drug Saf* 2004;27(12):899–908.
35. Basgul A, Akici A, Uzuner A, Kalaca S et al: Drug utilization and teratogenicity risk categories during pregnancy. *Adv Ther* 2007;1:68-80.
36. Weiner CP, Buhimschi P, Swaan P. Drug-prescribing challenges during pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol* 2005;15(3);157–165.
37. Raebel MA, Carroll NM, Kelleher JA, Chester EA et al. Randomized trial to improve prescribing safety during pregnancy. *J Am Med Inform Assoc* 2007;14(4):440-450.
38. Johnson KA, Weber PA, Jones KL., Chambers CD. Selection bias in teratology information service pregnancy outcome studies. *Teratology* 2001; 64:79–82.
39. Scialli AR. The Organization of Teratology Information Services (OTIS) Registry Study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103(2 Pt 2):373–376.
40. Schaefer C, Hannemann D, Meister R. Post-marketing surveillance system for drugs in pregnancy—15 years experience of ENTIS. *Reprod Toxicol* 2005;20(3): 331–343.
41. Felix RJ, Jones KL, Johnson KA, McCloskey CA et al. Organization of Teratology Information Services Collaborative Research Group. Postmarketing surveillance for drug safety in pregnancy: the Organization of Teratology Information Services project. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70(12):944–947.
42. Collaborating WHO. Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD version 2008. Available from: <http://www.whooc.no/atcddd/>. Accessed: 10 Nov 2008.

43. Olukman M, Parlar A, Orhan CE, Erol A. Gebelerde ilaç kullanımı: Son bir yıllık deney. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi* 2006;3(4):255–261.
44. Bailey B, Forget S, Koren G: Pregnancy outcome of women who failed appointments at a teratogen information service clinic. *Reprod Toxicol* 2002;16(1):77–80
45. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB et al. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG* 2006;113(5):559–568.
46. Olesen C, Sørensen HT, de Jong-van den Berg L, Olsen J et al, Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish classification system. A population-based study among Danish women. The Euromap Group. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(8): 686–692.
47. De Vigan C, De Walle HE, Cordier S, Goujard J, Knill-Jones R, Aymé S, Calzolari E, Bianchi F. Therapeutic drug use during pregnancy: a comparison in four European countries. OECM Working Group. *Occupational Exposures and Congenital Anomalies, J Clin Epidemiol.* 1999;52(10):977–982.
48. Brown CS. Depression and anxiety disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28(2):241–268.
49. Kennedy DL, Uhl K, Kweder SL. Pregnancy exposure registries. *Drug Saf* 2004;27(4):215-228.
50. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(2):398–407.
51. Riley EH, Fuentes-Afflick E, Jackson RA, Escobar GJ, Brawarsky P, Schreiber M, Haas JS. Correlates of prescription drug use during pregnancy. *J Womens Health (Larchmt).* 2005;14(5):401–409.
52. Fisher B, Rose NC, Carey JC. Principles and practice of teratology for the obstetrician. *Clin Obstet Gynecol* 2008;51(1):106–118.
53. Santis M, Cesari E, Ligato MS, Nobili E, Straface G, Cavaliere A: Prenatal drug exposure and teratological risk: One-year experience of an Italian Teratology Information Service. *Med Sci Monit* 2008; 14(2):1–8.
54. Weatherall I, McElhatton P, Wood J, Thomas S. National Teratology Information Service Annual Report 2003 Newcastle, http://www.hpa.org.uk/web/HPA-webFile/HPAweb_C/1194947313829. Erişim: 06 Kasım 2008.

55. Ogel K, Tamar D. Alkol ve madde kullanım bozukluklarının epidemiyolojisi. Ege Psikiyatri Sürekli Yayınları, Ruhsal Bozukluklar Epidemiyolojisi 2001.
56. Altıntoprak E, Akgür SA, Yüncü Z, Sertöz ÖÖ, Coşkunol H. Kadınlarda alkol kullanımı ve buna bağlı sorunlar. Türk Psikiyatri Dergisi 2008;19(2):197–208.
57. Furukawa S, Usuda K, Abe M, Ogawa I. Histopathological findings of cleft palate in rat embryos induced by triamcinolone acetone. J Vet Med Sci 2004;66(4):397–402.
58. Uhl K, Trontell A, Kennedy D. Risk minimization practices for pregnancy prevention: understanding risk, selecting tools. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007;16(3):337–48.
59. Elizur S H, Tulandi T. Drugs in infertility and fetal safety. Fertil Steril. 2008;89(6):1595–1602.
60. Yaris F, Kadioglu M, Kesim M, Ulku C et al. Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome of a case series. Reprod Toxicol. 2004;19(2):235–238.
61. Yaris F, Kesim M, Kadioglu M, Kul S. Gentamicin use in pregnancy. A renal anomaly. Saudi Med J 2004; 25(7):958–959.
62. Kalyoncu NI, Yaris F, Ulku C, Kadioglu M et al. A case of rosiglitazone exposure in the second trimester of pregnancy. Reprod Toxicol. 2005;19(4):563–564.
63. De Santis M, Di Gianantonio E, Straface G, Cavaliere AF. Ionizing radiations in pregnancy and teratogenesis. Reprod Toxicol 2005;20(3):323–329.
64. Arslanoğlu A, Bilgin S, Kubalı Z, Ceyhan MN. Radyolojik görüntüleme yöntemleri sırasında hastaların maruz kaldıkları iyonizan radyasyon dozu hakkında doktor ve intern doktorların bilgi düzeyi. Diagn Interv Radiol 2007;13:53–55.
65. Akın A, Ozvaris SB, Dogum oncesi bakim (DOB). Guler C (ed), Akin L (ed). In: Halk Sagligi Temel Bilgiler. Hacettepe Universitesi Yayınları 2006:223–235.

XIII. EK 1

A. Form 1:

TERATOJENİTE KAYIT FORMU

Kayıt no :/...../200...
Adı soyadı :
Adres :
Telefon :
Yaş :
Boy ve kilo :
Son adet tarihi :/...../200..
Gebelik Haftası : hafta
Beklenen doğum tarihi :
Gebelik Sayısı :
Canlı doğum sayısı :
Ölü doğum varlığı :
Önceki gebeliğinin kaç yıl önce olduğu:
Önceki gebeliklerinde düşük varlığı:
Gebelikle ilgili sorunlar:
Önceki gebeliğinde doğum anomalisi var mı: Evet Hayır
Varsa açıklayınız :
İlk gebelik yaşı:
Madde kullanımı :

Yok

Alkol

Sigara

İlaç (içeriği)

Kafein

Yasal olmayan maddeler

Amfetamin

Kokain

Morfin

Esrar

Benzodiazepin

Diğer

Diğer

Yapılan radyolojik inceleme : Yok

Lumbosakral

Torakal

Kraniyal ve Extremiteler

Toplam radyolojik inceleme sayısı:

Özgeçmiş : G P / Obstetrik özgeçmiş :

Soygeçmiş :

Eğitim düzeyi : Yok İlkokul Ortaokul Lise Üniversite Yüksek Lisans

Mesleği :

Sosyal güvence: Yok Emekli Sandığı
 SSK Bağkur
 Yeşilkart Özel sigorta

İşi ve mesleksi maruz kalım :

Çevresel maruz kalım :

Kullanılan İlaçlar, dozları, süreleri ve FDA gebelik risk kategorileri :

A-Kronik olarak kullanılan ilaçlar:

Sıra no	İlacın adı	İlacın başlangıç tarihi	İlacın bitiş tarihi	İlacın dozu	FDA risk kategorisi

B-Akut olarak kullanılan ilaçlar(aşırı dozda alım/tedavi amaçlı kısa süreli kullanım):

Sıra no	İlacın adı	İlacın başlangıç tarihi	İlacın bitiş tarihi	İlacın dozu	FD A risk kategorisi

C-Yapılan Diğer tedaviler :

Geri arama tarihleri :

1. Arama tarihi :

Gebelik haftası :

Görüşme sonucu :

2. Arama tarihi :

Gebeliğin sonucu :

Sonuç : Abortus : Spontan abortus Elektif abortus Doğum :

Ölü doğum

Sağlıklı zamanında doğum

Sağlıklı erken doğum

Malformasyonlu Doğum

Malformasyonlar :

Kardiyovasküler sistem

Genitoüriner sistem

Kas-iskelet sistemi

Hematopoetik sistem

Solunum sistemi

Gastrointestinal sistem

Santral sinir sistemi

Kayıd Alan : Dr.

B. Form 2:

TERATOJENİTE BİLGİ SERVİSİ TELEFON GÖRÜŞME FORMU

Adı Soyadı:

Sıra No:

Sözlü onam ve bilgilendirme:

Öncelikle gebenin kimlik doğrulaması yapıldıktan sonra:

Ben Dr. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'ndan .../.../200... tarihinde gebeliğiniz sırasında kullandığınız ilaçlar için rapor almıştınız. Onayınız olursa aldığınız rapor ve sizinle ilgili birkaç soru soracağım. Sizden öğrenilen kişisel bilgileriniz hiçbir şekilde açıklanmayacak ve sadece bilimsel amaçlarla kullanılacaktır.

Gebe onayı : Var Yok:

1. Gebeliğiniz ne şekilde sonlandı? Sağlıklı Doğum (Erken/term ya da normal/sezeryan)
 Düşük/intrauterin ölüm

2. Çocukta herhangi bir doğumsal anomali var mı? Evet Hayır
Varsa açıklayınız:.....

Doğum kaçınıcı ay/haftada oldu?.....

Eğer düşükse: Kendiliğinden Tıbbi İsteğe Bağlı
 Diğer(.....)

Düşüğün bilinen bir nedeni var mı? Evet Hayır
Varsa açıklayınız:.....

Eşinizle akraba evliliğiniz var mı? Evet..... Hayır

Eşinizin öğrenim durumu nedir:

OYD OY İlkokul Ortaokul Lise Üniversite ve üzeri

Gelir durumunuzu nasıl tanımlıyorsunuz: İyi Orta Kötü