

Gebelikte İlaç Kullanımı; Fötal Toksikite ve Teratojenite

Doç.Dr. Akgürü Yıldız

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, ANKARA

İlaçların teratojenik etkisi, sadece perinatalogların değil, tüm tıp dünyasının, yıllardan beri üzerinde önemle durduğu ve araştırdığı bir konudur.

"Prenatal toksikoloji", ilaçlar, kimyasal maddeler ve diğer toksik maddelerin, gebeliğin gelişmesi üzerine olumsuz etkilerini ifade etmektedir. "Teratoloji" ise, embriyonal periyotta genellikle egzogen etkilerle ortaya çıkan gelişme bozukluklarını ifade etmektedir.

Yıllar boyu, insan embriyosunun uterus içinde dış etkilere çok iyi korunduğuna inanılmıştı. 1940 yılında VVarkany ve Nelson, hayvan deneylerinde, kötü çevre koşullarının, fötal anomalilere neden olabileceğini gösterdiler (1). 1941 yılında Gregg, insanlarda rubella emriyopatisini tesbit etti (2). Bunu takip eden yıllarda eksperimental teratoloji çok yavaş bir gelişme gösterdi.

İlk olarak 1961 yılında Almanya'da Lenz (3) ve Avustralya'da McBride (4), thalidomid emriyopatisine dikkati çektiler ve ancak bundan sonra teratoloji prenatal toksikolojinin en önemli bölümü olarak bilimsel nitelik kazandı. Thalidomid faciasından sonra, ilaçlar ve kimyasal maddelerin, embriyo ve fötus üzerine etkileri konusuna daha bilinçli bir şekilde eğilmek mümkün oldu. Thalidomid faciasını takip eden 30 yılı aşkın sürede, klinik tecrübeler ve hayvan deneyleri, ilaçların prenatal dönemdeki toksik etkilerinin bir takım kurallara bağlı olduğunu gösterdi.

Gebelikte ilaç etkisinin prensipleri

Gebelikte ilaç kullanımının risklerini, hayvan deneylerine ve insanlar üzerindeki epidemiyolojik gözlemlere göre tahmin edebilmekteyiz. Gerek hayvan deneyleri gerekse epidemiyolojik gözlemler birbirini tamamlayıcı vasıfta olmakla birlikte, bir kimyasal maddenin veya ilacın gebelikte kullanımında sınırlı bir güven sağlamaktadır.

Wilson'un 10 yılı aşkın süreli çalışmaları sonucu, bir takım kaideler ortaya çıkarılmıştır. Bu kaideler, hayvan deneylerinde geçerli olup, insanlarda da geçerli olduğu düşünülen kaidelerdir (5). Bu kaideler şu şekilde sıralanabilir:

1. Embriyonun, embriyotoksik etkilere karşı hassasiyeti, onun genotipine bağlıdır. Gebelikte ilaçların in-

san ve hayvanlarda ve hatta farklı hayvan türlerinde değişik etki yapması, farklı genotipleriyle açıklanabilir.

2. Embriyonun, embriyotoksik maddelerden etkileneceği, onun, içinde bulunduğu gelişme dönemine bağlıdır.

Embriyo, implantasyon fazından önce, embriyotoksik etkilere karşı büyük ölçüde duyarsızdır, implantasyonu takiben organogenez safhası, embriyonun en duyarlı olduğu dönemdir. Geç organogenez ve histiogenez (dokuların gelişim dönemi) içerisinde bu hassasiyet azalır ve organ fonksiyonlarının geliştiği dönemde bu hassasiyet doğuma kadar giderek azalmaya devam eder (Tablo 1) (6).

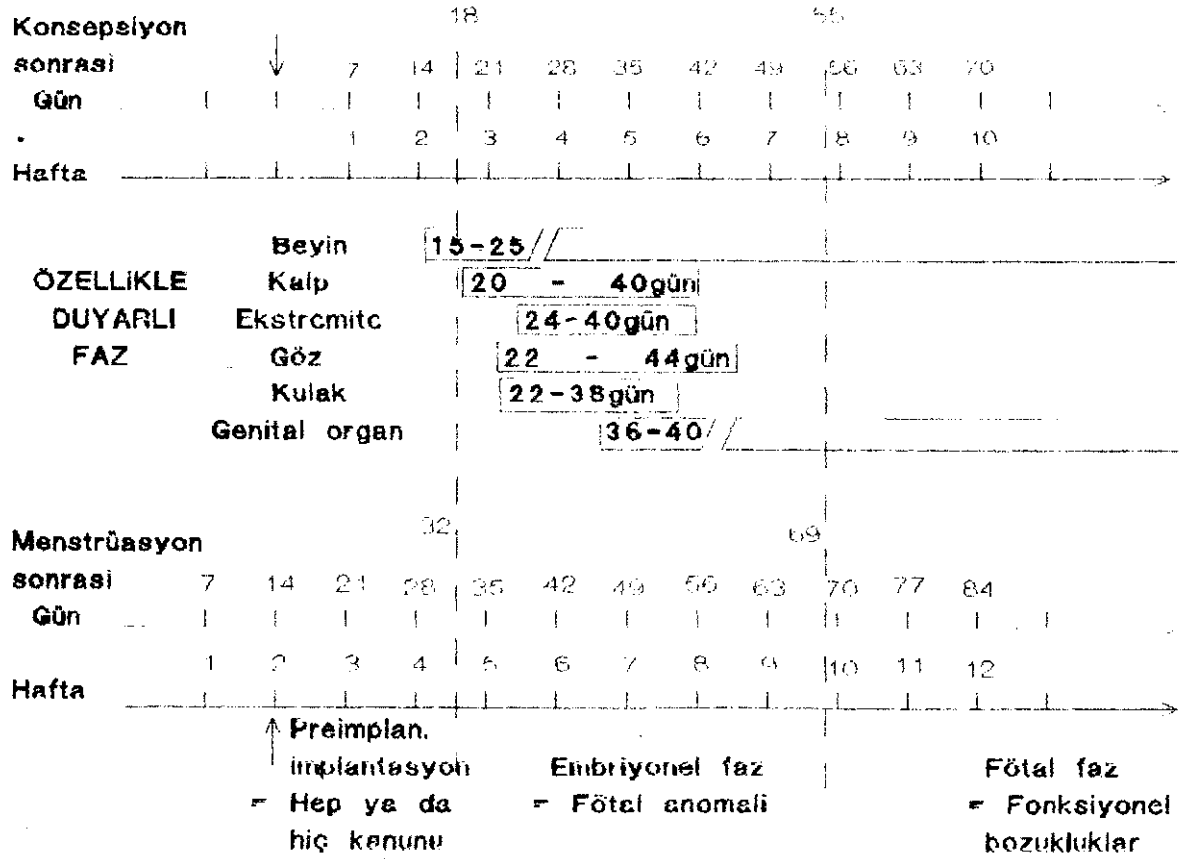
Fötal anomaliler, yani organların gelişiminde meydana gelen anormallikler, erken gebelikte organogenez safhasında, diğer birdeyişle embriyonal fazda ortaya çıkar. İnsanlarda bu dönem, fekdondasyondan sonraki 15-60. günlere tekabül etmektedir. Bunu takip eden fötal fazda, teşekkül etmiş organlarda fonksiyonel bozuklukların ortaya çıkması söz konusudur (6,7).

3. Bozulmuş embriyonal/fötal gelişimin akibeti şu şekilde olabilir:

- Normal gelişim (Defekt repare edilir)
- Embriyonal/fötal ölüm
- Anomaliler
- Gelişme geriliği
- Bozulmuş organ fonksiyonları
- Tümör gelişimi

Bu kaidelerden "Normal gelişim" ve "Tümör gelişimi", Wilson tarafından konan kaidelere, 1978 ve 1984'te Neubert tarafından ilave edilmiştir (8,9). Hayvan deneylerinde, toksik etki sonucu zararlanmış embriyonal hücrelerin, bu bozuklukları belli oranda repare ederek normal gelişimini sürdürme potansiyelinde olduğu görülmüştür. Diğer madde ise (Tümör gelişimi), DES tedavisi alan annelerin kız çocuklarında hayatlarının ikinci on yılı esnasında ortaya çıkan vajen "Clear Celi karsinomu" görülmesi sonucunda anlaşılmıştır (7). Bu nedenle, karsinojen etkisi olabileceği düşünülen tüm kimyasal maddelerin gebelik esnasında kullanılmamasından kesin olarak sakınılması gereklidir.

Tablo 1. Embriyo ve fetus üzerine olası etki (6)



4. Embriyonel diferansiasyonda ortaya çıkan bozukluk, embriyotoksik faktörün dozu ile doğru orantılıdır. Başka bir deyişle, prenatal toksikolojide de, farmakoloji ve toksikolojinin değişmez kuralı olan doz-etki ilişkisi mevcuttur. Düşük dozda ne embriyoda ne de annede zararlı etkisi olan bir maddenin dozu arttıkça, önce teratojen etkisi, daha sonra letal etkisi ortaya çıkar. Doz daha da artarsa maternal toksisite görülür.

Plasenta ve embriyo / fötüs'te ilaç metabolizması

Yabancı maddelerin plasentadan geçişi: Eskiden plasentanın embriyoyu toksik maddelerden koruyucu bir bariyer görevi yaptığına inanılırdı. Son yıllarda, kimyasal analiz metodlarının daha hassas hale gelmesi ile hemen hemen bütün kimyasal maddelerin veya onların metabolitlerinin fötal dolaşıma ulaştığı tesbit edildi. Kullanılan ilacın fötusteki konsantrasyonu maternal konsantrasyonun %20-80'i dolayında olmaktadır. Bu konsantrasyon azalması, plasenta bariyeri ile ilgili olmayıp plasenta ve muhtemelen fötusteki ilaç metabolizmasına bağlıdır. Mesela, sürrenal hormonları plasentada süratle metabolize olurlar ve fötüse çok düşük konsantrasyonda ulaşırlar (10).

Plasenta, yabancı maddelere lipid membran gibi davranır. Yağda eriyen maddeler plasentadan kolayca geçerler. Buna karşılık, suda eriyen maddelerin geçişi son derece zordur. Anne ancak uzun süreli ve yüksek dozda suda eriyen maddeleri alırsa bunun plasentadan geçişi mümkün olmaktadır (11).

Moleküler ağırlık da plasentadan geçiş için önemli bir faktördür. Moleküler ağırlığı 600-1000'i geçmeyen maddeler, ki çoğu ilaçlar bu gruba girmektedir, herhengi bir engellemeye maruz kalmadan plasentadan geçerler. Buna karşılık, plasenta konjuge steroid ve peptid hormonlar, insülin ve growth hormon için geçirgen değildir (7,11). Yabancı maddenin pH'ı da önemli bir faktördür. Fötal plazma, maternal plazmadan biraz daha düşük bir pH'a sahiptir. Bu nedenle iyonize bölümde pH'ı 7,4 ün üzerinde olan bazik maddelerin fötüse geçişi daha kolay olmaktadır. Fötal dokulardaki pH, kaide olarak fötal plazmanın da biraz altındadır. Bu durum, fötal dolaşıma geçen maddenin dokulara ulaşmasını kolaylaştırmaktadır. Fötal asidozda durum daha da trajik hale gelebilir (12).

İlaçların plazma proteinlerine bağlanması da, fötüse ulaşmasını engelleyen bir faktör olarak düşünülmüştür. Ancak o maddenin proteine bağlanmasının fö-

Tablo 2. İnsanda doğumsal anomali ve gelişme bozukluklarının nedenleri (5,11).

Bilinen kalıtsal hastalıklar	%20
Kromozom anomalileri	%3-5
Çevre faktörleri ve iyonize ışınlar	%1
İnfeksiyonlar (Kızamıkçık, CMV, Toxoplazmozis, Sitaliz vs)	%2-3
Maternal hastalıklar	%1-2
İlaçlar ve kimyasal maddeler	%4-5
Bilinmeyen nedenlerin kombinasyonu ve interaksiyonu	%65-70

tüse geçmesini etkilemediği görülmüştür. Maddenin serbest formu plasentadan geçince, proteine bağlı formu serbestleşmekte böylece o maddenin proteine bağlı olması adeta bir depo görevi yapmaktadır (12).

Embriyonal ilaç metabolizması: Fötüste de ilaçların metabolize olduğu ana organ, yetişkinlerde olduğu gibi karaciğerdir. Fötal karaciğer, gebeliğin 3. ayından itibaren oksidasyon yoluyla yabancı maddeleri aktive ve inaktive etme yeteneğine sahiptir (7). Oksidasyon için önemli enzim sistemleri (ms. Sitokrom P450) fötal karaciğer ve plasentada gösterilmiştir. Ancak bu aktivite maternal karaciğerle kıyaslandığında son derece azdır (13). Fötal karaciğerdeki oksidasyon ve konjugasyonun derecesi ve önemi hakkında yeterli bilgiye sahip değiliz. İntrauterin hayatta minimal olan bu fonksiyonlar, doğumdan sonraki ilk hafta içinde süratle artar (11).

İnsanda doğumsal anomali ve gelişme bozukluğunun nedenleri: Bugün hala fötal anomalilerin %65-70'inin nedeni belli değildir (5,11). İlaçların ve kimyasal maddelerin fötal anomalilerdeki etyolojik rolünün %4-5 dolaylarında olduğu tahmin edilmektedir (Tablo 2). Tabii ki bir maddenin embriyotoksik olup olmadığının tesbiti son derece zor bir olaydır. Çünkü hayvan deneyleri ile embriyotoksik etki tam olarak saptanamamaktadır. Hayvanlarda embriyotoksik olmayan bir madde insanlarda embriyotoksik etki yapabilmektedir. Bunun ilk örneği talidomid kullanımıyla acı bir şekilde görülmüştür. Epidemiyolojik araştırmalarda ise sonuç alınması oldukça zordur. Şayet belli bir dönemde aniden ortaya çıkan spesifik anomaliler gözlenirse, bununla aynı zaman içerisinde gebelikte kullanılan belli bir ilaç tesbit edilirse, bu ilaç kullanımı özellikle organogenez safhasında ise, gebede ilaç alınımını gerektiren patolojik durum veya hastalığın kendisinin bu fötal anomaliye neden olmadığı saptanırsa, bir ilaç hakkında "teratojenik" demek mümkün olabilir. Bazı çok sporadik kullanılan ilaçların gebelikte yaratabileceği riskleri tahmin etmek ise hemen imkansızdır. Talidomid faciasında bile, ortaya çıkan fokomelia-amelia tarzındaki anomalilerin talidomidten kaynaklandığının kesin tesbiti 2 yıl gibi uzun bir sürede mümkün olmuştur.

Bugün ilaçları kesin embriyotoksik ilaçlar, muhtemel embriyotoksik ilaçlar ve embriyotoksik olmayan ilaçlar olarak gruplandırmaktayız (14,15).

I. Kesin embriyotoksik ajanlar (15) (Tablo 3):

a) Talidomid: Pratik olarak erişkinde hiçbir yan etkiye sahip olmayan ve minimal toksisitesi olduğu bilinen hipnotik bir ajan olarak tanınan talidomid, gebeliğin ilk haftalarında kullanıldığında (menstrüasyondan sonraki yaklaşık 35-50. günler arasında), olguların %50 kadarında fokomelia-amelia gibi ağır ekstremité anomalilerine neden olduğu görüldü (3,4,16). Bu preparat uzun süredir artık ilaç piyasasından çekildi.

b) Androjen ve anabolizanlar: Androjen ve anabolizanlar, gebelikte virilizasyon tehlikesi nedeniyle kontrendikedir. Birçok sentetik hormon preparatı gestagen olarak norethisteron derivelerini içerirler. Norethisteron deriveleri alındığında vücutta norethisterona metabolize olurlar. Düşük androjenik etkiye sahip olan bu metabolitler, yüksek dozda alındığında dişi fetüste dış genital organlarda maskulinizasyona (klitoris hipertrofisi) neden olurlar. Çok nadir olarak üretra ve sinüs ürogenitaliste gelişme anomalileri de ortaya çıkabilir. Dış genital organların diferensiasyonu 10. gebelik haftasından itibaren gerçekleştiğinden, 9. haftadan önce androjenik etkili preparat kullanımı ile böyle bir etki görülmemektedir (17).

Piyasadaki oral kontraseptiflerin büyük bir kısmı norethisteron veya derivelerini içermektedir. Gebelikte, kritik dönemde dahi bilmeden alınan oral kontraseptifin

Tablo 3. İnsanda gelişimsel toksisite yaptığı bilinen ilaçlar(14,15).

ilaç	İnsanda etki
Aminopterin	İskelet displazisi.spontan abortus
6Azauridin	Abortus
Busulfan	Multipl viseral anomaliler
Dietilstilbestrol	Uterin ve vajinal lezyonlar(adenozis) epididimal kistler.hipotrofik kistler infertilite
Doksiziklin	Dişde boyanma, (yapısal anomali yapmaz)
Etanol	Kraniyofasiyal, ekstremité anomalileri, mikrosefali
Fenitoin	Hidantoln sendromu, yarık damak ve dudak mikrosefali, mental gerilik, nöroblastom
5Florourasil	Multipl organlarda anomali
iod	Fetal guatr
Karbamazepin	Fetal karbamazepin sendromu, kraniyofasiyal, MSS ve kardiovasküler malformasyonlar
Klorambusil	Renal agenezi
Lityum karbonat	Kardiovasküler malformasyonlar
Methodretate	iskelet anomalileri, parmakların yokluğu, kraniostosis, kosta defektleri, fetal ölüm
Siklofosfamid	Parmak ve göz anomalileri, yarık damak
Sitarabin	Ekstremité defektleri, kulak deformitesi
Talidomid	Fakomall, özofajial atresi, yüz ve kulak anomalileri
Testosteron	Maskulinizasyon, kız fetüste virilizasyon
Tetrasiklin	Dişte boyanma, (yapısal anomali yapmaz)
Valproik asit	Nöral tüp defektleri, fetal valproik asit sendromu, yüz ve parmak anomalileri

fötal genital gelişimde virilizan etkisi beklenmemelidir. Çünkü, kullanılmakta olan oral kontraseptifler içindeki düşük dozdaki gestagenin, bu dozda androjenik yan etkisi görülmez. Bu nedenle gebelik esnasında farketmeden oral kontraseptif kullananlarda gebeliğin sonlandırılması endikasyonu yoktur (18).

Anabolizanlar, testosteron molekülündeki kimyasal değişiklik ile elde edilirler. Şimdiye kadar bu moleküllerin anabolizan etkilerini attırıp, androjenik etkilerini ortadan kaldırmak mümkün olamamıştır. Tüm anabolizanların dışında ve dişi fütüste androjenik etkileri mevcuttur. Gebelikte anabolizan kullanımı söz konusu ise gebeliğin sonlandırılması endikasyonu vardır (15,18).

Jinekolojik endokrinolojide sık kullanılan antiandrojenik ajanlara da burada değinmekte fayda görüyorum. Antiandrojenik Cyproteronacetat kullanımıyla fötal anomali ortaya çıkışı, ilacın kullanıldığı gebelik haftasına ve ilaç dozuna bağlıdır. 2 mg Cyproteronacetat içeren tabletlerin alınması ile fötal genital gelişimde herhangi bir anomali görülmemektedir ve bu düşük doz kullanımda gebeliği sonlandırma endikasyonu yoktur. Günlük 100 mg Cyproteronacetat kullanımında ise erkek fütüste feminizasyon ortaya çıkmaktadır. Bu durumda, prenatal tanı yöntemleri ile erkek karyotip tesbit edilen gebeliklerin sonlandırılması endikasyonu vardır (16).

c) *Diethylstilboestrol (DES)*: Sentetik artifisyonel bir östrojen olan DES, eskiden ABD'de gebeliğin korunması amacıyla yaygın olarak kullanılmıştı. Bugün piyasada bulunmayan bu sentetik östrojen, intrauterin olarak etkilenmiş kız çocukların yaklaşık 1/3'ünde, 15-20 yaşlar arasında vajinal adenozis ve bunların az bir kısmında da vajinal Clearcell karsinomunun ortaya çıkmasına neden oldu. Ayrıca, etkilenen dişi fütüslerin birçoğunda uterin anomaliler saptandı (19,20). Bunun yanısıra, annesi gebelik esnasında DES kullanan erkek çocuklarında da kriptomorfizm, testis hipoplazisi, testiküler kistler, penis hipoplazisi, sperm morfolojisinde bozukluklar ortaya çıktığı da bilinmektedir.

d) *Methotrexat*: Methotrexat ve aminopterin gibi folik asit antagonisti ajanlar insanda kesin teratojenik etkiye sahiptir. Methotrexat kullanımında fütüs genellikle ölür. Hayatini sürdüren fütüste ise, şayet folik asit antagonisti ajan organogenez fazında alınmış ise, ağır fötal anomaliler ortaya çıkar. Kranial kemiklerde eksiklik, hidrosefali, mikrognafi, kulak anomalileri ve ekstremite anomalileri ortaya çıkmaktadır (14).

Diğer sitostatik ajanlarla da teratojenite tahmin edilmekle birlikte, bugüne kadar kesin olarak gösterilememiştir. Cyclophosphamid, Doxorubicin ve Vincristin ile temas edildiğinde abort oranının 2-3 kat arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Sitostatiklerle çalışan hastane personelinin idrarında bu toksik maddelerin metabolitlerinin tesbit edilmiş olması, deri ve mukozadan kolaylıkla rezorbe olduğu şeklinde yorumlanmakta ve sitostatiklerle çalışan özellikle reproduktif çağıdaki kadın sağlık personelinin ilaç hazırlarken koruyucu tedbirler

(eldiven vs) almaları tavsiye edilmektedir (21). Hayvan deneylerinde sitostatiklerin embriyotoksik ve teratojenik etkileri kesin olarak gösterilmiş olduğundan, insanda sınırlı bilgi olmasına rağmen, tüm gebelik boyunca kontrendikedirler. Bu konuda Mercaptopurin istisna teşkil ediyor gibi görünmektedir. Değişik hayvan deneylerinde teratojenik etkisi görülmesine rağmen, lösemi nedeniyle gebeliğin değişik evrelerinde mercaptopurin kullanan 48 gebede embriyotoksik etki saptanmamıştır (22).

e) *Alkol*: Alokölün fötal zararlarının patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Plasentadan engellenmeden geçen alkolün direkt etkisi veya yıkım ürünü olan asetaldehit etkisi zararlanmadan sorumlu olabilir. Alkole bağlı olarak ortaya çıkan patolojiler çok değişik bir spektrum içinde yer almakta ve sadece günlük alınan alkol miktarına değil, alkolün annede ortaya çıkardığı zararlı etkilerin ağırlığına da bağlı olmaktadır. Ağır kronik alkolizmde %50'ye varan fötal anomali insidansından bahsedilmektedir (17). Almanya'da her yıl yaklaşık 1800-2000 alkolden etkilenmiş bebek dünyaya geldiği belirtilmekte ve yaklaşık 200-400 yenidoğandan birinde değişik ağırlıkta alkol embriyopatisi görülebileceği tahmin edilmektedir (23).

Fötal alkol embriyopatisinde, gelişme geriliğinin yanısıra yüz ve beyin anomalileri, mikrosefali, fizik ve mental retardasyon ortaya çıkmaktadır. Gebelikte ne kadar miktar alkolün embriyopatiye neden olduğu konusu açıklık kazanmamıştır. Günlük 50 g alkol alımı sınır olarak gösterilmekle birlikte, bu miktarın altında alkol alımında da alkol embriyopatisine rastlanmıştır. Gebelikte sporadik alkol alımının zararlı etkileri olduğuna dair kesin kriterler de mevcut değildir. Ancak bu tip annelerin okul çağındaki çocuklarında, azalmış konsantrasyon kapasitesi ve gecikmiş reaksiyon zamanı olduğuna dair teyid edilmemiş çalışmalar mevcuttur (24,25). Bu nedenle gebelikte tamamen tehlikesiz bir alkol dozu verilmesi mümkün değildir.

f) *Lithium tuzları*: Lithium, manikdepresif psikozlarda kullanılmaktadır. Lithium tuzları ile tedavi esnasında ortaya çıkan gebeliklerde %5-10 oranında fötal anomali ortaya çıktığı ve özellikle kardiyovasküler anomali insidansının arttığı bildirilmektedir (13,17,26). Bu kardiyovasküler anomalilerin kullanılan lithium tuzlarından mı yoksa annedeki hastalık nedeniyle mi arttığını tesbit etmek bugün için mümkün görülmemektedir. Bu nedenle lithium tuzlarının kullanımı, gebelikte en azından 1. trimesterde kontrendikedir.

g) *Tetrasiklin ve Doksisisiklin*: Tetrasiklin grubu antibiyotikler, kalsiyum iyonu ile stabil bir kompleks oluştururlar. Tetrasiklin plasentadan embriyoya geçer ve mineralizasyon fazında diş ve kemikte birikir. Embriyoda mineralizasyon 14. haftada başladığından bu dönemde kullanılan tetrasiklin diş ve kemik gelişimini bozar ve kullanımı kontrendikedir. Birinci trimesterde embriyotoksik etkisi tesbit edilmemiş olmasına rağmen tetrasiklinler tüm gebelik boyunca kontrendike kabul edilmektedir (11,18,27).

h) *Chloroquin*: Antimalarial ajanlar yüksek dozda kullanıldıklarında hayvan deneylerinde teratojenik etki yapmaktadırlar (13,18,28). Chloroquin ve deriveleri, yüksek dozda, farelerde göz ve iç kulak defektlere neden olmaktadır. Benzer etki Chinin ve diğer malaria ilaçlarında da ortaya çıkmaktadır. Teratojen etki insanda gösterilememiş olmasına rağmen gebelikte kontrendike sayılırlar. Chloroquin ile malaria profilaksisi ise düşük doz nedeniyle herhangi bir problem oluşturmamaktadır (18).

i) *Iodine*: İyot eksikliğinde gebelikte iyot substitusyonu gereklidir. Günlük doz 0,1-0,3 mg'dır. Bunun üzerindeki dozlarda verildiğinde fötal guatra neden olmaktadır (13).

j) *Antikonvülsif anti epileptik ajanlar*: Bazı araştırmacılar bu grup ilaçların bazı anomalileri arttırdığını vurgularken diğerleri bu anomalilerin, epilepsinin ağırlığı (kriz sıklığı) ile ilişkili olduğunu ifade etmektedirler (5,6,9,11,13,18,29). Epileptik anne adaylarında kullanılan anti epileptik ilaca veya epilepsinin kendisine bağlı fötal anomali riski 2-3 kat fazladır.

Antiepileptik ajan olan Phenytoin (ve diğer hidantoin deriveleri) kullanımına bağlı olarak 1976'da Hanson tarafından "Hidantoin Sendromu" tarif edilmiştir (30). Bu sendromda intrauterin ve postnatal gelişme geriliği, mikrosefali, mental retardasyon ve yüzde dismorfik gibi anomaliler oluşmaktadır. Ayrıca, yarı damak ve dudak, tırnak anomalileri, el ve ayak parmaklarının distal falankslarında kısalık gibi anomaliler de tesbit edilmiştir (7,11,31).

Yine anti epileptik ajanlardan Carbamazepine grubu ilaçların, gebelikte karbamazepin sendromuna, kraniofasial, santral sinir sistemi ve kardiyovasküler anomalilere neden olduğuna dair kesin olmayan veriler mevcuttur (32).

Relatif yeni bir antikonvülsif ajan olan Valproic asit kullanımında ise nöral tüp defekti (özellikle spina bifida), yüzde dismorfik (küçük burun, düşük kulak, küçük ağız ve çıkıntılı alın) ve parmak anomalileri bildirilmiştir (14,18,20,33).

Jelovsek'in listesinde yer almayan (Tablo 3) ancak birçok otorite tarafından embriyotoksik ajanlar arasında sayılan oral antikoagülanlar ve Vitamin A analoglarından da burada bahsetmekte yarar görüyorum.

k) *Oral Antikoagülanlar*: Birinci trimesterde oral antikoagülan (Warfarin) kullanan kadınların bebeklerinde %8 oranında "Warfarin sendromu" olarak adlandırılan fötal anomaliler ortaya çıkmaktadır. Warfarin sendromunda hipoplazik ve çökük burun, kemik anomalileri, kondroplazi punktata, geniş ve kısa eller, kısa distal falankslar, göz defekti (optikus atrofi, katarakt, mikroftalmi, hipertelorizm) görülen anomalilerdir. Sağırılık ve kardiyak anomaliler de tesbit edilmiştir. Oral antikoagülanların hakiki teratojeniteye mi sahip olduğu, yoksa embriyofötal dönemde multipl hemorajilerle mi anomalilere neden olduğu kesin ortaya çıkarılmamıştır.

Plasentadan geçip, fötal vitamin K siklusuna etki ederek kanamaya neden olduğu üzerinde durulmaktadır (17,34). Bunun sonucunda düşük, erken doğum, inutero eksitus veya perinatal dönemde hemorajiler gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir.

I. *Vitamin A analogları*: Etreinat, isoretinoin gibi retinoidler, talidomidten beri tesbit edilen en ağır teratojenik ajanlardır. Esas olarak akne ve psoriasis tedavisinde kullanılan retinoidler, gebelikte kesin kontrendikedir. Gebelikte retinoid kullanımının artmış abort oranına "Retinoid sendromu"na da neden olduğu bilinmektedir. Retinoid sendromunda nörolojik ve kardiyovasküler bozukluklar, küçük ve defektif kulak gelişimi, yüz ve damak gelişiminde defektif tesbit edilmektedir. Benzer anomalilerin yüksek doz Vitamin A kullanımında da ortaya çıkabileceği ve gebelikte 7500 IU'nin üzerine çıkılmaması gereği vurgulanmaktadır (14,17,35).

Etreinat, sentetik bir vitamin A derivatifi olup çok uzun yarı ömrü vardır (80-100 gün). Tedavinin kesilmesinden 1 yıl sonra bile vücutta ölçülebilir düzeylerde etreinat veya metabolitleri rastlanmaktadır. Bu nedenle tedavinin verilmesinden sonraki 2 yıl içinde gebeliğe müsaade edilmemelidir. Isoretinoin de sentetik bir vitamin A derivatifi olup yine ağır akne formlarında kullanılmaktadır. Etreinat ile kıyaslandığında, daha kısa bir yarılanma ömrü (10-20 saat) vardır. Tedavi tamamlandıktan sonra yine de 4 hafta daha kontrasepsiyona devam edilmelidir (17).

II. *Muhtemel embriyotoksik ajanlar*: Bu grup içindeki ajanların embriyotoksik veya teratojenik etkiye sahip olduklarına dair, kesin olarak teyid edilmemiş ipuçları mevcut olup, gebelikte, en azından gebeliğin belli dönemlerinde, kullanılmalarından kaçınmak gerekmektedir. Şayet kullanılması gerekli ise kesin endikasyonlarla sınırlı tutulmalı, embriyotoksik olmayan alternatif ilaçlar varsa onlar tercih edilmelidir. Bu grup altında mütalaa edilen ilaçlar ve muhtemel toksik etkileri Tablo 4'te gösterilmiştir (15).

Yine bu tablo içerisinde yer almayan ancak gebelikte kullanıldığında çeşitli fötal loksiste belirtilerinin ortaya çıkmasına neden olan bir grup kıyasal maddeler ve ilaçlara da bu bölümde değinmemiz gerekmektedir.

a) *Intrauterin ve postpartum Vitamin K eksikliğine neden olan ilaçlar*: Oral antikoagülan Cumarin derivelerinde olduğu gibi, phénobarbital, primidon, hidantoin derivelerinde, tüberkülostatik izoniazid ve Rifampicin'de, antiromatizmal Phenylbutazon kullanımında direkt veya indirekt enzim indüksiyonu ile fötal vitamin K metabolizması etkilenecek vitamin K eksikliği ortaya çıkabilir. Bu durum, sadece Cumarin derivelerinde intrauterin komplikasyona neden olur. Diğer tüm adı geçen ilaçlarda vitamin K eksikliği postpartum dönemde ortaya çıkar ve yeni doğanda kanamalara neden olabilir. Bu nedenle gebelikte kullanımları relatif kontrendikasyon oluşturur (17). Postpartum hemen vitamin K profilaksisi uygulanarak bu komplikasyonlar önlenir.

Tablo 4. Gelişimsel toksisitesi muhtemel olan ilaçlar (14,15)

İlaç	Şüpheli Etki
Amrriptilln	İnsanda etki: Artmış malformasyon
Aspirin	Hayvanda etki: MSS ve iskelet deformiteleri İnsanda etki: Değişik malformasyonlar Hayvanlarda etki: Nöral tüp, iskelet ve yüzde malformasyonlar
Diazepam	İnsanda etki: Orofasyal yarıklar, kardiovasküler defektler
17-p-Fstradiol	İnsanda etki: Genitöüriner lezyonlar
Fenllefrin	İnsanda etki: Değişik malformasyonlar Hayvanda etki: Bilgilerimiz azdır
Fenilpropanolamin	İnsanda etki: Değişik malformasyonlar Hayvanda etki: Basılmış yayın yoktur
Haloperidol	İnsanda etki: Malformasyonda artış yok Hayvanda etki: Mikromeli, yarık damak, davranış değişiklikleri
Kodein	İnsanda etki: Değişik malformasyonlar Hayvanda etki: Malformasyonda artış yok
Medroksiprogesteron	İnsanda etki: Nadiren geçici klitoris hipertrofisi, hipospadias
Meklizin	İnsanda etki: Orofasyal malformasyonlar Hayvanda etki: Orofasyal malformasyonlar
Meklorotamin	İnsanda etki: Böbrek, ekstremit ve kraniofasyal anomaliler
Trlamknolon	İnsanda etki: Belirlenememiştir Hayvanda etki: Nöral tüp ve sinir sistemi defektleri, kraniofasyal anomaliler

Tablo 5. Normal dozlarda kullanıldığında insanlarda gelişimsel anomali yapmayan ilaçlar*

Asetaminofen	Hyosiyamin
Ampisilin	Kortikosteroidler
Bromfeniramin	Mestranol
Dietilpropion	Neomisin
Disiklomln	Nistatin
Eritromlsin	Penisilin
Etinil estradiol	Proklorperazin
Fenazopiridin	Prometazin
Fenotiyazinler	Propoksifen
Guanifenezin	Sefalosporin
Heparin	Sülfonamidler

* Bu ilaçların tümü hayvan deneylerinde malformasyonlara neden olduğu halde insan üzerinde yapılan çalışmalarda şüpheli etkileri doğrulanmamıştır

b) Vitamin B6: 4-6. gebelik haftaları arasında günde 50 mg gibi yüksek dozda vitamin B 6 kullanıldığında, fötal anomalilere neden olduğu iddia edilmektedir (36). Vitamin B 6'nın erken gebelikte genellikle antiemetik amaçla kullanımı yaygındır. Ancak, vitamin B 6'nın antiemetik etkisi belirgin olmayıp, birçok merkezde olduğu gibi emezis veya hiperemezis tedavisi protokolünden çıkartılması akılcı bir yaklaşım olacaktır.

c) Antiöstrojenler (Clomifen, Cyclofenil, Tamoxifen): Ovulasyon indüksiyonunda sıklıkla kullanılan Clomifen'in nöral tüp defektlerinde artışa neden olduğuna dair ipuçları olduğu savunulmaktadır (37). Yapılan analizlerde, Clomifen kullanılan hastalarda %5,4 olan nöral tüp defekti sıklığı, beklenenden (%3,2) biraz daha fazla gibi gözükmektedir. Büyük epidemiyolojik verilerin değerlendirilmesine kadar, Clomifen ile elde edilen gebeliklerde, 2. trimestirde AFP tayini ve detaylı ultrasonografik tetkik önerilmektedir (17,37).

Siklofenil ve tamoksifen gibi diğer antiöstrojen ajanlarda şimdiye kadar anomali şüphesi bildirilmemiştir.

d) Pencillamin: Antiromatizmal penicilamin kullanımında fötal anomaliler bildirilmiştir, intrauterin penicillamin ile karşılaşan çocuklarda deride bağ dokusu bozukluğuna bağlı %5 oranında "Cutis Laxa" izlendiği bildirilmektedir (11). Bu nedenle gebeliğin her döneminde kullanımı kontrendikedir.

III. Embriyotoksik olmayan ilaçlar: Bu gruptaki ilaçların bazılarında hayvan deneylerinde toksisite ve malformasyonlar görülmüş olmasına karşılık, insanda benzer etkileri saptanmamıştır. Embriyotoksik olmayan bu ilaçlar Tablo 5'de görülmektedir (14).

Amerika Birleşik Devletlerinde, gebelikte kullanılan ilaçlar FDA tarafından 5 grup altında toplanmıştır:

Grup A: Gebelerdeki kontrollü çalışmalarda 1. trimestir veya daha sonraki bir dönemde kullanıldığında herhangi bir fötal zararlanmaya neden olmayan ilaçlardır. Gebelerde kullanımında risk son derecede azdır.

Grup B: Hayvan deneylerinde artmış anomali riski tesbit edilmemiş, gebelerde ise kontrollü çalışmaların mevcut olmadığı ilaçlar veya hayvan deneylerinde toksisite belirlenmesine rağmen, gebelerdeki kontrollü çalışmalarda bu etkisi gösterilememiş ilaçlardır.

Grup C: Hayvan deneylerinde artmış teratojen ve letal etki tesbit edilen ancak, gebelerde kontrollü çalışmaların mevcut olmadığı veya hayvan deneyleri ve gebelerde kontrollü çalışmaların olmadığı ilaçlardır.

Grup D: İnsan fötüsü üzerine zararlı etkileri olduğuna dair pozitif ipuçları olmasına rağmen, ilaç kullanımının fötal riski, annede gerekli olan tedavinin önemi nedeniyle kabul edilebilen ilaçlardır.

Grup X: Hayvan deneyleri ve gebelerde klinik gözlemler sonucu yüksek fötal anomali riski gösteren, annedeki tedavi yararlarından daha yüksek fötal riske sahip ilaçlardır.

Son yayınlardan bazılarında, bir ilaca bağlanan herhangi bir etki, şayet tek bir literatür bilgisine dayanıyorsa "Grup M" olarak ek bir değerlendirme daha yapılmıştır.

D ve X grubundaki ilaçların gebelikte kullanılmaması, tedavi endikasyonu varsa B ve C grubu alternatif ilaçlara geçilmesi tavsiye edilmektedir (12) (Tablo 6).

Tüm bu verilere rağmen, ilaç piyasasında bulunan ilaçların oldukça az bir bölümü fetotoksik teratojenik veya şüpheli fetotoksik/teratojenik maddelerden oluşmaktadır.

Tablo 6. Gebelikte kullanılan ilaçların risk gurupları (12)

Risk Gurubu D-X		Alternatif, Risk Gurubu B-C	
Antibiyotikler			
Amikasln.Streptomisin	D	Penisilin	B
Tetrasiklin ve deriveleri.	D	Sefalosporinler	B
		Eritromisin, Spiramisin	B
		Klindamisin, Linkomisin	B
		*Sulfanam idler	C
		*Kloramfenikol	C
		Aminoglikozitler	
		(Gentamisin, neomisin, tobramisin)	C
		Tuberkülostatikler	
		(Etambutol, izoniazid, rifampisin)	C
Diğer Antibakteryal Ajanlar			
Carbarson	D	Metranidazol	B
Kinin	D	Chloroquin	C
		Mefloquin	C
Sistemik Antimikrotikler			
		Amfoterisin B	B
		Mikanazol	B
		Nistatin	C
		Flusitosin	C
		Grizeofulvin	C
		Ketokanazol	C
Antidepressifler			
Amitriptilin	D	Desipramin	C
Klomipramin	D	Doxepin	C
Dibenzepin	D		
Imipramin	D		
lprindol	D		
Nortriptilin	D		
Opipramol	D		
Lithium Tuzlan	D		
Antidiabetikler:			
Oral antidiabetikler	D		
Antihipertansifler			
Reserpin	D	Insulin	
		Hidralazin	B
		Kaptopril	C
		Klonidin	C
		Diazoksid	C
		Metil Dopa	C
		Minoxidil	C
		Prazosin	C
		Nitroprusid	C
		Verapamil	C
		Betablokerler:	
		Metoprolol	B
		Labetolol	C
		Nadolol	C
		Propranolol	C
Antihipotansifler:			
Levarterenol	D	Angiotensin	C
Metaraminol	D	Dopamin	C
Methoxamin	D	Efedrin	C
Fenilefrin	D	Epinefrin	C
		Isoproterenol	C
Antikoagulanlar:			
Cumarin deriveleri	D	Heparin	
indandion deriveleri	D		
Antiepileptikler:			
Aminoglutetimid	D	Fenobarbital	
Etlotoin	D		
Metarbital	D	Karbamazepin	C
Fenation	D	Etosüksimid	C
Primidon	D		
Valproik asid	D		
Trimetadlon	X		
Parametadion	X		

Tablo 6 nın devamı

Antiromatizmal:			
Pirazolon Deriveleri:			
Fenilbutazon	D	Fenoprofen	B
Oksifenbutanon	D	Ibuprofen	B
		•Indometazin	B
		Meklofenaminasit	B
		Naproksen	B
		Sulindac	B
		Tolmetin	B
		Asetaminofen	B
		'Salisilat deriveleri	C
Dermatolojik:			
Isoretinosin	X		
Diüretikler:			
Tiazid deriveleri	D	Amilorid	B
Klortalidon	D	Asetozolamid	C
Metilazon	D		
Qulnonthezon	D		
Spiranolakton	D	Furasemid	
Triamterin	D		
Hormonlar:			
Östrojen Etkili Maddeler	X		
DES	X		
Gestajen etkili maddeler	D		
Cortison	D	Prednison/prednisolon	B
		Betametazon	C
		Deksometazon	C
Immunosupressifler:			
Azothiopirin	D		
İyotlu Ekspektoranlar:	D		
İyotlu Radyodagnostikler	D		
Narkotik Antagonistler:			
Siklazosin	D		
Levamorfin	D		
Nalortin	D		
Psikostimülanlar:			
Deksamfetamin	D	Fendimetrazin	C
		Metifenidat	C
Sedatif ve Hipnotikler:			
Amobarbital	D		
Brom İd	D		
Klordiazopeksid	D	Belladonnaalkaloitleri	C
Diazepam	D		
Meprobomat	D	LHyoseyamin	C
Metakualon	D		
Fenobarbital	D		
Pentobarbital	D		
Tirostatikler:			
Karbimazol	D		
Propiltiourasil	D		
Metimazol	D		
Sitostatikler:			
Alkile ediciler	D		
Antibiyotikler	D		
Antimetabolitler	D		
Ağır metal kompleksleri	D		
Vinca alkaloidleri	D		
Antimetabolitler (Aminopterin)	X		
Diğer Maddeler			
Penisilamin	D		
Disulfiram	X		
Phencyclidin	X		

I.trimestirde kullanımında D Grubuna girmektedir.

Gebelikte ilaç kullanımında, kesin endikasyonların bulunmasına dikkat edilmelidir. Çünkü, tüm verilere rağmen bir ilacın hiçbir zararlı etkisinin bulunmadığını kesin olarak söylemek mümkün değildir. Bu nedenle gebe-

likte ilaç kullanımında aşağıdaki prensiplere riayet edilmesi gerekmektedir:

1) **Gebelik esnasında, özellikle 1. trimestirde ilaç kullanımı kesin endikasyonlarla sınırlandırılmalıdır.**

Tablo 7. İnsan fetüsü üzerine etkili olduğu bilinen ilaçlar

ilaçlar	Bildirilen Etki	
	1. Trimestir Etkileri	2. ve 3. Trimestir Etkileri
Analjezikler		
Asetaminofen	Bilinen yok(**)	Hepatotoksiste nefrotoksiste (?)
Narkotikler	Bilinen yok	Depresyon, yorgunluk
Salisilatlar	Bildirilen raporları destekleyen bulgu yok	Uzamış travay ve doğum, kanama, hemostaz değişiklikleri, intrakranial kanama
Anestezipler		
Genel	AnomalNerf?), abortus?)	Depresyon
Lokal	Bilinen yok	Bradikardi, nöbetler
Anoreksiler		
Fenilpropolamin	Göz(?), Kulak(?), hipospadias	Bilinen yok
Amfetaminler	Kardiyakdefektler(?), hemorajik serebral enfarktüs	irritabilite, kötü beslenme, gelişme geriliği
Fenmetazin	Bilinen yok	Bilinen yok
Meklizin	Yarı dudak?) Göz(?), kulak (?)	Bilinen yok
Antlastmatikler		
Teoflin	Bilinen yok	Tedirginlik, taşikardi
Terbutalin	Bilinen yok	Taşikardi, hipotermi, hipo/hiperglisemi, hipokalsemi
Metoproterenol	Bilinen yok	Bilinen yok
Antikoagülanlar		
Kumadın	Nazal hipoplazi, göz anomalileri, epifizial noktalanma	Hemoraji, ölü doğum
Heparin	Bilinen yok	Hemorajik, ölü doğum
Antikonvülsanlar		
Barbitüratlar	Malformasyonlar?)	Kanama, yoksunluk
Karmazepin	Yüz ve kafa, nöral tüp (?)	Kanama, yoksunluk, gelişme geriliği
Klonazepam	Bilinen yok	Yoksunluk, depresyon
Etosüksimit	Bilinen yok	Bilinen yok
Trimetadion(*)	Mental retardasyon, yüz yapılaşmasında bozukluk, kardiyovasküler	Kanama, K vit.ne bağımlı pıhtılaşma faktörlerinde azalma, IUGR
Fenitoin(*)	Kraniofasyal anomaliler, mental retardasyon, falankslarda hipoplazi azalma	Kanama, K vit.ne bağımlı pıhtılaşma faktörlerinde azalma
Primidon	Orofasyal yarıklar	Kanama, K vit.ne bağımlı pıhtılaşma faktörlerinde azalma, IUGR
Valproik asit	Spina bifida, yüz yapılanmasında bozukluk	Perinatal distres, davranış anomalileri
Antienfeksiyöz ajanlar		
Aminoglikozidler	Bilinen yok	Nefrotoksik (?), ototoksik (?)
Sefalosporinler	Bilinen yok	Bilinen yok
Kloramfenikol	Bilinen yok	Vasküler kollaps
Klindamisin	Bilinmiyor (***)	Bilinmiyor
Eritromisin	Bilinen yok	Bilinen yok
izoniasid	Malformasyonlar (?)	Davranış anomalileri
Metronidazol	Bilinen yok	Bilinen yok
Nitrofurantoin	Bilinen yok	Hemoliz (?)
Penisilinler	Bilinen yok	Bilinen yok
Rifampin	Malformasyonlar (?)	Bilinen yok
SüHonamidler	Bilinen yok	Hiperbilirubinemi (?)
Trimetoprim	Bilinen yok	Bilinmiyor
Tetrasiklinler	Bilinen yok	Diş mine tabakasının hiperplazisi
Kanser Kemoterapisi		
Alkilleyici ajanlar	Abortus, anomaliler	Hipoplastik gonadlar, gelişme geriliği ve gecikmesi
Antimetabolitler		
Folik asid antagonistleri (Metotreksat)	Abortus, IVGR kranial anomaliler	Yukardakilerle aynı
Primidin analogları (Sizotin arabinosid, 5-FU)	Yukardakilerle aynı	Yukardakilerle aynı
Pürin analogları (Tiyoguanin, merkaptopürin)	Yukardakilerle aynı	Yukardakilerle aynı, geçici anemi
Antibiyotikler (Aktinomisin)	Yukardakilerle aynı	Yukardakilerle aynı
Vinka alkaloidleri (Vinkristin)	Yukardakilerle aynı	Yukardakilerle aynı

Tablo 7'nin devamı

ilaçlar	1. Trimestir Etkileri	2. ve 3Trimestir Etkiler
Kardiyovasküler İlaçlar		
Antihipertansifler		
Metil dopa	Bilinen yok	Hemolitik anemi, tremor, hipotansiyon
Hidrazin	I skelet defektleri (?)	Taşikardi, trombositopeni Fetal distres
Propanolol	Bilinmiyor	Bradikardi, gelişme geriliği, hipoglisemi
Rezerpin	Bilinen yok	respiratuvar distres
p-sempatomimatikler	Bilinen yok	Letarji, respiratuvar distres
Dijital	Bilinen yok	Taşikardi, hipotermi, hipoglisemi,
Soğuk algınlığı ve öskürük Haçları		hiperglisemi, hipokalmesi
Antihistaminikler	Bilinen yok	Bradikardi
Öksürük ilaçları	Bilinen yok	Bilinen yok
Dekonjestanlar	Bilinen yok	Bilinen yok
Ekspektoranlar	Fetal guatr (?)	Bilinen yok
Dekstrometortan	Bilinen yok	Bilinen yok
Diüretikler		
Furosemid	Bilinmiyor	Hipoperfüzyon sonucu ani ölüm, elektrolit
Tiazid	Bilinen yok	dengeşizliğı
Fertilite ilaçları		
Klomifen	Mayotik nondisjunction (?)	Trombositopeni, hipopotasemi, hiponatremi,
Hormonlar		hiperbilirubinemi
Androjenler	Dişi fetüsün maskulinasyonu	Bilinmiyor
Kortikosteroidler	Orofasyal yarık hayvanlarda saptanmış olup insanlarda tespit edilmemiştir.	Adrenal supresyon (?)
Östrojenler	Kardiyovasküler anomaliler (?)	Gelişme geriliğı (?)
Progastinler	Ekstremit ve kardiak anomaliler, "VACTERL" sendromu, dişi fetüsün maskulinasyonu (?)	Bilinen yok
Danazol	Dişi fetüsün virilizasyonu	Bilinen yok
Hipoglisemikler		
İnsülin	Bilinmiyor	Bilinen yok
Sülfonilürm	Anomaliler (?)	İnsülin sekresyonunda supresyon
Laksatifler		
Bisokodil	Bilinmiyor	Bilinmiyor
Docusate	Bilinen yok	Bilinen yok
Mineral yağı	Annenin mineral absorpsiyonunda azalma	Annenin mineral absorpsiyonunda azalma
Magnezyum sütü	Bilinen yok	Bilinen yok
PsikoaktH ilaçlar		
Antidepresanlar (trisiklik)	Bilinen yok	Bilinen yok
Benzodiazepinler	Fasyal yapılanmada bozukluk (?)	Depresyon, hipotonik, yenidoğan, yoksunluk
Hidroksizin	Bilinen yok	Bilinen yok
Meprobomat	Kardiak anomaliler (?), majör malformasyonlar	Bilinen yok
Fenotiazinler	Bilinen yok	Adele sertliğı, tremor, hipotermi
Sedatifler	Bilinen yok	Depresyon, yavaş öğrenme
Talidomid (*)	Fokomali (%20 vaka)	Bilinen yok
Lityum	Yüzde yanıklar, Kardiyovasküler anomali (?)	(Nörolojik ven hepatik disfonksiyon)
Radyoaktif tanı ilaçları		
Albumin	Bilinen yok	Bilinen yok
Taknasyum (tanı)	Bilinen yok	Bilinen yok
j ¹³¹	Bilinen yok	Bilinen yok
Tiroid ilaçları		
Antitiroid I ¹³¹	Guatr, abortus, anomaliler	Guatr, hipotiroidi, hava yolu obstrük, mental retardasyon
Propiltiourasil	Guatr	Yukardakilerin aynı
Metimazol	Cilt aplazisi (?), guatr	Yukardakilerin aynı, cilt aplazisi (?)
Tiroid USP	Bilinen yok	Bilinen yok
Tiroksin	Bilinen yok	Bilinen yok
Tokolitikler		
Alkol(*)	Fetal alkol sendromu	Entoksikasyon, hipotoni, IUGR
Magnezyum sülfat	Bilinen yok	Hipermagnezemi, solunum depresyonu
p-sempatomimetikler	Bilinen yok	Taşikardi, hipotermi, hipokalsemi, hipo ve hiperglisemi
Vajinal preparatlar		
Antifungal ajanlar	Bilinen yok	Bilinen yok
Podofilin	Mutageniz (?)	Merkezi sinir sistemi etkileri (?)

Tablo 7'nin devamı

İlaçlar	1. Trimestir Etkileri	2. ve 3. Trimestir Etkiler
Vitaminler (yüksek doz)		
A	Ürogenital ve kraniyofasyal anomaliler (?)	Bilinen yok
C	Bilinen yok	Doğum sonrası skorbüt
D	Supravalvüler aortik darlık	Bilinen yok
E	Bilinmiyor	Bilinen yok
K	Bilinmiyor	Bilinen yok
"Sokak" ilaçları		
LSD	Bilinen yok	Yoksunluk, davranışsal etkiler
Marihuana	Fetal alkol sendromu	Davranışsal etkiler, Gelişme geriliği
Metakualon	Bilinen yok	Yoksunluk
Heroin	Bilinen yok	Depresyon, yoksunluk, gelişme geriliği
Mathadon	Bilinen yok	Yoksunluk, gelişme geriliği
Pantazosin	Bilinen yok	Yoksunluk, gelişme geriliği
Fensklidin	Bilinen yok	Yoksunluk, gelişme geriliği, nörodavranışsal bozukluk
Kokain	Plasental ablasyo, vasküler bozulma, üriner sistem anomalileri	Yoksunluk, Abl. plasenta vasküler bozukluk gelişme geriliği
Diğer		
Simetidin	Bilinmiyor	Karaciğer bozukluğu (?)
Kafein	Anomaliler (?) yüksek dozda görülebilir, abortus (?)	Tedirginlik
Azatiopirin	Abortus	Anemi, trombositopeni, lenfopeni, gelişme geriliği
Bromokriptin	Bilinen yok	Bilinen yok
Ibuprofen	Bilinen yok	Bilinen yok
Spermsidiler	Bilinen yok	Bilinen yok
Kurşun	Abortus, MSS bozuklukları	Ölü doğum, mental retardasyon
İzotretinolol(*)	MSS, kalp ve yüz anomalileri	Ölü, doğum, mental retard.

(*) : Teratojan olduğu kanıtlanmış

(**) : **Bilinen yok:** İnsan üzerinde yapılan bildirilmiş çalışma yok veya hayvan deneylerinde belirgin bir malformasyon saptanamamış

(???) : **Bilinmiyor:** Fetal etkileri araştırmak için çalışma yapılmamış

(?) : Daha önce bildirilmiş olan bir anomalinin riski hakkında çelişkili bilgi olması

2) **Gebelikte uzun süredir kullanılan ve etkileri iyi belirlenmiş ilaçlar tercih edilmelidir.**

3) **ilaçlar, mümkün olduğunca kısa ve düşük terapötik dozda kullanılmalıdır. Bu şekilde fetal toksisite minimale indirilebilir.**

4) **ilaç kullanımı gerekli olan olgularda monoterapi tercih edilmelidir. Böylece ilaçların sinerjik etkisi ile ortaya çıkabilecek fetal olumsuzluk riski azaltılabilir.**

Piyasada bulunan tüm ilaçların gebelikteki kullanımını burada tek tek vurgulamak fizik olarak mümkün değildir. Ancak, insan fötüsü üzerinde etkili olduğu bilinen veya şüpheli etkileri bildirilen tüm ilaçlar Tablo 7'de gösterilmiştir (14).

KAYNAKLAR

1. Warkany J, Nelson RC. Appearance of skeletal abnormalities in the offspring of rats retarded on a deficient diet. Science 1940; 92: 383.
2. Gregg, NM. Congenital cataract following German measles In mother. Trans Ophthalmol Soc Aust 1941; 3: 35.
3. Lenz W. Kindliche mißbildungen nach medikament während der Gravidität. D Med Wschr 1961; 86: 2555.

4. McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet 1961; 2:1358.
5. Wilson JD. Embryotoxicity of drugs to man. In: Handbook of teratology. New York: Vol 1. Plenum Press, 1977; 309-55.
6. Lauritzen C. Azneimittel während Schwangerschaft und Laktation. Zentralblatt Gynäkologie 1986; 108:137.
7. Spielmann H. Embryo und Fetalpharmakologie. In: Dudenhausen Thleme JW. Praxis der Perinatalmedizin. 1984; 263-73.
8. Neubert D. Introduction. In: Nubert D, Marker HJ, Nau H, Langman J, ed. Role of pharmacokinetics in prenatal and perinatal toxicology. Thieme, 1978; 1.
9. Neubert D. Informationen über embryotoxische Risiken. Münch Med Wschr, 1984; 126:137.
10. Szeto HH. Pharmacokinetics in the ovine maternalfetal unit. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1982; 22: 221.
11. Spielman H, Steinhoff R. Taschenbuch der Arzneimittel Verordnung in Schwangerschaft und Stillperiode. Gustav Fischer 1989; 117.
12. Schneider H. Medikamente in der Schwangerschaft. In: Beller FK, Kyank H, ed. Erkrankungen während der Schwangerschaft. Thieme 1990; 559-74.

13. Yatfee SJ, Ranej A, Sjöquisy F, Borons LO, Orrenins O. The presence of a monooxygenase system in human fetal liver icrosomes. *Life Sei* 1970; 9:1189.
14. Mattison DR. Drug Effects on the Fetus. In: Rayburn WF, Zuspan FP, ed. *Drug Therapy in Obstetrics and Gynecology*. Third Edition. Mosby, 1992; 13-31.
15. Jelovsek FR, Mattison DR, Chen JJ. Prediction of risk for human developmental toxicity: How important are animal studies for hazard identification? *Obstet Gynecol* 1989; 74: 624.
16. Lenz W. A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 1988; 38: 203.
17. Grospietsch G. *Erkrankungen in der Schwangerschaft* Wiss Verlagsgesellschaft, 1990; 19-32.
18. Frönz J. Arzneimittel in der Schwangerschaft. In: Kleinbrech J. *Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillzeit*. Wiss Verlagsgesellschaft 1990; 48-116.
19. Herbst AL, Cole P, Colton T, Robboy SJ, Scully RE. Age Incidenceand risk of diethylstilbestrolrelated clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 43.
20. Göretzlehner G, Meny W, Ventz M. Spezieller Teil: Hormone und Hormonmimetika. In: Hüller H, Jahrig K, Göretzlehner G, Traeger A. *Arzneimittel in der Schwangerschaft und Stillperiode*. VEB, 1987: 74-92.
21. *Arzneitelegram*. Schutzmassnahmen bei beruflichen Umgang mit Zytostatika erforderlich 1986; 108:137.
22. Nicholson HO. Cytotoxic drugs in pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Common W*. 1968; 5: 40.
23. Majewski F. Höufigste Ursache angeborener Behinderungen: chronischer Alkoholkonsum, *Umweltmedizin*, 1986; 4: 68.
24. Huch R. Tabak und Alkoholkonsum in der Schwangerschaft. *Die Hebamme*, 1988; 1: 94.
25. Majewski F. Einfluss von Tabakrauch und Alkohol auf die Schwangerschaft. *Gynäkol Praxis* 1985; 9: 221.
26. Cuniff CM, Sahn DJ, Reed KL. Pregnancy outcome in woman treated with Lithium. *Teratology* 1989; 39:146.
27. Cohlan SQ. Tetracycline staining of teeth. *Teratology* 1977; 15:127
28. Shepard TH. *Catalog of teratogenic agents*. The John Hopkins press, Baltimore: 5. Edition 1986.
29. Busse O. Neurologische Erkrankungen In der Schwangerschaft. *Gynaecologe* 1990; 23:53
30. Hanson JW. Fetal hydantoin syndrome. *Teratology* 1976; 13:185.
31. Knörr K, Rauskolb R. Pharmakogene Fruchtschaden. In: Martius G: *Therapie in Geburtshilfe und Gynaekologie*. Band 1. Thieme, 1988; 64-72.
32. Niebyl JR, Blake DA, Freeman JM. Carbamazepine levels in pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol* 1979;53:139
33. Robert E, Guiband P. Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet*, 1982; 2: 937.
34. Pauli RM, Lian JB, Mosher DF. Association of congenital deficiency of multiple vitamin K dependent coagulation factors and the phenotype of the Warfarin embryopathy: Clues to the mechanism of teratogenicity of Coumadin derivatives. *Am J Human Genetics* 1987; 41:566.
35. Lungarotti MS, Marinelli D, Mariani T, Calabro A. Multiple congenital anomalies associated with apparently normal maternal intake of vitamin A: A phenocopy of the isotretinoin syndrome? *Am J Med Genetics* 1987; 27: 245.
36. Heinrich HC. Neuro und embryotoksische nebenwirkungen von vitamin B6? *Med Mo Pharm* 1989; 12: 215.
37. Cornel MC, Tenkute LP, Dukes MNG, Meyboom RHB, Gardis H, Peters PWJ. Ovulation induction and neural tube defects. *Lancet*, 1989; 1:1386.