

## İLAÇLARIN TERATOJEN ETKİSİ

Prof. Dr. Suna DURU(\*)

İlaçlar ve diğer kimyasal maddeler gebe kadınlar tarafından alındığında plasentadan fetal dolaşıma geçerek fütusta deformasyonlara sebep olurlar. Bu duruma teratojenis adı verilir. Plasentadan fütusa geçemeyen ilaçlar ön-teratojen sayılırlar; bunların kendileri değil, fakat vücutta oluşan metabolitlerinden biri veya birkaçı teratojen etkiye sahiptir. Teratojen metabolit genellikle anne gerçekte bir engel sayılmaz. Sanıldığından çok sayıdaki ilaç veya metaboliti plasentayı aşır fütüs dolaşımına geçtikten sonra fütüs dokusundaki enzimler tarafından oluşturulması da mümkündür.

Plasenta ilaçların basit difüzyonla geçmesine çok elverişli olan bir yapıdır; gerçekte bir engel sayılmaz. Sanıldığından çok sayıdaki ilaç veya metaboliti plasentadan fütusa geçer. Lipid/su partiyon katsayısı yüksek ve ufak molekülü olan bileşikler, diğer biyolojik membranlar gibi plasentayı da kolaylıkla aşarlar.

İlaçlardan ve diğer kimyasal maddelerden başka, X-ışınları, atomik patlama sonucu oluşan ışınlar ve travma gibi fiziksel etkenlerin ve kızamıkçık virüsü ile liposakkarid salgılayan bazı bakteriler gibi infeksiyon etkenlerinin de teratojen etkisi vardır.

Teratojen etkenler genellikle fütüsün somatik hücrelerinde bozukluk yaparlar; bu bozukluğun mutajen veya kanserojen etkinin aksine mutlaka çekirdeğin genetik materyal bozulmaksızın deformasyon husule getirir. Teratojen ilaçların çoğu mutajen veya kanserojen etki göstermezler. Ayrıca, teratojen etkenin fütüsün üreme hücrelerinde genetik bozukluk yapması da olağan değildir. Bundan dolayı teratojen etki fütüstan oluşan bireye münhasır kalır, genellikle kalıtsal değildir ve gelecek kuşaklara geçmez.

Bebegin deformasyonlu doğması, ilacın embriyo ve fütüs üzerindeki toksik etkisinin bir kademesini oluşturur; bazen ilaç, türüne ve dozuna bağlı olarak, zigot ve bundan gelişen embriyo üzerindeki kuvvetli toksik etki yapar ve onu imha eder. Ölen zigot veya embriyo rezorpsiyonla ortadan kalkar. Diğer bir alternatif durum, ilacın gebeliğin daha ileri döneminde embriyo veya fütusta canlılıkla bağdaşmayacak derecede bir bozukluk yapıp düşüğe sebep olmasıdır bazen de teratojen ilaç, ufak dozda verilmesi halinde olduğu gibi fütüsün ömrünün kısalmasına yol açan bir bozukluğa sebep olur. Bunun sonucu bebek miyadında veya miyadına yakın olarak ölü doğar. Ayrıca, canlı doğan deformasyonlu

(\*) H.Ü. Eczacılık Fakültesi Analitik Toksikoloji ve Bromatoloji Bilim Dalı Başkanı

bebeklerin yaşama süresi de genellikle kısıtlıdır. Bunlardan perinatal ölüm nisbeti oldukça yüksektir. Teratojen etkisi zayıf ve bu bakımdan nisbeten selim olan bir ilaç, deformasyonlu doğan bireyin uzun süre yaşamasına olanak verebilir. Böyle bir ilaç, fetal toksisitesi çok fazla olan ilaçlara göre daha önemli bir sorun teşkil eder. Nihayet toksik ilaç teratojen etki yapamayacak kadar ufak doza verilmiş olabilir; bu durumda anne gerçekte teratojen olarak bilinen bir ilacı almış olmasına rağmen, yeni doğan normal olabilir.

İlacın teratojen özellik göstermesinde önemli olan bir diğer nokta da gebe-kadın yani erişkin kişideki toksitesi ile fetal toksisitesi arasındaki farktır. Eğer bir madde teratojen etki yaptığı dozlarda erişkinde bariz toksik etkiler gösteriyorsa böyle bir bileşiğin ilaç olarak klinik kullanımına girme şansı olmaz ve teratojen etkisinin insan sağlığı yönünden pratik bir önemi bulunmaz.

Embriyonun gelişme dönemlerine göre teratojen etkiye duyarlılığın değişmesi.

İnsan embriyosu gebeliğin ilk üç ayı zarfında ilaç ve diğer teratojen etkenlere hassastır. Bu dönemin ötesinde gerek kimyasal etkenler ve gerekse diğer etkenler önemli bir deformasyon yapmaksızın, sadece embriyonun genel gelişiminde gerilik, bir organın gelişmesinde gerilik veya fonksiyon bozuklukları oluşturabilirler. Başka bir deyişle her bir deformasyon türü için, kritik bir periyod söz konusudur. Bundan dolayı gebeliğin bu döneminde alınan belirli bir ilaç, alındığı güne göre farklı yerlerde deformasyon yapar.

### **1. Teratojen Etkisi Bilinen İlaçlara Örnekler**

Anabolik steroidler, Androjenler, Difenilhidantoin, Progesteronlar (oral), Sigara içme, Tetrasiklinler, Kızamık aşısı, Su çiçeği aşısı, Yüksek doz Vit A Yüksek doz Vit D, Aminoptenin, Dietilstil bestrol, Metotraksat, Talidomid.

### **II. Doğuma yakın kullanıldığında Teratojen etkisi bilinen ilaçlara örnekler**

Genel anestezi (yüksek doz), Kloramfenikol, Hipnonikler, Opiyatlar (Heroin, morfin), Fenotiazinler, Reserpin, Sulfamid-uzun tesirli.