Farmasötik Toksikoloji 2014 – 2015

7.Not

Doç.Dr. Gül ÖZHAN

TERATOJENEZİS

Teratojenik etki: ***Ksenobiyotiklerin gebeliğin herhangi bir döneminde plasentadan fetal dolaşıma geçmesi ve fetusu etkilemesi sonucu gebelik süresince veya doğum sonrasında gözlemlenen morfolojik, biyokimyasal, fonksiyonel ve/veya davranışsal bozukluklar.***

1929- X ışınları - mikrosefali, zeka geriliği

1941- Kızamıkçık virüsü - fetal ölüm, körlük ve sağırlık

1961- Talidomid faciası - fokomeli veya ameli

Talidomid faciası – Teratojenezisde yeni bir çağ

Teratojenik etkide kimyasalın;

- **ne olduğu**
- **ne kadar alındığı**
- **ne zaman alındığı**
- **ne kadar süre ile alındığı çok önemli!**

Gebelikteki üç dönem

Erken dönem (1-2 hafta)

Embriyo hücresi ölür veya gelişimine devam eder.

Embriyogenez dönem (3-9 hafta)

Farklılaşma ve organ oluşumu süreci.

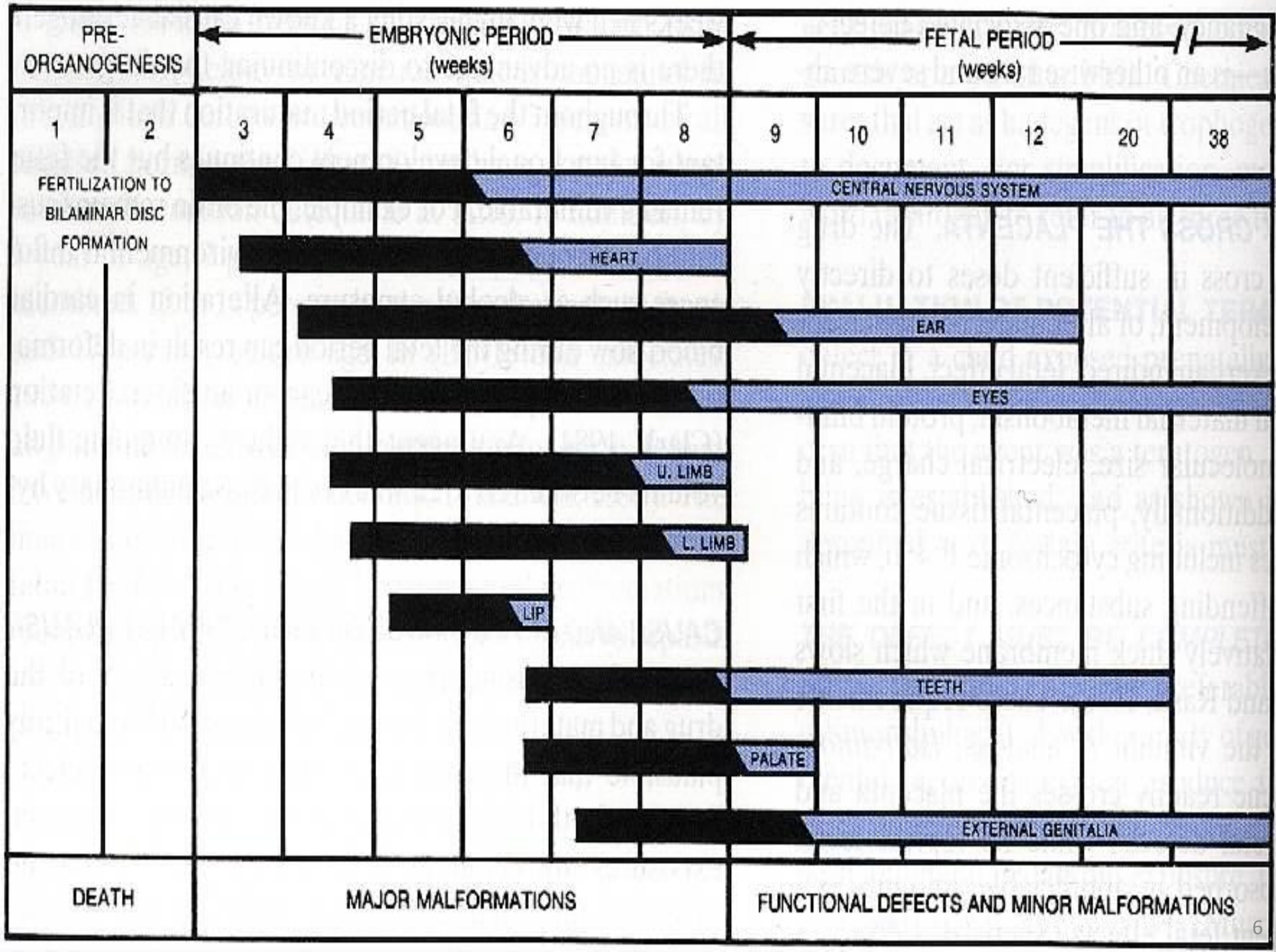
Embriyonun teratojen etkenlere karşı en hassas olduğu dönem.

Ciddi morfolojik anomaliler.

Fetal dönem (9-38 hafta)

Fizyolojik/fonksiyonel olgunlaşma ve büyüme süreci.

Zayıf morfolojik anomaliler, fizyolojik/fonksiyonel bozukluklar, büyüme geriliği.


PRE-ORGANOGENESIS
EMBRYONIC PERIOD (weeks)
FETAL PERIOD (weeks)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
20
38
FERTILIZATION TO BILAMINAR DISC FORMATION
CENTRAL NERVOUS SYSTEM
HEART
EAR
EYES
U. LIMB
L. LIMB
LIP
TEETH
PALATE
EXTERNAL GENITALIA
DEATH
MAJOR MALFORMATIONS
FUNCTIONAL DEFECTS AND MINOR MALFORMATIONS

Bazı memeli türlerinde fetal gelişme süreleri (gün)

	İnsan	Maymun	Tavşan	Sıçan	Fare
Blastosit oluşumu	5-8	5-7	3-4	3-4	4-6
İmplantasyon	7	9	7	6	6
Organojenezis[3]	21-56	20-45	6-18	6-17	7-16
Fötal dönem	56-280	46-168	17-32	18-22	17-20
Hamilelik süresi	260-280	164-168	30-32	22	20

Lityum kalp-damar sistemi üzerine etkili

kalp-damar sistemi 3,5. - 6. haftalarda oluşur, 8. haftada ise tamamen şekillenir.

Warfarin 1. trimesterde hipoplastik burun, 2. trimesterde SSS malformasyonu, 3.trimesterde kanama riskine sebep olur.

Talidomid gebeliğin 20. - 36. günlerinde kulak anomalileri, baş parmaklarda anomaliler ve fokomeliye sebep olur.

Teratojenik etkide;

- ✓ Maddenin fizikokimyasal özellikleri
- ✓ Maddenin farmakokinetik özellikleri (ADME)
- ✓ Gebenin fizyolojik durumu (hormonal eksiklik, plasental kan akımı, pH)
- ✓ Mekanik etkiler (uterus ve plasenta doku deformasyonları)
- ✓ Hastalıklar (vücut ısısında değişiklik, hipertansiyon)
- ✓ Genetik faktörler
- ✓ İlaç etkileşimleri ve çevresel faktörler etkili olmaktadır.

Başlıca teratojenik etki mekanizmaları

- ✓ **Mutasyon, DNA ve kromozomal hasar**

Siklofosfamid, aktinomisin D, 6-merkaptopurin, vinkristin, streptomisin

- ✓ **Oksidatif stress**

Fenitoin

- ✓ **Enzim sistemlerinin bozulması, gelişim için gerekli enerji üretiminin azalması**

6-Aminonikotinamid → G6PD inhibisyonu, pentoz fosfat yolak blokajı

5-Florourasil → timidilat sentaz inhibisyonu

Floroasetat → akonitaz enzim inhibisyonu, krebs siklus blokajı

Siyanür, dinitrofenol → elektron transport hasarı, ATP oluşumu ↓

Hipoglisemi → ATP oluşumu ↓

Biyosentez için gerekli olan bileşenlerin miktarının azalması

Folik asit, 6-nikotinamid, iyot, çinko, riboflavin eksikliği

Osmolar dengenin bozulması

Benzidril piperazin, tripsin mavisi gibi azo boyalar, DMSO, adrenokortikal hormonlar

Membran permeabilitesinde değişiklik

Yüksek A vit. → membran permeabilitesi ↑, osmolar dengesizlik

Uteroplasental kan akımının azalması

Vazokonstriktor madde → embriyojenezde ~3h etki ile ölüm

Anormal gelişimin 4 esas göstergesi

- **Ölüm**
- **Şekil bozukluğu**
- **Büyüme geriliği**
- **İşlevsel eksiklik**

Teratojenler:

- Radyasyon
- Enfeksiyonlar
- Metabolik dengesizlikler
- İlaç ve diğer ksenobiyotikler

Radyasyon

Embriyo ölümü, lösemi, mikrosefali, iskelet ve genital anomaliler

Enfeksiyonlar (toksoplazma, sifiliz, herpes simplex, kızamıkçık)

Mikrosefali, glokom, katarakt, hemolitik anemi

Metabolik dengesizlik (folik asit eksikliği, diabet, fenilketonuri …)

Anensefali, zeka geriliği, nöronal tüp gelişiminde defekt

Teratojenik etkili ilaçlar

- Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
- Antibiotikler
- Antikanser ilaçlar
- Antikoagülanlar
- Antikonvülsanlar
- Antitroid ilaçlar
- Benzodiazepinler
- Oral kontraseptifler
- Testesteron ve anabolik steroidler …

Diğer ksenobiyotikler

- Poliklorobifeniller
- Sigara dumanı
- Kokain
- Alkol
- Etilenoksit
- Dietilstilbesterol
- Organik civa
- Kurşun ….

FDA (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından sistemik dolaşıma geçen ilaçların teratojenik risklerine sınıflandırılması

A
İnsan ve hayvanda güvenli
(folik asit)

B
İnsanda bilinmiyor,
Hayvanda teratojen değil,
Güvenli
(insülin, asetaminofen)

C
İnsan ve hayvanda etkisi bilinmiyor
Fayda-zarar ilişkisi önemli
(sakarin, efedrin)

D
İnsan ve hayvanda teratojen
Fayda-zarar ilişkisi önemli
(nikotin)

X
Teratojen
Gebelikte kesin olarak kullanılmaz
(talidomid, alkol, tetrasiklin)

X kategorisinden örnekler

Atorvastatin	İzotretinoin	Talidomit
Klomifen	Lovastatin	Teknetyum 99
Kokain	Medroksiprogesteron	Kızamık aşısı
Kontraseptifler	Metotreksat	Kabakulak aşısı
Ergot alkaloidleri	Misoprostol	TC-83 aşısı (Venezuela at ensefalopatisi)
Etanol	Pravastatin	Çiçek aşısı
Fluvastatin	Östrojenler	Vitamin A(yüksek dozda)
Galyum 69	Raloksifen	Varfarin
İyot 125	Simvastatin	

Avrupa Birliğine göre;

1 (Riskli) …….8 (Güvenli)

1- ciddi doğum kusurlarına neden olur/olması şüpheli

2- zararlı farmakolojik etkiler tespit edilmiş

3- insanda veri yok, hayvanda gözlemlenmiş etki veya hayvan çalışmaları yetersiz

4- insanda veri yok, hayvanda doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler görülmemiş

5- insanda sınırlı sayıda veride gebe/fetüs/yeni doğan/bebek üzerine ters etki yok, epidemiyolojik veri yok, hayvanda kesin veri var veya yetersiz

6- insanda sınırlı sayıda veride gebe/fetüs/yeni doğan/bebek üzerine ters etki yok, epidemiyolojik veri yok, hayvanda zararlı etki görülmemiş

7- insanda çok sayıda veride gebe/fetüs/yeni doğan/bebek üzerine ters etki yok, epidemiyolojik veri yok

8- epidemiyolojik çalışmalar insanda ters etki yapmadığını gösterir

Talidomid faciası

1957-1961 yıllarında Avrupa'da sedatif-hipnotik ilaç (hamilelerde özellikle mide bulantısına karşı) olarak kullanılmıştır.

1961 - 10.000 vaka.

Riskli dönem 35-50. günler.

Fokomeli veya ameli,
gelişim bozukluğu,
kalp, uterus, mesane bozukluğu,
göz ve yüz kas defekti.

Fetal Alkol Sendromu

İlk olarak 1970'li yılların başında tanımlanmıştır.

İlk trimester; en şüpheli period.

Başlıca etkiler;
– fetusta büyüme geriliği
– düşük kilolu doğum
– normal dışı yüz görünümü
– SSS gelişiminde anomaliler, zeka geriliği, mikrosefali
– yarık dudak, konuşma bozukluğuna sebep anomaliler

– meme emememe, anormal kas tonusları, hiperaktivite, dikkat azlığı ve mental gelişim yetersizliği

Dietilstilbesterol

Sentetik non-steroidal östrojen. Endokrin sistemi bozucu madde.

Progesteron ve östrojen sentezini stimüle eder.

Erken doğumu ve düşük tehlikesini engellemek amacı ile kullanılmıştır (1940-1970).

Çocuklarda rahim ağzı kanser gelişimi ile ilişki tespit edilmiştir.

Uterus ve vajina anomalileri (%75)

Erken yaşta kanser (öz.rahim ağzı) gelişim riski

Erkek bebeklerde genital organlarda yapısal/fonksiyonel bozukluklar (düşük sperm aktivitesi …)

Nikotin

Uterus kan damarlarında daralma, uterus kan akımında azalma, embriyo veya fetusa gerekli oksijen ve besin maddeleri desteğinin azalması , hücre büyümesinde bozukluk, zihinsel gelişimde gerilik.

Sigara

Her üç trimester için de riskli.

İntrauterin büyüme geriliği, erken doğum, düşük kilolu doğum, ani ölüm, kalp defekti, kol ve bacak kısalıkları, üriner kanalda anomaliler, davranış problemleri, fiziksel büyümede yavaşlama.

İçilen her 10 sigara düşük riskini 1.2 kat artırır.

Gebelik süresince sigara içen annelerin çocuklarında entelektüel gelişim bozuklukları, hiperaktivite ve dikkat bozukluğu, davranış bozuklukları gelişebilir.

Parasetamol

Plasentadan rahat geçer, yüksek dozda fetus için risk.

Parasetamol toksisitesinde; glukuronidasyon ve sülfatasyon kapasitesi
CYP450 aktivitesi
glutatyon rezervi önemlidir.

Glukuronidasyon gebelik süresince yok, yeni doğanda oldukça düşük.

Sülfatasyon fetal yaşam boyunca aktif.

CYP450 gebeliğin başında yetişkinin ancak %10'u iken gebelik İlerledikçe aktivite artar.

Yüksek doz ile fetal ölümlerin 3.trimesterde gerçekleştiğine (NAPQI metaboliti kaynaklı) dair çalışmalar oldukça fazla.

Retinoidler

1950 – Retinol, retinoik asit ve türevleri malformasyonlara sebep

Yüz (dış kulak yokluğu, küçük ve asimetrik yüz), arka beyin bölgesinde hasar, ekstremiteler, SSS, kalp ve iskelet sisteminde malformasyonlar

Retinoidler ile şizofren oluşum riski arasında ilişki

Retinol <u>her 3 trimester</u> için de teratojendir (X kategorisi)

13-cis-retinoik asid (accutane) içeren akne ilacı (X kategorisi)

Kortizon

Yarık damak

Antiepileptikler

Valproik asid: **nöral tüp defekti, mikrosefali, fazladan kemik oluşumu**

Fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, dimetadion: **mikrosefali, zeka geriliği, serebral hipoplazi, ağız ve yüzde yarıklar, parmak ucu anomalisi gibi şekilsel bozukluklar, kardiyovasküler malformasyonlar**

Kafein

Etkileri belirgin değildir. Fetusu stimule ederek kalp ve solunum hızının artmasına yol açabilir. Plasentadan kan akışını azaltır, anemi gelişimine yol açabilir.

Kokain

Fetus üzerinde nörotoksik, nöronal gelişimde azalma, büyüme geriliği, beyin hasarı

Metil civa

Mikrosefali, körlük, serebral hipoplazi

Organofosfat grubu pestisidler

Sağırlık, yumru ayak

Ftalatlar

Endokrin sistemi bozucu. Testiküler hasar

Hipoksi oluşturan ajanlar

Oksijen azlığı, osmotik dengesizlik, ödem, hematom, doku iskemisi, organik çözücü kullanan laboratuvar çalışanlarında spontan düşükler

Tetrasiklin

Dişlerde bozukluk, uzun kemiklerde büyüme geriliği

Streptomisin

Sağırlık

Eritromisin

Karaciğer harabiyeti

COX inhibitörleri

Hamileliğin geç döneminde kullanılmamalı (uterus motilitesinde azalma, kanamalar). SSS malformasyonları, orofasiyal yarık, kardiyovasküler defekt.

Varfarin

Düşük riski, prematüre doğum, fetusta kanamalar, ciddi beyin hasarları, alt çenenin anormal kısa olması, parmak kemiklerinde yetersiz gelişim.

1980'li yıllardan itibaren ;

Gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili bilgi eksikliğini gidermek, konjenital anomaliler nedeniyle artan kürtaj sayısını azaltmak amacıyla

Teratojen Bilgi Servisleri kurulmaya başlandı.

İlk 1979 - Amerika California (http://ctispregnancy.org)

Güncellemeler ve geri bildirimler!

Faydalanılabilecek bazı adresler;

http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm

http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm

http://www.medscape.com/resource/pregnancy