



Gebelikte topikal isotretinoin maruziyeti konjenital malformasyon riskini arttırır mı?

Does topical isotretinoin exposure during pregnancy increase the risk of congenital malformations?

İsmail Yılmaz, Yusuf Cem Kaplan*, Barış Karadaş*, Tijen Kaya Temiz*, Şemsettin Karaca**

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Farmakoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

*Terafar-İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Teratojenite Bilgi, Eğitim, Uygulama ve Araştırma Merkezi,

**Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Akne tedavisi nedeniyle kendisine reçete edilen topikal isotretinoin + eritromisin kullanırken 7 haftalık gebe olduğunu öğrenen 34 yaşındaki hasta, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Teratojenite Bilgi Servisi'ne başvurmuştur. Sistemik kullanımı yüksek derecede teratojen olduğu bilinen isotretinoinin, topikal maruziyet durumunda olası teratojenik etkileriyle ilgili görülen belirsizliğin anne adayları, dermatoloji ve kadın doğum hekimleri açısından dikkat çekilmesi gereken önemli bir boşluk olduğunu düşünmekteyiz. Geçmişte az sayıda teratojenite bildirilen sporadik olgular olsa da, prospektif kontrollü çalışmalardan elde edilen bulgular, gebelik esnasında bilmeden topikal retinoide maruz kalmanın konjenital malformasyon riskini belirgin ölçüde arttırmadığı yönündedir. Buradan hareketle, konuyla ilgili yapılmış çalışmaları özetleyip bu hastalarda klinik yaklaşımın nasıl olması gerektiğini belirterek, konunun paydaşları ile Teratojenite Bilgi Servisleri arasındaki iletişimin güçlendirilmesinin faydalı olacağını vurgulamak istiyoruz. (Türkderm 2015; 49: 92-4)

Anahtar Kelimeler: Topikal isotretinoin, retinoid, teratojenite bilgi servisi, gebelik, konjenital malformasyon

Summary

A 34-year-old patient who learned that she was 7 weeks pregnant while she was using topical isotretinoin + erythromycin gel for acne treatment was referred to İzmir Katip Çelebi University Teratology Information Service for information regarding the risk of teratogenicity. Systemic use of isotretinoin is well-known for its teratogenic effects and case reports suggesting possible teratogenic effects in case of topical exposure to retinoids in pregnancy exist in the literature. However, findings reported in four prospective controlled studies do not suggest an increased congenital malformation risk in case of inadvertent exposure during pregnancy. This manuscript aims to give a summary and evaluation of available data for counseling pregnant patients regarding the possible teratogenic risk of inadvertent topical isotretinoin exposure during pregnancy. It also aims to emphasize the importance of increasing communication between pregnant patients, clinicians and teratology information services for the benefit of mother and unborn. (Türkderm 2015; 49: 92-4)

Key Words: Topical isotretinoin, retinoids, teratology information service, pregnancy, congenital malformations

Giriş

Birinci jenerasyon retinoid olan 13-cis-retinoik asit (CRA, isotretinoin), all-trans retinoik asidin (TRA) türevidir. Diyetten ve retinol metabolitlerinden elde edilir. CRA ve TRA'nın her ikisi de serumun endojen bileşenlerindedir ve embriyonik dönemde hücrelerin diferansiyasyonunda, proliferasyonunda

ve uzaysal organizasyonunda rol oynarlar. Özellikle beyin, yüz, kalp ve spinal kordun gelişimiyle de yakından ilişkilidirler^{1,2}. Ergenlik ve genç yaş grubunda daha fazla görülen yaygın bir sağlık problemi olan akne vulgaris tedavisi ve güneşe bağlı deri hasarında tercih edilen isotretinoin, 1980'li yılların başından beri kistik ve inatçı akne tedavisinde sistemik ve topikal olarak kullanılmaktadır. Retinoidlerin etkinliğinde farklı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İsmail Yılmaz, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Farmakoloji Kliniği, İzmir, Türkiye
Tel.: +90 232 250 50 50-1721 E-posta: driyilmaz@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 05.06.2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.06.2014

Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
Türkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing.

mekanizmalar söz konusudur. Epidermal hücrelerin proliferasyonunu stimüle edip aynı zamanda sebace glandlarda atrofi yaparak etkin bir tedavi sağladıkları bilinmektedir. İsoetretinoin ve metaboliti olan 4-okso-isotretinoinin yarılanma ömrü sırasıyla yaklaşık 29 ve 22 saat civarındadır. Bazı nadir olgularda (özellikle kilolu hastalarda) yarılanma ömrü bir haftayı bulabilir². Retinoidlerin yağ dokuda depolanabilmesi etki sürelerini uzatan önemli bir faktördür.

Dermatolojik endikasyonları nedeniyle isotretinoin verilen hastalarının %90'ından fazlası 13-45 yaş arası genç erişkinlerden oluşur ve bu hastaların yaklaşık yarısı kadındır³. İlacın gerek hayvan çalışmalarında gerekse insanlarda gösterilen ciddi teratojenik etki potansiyeli, özellikle doğurgan yaşta kadın hastalarda kullanımında daha dikkatli olmayı gerektirir. Genel olarak gebeliklerin yaklaşık yarısının planlı olmadığı düşünülüründe bu durum daha da önem kazanır¹. İlaçların prospektüsleri incelendiğinde isotretinoin kullanımının gebelikten 1 ay⁴, bu gruptaki diğer ilaçlar olan asitretin ve etretinatın (psoriasis tedavisinde kullanılır) ise gebelikten 2 yıl önce kesilmesi önerilmektedir². Yine isotretinoin kullanan doğurgan yaşta kadınlara en az iki etkili kontrasepsiyon metodu ile korunmaları önerilir. Bu yönleriyle bakıldığında, ülkemizde piyasaya sürüldüğünden beri nodulokistik akne tedavisinde kullanılan oral isotretinoin yanı sıra, başta psoriasis ve diğer keratinizasyon bozukluklarında kullanılan asitretin reçete edileceğinde, ilaca ait muhtemel teratojenik potansiyelleri açısından hasta bilgilendirilir ve onam formu imzalatılmak suretiyle ancak ilaç eczaneden alınabilir. Buna rağmen topikal kullanılan retinoidlerle ilgili böyle bir önlem alınmamış olup uygulama sadece hekimin hastayı sözlü olarak bilgilendirmesi şeklinde yapılmaktadır.

Retinoidlerin teratojenik etkilerine dair hayvan çalışmaları uzun zamandan beri bilinse de, insanlara ait ilk bilgi 1983'de ortaya çıkmıştır⁵. Günümüzde retinoidler talidomidten sonraki en teratojenik ilaçlar olarak kabul edilmektedirler. Gebelikte kullanımları kesin kontrendikasyon taşıyor ve FDA risk kategorisinde X grubu ilaçlar sınıfında yer alırlar. Gebelik esnasında maruz kalım spontan abortus riskinde artış ve karakteristik retinoid embriyopatisine neden olabilir. Retinoid embriyopatisi kulak anomalileri (agenezi veya işitme kanalı stenozu), yüz ve damak defektleri, mikrognați, kardiyovasküler defektler, timusun ve santral sinir sisteminin (hidrosefaliden iç kulak ve gözün nörolojik hasarlarına varan geniş bir aralığı içerebilir) gelişimsel defektleriyle karakterizedir. Bazı otörlerce spontan abortus ve erken doğum ihtimalinin %40, artmış prematür doğum ve majör defekt görülme ihtimalinin ise %30'ların üzerinde olduğu belirtilmektedir. Bunların yanı sıra intrauterin dönemde retinoide maruz kalan çocuklarda yapılan uzun dönemli izlem çalışmaları, bu çocukların 5-10 yaşlarında yüksek oranda mental retardasyon ve görsel-şekilsel davranışlarda yetersizlik gösterdiğini ortaya koymaktadır. Çocukların %25'inde ise herhangi bir majör malformasyon ve mental yetersizlik saptanmamıştır².

Literatürde isotretinoine ait teratojenik bulgu ve yorumların, çoğunlukla ilacın sistemik kullanımıyla ilişkili olması ve FDA gebelik risk kategorisinde uygulama yolu ile ilgili bir ayırımın olmaması, gebe ve hekimlerin gebelikte topikal isotretinoine maruziyet sonrasında da yüksek bir teratojenik risk beklentisi oluşturmalarına neden olabilir. İlacın prospektüsünde gebelerde topikal isotretinoin kullanımının kontrendike olduğunun belirtilmesi de bu yüksek risk beklentisini güçlendirmektedir. Makalemizde topikal isotretinoin+eritromisin (topikal eritromisinin gebelikte kullanımının güvenli olduğu bilinmektedir²) kullanımı sonrası merkezimize başvuran gebe hastadan hareketle, organogenez döneminin içinde topikal isotretinoine maruz kalmış bir gebeyle

karşılaşıldığında, kanıta dayalı bir teratojenik risk değerlendirmesinin nasıl yapılması gerektiği vurgulanmaya çalışılmıştır.

Farmakokinetik veriler

Retinoidlerin ve özellikle isotretinoinin plasentadan kolayca geçebildiği hatta isotretinoinin plasental kord konsantrasyonunun, maternal serum konsantrasyonunun yaklaşık %75'i olduğu bilinmektedir⁶. Oral isotretinoin tedavisi sonrası Jensen ve ark., ilacın kanda yaklaşık 60 ng/mL'lik bir konsantrasyonda bulunduğunu saptamışlardır. Buna karşın erkeklerde yüksek dozda günlük topikal jel formunun uygulanması sonrası (12 günden fazla uygulama) kandaki isotretinoin ve metabolitleri ise ölçüm limitinin (20 ng/mL) çok altında bulunmuştur. Bu değerlerin sistemik biyoyararlanıma kıyasla önemsenmeyecek kadar düşük bir değer olduğu da belirtilmiştir⁷. Latriano ve ark. günde tek doz ve 28 günlük kullanım sonrası tretinoin perkütan emiliminin yaklaşık %2 olduğunu iddia etmişlerdir⁸. Yine başka bir çalışmada %0,05'lik isotretinoin için ortalama absorpsiyon oranı %2 olarak verilirken, maksimum absorpsiyon oranının ise %6 olabileceği belirtilmiştir⁹. Deri bütünlüğünün lezyonlar ya da başka nedenlerle bozulduğu durumlarda, ilacın sistemik dolaşıma geçiş oranının da artabileceği unutulmamalıdır. Örneğin ağır inflamasyonlu bir deri ve ilave dezenfektanlarla birlikte kullanım (benzoyl peroksit gibi) ve ilacın sürüldüğü alanın geniş olması deriden geçen ilaç miktarını arttırabilmektedir². Deri bütünlüğü bozulmuş kadınlarda 42 gün boyunca günlük yüksek doz topikal isotretinoin tedavisi sonrası kanda ilaç ve metabolitleri ölçülmüş, ancak saptanan değerlerin oluşturacağı teratojenik riskin, günlük diyetle alınması önerilen retinoid miktarıyla oluşabilecek riskin daha altında olduğu vurgulanmıştır^{10,11}.

İnsan verileri

Her gebelikte ortalama %3 oranında konjenital malformasyon riski bulunmaktadır^{2,12}. Teratojenik değerlendirmelerde bu oran bazal risk olarak kabul edilir. Geçmişte hayvan ve insan verileri temel alınarak yapılan risk değerlendirmesinde topikal tretinoinin potansiyel gelişimsel bir toksin olmadığı belirtilmiştir¹³. Panchaud ve ark. tarafından gerçekleştirilen çok merkezli, prospektif, kontrollü ve gözlemsel bir çalışmada gebelikleri esnasında topikal retinoidlere (adapalen, tretinoin, isotretinoin, motretinid, retinol ve tazarotren) ortalama 8,1±5,8 hafta boyunca maruz kalmış 235 gebenin ve bu gebelerden doğan 200 bebeğin incelendiği çalışmada spontan abortus, minör doğum defektleri ve majör doğum defektleri açısından kontrol grubuna (non-teratojen ilaç maruziyeti olan 444 eşlenmiş gebe ve bu gebelerden doğan 410 bebek) göre anlamlı bir fark bulunmamıştır. Retinoid grubunda konjenital anomali oranı %3,4 kontrol grubunda ise %2 olarak tespit edilmiştir. Doğan bebeklerin hiçbirinde retinoid embriyopatiye rastlanmamıştır¹⁴. Yine Loureiro ve ark. yaptıkları prospektif bir çalışmada topikal tretinoin maruziyeti olan 106 gebe kadın ve bu gebelerden doğan 91 bebeği, tretinoine maruz kalmayan 389 gebe ve bu gebelerden doğan 322 bebek ile karşılaştırmışlardır. İki grup arasında spontan abortus ya da konjenital malformasyon açısından anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Tretinoine topikal maruz kalan grupta konjenital malformasyon oranı %2,2 iken kontrol grubunda %1,2 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada minör malformasyonlar da incelenmiş ve bu açıdan da anlamlı bir risk artışı saptanmamıştır¹⁵. Jick ve ark. tarafından gerçekleştirilen bir diğer çalışmada topikal retinoidlere maruz kalmış olan 215 gebe, maruz kalmamış olan 430 gebe ile karşılaştırılmış ve

majör malformasyon açısından herhangi bir fark bulunamamıştır. Majör malformasyon oranı ilaca maruz kalan grupta %1,9, kontrol grubunda ise %2,6 olmuştur¹⁶. Shapiro ve ark. tarafından yapılan prospektif, kontrollü bir çalışmada tretinoine maruz kalan 94 gebe ve bu gebelerden doğan 86 bebek, non-teratojen ilaçlara maruz kalmış olan 133 gebe ve bu gebelerden doğan 119 bebek ile karşılaştırılmış, majör malformasyon açısından her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanamamıştır. Tretinoine maruz kalmış olan grupta majör malformasyon oranı %2, kontrol grubunda ise %3 olarak tespit edilmiştir¹⁷.

Tüm bunların yanı sıra az sayıdaki bazı olgu raporlarında ise topikal tretinoin maruziyeti sonrası yapısal anomaliler bildirilmiş (kulak, otoserebral anomaliler vb.), bu anomaliler retinoik asit embriyopatisi ile ilişkilendirilmiştir¹⁸⁻²².

Gebelikte çeşitli nedenlerle topikal olarak bu ilaçlara maruz kalan anne adayları, özellikle internet üzerinden veya ilacın prospektüsünden okudukları bilgiler karşısında oldukça tedirgin olmakta, bu maruziyet konusunda kanıta dayalı ve ayrıntılı risk değerlendirmesi ihtiyacı duymaktadırlar. Yoğun iş yükü nedeniyle klinisyenlerin bu tür risk değerlendirmelerine zaman ayırmaları ve hastayı yeterince bilgilendirmeleri mümkün olamamaktadır. Teratojenite Bilgi Servisleri (TBS) bu noktada devreye girerek önemli bir boşluğu doldurmaktadır. Hastanın gebeliği sırasında maruz kaldığı ilaçlarla ilgili risk değerlendirmesini bu konuya özgü veritabanlarındaki bilgileri, hastanın maruz kaldığı ilacın dozu, maruz kalım zamanı ve süresi ile birlikte değerlendirerek kanıta dayalı ve hastaya özgü olarak sunmaktadırlar. TBS ile istenen gebeliklerin ilaca bağlı yanlış yüksek risk algısı nedeniyle gereksiz sonlandırılması engellenmiş olur. Ayrıca TBS'ler, teratojenik etki riski yüksek ilaçların kullanımı sonrası doğan malformasyonlu olgular nedeniyle hekimlere açılacak malpraktis davalarını önlemede etkin bir rol oynarlar²³. Hastaya yüz yüze yapılan risk iletişimi, hastayı konu hakkında bilgilendirerek gebelikte ilgili kararını en üst düzeyde bilgilendirilmiş şekilde vermesini sağlar. TBS'ler deneyimlerinin eksik olduğu durumlarda birbirlerine destek de olurlar. Nitekim topikal isotretinoin kullanan hastamız ile ilgili European Network of Teratology Information Services (ENTIS) üyesi diğer ülkelerdeki servislere de danışılmış, onların tecrübeleri sorulmuş ve teratojenik etki riskinin önemli ölçüde artmadığı yönünde görüş alınmıştır.

Sonuç olarak, topikal retinoide maruz kalım sonrası retinoid embriyopatisi bildirilen az sayıda olgu raporu mevcuttur. Ancak yukarıda da belirttiğimiz gibi kanıt değeri daha yüksek olan epidemiyolojik çalışmalardan edindiğimiz bilgiler, her ne kadar bazı bireylerin duyarlılığı ve olası küçük riskler ekarte edilemeyecek olsa da, gebeliğinde bilmeden topikal retinoidlere maruz kalımın konjenital malformasyon riskini önemli ölçüde arttırmayacağı yönündedir. Bu tür maruz kalımları olan gebeler bu bilgiler ışığında değerlendirilmeli ve bilgilendirilmelidir. Gebeliğe devam edilen durumlarda gebeler, 2. trimesterde detaylı bir USG ve fetal ekokardiyografiyi de içeren yakın perinatoloji takibi ile izlenmelidirler. Ayrıca doğurgan yaşta sistemik ya da topikal retinoid türevi reçetelenmeden önce mutlaka ayrıntılı bir bilgilendirme yapılmalıdır.

Konsept: İsmail Yılmaz, Yusuf Cem Kaplan, Barış Karadağ

Dizayn: İsmail Yılmaz, Yusuf Cem Kaplan

Veri Toplama veya İşleme: İsmail Yılmaz, Yusuf Cem Kaplan, Barış Karadağ

Analiz veya Yorumlama: İsmail Yılmaz, Yusuf Cem Kaplan, Tijen Kaya Temiz, Şemsettin Karaca

Literatür Arama: İsmail Yılmaz, Yusuf Cem Kaplan, Barış Karadağ

Yazan: İsmail Yılmaz, Yusuf Cem Kaplan

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarların finansal desteği yoktur.

Kaynaklar

- Shapiro L, Pastuszak A, Curto G, Koren G: Is topical tretinoin safe during the first trimester? *Can Fam Physician* 1998;44:495-8.
- Schaefer C, Peters P, Miller RK: Drugs During Pregnancy and Lactation. 2'inci baskı. Academic Press 2007;126-27;452-5.
- Azoulay L, Oraichi D, Berard A. Patterns and utilization of isotretinoin from 1984 to 2003: is there need for concern? *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:667-74.
- <http://www.ilacrehberi.com/v/isotrexin-jel-bac8/kub/klinik-ozellikler/> erişim zamanı 14.05.2014
- Rosa FW: Teratogenicity of isotretinoin. *Lancet* 1983;2:513.
- Berggren Söderlund M, Fex GA, Nilsson-Ehle P: Concentrations of retinoids in early pregnancy and in newborns and their mothers. *Am J Clin Nutr* 200;81:633-6.
- Jensen BK, McGann LA, Kachevsky V, Franz TJ: The negligible availability of retinoids with multiple and excessive topical application of isotretinoin 0.05% gel (Isotrex) in patients with acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:425-8.
- Latriano L, Tzimas G, Wong F, Wills RJ: The percutaneous absorption of topically applied tretinoin and its effect on endogenous concentrations of tretinoin and its metabolites after single doses or long-term use. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:37-46.
- Van Hoogdalem EJ: Transdermal absorption of topical anti-acne agents in man; review of clinical pharmacokinetic data. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;11:13-29.
- Chen C, Jensen BK, Mistry G, et al: Negligible systemic absorption of topical isotretinoin cream: implications for teratogenicity. *J Clin Pharmacol* 1997;37:279-84.
- REPROTOX® Website Copyright© 1994-2014. Agent Detail- ISOTRETINOIN.
- Koren G: Special Aspects of Perinatal & Pediatric Pharmacology. Basic and Clinical Pharmacology. 12. baskı. Katzung BG, Trevor AJ, Masters SB. New York, McGraw-Hill Company, 2012;1039-49.
- Johnson EM: A risk assessment of topical tretinoin as a potential human developmental toxin based on animal and comparative human data. *J Am Acad Dermatol* 1997;36:86-90.
- Panchaud A, Csajka C, Merlob P, et al: Pregnancy outcome following exposure to topical retinoids: a multicenter prospective study. *J Clin Pharmacol* 2012;52:1844-51.
- Loureiro KD, Kao KK, Jones KL, et al: Minor malformations characteristic of the retinoic acid embryopathy and other birth outcomes in children of women exposed to topical tretinoin during early pregnancy. *Am J Med Genet A* 2005;136:117-21.
- Jick SS, Terris BZ, Jick H: First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *Lancet* 1993;341:1181-2.
- Shapiro L, Pastuszak A, Curto G, Koren G: Safety of first-trimester exposure to topical tretinoin: prospective cohort study. *Lancet* 1997;350:1143-44.
- Camera G, Pregliasco P: Ear malformation in baby born to mother using tretinoin cream. *Lancet* 1992;339:687.
- Colley SM, Walpole I, Fabian VA, Kakulas BA: Topical tretinoin and fetal malformations. *Med J Aust* 1998;168:467.
- Lipson AH, Collins F, Webster WS: Multiple congenital defects associated with maternal use of topical tretinoin. *Lancet* 1993;341:1352-3.
- Navarre-Belhassen C, Blanchet P, Hillaire-Buys D, Sarda P, Blayac JP: Multiple congenital malformations associated with topical tretinoin. *Ann Pharmacother* 1998;32:505-6.
- Selcen D, Seidman S, Nigro MA: Otcerebral anomalies associated with topical tretinoin use. *Brain Dev* 2000;22:218-20.
- Polifka JE, Faustman EM, Neil N: Weighing the risks and the benefits: a call for the empirical assessment of perceived teratogenic risk. *Reprod Toxicol* 1997;11:633-40.