

# GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI

Yrd. Doç. Dr. Kutay DEMİRKAN

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Gebelik döneminde bazı yakınmalar, önceden varolan hastalıklar ya da gebelikte yeni gelişen durumlar nedeniyle çeşitli ilaçların kullanılması gerekebilmektedir. Ancak kullanılan ilaçların bazı durumlarda yeni gelişmekte olan bebeğe olumsuz etkileri olabilmektedir.

Genel olarak bir kadın hamilelik döneminde ortalama 3 ilaç kullanmaktadır. Bu sayı 15'e kadar çıkabilmektedir. Hamile kadınların %35'i, hamileliği süresince ilaç kullanıyor ve bunların %40'ı hamileliğin ilk trimesterinde kullanılıyor. Gebelik döneminde ilaç gerektiren başlıca semptomlar: ağrı, bulantı/kusma, mide rahatsızlığı, ödem, soğuk algınlığı olarak saptanmıştır. Ayrıca gebelik sırasında tedavi gerektiren başlıca hastalıklar: diyabet, enfeksiyonlar, hipertansiyon ve epilepsidir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 22 ülkede 15,000 hamile kadında yaptığı bir çalışmada, kadınların %86'sının gebelik süresince ortalama 3 adet reçeteli ilaç kullandığını belirlemiştir. Bu çalışmada, hekim tarafından önerilen ilaçlar dışında kullanılan ilaçlar (reçetesiz ilaçlar) belirtilmemiştir.

Yaklaşık 1000 ilaçtan 30'unun teratojen olduğu gösterilmiştir. Fetusun büyümesinde ve gelişmesinde anomalilere yol açan ilaç ve çevresel ajanlara teratojen denir. Teratojen ajanların yol açtığı doğumsal majör veya minör şekil bozukluklarına veya işlevsel anomalilere konjenital defekt denir. ABD'de doğumların %2-4'ünde majör yapısal bozukluklar (ciddi cerrahi müdahale gerektiren durumlar) ortaya çıkmaktadır. Minör bozukluklar da eklenince bu oran %10'a çıkmaktadır. Çocukların %10'unda fiziksel ve zihinsel gelişme anomaliliklerine rastlanmaktadır. Bu anomalilerin %2-3'ü ilaçlardan ve kimyasallardan kaynaklanmaktadır. Ancak, rapor edilmemiş vakalar da olduğundan, bu değerlerin daha da yüksek olabileceği tahmin edilmektedir.

Talidomid faciası ve dietilstilbestrol (DES) faciası teratojen etkinin en bilinen örneklerindedir. Her iki ilaç için de, FDA çok çeşitli hayvan deneylerinin sonuçlarına başvurmuş ve gebe hayvanların bebekleri üzerinde anomali yaratmayan bu maddenin gebelikte kullanımını onaylamıştır.

Talidomid 1960'larda gebelikte sakinleştirici olarak kullanılmak üzere FDA onayı almış ve doktorlar tarafından anne adaylarına yaygın olarak verilmiş bir ilaçtır. Geçen yıllarda dünyanın çeşitli yerlerinde kol ve/veya bacakların bir kısmının olmaması gibi anomalilere ilişkin artan vakalara rastlanmıştır. Daha sonradan geriye dönük yapılan incelemelerde, bu bireylerinin anne adaylarının erken gebelik döneminde (birinci trimester) talidomid kullandıkları anlaşılmış ve görülen bu anomalilerin talidomid kullanımına bağlı olduğu anlaşılmıştır.

DES de yıllar önce anne adaylarına gebeliğin erken dönemlerinde düşük tehdidinin "tedavisi" için verilmiş bir ilaçtır. Gebe hayvan deneylerinde anomali yaratmaması ve ilacı erken gebelik döneminde kullanan anne adaylarından doğan bebeklerde de herhangi bir anomali yapmadığı saptandığından kullanımına devam edilmiştir. Ancak ilacın etkileri, tedavi olan annelerin kızlarında, doğurganlık çağında servikal ve vajinal kanser olarak ortaya çıkmıştır. Teratojenlerin fetus üzerindeki etkileri genel olarak düşük, gelişme bozuklukları, organlarda şekil bozukluğu, rahim içi gelişimde gecikme, zihinsel gelişimde gecikme, kanser oluşumu ve genetik değişim olarak sıralanabilir.

## Tablo-1. Bilinen Teratojenler

- ACE inhibitörleri
- Alkol
- Androjenler (ör: danazol)
- Antikonvülsanlar (ör: karbamazepin, fenitoin, valproik asit)
- Antineoplastikler (ör: siklofosamid, metotreksat)
- Dietilstilbestrol
- Etreinat
- İyodürler
- İzotretionin
- Kokain
- Lityum
- Canlı aşılarda

- Penisilamin
- Tetrasiklin (özellikle 24-26. haftalarda)
- Talidomid
- Varfarin

## Tablo-2. Şüpheli Teratojenler

- Benzodiazepinler (ör: diazepam)
- Kinolonlar
- Metimazol
- Oral hipoglisemikler
- Östrojenler
- Progestinler
- Trisiklik antidepresanlar

## Tablo-3. Teratojen Olmayan Advers Etkili İlaçlar

- Antitiroid ajanlar
- Aminoglikozitler
- Aspirin
- Barbitüratlar
- Beta-blokörler
- Benzodiazepinler
- Diüretikler
- İzoniazid
- Kafein
- Kloramfenikol
- Kokain
- Narkotik analjezikler (kronik kullanım)
- Nikotin

- NSAİ ilaçlar
- Oral hipoglisemikler
- Propiltiourasil
- Sülfonamidler

## Tablo-4. Teratojenik Etkisi Olmayan İlaçlar

- Dokusat sodyum
- Eritromisin
- Fenotiazinler
- Kortikosteroidler
- Narkotik analjezikler
- Parasetamol
- Penisilinler
- Sefalosporinler



Bilinen teratojenler (Tablo-1), şüpheli teratojenler (Tablo-2), teratojen olmayan advers etkili ilaçlar (Tablo-3) ve teratojenik etkisi olmayan ilaçlar (Tablo-4) aşağıda listelenmiştir. Bu tablolar tüm ilaçları kapsamamakta, bazı örnekler içermektedir.

Alınan ilaçların bebek üzerindeki potansiyel etkisi bebeğin gelişim aşamaları ile de ilgilidir, ilaç gebeliğin erken döneminde alınmışsa "ya hep ya hiç" kuralı geçerlidir. Bu dönemde (adet rötarı oluşmadan önceki dönem) alınan ilaç ya embriyoyu hiç etkilemez ya da düşüğe neden olur. Bu dönemde etkilenmeye bağlı olarak sakatlık oluşma ihtimalinin olmadığı düşünülmektedir.

Bebeğin ilaç kullanımı açısından en hassas olduğu dönem, kabaca adet gecikmesinden sonra başlar ve 10. haftaya kadar devam etmektedir. Bu dönem bebeğin organ taslaklarının oluştuğu dönemdir. Gelişmekte olan organlar üzerine toksik etki yapabilen ilaçlar, bu dönemde kullanılırsa doğumsal sakatlıklara neden olabilmektedirler. Onuncu haftadan, yani organ taslakları oluşuktan sonra kullanılan ilaçlar, organların fonksiyonlarını bozarak bebeğin gelişimini olumsuz etkileyebilmektedir.

Lokal ya da topikal uygulama ile kana geçiş genellikle oldukça düşüktür ve bu yüzden bebeğin doğrudan etkilenme riski az olduğundan, gebelikte bu tür ilaçlar oldukça yaygın olarak kullanılmaktadır.

Oral uygulama ile genel olarak ilaçlar barsaklardan geçerken yüksek oranda kana geçerler ve vücuda dağılmaktadırlar. İntravenöz ve intramüsküler uygulamalarda da ilaç kısa zamanda kan dolaşımına geçmektedir. İlaç kana geçtikten sonra bazı istisnalar hariç kural olarak plasenta yoluyla bebeğin kan dolaşımına geçer ve anne kanındaki ilaç düzeyiyle bebeğin kanındaki ilaç düzeyi, eşitlenmektedir. Bazen bu durum, bebeğin lehine olarak da kullanılabilir. Örneğin bebekte ciddi aritmi saptandığında, anne adayına verilen antiaritmik ilaç bebeğin dolaşımına geçerek, bebekteki aritmiyi normale döndürebilmektedir.

Bir ilacın embriyoda veya fetusta teratojenik veya farmakolojik etkisini gösterebilmesi için, annenin dolaşımından fetusun dolaşımına veya dokularına geçmesi gerekmektedir. Genel olarak bu geçiş plasentadan sağlanmaktadır. Plasenta, ilaç ve toksinlerin geçişine karşı koruyucu bir bariyer değildir.

### **Genel olarak plasentadan geçiş konsantrasyona bağlı olarak pasif difüzyon ile gerçekleşmektedir. İlaçların plasentadan geçişine etkili faktörler:**

- Molekül ağırlığı: Düşük molekül ağırlıklı ilaçlar (500 dalton'dan küçük) plasentadan kolayca geçerler. Molekül ağırlığı arttıkça geçiş azalır. Heparin gibi molekül ağırlığı çok büyük olan ilaçlar plasentadan geçemezler.
- pH: Zayıf asidik ve zayıf bazik ilaçlar hızla plasentadan geçerler.
- Yağda çözünürlük: Yağda çözünür özellikteki ilaçlar kolaylıkla plasentadan geçerler.
- ilaç absorpsiyonu: Gebelikte gastrik motilite azaldığından, mide-barsak sisteminden boşalma zamanı uzamaktadır. Böylece ilacın oral absorpsiyonu etkilenmektedir. Ayrıca, özellikle birinci trimesterde

sıklıkla görülen bulantı/kusma nedeniyle ilacın absorpsiyonu etkilenmektedir.

- ilaç dağılımı: Gebelikte plazma hacminin ve kalp debisinin artışına bağlı olarak, ilaçların dağılıma hacmi (Vd) artmaktadır.

- Plazma proteinlerine bağlanma: Proteinlere bağlı olmayan, serbest ilaç plasentaya geçmektedir. Hamilelikte, başlıca plazma proteinlerinden albümin ve alfa-1 asit glikoprotein düzeyleri azalmaktadır. Buna bağlı olarak da, proteinlere bağlı ilaç miktarı azalmaktadır ve serbest ilaç konsantrasyonu artmaktadır. Ancak bu durum, karaciğer katabolizmasında, böbreklerden atımda ve dokulara geçişte artış ile ve reseptör aktivitelerinde değişikliklerle vücutta dengelenmektedir.

- Plasentanın fiziksel özelliği: Gebelikte zamanla plasenta zarı da incelerek, difüzyon mesafesi azalmaktadır.

- ilacın farmakolojik aktivitesi: Vazoaktif özellikteki ilaçlar anne ve plasentanın kan akışını etkileyerek fetusa geçen ilaç miktarını etkileyebilmektedir.

- Diğer hastalıklar: Annede olan hipertansiyon veya diyabet hastalığı, plasentanın geçirgenliğini değiştirerek, plasentadan ilaç geçişini etkileyebilmektedir.

- Anneden plasentaya kan akışı: Egzersiz, öğünler, vazoaktif ilaçlar gibi anneden plasentaya kan akışını etkileyen faktörler, ilacın absorpsiyonunu, annede ilacın plasentaya taşınabilecek konsantrasyonunu etkileyebilmektedir.

### **Bilgi Kaynakları**

1979'da Amerikan Gıda ve ilaç Komisyonu (FDA) gebelikte ilaç kullanımına ilişkin 5 kategori saptamıştır. Ancak, güvenli kategori A kategorisi olsa da, gebelikte B, C, veya D kategorilerinden bazı ilaçlar da yaygın olarak kullanılmaktadır. Sadece X kategorisinde olan ilaçların gebelikte kullanımı kontraendikedir.

### **Kategori Etki**

- A- İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bebeğe zarar vermediği saptanmıştır, (ör: vitaminler)
  - B- Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bebeğe zarar vermediği saptanmış ama insanlar üzerinde denenmemiştir. Ya da hayvanlarda olumsuz etki saptanırken insanlarda yapılan çalışmalarda risk bulunmamıştır, (ör: Penisilin grubu antibiyotikler)
  - C- Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda olumsuz etki görülmüş ama insanlar üzerinde denenmemiştir, (ör: Gebelikte kullanılan ilaçların çoğu bu grupta yer alır.)
  - D- insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda olumsuz etki görülmüştür ancak annenin yaşamını tehdit eden bazı durumlarda kontrollü olarak kullanılabilir.
  - X- İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda bebeğe zarar verdiği saptanmıştır, (ör: talidomid)
- Drugs in Pregnancy and Lactation/Gebelikte ve Emziren Annelerde İlaç Kullanımı (Briggs) adlı sürekli güncellenen kitap, her ilacın hamilelikte ve emziren annelerde kullanımını hakkında detaylı bilgi içermektedir. Ayrıca internette tarama motorları kullanılarak, ilaca ait prospektüs bilgilerinden faydalanılarak ve ilaç bilgi merkezleri aranarak bilgiye ulaşılabilir.