

GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI

Gebelik uzun süren geçici bir durumdur. Dolaşım, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında, ilaç kinetiği ile ilgili diğer bazı parametrelerde önemli değişikliklere neden olur. Ve bu değişiklikler ilacın etkinliğini değiştirebilir. Fenitoin, fenobarbital ve diğer antiepileptik ilaçlarla yapılan farmakokinetik incelemeler, gebelerde ilaç kinetiği ile ilgili bazı değişikliklerin meydana geldiğini göstermiştir. Peki bu değişiklikler nelerdir ?

* Mide suyunun bileşiminin değişmesi ve mide-barsak kanalının motilitesinin azalması (bu arada mide boşalma süresinin uzaması) sonucu ilaçların absorpsiyonunu gecikebilir ve azalabilir.

* Karaciğerde biyotransformasyon yapan enzimlerin etkinliği artar ve karaciğerde önemli ölçüde metabolize edilen ilaçların hepatik klerensi fazlalaşır yani ilaçların karaciğerden metabolize edilmek ve/veya safraya atılmak suretiyle olan eliminasyon hızı artar. Örneğin asetaminofen'in glükuronatlanma hızı artmıştır ve mutad dozu ile yeterli etki oluşmayabilir.

* Böbrek kan akımının ve glomerüler filtrasyon hızının artması sonucu belirli ilaçların (örneğin primidon) renal klerensi artar yani ilacın böbreklerden itrahi suretiyle bir dakikada o ilaçtan temizlenen sanal plazma hacmi artar.

* Dolaşan kan ve interstisyel sıvı hacminin artması ve fötüs içine dağılım nedeniyle ilaçların gerçek ve sanal dağılım hacimleri artar.

* Plazmada protein konsantrasyonunda giderek artan bir şekilde meydana gelen azalma, ilaçların proteine bağlanma oranını düşürür ve sanal dağılım hacminin artmasına katkıda bulunur.

Bütün bu olayların sonucu antiepileptik ilaçların belirli dozları ile gebelerde plazmada oluşan konsantrasyonlarının, gebe olmayan kontrol deneklerdekine göre daha azaldığı saptanmıştır. Bu durum gebelerde ilaç etkinliğinde azalmaya yol açar. Bu nedenle, yeni ilaçların gebelerde kullanılmasından mümkün olduğu kadar kaçınmak gerekir. Çünkü ilacın zararı bir kişi değil, iki kişide birden meydana gelebilir.

Anne karnında bebeğin, ilaçların yan etkilerine en hassas olduğu dönem hamileliğin ilk üç ayıdır. Bu aylar bebeğin organlarının oluşum dönemi olduğundan, dış etkenlerle istenmeyen anomaliler gelişebilir. Bazı ilaçlar gebe kadınlar tarafından alındıklarında plasenta

ta yoluyla bebeğin kanına geçerek, gelişim bozukluğuna neden olurlar. Bu duruma "teratojenesis" bu tür etki oluşturan etkenlere de "teratojen" adı verilir.

İlaçlar, teratojenik etki oluşturma risklerinin derecesine göre A.B.D.'de "Food and Drug Administration" tarafından yapılan bir sınıflandırmaya göre 5 kategoriye ayrılmıştır.

1. A kategorisi : Bu kategorideki ilaçların gebelikte kullanılmasının bebeğe zararı yoktur. Gebelerde en güvenilir ilaç grubudur.

2. B kategorisi : Bu kategorideki ilaçlar deney hayvanlarında zararsız bulunmuş; fakat bu ilaçlarla ilgili gebe kadınlarda yapılmış kontrollü çalışmalar yoktur veya deney hayvanlarında yapılan çalışmalarda üreme azalması ve

teratojenik etkinin varlığı gösterilmiş ama gebe kadınlarda ilk üç aylık dönemde yapılan incelemelerde ilacın zararlı olduğu hakkında kanıt yoktur. Böyle bir ilaç gebelerde gerekiyorsa rahatça kullanılabilir.

3. C kategorisi : Bu kategorideki ilaçların, hayvan incelemeleri sonucu teratojenik veya embriyo öldürücü veya üreme ile ilgili etkisinin olduğu gösterilmiştir fakat gebe kadınlarda yapılmış kontrollü bir inceleme yoktur veya gebe kadınlarda ve hayvanlarda ilaç incelenmemiştir. Bu nedenle bu kategorideki ilaçlar, eğer hekim ilacın gebe kadına sağlayacağı yararın, fötüs üzerindeki potansiyel riskini haklı göstereceğine inanıyorsa kullanılmalıdır. Örneğin, karbamazepin.

4. D kategorisi : Bu kategorideki ilacın fötüs üzerinde zararlı tesiri olduğu kanıtlanmıştır, fakat gebe kadında kullanılmasının yararının, fötüze zararına göre fazla olması söz konusudur.

Gebe kadında yaşamı tehdit eden bir durumun tedavisi için gerekiyorsa veya ciddi bir hastalık durumunda daha güvenilir ilaçlar kullanılamıyorsa yada etkisiz kalmışsa bu kategorideki ilaçlar kullanılır. Örneğin fenobarbital türevi mefobarbital.

5. X kategorisi : Deney hayvanı ve gebe kadınlarda yapılan incelemeler ilacın fötötoksik olduğunu gösterilmiştir ve gebe kadınlarda kullanılmasının yararı, fötüze olan zararı yanında önemsiz kalır. Böyle bir ilaç gebe kadında veya gebe kalma olasılığı bulunanlarda kontrendikedir.

Bu durum ilaç prospektüsünde açıkça belirtilmelidir. Frimetadion bunlara bir örnektir.

İnsanda teratojenik etkisi olduğu kontrollü incele-



melerle saptanmış olan ilaç veya ilaç grupları ise şunlardır:

Talidomit faciası olarakta bilinen 1950'lerin sonunda Batı Almanya'da hipnosedatif olarak piyasaya sürülen bu ilaç, 1960 ların başında malformasyonlu doğum oranının artması sonucu teratojenik etkisi farke edilmiş ve kullanılması yasaklanmıştır. Bu nedenle tıp tarihinde teratojenenezisin tarihçesini öğrenmemiz bakımından önemli yer tutar.

Şu anda kullanılan ilaçlardan, antineoplastik ilaçlarda teratojenes riski en yüksek olan ilaç grubunu oluştururlar. Bunlarla tedavi altındaki hastaların gebe kalması tavsiye edilmez.

Özellikle folik asit antagonistleri (metotreksat gibi) alkilleyi ilaçların teratojenik etkinliği fazladır.

Fenitoin, trimetadion, valproik asid, karbamazepin ve fenobarbital gibi antiepileptik ilaçların da teratojenik etkinlikleri vardır. Görülen malformasyonlar, sinir sistemi, yüz, damak, kalp ve genital organlarla ilgilidir. Yalnız şu da bilinmelidir ki epilepsi nöbetinin kendisi de anne karnındaki bebekte malformasyon oluşumunu arttırabildiğinden teratojenes riskine karşı gebelik sırasında antiepileptik tedavinin kesilmesi tavsiye edilmez. En sık malformasyon yapan trimetadion artık epilepsi tedavisinde kullanılmamaktadır.

Psikotrop ilaçları arasında da teratojenik etkinliği inandırıcı bir şekilde kanıtlanmış bir ilaç da lityumdur. Fakat bununla birlikte risk oranı kesinlikle belirlenmemiştir. Bu ilaç özellikle sağ kalp bozukluğu yapmaktadır.

Bazı seks hormonları ve benzerlerinin de teratojenik etki potansiyeli vardır. Gebeliğin ilk dört ayı sırasında progesteron benzeri ilaçların uygulandığı hamilelerde kalp ve ekstremitelerde malformasyon olduğu bildirilmiştir. Aynı durum estrogen ve projestin içeren oral kontraseptif hapları alan gebelerde de görülmüştür.

Tioüre türevi anti tiroid ilaçlar ve iyodür alan gebelerde fütuste guatr oluşur, fakat bu genellikle geri dönüşümlüdür. Gebeye radyoaktif iyod uygulanması, tiroid bezinin oluşmasını ve gelişmesini ileri derecede bozabilir. Ama bunun yanında hipertiroidizm prematüre doğuma neden olduğundan, gebelik sırasında antitiroid ilaçla tedaviyi kesmenin de riski vardır. Öksürük şurupları ve diğer preparatlar içinde iyodür alan gebelerde fütuste tiroid gelişmesi bozulabilir.

Varfarin ve diğer kumarin türevi antikogulanlarında teratojenik etkileri gözlemlenmiştir.

Antimikrobik ilaçların çoğu gebeliğin ilk üç ayında verildiğinde fütuse dokunmazlar. Bu dönemde ve sonraki aylarda gebeler tarafından alınmaması tavsiye edilen ilaçlar ise şunlardır; streptomisin ve diğer aminoglikozidler 8.kafa sinirini bozup sağrlık yaparlar, tetrasiklinler gebeliğin ilk üç ayından sonra alındıklarında diş ve kemiklerde kalsifikasyon bozukluğuna bağlı lezyonlara ve diskolorasyonlara neden olur, kinnin ise genel malformasyonlar, 8.kafa siniri zedelenmesi ve absorpsiyon yapar.

Bunların yanında sentetik retinoidler ve yüksek dozda A vitamini (günde 2.700-3.300ug retinol eşdeğerini geçmemesi tavsiye edilir, bu sınırın üstünde A vitamini teratojenik olarak kabul edilir) teratojendir.

İçilen kahvenin içinde bulunan kafein'in antihistaminik ve antiemetik etkili ilaçlar olan meklizin ve siklizin'in, lokal anesteziğin, opioidlerin ve suis-timal edilen bir madde olan LSD'nin deney hayvanlarında teratojenik etki yaptığı gözlenerek insanda da aynı etkiyi yapacağı ileri sürülmüştür. Fakat yapılan etraflı incelemeler, bu maddeleri kullanan gebe kadınlarla, kullanmayan gebe kadınlar arasındaki malformasyon oranının istatistiksel olarak anlamlı bir derecede farklı olmadığını göstermiştir.

Gebeliğin erken döneminde aspirin alınmasının, bebekte kalp ve büyük damar bozukluğu insidensini yaklaşık 2 kez arttırdığı bildirilmiştir. Doğumdan önceki gün veya haftalarda yeterli süre alınan aspirin, gebeliği ve doğum eylemini uzatır. Ayrıca aspirin, diğer bazı antienflamatuar analjezikler ve uzun etkili sülfonamidler gibi plazma proteinine yüksek oranda bağlanan ilaçlar doğumdan önceki birkaç gün içinde alınırsa yeni doğanda serbest bilirubin düzeyini yükselterek kernikterus yapabilir.

Sonuçta, pek az sayıda ilacın insanda kesin olarak teratojen olduğu gösterilmişse de, gebeliğin ilk aylarında hiçbir ilacın güvenli olmadığı unutulmamalıdır.

KAYNAKLAR:

- 1-Kayaalp S.O.; Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji, Cilt 1.8. Basım Hacettepe -Taş
- 2-Kayaalp S.O.; Türkiye İlaç Kılavuzu 1999 Formülleri, Ek4 (Gebelik), Turgut Yayıncılık

