

Gebelerde İlaçların Etkileri

● Prof. Dr. Ali Ceylan ERDEN

Dicle Üniv. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim

Gebe hastalarda ilaç kullanma gereği doğduğunda kullanılan ilaçların anne karnındaki fetusu etkileyip etkilemeyeceği konusu hekimleri, eczacıları ve hasta ailesini çok yakından ilgilendirmektedir. Bu önemli konuya duyarlılık göstererek bana bir yazı yazma imkanını sağlayan Diyarbakır Eczacı Odasının değerli başkan ve yöneticilerine teşekkür ederim.

Tıp ilminin insanlığın başlamasıyla başladığını ve bu gün çok büyük ilerlemeler kaydettiğini söylemek çok zor olmasa gerek. Ancak anne karnındaki yavrunun incelendiği bir tıp dalı olan PERİNATOLOJİ bilim dalının geçmişi sadece yüz yıllıktır. Esasında bu bilim dalındaki gerçek ilerlemeler ultrasonografi cihazlarının geliştiği son 20 yıla aittir. Ayrıca genetik alandaki gelişmeler bu bilim dalında bir hayli bilgi edinmemizi sağlamıştır. Perinatoloji içinde en önemli konulardan biri teratolojidir. Teratoloji içinde önemli konulardan birisi de bizim burda bahsedeceğimiz gebelik ve ilaçlar konusudur. 1960 yılının başlarında Almanya'da gebelik bulantı ve kusmalarının tedavisi için piyasaya çıkan thalidomid isimli ilaç kısa sürede Amerika Birleşik Devletleri hariç tüm dünyada kullanılmış ve sayıları onbinleri bulan kolsuz bacaklı çocuklar dünyaya gelmiştir. Bugün, bu olay thalidomid faciası ismiyle tıp tarihine geçmiştir. Thalidomid faciası, bütün tıp camiasını şaşkırtmış ve ilaçların sakatlığa neden olabileceği konusu haklı olarak herkesi yakından ilgilendirmeye başlamıştır. Thalidomid faciası neden oldu? Yeterli laboratuvar çalışması yapılmamış mıydı? Esasında hayvan çalışmaları yapılmıştı. Ancak yeterli çalışma yapılmamıştı. Bu olayda en dikkati çeken konu, hayvan çalışmalarında zararsız gibi görünen bir ilaç insan yavrusunda zararlı olabiliyordu. Hatta bir gebe kadında zararsız olan bir ilaç diğer gebeliğinde zararlı olabiliyordu. İnsanlar üzerinde ilaçların etkilerini araştırmak hukuken ve etik olarak mümkün değildir. Hayvan çalışmaları yetersiz olduğuna göre elimizde ancak zorunlu nedenlerle ilaçlara maruz kalan yavrulardaki etkilerini yayınladığı çalışmalar kalmaktadır ki maalesef yeterli sayıda kontrolü çalışma bulunmamaktadır.

Konuya genel olarak baktığımızda bazı tanımları gözden geçirmekte yarar vardır.

Teratojenite: fetus gelişiminin kritik devresinde herhangi bir kimyasal madde (ilaç), fizik etmenler, enfeksiyöz ajanlar veya bir maddenin eksikliği sonucu morfolojik ve fonksiyonel değişikliklerin meydana gelmesidir. Teratojen etki, anne ve fetusta genetik yatkınlık, teratojeniteye maruz kalınan gelişim safhası, teratojenin alınış şekli ve teratojenin uygulandığı süre ile etkilenmektedir. Teratojenite fetusun gelişim devrelerine göre:

- 1- Dirençli dönem (0-7 gün), bu dönemde fetus hep veya hiç kanununa tabidir.
- 2- Maksimum hassas dönem (embriyonik dönem) (7-57 gün) belli dönemlerde belli malformasyonlar oluşur.
- 3- Hassasiyetin azaldığı dönem (fetal dönem)>57 gün sonrası

Teratolojik etki mekanizması; emriyo veya fetusta hücre ölümü, mitoz süresinde uzama, diferansiyasyonda gecikme, vasküler ve fiziksel yetersizlik hücrelerde azalma, nekroz, kalsifikasyon, hücre göçünün ve iletişimin inhibisyonu le kendini gösterir.

Teratojen ajanlar fetusta ölüm, anomali, gelişme geriliği, organ sistemlerinde fonksiyonel bozukluklar, pre ve postnatal malignite ve postnatal davranış bozukluklarına neden olabilir. Konjenital anomali sıklığı tüm yeni doğanların % 3-5'inde görülmektedir. Bu bebekler tıbbi desteğe ihtiyaç gösterir. Anomalilerin üçte biri hayatı tehdit edecek boyuttadır. İleri yaşlarda, çoğu gebeliklerde konjenital anomali insidansı daha yüksektir.

Konjenital anomalilerin sebepleri incelendiğinde;

- 1- % 65-75'inin multifaktoryel veya nedenini bilinmemektedir.
- 2- % 20-25'inin genetik nedenler
- 3- % 3 intrauterin enfeksiyonlar
- 4- % 4 Çevresel kimyasallar
- 5- % İyonizan radyasyon
- 6- İlaçlar % 1 sorumlu olduğu saptanmaktadır.

İnsanda malformasyona neden olan teratojenler

* *Enfeksiyon ajanlar:*

- 1- Fizik ajanlar
- 2- Kimyasal ajanlar

3- Hormonlar

4- Maternal

5- Metabolik bozukluklardır.

İlaça farmakolojik cevap, ilacın emilim hızı, yayılım, biyotransformasyon, metabolizma, atılım, diğer maddelerle etkileşim ve genetik özelliklerden etkilenmektedir.

* *Plasentadan geçişte rol oynayan faktörler:*

- 1- İyonizasyon derecesi, lipid çözünürlük, molekül ağırlığı, (600-1000)
- 2- Dokuya bağlanma özelliği
- 3- Fetomaternal dolaşım
- 4- Plasental doku özelliğine bağlıdır.

* *Plasentadan geçmeyen maddeler:*

- 1- Konjuge estrogenler
- 2- Peptid hormonlar
- 3- İnsülin
- 4- Heparin
- 5- Tiroksin

Amitriptilin, aspirin, diazepam, estradiol, fenilefrin ve fenilpropalamin insanda gelişim toksisitesi yapması muhtemel ilaçlardır. A vitamini (kranyofasyal anomaliler), aminopterin (iskelet displazisi), Busulfan (visseral anomaliler), dietilstilbestrol (genital adenozis), doksisisiklin (dişlerde boyanma), etanol (kranium ve ekstremitte anomalileri), fenitoin (fenilhidantoin senromu), fluorouracil (multipl anomaliler), iod (fetal guatr), karbamazepin (kranium, MSS, kalp anomalileri), klorambusil (renal agenezis), lityum kardiyovasküler anomaliler), methotroxate (multipl anomaliler), primidon (multipl anomaliler), siklofosfamid (parmak, göz ve damak anomalileri), citarabin (ekstremitte defektleri), thalidomid (fokomeli, kalp malformasyonları), valproik asit (nöral tüb defektleri), gibi ilaçlar gelişim defektlerine yol açabilen ilaçlardandır. Hormonlar içinde anomali yapanlar ise androjenik ajanlar, dietilstilbestrol, diyabetes mellitus gösterilebilir.

Normal dozlarda kullanıldığında insanda anomali yapmayan ilaçlara örnek olarak, asetaminofen, ampisilin, eritromicin, etnil estradiol, fenotiazinler, heparin, kortikosteroitler, mestranol sayılabilir...İlaçların teratojenitelerini tarif etmek için çeşit-

li sınıflamalar yapılmıştır. Bunlardan en çok kullanılanı FDA sınıflamasıdır.

A GRUBU: Kontrollü çalışmalarda 1 trimesterde fetuse risk saptanamayan ilaçlar (daha sonraki trimesterlerde herhangi bir risk saptanmamıştır)

B GRUBU: Hayvan çalışmalarında fetuste risk saptanamamıştır, ancak gebe kadınlarda ve hayvan üreme çalışmalarına ters etkiyi gösteren kontrollü çalışma yoktur. 1. trimesterdeki kadınlarda kontrollü çalışmalar ile teyid edilememiştir. (sonraki trimesterlerde de risk ile ilgili bir kanıt yoktur).

C GRUBU: Hayvan çalışmalarında ters etkileri gösterilen (teratojenik ve embriyosidal) ilaçlar. Kadınlarda veya hayvanlarda kontrollü çalışma yoktur. Bu ilaçlar fetüse potansiyel yararları risklerinden fazla ise kullanılması önerilir.

D GRUBU: Fetusta risk oluşturduğuna dair bulgular saptanan, ancak gebe kadın için kullanıldığında faydaları risklerine rağmen kabul edilebilen ilaçlardır. (İlaç hayati bir durum için gerekiyorsa veya ciddi bir hastalıkta daha güvenli ilaç kullanılamıyorsa veya etkisiz ise kullanılabilir)

X GRUBU: İnsan veya hayvan çalışmalarında fetuste anomaliler yapan, insan ve hayvan deneylerinde temel risk oluşturan, gebe kadında kullanıldığı zaman zararları muhtemel yararlarından daha fazla olan ilaçlardır. Bu ilaçlar gebe kadınlarda kesin kontrendikedir.

Doktor ilaç yazarken şu konulara dikkat etmelidir. Farmakolojik tedavi gerçekten gerekli mi? toksik potansiyeli en düşük ilacı kullanabilir miyim? Kullanılacak ilacın gebelik sırasında farmokokinetiği değişmekte midir? Bir ilacın kullanılmasını n major riskleri nelerdir, ilacın yararları zararlarından fazla mı? Fetus ve yeni doğanda ilacın yan etkileri dikkatle izlenmeli ve yan etki ortaya çıkarsa medikasyon kesilmelidir. Dikkat edilecek konular,

- 1- Mümkünse monoterapi tercih edilmeli ve öncelikle denenmiş ilaçlar seçilmelidir.
- 2- Özellikle 1. trimesterde ilaç kullanılmamalı.

**HİÇBİR İLAÇ TAMAMEN GÜVENİLİR
KABUL EDİLMEMELİDİR**