

# GEBELİK BULANTI VE KUSMALARININ TEDAVİSİNDE KULLANILAN ANTIEMETİK İLAÇLARIN EMNİYET VE YARARLILIĞI

**B**ulanti ve kusma daha çok gebeliğin ilk trimestrinde ve gebe kadınların yaklaşık olarak % 60'ında meydana gelir. Bazı gebe kadınlarda kusma ilk trimesterden sonra da sürebilir ve hatta bazılarında gün boyu devam ederek ciddi sonuçlar doğurabilir. Bazı gebe kadınlarda görülen bu sürekli ve inatçı kusmalar "hiperemizis gravidarum sendromu" olarak tanımlanmaktadır. Hiperemizis gravidarum sonucu dehidratasyon, elektrolit dengesinde önemli ölçüde bozulma ve hatta beslenememe sonucu açlıktan ölüm meydana gelir. Hiperemizis gravidarumun etiyo-lojisi bilinmemekle beraber; mekanik, endokri-nolojik, allerjik, metabolik, toksik ve psikoso-matik mekanizmaların burada rol oynayabilece-ği konusunda çeşitli görüşler yıllardır ileri sürülmekte ve tartışılmaktadır. Hiperemizis gra-vidarum tedavisinin değerlendirilmesinde sıkıntılar vardır. Çünkü, gebelik sürekli bir olay de-ğildir ve kendi kendini sınırlayan bir durum-dur. Ayrıca tedavide belirgin bir plasebo etki de söz konusudur.

Antiemetik ilaçlar hiperemizis gravidarumun tedavisinde denenmiş ise de, bunların yararlı olduğunu ileri süren çalışmalar yeterince kont-rollü değildir. Bazı araştırmacılar bu sendromun tedavisinde ilaçların değerli olduğuna inanmış-lar ve tedavinin esas hedefinin su ve elektrolit

dengesinin düzeltilmesi ve ilave vitamin ve karbonhidrat verilmesi ile ketozisin tersine çev-rilmesi olması gerektiğini vurgulamışlardır. Bu makale gebelikte bulanti ve kusmanın tedavi-sinde kullanılan ilaçların yeniden bir gözden geçirilmesi ve eleştirisidir. İlaçların insan emb-riyosu üzerine etkileri gebeliğin ilk sekiz hafta-sında predominanttır. Bu aynı zamanda bulanti ve kusmanın sıklıkla meydana geldiği ve birçok antiemetik ilacın kullanıldığı bir dönemdir. Bu ilaçların yeterince emniyetli olduğunu ile-ri süren bir çok yayın vardır. İlaçların terato-jenitesini saptamak amacıyla yapılan hayvan deneyleri bu ilaçların insandaki teratojenitesi konusunda tam ve kesin bir fikir vermez. Çünkü, teratojenite gibi bazı etkiler türe özgüdür ve ilaç-ların teratojen etkileri türden türe değişiklik gös-terebilmektedir. Örneğin, fare, sıçan, tavşan, kö-pek, kedi ve domuz gibi çeşitli hayvan tiplerinde talidomit ile yapılan deneylerde teratojen etki-nin zaman zaman ortaya çıktığı gözlenmiştir. İnsandaki teratojenite ancak ilaç genel bir kullanıma girdikten sonra tesbit edilebilir. Bun-dan dolayı bir ilacın teratojenitesi hakkındaki şüpheler daha çok epidemiyolojik çalışmalar ve çeşitli vaka raporlarından elde edilen bilgi-lerden kaynaklanmaktadır. Pek çok ilacın in-sanda teratojen olduğu kabul edilir, ancak bun-ların çoğu genel kullanımdan sonra tesbit edile-

bilmiştir.

### Teratojenik Risk Tayin Yöntemleri

Bir ilacın teratojenitesinin tayininde bazı durumlarda "vaka raporları" faydalıdır. Fakat bu raporlar bazen yanıltıcı olabilirler. Vaka raporlarının genel bir doğum defekti ile ilişkisi olan ilaç kullanma durumlarında değeri küçüktür. Örneğin, antikonvülsan ilaçların kullanımı ile yarı damaklı ve yarı dudaklı bebek doğurma arasında bir ilişki vardır. Ancak epilepsinin kendisinin de malformasyonlu bebek doğurma insidensini artırıcı etkisi vardır ve bu durum göz önüne alınırsa malformasyonlu doğumun ilaç kullanımından mı, yoksa ilaç kullanımını gerektiren epilepsiden mi kaynaklandığını ayırt etmek oldukça güçtür. Vaka raporları kongenital malformasyon ve ilaç kullanımının birlikte olmadığı durumlarda bir değer taşır (örnek: Varfarin kullanımı ve chondroplasia punctata oluşumu). Vaka raporlarının incelenmesi sonucu elde edilen sonuçlar genellikle sınırlıdır. Bir ajanın teratojenitesinin ve kullanım riskinin tayin edilmesi formal çalışmalara gereksinim göstermektedir.

İki tip epidemiyolojik çalışma vardır:

1. Kohort çalışmaları (follow up)
2. Vaka kontrol çalışmaları

Bu iki çalışma birlikte bir ilacın teratojen riski hakkında fikir verebilir. Kohort çalışmalarda gebe kadınlar bir deftere kaydedilerek, hamilelikleri süresince izlenirler. Hamileliği boyunca herhangi bir ilacı kullanan ve kullanmayan annelerin malformasyonlu doğum oranları karşılaştırılır. Kohort çalışmaları sınırlayan başlıca faktör geniş ölçekli araştırmalarda bile analize konu olan malformasyonlu bebek sayısının azlığıdır. Örneğin, 50000 gebe kadının yer aldığı bir kohort çalışması belirli ilaçların bütün malformasyon çeşitlerinin toplam oranı üzerine etkisinin değerlendirilmesine olanak tanıyabilir. Ancak bu tür bir çalışma özel doğum defektlerinin oluşmasının oranları üzerinde 50000 kişilik bir deney grubunda bile yararlı bilgiler

sağlamaz. Teratojenler genellikle özel bir takım defektlerin oranını malformasyonların genel oranlarından daha çok artırır. Kohort çalışmaları genellikle prospektif (ileriye dönük) çalışmalardır. Bu tür çalışmalarda ilaç kullanımı doğumun sonucu belli olmadan önce kaydedildiği için yanlış hatırlama (bebek doğduktan sonra anneye hamileliği boyunca kullandığı ilaçların sorulmasında) hatalarından kaynaklanabilecek tarafgirlik ortadan kalkar.

Vaka kontrol çalışmalarında malformasyonlu yeni doğanlar tesbit edilir ve bunların annelerine gebelikleri süresince hangi ilaçları kullandığı sorulur. Alınan cevaplar kaydedilir. Bu tür çalışmalar daha çok retroprospektiftir (geriye dönük). Bu tür çalışmalarda belirli bir defekt ile doğan bebeğin annesinden gelen ilaç kullanım oranı, diğer bebeklerin anneleri içindeki ilaç kullanım oranı ile mukayese edilir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, vaka kontrol çalışmaları kohort çalışmaların yetersizliğini ortaya koyar ve istatistiksel yönden daha güçlü örnekler sağlar. Vaka kontrol çalışmaları ekseriyetle annenin doğumdan önce (gebelik süresince) kullandığı ilaçları hatırlaması esasına dayanır. Olası bir yanlış yada taraflı hatırlama nedeniyle bazen bu çalışmalar da sınırlı kalmaktadır. Malformasyonlu bebek doğuran annelerin gebelikleri esnasındaki tüm olayların dikkatle gözden geçirilmesi ve onlara bu döneme ait bir takım soruların sorulması annede bir suçluluk duygusu yaratabilir ve bu tür çalışmalar bu yönüyle anne açısından sıkıntı ve üzüntü vericidir. Normal bebek doğuran bazı kadınlar da doğum öncesi süreçte kullandıkları ilaçları hatırlamayabilir ya da bu konuda doğru bilgi vermeyebilirler. Bu gibi nedenlerden kaynaklanan hatalar nedeni bilinen bir defekt ile (örneğin, ilaç kullanma ile açıkça ilişkisi bulunmayan genetik bir hastalık gibi) bebek doğuran annelerin kontrol olarak kullanılması ile azaltılabilir.

Yenidoğan defektlerinin relatif riski kohort çalışmalar ile hesaplanabilir. Relatif risk ilaca maruz kalanlardaki yenidoğan defekti sıklığının kontrol grubundakilere oranı sonucunda



ortaya çıkan değerdir. Eğer defekt sıklığı ilaca maruz kalan gruplarda kontrol grubundaki katarsa, relatif risk "1" kabul edilir. Eğer defekt ilaca maruz kalan gruplarda daha sık görülüyorsa relatif risk 1 den büyüktür.

Vaka kontrol çalışmalarında defektin insidensi değil de maruz kalmanın insidensi ölçülür. Bundan dolayı burada relatif risk kohort çalışmalarda olduğu gibi direkt olarak hesaplanamaz. Buna karşın vaka kontrol çalışmalarında "olumsuz sonuç oranı" (odds ratio) hesaplanır ki, bu relatif riskin tam ve kesin olarak hesaplanmasıdır. Doğum sonucunda görülen malformasyon nadirse (ki çoğunlukla böyledir):

$$\text{OLUMSUZ SONUÇ ORANI} = \frac{\text{ilaca maruz kalan malformasyonlu bebeklerin anneleri}}{\text{ilaca maruz kalmamış malformasyonlu bebeklerin anneleri}} = \frac{\text{ilaca maruz kalan kontrol anneler}}{\text{ilaca maruz kalmayan kontrol anneler}}$$

olarak tanımlanır.

Mutlak risk, teratojen bir ajana maruz kalmanın yol açtığı gerçek risktir ve belli bir defektin canlı doğumlarda ne derece yaygın olduğuna bağlıdır. Bundan dolayı nadir görülen defektler için yüksek olan relatif riske karşın, çok düşük bir mutlak risk söz konusudur. Örneğin, ilaca maruz kalındığında 100000 de 1 meydana gelen bir defektte 10 misli bir artış meydana geliyorsa burada mutlak risk 1/10000 veya %0.01 dir. Aynı şekilde 500 canlı doğumda 1 meydana gelen relatif genel bir defektte ilaca maruz kalma sonucu 10 misli artış söz konusu ise burada da 1/50 veya % 2 mutlak risk vardır. Bir ilaca maruz kalma ile ilişkili riski tahmin ederken yanıltıcı sonuçlar ortaya çıkarabilecek bazı faktörler de göz önünde tutulmalıdır. Örneğin, kontrol grupları gebenin yaşı, ırk, daha önce çocuk doğurup doğurmadığı ve sosyoekonomik sınıfı gibi konjenital anormalilerin insidensini etkileyebilecek faktörler bakımından aynı

özelliğe olmalıdır. Sonucu saptırıcı faktörlerin kontrolü amacıyla veriler belirli biçimlerde gruplanabilir. Örneğin anne yaşına göre ilaç kullanan ve kullanmayan kadın gruplarına ait kayıtların bağımsız olarak değerlendirilmesinde bu değişken elimine edilecektir. Kuvvetli teratojenler oldukça kolay teşhis edilir. Fakat bu makalenin ileri konularındaki tartışmalardan da anlaşılacağı gibi herhangi bir ilacın spesifik bir doğum defektine neden olabileceği ya da riskini artırabileceği şeklinde bir iddiada bulunmak son derece güçtür.

## Fenotiyazinler

Slone ve arkadaşları 1977 yılında yapılan bir kohort çalışmada 50282 çift yenidoğan ve annelerinden elde edilen bilgileri (verileri) değerlendirdiler ve hamileliğinin ilk dört ayı içinde fenotiyazin grubu antiemetik bir ilacı kullanan 1309 annenin dünyaya getirdikleri bebeklerdeki konjenital malformasyon oranını ilaç kullanan 48973 annenin dünyaya getirdiği bebeklerdekilere yakın düzeyde buldular. 41973 anne-bebek çiftini içeren başka bir kohort çalışmada da fenotiyazine maruz kalmış çocuklardaki perinatal mortalite oranı, bu gruba (ilaca) maruz kalmamış olanlardan pek farklı değildir; ayrıca ortalama doğum ağırlıkları ve dört yaşında iken değerlendirilen zeka düzeyleri de farklılık göstermemiştir. Spesifik bazı fenotiyazinlerle ilgili veriler incelenerek proklorfenazinin kullanımı ile spesifik kardiyovasküler septal defektler, ve ventriküler septal defektlerin oluşması arasında bir ilişki bulunabileceği ileri sürülmüştür. (Burada standart relatif risk 2.4 dür).

1977'de Remeau-Rouquette ve arkadaşları 189 tanesi (%1.48'i) malformasyonlu bebek dünyaya getirmiş 12764 gebe kadını izlediler. Menstrüel periyodun gecikmesini izleyen üç aylık dönemde bir ya da daha fazla sayıda fenotiyazin alan 315 kadının 11 tanesi (% 3.49) malformasyonlu bebek dünyaya getirmiştir ki bu sayı beklenenin çok üzerindedir. Üç karbonlu bir alifatik yan zincir içeren fenotiyazinler ile (klorp-



romazin gibi) malformasyonlu doğum oranındaki anlamlı artış arasında bir ilişki vardır. Prometazin gibi iki karbonlu bir yan zincir içeren fenotiazin türevi ilaçlara maruz kalan gebelerin malformasyonlu doğum sayıları da beklenenin üzerindedir; fakat buradaki artış beklenene göre anlamlı bir artış değildir. Thietilperazin gibi piperazin grubu ilaçlarda ise malformasyonlu doğum sayısı beklenen ile aynı düzeydedir.

Retrospektif (geriye dönük) bir çalışmada Greenberg (1977) konjenital malformasyonlu bebek dünyaya getiren 836 anne ile normal bebek doğuran aynı sayıdaki kontrol grubu annenin gebeliklerinin ilk trimestrindeki ilaç kullanımını öyküsünü bunlarla ve hekimleriyle görüşmek suretiyle sağladı. Malformasyonlu bebek doğuran annelerin 45'i ve normal bebek doğuran annelerin 41 tanesi prometazin kullanmıştı. Malformasyonlu bebek dünyaya getiren annelerin 23 tanesi, normal bebek doğuran kontrol grubu annelerin ise 19 tanesi fenotiazin grubu trankilizanları kullanmıştı. Buralarda ilaç ve kontrol grupları arasında istatistiksel yönden anlamlı farklar bulunmamaktadır.

Golding ve arkadaşları (1983) yarık damaklı ve yarık dudaklı bebek dünyaya getiren 196 anneyi normal bebek doğuran 407 kontrol anne ile karşılaştırdı (Bu grupların ilaç kullanımı ile ilgili bilgiler gebeleri izleyen hekimlerden elde edilmişti). Malformasyonlu bebek doğuran 196 annenin 6'sı (% 3.06) menstrüasyon gecikmesini izleyen ilk 69 gün boyunca prometazin kullanmıştı. Buna karşılık normal bebek doğuran 407 kişilik kontrol grubunda aynı ilacı kullanan annelerin sayısı 18 (% 4.4) idi. Bu değerlendirme prometazin ile yarık damak ve dudaklı bebek dünyaya getirme arasında bir ilişki bulunmadığını göstermektedir.

Nelson ve Forfar 1971 yılında yaptıkları retrospektif bir çalışmada gebeliği esnasında ilaç kullanan 458 malformasyonlu doğum vakası ile 911 kişilik bir kontrol grubunu karşılaştırdı. Gebeliğinin ilk 56 günü boyunca prometazin kullanan anneler arasında major malformasyonlu doğum sayısının kontrolle karşılaştırıl-

dığına oldukça düşük düzeyde olduğu görülmüştür. İlaç kullanmayan annelerden ve prometazin kullanan annelerden doğan anormaliteli bebeklerin sayıları arasındaki fark anlamlı düzeyde değildir (istatistiksel yönden). Gebeliğin ilk trimestri esnasında antiemetik kullanan ve major anormaliteli bebek doğuran anneler oldukça az sayıdadır. Ancak bunlar kontrollerle karşılaştırıldığında aradaki fark anlamlı düzeydedir. Enteresan bir çalışmaya göre, gebelikte sabah bulantıları yaşayan kadınlardaki perinatal mortalite ve düşük riski çok azdır.

Milcovich ve Van der Berg (1976) yaptıkları prospektif bir çalışmada, yaklaşık 10000 gebe kadında gebeliğin ilk 84 gününde alınan bazı bulantı kesici ilaçların teratojen etkilerini değerlendirdiler. Fenotiazinlerden özellikle proklorfenazin kullanan kadınlardaki ciddi konjenital anormalilerin oranı herhangi bir ilaç kullanmayan gebelerdeki konjenital anormaliteli doğum oranıyla karşılaştırıldığında, her iki grup arasında istatistiksel bakımdan anlamlı bir fark bulunmadığı görüldü. 6376 gebe kadını kapsayan başka bir prospektif çalışmada ise (Kullander ve ark. 1976) malformasyonlu doğum ile antiemetik ilaç kullanımı arasında zayıf da olsa pozitif bir korelasyon bulunmuştur. Bu pozitif korelasyon konjenital kalça çıkığı ile bebek dünyaya getiren anneler arasında prometazin kullanımını insidansının yüksek olması bakımından kısmen önemli olabilir. Ancak konjenital kalça çıkığının kompleks bir etiolojisi vardır ve bunun nedeni gebeliğin ilk trimestrinde kullanılan antiemetik bir ilaç olmayabilir.

İngiliz Genel Pratisyen Araştırma Grubu (British General Practitioner Research Group) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada, gebeliğinin ilk trimestrinde fenotiazin grubu ilaçları ve antihistaminikleri kullananlarla ilgili veriler değerlendirilmiştir. Değerlendirilen 661 vakadan 508 tanesi özellikle meklizin ve prometazin gibi antihistaminik ilaçlar kullanmıştı. Burada ilaca maruz kalmış yenidoğanlardaki konjenital malformasyon oranı tüm popülasyondaki orandan anlamlı derecede farklı bulunmamıştır.

Rieder (1975) 117 adet şizofrenik gebe üzerinde yaptığı bir çalışmada, fenotiyazin kullanımı ile fetal ölümler arasında anlamlı sayılabilecek bir ilişki bulamadı. İlaç kullanımı ve fetal ölüm arasındaki korelasyon, parental şizofreninin şiddeti ile fetal ölümler arasında- kinden daha düşük düzeydedir. Psikiatrik gebe- ler üzerindeki bir başka çalışma da Sobel tara- fından New York devlet akıl hastanesinde ger- çekleştirilmişti (1960). Sobel burada tedavi gören 52 kadının doğurduğu bebekler üzerine klorpromazinin etkilerini ortaya koyan bir rapor hazırlamıştı. Klorpromazin ile tedavi gören- lerin doğurduğu bebeklerdeki fetal hasar insiden- si (%8), aynı hastanede doğum yapan ve ilaç verilmeyen 202 gebe (psikiatrik rahatsızlığı olan) kadından oluşan kontrol grubundaki fetal hasar insidensi (%7) ile hemen hemen aynı düzeyde bulunmuştur.

Fenotiyazinlerin teratojen olup olmadığı sorunu henüz tam anlamıyla aydınlığa kavuş- mamıştır. İki büyük çalışmanın sonuçları (Slone ile Rumeau-Rouquette'nin çalışmaları) birbiri- le çelişkilidir. Eğer risk varsa çok küçüktür ve genel olarak antiemetiklerin bazı tetkik- lerinde kolayca anlaşılmamaktadır.

### Meklizin

1960'lı yılların başlarında gebelikte meklizin kullanımından dolayı yarı damak ve yarı dudak gibi fetal insan anormalilerinin oluşabileceği yönünde düşünceler vardı. O dönemde tıbbi literatürde bir neden sonuç ilişkisinin lehinde ve aleyhinde görüş belirlenirken çok sayıda yazışma, özellikle vaka bildirimleri ve okuyucu mektupları görüldü. Bu sıralarda meklizin gebe kadınlar arasında yaygın bir biçimde kullanılmaktaydı ve malformasyonlu bebek doğuran kadınlar içinde meklizin kullananların tesbiti için herhangi bir retrospektif araştırma yapılabildi. Fakat insanlarda meklizin teratojenik etkile- rini ispatlayacak yeterli sayıda döküman bu- lunamadı. Smithells ve Chin (1964) gebeliğinin ilk 12 haftasında meklizin kullanan 219 kadın-

dan yalnızca üç tanesinin bebeğinde ciddi mal- formasyon tesbit ettiler ki, bu Liverpool genel popülasyonu için umulan % 2-3 lük değerden çok daha düşük bir malformasyon insidensi- dir.

Mellin ve Katzenstein (1963) 3200 gebe ka- dını izleyerek yaptıkları bir çalışmada, 266 malformasyonlu doğum gözlediler. Bu mal- formasyonlu yenidoğanların herbiri için iki kontrol seçtiler. Malformasyonlu bebek doğu- ranlar ile kontroller arasında gebeliğin ilk tri- mestrinde meklizin kullanımı bakımından anlamlı bir fark yoktu. Yerushalmy ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen (1965) ve 4277 gebe kadını kapsayan başka bir büyük prospektif çalışmada, gebeliğin ilk trimestrinde meklizin, siklizin veya diğer antiemetiklere maruz kalan- ların içinde malformasyonlu yenidoğanların yüzdesinde önemli bir farklılık bulunamadı. Bununla beraber FDA (US Food and Drug Administration =Amerikan Gıda ve İlaç Kuru- luşu) 1965 te konjenital insan defektlerinin çok küçük bir bölümünün tartışılmaz bir nedeni olarak gösterecek yeteri kadar veri bulunmadığı görüşündeydi. Bu sıralarda FDA meklizin, sik- lizin ve klorsiklizin içeren ilaçların üzerine "Dikkat gebe ve gebe olması muhtemel kadın- lar tarafından hekim tavsiye etmedikçe kulla- nılmamalıdır. Bu ilaçtan dolayı bebeğin zarar görmesi olasıdır" şeklinde bir uyarının yazılma- sını kararlaştırdı. Ayrıca bu ilaçların prospek- tüslerine gebelik bulantı ve kusmalarında etkili olduğunu gösteren yeterince kontrollü çalış- maların bulunmadığını yazılmasını da zorunlu kıldı.

Son zamanlarda yapılan birçok çalışma mek- lizin insanda teratojen olduğunu kesin olarak ispatlayamamıştır. Milkovich ve Van den Berg yaklaşık 10000 kadını izledikleri prospektif çalışmalarında gebeliğin ilk 84 gününde bazı an- tiemetik ilaçları kullananlarda bu ilaçların tera- tojenite değerini tayin etmişlerdi. Meklizin ya da siklizine maruz kalanlardaki teratojeni- tenin oranı, bulantı ve kusma için herhangi bir antiemetik ilaç kullanmayan gruplardan an-



lamlı derecede farklı değildi. Bir başka çalışmada da Greenberg normal bebek dünyaya getiren 836 anne ile malformasyonlu doğum yapan yine aynı sayıda annenin kullandığı ilaçları hasta kayıtlarından elde ederek değerlendirmişti. Bu çalışmada malformasyonlu ve normal bebek dünyaya getiren (kontrol) anneler içinde gebeliğin ilk trimestrinde meklizin kullananların sayıları arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunamadı. Gebeliğinin ilk dört ayında meklizin kullanan 1014 kadın üzerinde gerçekleştirilen müşterek perinatal projelerden elde edilen bilgilerin analizi meklizin kullanımı ile oral yarıklar arasında bir ilişki bulunmadığını ortaya koymuştur. Yine bu çalışmalardan elde edilen sonuçlara göre meklizin kullanan kadınlarda malformasyonlu doğum riskinde artış olacağına dair bir delil yoktur. 1964 - 1976 yılları arasında B. Almanya'da gerçekleştirilen büyük bir kohort çalışmada da 13643 gebe kadın izlendi. Bu kadınların aldıkları ilaçlar ayda bir yapılan kontrollarda kaydedilmişti. Gebeliğinin ilk 10 haftası boyunca meklizin alan kadınların dünyaya getirdiği 472 bebekte malformasyon insidensinde bir artış olmadığı görülmüştü. 1971 yılında Lenz isimli araştırmacı 18 ayrı çalışmadan elde ettiği bilgileri yeniden düzenledi. Buna göre gebeliğinin ilk döneminde meklizin kullanan anne adaylarının doğurduğu 6124 bebek içinde yalnızca 12 yarık dudak vakası vardı. Yarık damak vakası ise hiç yoktu.

Bu da % 0.196'lık bir insidense tekabül eder ve genel popülasyondaki insidense yakındır. 1979 yılının Temmuz ayında meklizin ile ilgili o zamana kadar toplanmış bütün bilgileri ve yapılan çalışmaları bir kez daha gözden geçiren FDA, gebe kadınlarda meklizin ve siklizin kullanımındaki kısıtlamanın kaldırılmasına karar verildi.

## Metoclopramid

Gebe kadınlarda metoclopramidin kullanımı oldukça sınırlıdır. Bu konuda literatürde de çok az sayıda araştırma vardır. Bu araştırmalardan

birinde hiperemesis gravidarumlu 120 kadın metoklopramid, proklorfenazin veya plasebo ile tedavi edilmişlerdir. Sonuçta günde üç kez oral yoldan 10 mg. metoklopramid ile tedavi edilen 58 hastanın 46'sında (%79), oral yoldan günde üç kez 5 mg. proklorfenazin ile tedavi edilen 32 hastadan 22'sinde (%69) ve plasebo verilen 30 hastanın 12'sinde (%40) belirgin bir düzelme görülmüştür. İlaç ve plasebo verilmeye 70 gün boyunca devam edildiğinde 70. günde plasebo etkinin % 26'ya düştüğü (30 hastadan 8'inde iyileşme şeklinde cevap var), buna karşın her iki ilacın bu süre içinde etkilerini koruduğu gözlenmiştir. Bu gruplarla yapılan çalışma sonrası konjenital malformasyonlu doğumlara rastlanmamıştır. Kontrol grubu kullanılmaksızın gerçekleştirilen başka çalışmalarda da metoklopramidin yararlı olduğu bulunmuştur. Metoklopramid ayrıca sezeryan ameliyatı ve doğum sancuları esnasındaki kusmaların önlenmesi ve reflüks özofajitinin tedavisi amacıyla gebeliğin son döneminde de kullanılmaktaydı. McGray (1971) 582 gebe kadında plasebo kontrol deneyimleri ile çift kör olarak metoklopramid ve perfenazinin antiemetik etkilerini karşılaştırdı. Tüm kadınlara 100 mg. i.m. meperidin HCl verildi. Daha sonra 10 mg. i.m. metoklopramid verilen kadınlardaki kusma insidensi %6.6, 5mg. i.m. perfenazin verilen kadınlardaki kusma insidensi ise % 4.5 olarak bulunmuştur ki, bu iki değer arasındaki fark istatistiksel yönden anlamlı değildir. Burada plasebo verilen gruptaki kusma insidensi ise % 14.1 olarak bulunmuştur. Tedavi gruplarının hiç birinde yeni doğanlar için Apgar Skoru, doğumun süresi ve doğum biçiminde bir farklılık söz konusu olmamıştır. Gebeliği esnasında metoklopramid kullanan kadınların dünyaya getirdiği bebeklerde konjenital anomalilerin bulunduğu yolunda herhangi bir kanıt yoktur. Bununla beraber ilaç hakkında daha fazla bilgiye gerek vardır ve ilaç gebe kadınlarca yaygın bir biçimde kullanılmaktadır.

## Pridoksin

Bulantı ve kusma tedavisinde piridoksinin tam anlamıyla yararlı olduğuna ait kesin bir kanıt yoktur. Piridoksin üzerinde yapılan ilk çalışmalarda bulantı ve kusmaya karşı etkili olduğu yolunda bazı yayınlar yapılmıştır, ancak buradaki çalışmalar yeterince kontrollü değildir ve olası bir plasebo etkiye önem verilmeyebilir. Dorsey isimli bir araştırmacı yaptığı bir çalışmada pridoksinle birlikte adrenal korteks enjeksiyonu yapmış ve bu rejimi uygularken amacının diğer yöntemlerle karşılaştırmalı bir biçimde değerlendirme olmadığını belirtmiştir (1945). 1946'da Hesseltine bu yayımlanan raporları değerlendirdi ve yaptığı plasebo-kontrollü araştırmalarla pridoksin alan hastalardaki iyileşme oranının almayanlardan daha fazla olmadığını gösterdi. AMA (American Medical Association Council on Drugs) 1979 yılında pridoksinin bulantıya karşı etkili olduğu yolunda herhangi bir kanıt bulunmadığını ilan etti. Gebelikte pridoksin gereksinimi artmaktadır, ancak bulantı ve kusmanın genellikle sona erdiği 2 ve 3. aylara kadar çoğu gebede düşük serum konsantrasyonuna rastlanmamaktadır (Cleary ve ark. 1975).

## Difenhidramin ve Dimenhidrinat

Difenhidramin ve dimenhidrinat 20 yılı aşkın bir süredir gebelikte yaygın bir biçimde kullanılmaktadır. 1974'te Saxen adlı araştırmacı anne adaylarının difenhidramin kullanımı ile oral yarıkların oluşumu arasında muhtemel bir ilişkiyi ileri süren bir yayın yaptı. Saxen bu çalışmasında oral yarık ile dünyaya gelen 599 bebeğin annelerinin gebelikleri boyunca kullandıkları ilaçları analiz etti ve bunları kontroller ile karşılaştırdı. Veriler prospektif olarak yapılan kayıtlardan ve annelerle yapılan görüşmelerden elde edilmişti. Malformasyonlu bebek doğuran annelerin 20 tanesi gebeliğinin ilk trimestrinde difenhidramin kullanmıştı. Buna karşın kontrol grubunda bulunan anne adaylarının 6 tanesi ilaç kullanmıştır ki, iki grup arasındaki bu farklılık istatistiksel yönden anlamlıdır. Ancak

malformasyonlu bebek doğuran annelerin yeterince sağlıklı bilgi vermeyebilecekleri ve peşin hükümlü olabilecekleri gözden uzak tutulmalıdır. Bunun dışında oral yarık formasyonu ile difenhidramin kullanımı arasında bir ilişki olduğunu destekleyen başka bir çalışma yoktur.

Müşterek çalışılmış bir perinatal projede (Stone ve ark. 1977) gebeliğinin ilk trimestrinde difenhidramin kullanan 595 kadın ile dimenhidrinat kullanan 319 kadın izlenmişti. Sonuç olarak her iki ilacın kullanımı ile geniş major ve minör malformasyon kategorilerinin ilişkisine dair bir kanıt bulunmamıştı. Belirli (spesifik) bazı malformasyonlar ile muhtemel ilişkiler bulundu, fakat bunların istatistiksel yönden anlamlılığı bilinmemektedir ve gerçek anlamda bir riske karar verebilmek için daha fazla sayıda ve bağımsız kanıtlara gereksinim vardır.

Bir başka çalışmada (Jick ve ark. 1981) 6837 gebe kadın izlenerek, gebelik sonuçları belirlenmişti. Bu kadınların gebelikleri boyunca kullandıkları ilaçların reçeteleri kompüterize eczane kayıtlarından elde edilmişti. Bu kadınların 361 tanesi gebeliği boyunca difenhidramin kullanmıştı ve bu 361 kadının yalnızca 1 tanesi konjenital defektli bebek dünyaya getirmişti. Bu % 0.28'lik bir insidense tekabül eder ve genel popülasyondaki insidensten oldukça düşüktür. Bundan daha küçük ve buna benzer bir başka çalışmada da hamilelikte difenhidramin ve dimenhidrinat kullanımı ile konjenital anomaliler arasında bir ilişki bulunmadığı gözlenmişti (Nelson ve ark. 1971). Bu çalışmada malformasyonlu bebek dünyaya getiren 458 kadın ile 911 adet kontrolün kullandığı ilaçlar retrospektif bir yaklaşımla tetkik edildi. Burada antihistaminik kullanımı kontrole göre daha az sıklıkta idi. Antihistaminik olarak difenhidramin kullanımı ikinci derecedeydi. 3200 gebe kadını içeren bir diğer prospektif çalışmada (Mellin ve Katzenstein 1963) da sadece 266 konjenital anormalili doğum vakası tetkik edilmişti. Malformasyonlu doğum yapan kadınlar arasındaki difenhidramin kullanımı, normal doğum yapan kontrol grubundaki kadınların

difenhidramin kullanımına yakın bulunmuştu.

Yapılan çeşitli çalışmalar dimenhidrinatin, gebeliğin hangi devresinde verildiğine bağlı olarak uterus üzerine stümüle edici veya gevşetici bir etkisi olabileceğini göstermiştir. Watt 1961 yılında yaptığı bir çalışmada çocuk düşürmenin önlenmesinde gebe insan uterusu üzerine dimenhidrinatin yüksek dozlarının etkisini araştırmıştı. Bu çalışmada sürekli çocuk düşüren 68 kadına günde 250-1000 mg. arasında değişen dozlarda dimenhidrinat verildiğinde 61 tanesinin bebeklerini miadında doğurduğu gözlenmiştir. 68 kadından yalnızca 7'sinde (% 10) düşük saptanmıştır. Watt buradan dimenhidrinatin uterus veya fetus üzerine toksik bir etkisi olmadığı sonucunu çıkarmıştı. Dimenhidrinatin muhtemelen doğum esnasında uterus üzerine oksitosik ve doğum süresini kısaltıcı etkileri vardır. Fetusun izlenmesi dimenhidrinatin hiperstümülyasyon ve uterus ruptürü gibi oksitosinin yol açtığı bir takım komplikasyonlara neden olabileceğini göstermiştir (Hara et.al. 1980).

Yeni doğan bir bebekte olası bir difenhidramin çekilme (withdrawal) vakası bildirilmiştir (Parkin 1974). Burada pruritik döküntüden şikayetçi olan anne adayları gebeliği boyunca her gün 150 mg. difenhidramin kullanmıştı. Bebek doğumu izleyen ilk 4 günde sağlıklıydı, ancak 5. gün bebekte diare ve tremol gelişti.

Tremol fenobarbital tedavisi ile azaltıldı ve tedavi semptomların tekrarlmasına fırsat veremeyecek şekilde kademeli olarak bırakıldı.

Genelde, gebelikte difenhidramin kullanımı ile malformasyonlu bebek doğurma riski düşük kabul edilmektedir. Ayrıca dimenhidrinat da gebeliğin ilk aylarında emniyetle kullanılabilir bir ilaç gibi görünmektedir. Dimenhidrinatin üreticisi olan firma 1949-1963 yılları arasında sadece Kanada'daki gebe kadınlar tarafından 23 milyon doz kullanıldığını tahmin etmişti.

## Gebelikte Antiemetik Kullanımının Yararlılığı

Gebelikte bulantı ve kusmanın tedavisi için

antiemetiklerin birbirleriyle karşılaştırmalı biçimde yararlılığı konusunda yalnızca bir kaç kayıt vardır. Ayrıca hiperemesis gravidarum tedavisinde antiemetiklerin yararlı olduğu yolda çok daha az sayıda kayıt vardır. En sık kullanılan antiemetikler antihistaminiklerdir. Fakat bazı yazarlara göre antihistaminikler plasebodan daha fazla bir etkiye sahip değildir ve bu yazarlar antihistaminik kullanımı sonucu ortaya çıkan etkiyi bu grup ilaçların yaptığı sedasyona bağlamaktadırlar. FDA vasıta tutmasıyla ilişkili olmayan bulantı ve kusmanın tedavisinde antiemetik ajanların etkinliğinin belirlenemediğini ileri sürmüştür. Elde mevcut veriler çoğunlukla eski ve kontrolsüz deneylerden ve çoğu kez hesaba katılmayan plasebo etkilerden sağlanmıştır. Örneğin, bu konuda bir çalışma 1955 yılında Leberz ve Harris tarafından bulantı ve kusmadan şikayetçi 81 ve hiperemesis gravidarumlu 11 hasta üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada normal bulantı ve kusması olan hastalara oral yoldan günde 25-50 mg. ve hiperemesis gravidarumlu hastalara i.v. yoldan (hastaya verilen i.v. sıvı ile birlikte) günde 75 mg. meklizin verilmişti. Her iki gruptan toplam 75 hastada (% 81.5) tam bir iyileşme görülmüştü ki, bu 75 kişiye hiperemesis gravidarumlu 11 hasta da dahildi. 9 hastada (% 9.7) kısmi bir iyileşme görülmüştü (Bunlarda kusma yoktu, fakat arasıra bulantı görülü-yordu). Geri kalan 8 hastada ise semptomlarda bir düzelme meydana gelmemiştir (% 8.8). İlaçla ilgili bir yan etki olarak sadece sedasyon kaydedilmişti ve bu da yalnızca 4 hastada (% 4.3) görülmüştü.

Bir başka çalışmada da (Diggory ve Tomkinson, 1962) meklizinin gebelik bulantı ve kusmalarındaki etkinliği, meklizin+pridoksin ve plasebo ile karşılaştırılmıştı. Bu çalışmada sadece meklizin verilen grup ile meklizin + pridoksin verilen gruptaki iyileşme oranları hemen hemen aynı düzeyde bulunmuştu. Her iki gruptaki iyileşme oranı (tedavinin etkinliği) plasebodan daha yüksekti. Bu çalışmada sadece meklizin verilen 41 hastadan 40'ında (% 97.6), mek-



lizin + pridoksin verilen 35 hastanın 33'ünde (% 94.2) ve plasebo verilen 34 hastanın 16'sında (% 47) iyileşme gözlenmişti.

Kontrol kullanılmaksızın gerçekleştirilen bir çalışmada da (Cartwright ve West, 1951) sadece bulantısı veya kusması olan ya da hem bulantısı ve hem de kusması birlikte olan 89 hastaya dimenhidrinat verilmiş ve bunların 22'sinde (%24.7) tam bir düzelme, 41'inde kısmi bir düzelme gözlenirken, 26 hastanın (%29.2) semptomlarında herhangi bir değişiklik olmadığı görülmüştü. Hastaların % 39.3'ünde sedasyon ve vertigo gibi yan tesirler ortaya çıkmıştı. Aynı araştırmacılar bu çalışmalarını izleyen 77 hastalık bir kontrol çalışmasını da gerçekleştirmişlerdi. Burada dimenhidrinat verilen hastaların % 59'unda total ya da kısmi bir iyileşme meydana gelirken, plasebo verilen hastaların % 47.4 ünde buna benzer bir iyileşme meydana gelmişti. Böyle bir farklılık anlamlı değildir ve bulantı-kusma tedavisinde plasebonun önemini vurgular. Araştırmacılar bu çalışmalarında ilacın fetus ya da yenidoğan üzerine etkilerini veya gebeliğin nasıl sonuçlandığını içeren bilgiler ortaya koymamışlardır.

Gebelik bulantı ve kusmasından şikayetçi olan 43 kadının kullandığı ve kontrol kullanılmaksızın gerçekleştirilen buna benzer bir başka çalışmada (Carliner ve ark. 1949), günde 3x1 100 mg. dimenhidrinat verilen 43 kadının 31'inde (% 72.1) tam bir iyileşme görülürken, 12'sinde (% 27.8) herhangi bir düzelme gözlenmemişti. Bu çalışmada 7 hastada günde 3x1 100 mg. dimenhidrinat verilmesini takiben tremor ve sedasyon gibi yan etkiler ortaya çıktığından, bu hastalarda dimenhidrinatın günlük dozu yarı yarıya azaltılmıştı (günde 3 kez 50 mg.).

Kontrol kullanılmadan gerçekleştirilmiş eski bir çalışmada da Benaron (1955), gebelik bulantı ve kusmasından şikayetçi 141 hastada ve hipere-mezis gravidarumlu 17 hastada klorpromazin kullanılmıştı. Bulantı ve kusması olanlar klorpromazini günde 2 veya 3 kez 10,50 mg. dozlarında almışlardı ve bu 141 hastanın 117'sinde

(% 83) tedaviyi izleyen 1. veya 2. günde önemli derecede düzelme gözlenmişti. Benaron hipere-mezisli hastalara ise klorpromazini günde 2 veya 3 kez 25-50 mg. arasında değişen doz-larda, i.m. injeksiyon yoluyla vermişti. Bu gruptaki 17 hastanın 13'ünde de (% 76) ilaç verildikten sonra semptomlar tamamen ortadan kalkmıştı. Geri kalan 4 hastada ise bir ölçüde iyileşme görülmüştü. İlaç kullanan kadınların dünyaya getirdiği bebeklerin hiçbirin de herhangi bir zararlı etki görülmemişti.

Gebelik bulantı ve kusmalarının tedavisinde kullanılan antiemetik ilaçların yararını tayin etmeye ve değerlendirmeye yönelik çalışmalar yalnızca bunlardan ibarettir. Hiperemesis gra-vidarum ve gebelik bulantı-kusmalarını kontrol altına alabilecek yukarıda tartışılan ajanların dışında çok daha yararlı başka bir ajan olduğunu gösteren gerçekleştirilmiş iyi bir kontrollu çalışma yoktur. Eldeki sınırlı verilerden hareketle, etkinlik esas alınarak, herhangi bir ilaç diğere tercih edilemez.

## Tartışma

Gebelik bulantı ve kusmalarında kullanılan bazı antiemetiklerle ilgili bilgiler toplu olarak tablo 1 de sunulmuştur.

Fenotiyazinler konusunda yapılan iki büyük çalışmadan (Slone ve ark. ile Rumeau-Rouquette ve ark.nın yaptığı çalışmalar) ortaya çıkan bir-biriyle zıt sonuçlar, fenotiyazinlerin teratojen olup olmadığı sorusunun cevabını belirsiz bırakmıştır. Fakat daha küçük çaplı bir kaç çalışma fenotiazin kullanımı ile konjenital defektlerin oranında artış arasında bir ilişki bulunmadığını göstermiştir. Burada bir risk mevcut olsa bile çok düşük görünmektedir. Prometazin gözle görülür bir problem olmaksızın hamilelikte geniş bir biçimde kullanılmaktadır ve yeni gerçekleştirilmiş bir çalışmaya göre (Zierler ve Rothman 1985) fenotiyazinlerin kardiyak defekt ile de bir ilişkisi bulunmamaktadır. Yapılan geniş çalışmalar meklizinin de teratojen olduğunu göstermemiştir. Metoklopramid ise nispeten yeni



Tablo 1

Jenerik İsmi	Dozaj	Hayvanlardaki Teratojenite
Dimenhidrinat	50-100 mg. oral her 4 saatte veya 50 mg. i.m./i.v. 3-4 saatte bir	-
Difenhidramin	Günde 3-4 kez 50 mg. oral veya her 2-3 saatte bir 20-50 mg. i.m./i.v.	+ / -
Meclizine	Günde 25-50 mg. oral	+
Metoklopramid	Günde 3 kez 5-10 mg. oral veya günde 3 kez 5-20 mg. i.m./i.v.	-
Prometazin	12.5-25 mg. i.m. veya oral günde 2-4 kez	-
Proklorperazin	5-10 mg. i.m. veya oral günde 3-4 kez	+
Tietilperazin	10-20 mg. i.m. veya oral günde 1-3 kez	+

Not: Bu tablodan "Bendectin" çıkarılmış olduğu gibi diğer etken maddelerde de müstahsar adına yer verilmemiştir.

bir ilaçtır ve gebeliğin ilk dönemlerinde kullanımının önerilebilmesi için daha fazla araştırma gerekmektedir. Dimenhidrinat ve difenhidramin yıllardır gebelikte kullanılmaktadır, fakat onların gebelikte kullanımlarının emniyetliliğini analiz eden çok az sayıda araştırma vardır. Bununla birlikte bu ilaçların gebelikte kullanımına ilişkin risk düşük gibi görünmektedir. Pridoksinin terapötik dozlarda gebelikte kullanım için emniyetli olduğu düşünülmektedir, fakat onların bulantı ve kusma tedavisindeki etkisi hiç değerlendirilmemiştir.

Meklizin ve dimenhidrinatın yer aldığı antiemetiklerin çok düşük bir teratojen riski olduğu görülmektedir. Bundan dolayı gebelik bulan-

tı ve kusmalarının tedavisinde emniyet bakımından ilk tercih edilen ilaç meklizin, ikinci tercih edilen ilaç ise dimenhidrinat olmaktadır. Fenotiazinler söz konusu olduğunda düşük bile olsa bir risk gündeme gelebileceğinden, bu ilaçlar, inatçı kusmaların anne adayının beslenmesini tehlikeye düşürdüğü durumlara saklanmalıdır. Eğer prometazin etkisiz kalırsa (böyle durumlarda), diyet tedavisi, i.v. sıvı verilmesi ile beraber proklorperazin veya tietilperazin gibi antidopaminergik bir fenotiazin ile tedavi düşünülmelidir.

Etiyoloji kesin olarak belirleninceye ve antiemetik ilaçlar konusunda geniş ölçekli araştırmalar yapıncaya kadar, gebelikteki bulantı ve kusmanın tedavisi güçlük arzedecektir. Bu

tür araştırmaları gebe kadınlar üzerinde yürütmenin bedeli (ki bu bedel doğacak bebekte malformasyonlara yol açma riskidir) şimdiye kadar çok yüksek kabul edilmiştir.

## Sonuç

Araştırmalar fetusun ilaca maruz kalmasıyla ilişkili düşük bir teratojenite riski bulunmadığını kanıtlayamadığından, gebelikte kesin gerekmedikçe ilaç kullanılmamalıdır. Meclizin ve dimenhidrinatin kapsamına girdiği antiemetiklerin düşük bir teratojen riski vardır. Eğer bunlar annenin beslenmesinde sorun yaratabilen inatçı kusmaların kontrol altına alınmasında etkisiz kalırsa,

prometazin gibi fenotiyazinler veya proklorperazin veya tietilperazin gibi daha güçlü ajanlar endike olabilir.

Kısaltarak Çeviren: Uzm. Ecz. İ.Tayfun Uzbay  
GATA ve As.Tıp Fak.Farmakoloji ABD.

Kaynak: Leathem, M.A.: Safety and efficacy of antiemetics used to treat nausea and vomiting in pregnancy. Clinical Pharmacy, 5: 660-8, 1986.

