

GEBELİKTE İLAÇ KULLANILMASI ANORMALLİKLERİN TAYİNİ

Gebelik süresi boyunca ilaç kullanan kadınların sayısı bilinmemekte ise de; ABD'de yapılan bir araştırma, kadınların hemen hemen % 45'inin en az 1 reçeteli satılan ilaç kullandığını ve çok daha fazla saydakilerin reçetesiz satılanları kullandığını göstermiştir. Birleşik Krallık'ta son zamanlarda yapılan bir prospektif araştırma ise, kadınların sadece % 10 kadarının gebeliğin başlangıç safhalarında ilaç kullandıklarını ifade etmektedir.

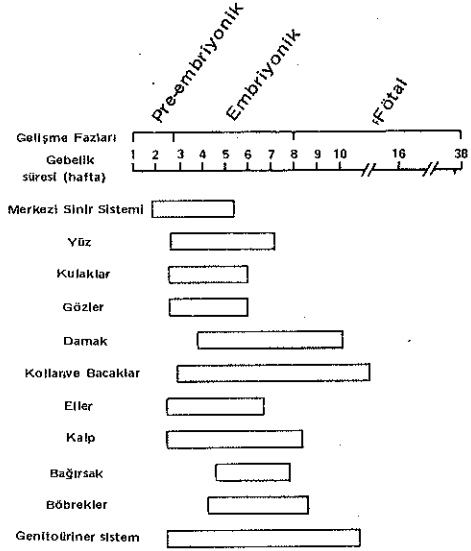
Doğan bebeklerin aşağı yukarı % 2-3 kadarında defektler görülür ki, bunların hemen hemen % 25'i genetik orijinli olup % 65'inin etiolojisi malum değildir. Defektlerin sadece % 2-3 kadarının ilaç tedavisi ile alakalı olduğu düşünülmektedir. Bir ilacın fetüs üzerine tesiri, ajanın tipi ve alındığı gebelik safhası gibi muhtelif durumlara bağlıdır.

Bu konuda hastaya tavsiyeler şu faktörlere dayanır: (a) Embriyonik ve fötal gelişmenin muayyen devreleri (kritik fazların dışında alınan ilaçların teratojenik tesir gösterme ihtimali zayıftır); (b) teratojenik tesirin tayin edilebilmesi için, ilacın tabiatının tam anlamıyla bilinmesi ve (c) teratojenik tesirin, prenatal teşhisi mümkün kılacak kadar aşikar olup olmadığı.

Embriyonik ve Fötal Gelişmenin Muayyen Devreleri

İnsanlarda, embriyonik ve fötal gelişmenin çeşitli önemli fazları bulunmaktadır (Şekil 1).

— Gebe kalma anından 17. güne kadarki devre olan pre-embriyonik faz süresinde implantasyon, blastosit formasyonu ve gastrulasyon (gastrola safhasının teşekkülü) meydana gelir. Bu devrede, menfi bir dış tesirin neticesi ya ölüm ve düşük (veya resorpsiyon)dur ya da gelişme hiç etkilenmez ve normal seyrine devam eder.



Şekil 1- Embriyonik ve Fötal Gelişmenin Muayyen Devreleri

— Gebe kaldıktan sonraki 18. günden 55. güne kadar devam eden embriyonik gelişme devresi, organojenez olayının temel safhalarının meydana geldiği devredir. Bu devre, hassasiyetin maksimum olduğu safhadır; zira hem dokular süratle farklılaşmaktadır hem de doku hasarının telafisi imkansızdır.

— 56. günden gebeliğin miyadına (38 hafta) kadar devam eden fötal fazda, ilaçların tesiri ağır ve strüktürel anormallikler yerine umumiyetle büyüme defektleri ve fonksiyonel kayıpla sınırlıdır.

İlaçlar ve Teratojenik Tesirleri

Burada, geniş miktarlarda kullanılan bazı ilaçların teratojenik tesirleri özetlenmiştir.*

(*) Bu özet, ihtiyatla değerlendirilmelidir. Şöyle ki, herhangi bir ilacın burada bulunmaması, gebelikte emniyetinin delilli değildir (çeviren notu).

ANTİBİYOTİKLER

Penisilinler ve sefalosporinler teratojenik tesirli değil gibi görünmektedirler.

Antitüberküloz ilaçlardan etambutol ve isoniazid bu bakımdan emindirler. Streptomisin sağrlığa yol açmaktadır. Farelerde nörol tüp defektleri ve yüz yarıklarına yol açan rifampisin, insan fötusunda etambutol ve isoniazide göre 2-3 katı yüksek anormallik hızına sahiptir ve mümkünse gebeliğin ilk trimesterinde kullanılmamalıdır. Etionamid, eksomfalos ve eksensefali ile alakalı bulunmuş olup kullanılmaması gerekir.

PSİKOTROPİK İLAÇLAR

Benzodiazepinler oral yarıkların formasyonundan dolayı itham edilmişlerdir, ancak teratojenik tesirleri münakaşalıdır. Trisiklik antidepressanlar ve fenotiyazinler, fötal anormalliklerle alakalı bulunmamışlardır.

Afektif hastalıkların tedavisinde kullanılan lityum, % 12 fötal anormallik insidensi ile alakalıdır. En sık kardiyovasküler sistem etkilenmekte olup, koarktasyon, aşkar duktus arteriosus ile mitral ve trikuspid atreziler rapor edilmiştir. Trikuspid kapağının şeklinin bozuk olduğu ve normal yerinde bulunmadığı nadir bir durum olan Ebstein'in anomalisi, lityum teratojenitesinden etkilenen bebeklerin 1/3 kadarında görülür (normal insidensin 500 katı).

ANTİKOAGÜLANLAR

Oral antikoagülanlar yıllardan beridir teratojen olarak bilinmektedir ve başlıca 3 tip anormallikle alakalıdır:

- Düşük oranı % 50'ye varan nisbette artar.
- Antikoagülanlar, kemik beneklenmesi (kondrodizplazi punktata) ve nazal hipoplazinin de dahil olduğu iyi bilinen bir embriyopati yapabilirler. Bu anormallikler, gebeliğin ilk trimesterinde ilaç kullanılması durumunda daha sık görülür, ancak yalnız bu devreye ait değildirlere. Total embriyopati insidensi % 5 kadardır.
- Merkezi sinir sistemine ait ciddi anormallik

riski vardır (% 4). Dorsal orta çizgi displazisinin sonucu olduğu düşünülen bu anormallikler arasında şunlar söylenebilir: Korpus kollosumun bulunmaması, Dandy-Walker sendromu, ensefalosel.

ANTİKONVÜLSANLAR

Epileptik annelerin bebeklerinde malformasyon insidensinin 2-4 katına çıktığı bulunmuştur. Bunlar arasında orofasiyel yarıklar, kardiyak malformasyonlar (mesela septal defektler), iskelet anomalileri (talipes ve kalça çıkıkları), mikrosefali ve nöral tüp defektleri sayılabilir.

Fenitoin (difenilhidantoin)'e maruz kalan bebeklerde % 30'a varan nisbette görülen "fenitoin sendromu" şu anormallikleri ihtiva eder: kraniofasiyel anormallikler (basık burun, hipertelorizm, yarıklar), ekstremiteler (kol-bacak) defektleri (distal falanksların hipoplazisi, kalça çıkığı), intrauterin ve postnatal büyüme bozuklukları ile boyun ve kaburga defektleri ile umbilikal herniler.

Primidon ve fenobarbital tek başlarına kullanıldıklarında teratojeniteleri konusundaki deliller kuvvetli değil ise de, bu ilaçlar fenitoin ile kombine edildiğinde teratojenik olabilirler. Her iki ilaç da yüz yarıkları ve kardiyak defektlerle alakalı bulunmuşlardır.

Diğer antikonvülsanlara faydalı bir alternatif olarak tedaviye arzedilen sodyum valproat, mühim bir teratojen gibi görünmektedir. Bu ilaç muhtemelen özellikle nöral tüp defektleri ile neticelenmektedir (insidens hemen hemen % 2.5). İlaç, anensefaliye göre çok daha sık olarak spina bifidaya yol açmaktadır. Normal spina bifida: anensefali nisbeti 1.25-2.25:1 iken, bu nisbet sodyum valproat sayesinde 5:1'e varmaktadır.

Karbamazepin teratojenik tesirli gibi görünmemektedir. Ancak, diğer ilaçlarla kombine edildiğinde problemler doğabileceğinden mümkünse tek başına kullanılmalıdır.

İMMÜNOSUPRESİF İLAÇLAR

Böbrek transplantasyonu geçirmiş olan ve azatioprin, prednisolon gibi ilaçlar kullanan kadın-



larda gebelik, gittikçe artış kaydetmektedir. Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı bulunan hastalardaki araştırmalar, bu iki ilacın insanlardaki teratojenik tesirleri konusunda cüzi deliller göstermiştir.

SEKS HORMONLARI

Gebeliğin başlangıç dönemlerinde kullanılan hormon preparatları arasında oral kontraseptifler ve düşük tehdi durumunda kullanılanlar bulunur. Bu konuda yapılan çok sayıdaki araştırmaya rağmen, hormonların teratojenik tesirleri kati olarak tayin edilebilmiş değildir. Başlıca 3 grup anormallik görülebilir: Ekstremiter redüksiyonları, kardiyak defektler (özellikle büyük damarların transpozisyonu), merkezi sinir sistemi defektleri (mesela hidrosefali ve nöral tüp lezyonları). Bazı araştırmalarda, gebeliğin başlangıç dönemlerinde hormon kullanılması ile VACTERAL olarak isimlendirilen anormallikler (vertebral, anal atrezi, kardiyak, trakeo-ösofagal atrezi, renal ve kol-bacak defektleri) arasında mühim bir alaka bulunmuştur.

Gebelik ve Potansiyel Teratojenizin Kontrolü

Teratojeniz, başlıca 2 grup hastayı ilgilendirmektedir: Kronik bir hastalık sebebiyle zaten ilaç kullanmakta olan gebe kadınlar ile gebeliğinin farkına varmadan bir kür tedavi gören kadınlar.

HİKAYE

- Menstrasyon- Daha önceki adetler muntazam ise, son adet ilk gününün kati olarak bilinmesi durumunda gebelik süresi daha doğru şekilde hesaplanabilir. Gene de, hesap neticesi % 15'e varan nisbette 14 gün hatta daha fazla yanlış olabilir.
- Gebe kalma- Kadın gebe kaldığı tarihi biliyorsa, ekseriyetle fevkalade doğru hesaplama yapılabilir.

- İlaç kullanma- Kullanılan ilaçlar farmakolojik grup bazında değil, her biri tek tek belirlenmelidir.

Birden fazla ilacın kullanılmış olması ihtimali daima hatırdan tutulmalıdır. Hasta en mühim ilaçtan bahsetmeyi unutabilir ve birden fazla ilacın alınmış olması halinde teratojeniz insidensi artabilir. Hastalar sadece hekimin tavsiye ettiği (reçeteli) ilaçları rapor edebilir, bundan dolayı kendi kararıyla kullanmış olabileceği ilaçlar (self medication) üzerinde de durulmalıdır.

- Diğer Tıbbi Durumlar- Epilepsi veya diyabet gibi hususlar, ilaca bağlı olmayan fetal anomalilerin insidensini artırır. Bu hakikat, ilaçların muhtemel tetkikleri değerlendirilirken dikkatten uzak tutulmamalıdır.

TETKİKLER

- Gebelik süresinin tayini- Gebelik süresinin tam olarak tayini çok mühimdir. İyi bir hikaye bu konuda yardımcı olur ise de, tayinin ultrason skeni ile yapılması durumunda netice daha kati olmaktadır (hata payı hemen hemen sadece bir hafta). Bu sayede, ilacın kullanılmış olduğu gebelik dönemi tespit edilebilir. Ekseriyetle, ilaç alındığında hastanın daha gebe kalmamış olduğu veya teratojenizin ortaya çıkmasının muhtemel olduğu dönemi geçirmiş bulunduğu görülebilir.
- Prenetal Teşhis- İlaç kullanılması gebeliğin kritik bir döneminde meydana gelmiş ise, fetal anomalilerin ihtimalini değerlendirmek bakımından en müessir metod yüksek rezolüsyon ultrason skenidir. İdeal durumda, bu metod fetal beyin, omurilik, kalp, kollar ve bacaklar, eller ve yüzün fevkalade güzel "resmedilmesini" mümkün kılmaktadır.

Teratojenlerle alakalı olan fetal anomaliler geniş manada şöylece gruplandırılabilir: Merkezi sinir sistemi defektleri, kardiyovasküler

sistem defektleri, ekstremite defektleri, yüz yarıkları ve multisistem defektler. Strüktürel anomalilerin büyük bir kısmı 20.-22. haftalarda tespit edilebilir ise de, bu çeşitli değişik faktöre bağlıdır ve tespit nisbeti tam manasıyla bilinemez.

– Merkezi sinir sistemi- Anensefali ekseriyetle 12. haftada tespit edilebilir. Spina bifida ise en iyi şekilde 16.-18. haftalarda tespit edilir.

Detaylı bir skenden geçmiş (dolayısıyla bir lezyonun gözden kaçırılması ihtimali zayıf olan) hastalarda maternal serum alfa feto-protein konsantrasyonlarının ölçülmesinin ve amniosentez yapılmasının kıymeti münakaşalıdır. Mamafih, fetal görüntü zayıf ise, serum alfa fetoprotein konsantrasyonunun artmış olması halinde amniosentez indikedir.

– Kardiyovasküler sistem- Ciddi kalp defektlerinin büyük bir kısmı, 16.-18. haftalarda

tespit edilebilir. Kardiyak skende esas, kalbin her 4 boşluğunun(odackı)da görüntülenmesidir.

– Kol-bacak deformiteleri- Fötal ekstremite-lerin ölçülmesi nisbeten kolay ise de, büyümeye ait anormallikler gebeliğin ileri dönemlerine kadar aşikar olmayabilir. Mamafih, talidomit faciasındaki kadar büyük deformiteler 16. haftada tespit edilebilir. İdeal durumda, ellerdeki ve ayaklardaki deformiteler dahi görülebilir.

– Yüz yarıkları- Tek başına yüz yarıkları ekseriyetle gebeliğe son verilmesi için indikasyon değildir.

– Multipl anomaliler- Bu grup anomaliler ekseriyetle 16. haftada tespit edilebilirler. VACTERAL kompleksine dahil olan kol-bacak, böbrek ve kalp anomalileri 18.-20. haftada tespit edilebilirken; vertebra defektleri daha önceden görülebilir, ancak trakeo-ösefagal fistül ve anal atrezi doğuma kadar teşhis edilmeyebilir.

Kısaltarak çeviren: Hakkı Sarman

Kaynak: British Medical Journal, 293, 1585-8, 6

December 1986.

