

***HAMİLELİKTE
KULLANILAN
İLAÇLAR VE
TERATOJENLER***

Bazı ilaçlar ve diğer bazı kimyasal maddeler gebe kadınlar tarafından alındıklarında plasentadan f3tal dolaşıma geçerek f3tusta malformasyonlara neden olurlar.

Bu duruma **teratojenezis** adı verilir.

Teratojenezis oluřturan ilaç ve diđer etkenlere **teratojen** denilir.

Malformasyon

Vücutun geniş bir bölümünde, organın bir kısmında veya bütününde doğuştan anormal gelişim sonucu morfolojik bir hasar olmasıdır.

Bazı maddeler **ön teratojen** sayılırlar;

bunların kendileri değil, fakat vücutta oluşan metabolitlerinden biri veya birkaçı teratojenik etki yaparlar.

Teratojen metabolit genellikle anne vücudunda oluşur ve plasentayı geçer.

Ancak bazen teratojen metabolitin ilaç plasentayı aşp fetus dolaşımına geçtikten sonra fetus dokusundaki enzimler tarafından oluşturulması da mümkündür.

Teratojenik etki daha kapsamlı bir deyimle **fötotoksik etki** diye de adlandırılır.

Plasenta, ilaçların pasif difüzyonla geçmesine çok elverişli olan bir yapıdır; gerçekte bir engel sayılmaz.

Sanıldığından çok sayıdaki ilaç veya metaboliti plasentadan fötusa geçer fakat **teratojenik etki** göstermez

İlaç veya kimyasal bir maddenin teratojen etkisinde

- Gelişimin kritik dönemleri
- İlaç veya kimyasal maddenin dozu
- Embriyonun genetik yapısı

Teratojen etkileri üç farklı zaman dilimi içinde incelemek gerekir.

1. Preimplantasyon Period (iki haftalık süre) organogenezis öncesinde teratojen etki hep ya da hiçtir, teratojen etki varsa fetus kaybedilir.

2. Embriyonik Period (Organojenez, farklılaşma) (üçüncü ve sekizinci haftalar arası)

Teratojenlere en hassas olunan dönemdir, SSS'ne ait bozukluklar en erken başlayan bozukluklardır.

3. Fötal Period (13. hafta sonundan gebelik sonuna) Büyüme ve işlevsel gelişim etkilenir.

Talidomid

Talidomid, bir Alman ilaç firması tarafından antikonvülzan bir ilaç olarak geliştirildi. Klinik çalışmalar sırasında ilacın sedatif özellikleri anlaşılınca ilaç ilk olarak 1957 yılında Contergan adıyla Almanya'da daha sonrada 1958 de Distaval adıyla İngiltere'de doktorlar tarafından anne adaylarına özellikle sabah bulantılarınınına karşı yaygın olarak verilmiş bir ilaçtır.

Talidomidin kullanılmaya başlanmasından kısa bir süre sonra, ekstremitelerin yetersiz gelişmesi ile karakterize ve “*fokomeli*” (fok benzeri ekstremit) olarak adlandırılan malformasyonlu bebek doğumlarda büyük artış görülmüştür. Hamburg Üniversitesi Pediatri Kliniği’nde 1949-1959 yılları arasında tek fokomeli vakası gözlenmişken, bu sayı 1960 yılında 30, 1961 yılında 164 vakaya ulaşmıştır. Malformasyonlu doğum vakalarının gebeliğin üçüncü ve sekizinci haftaları arasında alınan talidomidle ilgili olduğu anlaşılmış ve ilaç piyasadan çekilmiştir.

90.000’den fazla düşük, 10.000’den fazla sakat ve ölüm vakası bildirilmiştir.

Yapılan incelemeler, Dünya genelinde talidomidin neden olduğu malformasyonlu doğum sayısının 10.000 civarında olduğunu göstermiştir. Talidomid faciası sonrasında ilaçların güvenilirliği ile ilgili çalışmalar için yeni bir dönem başlamıştır. Ruhsatlandırma konusunda yetkili birimler toksisite testleri ile ilgili standartları yükseltmişlerdir.

Talidomid olayı teratoloji biliminde bir milattır. Teratojenosite testlerinde bu ilaç model olarak kullanılarak kimyasalların teratojenik etkileri konusunda o güne kadar bilinenlerin geçerliliği sınanırken, yeni verilere de ulaşılmıştır.

Gebelikte kullanılan bazı ilaçların bebek üzerine yapısal veya işlevsel etkileri doğumdan yıllar sonra ortaya çıkabilir.

Dietilstilbestrol (DES) *Transplasental Karsinogenezis*

Anne adaylarına düşük tehdidi tedavisi için verilen DES (Dietilstilbestrol) adlı hormon türevi ilaçtır. DES kullanan anne adaylarınının doğan

Kız çocuklarında vajina ve serviks kanseri.

Erkek çocuklarda ise testislerin gelişmemesi.

Fötal Alkol Sendromu

Hamilelikte alkol kullanımının neden olduğu doğumsal kusurlardır. Fetal alkol sendromlu (FAS) çocuklarda fiziksel, zihinsel ve davranış sorunlarının yanı sıra mental retardasyon (zeka geriliği) görülebilir. Gelişmenin kısıtlanması, beyin defektleri, kalp defektleri, kraniyofasial anomaliler, doğan bebeklerin buruşuk ve ihtiyarlamış tipik görüntüsü.

FDA gebelik ilaç kategorileri

Hamile hastalara hekimlerin reçete yazma işlemini yönlendirmek amacıyla, FDA (Food and Drug Administration) tarafından hazırlanan ilaçların olası teratojen etki oluşma riskine sınıflama vardır. Bugün ülkemizde de ilaç prospektüslerine ilacın hangi kategoride olduğu bu sınıflamaya göre zorunlu olarak eklenmektedir.

Hamilelikte kullanılacak ilaçlar mümkün olduğunca A ve B kategorisindeki ilaçlardan seçilmelidir.

A kategorisindeki bazı ilaçlar

Folik asit, Levotiroksin, Liotironin, Liotriks, Pridoksin, Tiamin

Penisilinler: Gebeliğin her döneminde antibiotik gereksinim olduğunda kullanılabilir. FDA sınıflamasında kategori B'de yer alır.

Eritromisin: Gebeliğin her döneminde, özellikle alerji nedeniyle penisilin kullanamayan kişilerde önerilebilir. Kategori B'de yer alır.

Retinoidler (A vitamini türevleri):

A vitamini: A vitamini kullanılmasına bağlı bilinen bir teratojen etki yoktur. Ancak A vitamini türevi olan retinoidlerin önemli teratojen etkilerinden dolayı gebelikte A vitamini alımının teorik riski vardır. Bu nedenle gebelik sırasında yüksek dozda A vitamini alınması önerilmez.

İsotretinoin: Akne tedavisinde kullanılan isotretinoin (accutane), bilinen en teratojen ilaçlardan biridir. İlk trimesterde kullanımı durumunda MSS anomalileri, körlük, sağırılık, yüz anomalileri, kardiyak anomaliler ve fetal ölüme neden olabilir. İlaç bırakıldıktan sonra en az 1 ay süre ile gebelikten korunmak önerilmektedir.

Lokal anestezik ilaçlar: Gebelikte artan diş problemlerinin tedavisi amacıyla sıklıkla bölgesel uyuşturucu ilaçlar kullanmak gerekebilir. Bunlar arasında lidokain, prokain içerenlerin güvenli olduğu düşünülmektedir.

ACE inhibitörleri: *İlk trimesterde yapısal malformasyonlara yol açtığı kanıtlanmamıştır. Ancak gebeliğin ileri dönemlerinde kullanılması durumunda çeşitli komplikasyonlara yol açabilir. Bunlara örnek olarak renal tübüler disgenezi, buna bağlı oligohidramnios (amniotik sıvının az olması) gösterilebilir. Ayrıca akciğer hipoplazisi, ekstremitte kontraktürleri, hipokalvarya (membranöz kafatası kemiklerinin hipoplazisi) ve perinatal ölüme sebep olabilir. Bu nedenle gebelikte kullanılmaması gerekir.*

Hormonlar: Gebeliğin 7-12 haftaları arasında dışarıdan alınan androjenler dişi fetusların tamamıyla maskülinizasyonuna neden olur.

Tetrasiklinler: Özellikle gebeliğin son dönemlerinde kullanıldığında bebeğin dişlerinde kahverengi-bej şekilde kalıcı renk değışikliklerine yol açabilir. Ayrıca kemik uzamasını durdurarak iskelet sistemi anomalilerine yol açabildiği ileri sürölmüştür. Gebelikte kullanılmaması gerekir.

Streptomisin: ototoksik etkisi vardır. Gebelikte kullanıldığında sağırılığa yol açabilir.

Sulfonamidler: Sülfonamidlerin serum albuminine bağlanabilirlikleri bilirubinden daha fazladır. Dolayısıyla sülfonamid alımı sırasında bilirubinler serbest kalır. Bu dönemde doğum olmazsa bu durum sorun oluşturmaz. Çünkü plasenta serbest kalan bilirubinleri dışarı atar. Ancak sülfonamid alımı sırasında doğum gerçekleşirse serbest kalan bilirubinler atılamayacağı için bebekte sarılık olur. Bu nedenle 3. trimesterde (28. gebelik haftasından sonra) gebelerin sülfonamid kullanmaması gerekir.

Aspirin: Klasik 500 mg'ın üstündeki dozlarda kullanılması durumunda eskiden doğumsal kalp hastalıklarına yol açtığı ileri sürülürken son yapılan çalışmalarda böyle bir etkisinin olmadığı iddia edilmektedir.

Yapılan bir çalışmada gebeliğin ilk yarısında yüksek dozda uzun süre aspirin alımının bebeğin IQ puanını düşürdüğü bildirilmişse de bunu destekleyen başka çalışmalar yoktur.

Özellikle gebeliğin son dönemlerinde kullanıldığında gebede kanama, doğumun uzaması, özellikle prematüre bebekte kanama gibi teorik riskler görülebilir. Aspirinin gebeliğin son dönemlerinde yüksek dozda kullanılması durumunda fetusun "*ductus arteriozus*" damarının doğumdan önce kapanmasına ve bebekte dolaşım bozukluğuna yol açabilmektedir.

Parasetamol (asetaminofen): Ağrı kesici ve ateş düşürücü olarak çok sık kullanılan ilaçtır. Bu amaçla gebelikte de en sık kullanılan preparattır. Normal dozlarda kullanıldığında herhangi bir teratojen etkisi bilinmemektedir. Ancak intihar girişimi gibi çok yüksek dozlarda kullanıldığında gebede karaciğer hasarına ve fetusun ölmesine yol açabileceği ileri sürülmüştür.

Nonsteroid Antiinflamatuvarlar: Gebelikte en sık ibuprofen ve naproksen kullanılmaktadır. Bu ilaçların ilk 2 trimesterde teratojen etkilerinin olmadığı kabul edilmektedir. Ancak otuzlu haftaların başından itibaren kullanıldıklarında prostoglandin sentez inhibitör etkisi ile fetusta ductus arteriozus damarının doğumdan önce kapanmasına ve böylece fetal kan dolaşımında bozulma ile pulmoner hipertansiyon gelişmesine yol açabilir. Ayrıca fetal idrar miktarını azaltarak oligohidramniosa (amniotik sıvının azalması) neden olabilir.

SONUÇ

İlaç kullanımında ortaya çıkabilen faydalı ve zararlı etkiler oranını organizma yararına oluşacak faydalı üstünlüğüne karşılık ilacın bir kısım hafif yan etkilerini gözardı etmek,

Ancak, gebelikte annenin kullanacağı ilaç için tek bir organizma değil, maternal ve fetal iki organizma söz konusudur. Anne, gebeliğinin henüz farkında olmadığı bir zamanda veya gebeliği süresince çeşitli nedenlerle ilaç kullanmak gereksinimi duyabilir. *Bu durumda anne sağlığı için alınması gerekli veya zorunlu görülen bir ilaç*

embriyo ve fötüs için zararlı olabileceği gibi zararlıdır korkusu ile kullanılmayan ilacın eksikliği de anne için sorun yaratabilir!!!!!!!!!!!!!!

Bu durumda en uygun davranış, spesifik ve zorunlu bir endikasyon olmadıkça yalnız bilinen gebelik dönemlerinde değil doğum yapabilecek yaşta ve gebe kalabilecek durumda olan her kadında, zararlı etkileri belirlenmiş olan ilaçların uygulanmasından kaçınmak ve periodik yayınlardaki ilaç teratojenik etkilerini iyi takip etmektir.

Herhangi bir ilaç ile teratojenik etki arasındaki ilişkiyi belirlenmesi durumunda bu olgunun «ilaç-izleme» kuruluşları merkezine bir rapor şeklinde bildirilmesi insan sağlığı ve ülkemizdeki «ilaç güvenliği» için çok önemlidir.