



*Dr. Alper B. İskit**

Gebe Hastada İlaç Seçimi

Tıp doktorları ve tüm sağlık personelinin gebelik sırasında zararlı olabilecek ilaçları bilmeleri gerekmektedir. Gebelikte ilaç kullanım risklerini ve ilaçların etkilerini değerlendirmek için, öncelikle gebeliğin birbirinden farklı dönemleri olduğunu göz önünde bulundurmak gerekir. Organogenesis (organ oluşumu) sırasında oluşan anatomik bozukluklar birinci trimesterden sonra azalırken daha sonra kullanılan ilaçlar genelde fetal gelişim ve büyümeyi etkiler. "FDA Gebelik İlaç Sınıflandırması" gibi çeşitli klasifikasyonlar gebe hastalarda uygun ilaç seçiminde yardımcı olabilir. Bu derlemenin temel amacı gebelikte ilaç kullanımı hakkındaki bilgileri bir araya getirmek ve gebelik farmakolojisinde genel yaklaşımları tartışmaktır.

1. Temel kavramlar: Bazı ilaçlar ve çeşitli kimyasal maddeler gebelik süresince fetus üzerinde zararlı etki gösterebilirler, fetusta kalıcı morfolojik ve fonksiyonel değişikliklere neden olabilirler. Bu etkilere teratojen etki, böyle maddelere de teratojen madde denir (1). Teratojen etkileri üç farklı zaman dilimi içinde incelemek olanaklıdır: i. Preimplantasyon Periyodu (iti haftalık süre), organogenesis öncesinde teratojen etki hep ya da hiçtir, teratojen etki varsa fetus kaybedilir. ii. Embriyonik Periyod (ikinci ve sekizinci haftalar arası), teratojenlere en hassas olunan dönemdir, SSS'ne ait bozukluklar en erken başlayan bozukluklardır (3-6 hafta arası). iii. Fetal Periyod (Sekizinci hafta sonundan gebelik sonuna), fetusun büyüme ve işlevsel gelişimi etkilenir.

En büyük risk gebeliğin ilk trimesterinde (özellikle 3-11 hafta arası) söz konusudur (1).

2. Teratojen etkiler: Teratojen etki kapsamında araştırılmış ve iyi tanımlanmış etkiler genellikle anatomik oluşum bozukluklarıdır (2). Aşağıda sık rastlanılan bazı anatomik oluşum bozukluklarına örnek verilmiştir:

a) Talidomid (ilaçlara bağlı malformasyonların %20'si): Dış kulağın oluşmaması, kafa sinirlerinde bozukluklar, karın organlarında bozukluklar, fokomeli, anorektal stenoz ve atrezi, kalp damar sistemi defektleri, karın organlarında bozukluklar.

b) Retinoidler (Yüksek doz A vitamini türevleri-analogları; ilaçlara bağlı malformasyonların %20'si): Beyin, kalp ve kraniofasial anomaliler.

c) Varfarin ve diğer oral antikoagülanlar (ilaçlara bağlı malformasyonların %7'si):

Hipoplastik burun, kondrodizplazi, santral sinir sistemi malformasyonları, kanama riski.

d) Antiepileptik ilaçlar (ilaçlara bağlı malformasyonların %6'sı): Konjenital kalp defektleri, kraniofasial bozukluklar, oral-fasial yarıklar, nöral tüp defektleri, mikrosefali, mental gerilik, digital hiperplaziler, spina bifida (Antiepileptiklere bağlı malformasyonların %60'ı Trimetadion, %10'u Fenitoin'e aittir).

e) Androjenler ve androjenik progestatifler, oral kontraseptifler, östrojenler (ilaçlara bağlı malformasyonların %0.3-18'i): Dişi fetusun maskülenizasyonu, kalp ve ekstremiteler malformasyonları, erkek fütusta hipospadias vb.

f) Fetal Alkol Sendromu: Gelişiminin kısıtlanması, beyin defektleri, kalp defektleri, kraniofasial anomaliler, doğan bebeklerin buruşuk ve ihtiyarlamış tipik görüntüsü.

g) Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri: Oligohidroamniyoz, renal anomaliler, neonatal renal yetmezlik, pulmoner hipoplazi, hipocalvaria, gelişiminin kısıtlanması ve fetal eksitus.

Kimyasalların ve ilaçların anatomik oluşum bozukluklarına etkisi bilinmekteyken, fonksiyonel ve davranışsal değişikliklere neden olup olmadığı henüz çok açık değildir (2).

3. Hamilelikte ilaç seçimi: Hamilelikte ilaç kullanımı konusundaki bilgilerimiz, hamilelerde ilaçların etkilerine yönelik prospektif klinik çalışma yapmak etik olmayacağı için sınırlıdır ve elde edilen verilerin çoğu literatürdeki bildirilmiş sınırlı sayıda olgu sunularından, olgu bildirimlerinden elde edilmektedir. Gebeliğin ilk aylarında hiçbir ilacın tümüyle güvenli olmadığı unutulmamalıdır. Gebelik boyunca, anneye yararı fetusa vereceği zarardan fazla olması beklenen ilaçlar tavsiye edilmeli, ilk trimesterde olanaklıysa hiç ilaç kullanılmamalıdır. Yeni ya da denenmemiş ilaçlarsa gebelikte yaygın olarak kullanılmış ve genellikle güvenli olduğu kabul edilen ilaçlar reçetelenmelidir, etki gösteren en düşük doz olabilecek en kısa süreli tedavi planlanarak kullanılmalıdır. Özellikle ilaçla kronik tedavi sırasında ilacın anne karnındaki konsantrasyonu arttıkça fütusa ulaşma ve zararlı olma riski artar. Tek bir ilaç dozu çoğu zaman bu konsantrasyona ulaşamayacağı için bazı istisna durumlar (çeşitli antineoplastik ilaçlarla gözlenen geri dönüşümsüz enzim inhibisyonu vb.) dışında sorun yaratmaz (4). Fetusa zarar verme olasılığı bulunan ilaç grupları hakkında kısmen yeterli bilgimiz olmasına karşın

elimizin altında böyle ilaçları topluca bulunduran türden bilgi kaynaklarının varlığı yararlı olabilir (Örnek: www.perinatology.com ; Türkiye İlaç Kılavuzu-TİK).

4. 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 göre beş ayrı kategori içeren bir sınıflama vardır (3,5) Bu sınıflama dışında kullanılan yaygın bir sınıflama yoktur. Bugün ülkemizde de ilaç prospektüslerine ilacın hangi kategoride olduğu bu sınıflamaya göre zorunlu olarak eklenmektedir.

A kategorisi: Gebelerde en güvenilir ilaçlardır. Kontrollü araştırmalarda bu ilaçların fetusa zararlı olduğu gösterilememiştir.

B kategorisi: Deney hayvanlarında teratojenik etki gösterilmemişse de gebe kadınlarda yapılmış kontrollü çalışmalar eksiktir. Yahut deney hayvanlarında teratojen etki gösterilmiş ancak gebe kadınlarda yapılan kontrollü çalışmalarla bu etki doğrulanmamıştır. Gerekirse bu kategorideki ilaçlar rahatlıkla kullanılabilir.

C kategorisi: Deney hayvanlarında teratojen etki gösterilmiştir, ancak gebe kadınlarda yapılmış klinik deneyim yetersizdir ya da gebe kadınlarda ve deney hayvanlarında ilaç incelenmemiştir. Bu kategorideki ilaçlar potansiyel riski karşılayacak terapötik yarar öngörülüyorsa kullanılabilir

(ilaçların büyük bir kısmı bu kategoridedir).

D kategorisi: Bu kategorideki ilacın insanda fetus üzerinde zararlı etkisi kanıtlanmıştır. Ancak gebede terapötik yararı fetusta beklenen zararından fazla ise ve yaşamı tehdit eden bir durumun tedavisinde alternatifsiz olarak kullanılması zorunluysa yaratabileceği olası riskler anne adayına detaylarıyla anlatılarak kullanılabilir (yarar-zarar oranı dikkate alınmalıdır).

X kategorisi: Deney hayvanları ve gebelerde incelemeler, ilacın fetusa kesin zararını göstermiştir (teratojenik). Gebelerde terapötik yararı fetusta olan zararına göre ihmal edilebilir. Bu kategorideki ilaçlar gebelerde ve gebe kalma olasılığı bulunanlarda hiçbir biçimde kullanılmaz.

FDA tarafından böyle bir gruplama yapılmasına karşın, hamilelikte ilaç reçeteleme hala özel riskler taşımaktadır. Birçok ilaç prospektüsünde "gebelik döneminde kullanımı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır" ifadesinin olması, ilaçların büyük bir kısmının insanda kullanılan ancak deney hayvanlarda zararlı etkileri olan C kategorisinde olması başlıca sorunlardır. Bu durumlar genelde hekimi, her hekime göre göreceli olarak değişebilecek, yarar/zarar oranına göre hareket etme zorunluluğunda bırakır ve belirsizlikler doğurabilir. Ülkemizde T.C. Sağlık Bakanlığı da ilaç prospektüslerine ilacın içinde bulunduğu gebelik kategorisinin, uyarılar bölümüne eklenmesini şart koşturmaktadır. Gebeler üzerinde klinik araştırma yapılmasının zor olması (ve etik olmaması) her yeni bulunan ilacın da bu sınıflamaya dahil edilmesini zorlaştırmaktadır (6,7,8).

5. Gebelikte kullanılacak güvenli ilaçlar Hamilelikte kullanılacak ilaçlar mümkün olduğunca A ve B kategorisindeki ilaçlardan seçilmelidir (9,10,11).

A kategorisindeki bazı ilaçlar:

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

B kategorisindeki bazı ilaçlar:

1. Gastrointestinal sistem ilaçları:

Famotidin, Lansoprazol, Loperamid.

Tablo 1. X kategorisindeki ilaçlar

1. Sedatif-hipnotikler ve alkol: Etanol, flunazepam, temazepam, triazolam
2. Oral antikoagülanlar: Varfarin
3. Bazı hormonlar ve antagonistleri: östrojenler, projestinler, mifepriston, danazol, oral kontraseptifler, testosteron
4. Bazı aşılarda: Kızamık, kızamıkçık, kabakulak
5. Gastrointestinal sistem ilaçları: Mizoprostol
6. Hipolipidemik ilaçlar: Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin
7. Antineoplastik ilaçlar: Aminopterin, Leuprolid
8. Antimalaryal ilaçlar: Kinin
9. Antiviral ilaçlar: Ribavirin
10. Vitaminler: Vitamin K, Vitamin A (yüksek dozda)
11. Talidomid

Tablo 2. D kategorisindeki ilaçlar

1. S.S.S. ilaçları <i>İmipramin, Amitriptilin, Klomipramin, Nortriptilin, Opipramol, İprindol, Dothiepin, Diazepam</i>
2. Kardiyovasküler ilaçlar <i>ACE inhibitörleri</i> <i>Rezerpin</i> <i>Diüretikler (Tiazidler, İndapamid, Spironolakton, Bumetanid, Triamteren, Bumetanid, Etakrinik asit)</i> <i>Levarterenol, meteraminol</i>
3. Hormonlar <i>Kortizon, Medroksiprogesteron, Linestrenol, Etisteron</i>
4. Antidiabetikler <i>Klorpropamid, Tolbutamid, Gliburid, Tolazamid</i>
5. Antitiroidler <i>Metimazol, Propiltiourasil, Karbimazol</i>

6. Antibiyotikler

Tetrasiklinler (Minosiklin ve Doksisisiklin)

Aminoglikozidler

Sulfonamidler

7. Antiepileptikler

Fenobarbital, Fenitoin, Valproik asit, Primidon,

Trimetadion

8. Narkotik Analjezikler

9. Antineoplastikler

10. Diğerleri:

İyot (Povidon İyot, Potasyum İyodür)

Radyoopak maddeler

Bazı aşılarda

Yüksek doz Vitamin D

Asetil salisilik asit (Aspirin)

2. Antibiyotikler: Amoksisilin, Amoksisilin + klavulanik asit, Ampisilin, Azitromisin, Aztreonam, Bakampisilin, Benzatin penisilin, Eritromisin (estolate formu hariç), Klindamisin, Karbenisilin, Linkomisin, Penisilin G-V, Sefakor, Sefaleksim, Sefaperazon, Sulbaktam+Ampisilin

3. Antihistaminikler: Difenhidramin

4. Çeşitli ilaçlar: Asetilsistein, Sildenafil, Gümüş sülfodiazin, Parasetamol, Prednizolon, Prednizon, İndapamid, İnsulin

6. Gebelikte kullanılmaması gereken ilaçlar
Hamilelikte kullanılacak ilaçlar mümkün olduğunca A ve B kategorisindeki ilaçlardan seçilmelidir.

Hamilelikte X kategorisindeki ilaçlar asla kullanılmamalıdır. D kategorisindeki ilaçlar ise ancak gebede yaşamı tehdit eden bir durumda tedavisinde alternatif olarak anne adayı bilgilendirilerek kullanılabilir (9,10,11). (Tablo 1, Tablo 2)

7. Sık kullanılan bazı ilaçların gebelikte kullanımı: Bu bölümde hekimlerce çok kullanılan bazı ilaçların gebelikteki kullanımları tartışılmıştır (12).

1. Lokal anestezi: Doğuma yakın yüksek dozda kullanılan lokal anestezi madde fetal bradikardi sebebidir. Lidokain, prilokain, ve etidokain rahatlıkla gebe hastada kullanılabilir (Kategori B). Bupivikain'in teratojenitesi deney hayvanlarında gösterilmiştir; mepivikain ve prokain hakkında çalışma yoktur (Kategori C). Prilokain'in methemoglobinemi yan etkisi, etidokainin yüksek lipit çözünürlüğü nedeniyle uzamış etki süresi sebebiyle gebe hastalarda lidokain tercih nedenidir. Lokal anestezi maddeyle beraber adrenalin kullanımı fetusta vazokonstriksiyona bağlı anoksi sebebi olması nedeniyle önerilmez (Kategori C). Kullanılacak ise çok ufak dozlar tercih edilmelidir.

2. Non-steroid antiinflatuar ilaçlar: Analjezik amaçlı gebede ilaç kullanımı sırasında öncelikle Aspirin'in kullanılmaması gerektiği hatırlanmalıdır (Kategori C/D). Aspirin teratojen etki göstermemekle beraber fetal prostaglandin sentezini inhibe ettiği için peripartum kanamalar, duktus arteriosus'un erken kapanmasına ve merkezi sinir sistemi kanamalarına neden olabilir. Dolayısıyla 3. trimesterde kullanımında dikkatli olunmalıdır.

İbuprofen, naproksen, parasetamol, diklofenak, fenoprofen, flurbiprofen, indometasin, meklofenamat, piroksikam ve sulindak gibi nonsteroidal antiinflatuar ilaçlar gebeliğin 1. ve 2. trimesterinde B, son trimesterde ise D kategorisinde yer alırlar (son trimesterde Aspirin benzeri etki).

İbuprofen ve naproksen deneysel çalışmaların çok olması, parasetamol ise terapötik dozlarda

teratojen etkinin görülmemesi nedeniyle gebelikte tercih edilmelidir. Son trimesterde kullanım azaltılmalıdır.

3. Opioid analjezikler: Kodein dışında birçok opioid analjezik düşük dozlarda, kısa süreli gereğinde kullanılabilir (Kategori B/C). Yüksek dozlarda ve özellikle son trimesterde solunum depresyonu, sedasyon ve konstipasyona neden olurlar.

4. İnfeksiyon tedavisi: Penisilin, 1. ve 2. kuşak sefalosporinler, klindamisin (anaerob ve Gram (+) tedavi), nistatin (antifungal tedavi), eritromisin (estolate formu dışında) gebelikte kullanım için en güvenli ilaçlardır (Kategori B).

Tetrasiklin-doksisiklin (Dişlerde ve kemiklerde renk bozukluğu ve defektler, büyüme bozuklukları; Kategori D), metranidazol (karsinojenik) kullanılmamalıdır. Ketokenazol'un deney hayvanlarında teratojenik etkisi gözlenmiştir (sindaktili, polidaktili; Kategori C).

5. Anksiyete tedavisi (Sedatif-hipnotikler): Diazepam ve klordiazepoksit kronik kullanımda neonatal bağımlılık ve damak/dudak yarığına neden olur (Kategori D). Konvülzyon nöbetleri dışında kullanım önerilmez (12).

Teşekkür: Doç. Dr. Alper B. İskit, Türkiye Bilimler Akademisi Genç Bilim İnsanlarını Ödüllendirme Programı (TUBA-GEBİP) tarafından desteklenmektedir. (EA-TUBA-GEBİP/2001-2-11)

İletişim: Dr. Alper B. İskit

E-posta:alperi@hacettepe.edu.tr

Kaynaklar

1. İskit AB. "Gebelikte ilaç kullanımı". H.Ü.T.F. İç Hastalıkları IX. Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu Kitapçığı, Ankara: 24 - 27 Mart 2004.
2. Walker & Edwards. "Drugs in pregnancy and lactation". In: Clinical Pharmacy and Therapeutics - Chapter 45. 3 rd. ed. Churchill Livingstone. 2003.
3. "Türkiye İlaç Kılavuzu, 2001 Formülleri", Editör: Prof. Dr. S.O Kayaalp.
4. Kayaalp SO. "Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji". 10. Baskı. Ankara. 2002.
5. "Türk Farmakoloji Derneği, Klinik Farmakoloji Çalışma Grubu, III. Rasyonel Farmakoterapi Sempozyumu: Gebelikte İlaç Kullanımı Kitapçığı", Ankara, 2002.
6. "Drug Information Handbook" American Pharmaceutical Association. Lexi-Comp, Inc. 2002-2003.
7. Erenmemişoğlu A. "Gebelikte Kullanımda Yüksek Risk Olan İlaçlara Toplu Bakış". Türk Farmakoloji Derneği Bülteni, Sayı: 57: 1999.
8. Kayaalp SO. "Klinik Farmakolojinin Esasları ve Temel Düzenlemeler". 3. Baskı. Ankara. 2005.
9. Melmon & Morrelli. "Drug Therapy in pregnant and breast-feeding women". In: Clinical Pharmacology - Chapter 19. 4 th. ed. McGraw Hill. 2000.
10. Speight & Holford. "Guide to drug dosage in breast feeding". In: Avery's Drug Treatment - Chapter 21. 4 th.ed. Adis International. 1997.
11. Katzung. "Special aspects of perinatal and pediatric pharmacology". In: Basic & Clinical Pharmacology - Chapter 60. 8 th. ed. McGraw Hill. 2001.
12. Requa-Clark B. "Pregnancy and breast feeding- Chapter 24". In: Applied Pharmacology for the Dental Hygienist. 4 th. ed., Mosby 2000.