

TEMEL TIP BİLİMLERİ

Farmakoloji

Gebelikte Kullanılan İlaçların Fötal ve Neonatal Zararları

*Dündar BERKAN**

İlaç kullanımında ortaya çıkabilen faydalı ve zararlı etkiler oranını organizma yararına oluşacak faydalı üstünlüğüne karşılık ilacın bir kısım haff yan etkilerini hoş görmek farmakolojik bir kuraldır. Ancak, gebelikte annenin kullanacağı ilaç için tek bir organizma değil, maternal ve fötal iki organizma söz konusudur. Anne, febeliğinin 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 embriyon ve fötüs için zararlı olabileceği gibi zararlıdır korkusu ile kullanılmayan ilacın eksikliği de anne için sorun yaratabilir. Gebelikte hormonal salgıların, dokulardaki su birikiminin, kan volümünün ve vücut ağırlığının gittikçe artması ve çeşitli sistemik fonksiyonlardaki değişiklikler gibi fizyolojik oluşumlar, annenin kullanacağı ilaçların kinetik ve dinamiklerinde önemli farklılıklara neden olmaktadır. Ayrıca, embriyon ve fötüs dokularındaki özel membranların geçirgenliği, total su miktarı, dokuların ilaç tutma seçiciliği, fötal metabolizma aktivitesi, fötüsün ilaca maruz kalma süresi gibi çeşitli faktörler, embriyon ve fötüs'a ulaşan ilaçların kinetik ve dinamiklerini etkilemektedir. Anne ile fötüs arasındaki madde alışverişini sağlayan plasental membranların geçirgenliği, plasental kan akımı, ilacın plasentadan geçiş hızı ve plasental metabolizma ile plasentadan geçen ilaç miktarı ise ilaçların gebelikteki dinamik ve kinetiklerini etkileyen diğer önemli plasental faktörlerdir. Gebelikte kullanılan çeşitli ilaçlar, anneye önemli bir zarar vermeden, toksisite derecelerine ve seçici etkilerine göre embriyonel

ve fötal dokularda direkt veya indirekt şekilde zararlı etkiler yapabilir. Embriyonel organogenez'i, fötal metabolizmayı, fötal hormonal dengeyi veya fötal doku fonksiyonlarını bozarak intrauterin mortaliteye, spontan düşüklere, erken doğuma, konjenital anomalilere, yeni doğanlarda morfolojik malformasyonlara veya eksiklik ve deviasyonlar şeklinde ortaya çıkan işlevsel bozukluklara neden olabilirler. Ayrıca, postnatal dönemdeki büyüme ve mental gelişimde gecikme veya geç görülen bozukluklar ortaya çıkabilir (1,2,3,4,6,7,8,11).

Geniş anlamda "teratojenik etkiler" kavramı ile bilinen bütün bu zararlı etki şekillerinin oluşmasında gebelik dönemlerinin' ve embriyonel gelişme evrelerinin büyük önemi vardır.

GEBELİK DÖNEMLERİ VE EMBRİYONEL GELİŞME EVRELERİNDE İLAÇLARIN ZARARLI ETKİLERİ

İlaç veya kimyasal maddelerle embriyon ve fötüs'ta zararlı etkilerin meydana gelmesi, olgun ovum ve spermlerin bozulabilmesi gibi nedenlerle gebelik öncesi durumlarla da bağlantılı olabilir. Özellikle erkekte puberte sonrası olgun spermlerin (gametogenez'in) talidomid, morfin, esrar, LSD, heroin, kokain ve alkol gibi bir kısım ilaçlar ve maddelerle bozulabileceği ve çık sınırlı olsa bile yeni doğanda işlevsel ve mental bozukluklara neden olan önemli genetik etkilerin sperm yolu ile babadan embriyona taşınabileceği hipotezi ilginçtir. Ancak bu durumun tam olarak saptanıp kanıtlanması çok zordur. Teratojenik-zararlı etkilerin in-

* Ege Univ. Tıp Fak. Farmakoloji ABD Bornova-İZMİR

celenmesinde, literatürün alışlagelmiş şekline uymak ve 1960'lı yılların talidomid faciasına değinerek konuya başlamak uygundur. Çünkü bu olay, gebelikte kullanılan ilaçlarla fötal ve neonatal risk arasındaki ilişki için önemli bir uyarı olmuş ve talidomid olayı bugün de bu yönde devam etmekte olan geniş klinik ve deneysel araştırmaların başlamasına büyük katkıda bulunmuştur. Gebelik dönemlerinde embriyon ve fötüsteki gelişmenin hızlı oluşu ve fötüsün anneye olan mutlak bağımlılığı, teratojenik riski etkilediği gibi annenin patolojik durumu ve birlikte kullanılan ilaçlar ile genetik faktörler de zararlı etkilerden sorumlu olabilir. Bu nedenlerle, genel olarak, teratojenik etki yapan ve yapmayan ilaç listeleri önermenin pratik ve geçerli bir anlamı olamaz. Teratojen ilaca maruz kalma durumunda, embriyonal gelişme evreleri ile klinik gebelik dönemlerinin etkilenebilme şekli ve derecesi bellidir, (1,3,6,7,8).

I. Birinci Trimesten Gebelikte, embriyogenezis ve organogenezis'in başlayıp geliştiği ilk 12 haftalık «Embriyonel» dönemdir. Zararlı ilaç etkilerinin oluşabilmesinde çok riskli ve en kritik olan bu dönemde teratojenlere maruz kalma şekli, aşağıdaki evreleri kapsayan «Erken-embriyonel» ve «Embriyonel» dönemler içinde incelenebilir.

ERKEN EMBRİYONEL DÖNEM

Gebeliğin ilk 3 haftalık zaman dilimi olup iki evrede oluşur:

A. Preimplantasyon Evresi: Ovumun döllenmesinden (fertilizasyon) uterusu yuvalanmasına (implantasyon) kadar geçen ilk «bir haftalık zaman dilimi» (blastogenezis) olup annenin bu evrede kullanacağı bir kısım teratojenlerin toksik etkisi blastosit'in ölümüne neden olabilir. Çünkü, güçlü teratojenler metarnal dolaşımdan Fallop tüpleri ve uterus dokusu içindeki lümen salgılarına geçerek blastosit içine girerler ve blastosite direkt toksik etki yapabilirler veya lümen salgı yapısını değiştirerek blastositi indirekt bir şekilde zarara uğratabilirler (2,5).

B. Gebeliğin 7-20. Günlerini Oluşturan Evre: İmplantasyonun tamamlandığı 7-8. günden tersier villusların ortaya çıktığı 18-20. güne kadar geçen zaman dilimidir. Organogenezisin henüz başladığı bu evrede embriyonun teratojenik etkilere karşı sensitivitesi azdır. Mutajenik etki gösterdikleri ileri

sürülen bir kısım çok güçlü teratojenler bu evrede RNA sentezi ve DNA replikasyonunu bozarak DNA yapısının gelişim düzeninde ve moleküler düzeyde yapacakları değişikliklerle embriyonel zararlara, spontan düşüklere ve intrauterin mortaliteye neden olabilirler. Aminopterin, LSD, hendektin, isotretinoin, talidomid, hidroksilamin, aktinomisın, metotreksat, warfarin ve fenitoin bu evre için zararlı teratojenler olabilir (2,3,5,6,7).

EMBRİYONEL DÖNEM

Gebeliğin 3. ve 12. haftaları arasında organogenezis'in geliştiği ve embriyonun teratojenik etkilere çok hassas olduğu bir dönemdir. Belirli ve güçlü teratojenler dışında pek çok ilaçların bu dönemde özellikle major morfolojik malformasyonlara, konjenital anomallere ve işlevsel bozukluklara neden olan teratojenik etkiler yapabileceği bilinmektedir. Androjenler, estrogenler, progesteronlar, lityum karbonat, meprobam, rifampisin, kortizon, kolşisin, fenobarbital, tetrasiklin, metronidazol, disulfiram, trimetoprim, salisilatlar, indometazin, sulfasalazin, sulfapiridin, fenilbutazon, arsenik, kinin, fenitoin, bishidroksikumarin, klorpropamid, ganglion blokerleri, heksametoniyum, organik civa, podofilum, bisulfan, amantadin, warfarin, klorotiazid, amfetaminler, antidepresanlar, meklizin, siklizin, doksilamin, hendektin, tolbutamid, parametadion, trimetadion, anoreksijenikler, simpatomimetikler, yüksek doz aspirin ve kafein, kronik sigara ve alkol kullanımı, yüksek doz D ve A vitaminleri ile sentetik vitamin-A izomeri olan isotretinoin, fötal ve neonatal toksisite gösterebilirler. Teratojenler bu dönemde daha çok morfolojik malformasyonlar ve daha az oranda da işlevsel bozukluklara neden olabilirler.

Lityum toksisitesi, yeni doğanlarda laterji, siyanoz, emme reflekslerinde zayıflama ve ender olarak hepatomegali şeklinde görülür. Metiltestosteron, progesteron, noretindron ve dietilstilbestrol (DES), dişi fötüste maskülinizasyona neden olurlar. Kronik ve yüksek dozlarda kullanılan aspirin, erken doğum, düşük vücut ağırlığı, hemorajiler ve konjenital defektler yapabilir. Tioridazin, klorpromazin ve klorokin retinal hasar, kinin sağırılık ve görme bozukluğu, kloramfenikol ise yeni doğanda "gri sendrom" a neden olabilir.

Fenitoin ve primidon gibi antikonvülzanlar, nükleik asid ve folik asid'in fötal metabolizmasını

bozarak çeşitli konjenital anomaliler (fötal hidantoin sendromu) yapabilirler (2,4,5,6,7,8,11).

II. İkinci Trimester: Gebeliğin 13. haftası ile yaklaşık 25-26. haftaları arasındaki zaman dilimidir. 2. ve 3. trimesterler «Fötal dönem» olarak bilinmektedir (Fetogenesis). İkinci trimester döneminde S.S.S., gözler, kulaklar, dişler ve dış genital organlar dışında organogenezis büyük oranda tamamlanmış olup fötüsün major teratojenik etkiye karşı hassasiyeti daha azdır. Teratojenler, 2. trimester döneminde daha az oranda major morfolojik defektlere fakat daha çok oranda fötal ve neonatal işlevsel bozukluklara ve özellikle SSS, dişler, dış genital organlar, görme ve işitme fonksiyonları ile ilgili bozukluklara neden olabilirler (1,3,4,6,7,8).

Antitiroid ilaçlar (propiltiourasil), iyodüer, bromürler, naproksen, streptomisin, kanamisin ve seks hormonları gibi çeşitli ilaçların etkisi ile neonatal kan diskrazileri, cilt erüpsiyonları, 8. sinir toksisitesine bağlı işitme bozukluğu, guatr ve ileus ortaya çıkabilir. Bir kısım aromatik bileşikler konjenital katarakt yapabilir. Vinblastin ve vinkristin gibi antikanser ilaçlar, yeni doğanm zayıf ve düşük ağırlıkta olmasına neden olurlar. Gebelikte kullanılan tiazid diüretikleri neonatal trombositopeni yapabilirler. Birçok araştırmacı, plasental perfüzyonu azalttığı için ve toksemiye yardımcı olamıyacağından, diüretiklerin gebelikte, kardiovasküler bozukluk dışında kullanılmamasını önerirler (4).

İlaç allerjisi annede belirli bir etki göstermeden fötüsü sensitize edebilir ve allerjik bir anneye verilen ilaç veya annenin karşılaacağı etken bir ajan sonucu oluşan anafilaktik reaksiyonlar, fötusta zararlı etkiler yapabilir. Annenin, alkol, eroin, kokain, opiat ve esrar alışkanlığı ile gebelik döneminde uzunca süre kullandığı metadon, meperidin, izoniazid, metimazol, potasyum, iyodür, antitiroidaller, radyoaktif iyod ve yüksek doz vitamin-D, çeşitli işlevsel bozukluklar yanında fötüsün SSS gelişimini de önleyerek postnatal dönemde davranış bozukluğuna ve mental gelişimde gecikmeye neden olabilirler. Annenin kronik morfin, eroin, metadon kullanması, neonatal dependans ve yoksunluk sendromuna, devamlı alkol kullanması ise SSS-gelişmesi ile yüz gelişimini etkileyerek "fötal alkol sendromu"na neden olabilir (4,5,6,7,8,11).

III. Üçüncü Trimester: 25-26. haftalarla doğum zamanı olan 38. hafta arasındaki gebeliğin bu son döneminde fötüs, ilaç zararlı etkilerine daha az hassastır. Birinci ve ikinci trimester dönemleri için bürdirilmiş olan bir kısım ilaçların teratojenik etkileri bu dönemde özellikle SSS, dış genital organlar, işitme fonksiyonu ve gözlerde işlevsel bozukluklar ve hafif morfolojik anomaliler şeklinde ortaya çıkarabilir. Kafein kolaylıkla plasentadan geçerek fötal dolaşıma girebilir. Fötüsta kafeini metabolize edecek enzimler yoktur ve bu enzimler ancak doğumdan sonraki bir hafta içinde bebekte oluşmaktadır (12). Bu nedenle özellikle 2. ve 3. trimesterlerde annenin kafein içeren kahve ve kola içkilerini fazla miktarda içmesi sonucu fetusta aritmi, supraventrikulär ekstrasistol ve taşikardi görülebilir (9).

Tiroid bezi fonksiyonu ve hormon üretimi 2. trimesterde başladığı için özellikle iyodürlerle birlikte annenin kullanacağı antitiroid ilaçların fötal guatrojenik etkisi 2. ve 3. trimesterlerde oluşabilir. Ayrıca annenin, rubella, diabetes mellitus, miastenya gravis ve epilepsi gibi hastalıkları, konjenital malformasyon insidanslarını artırır (4).

Gebelikte kullanılan bir kısım ilaçların zararlı etkileri yeni doğanda geç veya çok geç ortaya çıkabilir. Gebeliğin 5-6. aylarında fötal diş ve kemik yapılarında kalsiyum-ortofosfat ile kompleks yaparak yerleşen tetrasiklinlerin neden olduğu renk bozukluğu ve displazi ile kemik gelişimi üzerindeki inhibisyon etkileri, yeni doğanda olduğu gibi çocukluk yaşlarında da görülebilir. Aminoglikozid antibiyotiklerin embriyonel dönemde neden olduğu 8. sinir zararları çocuklarda işitme bozukluğu şeklinde belirlenir. Annenin kullandığı dietilstilbestrolun embriyonel toksik etkisi, bu anneden doğacak kız ve erkek çocuklarında üreme sistemi bozukluğu ve kızlarda 15-20 yaşlarında servikal veya vajinal defektler ve kanser şeklinde ortaya çıkabilir (4,5,6,7,8,11).

Doğumdan Hemen Önce ve Doğum Sırasında Kullanılan İlaçlar: Doğumdan önce anneye yüksek dozda uygulanan morfin, meperidin, metadon, alfaprodin, pentazosin, fentanil, levorfan gibi narkotik analjezikler, nikrosid, tiopental, eter, metoksifluran, halotan gibi genel anestezipler ve yüksek doz paraldehid ile kloralhidrat, plasentadan kolaylıkla geçerek fötal ve neonatal solunum merkezi depresyonu ile, hipotoni ve aritmeye neden

olabilirler (7,6,10). Genel anestezi ve narkotik analjezikler utero-plasental kan akımını azaltırlar, uterus kasında depresyon yaparlar ve servikal dilatasyonu yavaşlatarak doğumu geciktirirler. Bu etkilerde, anestezi süresi ve yoğunluğu ile uygulanan ilaç dozu önem taşır (10). İndometazin, ibuprofen ve sulindak gibi nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar tokolitik etkileri ile doğumu geciktirebilir. Ayrıca yeni doğanda pulmonal hipertansiyon ve hafif malformasyonlara neden olabilirler. Doğuma yakın dönemde aspirin kullanımı küçük dozlarda bile olsa doğumu geciktirir. Doğum sırasında anneye yüksek dozda uygulanan epinefrin ve efedrin benzeri simpatikomimetikler, uterus kan akımını azaltarak fetal distres ve inguinal herni ile bükülmüş ayak (talipes) gibi hafif malformasyonlar yapabilir. Propranolol ve beta-adrenoseptör blokerleri fütüste kardiyak fonksiyon bozukluğu, sulfonamidler ve yüksek doz menandion gibi Vit-K3 preparatları yeni doğanda kernikterus ve hiperbilirubinemi oluşturabilir. Rezerpin yeni doğanda nazal akıntı ve letarjiye, diazepam yeni doğanda hipotoni, solunum yetersizliği, aritmi ve emme fonksiyonu bozukluğuna, yüksek doz gallamin ve tübokürarin fetal solunum depresyonuna neden olabilir (2,4,5,6,7,8,11). Anneye uygulanan fakat fütüsü hedef alan bir fetalterapi yöntemi olarak prematüre doğum yapacak anneye fetal akciğer olgunlaşmasını (maturation) sağlamak amacıyla ile betametason ve deksametason gibi kortikosteroidlerin verilmesi bir çok klinik araştırmacılar tarafından desteklenmektedir. Ayrıca, böyle bir uygulamaya bağlı fetal zararları veya konjenital defektlerin insanlarda görülmediği bildirilmiştir (4).

Genel anesteziye bağlı beklenmeyen düşük veya prematüre doğum tehlikesi olguları yüksektir, fakat genel anesteziğin insanlarda konjenital anomalilere neden olduğu saptanamamıştır. Ancak, yüksek genel anestezi konsantrasyonlarına akut şekilde maruz kalmaktan çok, düşük konsantrasyonlar kronik bir şekilde maruz kalan kadın anesteziistlerde ve erkek anesteziistlerin eşlerinde spontan düşük olayları yüksektir (10).

Genel anesteziğin neden olabileceği fetal ve neonatal zararlarda, annenin hastalığı ve cerrahi problemler de önemli faktörlerdir.

Doğumun başlangıcındaki latent aşamada anneye uygulanan lokal anestezi yöntemine göre yüksek konsantrasyonda verilen bir kısım lokal

anesteziğin, annede oluşan sistemik etkilerin fütüsa yansımaları sonucu götü için zararlı olabilirler. Bupivakain, lidokain ve fütüs dokularında çok uzun süre de atılabilen mepivakain, özellikle paravertebral ve paraservikal blok uygulamada fütüste zararlı etkiler ve depresyon yapabilir (4,7,10). Lokal anestezi solüsyonlarının içerdiği yüksek doz epinefrinin de fetal toksisitede rolü vardır ve lokal anesteziğin içerdiği epinefrinin çok düşük dozda olması gereklidir. Arterin hastalığı ve kan basıncında ortaya çıkan değişiklikler, ile, zerk yerinin vasküler bir bölge oluşu (intravasküler injeksiyon) ve anesteziğin hızlı emilimi, fetal zararlı etkilerin oluşumunda önemli faktörlerdir (4,7,10).

Gebelik dönemlerinde çok zorunlu bir durum olmadıkça, cerrahi girişim ve genel anesteziye kaçınmak uygundur.

Gebelikte Kullanılan Vitaminler ve Fetal Risk: Bir kısım araştırmacılar, birinci trimesterde kullanılan yüksek doz A ve D vitaminleri ile multivitaminlere bağlı olarak erken doğum, düşük vücut ağırlığı ve dudak-damak anomalileri ile nöral tüp ve kol-bacak defektleri görülebileceğini bildirmişlerdir, (4). Fakat, annedeki vitamin yetersizliğinin özellikle, çok görülen maternal B12 ve Piridoksin yetersizliği ile fetal maternal folik-asit yetersizliğinin de tartışmalı olan fetal defektlere ve prematüriteye neden olabileceği düşünülmelidir.

Gebelikte iyi bir diyet ve düzenli beslenme şeklinin vitamin gereksinimi yönünden esas ve koruyucu olduğu kabul edilmekle birlikte, anne ve fütüsün sağlığı için, önerilen günlük miktarlar ve sınırlar içinde olmak kaydıyla multipl-vitaminlerin ek olarak verilmesi uygundur. Ancak, konjenital defektlerin önlenmesi için gebelikte fazla miktarda multivitaminlerin kullanılması tezi, bugün için kesinlikle savunulamaz.

SONUÇ

Gebelikte ortaya çıkan embriyonel-fetal zararlı etkilerle spesifik bir ilaç arasındaki ilişkiye bugünkü bilgilerimizle karar vermek, pek çok ilaç için henüz oldukça güçtür. Hekim için dikkat gerektiren 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 belirleyen her hekimin bu olguyu «ilaç-izleme»

kuruluşları merkezine bir rapor şeklinde bildirmeyi görev saymayı, insan sağlığı ve ülkemizdeki «ilaç güvenliği» için çok yararlı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ansan K, İnanç F: Placenta fizyolojisi ve yetmezliği. Ana-placenta-fetus düzeyinde tedavi edici ilaçlar ve etkileri sempozyumu tebliğleri. İ.Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, 6-31,1977.
2. Belley L: Adverse reactions to drugs. Medicine, 5, 207, 1975.
3. Cireli E: İntrauterin evrede organogenesis, teratojenik etkenler ve malformasyonlar. Ayın kitabı, 54, 1-23, E.Ü. Tıp Fakültesi yayını, 1986.
4. Gerald GB, Roger KF and Summer, J.Y: Drugs in pregnancy and Lactation. Second edition. Wilkiam and Wilkins, Baltimore, 1986.
5. Greenberg G, et al: Maternal drug histories and congenital abnormalities. Br Med J, 2,853,1977.
6. Jeremy HT: Drug induced disease, In «Essentials of Pharmacology», John A. Bevan and Jeremy H. Thomson, Third edition, p. 824-834, Harper and Row. Publishers Inc Philadelphia, 1983.
7. Laurence DR, Bennet PN: Clinical Pharmacology,. 5th edition p: 184-190, Churchill Livingstone, London, 1980.
8. Martin SC: Spesial aspects of Perinatal and Pediatric Pharmacology. In «Basic and Clinical Pharmacology», 3rd edition of Katzung B.G., p.749-755, Appleton, and Lange, California, 1987.
9. Oei SG, Robert PL Vosters: Fetal rrythmia caused by excessive intake of caffeine by pregnant women. Br. medical J, 298,568,1989.
10. Ronald D, Miller MD: Anesthesia, second edition, I, p. 732-744, Churchill-Livingstone, NewYork, 1986.
11. Tuğlular, I. Teratojenisitenin farmakolojisi. Ayın Kitabı, 54,31-41, E.Ü. Tıp Fakültesi Yayını, 1986.
12. Weathersby PS, Lodge JR. Caffeine, its direct and indirect influence on reproduction. J Reprod Med, 19:55-63,1977.