

Bölüm 15

GENEL OBSTETRİ (GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI)

Cuma TAŞIN¹

GİRİŞ

Yenidoğanların yaklaşık % 2-3'ünde doğumsal major konjenital anomali bulunmaktadır.⁽¹⁾ Minor malformasyonlarda gebeliklerin %7 ila %10'unda görülür. Bu defektlerin çoğunda da her hangi bir etiyolojik etken saptanamaz. Defektlerin % 65'inde sebep bulunamaz, yaklaşık % 25'i genetik kökenli, % 2-3'ü ise ilaçlara bağlıdır. Fakat hastaların çoğunda genetik ve çevresel etkenlerin kombinasyonu olduğu düşünülür.

Gebelikte bütün ilaçlar plasentayı belli oranlarda geçer. Fakat insülin ve heparinin molekül ağırlığı fazla olduğundan plasentayı geçemez. Buna karşı az sayıda ilacın teratojenik etkisi kanıtlanmış olmasına rağmen ilaç kullanımında anne adayları ve hekimde büyük kaygı uyandırmaktadır. Yapılan farklı çalışmalar da gebelerin %40-70'inde gebeliğin ilk trimesterinde en az bir ilaç kullandığı gösterilmiştir.⁽²⁾

İlaçlardaki güvenlik bildirgesinde gelişmeye rağmen FDA tarafından onaylanan ilaçların %95'inde gebelik riski belirsiz olarak bildirilmektedir.⁽³⁾

TERATOJENİTE

Gebelerde ilaç güvenliği ile ilgili olan araştırmaların komplikasyonları çok fazladır. Hayvan çalışmaları ise bu konuda yetersiz kalmaktadır. Çünkü Talidomid gibi hayvan çalışmalarında güvenli bu-

lunan bazı ilaçlar gebelerde teratojen etkili olabilmektedir.

Gebeler, özel hasta grubu olarak değerlendirilmelidir. Bunun nedeni gebelik fizyolojisinin ilaçların etkilerini değiştirmesidir. Gebede vücut sıvı hacmi, kardiyak output, bağırsakta emilim, karaciğerdeki yıkılım ve böbrekten atılımı değiştiğinden, bunun sonucunda da fetusa maruziyeti oranı da değişir.

Teratojenite Kriterleri

Bir ilacın teratojen sayılması için Tablo 17-1'de tanımlanan kriterlere uygun olması gerekmektedir.⁽⁴⁾ Klasik teratojenite dönemi 28 günde bir adet gören bir hasta için 31. günden 71. güne kadardır.

Tablo 17-1. Teratojenite kriterleri

Esas Kriterler:

1. Klinik olguların dikkatli değerlendirilmesi, spesifik defekt veya sendrom varlığında
2. Maruziyetin, gelişimin kritik aşamasında gerçekleşmesi
3. İki ve daha fazla çalışmada tutarlı bulgular

Yardımcı Kriterler:

4. ilişkinin biyolojik olarak akla yatkın olması
5. Hayvanlarda teratojenite önemli ama esas değildir.
6. Ajan, deney modelinde değiştirilemeyen bir şekilde etki etmelidir.

Shepard'dan uyarlandı 2002a.

¹ Uzman doktor , Mersin Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD. Perinatoloji cumatasin@gmail.com

TABLO 17-4 Yaygın Tanısal Testlerde Radyasyon Dozları

İnceleme	Ortalama(mgy)	Maksimum(mgy)
Konvansiyonel radyografi		
Abdomen	1.4	4.2
Göğüs	<0.01	<0.01
İntravenöz ürografi	1.7	10
Lomber spinal	1.7	10
Pelvis	1.1	4
Kafatası	<0.01	<0.01
Toraksik spinal	<0.01	<0.01
Floroskopik incelemeler		
Baryum yutma(üst GİS yolu)	1.1	5.8
Baryum enema	6.8	24
Bilgisayarlı tomografi		
Abdomen	8	49
Göğüs	0.06	0.96
Kafa	<0.005	<0.005
Lomber spinal	2.4	8.6
Pelvis	25	79

İonizan Radyasyon

Anne karnında yüksek doz radyasyona maruz kalan çocuklarda mikrosefali, zihinsel kısıtlılık ve büyüme kısıtlılığı riski artar. Bu etkilerin riski gebeliğin 15 haftasından öncesinde artar. Düşük dozlarda maruziyet(<5 rad) artmış malformasyon ile ilişkisi bulunmamıştır.

Kaynak:Lowe SA.Diagnostic radiography in pregnancy:risks and reality. Aut NZJ Obstet Gynaecol 2004;44:191 10 mgy=1 rad

SONUÇ

Gebelikte ilaç kullanımı önlenebilir anomalilere sebep olduğundan ve ailede ciddi aksiyete neden olduğu için üzerinde durulması gereken bir konudur. Özellikle gebeliğin 31-71. günleri arasında(organogenezis dönemi) teratojenlerden kaçınmak önemlidir. Yapım geliştirilme aşamasında hayvan deneylerinde anomali yapmaması insanda da yapmayacağının garantisi verilemez. Aileye kullanılan her ilacın aynı etkiyi yapamayacağı bilgisinin verilmesi ve gereksiz aksiyetenin oluşturulmaması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: teratojenite, anomali, sakatlık

KAYNAKÇA

1. Dolk H, Loane M, Garne E: The prevalence of congenital anomalies in Europe. Adv Exp Med Biol 2010;686:349
2. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al: Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976–2008. Am J Obstet Gynecol 2011; 205(1):51,e1
3. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM: Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2011;157(3):175
4. Shepard TH: Annual commentary on human teratogens. Teratology 2002a;66(6):275
5. Buehler BA, Delimont D, van Waes M, et al: Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. N Engl J Med 1990;322:1567
6. Bean LJH, Allen EG, Ticker SW, et al: Lack of maternal folic acid supplementation is associated with heart defects in Down syndrome: a report from the National Down Syndrome Project. Births Defects Res A Clin Mol Teratol 2011;91:885
7. Nelson BK, Moorman WJ, Schrader SM: Review of experimental male-mediated behavioral and neurochemical disorders. Neurotoxicology 1996;18:611
8. Savitz DA, Sonnenfeld N, Olshan AF: Review of epidemiological studies of paternal occupational exposure and spontaneous abortion. Am J Ind Med 1994;25:361
9. Richardson S, Browne ML, Rasmussen SA, et al: Associations between periconceptional alcohol consumption and craniosynostosis, omphalocele, and gastroschisis. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2011;91(7):623
10. Abel EL, Hannigan JH: Maternal risk factors in fetal alcohol syndrome: provocative and permissive influences. Neurotoxicol Teratol 1995;17(4):445

11. Maier SE, West JR: Drinking patterns and alcohol-related birth defects. *Alcohol Res Health* 2001;25(3):168
12. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A: Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA* 2011;305(19):1996
13. Hernandez RK, Werler MM, Romitti P, et al: Nons teroidal antiinflammatory drug use among women and the risk of birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(3):228.e1
14. Meador KJ, Baker GA, Browning N, et al: Cognitive function at 3 years of age aer fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 2009;360(16):1597
15. Margulis AV, Mitchell AA, Gilboa SM, et al: Use of topramate in pregnancy and the risk of oral clefts. *AAm J Obstet Gynecol* 2012;207:292.405.e1
16. Guron G, Friberg P: An intact renin-angiotensin system is a prerequisite for normal renal development. *J Hypertension* 2000;18(2):123
17. Barr M, Cohen MM: ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection. *Teratology* 1991;44(5):485
18. Kozar E, Nikfar S, Costei A, et al: Aspirin consumption during the first trimester of pregnancy and congenital anomalies: a meta-analysis. *Am J Obsatet Gynecol* 2002;187:1623
19. Grab D, Paulus WE, Erdmann M, et al: Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebocontrolled, double-blind trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15(1):19
20. Rasanen J, Jouppila P: Fetal cardiac function and ductus arteriosus during indomethacin and sulindac therapy for threatened preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(1):20
21. Sanofi-Aventis: Arava (Leflunomide) prescribing information, 2016. Available at: <http://products.sanofi.us/arava/arava.html/>. Accessed 2017; September 24
22. Weiss CF, Glazko AJ, Weston JK: Chloramphenicol in the newborn infant: a physiologic explanation of its toxicity when given in excessive doses. *N Engl J Med* 1960;262:787
23. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, et al: Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects, National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:978
24. Klarskov P, Andersen JT, Jimenez-Solem E, et al: Short-acting sulfonamides near term and neonatal jaundice. *Obstet Gynecol* 2013;122(1):105
25. Billings RJ, Berkowitz RJ, Watson G: Teeth. *Pediatrics* 2004;113(4Suppl):1120
26. Enns GM, Roeder E, Chan RT, et al: Apparent cyclophosphamide (Cytoxan) embryopathy: a distinct phenotype? *Am J Med Genet* 1999;86(3):237
27. Del Campo M, Kosaki K, Bennett FC, et al: Developmental delay in fetal aminopterin/methotrexate syndrome. *Teratology* 1999;60(1):10
28. Briggs GG, Freeman RK: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 10th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2015
29. Beale JM, Tuohy J, McDowell SJ: Herceptin therapy in a twin pregnancy with associated oligohydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(1):e13
30. Schering Corporation: *PegIntron Medication Guide*. 2012 Accessed 2013; April 10
31. Bristol-Meyers Squibb Pharmaceuticals: Coumadin (Warfarin) prescribing information, 2017a. Available at: https://packageinserts.bms.com/pi/pi_coumadin.pdf. Accessed September 24, 2017 Bristol-Meyers Squibb Pharmaceuticals: Sustiva (Efavirenz) prescribing information, 2017b.
32. Schardein JL: Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review. *Teratology* 1980;22(3):251
33. Einarson TR, Koren G, Mattice D, et al: Maternal spermi-cide use and adverse reproductive outcome: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;162:665.
34. Goldenberg JM, Falcone T: Effect of diethylstilbestrol on reproductive functions. *Fertil Steril* 1999;72:1
35. Hoover RN, Hyer M, Pfeifer RM, et al: Adverse health outcomes in women exposed in utero to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 2011;365(14):1304
36. Klip H, Verloop J, van Gool JD, et al: Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 2002;359(9312):1102
37. Park-Wyllie L, Mazzota P, Pastuszak A, et al: Birth defects afer maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62(6):385
38. Reprotox-Micromedex 2.0: Lithium. Available at: Accessed 2013, November 3
39. Hviid A, Melbye M, Pasternak B: Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and the risk of autism. *N Engl J Med* 2013;369:2406
40. Kieler H, Artama M, Engeland A, et al: Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ* 2012;344:d8012
41. Oakley GP, Erickson JD: Vitamin A and birth defects. *N Engl J Med* 1995;333(21):1414
42. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, et al: Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995;333(21):1369
43. Cooper DS. Antithyroid drugs. *N Engl J Med*. 2005;352:905
44. Cooper DS, Rivkees SA. Putting propylthiouracil in perspective. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1881
45. Celgene Corporation: Thalomid (Thalidomide) prescribing information, 2017a. Available at: <http://www.celgene.com/content/uploads/thalomid-pi.pdf>. Accessed 2017, September 24
46. Hall JG, Pauli RM, Wilson K: Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68(1):122
47. Vitale N, defeo M, De Santo LS, et al: Dose-dependent fetal complications of Warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637
48. Gouin K, Murphy K, Shah PS, et al: Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: systematic review and meta-analyses. *Am J Obstet Gynecol* 2014;204(4):340.e1, 2011
49. Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, et al: Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2014;204(4):314.e1, 2011
50. Cleary BJ, Donnelly J, Strawbridge J, et al: Methadone dose and neonatal abstinence syndrome-systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2010;105:2071, 2010