

GEBELİK ESNASINDA KULLANILAN İLÂÇLARIN FETUSA TESİRLERİ

THE FOETAL EFFECTS OF THE DRUGS USED DURING THE PREGNANCY

Doç. Dr. Ziyaettin AKBAY (*) — Dr. Rana BEŞE (**)

GİRİŞ

Yazımızda, gebelik esnasında kullanılan ilaçların ve şuaların fetüs üzerindeki zararlı etkilerinden kısaca bahsedilmektedir. Gebeliğin bilhassa ilk trimenonunda (organogenetik faz) mecbur kalınmadıkça ilaç kullanılmamalıdır. Embriyon gelişiminin morfolojik differansiyasyonu esnasında meydana gelen malformasyonlar birden fazladır. Bugün henüz pek çok ilâcın fetüse ne şekilde tesir ettiği anlaşılamamıştır.

Gebeliğin tatbik edilen ilâçlar bakımından ilk trimenonu kadar, son devresi de o nisbette önemlidir. Travay başlamadan veya travay esnasında anneye tatbik edilen bazı ilâçlar fetüste

malformasyonların husulüne sebep olmaktadır.

INTRAUTERİN GELİŞME

Fetüsa tesir eden ilâçların zararlı tesirlerini anlayabilmek için evvelâ intra uterin gelişmeden kısaca bahsetmek faydalı olur.

1 — Teratojen devre bu devre malformasyonların husulünde en önemli rolü oynamaktadır. Memelilerde embriyonal safha birbirini takip eden üç devreden geçer.

a) Birinci safha insanda 14 gündür, kısa bir devredir. Bu safhada embriyon açık şekilde farklılaşmış olup sadece çoğalmış hücre kümesinden

(*) Zeynep-Kâmil Hastanesi Çocuk Servisi Direktörü.

(**) Çocuk Hastalıkları Mütahassısı.

ibarettir. Bu devrede teratojen etki hep veya hiç kanununa tabidir. Şöyleki herhangi bir ilâçla embriyon ölür ya imtissas eder, veyahut hiçbir tesir görülmeden gebelik devam eder.

b) İkinci safha da birincisinin aksine differansiyasyon başlamıştır. 14 üncü günden 2 ci ayın sonuna kadar devam eder. Bütün malformasyonlar bu devrede teşekkül eder.

c) 3 üncü safha hücrenin gelişme safhasıdır ve bu devrede teratojen amiller bir malformasyona sebebiyet vermezler. Fakat hücrenin olgunlaşmasına tesir eden amiller, bazı morfolojik anomalilere sebep olabilirler. O halde gebe kadında embriyon için tehlikeli safha 3 üncü haftadan 10 uncu haftaya kadar olan devredir.

2 - Embriyonun teratojen amile karşı aşırı hassasiyeti mevcuttur. Teratojen olarak tesir edebilen şua veya ilâçlar bu devrede en ufak dozlarla bile etki gösterebilirler.

3 — Teratojen amilin tesir tarzı, henüz iyice anlaşılmamıştır. Fakat radyasyon vak'alarında şuaların, hücrelerdeki sulfidril gruplarına tesir ederek bazı esas enzimlerin teşekkülüne mani olduğu veya harap ettiği bildirilmektedir. Bunlar hücrelerdeki biosimik reaksiyon zincirine tesir etmektedirler.

4 — Aynı ilâca karşı hassasiyet, türlere göre farklar göstermektedir. Meselâ Thalidomid'e karşı insan embriyonu ne kadar hassas ise, fare embriyonları mukavimdirler. Ayrıca bazı

fare tipleri cortizonun teratojen tesirine diğerlerinden daha hassastırlar.

ŞUALARIN TESİRİ

Gebelik esnasında tatbik edilen şualar, fetüse, 3 tarzda tesir edebilirler:

- 1) Çocukta doğumdan sonra kanser ve lösemi olma ihtimalini arttırabilir.
- 2) Genetik stimülasyonları ortaya çıkarabilirler.
- 3) Malformasyonlara sebep olabilirler.

1 — Kongenital lösemi çok nadirdir. Son 25 yıl içinde bütün dünyada bilhassa hayat seviyesinin yüksek olduğu memleketlerde lösemi vak'alarının arttığı bir hakikattir. Son senelerde bilhassa röntgen şualarının lösemik afet olarak rol onyadığı ortaya atılmıştır. Stewert ve arkadaşları genç kadınlarda diagnostik olarak pelvise röntgen şuanın tatbiki ile, doğan çocukla lösemi arasında bir münasebet mevcudiyetine işaret ettiler. Burnet, bütün lösemi vak'alarını % 5 ini, tıbbî röntgen şualarının lüzumsuz kullanılmasına bağlamaktadır. Anne karnında oldukça derinde bulunan embriyon veya fetüs üzerine teşhis maksadiyle yapılacak röntgen muayeneleri esnasında isabet edilecek şua miktarının gayet ehemmiyetsiz olabileceği akla gelebilir. Gunz ve arkadaşları, 10 aylık bir çocuğa akut lösemi teşhisi koyduktan sonra, annenin dikkatli olarak anemnezini almışlar

ve fetüsün pozisyonunu kat'i olarak tesbit etmek için, annenin 3 defa röntgen muayenesine maruz kaldığını meydana çıkarmışlardır. Hastanın aldığı şua miktarı 25 - 35 gm. dir. Mutad ölçülerle bu miktar radyasyon küçük gibi gelirse de fetüsün hasmı göz önünde tutulduğunda önemli olduğu görülür.

2 — Mutasyon tehlikesi: Şuaların çok az dozları dahi, somatik hücrelerin genetik yapısını değiştirebilirler.

3 — Şuaların sebebiyet verdiği malformasyonlar daha ziyade cerebrum ve göze attır. Mikrosefali, katarakt en çok görülmüştür. Ayrıca spinabifida, yarık damak iskelet malformasyonları, ürogenital sisteme ait malformasyonlar mikrosefaliyle beraber olabilirler. Japonya'da Hiroşima ve Nagazaki'ye Atom bombası atıldıktan sonra yaşayanlar arasında gebe kadınların % 25 inde ağır ağır sinir sistemi bozuklukları olduğu ve ancak % 25 inin normal bulunduğu tesbit edilmiştir.

İLÂÇLARIN FETÜS ÜZERİNDEKİ TESİRLERİ

(İLÂÇ EMBRİOPATİLERİ)

Thalidomid; ilk defa 1960 da Kase-now ve Pfeiffer, thalidomid'in antiemetik olarak gebeliğin ilk trimenonunda kullanılmasının ağır malformasyonlara sebep olduğunu tesbit ettiler. İlâcın gebeliğin 8 - 12 haftaları arasında alınması, umumiyetle kollarda ciddi malformasyonlara sebep olmaktadır. Bugün yalnız Almanya'da 4500 thalidomid embriopatisi vak'ası vardır. Üst extre-

mite malformasyonlarına ilâve olarak, barsak Stenozları, böbrek, akciğer, göz ve kulak anomalileri de bulunabilir (1).

Kansere karşı kullanılan (Chemotherapeutic) ilâçlardan, aminopterin (amethopterin), düşük veya ağır malformasyona sebebiyet verebilir. Sokol ve Lesmann 1960 da gebeliğin ilk 3 ayı içerisinde, aminopterin almış 26 vak'a neşrettiler. 6 vak'ada (% 22) birbirine benzer multiplanomali mevcut idi.

Kansere karşı kullanılan diğer ilâçlara ait tecrübeler henüz ikna edici değildir. Sokol ve Lesmann busulfon (Myleran) alan bir vak'aya ait malformasyon neşretmişlerdir. Daha sonra gebeliğin 5 inci ile 9 uncu haftaları arasında chlorambucil alan bir vak'ada 5 inci ayda gebeliğe, son verildiği zaman yapılan nekropside tek tarafta böbrek ve ureterin olmadığı tesbit edildi. Fakat gene Sokol ve Lesmann gebeliğin erken devresinde; Busulfon (bir vak'a) 6. mercaptonurine (bir vak'a) nitrojen mustard (bir vak'a ve Urethane (iki vak'a) alındığında hiçbir anomali görülmediğini de müşahade ettiler. Netice olarak bu ilâçların ancak kat'i endikasyonun olduğu vak'alarda kullanılması tavsiye edilir.

Androgenik Steroidler: Steroidler ve androgenik steroidlerin gebelikte kullanılması fetüste maskülinizasyona sebebiyet vermektedir. Testosteron deriveleri fetüsa androgenik tesir yapmaktadır. Progesteron'un androgenik aktivitesi zayıftır (2).

Grumbech gebelik esnasında testosteron ve benzerlerini alan 14 vak'a-

da, kız çocuklarında maskulinizasyon tesbit etti. Bu maskulinizasyon korporal ve glanduler hipertrofidendir. Testosteronun fetüse olan andojenik etkisi ise çok zayıftır. 1950 de WILKINS, gebelikte progestin kullanılmasından sonra 70 vak'ada maskulinizasyon tesbit etti. Wilkins'in bulguları şu bakımdan enteresan idi. 1950-1959 arasında 17 ethinyltestosterone (Progesterol) almış anneye ait 34 maskülinize kız çocuk, buna mukabil 1958 - 1959 arasında gebelik esnasında 17-g-Ethinyl-19-Nortestosterone (Norlutin) almış anneye ait, 36 maskülinize kız çocuk vardır. Buna göre Norlutin progesterolden 5 defa daha tesirlidir. Jacchsonn gebelik esnasında, Norlutin (10-40 mgr.) almış 53 vak'a müşahade etti. Bunlardan 17 si (% 33) maskülinize idi. Buna mukabil Bongiovanni ve Me Pedden 650 Norlutin almış vak'adan sadece ikisinde maskülinizasyon tesbit ettiler.

Kortikosteroidler: Gebe kobay ve farelere kortizon verildiğinde, fetüste yarık damağa sebebiyet verdiği tesbit edilmiştir. Bongiovanni kortizon almış 260 gebede 2 vak'a tesbit etti. Her iki vak'ada gebeliğin 14 üncü haftasında yüksek doz kortizon almışlardı. Ayrıca Grumbuch tarafından iki kurt ağız vak'ası tesbit edildi. Kliniğimizde astım Bronşialli gebelerden uzun müddet Kortizon almış olanların çocukların da hiç bir anomaliye raslamadık. Popart, kortikosteroid tedavisi yapılan 21 gebe kadından sadece birinin çocuğunda Yarık damak tesbit etti.

Neclizine: Gebeliğin erken devre-

lerinde kullanılması % 8,3 nisbetinde malformasyonlara sebep olmaktadır. Almanya'da % 25,5 nisbetinde iskelet malformasyonları tesbit edilmiştir.

Phermetrezine (Preludin): Fetüse teratojenik tesir etmektedir. Gebelikte cbesiteye karşı kullanılan bu ilâcın malformasyona sebep olduğu bildirilmiştir. Literatürde bir vak'adan 35 yaşında bir kadın birinci ve 3 üncü gebeliğinde preludein kullanmış, her iki çocukta diafragma hernisi müşahade edilmiş, Preludin almadığı ikinci gebelikte ise çocuk normal olmuştur.

Tetracycline: Wilson, 1962 de gebeliğin, ilk 6 haftası zarfında geniş spektrumlu bu antibiotiğin kullanılmasının çocukta malformasyonlara sebep olduğu üzerinde ilk defa durdu. Daha sonra tetracylin'in 10 uncu haftadan evvel verilmesinin fetüste bilhassa extremiteleri alâkadar eden malformasyona sebep olduğu bildirildi. 1964 te Herley tetracyclinin katarakta sebebiyet verebileceğini açıkladı ve 8 vak'a neşretti. Bunlardan 4 vak'a gebelik veya laktasyon zamanında tetracycline almıştı. Diğer biri geniş spektrumlu antibiotik tedavisine tabi tutulmuştu. İki vak'a ise sulfamid almıştı. Bir vak'ada ise hiçbir ilâç tesbit edilmedi. Tetracycline ile katarak arasındaki ilgi henüz tam mânasıyla anlaşılammıştır.

Gebeliğin 4 üncü ayından sonra anneye verilen tetracycline placenta vasıtasıyla fetüse geçerek süt dişlerinde kahverengi pigmantasyona sebebiyet verir. 4 ay ile 8 yaş arasındaki çocuklara verilen tetracycline kalıcı dişler-

de de aynı rengi yapmaktadır. Tetracyclin bileşiklerinin dişler üzerindeki bu tesirleri değişiktir (3).

Tetracycline ve demethylchlor tetracycline'in tesiri N- (pyrrolidine-methyl) tetracycline'den fazladır. Tetracycline'in gebe kadınlarda da zararlı tesiri vardır. Netekim Kunclis ve Peters gebe kadınlara yüksek dozda tetracycline verilmesi (2 gr.dan fazla) anede hepatik nekroza ve ölüme sebebiyet verdiğini gösterdiler. (4)

Tolbutamide: 1960 da Tersson ve Sterkoz, gebeliğin başlangıcında, Tolbutamide almış diabetik bir anneye ait malformasyonlu bir çocuğu müşahade ettiler. Tolbutamide'in placentadan geçtiği tesbit edildi. Buna rağmen tolbutamid aldığı halde normal çocuk doğuran gebelik de vardır.

Fazla miktarda D vitamini verildiğinde, doğan çocuklarda malformasyon husule geldiği son zamanlarda neşredilmiştir. Bu yeni sendromda, Subravalvuler aort stenozu, Mental gerilik, idiopatik hiperkalsemi birlikte bulunur. Röntgen muayenesinde yaygın osteoskleroz vardır. Gebelik süresince fazla D vitamini alınması ile prematürelilik arasında bir ilgi mevcuttur.

Anilin, nitrat ve naftalin deriveleri

gibi bazı azot bileşiklerinin depo Sulfo-namitlerden (Sulfadimethoxine, Sulfamethoxypridazine) in doğumdan kısa bir müddet evvel anneye verilmesi yeni doğanda ve bilhassa prematürede ağır sarılığa sebebiyet vermektedir.

Depo Sulfonamidler ağır itrah olduklarından kanda konsantrasyonları artmakta, plasentadan fetüsa geçerek plazma albumini tarafından absorbe olmakta böylece direkt bilirubin kanda artmaktadır. Madribon, Kynex, Midicel ve Gantrisin serbet bilirubinin serumda artmasına sebebiyet vererek, proteine anpermeable zarlardan kolayca geçebilmesine yol açmaktadırlar.

Sentetik K vitaminin doğumdan kısa zaman evvel anneye verilmesi de fetüs eritrositlerinin glikoz seviyesini düşürerek kolay hemolizine sebebiyet vermektedir.

Ayrıca Demerol ve Phenergan alan annelerin bebeklerinde sarılık daha şiddetli olup uzun sürmektedir.

Doğumdan önce anneye tatbik edilen meperidine, narkotik ve barbitüratlar yeni doğanda muhtelif derecelerde depresyona sebebiyet verebilirler. Rauwolfia bileşikleri ise fetüsa geçerek hipertonsite, tremor, dispne brakardi ve vasodilasyana sebebiyet verirler.

SONUÇ

Gebe bir kadının gebeliğinin ilk gününden son ana kadar tatbik edilecek her ilaç, fetüste tesbit edilen veya edilemeyen bir takım bozukluklara sebebiyet vermektedir. Bu yüzden gebe kadına kullanılacak

ilaçlarda azami titizlik göstermelidir.

Bu yazıda annenin gebelik esnasında aldığı ilaçların fötüs üzerindeki etkilerinden bahsedilmiştir.

SUMMARY

It is a known fact that, certain drugs used during the pregnancy has effects on the Fetus.

In this article: Some of these drugs and

the, disturbances on the fetus are discussed. Authors are fully agreed that, drugs used through out the pregnancy must carefully selected.

LİTERATÜR

- 1 — **Franklin, W.** : Thalidomid Children. Brit med. J. 2:522, 1962 The Pediatrics Clinic of North America. February, 1964.
- 2 — **Schaffer, A.J.** : Jatrogenic female pseudo-hermaphrodisim. in Diseases of the Newborn W.B. Saunders comp 1960.
- 3 — **Murdina M. Dermond, M.D. Arnoldf. Rudolph, M.B.** : The transitional Care

- Nursery. The Pediatrics Clinic of North America 1966.
- 4 — **Kunelis, C.M., Peters, J.L. and Edmonson, H.A.** : Fatty Liver of Pregnancy and its relationship the tetracycline therapy. Amer. J. Med., 38:, 379 - 377, 1965.
- 5 — **İbsen, K.H., Urist, M.R., Sognaes, R. F. and Keen** : Differences among tetracyclines with respect to the straining of teeth. J. Ped, 67:45 - 462, 1965.