


GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMINA GENEL BİR BAKIŞ AN OVERVIEW OF DRUG USE IN PREGNANCY

Erol AKPINAR*

*Doç. Dr., Atatürk Üniversitesi Tıp
Fakültesi Farmakoloji Anabilim
Dalı, Erzurum/ Türkiye

 0000-0003-1428-6807

Yazışma Adresi:

Erol AKPINAR

e-posta: erol.akpinar@atauni.edu.tr

Gönderim Tarihi: 8 Kasım 2021

Kabul Tarihi: 22 Kasım 2021

ÖZ

Gebelikte ilaç kullanımı hem annenin hem de fetüsün sağlığını yakından ilgilendiren önemli bir durumdur. Gebelerin %80-90'ının gebelik sürecinde en az bir ilaç kullandığı, ilaç kullanan gebelerin yaklaşık % 85'nin ilk trimesterde olduğu belirtilmektedir. Gebelerde ilaç kullanma oranı son 30-40 yılda Amerika Birleşik Devletlerinde ve diğer gelişmiş ülkelerde artmıştır. Türkiye'de yapılan çalışmalar, gebelerin en sık antidepresan, antimikrobik ve analjezik ilaçları kullandıklarını göstermektedir. Gebelik sırasında kullanılan ilaçların güvenliği ile ilgili kanıta dayalı bilimsel veriler yetersizdir. Gebelikte kullanılan ilaçların çoğu gebeler üzerinde çalışılmamış, güvenlik ve toksisite verileri ya pazarlanma sonrası gözetimden ya da geç aşamada retrospektif çalışmalardan elde edilmiştir. Ayrıca etkinlikleri ve doz verileri erkeklerde veya gebe olmayan kadınlarda yürütülen çalışmalardan tahmin edilmiştir. Gebelikte kullanılan ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkileyen en önemli nedenler hemen hemen tüm sistemlerin anatomisinde ve fizyolojisinde meydana gelen değişikliklerdir. Kullanılan ilaçların fetüste konjenital malformasyon oluşturma ihtimalinin en yüksek olduğu gebelik dönemi, içinde organogenezinde olduğu 21. günden 56. güne kadar olan dönemdir. FDA, 1979 yılında yayınladığı gebelik risk kategorileri birçok konuda eleştiriler alınca bu kategorilerin yerine yeni geliştirdiği gebelik ve emzirme etiketleme kurallarını 30 Haziran 2015'te yürürlüğe koymuştur. Bu çalışmada gebelikte ilaç kullanımı, gebelikte ilaçların farmakokinetiğinde meydana gelen değişiklikler, gebelikte kritik zaman dönemleri, teratojenik ilaç maruziyeti ve FDA'nın yürürlüğe koyduğu gebelik ve emzirme etiketleme kuralları hakkında bilgiler verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik; teratojenite; ilaç

ABSTRACT

Drug use during pregnancy is an important condition that closely concerns the health of both the mother and the fetus. It is stated that 80-90% of pregnant women use at least one drug during pregnancy, and approximately 85% of pregnant women who use drugs are in the first trimester.

The rate of drug use in pregnant women has increased in the United States and other developed countries in the last 30-40 years. Studies conducted in Turkey show that pregnant women use antidepressant, antimicrobial and analgesic drugs most frequently. Evidence-based scientific data on the safety of drugs used during pregnancy are insufficient. Most drugs used in pregnancy have not been studied in pregnant women, and safety and toxicity data have been obtained either from post-marketing surveillance or from late-stage retrospective studies. In addition, efficacy and dose data were estimated from studies conducted in men or non-pregnant women. The most important reasons affecting the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used in pregnancy are changes in the anatomy and physiology of almost all systems. The pregnancy period in which the drugs used are most likely to cause congenital malformations in the fetus is the period from the 21st to the 56th day in which they are in organogenesis. The FDA, when the pregnancy risk categories that it published in 1979 received criticism on many issues, put into effect the pregnancy and breastfeeding labeling rules it developed on June 30, 2015, replacing these categories. In this study, information about drug use during pregnancy, changes in the pharmacokinetics of drugs during pregnancy, critical time periods in pregnancy, teratogenic drug exposure and pregnancy and breastfeeding labeling rules enforced by the FDA are given.

Key Words: Pregnancy; teratogenicity; drug

Atf için (How to cite): **Akpınar E.** Gebelikte İlaç Kullanımına Genel Bir Bakış. Ebelik ve Sağlık Bilimleri Dergisi 2021;4(3):330-339.

GİRİŞ

Gebelik, intrauterin dönemde fetüsün büyümesi ve gelişmesi için bir takım anatomik ve fizyolojik -değişikliklerin olduğu, döllenme ile başlayan ortalama 37-40 hafta süren geçici fizyolojik bir durumdur. Gebe kadınlar her ne kadar ilaç kullanmaktan kaçınırsalar da gebeliğin herhangi bir döneminde gebelik ile ilgili olan ya da olmayan nedenlerden dolayı sıklıkla ilaç tedavisine ihtiyaç duyarlar. Gebelikte ilaç kullanımı hem annenin hem de fetüsün sağlığını yakından ilgilendiren önemli bir durumdur. Yapılan çalışmalar gebelerin %80-90'nın gebelik sürecinde en az bir ilaç kullandığını ortaya koymuştur (Miral ve Kızılkaya Beji 2017). Lupattelli ve ark (2014) yaptıkları bir çalışmada Avrupa, Avustralya ve Amerika'daki gebe kadınların %80'inden fazlasının gebelik sırasında en az bir ilaç kullandığını göstermişlerdir. Gebelerin, reçeteli ilaçlara ek olarak, gebelikte kullanımı ile ilgili sınırlı bilgi bulunan reçetesiz ilaçlar ve bitkisel ürünleri de kullandıkları tespit edilmiştir (Glover et al. 2003). Gebelerde ilaç kullanma oranı son 30-40 yıldır ABD ve diğer gelişmiş ülkelerde artmıştır. ABD' de yapılan incelemelerde gebe kadınların kullandığı ilaç sayısı 1976-1978 de ortalama 2,6 iken, 2006-2008 de % 68 artışla 4.2'ye çıkmıştır (Ayad and Costantine 2015). Reçeteli ilaç kullanım oranının gebeliğin ilk 3 ayında en yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Olukman ve ark (2006) tarafından Türkiye'de yapılan çalışmada, gebe kadınların %90'nının birden çok etken maddeye maruz kaldığı, gebeliğin ilk üç ayında ilaç kullanım oranının %85.2 olduğu ve bu gebelerin neredeyse tamamının gebe olduğunu bilmeden ilaç kullandığı belirlenmiştir. Gebeliğin bilinmesi ile 2. ve 3. trimesterde ilaç kullanım oranlarının düştüğü çalışmalarda tespit edilmiştir. 1. trimesterde organogenez ve plasental gelişim olduğu için bu dönem ilaç kullanım konusunda en hassas davranılması gereken dönemdir. Ayrıca kadınların bir çoğu bu dönemde gebe olduğundan habersizdir. Gebelerde ilaç kullanım oranının artması günümüzde kadınların daha geç yaşta çocuk sahibi olması ve kronik rahatsızlıkları (astım, diyabet, hipertansiyon, epilepsi gibi) olan kadınların sayısının artması ile ilişkilendirilmektedir (Ayad and Costantine 2015). 150 binden fazla gebeliği inceleyen Andrade ve arkadaşları gebe kadınların %78 nin FDA sınıflamasına göre B ve C kategorisindeki ilaçlara, %1.1-3.4 nün ise D ve X kategorisindeki ilaçlara maruz kaldıklarını belirlemişlerdir

(Andre et al. 2006; Andre et al. 2004). Olukman ve ark'ın Ege Üniversitesinde yaptığı çalışmada gebeliğin ilk trimesterinde kullanılan ilaç grupları listesinde ilk sırayı %22.5'le antimikrobiyal ilaçlar 2. sırayı %15.5'le analjezikler ve 3. sırayı da 7.9'la antidepresan ilaçlar almıştır (Olukman ve ark. 2006). Göker ve ark'ın (2012) yaptığı çalışmada Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi (CBÜ) ve Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde (KTÜ), Kadın Hastalıkları ve Doğum ile Farmakoloji Anabilim Dallarında 2005-2010 yılları arasında gebeliğinin herhangi bir haftasında ilaç kullanım öyküsü ile başvuran gebeler retrospektif olarak incelenmiş ve Manisa ve Trabzon'da en sık kullanılan ilaç grupları antidepresanlar (%19, %38.3) ve antibiyotikler olarak (%17.8, %32.9) tespit edilmiş. CBÜ'ye başvuran hastaların ilaç gruplarında üçüncü sırayı antiepileptikler (%11.7) alırken, KTÜ'ye başvuranlarda analjezikler üçüncü sırayı (%23.3) almıştır.

Gebelik sırasında kullanılan ilaçların güvenliği ile ilgili kanıta dayalı bilimsel veriler yetersizdir. Birçok ilacın potansiyel teratojenik etkisi henüz ortaya konulamamıştır. Gebelik ve emzirme döneminde kullanılan birçok ilacın doğru seçimi ve uygun dozlanması konusunda hekimlerin ve hastaların bilinçli kararlar verebilmeleri için yeterli veri bulunmamaktadır (Ansari et al. 2016). Gebelikte kullanılan ilaçların çoğu gebelik döneminde çalışılmamıştır. Bunun yerine güvenlik ve toksisite verileri ya pazarlanma sonrası gözetimden ya da geç aşamada retrospektif çalışmalardan elde edilmiştir. Ayrıca etkinlikleri ve doz verileri erkeklerde veya gebe olmayan kadınlarda yürütülen çalışmalardan tahmin edilmiştir (Costantine and Ayad 2015; Mazer-Amirshahi 2014). Geleneksel olarak gebe ve doğurganlık yaşındaki kadınların faz I ilaç çalışmalarına katılmaları yasaklanmıştır. İlaç şirketleri gebe kadınları etik kaygılar nedeniyle ilaç geliştirme çalışmalarına dahil etmemişlerdir. ABD de yürütülen tüm farmakokinetik çalışmaların % 2 den daha azı gebe kadınları da kapsamaktadır (McCormack and Best 2014). Bu ülkede 2000-2010 yılları arasında kullanım için onay verilen ilaçların %70'inin hiç insan verisi olmadığı, %98'ine dair yayınlanmış verilerin ise; insanlardaki teratojenik etki hakkında yorum yapma açısından yetersiz olduğu saptanmıştır (Demir ve Taşpınar 2019). Son 10 yılda onay almış ilaçların %90'nından fazlasının teratojenik

etkileri belirlenmemiştir (Karahalil 2018). Bütün bu veriler değerlendirildiğinde, gebelikte ilaçların güvenli kullanımı ile ilgili yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu gerçeği ortaya çıkmaktadır. Bu derleme yeni çalışmalara ışık tutmak ve hem gebelerin hem de sağlık çalışanlarının bilinçlenmelerine katkı sağlamak amacıyla yapılmıştır.

Gebelikte İlaç Farmakokinetiğini Değiştiren Başlıca Anatomik ve Fizyolojik Olaylar

Gebelikte kullanılan ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkileyen en önemli nedenler hemen hemen tüm sistemlerin anatomisinde ve fizyolojisinde meydana gelen değişikliklerdir. Değişen farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler annede yetersiz tedavi ya da toksik etkilere, fetüste ise anne- fetus geçirgenliğini bozup fetüsün ölümüne neden olabilir (Kazma ve ark 2020).

Kardiyovasküler sistem gebelik sırasında birçok önemli anatomik ve fizyolojik değişikliğe uğrar. Uterusun diyafram üzerine baskısının artmasıyla kalp daha laterale ve göğsün sol üst kısmına doğru yer değiştirir. Kalp debi, gebeliğin başlangıcında lineer olmayan bir şekilde artar, 16. gebelik haftasında yaklaşık 7 L/dk ya, üçüncü trimesterin başlarında ise zirveye ulaşır. Tekil gebelikte %45'e kadar çıkabilir, gebeliğin sonlarına doğru hafifçe düşer. Bu artış çoğul gebeliklerde daha belirgindir. Sistolik kan basıncı aynı kalır, ancak gebelik sırasında diyastolik kan basınçları düşer, 24-26. haftalarda en düşük seviyeye ulaşır ve sonra tekrar yükselir (Kazma ve ark 2020). Plasenta ve fetüsün artan ihtiyaçlarını karşılamak için gebelik sırasında plazma hacminde bir artış olur. 6-8. haftalarda başlar ve gebelik boyunca artmaya devam ederek 32. haftada zirveye ulaşır. Gebeliğin sonunda plazma hacmindeki artış yaklaşık %50 kadardır. Plazma hacmindeki bu artış, hidrofilik ilaçların dağılım hacmini artırarak onların plazma konsantrasyonlarını düşürür. Bu durum, yeterli plazma konsantrasyonu elde etmek için daha yüksek bir başlangıç ve idame dozu vermeyi gerektirir (Kazma ve ark 2020; Fegali et al. 2015). Gebelerde plazma hacminin artması plazma proteinlerinin konsantrasyonunu düşürür. Normal gebelikte albümin konsantrasyonları ortalama olarak 8. haftada %1, 20. haftada %10 ve 32. haftada %13 azalır. Hem albümin hem de alfa 1-asit glikoprotein konsantrasyonlarının azalması nedeniyle ilaçların plazma proteinlerine

bağlanma oranı düşer (Murphy et al. 2002). Bu durum plazma serbest ilaç konsantrasyonlarında (sınırlı klirensi olan ilaçlar için) artışa yol açar. Bu değişiklikler klinikte bazı ilaçlar için önemli olabilir. Örneğin, fenitoin ve takrolimus gibi ilaçların serbest konsantrasyonlarının artması, onların etkilerini ve yan tesirlerini artırabilir (Hebert ve ark 2013). Gebelerde vücut yağ kütlesi yaklaşık 4 kg artar. Bu da lipofilik ilaçların dağılım hacmini artırır ve etkin bir tedavi için daha yüksek konsantrasyonda ilaç vermeyi gerektirir (Ayad and Costantine 2015).

Gebelerde mide asidi üretimi azalır, buna karşılık mukus salgısı artar, bu da mide pH'ında bir artışa yol açar. Bu değişiklikler zayıf asitlerin (örn. aspirin) iyonizasyonunu artırıp emilimini azaltırken, zayıf bazların (örn. kafein), iyonizasyonunu azaltıp emilimini artırır. Gebeliğin erken dönemlerinde, progesteronun düz kas hücrelerine etkisi sonucu ortaya çıkan özofagus alt sfinkter tonusundaki azalmaya bağlı bulantı ve kusma, gebelerin yaklaşık %80'inde yaygındır, ancak şiddeti değişkendir. 2. haftada erken ortaya çıkıp 2. trimestere kadar sürebilir. Bazı durumlarda bulantı ve kusma 37. gebelik haftasına hatta gebeliğin sonuna kadar devam edebilir. Bu nedenle oral uygulanacak ilaçlar bulantı ve kusmanın en az olduğu zamanda alınmalıdır. Gebelikte bağırsak motilitesinin ve gastrik asit sekresyonunun azalması, ilaç emilimini ve oral biyoyararlanımı değiştirebilir. Ancak bu konu tartışmalıdır ve kanıtlayan bilimsel veri henüz yoktur (Van et al. 2015; Richter 2005; Law et al. 2010).

Gebelik sırasında oksidatif faz I reaksiyonlarında görev alan ve karaciğer mikrozomal enzimleri olan; CYP3A4 (%50-100), CYP2A6 (%54), CYP2D6 (%50) ve CYP2C9 (%20)'un aktiviteleri artar. Bu aktivite artışı gliburid, nifedipin ve indinavir gibi bir çok ilacın metabolizmasını hızlandırıp etki süresini kısaltır. Bunun yanında, CYP1A2 ve CYP2C19 gibi enzimlerin aktiviteleri de azalır ve bunlarla metabolize olan ilaçların etki süreleri uzar. Üridin 5'-difosfat glukuronosiltransferazlar (UGT'ler) dahil olmak üzere faz II enzimlerinin aktivitesi de gebelik sırasında değişir. Gebeliğin bu enzim aktiviteleri üzerindeki etkileri annenin genotipine göre değişebilir (Tracy et al. 2003).

Gebelikte nitrik oksite bağlı gelişen vazodilatasyon böbrek kan akımını artırır, ilk trimesterinde glomerüler filtrasyon hızı %40-60 daha yüksektir ve gebeliğin son haftasına kadar artmaya devam eder. Bu olay yalnızca glomerüler filtrasyon yoluyla atılan ilaçların

renal klerensini artırır. Örneğin sefazolin ve klindamisin renal klerensi gebelikte artar (Costantine 2014).

Plasenta; chorion ile endometriyumun kaynaşmasından meydana gelmiş, anne ile fetus arasında metabolik ve hormonal ilişkiyi sağlayan ekstraembriyonal bir dokudur. Plasenta, kan-beyin bariyeri gibi ilaç geçişine karşı yarı geçirgen bir bariyerdir. Ufak molekül, lipofilik ve iyonize olmamış ilaçlar plasentadan kolayca geçerler. Genel bir kural olarak, kan beyin bariyerinden geçen ilaçlar plasentayı da geçer. Plasenta aynı zamanda ilaçları metabolize etme kapasitesine de sahiptir. Dolayısıyla gebelikte ilaç farmakokinetiğini değiştiren önemli bir unsurdur. CYP1A1, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7, CYP4B1 ve CYP19 (aromataz) gibi faz I reaksiyonlarında görev alan enzimlerin yanında faz II reaksiyonunda görev alan enzimler plasentadan ekspre edilmiştir. Dekametazon ve prednizon plasenta tarafından metabolize edilen ilaçlara iyi bir örnektir (Ansari et al. 2016). Etik nedenlerden dolayı plasentanın ilaçların farmakokinetiği üzerine olan etkileri yeterince araştırılmamıştır, bulgular öncelikle gözlemsel verilere dayanmaktadır. Memeliler arasında plasenta yapısında ve fonksiyonlarında önemli farklılıklar vardır. Bu nedenle hayvan deneylerinden hareketle insanlardaki etkileri tahmin etmek yanıltıcı olabilir. İlk trimesterde antineoplastik ilaçlara maruz kalmak bölünen hücrelere zarar vererek gelişmekte olan fetüsü etkiler ve gebeliğin sonlandırılmasını tavsiye edecek kadar konjenital malformasyonlara neden olabilir. Ancak ilk trimesterdeki bu maruziyete fetal cevap değişken olabilir. 29 yaşında akut lenfositik lösemi tanısıyla siklofosamid tedavisi gören ve ikiz bebek doğuran bir kadının bebeklerinden erkek olanda çoklu konjenital anomaliler yanında, 11 yaşında papiller tiroid kanseri ve 14 yaşında da evre 3 neuroblastom teşhis edilmiştir. İkizlerden kız olanda ise herhangi bir konjenital anomali görülmemiş, normal gelişimini devam ettirmiştir. Bu vaka fetal cevap değişkenliğine verilebilecek bir örnektir (Coren and Ornay 2018).

GEBELİKTE KRİTİK DÖNEMLER

Genel olarak, gebelik sırasında belirli bir ilacın beklenen etkileri, fetal yaşa göre aşağıdaki gibi bölünebilir:

Döllenmeden sonraki 1. günden 20. güne kadar ilginç bir şekilde, teratogenez meydana gelmesi olası değildir. Bununla birlikte, bu süre boyunca verilen herhangi bir zararlı ilacın etkisi/etkileri, ya hep ya hiç kuralına göre ya

fetüsü öldürür ya da hiçbir zarar vermez. Döllenmeden sonraki 21. günden 56. güne kadar olan dönemin ayırt edici özelliği organogenezdir. Bu nedenle, gebeliğin bu aşamasında teratogenezin meydana gelmesi daha olasıdır. Bu dönemde verilen bir ilacın zararlı etkilerinin spektrumu; spontan düşük, teratojenite (büyük bir anatomik kusur), gizli bir embriyopati (hayatın ilerleyen dönemlerinde farkedilebilecek kalıcı bir fonksiyonel veya metabolik kusur) olabilir. Ayrıca, verilen ilacın zararlı etkileri, çocukluk çağı malignitelerinin oranlarında artışa neden olabilir.

2. trimesterin başlangıcından doğuma kadar olan dönemde fetal organogenez aşaması tamamlandığından fetüsün bir ilaca maruz kalmasının teratojenik etkilere neden olması olası değildir. Ancak bu dönemde fetüsün belirli ilaçlara maruz kalması, normal olarak oluşan fetal doku ve organların büyümesinde ve/veya işlevinde değişikliğe neden olabilir. Bu aşamada plasentanın ilaç metabolizmasına katkısı arttığından, fetal toksisite oluşması için annenin daha yüksek dozlarda ilaç kullanması gerekir (Al-Zidan 2020).

Genel olarak, bir ilacın fetüs üzerindeki etkileri birçok faktöre bağlı olarak değişir. Bunlar; fetal yaş, doz, süre ve uygulama yolu şeklinde sıralanabilir. Ek olarak, anne ile ilgili faktörler de fetüste advers olayların ortaya çıkmasını ve/veya ciddiyetini etkileyebilir. Örneğin, gebelikle ilişkili mide bulantısı ve kusma, ağızdan alınan ilaçların emilimini ve biyoyararlanımını azaltabilir. Bu nedenle, aynı gestasyonel yaştaki iki farklı kadın tarafından alınan belirli bir ilacın aynı dozu, bir fetüste advers olayların gelişmesine neden olabilirken diğerinde herhangi bir etki oluşturmayabilir (Özel ve ark 2018).

Teratojenite ve Teratojenik İlaç Maruziyeti

Gebelik yaşı, doz, uygulama yolu ve genotip gibi belirli koşullar altında uygulandığında fetüsün büyümesinde ve gelişmesinde anomalilere yol açan ilaç ve çevresel ajanlara teratojen denir. Teratojenite; gebeliğin herhangi bir döneminde teratojenlerin neden olduğu morfolojik, biyokimyasal veya davranışa ait her türlü bozukluğa denir. İlaçların doğmamış bebekte yol açtığı toksik etkiye teratojenik etki denir (Ansari et al. 2016; Pilmis et al. 2014). 1957 yılında piyasaya sürülen talidomid 50'den fazla ülkede gebeler tarafından sedatif ve antiemetik etkinliği nedeni ile yaygın şekilde kullanılmış ve 10.000'den fazla bebeğin

başta ekstremitelerde defektleri (fokomeli) olmak üzere çeşitli konjenital malformasyonlarla doğmasına neden olmuştur (Kaplan ve ark 2014). Tarihte talidomid faciası olarak geçen bu olaydan sonra teratojenite daha çok önem kazanmıştır. İlaçların teratojenik etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak genel kabul gören birkaç mekanizma vardır. Bunlar; fetal DNA yapısının bozulması, fetal hücre ölümü, hücre farklılaşmasının önlenmesi, enerji üretiminin bozulması, yeterli besin elamanlarının fetüse geçememesi ve uteroplasental kan akımının bozulması olarak gösterilebilir (Ansari et al. 2016; Karahalil 2018).

Gebeliklerin yaklaşık %40'ı planlı değildir dolayısıyla gebe kadınların 1.trimesterde gebe olduklarından habersiz ilaç kullanma oranı oldukça yüksektir. Bu oran 1.trimesterde %85, 2.trimesterde %14 ve 3.trimesterde %7 dir (Olukman ve ark 2006). Ayrıca gebelik yaşının artması; hipertansiyon, diyabet, astım gibi kronik hastalıklar ve malignitenin gebelerde görülme sıklığını ve teratojenik ilaç maruziyetini artırmıştır. Bu durum gebe kadınların malignite gibi bazı istisnalar dışında gebelikleri süresince ilaç kullanmalarını zorunlu kılmıştır. Teratojenik ilaçlar fetus üzerine doğrudan toksik etki yapabileceği gibi, annede oluşan advers ilaç reaksiyonları da dolaylı olarak bebeği etkileyebilir. Gebelerde ortaya çıkan ciddi bir durumun tedavi edilmeden bırakılması annenin sağlığını tehlikeye atacağı gibi bebeğin gelişimini de olumsuz etkileyecektir. Unutulmamalıdır ki anne iyi ise çocuğu da iyidir (Dathe and Schaefer 2019). Gebelikte kullanılması kontrendike olan bir ilaçla tedavi gören hastada gebeliğin tespit edilmesi, doğmamış çocuğun mutlak zarar gördüğü anlamına gelmez. İlacın fetus üzerindeki etkilerini; ilacın tipi, dozu, verilmiş yolu, doz aralığı, farmakokinetik özellikleri, diğer ilaçlarla olan etkileşimleri, plasentadan geçişi, gebelik haftası, fetusun ilaca cevabı ve annede oluşturduğu advers etkiler belirler. Bu faktörlere bağlı olarak bebeğin zarar görme ihtimali en fazla %30 dur (Dathe and Schaefer 2019). Teratojen olarak bilinen her madde mutlak anomali oluşturmaz. Bu yukardaki faktörlere bağlı olarak kişiler arasında farklılıklar gösterebilir. Öyle ki ikiz gebeliklerde bile bebeklerin birinde anomali görülürken diğerinde görülmez veya gebelik haftasına göre teratojenik etki değişebilir. Örneğin talidomid gebeliğin 24-27. günleri arasında alınırsa fokomeli oluştururken 36. günden sonra alınması

teratojenik etki oluşturmaz (Aydın ve ark 2019). Doğumların ortalama %3'ünde majör, %9'unda minör konjenital malformasyonlar görülür. Bu malformasyonların %65'nin etyolojisi bilinmemekte, %25'i genetik kaynaklı ve 10'u da içinde ilaçların da bulunduğu çevresel faktörlere bağlıdır (Özel ve ark 2018).

Gebe bir kadın teratojen olduğu bilinen bir ilaca maruz kaldığında akla hemen invaziv testler ya da gebeliğin sonlandırılması akla gelmemelidir. Yüksek çözünürlüklü ultrasonografi yapılması fetusun gelişimi için en önemli tanı aracıdır. Burada kromozom anomalisi görülürse o zaman 2. Trimesterde amniyosentez veya koryonik villüs biyopsisi yapılabilir (Van et al. 2015). Teratojen maruziyetinde doğru bireysel risk değerlendirmesi yapmak gerekir. Riskin olduğundan daha fazla tahmin edilmesi gebenin tedavisinin yetersiz olmasına, gebede anksiyeteye ve gebeliğin sonlandırılmasına neden olabileceği gibi, riskin olduğundan daha az tahmin edilmesi fetusun teratojenik bir ilacın zararlı etkilerine maruz kalmasına neden olabilir. (Pilmis et al 2014). Risk analizi yapılırken annenin tedavi etmenin oluşturacağı risk ile tedavi etmemenin yol açacağı olası riskler tedaviye karar vermeden önce hekimler tarafından dikkatli değerlendirilmelidir. Nitelikli literatür taraması yapılmalı ve ülkemizde Ankara, İstanbul, İzmir, Manisa ve Trabzon'da bulunan ve bünyesinde farmakolog/toksikolog, genetik uzmanı, yenidoğan uzmanı, kadın doğum uzmanı, radyoloji ve epidemiyoloji uzmanı bulunan Teratojen Bilgi Servisleri ile irtibata geçilerek danışmanlık hizmeti alınmalıdır.

İlaçların Teratojenik Risklerine Göre Sınıflandırılması

Sistemik dolaşıma geçen ve fetüse zarar verme olasılığı bulunan ilaçlar teratojenik etki yönünden incelenme derecelerine ve böyle bir etki oluşturma risklerinin olasılığına göre sınıflandırılmışlardır. Bu sınıflandırmalar dan en iyi bilinenleri Amerikan ilaç ve Gıda Dairesi (FDA) Sınıflaması, Avustralya Sınıflama Sistemi, İsveç Sınıflama Sistemidir. Ülkemizde reçeteye satılan ve fetüse zarar verme olasılığı bulunan ilaçların prospektüslerinde FDA risk sınıflaması kullanılmaktadır (Göker ve ark 2012). Ancak bu bilgilendirme tüm ilaçların prospektüslerinde yer almamaktadır. 1979 yılında yayımlanan FDA sınıflaması; harf sınıflandırma sisteminin aşırı basit ve riski iletmede yetersiz olması, gebeliğin farkında olmadan ilaç kullanımına dair riskleri

tanımlamakta yetersiz olması ve bu durumda sağlık çalışanlarının gebe kadınlara doğru bir şekilde danışmanlık yapması için gerekli olan yeterli bilgiyi içermemesi, FDA harf sınıflandırma sistemine dahil edilen ilaçların çoğunun C kategorisinde olması, uygun bir gebelik risk kategorisine atanmamış çok sayıda ilacın olması, kategorilerde A'dan X'e doğru gidildikçe riskin arttığı gibi bir algı ortaya çıkartması, kategorilerin hayvan ve insan verileri

arasında ayırt ettirici bir vurgu yapmada yetersiz olması gibi nedenlerden dolayı hekimler tarafından eleştirilmiştir. Bu eleştirileri dikkate alan FDA yeni bir anlatım tarzı oluşturmak için bir çok alandan farklı uzmanların yer aldığı bir çalışma grubu kurmuştur. Bu grupların yaptığı çalışmalar sonucu hazırlanan yeni gebelik ve emzirme etiketleme kuralları (Pregnancy and Lactation Labeling Rule -PLLR) 30 Haziran 2015'te FDA tarafından yürürlüğe konulmuştur.

Tablo 1. FDA'nın 1979 Yılında Yayımladığı Gebelik Risk Kategorileri

A	Gebelerde yapılan kontrollü incelemeler, ilk üç ayda ilacın fetüse zararının olduğunu göstermemiştir. Daha sonraki aylarda da ilacın zararlı olduğu hakkında bir kanıt yoktur.
B	Hayvanlarda yapılan çalışmalar ilacın fetüste teratojenik etki yapma riskinin olmadığını göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü çalışmalar yoktur ya da hayvanlarda yapılan çalışmalar fetüste teratojenik etki riskini göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü araştırmalarda fetüste teratojenik etki riski bulunamamıştır.
C	Hayvanlarda yapılan araştırmalarda ilacın teratojenik etki riski saptanmasına karşın gebelerde yapılan kontrollü araştırmalar yoktur ya da hayvanlarda ya da gebelerde bu konuda yapılmış araştırmalar bulunmamaktadır
D	Fetüste teratojenik etki yapma riskinin kesin kanıtları bulunmakla birlikte yaşamı tehdit eden hastalıklarda daha güvenli ilaçların kullanılmaması ya da etkisiz olması durumunda gebelerde kullanılabilir ilaçlardır.
X	Hayvanlarda ve insanlarda yapılan araştırmalarda teratojenik etki riski kesin olarak kanıtlanmış ve teratojenite riski yararlarından daha fazla olan ilaçlardır. Gebelik sırasında kesinlikle kullanılmamalıdır.

Bu kurallara göre 30 Haziran 2015'ten sonra yapılan tüm biyolojik ürün ve reçeteli ilaç başvurularına, yeni PLLR formatına göre başvurma zorunluluğu getirilmiştir. Ayrıca 30 Haziran 2001 tarihinden sonra onaylanan reçeteli ilaçların etiketlerinin aşamalı olarak değişmesi için 2020 yılına kadar süre verilmiştir. PLLR kuralına göre ilaç etiketlemesinin gebelik alt bölümü dört başlık içermektedir. Bunlar; gebeliğe maruz kalma kaydı, risk özeti (zorunlu), klinik hususlar ve verilerdir.

Gebeliğe maruz kalma kaydı; gebe kadınlara reçete edilen onaylanmış ilaçların etkilerine ilişkin veriler toplanır ve muhafaza edilir. Bu kayıt gebenin telefon numarası gibi iletişim bilgilerini içerir.

Risk özeti; gebelik alt bölümünde zorunlu bir başlıktır. Bu başlıktaki bilgiler, verilen ilacın sistemik dolaşıma girip girmemesine bağlıdır. İlaç sistemik dolaşıma girmiyorsa bu açıkça belirtilmelidir. Sistemik dolaşıma geçen ilaçlar için risk özeti; ilacın gebelerde kullanılmasının kontrendike olup olmadığını, insan ve hayvan verilerine dayalı risk beyanını, farmakolojiye dayalı risk beyanını, genel popülasyonda arka plan risk bilgilerini ve

hastalık popülasyonunda arka plan risk bilgilerini içermelidir.

Klinik hususlar; isteğe bağlıdır. Bu başlık hastalığa bağlı anne ve/veya fetal risk, hamilelik ve doğum sonrası dönemde doz değişikliklerini, anne üzerinde olumsuz reaksiyonları ve fetüs/yenidoğan üzerindeki advers reaksiyonları içerir.

Veriler; risk özeti ve klinik hususlar başlıklarında sunulan özet bilgiler için bilimsel temel sağlayan verileri içerir.

PLLR kuralında gebelikte kullanılan ilaçların etiketlemesi bölümü yanında, emzirme, kadınlar ve erkekler üreme potansiyeli bölümleri de bulunur (Al-Zidan 2020; Kaplan ve ark 2014).

SONUÇ

Yapılan çalışmalar; gebelikte ilaca maruz kalma oranının % 80-90 olduğunu, gebelik yaşının artması ile birlikte görülen hastalık ve kullanılan ilaç sayısının da arttığını göstermektedir. Gebelerde görülen hastalıkların tedavisi hem anne hem de fetüsün sağlığı açısından büyük önem arz etmekte ve ilaç maruziyetini zorunlu kılmaktadır. Bu durum tedavinin optimize edilmesini gerektirir.

Tedaviyi yapan hekim, nitelikli literatür taraması yapmalı, bilgilerini güncellemeli, teratojen bilgi servislerinden danışmanlık hizmeti alarak anne ile bebeğinin bu süreci sağlıklı bir şekilde tamamlamalarına yardımcı olmalıdır. Kontrendike olan bir ilaçla tedavi gören hastada gebeliğin tespit edilmesi durumunda ilk önce risk analizi yapılmalı, risk raporu oluşturulduktan sonra gebeliğin geleceğine karar verilmelidir. Hekimler doğurganlık çağındaki kadınları tedavi ederken gebelik sorgulaması yapmalı, mümkün olduğu kadar teratojenik potansiyeli olan ilaçları yazmamalı ve özellikle uzun süre vücuttan atılmayan ilaçları (asitretin kullanan hastalar 2 yıl gebe kalmamalı) hamilelik planlanmadan önce kesmelidirler. Sağlıklı nesillerin yetişmesi

için teratojen bilgi servislerinin sayısı artırılmalı, doktor, ebe ve hemşirelere gebelerde ilaç kullanımı ile ilgili eğitimler verilerek bilgileri güncellenmelidir. Gebe takibi yapan ebeler, ilaç kullanma konusunda gebelere eğitim vermeli, ilaca maruz kalan gebeleri teratojen bilgi servislerine yönlendirmeli ve doğurganlık yaşındaki kadınları planlı gebeliğe teşvik etmelidirler.

YAZAR KATKILARI

EA: Fikir, literatür taraması, makale yazımı eleştirel inceleme/kritik okuma.

KAYNAKLAR

Al-Zidan, RN. Drugs in Pregnancy: A Handbook for Pharmacists and Physicians. CRC Press. Canadiana (ebook) 2020; 20200221833 | ISBN 9781771888950

Andrade Susan E et al. Use of Prescription Medications with A Potential for Fetal Harm Among Pregnant Women. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2006;15(8): 546-54.

Andrade Susan E et al. Prescription Drug Use in Pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; 191(2): 398-407.

Ansari J et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs Commonly Used in Pregnancy and Parturition. *Anesthesia and Analgesia* 2016;122(3): 786-804.

Ayad M, Costantine MM. Epidemiology of Medications Use in Pregnancy. In *Seminars in Perinatology* 2015; 39 (7): 508-11.

Aydın E ve ark. Gebelikte İlaç Teratojenitesi. *Sakarya Üniversitesi Holistik Sağlık Dergisi* 2019; 2(3): 55-65.

Costantine M. Physiologic and Pharmacokinetic Changes in Pregnancy. *Frontiers in Pharmacology* 2014; 3(5):65.

Dathe K, Schaefer C. The Use of Medication in Pregnancy. *Deutsches Arzteblatt International* 2019;116(46):783.

Demir R, Taşpınar A. Gebelikte Akılcı İlaç Kullanımı. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi* 2019;28(3):193-200.

Feghali M et al. Pharmacokinetics of Drugs in Pregnancy. In *Seminars in Perinatology* 2015; 39(7): 512-19

Glover DD et al. Prescription, over-the-Counter, and Herbal Medicine Use in A Rural, Obstetric Population. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003;188(4):1039-45.

Göker A et al. Gebelikte İlaç Kullanımı Nedeni ile Başvuran Hastaların Değerlendirilmesi. *Journal of*

Clinical Obstetrics and Gynecology 2012;22(2): 90-4.

Hebert MF et al. Interpreting Tacrolimus Concentrations During Pregnancy and Postpartum. *Transplantation* 2013; 95(7): 908.

Kaplan YC ve ark. İlaçların Gebelikte Kullanımlarına Dair Risk İletişiminde Yeni Dönem: FDA Gebelik Risk Kategorileri Değişiyor. *Türk Aile Hekimliği Dergisi* 2014;18(4):195-98.

Karahalil B. Prenatal Dönemde İlaç Kullanımı ve Teratojenite Riski. *Türkiye Klinikleri J Med Genet-Special Topics* 2018;3(1):97-108.

Kazma JM et al. Anatomical and Physiological Alterations of Pregnancy. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics* 2020; 47(4):271-85

Koren G, Ornoy A. The Role of the Placenta in Drug Transport and Fetal Drug Exposure. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2018;11(4):373-85.

Law R et al. Treatment of Heartburn and Acid Reflux Associated with Nausea and Vomiting During Pregnancy. *Canadian Family Physician* 2010; 56(2): 143-4.

Lupattelli A et al. Medication Use in Pregnancy:A Cross-Sectional, Multinational Web-Based Study. *BMJ Open* 2014;4(2):1-14

Mazer-Amirshahi M et al. Trends in Pregnancy Labeling and Data Quality for US-Approved Pharmaceuticals. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2014; 211(6): 690-e1.

McCormack SA, Best BM. Obstetric Pharmacokinetic Dosing Studies are Urgently Needed. *Frontiers in Pediatrics* 2014; 2:1-9.

Miral M, Beji NK. Gebelikte İlaç Kullanımı ve Danışmanlık. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi* 2017;4(2):142-8.

Murphy MM et al. The Pregnancy-Related Decrease in Fasting Plasma Homocysteine is Not Explained by Folic Acid Supplementation,

Hemodilution, or A Decrease In Albumin in A Longitudinal Study. The American Journal of Clinical Nutrition 2002;76(3):614-19.

Özel Ş ve ark. Analysis of Drug Use During Pregnancy in A Tertiary Women Health Hospital. Ahi Evran Med J. 2018;2(3):74-6.

Olukman M ve ark. Gebelerde İlaç Kullanımı: Son Bir Yıllık Deneyim. Uzmanlık Sonrası Eğitim ve Güncel Gelişmeler Dergisi 2006; 3(4):255-61.

Pilmis B et al. Antifungal Drugs During Pregnancy: An Updated Review. Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2015;70(1):14-22.

Richter JE. The Management of Heartburn in Pregnancy. Alimentary Pharmacology and Therapeutics 2005;22(9):749-57.

Tracy TS et al. Temporal Changes in Drug Metabolism (CYP1A2, CYP2D6 And CYP3A Activity) During Pregnancy. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2005; 192(2):633-9.

Van Den Bosch AE et al. Use and Impact of Cardiac Medication During Pregnancy. Future Cardiology 2015;11(1): 89-100.

EXTENDED ABSTRACT

Studies have shown that 80-90% of pregnant women use at least one drug during pregnancy. The rate of drug use in pregnant women has increased in the USA and other developed countries for the last 30-40 years. In a study conducted in Turkey, it was determined that the rate of drug use in the first trimester of pregnancy was 85.2% and almost all of these pregnant women used drugs without knowing that they were pregnant. The increase in the rate of drug use in pregnant women is associated with the fact that women have children at a later age and the number of women with chronic diseases (such as asthma, diabetes, hypertension, epilepsy) increases. Evidence-based scientific data on the safety of drugs used during pregnancy are insufficient. The potential teratogenic effect of many drugs has not yet been demonstrated. Most drugs used during pregnancy have not been studied during pregnancy. Instead, safety and toxicity data have been obtained either from post-marketing surveillance or from late-stage retrospective studies. In addition, efficacy and dose data have been estimated from studies conducted in men or non-pregnant women. Traditionally, pregnant women and women of childbearing age have been prohibited from participating in phase I drug studies. Pharmaceutical companies did not include pregnant women in drug development studies due to ethical concerns. The most important reasons affecting the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drugs used during pregnancy are changes in the anatomy and physiology of almost all systems. Cardiac output increases non-linearly at the beginning of pregnancy, reaching about 7 L/min at 16 weeks of gestation and peaking in the early third trimester. There is an increase in plasma volume during pregnancy to meet the increasing needs of the placenta and fetus. 6-8. It starts in the first week of pregnancy and continues to increase throughout the pregnancy, reaching its peak at the 32nd week. Increased plasma volume in pregnant women decreases the concentration of plasma proteins. Both albumin and alpha 1-acid glycoprotein concentrations are reduced. This leads to an increase in plasma free drug concentrations (for drugs with limited clearance). In pregnant women, gastric acid production decreases and mucus secretion increases, which leads to an increase in stomach pH. These changes increase the ionization of weak acids (e.g. aspirin) and decrease their absorption, while they decrease the ionization and increase the absorption of weak bases (e.g. caffeine). Having liver microsomal enzymes that take part in oxidative phase I reactions during pregnancy; While the activities of CYP3A4 (50-100%), CYP2A6 (54%), CYP2D6 (50%) and CYP2C9 (20%) increase, the activities of enzymes such as CYP1A2 and CYP2C19 decrease. Vasodilation due to nitric oxide during pregnancy increases renal blood flow, glomerular filtration rate is 40-60% higher in the first trimester. This event increases the renal clearance of drugs that are only excreted by glomerular filtration. Like the blood-brain barrier, the placenta is a semipermeable barrier to drug penetration. Small molecule, lipophilic and non-ionized drugs easily cross the placenta. The placenta also has the capacity to metabolize drugs. Therefore, it is an important factor that changes drug pharmacokinetics in pregnancy. In general, the expected effects of a particular drug during pregnancy can be divided into periods according to fetal age. In the period from the 1st to the 20th day after fertilization, the effect(s) of the drug either kills the fetus or does no harm, according to the all-or-nothing rule. The hallmark of the period from the 21st to the 56th day after fertilization is organogenesis. Therefore, teratogenesis is more likely to occur at this stage of pregnancy. Since the stage of fetal organogenesis is complete from the beginning of the 2nd trimester to delivery, exposure of the fetus to a drug is unlikely to cause teratogenic effects. Drugs and environmental agents that cause anomalies in the growth and development of the fetus when administered under certain conditions such as gestational age, dose, route of administration and genotype are called teratogenic, and any morphological, biochemical or behavioral disorder caused by teratogens in any period of pregnancy is called teratogenicity. The teratogenic mechanism of action of drugs has not been

fully elucidated. While teratogenic drugs may have direct toxic effects on the fetus, adverse drug reactions in the mother may also affect the infant indirectly. Leaving a serious condition that occurs in pregnant women without treatment will endanger the health of the mother and adversely affect the development of the baby). Detection of pregnancy in a patient who is being treated with a drug that is contraindicated to use during pregnancy does not necessarily mean that the unborn child is harmed, the probability of harm to the baby is at most 30%. When a pregnant woman is exposed to a drug known to be teratogenic, invasive testing or termination of pregnancy should not immediately come to mind. High resolution ultrasonography is the most important diagnostic tool for fetal development. It is necessary to make an accurate individual risk assessment in teratogen exposure. A qualified literature review should be made and consultancy service should be obtained by contacting the Teratogen Information Services. Drugs that enter the systemic circulation and are likely to harm the fetus are classified according to the degree of investigation for teratogenic effects and the probability of the risk of such an effect. The best known of these classifications are the American Drug and Food Administration (FDA) classification, the Australian classification system, and the Swedish classification system. The FDA classification published in 1979 has been criticized for many reasons, and the FDA's new pregnancy and breastfeeding labeling rules were put into effect on June 30, 2015, taking these criticisms into account. According to the PLLR rule, the pregnancy subsection of drug labeling includes four headings. These are the pregnancy exposure register, risk summary (mandatory), clinical considerations, and data. In order to raise healthy generations, the number of teratogen information services should be increased, doctors, midwives and nurses should be trained on drug use in pregnant women and their information should be updated.