

Gebelikte İlaç Kullanımı ve Risk Değerlendirmesi: Beni Kategorize Etme

Medication Use in Pregnancy and Risk Evaluation: Do Not Categorize Me

Zeynep ÖZTÜRK ¹

1. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, İzmir

ÖZET

Gebelikte ilaç kullanımı sık karşılaşılan bir sorun ve sorudur. Gebe kadınların yaklaşık yarısı (%30-90) gebeliğinde en azından bir tane reçetelenmiş ilaç kullanmaktadır. Reçetelenmiş ilaçlara ek olarak gebe kadınlar, gebelikte kullanımları hakkında sınırlı veri bulunan tezgah üstü ilaçları da kullanmaktadırlar. İlacı maruz kalmış gebe hastalar, ilaçların olası etkileri hakkında bilgilendirilmelidir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (US-FDA) gebelik kategorileri (A, B, C, D, ve X), konuyla ilgili kısa ve pratik bilgi sağlamakla birlikte yakın zamanda kaldırılmış olup yerine kanıta dayalı bir yaklaşım benimsenmiştir. Gebelik için bu şekilde genel bir sınıflama tek başına kullanıldığında yeterli olmamaktadır. Gebelikte ilaç kullanımı sonucu oluşabilecek istenmeyen etkilere dair araştırma- tabanlı bir risk değerlendirmesi, üç önemli bölüme ayrılmıştır: risk ölçümü, risk iletişimi ve risk yönetimi. Gebelikte ilaç güvenliği hakkında eksiksiz bir risk değerlendirmesi ve ilacı maruz kalmış kadınların bilgilendirilmesi hem gebedeki endişeyi azaltabilir, hem de gereksiz gebelik sonlandırmalarının önüne geçebilir.

Anahtar Kelimeler: gebelik, ilaç, danışmanlık, risk değerlendirilmesi

SUMMARY

Medication use in pregnancy is a common problem and question. Nearly half of pregnant women (30-90%) use at least one prescription medication during pregnancy. In addition to prescription drugs, pregnant women use over the counter drugs for which are limited data in pregnancy. Pregnant patients exposed to drugs should be informed about potential effects of medications. The United States- Food and Drug Administration's (US- FDA) pregnancy categories (A, B, C, D, and X), which provide short and practical data, have recently been removed and replaced with an evidence-based approach. An overall classification for pregnancy is not sufficient when used alone. A research-based risk evaluation of potential adverse health effects resulting from drug use in pregnancy has three important parts: risk assessment, risk communication and risk management. An accurate risk evaluation about drug safety in pregnancy and informing women exposed to drugs may help reduce maternal concerns and prevent unnecessary pregnancy terminations.

Keywords: pregnancy, medication, counseling, risk evaluation

İletişim

Sorumlu Yazar: Uzm. Dr. Zeynep ÖZTÜRK

Adres: İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, 35360, İzmir

Tel: +90 (232) 244 44 44 / 1598, **Mob:** +90 (542) 485 54 22

E-Posta: dr.zeyneb@hotmail.com

Makale Geliş: 20.06.2017

Makale Kabul: 25.08.2017

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktipb.322632

GİRİŞ

Hemen her gebe ve gebe takibi yapan sağlık personeli, gebelikte ilaç kullanılıp kullanılmayacağı sorunu ya da ilaç kullanırken gebe kalınmasının sakıncalarına dair sorularla karşılaşmaktadır. Yapılan çalışmalar, gebelikte ilaç kullanım oranlarının yüzde 30 ile 90 arasında değiştiğini göstermektedir [1-3]. Yalnızca reçetelenen ilaçların değil, tezgah üstü ilaçlar ya da “over the counter” (OTC) ilaçlar olarak bilinen ve reçetesiz satın alınabilen ilaçların da gebelikte takibi gerekmektedir [4]. Reçeteye tabi olmayan bu ilaçlar, genellikle kullanıcılar tarafından güvenli olarak algılanmakta olup hastadan detaylı anamnez alınmadığı sürece kayıtlara geçmemektedir.

Gebelik dönemi, gebede gerek hormonal gerekse psikososyal değişimlerin meydana geldiği bir dönemdir [5]. Gebenin kendisinin ve yavrusunun sağlığı ile ilgili soru ve kaygılarının doğru şekilde çözülmesi önemlidir. Bu görev büyük oranda sağlık personeline düşmektedir. Öte yandan, ilaç kullanımı da dahil olmak üzere, gebede kaygı yaratan konulara hatalı yaklaşımlar gereksiz gebelik sonlanmalarına kadar varabilecek sonuçlar doğurmaktadır. Bu nedenle kanıta dayalı değerlendirmeler yanında tespit edilen riskin, yani sorunun ortaya çıkma olasılığının gebenin anlayabileceği şekilde gebeye aktarılması ve anlaşıldığından emin olunması gereklidir. Risk iletişiminin doğru yapılması, hasta memnuniyetini arttırdığı gibi sağlık personelinin de hukuki açıdan korumaya almaktadır.

Gebelikte ilaç kullanımına dair, ülkemizde yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır [6]. Oysaki ilaç kullanan gebelerde gebelik sonuçlarının takibi, bu gebelerde ilacı bağılı olmuş olabilecek anormallik ve komplikasyonların tespiti önemlidir. Gebe takibi gebelikte ilaç kullanımına bağlı olası risklerin değerlendirilmesinde tamamlayıcı bir basamak olup bu konuda yetkin kişilerce yapılmalı ve elde edilen veriler literatüre kazandırılmalıdır. Pazarlama sonrası ilaç güvenlik bilgileri, ancak bu şekilde güncellenebilmekte ve ilacın gebelerde olası etkileri hakkında bize bilgi sağlayabilmektedir. İlaç prospektüslerinde ilacın olası istenmeyen etkileri, faz çalışmaları olarak da anılan bir dizi çalışma sonuçlarına göre tanımlanmaktadır. Ancak pazarlama öncesi yapılan faz çalışmaları, yaşlılar ve çocuklar gibi gebeleri de içermemektedir. Gebelerde ilaç etkilerine dair klinik denemeler yapmanın etik dışı olduğu açıktır. Bu nedenle piyasaya yeni sürülmüş olan bir ilacın gebelikte olası etkilerine dair, hayvanlar

üzerinde yapılan kısıtlı deneysel çalışmalar haricinde bilgi sahibi olunamamaktadır. Gebelikte ilaç kullanımı sıklıkla iki şekilde karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan birincisi “ilaç maruziyeti” olup gebeliğinin farkında olmayan gebenin erken dönemde ilaç kullanmış olması halidir. Gebelik tanısı genellikle geciken ya da atlanan adet periyodu ile konulduğundan, bu tarz ilaç maruziyetleri gebeliğin birinci ya da ilk iki ayını kapsamaktadır. Öte yandan özellikle adet düzensizliği olan kadınlarda, gebelik tanısı geç konulmakta ve ilaç maruziyet süreleri uzamaktadır. Bu nedenle adet düzensizliği olan kadın hastalarda, ilaç farkındalığı hem hekim hem hasta açısından daha fazla önem taşımaktadır.

Bir diğer şekliyle gebelikte ilaç kullanımı, gebelikte akut gelişen bir hastalığın ya da önceden var olan kronik bir hastalığın tedavisi olarak karşımıza çıkmaktadır. Kronik hastalığı olan gebelerde, hastanın durumunu kötüleştirmeden mevcut tedavinin devamının olasılığı ya da alternatif ilaçlar açısından risk değerlendirmesi yapılır. Her iki durumda da hasta olan gebenin sağlığının ön planda tutulması, anne karnındaki bebeğin sağlığı açısından da önemlidir. Sağlıksız bir gebeliğin oluşturacağı riskler, nadir durumlar dışında, ilaca bağlı oluşabilecek risklerden çok daha fazladır.

İster gebeliğin farkına varmadan ister gebelikte zorunlu olarak kullanılsın, ilaç etkisinin gebelerde oluşturabileceği risklerin değerlendirilmesi gerekmektedir. Risk değerlendirmesi, profesyonel bakış açısıyla, üç ana bileşeni içermektedir: risk ölçümü, risk iletişimi ve risk yönetimi (Şekil 1). Risk değerlendirmesi, bu üç bileşenden birinin yokluğunda hatalı sonuçlar doğurabilir. Risk değerlendirmesinin eksiksiz ve doğru yapılması, riske bağlı oluşabilecek sorunların doğru çözüm yollarının ortaya konabilmesi açısından önem taşımaktadır.

Tablo 1: FDA gebelik risk kategorileri ve yorumu.

A	İnsanlarda yapılmış kontrollü çalışmalar mevcut; fetal risk yok.
B	İnsanlarda kontrollü çalışma yok; hayvan çalışmalarında fetal risk yok.
C	İnsanlar ve hayvanlarda kontrollü çalışmalar yok ya da sadece hayvanlarda fetotoksik etkisi gösterilmiş; insanlarda fetal risk kanıtı yok.
D	İnsanlarda fetal risk oluşturduğuna dair kanıt mevcut; yarar-zarar oranına bakılarak kullanılmalı.
X	İnsanlarda ve hayvanlarda fetal anomaliye yol açtığı gösterilmiş; gebe kadında kullanımı yüksek riskli ve kontrendike.

Risk Ölçümü: “Beni Kategorize Etme” (*)

Gebelikte ilaç kullanımına bağlı risk ölçümü, sanılanın aksine “etken madde” merkezli bir araştırmadan ibaret değildir. Etken maddenin gebelikte kullanımına dair kısa ve çabuk bilgiyi sağlayan çeşitli kategorizasyonlardan en bilineni, Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından oluşturulmuş olup A, B, C, D, X şeklinde bir harf sınıflamadır (Tablo 1). A’dan X’e doğru riskin dereceli olarak artışını işaret eden ve sadece etken maddenin gebelikte kullanımına dair hayvan çalışmaları ve in-

san deneyimlerinin sonuçlarına dayandırıldığı öne sürülen bu sınıflama, risk değerlendirmesi için yeterli değildir [7]. Halen en iyi bilinen risk değerlendirmesi yöntemi olarak kabul görse de yavaş yavaş kullanımı terk edilmeye başlanmıştır.

Etken maddenin gebelikte etkilerinin araştırılması, risk değerlendirmesinin yalnızca bir ayağı olan “risk ölçümü” içerisinde yer alabilecek bir husustur; ancak tek başına yeterli değildir. Risk ölçümünde etken maddenin ne olduğu, yani ilacın içeriği kadar, ne kadar dozda, hangi sürede ve gebeliğin hangi döneminde alındığının da kaydedilmesi gerekmektedir. “Doz- süre- dönem üçlüsü” olarak, etken madde yanında ölçümü zorunlu olan bu parametreler, farklı zamanlarda, farklı süre ve miktarlarda alınan ilaçların etkilerinin nasıl farklı olabileceğini göstermektedir [6]. Örneğin kalsiyum bağlayıcı özelliği olan tetrasiklinlerin, fetal kemik gelişimi üzerine etkilerinin gebeliğin ilk aylarından ziyade ikinci trimesterde oluşması beklenir.

Dolayısıyla bu ilacın gebeliğin ilk haftalarında kullanılmış olması ile gebeliğin ilerleyen dönemlerinde kullanımı arasında oluşabilecek riskler açısından ciddi farklılıklar bulunmaktadır. Benzer şekilde, yüksek riskli olduğu kabul gören varfarin, izotretinoin, valproik asit gibi ilaçların gebeliğin kaçınıcı haftalarında kullanılmış olduğunun tam tespiti risk ölçümü açısından kritiktir. Teorik olarak kabul edilen ve organ gelişiminin olmadığı ilk haftalardaki ilaç maruziyetlerinin gebelikte etkilerinin ya gebeliğin sonlanması ya da organ gelişimi üzerine etki etmemesi şeklinde tanımlayan “ya hep ya hiç” varsayımı da gebelikte kullanılan ilacın hangi gebelik döneminde kullanıldığının önemine işaret etmektedir. Ancak pratikte konsepsiyon sonrası birkaç hafta ile sınırlı olan bu dönemin tespiti her zaman mümkün olmamaktadır. Gebelikte ilaç kullanımı, süre açısından ne kadar kısıtlı ise riskin ortaya çıkışı o kadar az olasılıktadır.



Şekil 1: Risk Değerlendirmesinin Ana Bileşenleri.

Gebeliğin fark edilmediği erken dönemlerdeki maruziyetler ile kronik hastalıklar nedeniyle gebelik boyunca zorunlu hale gelen ilaç kullanımını da birbirinden ayıran husus budur. İlaç kullanım süresi uzadıkça ilacın vücutta dağılımı ve etki hakimiyeti ile ileri gebelik dönemlerinde plasental geçişler de artmaktadır. Bu nedenle uzun süreli kullanımlarda ilaç etkisinin fetus üzerinde daha fazla olması beklenir. Öte yandan kronik hastalığı olan gebede, ilaç kullanımını gebelik nedeniyle kesmek, hastalığın kötüleşmesine neden olabilir. Bu durum fetal gelişim açısından da risk oluşturabilir. Bu nedenle ilaç kullanımının ya da kesilmesinin gerekliliği klinisyen tarafından doğru şekilde değerlendirilmelidir. İlaç tedavisi kesilen gebeler, mutlaka yakın bir şekilde takibe alınmalıdır. Etken maddenin gebelikte kullanımına dair, ülkemizde de en çok tercih edilen risk kategorizasyonu olan FDA gebelik risk sınıflaması (A, B, C, D, X) 2014 yılında FDA'nın yayınladığı bir bildiri ile kullanımdan kaldırılmıştır [8]. Öncelikli ve hızlı bir şekilde ilaç prospektüslerinden çıkarılmaya başlanan bu sınıflama yerine FDA, kişiye özel bir değerlendirme ve etken maddelerin güncel literatür bilgileri ışığında incelenmesi gerektiğine dikkat çekmiştir.

Risk İletişimi: “Beni Demoralize Etme” (*)

Risk değerlendirmesinin ikinci ve en önemli ayağı “risk iletişimi”dir. Mükemmele yakın ve objektif bir risk ölçümü yapılmış dahi olsa, varılan sonucun ikinci kişiye (hastaya ya da hekimine) doğru bir şekilde iletilmemiş olması risk değerlendirmesini etkisiz hale getirebilir. İlaç kullanan gebede, risk değerlendirmesini etkileyebilecek ve kaydedilmesi gereken özelliklerden bazıları da gebenin yaşı, eğitim durumu ve mesleğidir. Bu veriler risk iletişimine geçilecek hasta hakkında bir ön kanı sağlamakla birlikte, hastanın anlatılanları ne kadar anladığı ya da anlayacağı yüz yüze görüşme sırasında fark edilebilmektedir. Kanıta dayalı verilerin hastaya sunumu, onun anlayabileceği şekilde ve uygun bir dilde, mutlaka yüz yüze görüşme yöntemi ile olmalıdır. Yaklaşık yarım saat kadar süren bu görüşme bir çeşit danışmanlık olup hastanın anlayıp anlamadığı, ne kadar anladığı ve varsa gebelikte ilaç kullanımıyla ilgili sormak istediği sorulara da görüşmede yer verilmelidir. Raporlama ya da ilaç prospektüsü gibi yazılı bilgi aktarımları direkt değil, indirekt iletişim örnekleri olup hastaya fayda sağlamada yetersizdir [9]. Risk iletişiminde ilk ve ana hedef, ilacı kullanan gebedir. Risk ölçümünü yapanla gebe arasında iletişimi bozabilecek her türlü unsur, iletişime geçmeden önce ön görülüp kaldırılmalıdır. Yüz yüze görüşme esnasında tüm risk faktörleri ve ölçüm yöntemleri gebeye aktarılmalı, risk artışı olup olmadığı konusunda bilgilendirilmelidir.

Her gebelikte ortalama yüzde 3 oranında doğumsal kusur riski olduğu, ilaç kullanımına bağlı olarak bu oranda artış olup olmadığı açıkça tanımlanmalıdır. Gebenin anlayabileceği şekilde, gerekirse matematiksel ve şeklen de anlatılabilecek bu basit oranlar verildikten sonra, gebelikteki sağlıklı çocuk doğurma şansı da gebeye tanımlanmalıdır. Risk artışları, ilaç kullanmayan sağlıklı gebelere oranla kıyaslanmakta olup bu oranlar, “teratojen” yani yüksek risk atfedilen ilaçlarda bile ancak yüzde 20-30'lara ulaşabilmektedir.

Gebelikte ilaç kullanımına bağlı “risk artışı”nı tanımlamak, “yüksek risk” yada “kontrendike, X kategorisi” gibi tanımlamalardan oldukça farklıdır. Şöyle ki yüzde 20'lik bir risk, ortalama riskte matematiksel olarak bir artışı gösterse bile, aynı ilacı kullanan 10 gebenin 2'sinde riskin gerçekleştiğini, 8'inin ise sağlıklı çocuk dünyaya getirdiğini işaret etmektedir. Risk artışı yanında sağlıklı çocuk doğurma şansını tanımlamak, gereksiz gebelik sonlanmalarının önüne geçebilir, bazen de gebenin bilmek istediği sadece budur.

Risk Yönetimi: “Beni İlegalize Etme” (*)

Riskin doğru ölçülmesi ve uygun bir şekilde iletilmesi, eğer bir takip ya da önlem söz konusu değilse risk değerlendirmesinin eksik kalmasına neden olacaktır. Risk yönetimi, risk ölçümü ve risk iletişiminden bağımsız düşünülemez. Yazılı raporlama yöntemi, ileride oluşabilecek komplikasyonlarda ilaç kullanım etkilerinin ya da alternatiflerinin değerlendirilebilmesi açısından da önemlidir. Bu nedenle yazılı raporda ileriye yönelik yapılabilecek tetkik, kontrol önerileri ve varsa kronik hastalığın kötüleşmesi durumunda ilaç alternatifleri bulunmalıdır.

Fetal vücut yapısının tarandığı ve gebeliğin 20. haftasından sonra yapılan detaylı ultrason ile mümkünse fetal ekokardiyografi konjenital anomalilerin tespitinde altın standarttır. Risk artışı tespit edilmemiş olsa dahi gebe takiplerinde önerilmektedir. Ek olarak fetal gelişime etkisi açısından özellik gösteren veya literatürde anomali bildirilmiş ilaçlar söz konusu ise, risk altında olabileceği düşünülen organlara yönelik ileri tetkikler istenebilir.

Özellikle son dönem gebeliği içeren ilaç kullanımında (antiepileptikler, antidepresanlar ve diğer psikiyatrik ilaçlar, antikoagulanlar, bazı ağrı kesiciler gibi), yoğun bakım ünitesi ya da yenidoğan takibinin yapılabileceği bir hastanede doğum önerilebilir. Yeni doğanın doğum sırasında annenin aldığı ilaçtan ne şekilde etkilenebileceği belirtilirse takibinde oluşabilecek sorunlar önceden önlem alınarak daha kolay çözülebilir.

Risk danışmanlığı verilen gebenin gebelik boyunca ve sonrasında takibi de risk yönetiminin bir parçasıdır. Risk ölçümü öncesi alınan veriler arasında mutlaka gebenin iletişim bilgileri bulunmalıdır. Uzun sürelerde hastaların iletişim bilgilerinin de değişebileceği akılda bulundurulup uygun zaman aralıklarında geri dönüşler yapılarak gebelik sonuçları hakkında bilgi edinilmelidir.

Gebelik sonuçlarına dair elde edilen verilerin, konuyla ilgili araştırma veri tabanlarının güçlendirilmesi için literatüre kazandırılması gerekmektedir. En sağlıklı veriler “prospektif” yani ileriye dönük ve uzun soluklu (5-10 yıllık) çalışmalardan elde edilebilmektedir. Öte yandan tek bir vakanın bile bildirilmesi, hakkında bilgi sahibi olamadığımız ilaçlar açısından çok değer taşımaktadır. Doğru risk ölçümü, yazılı raporlama, uygun iletişim, takip ve kontrol ile gebelik sonuçlarının bildirimi, sağlık hizmetinin olması gerektiği gibi verilmesini ve hasta memnuniyetini sağlar. Riski profesyonelce ve objektif değerlendirmek, hem gebeyi hem hekimini olası anlaşmazlıklardan koruyabilir. Bu noktada değerlendirmeyi yapacak sağlık profesyonelinin de hataya düşmemesi için, değerlendirmenin sağlam araştırma veri tabanlarına dayanması gerekmektedir. Güncellenmemiş, eski bilgilerle yapılan değerlendirmeler her zaman hataya açıktır.

SONUÇ

Son yıllarda gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar ve başta FDA’ın sık kullanılan risk kategorizasyonunu kaldırdığını bildirmesi ile risk danışmanlığının önemine dikkat çeken gelişmeler, sağlık alanında yeni bir araştırma ve iş alanı ortaya çıkmasına neden olmuştur. Bilgi çağı olarak da kabul edilen çağımızda artık risk değerlendirmesi, yalnız riskin doğru ölçülüp raporlanması demek değil, riske dair bilinenin doğru iletilmesi ile riskin takibi ve yönetimini de içermektedir.

Gebelikte ilaç kullanımına dair danışmanlık hizmetinin bu algoritma içerisinde verilebilmesi

önemli olup yetişebilecek personele gerekli eğitim ve desteğin verilmesi şarttır. Öte yandan sadece hekimler değil, eczacılar, hemşireler ve diğer sağlık meslek grupları arasından da son zamanlarda bu işe gönüllü ve ilgililer çıkmaktadır. Bu noktada konuya dikkat çekilmesi yanı sıra hasta iletişimi ve risk yönetimi gibi hususların göz ardı edilmemesi gerekmektedir. Bu nedenle gebelikte ilaç kullanımı konusunda, multidisipliner bir yaklaşıma ve ilgili araştırma tabanlarını destekleyici çalışmalara ihtiyaç fazladır.

KAYNAKLAR

1. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;20(9):895-902.
2. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:51.e1-8.
3. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagorodnikov K, Mårdby AC, Moretti ME, Drozd M, Panchaud A, Hämeen-Anttila K, Rieutord A, GjergjaJuraski R, Odalovic M, Kennedy D, Rudolf G, Juch H, Passier A, Björnsdóttir I, Nordeng H. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004365.
4. Glover DD, Rybeck BF, Tracy TS. Medication use in a rural gynecologic population: prescription, over-the-counter, and herbal medicines. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(2):351-7.
5. İskit AB. Gebe hastada ilaç seçimi. *STED*. 2007;16 (1): 15-7.
6. Öztürk Z. İlaç Kullanan Gebeye Yaklaşım: Teratojenite Riski ve Danışmanlık Hizmeti. *STED*. 2014;23 (5): 201-5.
7. Honein MA, Gilboa SM, Broussard CS. The Need for Safer Medication Use in Pregnancy. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6(5):453-5.
8. Sinclair SM, Miller RK, Chambers C, Cooper EM. Medication Safety During Pregnancy: Improving Evidence-Based Practice. *J Midwifery Womens Health* 2016;61:52-67.
9. Pines A. Patient information leaflets: friend or foe? *Climacteric* 2015;18:663-5.