

GEBELİK VE İLAÇ İLİŞKİLERİ

Dr. Hadi Sungun (*)

İntrauterin hayat boyunca Fetus gelişimi için gerekli maddelerin ve solunum gazlarının sağlanması Maternal kan dolaşımı ile olmaktadır. Ancak Fetus, doğum esnasında bütün gerekli fonksiyonların sağlanması sorumluluğunu üzerine almaktadır. Bilindiği gibi en yüksek mortalite hayatın ilk 24 saatinde, bu değişikliğin gerçekleştirilme girişimi esnasında görülmektedir.

İntrauterin hayatta Fetüs tarafından yutulan Amniotik sıvı barsaklardan emilir ve böbrekler tarafından atılarak tekrar Amnion kesesine döner. Normal fetusun barsaklarındaki peristaltik aktivite gâyet azdır. Doğumdan önce mekonyum çıkartılması genellikle intrauterin Anoksi belirtisidir. Amniotik sıvının Nazofarinks, Trakea ve Alveollere girip çıkmasına neden olan solunum efforlarının mevcudiyeti deney hayvanlarının yanı sıra İnsan fetusunda da gösterilmiştir. Çocuk intrauterin hayatta (Deği ve Ses) uyarılarına cevap vermektedir. Önemli olan nokta, bütün gerekli fonksiyonların çocuğun doğumuna kadar gelişebilmesidir.

Fetusun intrauterin normal gelişimi için gerekli olan bu fonksiyonlar çeşitli nedenlerle bozulabilir. Bu nedenler bir çok harici etkenlerle ve anne tarafından meydana getirilebildiği gibi Fetopati dediğimiz durum Tıbbi müdahalelerle İlaçlarla da olabilmektedir.

Kanımızca genç annenin hamile olduğunu veya ihtimalini müracaat ettiği Doktora açıklıkla söylememesi Hekimleri yanıltmaktadır. Bunun sonucu olarak hamilelikte verilmesi sakıncalı olan bazı ilaçlar hekimler tarafından yazılmaktadır.

İnsanlar çok eski zamanlardanberi Fetus gelişiminin annenin hamileliğinde maruz kaldığı Emosyonel etkenlerle değişebildiğini ileri sürmüşlerdir. Örneğin, anne hamileliğinde kolsuz bir yaratık tarafından korkutulmuşsa, ya da kurbanın kolunun koptuğu bir olaya tanık olmuşsa çocuğun kolsuz doğması ihtimalinden bahsedilirdi. Bugün kesinlikle kongenital defektlerin yukarda bahsedilen nedenlere bağlanamayacağı bilinmektedir.

(*) Şişli Çocuk Hastanesi I. Kadın-Doğum Kliniği Şef Muavini.

Fetal büyüme ve gelişme üzerine İlaçların, Kimyasal maddelerin, Beslenmenin, Enfeksiyonların, Hipoksinin, Endokrin dengesizliğin, Fiziksel ve Emosyonel uyarıların etkileri her geçen gün daha iyi belirlenmektedir.

Organ ve dokuların gelişme periodları süreç bakımından değişiklikler gösterirler ve hamileliğin değişik safhalarında oluşurlar. Her birinde Primordial dokunun farklılaşmaya başladığı bir erken safha bulunur. Bunu hücrel büyüme ve strüktür gelişiminin başladığı safha izler. Son olarak da gelişimin tamamlandığı safha görülür. Bu safhalardan sonraki bir değişiklik büyümeyi ilgilendirir. Fetus anormalisinin oluşabilmesi için Stimulusun gelişme tamamlanmadan önce etkimesi gerekir. Stimulus farklılaşma tamamlandıktan sonra etkirse büyümeyi engellediği ancak bunun dışında fazla bir zarar vermediği görülür. 12. haftanın sonunda önemli organ sistemlerinin çoğu gelişimini tamamlamıştır. Ancak bazılarının gelişimi daha uzun sürer.

Hamile kadınların çoğu fetal gelişmeyi değiştirebilecek etkenlere maruz kalırlar. Ancak bu etkenler genellikle dokuyu etkileyemeyecek kadar zayıftır veya strüktür oluştuktan sonraki bir safhaya rastlamıştır.

Hekimlerin hamile hastalara ilaç verirken oldukça titiz davranmaları gerekmektedir.

Şurası muhakkaktır ki ilaçların tümü uzun süreler hayvan deneylerine tabi tutulduktan sonra insanlara tatbik edilmektedir: Ancak hayvan deneylerinde Fetopati yapmayan bazı ilaçlar insan fetus dokusuna zararlı olmaktadır. Talidomid bunun bariz bir örneğidir.

Bugün Hekimler ve hamile kadınlar ilaç kullanmada daha makul davranmaktadır. Genel bir kural olarak hamile bir kadına ne kadar zararsız olduğu farzedilirse edilsin, kullanılmasını gerektiren spesifik belirtiler olmadıkça ve kullanılmadığı takdirde hastanın sağlığı bozulmayacaksa hiç bir ilaç verilmemelidir.

Hamilelikte sıklıkla kullanılan ve fetal etkileri saptanan ilaçları şu şekilde özetleyebiliriz.

Hormonlar:

Progesteronların bazıları, özellikle 19 Norsteroidler hamileliğin ilk yarısında verildiklerinde dişi fetusta genital organlarda malformasyonlar yapabilmektedir. Bu preparatlar Habitüel abortus veya Abortus İmmünens vakalarında bir çok hekimler tarafından kullanılmaktadır. Ancak son senelerde bu maksatla kullanılan bu preparatın faydalı bir etkisi olmadığı da saptanmıştır. 19-norsteroidlerin sebep

olduğu anomali labiumların yapışması şeklinde görülmektedir. Diğer kısımlarda anatomik ve fonksiyonel değişiklik saptanmamıştır.

Hamilelikleri esnasında Diethylstilbesterol tedavisi yapılmış kadınların çocuklarından müteşekkil 100 vak'a (14-25 yaşlarında) tetkikinde Vaginal hücre Adenokarsinomaları, bir çok Adenozis, Servikal lezyonlar ve Transvers vaginal septa tesbit edilmiştir.

Cortizon, belirli deney hayvanlarında damak yarıklarında etken olmuştur. Bunun insanlarda aynı patolojik sonuca neden olduğuna dair bir yayın yoktur.

Antimikrobik ajanlar:

Bünyesinde yeni bir organizma taşıyan anne doğumu müteakip sütü ile de beslemek durumunda olduğuna göre Antibiotik ve Kemoterapi büyük önem taşımaktadır. Antibiotik kullanmayı gerektiren mutad durumlara ilave olarak Gebelik ve Doğum komplikasyonlarının profilaksi ve tedavisi için antibiotik kullanmak çok defa zorunlu olmaktadır.

Antibiotik ve kemoterapötikler üzerindeki yoğun çalışmalar sonucu her gün yenisi ilave edilirken buna paralel olarak gebelerdeki yan etkiler genellikle ihmal edilmektedir.

Anneye verilen bir maddenin placenta barierini geçişi 4 şekilde mümkün olmaktadır.

- 1 — Diffision,
- 2 — Enzimatik taşıyıcılar,
- 3 — Pinocytosis şeklinde,
- 4 — Sızma suretiyle geçiş «Leakage».

Trofoblastik zarlarda geçirgenlik artışı ve selektivite kabiliyetinde yetersizlik, Maternal ve placental patolojik durumlarda meydana gelebilir.

Obstetrikte kullanılan her ilaç bir dereceye kadar placentayı geçebilmektedir. Bu geçiş maddenin nonionize şeklinin yağda erime kabiliyeti ile ilgilidir. Ayrıca moleküler ağırlığının ve konsantrasyonun etkisi olmaktadır.

Penicillin:

Minimal toksisite ve bakterilerin asgari rezistans gösterdiği bir Antibiotiktir. Bir insanı Penicillin ile zehirlemek imkânı yoktur. Çabuk itrah edilmesi, aside karşı hassas oluşu ve Penisilnaz tarafından inaktive edilişi tek dezavantajdır.

Anneye verildikten 1-2 saat sonra anne serumundaki değerlerin % 25-30 nisbetinde fetal dolaşıma geçer. Müteakiben çok kısa zamanda Amnios mayiine geçer. İlk trimestrde amnios mayiindeki Penicillin konsantrasyonu termdeki nazaran azdır. Tabiidir ki gebeliğin ilk aylarında fetus bbregi termdeki kadar ekskresyon yapamaz.

Anne sütüne minima seviyede geçmektedir.

Diffüzyon kabiliyeti fevkalde yüksek olan bu antibiotiğin şimdiye kadar Allerjik reaksiyonlar dışında Fetus ve anne için fena bir etkisinden bahsedilmemiştir. Yalnız penicillin tuzlarında bulunan Sodyum ve Potasyum tuzları dikkate alınmalıdır.

Ampicillin:

Semi sentetik geniş spektrumlu bir penicillindir. Aside dayanıklı ve Oral tatbiki bir üstünlük sağlar. Gram negatif basiller zerine Benzyl-Penicillinden 4 ila 8 misli fazla bir etki gösterir.

Fetal dolaşıma süratle geçer ve fetus böbrekleri ile ekskrete edilerek amnios mayiinde akümüle olur ve uzun süre yüksek konsantrasyonda kalır.

Benzyl-Penicillinde olduğu gibi mühim bir toksik etkisi yoktur. HETACİLLİN de Ampicillin gibi etki yapar.

Erythromycin:

Penicilline benzer bir antibiotiktir. Gram negatif bakterilere ve bazı Echerialar zerine etkilidir. Bakteriostatik tesir etmektedir. Hepatotoksik, hemoglobın sentezini bozan bir antibiotiktir.

Fetal dolaşıma anne dolaşımı miktarının % 10 u nisbetinde, amnios mayiine daha az miktarda geçmektedir. Anne sütüne % 50 nisbetinde geçer. İlacın kesilmesi halinde de anne sütünde uzun süre devam eder. Anne sütündeki bu depolanmanın da dikkate alınması gerekir.

Nitrofurantoin:

Bu ilaç, Glikoz 6 fosfat eksiklięi gösteren bebeklerde Anemi yapabilir.

Gentamycin:

Fetal dolaşıma ve amnios mayiine kolay geçen bir antibiotiktir. Böbrek ve 8. kafa çiftinin vestibuler dalına tesir eder.

Polimyxin:

Özellikle Gram negatif basiller üzerine tesir eder. Nefrotoksik bir antibiyotiktir. Gebelikte kullanılması sakıncalıdır. Fetustaki etkisi meğhuldür.

Novobiocin:

Bilirubin metabolizmasında rol oynayan enzimlere antogonist tesir etmektedir. Fetal dolaşıma geçişi bilinmemektedir.

Tetracyclin:

Penicillin ve Streptomycinden sonra keşfedilen üçüncü antibiyotik olarak uzun seneler pratik tababette yaygın tatbik sahası bulmuştur. Gram negatif ve pozitif koklara ve Riketsialara etkilidir. Protein sentezini bozarak bakteriyostatik tesir gösterdiği gibi yüksek dozlarda Bakterisit etkisi de vardır.

Absorbsiyonu sindirim sisteminde ağızdan itibaren her seviyede olmaktadır. Gebelerde serum seviyesinin % 75 i kadar fetal dolaşıma % 100 nisbetinde anne sütüne geçebilmektedir.

Tetracyclinler aktif büyüme gösteren fetal kemik epifizlerinde birikerek anormal kemik büyümesine neden olabilirler. Diş minesinde birikmeleri sürekli (irreversibl) floresan beneklenmeye yol açar. Ekstremite kemik nüveleri 5. haftada, diş oluşumu ise 12. haftada başladığından hamilelere verilmesi katıyetle sakıncalıdır. Dişler üzerindeki diğer etkisi de çürüme temayülünü arttırmış olmasıdır.

İlk defa LEPPER ve daha sonra SCHULZ tarafından gebelikte pyelitis tedavisinde aşırı dozlarda Tetracyclin kullanılan vakalar arasında Sarılık, Ateş, azotemi, elektrolit dengesinde bozukluk alimenter traktusta kanama ile exitus olan vakaların karaciğerinde yağlı dejeneresans tesbit edilmiştir. Aşırı doz olarak günde 3,5-6 gr. kabul edilmiştir. Yine PETER ve EDMONDSON 12 sine Tetracyclin tatbik edilen 16 gebede karaciğer yağlanması tesbit etmiştir.

Bugün Tetracyclinler böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda ve gebelerde katıyetle kullanılmamaktadır.

Chloramphenicol:

Özellikle Salmonella, Brucella, Echeria, Streptokok, Stafilokoklara kuvvetli bakteriyostatik etki gösterir. Protein sentezini inhibe ederek bakterilerin gelişmesini durdurur. Oral yoldan alındıktan 2-3 saat sonra kanda en yüksek seviyeye ulaşır. Günlük erişkin dozu kilo başına 7-30 mg.dır.

Anneye verildiğinde % 30-80 nisbetinde fetal dolaşıma ve % 50 nisbetinde anne sütüne geçebilir.

Erişkinde kemik iliği aplazisine sebep olur. Purpura ve solukluk, kan sayımında bütün şekilli elementlerde azalma ile kendini gösterir.

Annenin doğuma yakın büyük dozda Chloramphenicol aldığı hal-lerde yeni doğanda dozla artan ağır toksite belirtileri görülür. Klinik semptomlar giderek gelişir. İştahsızlık, adele tonusunda azalma, hipotermi, teneffüsün bozulması ve kül grisi siyanoz «GRİ SENDROM» teessüs eder. Özellikle Prematürelerde bu durum exitus ile sonuçlanır.

Yeni doğanda ağır yan etkiler görülmesine rağmen gebeliğin 1 ve 2. trimestrlerinde annenin bu antibiotiklerle tedavisi fetusu etkilemez.

Sulfonamidler:

Gebeliğin son devrelerinde anneye sulfonamid verildiğinde Sulfo- namidin kan proteinleri ile birleşmede unkonjuge bilirubine karşı kompetitif bir tesir göstermesi ile yeni doğanın kanında unkonjuge bilirubin miktarında artma ve bunun sonucu Kernicterus ve Bilirubino Ensefalopati görülmesi nisbeti yüksektir. Sonuç olarak gebeliğin son devresinde özellikle kan uyuşmazlığı olan vakalarda anneye Sulfona- mid verilmemelidir.

Bir çok gram pozitif ve negatif mikroplarla büyük viruslara et- kili olan sulfonamidlerin dozunun arttırılması ile bakterisit etki sağ- lamak mümkün değildir.

Gebelerde daha sıklıkla Böbrek kanalikülülerinde kristalizasyon neticesi Böbrek yetersizliği, Hematüri, Albüminüri silindirüri, kolik tarzında ağrılar şeklinde komplikasyonlar görülür.

Anti tüberkülotik ilaçlar:

Bunların başında Streptomycin, PAB ve İNH gelir. Mino gurup olarak Cycloccerin, Pyrazinamid, Ethonamid, Kanamycin, Viomycin- den bahsedilebilir.

Streptomycin:

Penicillin gibi Streptomycin ve Dihydrostreptomycin de placenta barrierini süratle geçer. İM enjeksiyondan 5 dakika sonra fetal dola- şımda % 50 nisbetine kadar geçtiği saptanmıştır.

Fetal likor serebrospinalde de yüksek nisbette bulunur.

Ototoksik bir antibiotiktir. Vestibuler ve Konklear bozukluklar ya- par. Tüberküloz nedeni ile streptomycin kullanan annelerin çocukların- da sağırılık tesbit edilen vakalar literatürde mevcuttur. Nörotoksik,

bazan allerjik belirtiler görülür. Gebeliğin ilk 4 ayında kullanılmamalıdır.

PAS :

Gebelerde fetal dolaşıma geçtiği tahmin edilmektedir. Gastro intestinal traktusta, Böbreklerde, yan etkileri saptanmıştır. Ayrıca Hepatotoksiktir ve Tiroid fonksiyonlarında inhibisyona sebep olur. Gebelik Toksikozunda katıyetle kullanılmaz.

INH :

Gebede kullanıldığında, çocuk dolaşımına ve anne sütüne % 50 nisbetinde geçer.

Gebelik toksikozunda bu antitüberkülotik ilacın da kullanılması sakıncalıdır.

Pyrazinamid:

Fetal dolaşıma geçişi henüz bilinmiyen bu ilacın karaciğer toksisitesi % 10-15 nisbetindedir. Ağır gebelik toksikozunda kullanılması sakıncalıdır.

Ethonamid:

Gebelik esnasında bu güne kadar verilmemiştir. Çünkü yüksek dozda hayvan tecrübelerinde gebe olmayanlarda dahi Teratojen etkisi görülmüştür.

Cyclocerin:

Fetal dolaşıma ve anne sütüne % 50-75 nisbetinde geçer. İtrahe bozukluğu olan hallerde ve anemnezinde kramp tarif edilenlerde verilmesi sakıncalıdır. Nörotoksik belirtiler, gastro-intestinal bozukluklar ve allerjik reaksiyonlar belli başlı yan etkilerini teşkil eder.

Kanamycin:

% 50 nisbetinde fetal dolaşıma geçen bu ilaç da Ototoksiktir. Erişkinde yaptığı gibi fetusta da sinir duyarsızlığına yol açar.

Paraziter droglar: Chinine

Placenta barierini kolaylıkla geçerler. Annenin aldığı normal dozlarla fetal kayıp tesbit edilmemiştir. Bir kısım araştırmacılar fetusta orta kulak bozukluğuna, dolayısıyla sağırılığa sebep olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bununla beraber Kinin kullanılan Malarya sahalarında sa-

ğırılık insidansında bir artma olmadığı görülmüştür. Her şeye rağmen gebelik sırasında yüksek dozlardan sakınılmalıdır.

Daraprim:

Folik asid antagonistidir. Ekstra selüler Toksoplazmozise etkili. dir. İntraselüler şekle tesir etmez. Gebeliğin ilk yarısında verilmez, 5-6 aydan itibaren verilebilir.

Metronidazol:

Trichomoniasis tedavisinde kullanılır (FLAGYL). Gebeliğin ilk üç ayında kullanılması sakıncalıdır.

Kemoterapötik ajanlar:

AMINOPTERİN ve METHOTREXATE gibi antifolikasit ajanları ciddi fetal defortimelere ve hatta ölüme neden olmaktadır. Hamilelere verilmemelidir. CHLORAMBUCİL de aynı etkiyi gösterebilir. Bunların dışındaki diğer kemoterapötik ajanların kullanılmasında herhangi bir anomali görülmemiştir.

Trankilizan ve Müsekkimler:

Bu grupla ilgili bilgiler henüz kesinlikle saptanamamış olmakla beraber PHENOBARBITAL'ın fazla miktarda alınması halinde yeni doğanda kanamaya yol açtığı görülmüştür. PHENOTHIAZİNLER hiperbilirubinemiye, MEPROBOMATLAR zihni gelişme gecikmesine neden olabilirler. Doğum esnasında fazla miktarda Trankilizan alan kadınların çocukları 2-4 gün testlerinde normalden daha az dikkatli görülmüşlerdir.

L S D kullanan annelerin çocuklarında kromozom kopmaları görülmüştür.

Thiazide Diüretikler:

Gebelik esnasında Thiazid diüretik kullanan annelerin yeni doğan çocuklarında Neonatal Trombositopeni vakaları tesbit edilmiştir.

Narkotik alışkanlıklar:

Hamile kadınlarda özellikle Eroin ve Methadone alışkanlığı varsa bu tiyakiğin arttığı görülmektedir. Bu alışkanlık neticesi olarak beslenmeyi ikinci plana bırakan tiyakide beslenme bozukluğu ve anemi teessüs etmektedir. Doğum olayı genellikle normal olmakta ancak çocuk da anne gibi tiyaki olmaktadır. Yeni doğanda bu durum

İrritabilite, tremorlar, kusma, yüksek sesle ağlama, aksırma, hipertoniye, hiperaktivite, taşikardi gibi objektif belirtilerle kendini gösterir. Neonatal morbidite de önemli miktarda fazla olur.

Bir kısım hamile anneler Eroinden Methadon'a geçerler. Methadon alan kadınların çocuklarında bırakma halinde görülen semptomlar, eroïn tiryakisi olanların çocuklarında görülenden daha şiddetlidir.

Dicumarol:

İlk 12 haftada verildiklerinde Teratojenik olabilirler. Ayrıca Retrolacenter hemoraji ve fetusun ölümüne neden olurlar.

Heparin:

Fetusa geçmez bu nedenle zararlı bir etkisi yoktur.

Örneğin PROPİLTHİOURASİL ve POTASYUMİODİD fetusta guatra ve hatta zihni gecikmeye yol açabilir.

Son olarak şunu da belirtmek yararlı olur kanısındaım. Hamilelik esnasında anneye verilen aşırı miktardaki intravenöz sıvılar Amnion sıvısını ve elektrolit dengesini bozabilirler. Bu bakımdan İntravenöz sıvı verilmesi gerektiği hallerde elektrolit kontrolleri ihmal edilmemelidir.

Özet

Gebelik süresince verilmemesi gereken ilâçlarla, gebeliğin ilk aylarından sonra verilebilecek ilâçlar kısaca gözden geçirildi.

Summary

The Drugs should not be given throughout pregnancy and the proper month after which these drugs should be given are summarized.

LİTERATÜR

- 1 — Garrod and O'Grady: Antibiotic and Chemotherapy 1971.
- 2 — Gifford F. Batston: A handbook of Prenatal Pediatrics 1971.
- 3 — Hanry Welch: Principles and practice of Antibiotic Therapy 1954.
- 4 — Karlis Adamson: The affects of pharmacologic agents upon the fetus and newborn. 1966.
- 5 — Ole Wasz-Höckert, Simo Nummi: Transplacental passage of Azidocillin Ampicillin and Penicillin-G during early and late Pregnancy. 1970.
- 6 — S. Gorham Babson, Ralhp C. Benson: Management of high risk pregnancy and intensive care of the neonatal 1975.