

## GEBELİK SÜRESİNCE İLAÇ ETKİLEŞMELERİ VE İLAÇLA TEDAVİ

M. Rifat Vural\*

**Summary:** *The developing offspring is an obligate parasite of the mother during pregnancy. As such, it is completely dependent on the physiological integrity of the dam for the maintenance of an appropriate internal environment. Exposure of the mother to drugs can affect development of function of the gametes and the offspring with resultant infertility during embryogenesis, fetal life and at the time of parturition. For example, drugs may affect the blastocyst prior to implantation and cause embryonic death or malformations. Later in gestation, drug therapy can cause functional abnormalities in the fetus. Therefore, during perinatal and neonatal period, it is expose to some of the difficulty on the drug therapy and at this period, it is needed an appropriate drug choice.*

**Özet:** *Gebelik devamınca, gelişen yavru annenin obligat bir parazitidir. Böyle bir yavrunun uygun bir ortamda gelişmesi ve korunması annenin fizyolojik bütünlüğüne bağlıdır. Annenin, embriyogenesis, fetal yaşam ya da doğum anında ilaçlarla karşı karşıya gelmesi, gametlerin ve yavrunun gelişmesini ve işlevini etkileyebilmektedir. Örneğin, zigotun uterusu bağlanmasından önce uygulanan ilaçlar blastositi etkileyerek embriyonik ölümlere veya anomalilere neden olurken ileri gebelerde fötüsde işlevsel bozukluklara sebebiyet verebilmektedir. Bu nedenle, gebelik süresince, ilaçla tedavide bir takım güçlüklerle karşılaşmakta ve bu dönemde ideal bir ilaç seçimine gereksinim duyulmaktadır.*

*Son yirmi yıl içersinde veteriner ilaçlarının sayısının hızla arttığı gözlenmiştir. Halen dünya da 7200'den fazla ilaç ve ilaç kombinasyonu veteriner hekimlikte kullanılmaktadır. Bu kadar fazla sayıda ki ilaç ve ilaç kombinasyonlarının yanısıra, ilaç duyarlılığı ve dozajının hayvan türlerine göre değişmesi, yavru-anne ilişkisi ve yeni doğan yavruların fizyolojik özellikleri nedeniyle de, tedavi açısından veteriner hekim'in görevini zorlaştırmaktadır.*

*konuyu bir bütün olarak ele alacak olursak az sayıda bazı ilaçlar ve diğer kimyasal maddeler gebe hayvanlar tarafından alındıklarında placentadan fetal dolaşıma geçerek fütüsde birtakım patolojik bozukluklara neden olmaktadır. Bu duruma teratogenesis adı verilirken teratogenesis oluşturan ilaç ve diğer etkenlerde teratogen denilmektedir (6,10,11,18).*

*Teratolojik ajanlar olarak adlandırılan ilaç ve kimyasal maddelerin etkisi değişik faktörlere bağlıdır. Bu faktörlerin ise; sırasıyla*

*1- Süresi hayvan türlerine göre değişen, implantasyon dönemi, embriyo dönemi ve fetal dönem olarak adlandırılan gebelik dönemleri,*

*2- Teratojenik ajanın normal fizyolojik işlevleri değiştirme kabiliyeti, etki süresinin uzunluğu, hedef dokuların etken karşısındaki duyarlılığı ve konağın direnci (7,12,14).*

*3- Annenin fizyolojik, beslenme ve patolojik durumları (1,11,12), olduğu bildirilmektedir.*

*İmplantasyon öncesi, dış etkilere çok hassas olan zigot bu dönemde herhangi bir ilaçla karşı karşıya kalırsa (östrojen gibi) canlılığını yitirmekte veya erimektedir. Bazı olgularda zigot bu gibi faktörlere karşı dayanıklılık gösterebilirse, teratolojik faktörler nedeniyle oluşan genetik mutasyon olgularının çok yaygın olduğuda bildirilmektedir (1,11,18,19).*

*Embriyonik dönemde, her organın gelişmesinde kritik bir dönem vardır. Bu kritik dönemde büyüme ve farklılaşma biyokimyasal işlevlerle bir düzen içinde oluşur ve genler tarafından kontrol edilirler. Eğer bu kimyasal işlevlerden biri Metil merkürü, kurşun, nikotin ve pestisitler gibi bazı kimyasal maddelerde görüldüğü üzere teratolojik ajanlar tarafından engellenirse veya geciktirilirse büyük bir olasılıkla embriyonun gelişmesinde bir değişme veya ölüm meydana gelebilmektedir (11,14,15,18).*

*Benzeri kimyasal maddeler ve diğer teratojenik ajanlar embriyonal organların şekillenmesinden sonraki gebeliğin son dönemi olan fetal dönemde verildiğinde ölümden ziyade organlarda fizyolojik değişimlere neden olmaktadır (1,11,14).*

*Teratojenik ajanların embriyo üzerindeki etkileri aşağıdaki üç temel mekanizmayla ortaya çıkmaktadır. Bu mekanizmalar ise;*

*1- Hücre çekirdeğine etkimesizin ya hücrelerin ölümüne ve dolaşısıyla belirli bir farklılaşma basamağındaki hücre sayısının azalmasına*

ya da hücre sayısına dokunmadan hücrelerin farklılaşmasının önlenmesidir.

2- Fötüsün gelişmesinin ve doku farklılaşmasının bozulmasıdır (anne kardiyovasküler sisteminin bozulması gibi etkenin anne organizmasında oluşturduğu primer bir etkiye bağlı olarak).

3- Mutajenik ve karsinojenik nitelikli maddelerin hücre DNA'sı ile etkileşmesidir (6,10,16,18,19). Genetiksel bozukluklar, radyasyon, X-ışınları, infeksiyon, vitamin noksanlıkları ve hormonal düzensizlikler gibi ilaç haricinde diğer birçok faktörlerde yavrunun gelişmesine etkili olabileceğinden evcil hayvanlarda anomali ve embriyonik ölümlerin nedenini sadece ilaç ve kimyasal maddelere bağlamak oldukça zordur (6,10,16,18).

### İlaçların Yavru Zarını Geçışı

Blastositin uterus endometriyumuna bağlanması esnasında yavrunun chorion'u ile uterus mukozasının yüzyüze yapışarak plasentayı oluşturması ile fötüs ve kan dolaşımı arasında gıda ve madde değişimi başlar. Ancak yavru ve anne kanı hiçbirzaman birbirine karışmaz. Yavru dolaşım sistemi içinde hareket eder. Bu nedenle plasenta hem yapısal hemde yavru kanını anne kanından ayıran membran sayısı bakımından türler arasında farklılıklar göstermektedir. İlaçlar ve diğer kimyasal maddeler yavru dolaşımına girmek için trofoblast tabakası ve umbilikal arterden umbilikal venaya giden yavru kanını taşıyan kapıllar çeperi geçmek zorundadır (2,9,13,14).

Fötal sirkülasyon ve dokularda bulunan ilaçların konsantrasyonu,

a) İlacın moleküler ağırlığı ve yağda erimesi (moleküler yapısı nisbeten küçük ve yağda eriyebilen birçok ilaç plasental membranı diffuz sistemle geçebilir);

b) Plasental kan akım hızı (ductus venosus'un yokluğu nedeniyle keçi, koyun, ve ineğe oranla kısıraklarda fötal kan akım hızları daha düşüktür; buda ilaç ve kimyasal maddelerin fötüsle uzun süre temas halinde kalmasına neden olabilir);

c) İlacın proteine bağlanma oranı (plasenta belirli ilaçlara oldukça geçirgendir, fakat ilaç anne kan dolaşımında, glikoprotein, lipoprotein, albumin gibi plazma proteinlerine bağlanır veya anne tarafından

hızlıca metabolize edilirse fetal dolaşıma ulaşan miktarı çok düşük olabilir ve fötüs için tehlikeli boyutlara ulaşmaz);

d) Annede ilacın dispoziyonu (böbrek yetmezliği, ve karaciğer bozukluklarından rahatsız anneye verilen ilaçlar hipo-albuminemi ve plazma albumin moleküllerinin ilaç bağlama kapasitesinde kronik azalma yapmasından dolayı vücuttan oldukça yavaş atılırlar), gibi faktörlere bağlıdır (2,3,5,7,8,13,16,20).

### **Doğum ve Gebelik Süresince Uygulanan İlaçların Fötüs Üzerine Etkisi**

#### *1- Anestezik türevlerinin etkisi*

a) Genel anestezikler: birçok anestezik türevi plasentayı geçerek yeni doğan yavrunun merkezi sinir sisteminde (M.S.S.) önemli bozukluklara neden olurlar. Uzun süreli etkimesine karşın M.S.S. de enaz sorun yaratan anestezikler yavru akciğerinden değişmeden geçerek aynı şekilde vücuttan atılan volatil inhalant anesteziklerdir (2,3,14).

Biyotransformasyonu gerektiren intravenöz anestezik türevleri (barbitüratlar gibi) veya böbrekler yoluyla atılım gerektiren ilaçlar (ketamin gibi) doğumu takiben yavru üzerinde uzun süre bozukluklar oluşturduklarından kullanılmalarının oldukça sakıncalı olabileceği vurgulanmıştır (2,4,14).

Afyonlu uyuşturucular anne kan dolaşımından fötüse kolayca geçerek yeni doğanda solunum sistemi ile ilgili bozukluklar oluştururlar. Barbitüratlardan farklı olarak bu bozukluklar doğumu takiben yavruya nalorfin veya naloksan uygulamaları ile ortadan kaldırılabilmektedir (2,4,14).

Trankilizanlar, genel anestezikler gibi plasentayı geçerek yavru da istenilmeyen etkiler oluşturabilirler. Bunlar arasında klorpromazin, yavru da uzun süreli sedasyon ve retinopati, diazepam, klordiyazoksit ve finitoin ise neonatal bozukluklar oluştururlar (2,4,14).

c) Lokal anestezikler; anne kan dolaşımı tarafından hızla absorbe edilirlse fötüsün M.S.S. de depresyon, bradikardi ve asidosis meydana getirirler(14).

#### *2- Kortikosteroid uygulamaları*

Fötüse geçerek hipotalamus-hipofiz-adrenal bezler arasındaki olayları baskı altında tutabilir veya atıklara neden olabilir (13,14).

### 3- Otonomik ilaçların kullanımı

Doğum esnasında veya daha önce anneye otonomik ilaçların uygulanması yavrunun uterusdan çıkışı esnasında fötüsün değişik düzenleyici mekanizmalarına ters yönde etkileyebilir. Bunun yanısıra birçok adrenarjik ilaçlar plsentadan geçememelerine rağmen oluşturdukları plsental vazokonstriksiyonlar sonucu fötal asfeksiye neden olabilir (2,14).

### 4- Antimikrobiyal ilaçların kullanımı

Gebelik hem anne hemde yavru açısından bazı antimikrobiyal ajanlara karşı reaksiyon riskini artırmasının yanısıra birçok antibiyotığın farmakokinetiğini de etkiler. Örneğin penisilinlerde olduğu gibi ampicilinin plazma konsantrasyonu gebe olmayanlara nazaran gebe olanlarda daha düşüktür (17). Bu fenomen, gebelik süresince ilacın büyük hacimlerde dokulara yayılıp çok hızlı yıkınlanmasıyla açıklanabilir (8,17).

Tetrasiklinler, dişlerde hipoplazi ve uzun kemiklerin gelişmesini engeller. Bunun yanısıra yavru da karaciğerde nekroz, pankreasın yangılanmasına ve böbrek yıkınlanmalarına ve protein sentezini durdurarak anti anabolik etkiye neden olurlar (5,8,15).

Kloramfenikol, antikor üretimini baskılayarak aktif immünitinin şekillenmesini ve karaciğerde mikrozomal enzimlerin faaliyetini önleyebilir(15).

Özellikle anestezi ile birlikte kullanılan aminoglikozitli antibiyotikler (getamisin, neomisin, streptomisin, amikasin, tobramisin gibi), miyö-nöyral kavşağı bloke ederek apne ve iskelet kaslarının paralizi ile seyreden bir dizi patolojik olgulara neden olabilir(15). Ayrıca bu grup ilaçlar VIII. siniri etkisi altına alarak yavru da sağrlık oluşturur (15).

Kloramfenikol ve tetrasiklinler, barbitüratlarla birlikte verildiklerinde anestezi süresini uzatırlar (15).

Nitrofuranlar ve sülfanamidler, yeni doğanlarda hemolizise ve böbrek patolojilerine sebebiyet verebilirler (5,15).

Influenza virusuna etkili amantin ve DNA ve RNA viruslarına etkili ribavirin gibi antiviral ilaçlar farelerde embriyotoksik ve teratogenik etki yarattığı gösterilmiştir (14).

## Sonuç ve Öneriler

Gebelik devamınca, uterus hacminin büyümesi, placentanın şekillenmesi, kalp atımının artması sonucu artan metabolik hız, vücutta su ve sodyumu tutarak kan volümünde artışa neden olur. Fötüs, uterus, plenta, amnion sıvısı, meme bezleri ve vücutta tutulan sıvılar, annenin beden ağırlığının artmasına neden olurken ilaç dozajlarında etkisi altına alabilir.

Gebelik süresince, annede en önemli değişim noktalarından biride böbrek işlevlerinin farklılaşmasıdır (sodyum, klor ve suyun tubuler emilimi steroid hormonların etkisiyle artar). Gebelik, ekstraselüler sıvının artışına bağlı olarak bazı ilaçların etkisini azaltırken bazende toksik etkisini artıran predispoze bir faktör olarak ortaya çıkabilir. Örneğin, parantral verilen tetrasiklinler, gebe köpeklerde akut hepatotoksik etki yaparken erken ve gebe olmayan dişi köpeklerde bu duruma rastlanılmamıştır (2,8,14). Bu da gebe hayvanlarda bazı biyokimyasal ve fizyolojik farklılıkların bulunduğunu göstermektedir.

### Öneriler

a) Gebelik anında ilacın fayda / risk oranı çok iyi tahmin edilmeli, gereksiz yere ilaç tedavisine girilmemeli, olanaklar ölçüsünde etiyolojik etki veya ajan tanınmaya çalışılmalıdır.

b) Fertilizasyon öncesi, ovidukt sıvısı plazmadan daha yüksek bir pH ya sahiptir; dolayısıyla asidik ilaçlar bu sıvıda daha yüksek oranda bulunurlar. Fertilizasyondan hemen sonra ise kafein, nikotin, DDT, barbitüratlar, tiyopental, izoniyazid, antipirin, sülfamid, talidomid ve salisilatlar plazmadan % 50 daha fazla oranda ovidukt sıvısında toplanarak blastositler tarafından hızla emilirler (molekül ağırlığı 60.000 nin altında olan bileşikler rahatlıkla blastositi geçebilir). Bundan dolayı, çiftleşmeyi takiben organların şekillenmeye başladığı gebeliğin erken döneminde (hayvan türlerine göre değişmekle birlikte ortalama ilk 35 gün) teratogen ilaçlardan kaçınılmalıdır.

c) Gebelik devamınca ilaç tedavisi mutlaka gerekirse, ilacın vücuttan atılımı için tamamen biyotransformasyon ve metabolizma gerektirmeyen ilaçlar seçilmelidir. Ayrıca ilacın düşük atılım hızını dengelemek için dozu azaltmaktan ziyade dozlar arasındaki mesafeyi artırmalıdır.

Tablo 1. Gebelik süresince kullanımı sakıncalı olan ilaçlar.

Table 1. Drugs contraindicated during pregnancy.

İLAÇLAR (Drugs)	ANNE VE YAVRUYA ETKİLERİ (Adverse Effects)
Acetaminophen	Methemoglobinemi
Androjenler	Fötüsün maskulinizasyonu
Antineoplastidler	Fötüsün ölümü ve anomaliler
Bishydroxycumarin	Fötüsün ölümü ve uterusda kanama
Chloramphenicol (erken dönemde)	Fötüsün ölümü
Chlorpromazine Y	Yavrunun karaciğerinde nekroz
Cholinesterase inhibitörleri	Yavruda miyasteniya
Corticosteroidler	Yavruda damak yarıkları
Estrojenler	Yavrunun feminizasyonu
İodides	Fötüsde guatr
Nitrofurantoin	Fötüsde hemoliz
Phenobarbital (yüksek doz)	Yavruda kanama
Phenylbutasone	Yavruda guatr ve nekrosis
Quinine	Sağılık ve trombositopeni
Reserpine	Solunum sisteminde daralmalar
Salicylates (Doğuma yakın)	Yavruda kanamalar
Streptomycin	İşitme kaybı ve doğmasal anomaliler
Sulfonamidler (uzun etkili)	Karaciğer atrofisi ve hiperbilirubinemi
Tetracycliner	Kemik ve diş gelişiminin bozulması
Vitamin A (yüksek doz)	Çok yönlü anomaliler
Vitamin D (yüksek doz)	Hiperkalsemi ve sinir sisteminin gelişmesinde gecikme
Vitamin K	Hiperbilirubinemi
Diazoxide	Fötüsün pankreas hücrelerinin yıkılınması
Griseofulvin	Doğmasal anomaliler
EDTA	Doğmasal anomaliler
Indomethacine	Yavruda duktus arteriosusun kapanmasının engellenmesi
Sodium Selenite	Fötüsün gelişiminin durması
Dimethylsulfoxide	Fötüsde anomaliler
Amphotericine B	Doğmasal anomaliler

Tablo 1. Gebelik süresince kullanımı sakıncalı olan ilaçlar.

Table 1. Continued

İLAÇLAR (Drugs)	ANNE VE YAVRUYA ETKİLERİ (Adverse Effects)
Warfarin	Uterusda kanama
İsoproterenol	Fötüsde taşikardi
Phenylphirine	Plasentada vazokonstriksiyon ve hipeksi
Methoxamine	Plasentada vazokonstriksiyon ve hipoksi
Meperidine (Doğumda)	Duktus arteriosisin kapanmasını önler

Tablo 2. Gebelik süresince kullanımı sakıncalı olmayan ilaçlar.

Table 2. Drugs found to be safe for use during pregnancy,

Ammonium chloride	Doxapram	Piperazin
Amoxiciline	Ephedrine	Polymyxin
Ampiciline	Erytromycine	Pralidoxime
Atropine	Furosemide	Pirimidone
Cephalexine	Gentamicine	Procaine
Cephaloridine	Guaifenesin	Pyrantel
Cephalothin	Halothane	Pyrilamine
Chloramphenicol (Gebeliğin son dön.)	Heparin	Salbutamol
Chlorpheniramine	Kanamycine	Spirinolactone
Chymotrypsin	Lidocaine	Tetracaine
Clindamycin	Lincomycin	Theophylline
Clonazepam	Mannitol	Thiopental
Codeine	Mebendazole	Tiletamine
Colistine	Metaproteranol	Triamterene
Dextrometorphan	Metharpyrilene	Urokinase
Diazepam	Methenamine	Sulfonamides
Dicloxaciline	Metroniazdole	İKısa etkili
Diethylcarbamazine	Neomycin	
Diethyl ether	Niclosamid	
Digitoxin	Penicilin	
Digoxin	Pilocarpin	

## Kaynaklar

1. Arthur, G.H., Noakes, D.E., Pearsen, H. (1985). *Veterinary Reproduction and Obstetrics (Theriogenology) Fifth Edition*, Bailliere Tindall, p. 85-86.
2. Burke, T.J. (1986). *Small animal reproduction and Infertility*. Philadelphia, pp. 297-315.
3. Boreus, L.O. ed) (1973). *Foetal Pharmacology*, Newyork, Raven Press.
4. Boulos, B.M., Davis, L.E., Almond, C.H. and Jackson, R.L. (1971). *Placental transfer of Diazoxide and its hazardous effect on the newborn*. J. Clin. Pharmacol., 11: 206.
5. Brander, G.C., Pugh, D.M., Bywater, R.J. (1982): *Veterinary Applied Pharmacology and Therapeutics*. Bailliere Tindall, London, pp. 35-36, 356-422.
6. Clegg, D.J. (1971): *Teratology*. Annu. Rev. Pharmacol., 11: 409.
7. Dawes, F.S. (1968). *Foetal and Neonatal Physiology*. Chicago, Yearbook Medical Publishers, pp. 141-159.
8. Gilman, A.G., Goodman, L.S., Theodore, W.R., Ferid, M. (1984). *Goodman and Gilman's the pharmacological Basis of Therapeutics*. Seventh Edition, Macmillan Publishing Company, pp. 13.
9. Ginsburg, J. (1971). *Placental Drug Transfer*. Annu. Rev. Pharmacol. 11: 387.
10. Kayaalp, O.S. (1984). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*. Cilt 1., 75-76, 315-318.



11. Kılıçoğlu, Ç., Alaçam, E. (1983). *Veteriner Doğum Bilgisi ve Üreme Organlarının Hastalıkları (Theriogenoloji)*. Türk Veteriner Hekimleri Birliği merkez Konseyi yayını, 56.
12. Krecek, J. (1971). *The Theory of critical development periods and postnatal development of endocrine functions*. In Tobach, E. (ed): *Biopsychology of development*, Newyork, Academic Press, pp. 233-247.
13. Meikon, and Sing (1973). *Placental transfer of Pharmacologically active molekules-* Perinatal Pharmacology and Therapeutics. Newyork, 1-69.
14. Morrow, D.A. (1980). *Current Therapy in Theriogenology*. Philadelphia, pp. 46-57.
15. Morrow, D.A. (1986). *Current Therapy Theriogenology 2*. Saunders Company, Philadelphia, 23-29, 177-199.
16. Nelson, M.M. (1971). *Association between drugs administrated during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus*. Brit. Med.J., 1: 523.
17. Philipson, A. (1977). *Pharmacokinetics of ampicilline during pregnancy*. J. Infect. Dis., 136, 370-376.
18. Wilson, J.G. (1977). *Teratogenic Effects of Enviromental Chemicals*. Fed. Proc. 36: 1968.
19. Woolam, D.H. (1965). *Principles of teratogenesis mode of action of Thalidomide*. Proc. Roy. Soc. Med. 58: 497.
20. Wynn, R.M. (1968). *Morphology of the Plecenta*. In Assali, N.S. (ed): *Biology of gestation*. Vol. 1, Newyork, Academic Press, pp. 93-181.