

GEBEDE ZOR KARARLAR İLAÇ SEÇİMLERİ ve RADYOLOJİK GÖRÜNTÜLEME

Dr. Hüseyin ÜLGER
Kırıkkale Üniversitesi
Acil Tıp A.D.

GEBEDE İLAÇ SEÇİMİ

- Gebelik ilaç kullanılmaması gereken özel bir dönemdir.
- Majör doğum defektleri bütün yaşayan doğumların %3 ile %5'dir. Çoğunun nedeni bilinmiyor, fakat %1 ile %3 farmakolojik maddelere bağlıdır.

- 22 ülkede 148 hastanede doğum yapan yaklaşık 15.000 kadın ile yapılan uluslar arası araştırmada gebelerin %86'sının gebelikleri süresince bir veya daha fazla sayıda ilaç kullandığı saptanmıştır.* İlaçların %54'ü reçetesiz!***

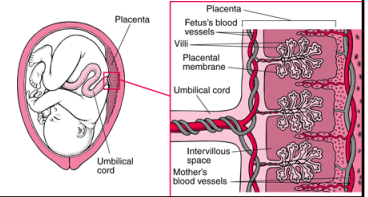
*Medications during pregnancy: An international cooperative study(C.G.D.U.P)

**Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2005;193:771-7

GEBEDE İLAÇ KULLANIMI

Gebelik sırasında anne ve fetuste ortaya çıkan ilaç yanıtları iki faktör tarafından etkilenir:

1. Annede gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler
2. Plasental-fetal kompartman



GEBEDE FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

- Plazma albumini azalır.
- Proteine bağlı ilaç miktarı azalır.
- Böbrek plazma akımı artar.
- Glomeruler filtrasyon hızı artar.
- İdrarla protein kaybı artar.
- Folat eksikliği olur.



GEBEDE FİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

- Midenin boşalma hızı azalır.
- Barsak geçiş süresi uzar.
- Plazma hacmi artar.
- Htc azalır.
- Total vücut suyu artar.
- Vücut yağ kitlesi artar.
- Dağılım hacmi artar.
- İlaçların plazma yarı ömrü uzar.

TERATOJENİK ETKİNİN ORTAYA ÇIKMASI

1. İlacın kullanıldığı dönem
2. İlacın dozu ve kullanıldığı süre
3. Birlikte kullanılan diğer ilaçlar
4. Genetik yapının İlaç metabolizmasına etkisi
5. Gebeliğe bağlı annedeki fizyolojik değişikliklerin ilaç yanıtına etkisi

		İnsan gelişimindeki kritik periyotlar									
Zigotun blnms, implantasyon		Embriyonun yaşı(hafta)					Fetal periyot(hafta)				
1 2		3 4 5 6 7					8 9 16 20-36 38				
Prenatal ölümler		Major konjenital anomaliler					Fonksiyonel defekt veya minor konjenital anomaliler				
		kırmızı					mavi				
Teratojenlerin etkisiz olduğu dönem	SSS	[Red bar from week 3 to 8]									
	kalp	[Red bar from week 3 to 8]									
	Üst extr	[Red bar from week 4 to 8]									
	göz	[Red bar from week 4 to 8]									
	Alt extr	[Red bar from week 4 to 8]									
	diş	[Red bar from week 6 to 16]									
	damak	[Red bar from week 6 to 16]									
	Diş genital	[Red bar from week 6 to 16]									
	kulak	[Red bar from week 6 to 16]									
			[Blue bar from week 8 to 38]								

TERATOJEN İLAÇLAR

- ACE inh.
- Metotreksat, aminopterin
- Androjenler
- Busulfan
- Kokain
- Kumarin deriveleri
- Dietilstilbestrol
- Ethanol
- Isotretinon
- Lityum
- Parametadion, trimethadion
- Fenitoin
- Tetrasiklin
- Tholidamide
- Valproik asit
- Amiodaron
- Streptomisin
- Vitamin D
- Mizoprostol
- Alkol
- Difenilhidantoin
- İnorganik iyod

TERATOJENİTE BİLGİ SERVİSLERİ

- Farmakolog/toksikolog, Genetik uzmanı, KDH Uzmanı, Neonatolog, Radyolog, Epidemiyologlar
- ABD’de OTIS(www.otispregnancy.org.)
- Avrupada ENTIS
- www.perinatology.com
- www.motherisk.org

GEBEDE İLAÇ KULLANIMI

- Gebelik döneminde en sık kullanılan ilaçlar bulantı gidericiler, antihistaminikler, analjezikler, antibiyotikler, sakinleştirici ilaçlar, uyku ilaçları gibi ilaçlardır.
- FDA gebelikte ilaç kullanımını ve risk sınıflandırmasını yapmış ve beş kategoriye ayırmıştır.



GEBEDE İLAÇLAR İÇİN FDA SINIFLANDIRMASI

Kategori A	Kontrollü insan çalışmalarında fetus üzerine risk gösterilememiştir.
Kategori B	İnsanlar üzerinde çalışmalar yok, hayvan çalışmalarında risk gösterilememiştir. veya hayvanlarda yapılan çalışmalarda olumsuz etki olmadığı gösterilmiş, fakat insanlarda teyit edilememiştir.
Kategori C	Hayvan çalışmalarında olumsuz etki gösterilmiş ve kontrollü insan çalışmaları yok, veya insan ve hayvan çalışmaları yok.
Kategori D	İnsanda fetal risk gösterilmiştir, fakat kullanımının faydası ağır bastığında risk edilebilir.
Kategori X	Yapılan çalışmalarda insanlarda riskli ve teratojenik.

GEBEDE İLAÇ SEÇİMİ

- Özellikle gebeliğin ilk aylarında dikkatli olunmalı(organogenezis)
- Mümkün olduğunca az ilaç, tek ilaç ve etkili en düşük terapötik dozda verilmeli
- Yeni denenmiş ilaçlar yerine, yaygın kullanılan, güvenli kabul edilen ilaçlar seçilmeli



AĞRI

- **Asetaminofen** (kategori B)
- **Aspirin** (kategori D)

AĞRI

- **NSAİD**: PG inh. ductusun erken kapanmasına, infantil pulmoner HT sebep olabilir. 1. trimesterde ibuprofen'e maruz kalan 3000 gebede teratojenite saptanmamasına rağmen NSAİD amniyotik sıvı volumünde azalma ile ilişkilendirilmiştir.*
- **NSAİD** (özellikle indometazin); oligohidroamniyos, intestinal perforasyon, hidrops fetalis ve renal yetmezlikle bağlantılı.

*Michigan Medicaid Surveillance Study, 1998

AĞRI

- **OPİYAT**: Morfine, meperidin ve oxycodone gebelik esnasında güvenle kullanılabilir. Naloksan opiatların etkilerini güvenli bir şekilde döndürür.
- Gebelik esnasında opiatların kronik kullanımında, neonatal opiat bağımlılık ve çekilmesiyle sonuçlanabilir.
- Kodein, methadone ve hydrocodone gebelikte **kategori C**'dir. Meperidine uzun dönem alımlarda veya termde yüksek doz kullanıldığında **kategori D** olarak değerlendirilir.

ASTIM

- **B-adrenerjik agonistler**: Albuterol (kategori C), metaproterenol, terbutalin güvenli. Bunlar fetal taşikardi, geçici fetal hiperglisemiye sebep olabilir.
- **Epinefrin** (kategori C)

ASTIM

- **Cromolyn** (kategori B): profilakside kullanılabilir.
- **Kortikosteroidler** (kategori C): Aerosol KS'ler güvenli, sistemik steroidler hayvan çalışmalarında fetal malformasyon riskini artırdığı gösterilmiş, gebelik esnasında insanlarda teratojenite saptanmamıştır.

DİYABET

- Fetal makrozomi doğum travması açısından majör risk oluşturmaktadır.
- Gestasyonel DM hastaların yaklaşık %60'ında kalıcı DM riski var.

DİYABET

- **İnsülin** (**kategori B**); Gebelerde güvenli
- Perinatal mortalite ve morbidite glisemik kontrolün derecesiyle bağlantılıdır (multiple insülin injeksiyon)
- Oral hipoglisemik(sulfonilüre) ajanlar gebelikte **kontraendikedir**

TİROİD HASTALIKLARI

- Hipertiroidi; preeklamsi ve neonatal morbidite riskinde artış, düşük doğum ağırlıklı bebek ve konjenital malformasyon mümkün. Gebelerde hipertiroidi PTU tedavi edilir.
- Gebelikte antitiroid ilaç kullanımı sonucu fetusda deri aplazisi, neonatal hipotiroidi ve guatr gelişebilir.
- Hipotiroidizm tedavisi alan gebeler her trimester TSH monitorize edilmelidir(%20'sinde doz artışı).
- Gebelikte tiroid sintigrafisi ve radyoaktif iyot kullanımı kesinlikle **kontraendikedir**.

HİPERTANSİYON

- ACE inh.**; 1.Trimester **kategori C**,
2.ve 3.Trimester **kategori D**
- Gebelik esnasında fetal renal toksisite riskine bağlı olarak kaçınılmalıdır.
 - Oligohidroamniyos, renal ve kranial yapı defektleri ve neonatal anüri

HİPERTANSİYON

- **B-bloker**(Atenolol **kategori D** (İUGR),
Labetolol, Metopranolol **kategori C**)

◊◊**Labetolol**;Teratojenik etkisi bilinmiyor ve fetal pulmoner surfaktanı artırdığı gösterilmiş hatta premature infantlarda avantajlı olabilir.

B-bloker alan annelerin yenidoğan bebekleri; hipoglisemi, solunum depresyonu ve neonatal bradikardi için monitorize edilmelidir.

HİPERTANSİYON

- **Ca Kanal Blokerleri**; (**kategori C**) sadece son çare
- Nifedipin hayvan deneylerinde teratojenik olduğu gösterilmiş ve İUGR ve fetal ölüm rapor edilmiş.

HİPERTANSİYON

- **Thiazid Diüretikler;** (kategori B)
- **Furosemid** (kategori C); teratojenik değil fakat gebelikte dikkatli. Benzer şekilde plasental hipoperfüzyon ve maternal plazma volümünün azalması sonucunda konjenital defekt ve perinatal mortalite riski artış bu ilaçlar bağlantılı.

HİPERTANSİYON

- **Metil Dopa;**(kategori B) gebelik esnasında en sık kullanılan antihipertansif ilaçtır. Gebede kronik hipertansiyon yönetiminde tercih edilebilecek bir ilaçtır.
- **Hydralazin** (kategori C); gebelerde akut abartılı hipertansiyon yönetiminde tercih edilen bir ilaçtır.

DİSRİTMİLER

- **Digoksin** (Kategori C)
- **Adenozine** (Kategori C)
- **Amiodaron** (Kategori D)
- **Kinidin ve Prokianamid** (Kategori C)
- **Lidokain** (Kategori C)
- **İbutulid;**hayvan çalışmaları teratojenik, gebelerde önerilmemektedir.
- **Mexiletin,Flekainid,Propafenon ve Sotolol;**hakkında fazla bilgi olmamasına rağmen bilinen teratojenik etkisi yok

TROMBOEMBOLİK HASTALIKLAR

- **Heparin** (kategori C); gebe hastalarda tercih edilen antikoagülandır.
- **Warfarin** (kategori X); gebelerde kesinlikle kontraendikedir. Warfarin kullanımında %30 malformasyon riski var.
- **Trombolitikler** (kategori C); gebelerde relative kontraendike.

PSİKİYATRİK HASTALIKLAR

- **TSAD** (kategori C) ve **SSRI**; öngörülen teratojenik etki saptanmamış.
- **Lityum** (kategori D); Flopy-baby sendromu, kardiyovasküler malformasyon riskinde artış, neonatal tiroid fonksiyonlarını etkileyebilir.

PSİKİYATRİK HASTALIKLAR

- **Fenotiazinler ve Haloperidol** (kategori C)
- **Klozapin** (kategori B)
- **Risperidon** (kategori C)
- **Olanzapin** (kategori C)

GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLAR

- **Antasitler** (aliminyum ,magnezyum, kalsiyum); gebelik esnasında güvenli.
- **Sükralfat (kategori B)**
- **H2 reseptör antagonistleri** (Simetidin); (kategori B)
Yenidoğan 460 hasta üzerinde yapılan çalışmada konjenital defekt görülmemiştir.*

* Broussard CN,Richter JE.Drug Saf 1998;19:325-337

GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLAR

- **Famotidin (kategori B)**
- **Nizatidin**; İUGR ve malformasyon kaydedilmiş.
- **Omeprazol (kategori C)**; Plesantaya geçmesine rağmen, fetal malformasyon riskinde artış bulunamamıştır.*

* Kallen B. Obstet Gynaecol 1998;105:877-881

GASTROİNTESTİNAL HASTALIKLAR

- **Proklorperazin, promethazin(kategori C)**; sıklıkla kullanılan antiemetikler, teratojenik etki yok
- **Metklopramid (kategori B)**
- **Ondansetran (kategori B)**
- **Laksatifler** (Hint yağı, Senna, Docustes); gebelerde kullanımı güvenli.
- **Metranidazol**; Giardia 2. ve 3. Trimester (kategori B)
1.trimesterde önerilmiyor.

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

- **Antibiyotikler tek doz kür önerilmiyor**, 3 günlük tedavi etkili (DM ted. uzatılabilir)
 - ◊ **Sefalosporinler (kategori B)**
 - ◊ **Aminoglikozidler (Kategori C)**; Gr(-) enfeksiyon tedavisinde kullanılabilir.
Aminoglikozidler gebe hastalarda geçici renal disfonksiyon prevelansını artırabilir.

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

- **Ampisilin, Amoksisilin (kategori B)**; Bütün β-laktam antibiyotikler gebelerde güvenli. Gebe hastaların üriner sistem enfeksiyonları için ilk düşünülen ajan olmasına rağmen %30 veya daha fazla E. Coli rezistansı olabilir.
- **Sülfanamidler**; Plasentaya geçer, fakat gebeliğin erken döneminde güvenli olduğu düşünülüyor. Ancak 3. trimesterde kontraendike çünkü albumine bağlanmak için bilirubinle yarıştığından, kernikterusa sebep olabilir.
- **Flurokinolonlar**; kontraendike.

ÜRİNER SİSTEM ENFEKSİYONLARI

- **Trimetoprin** (folat agonisti); gebelerde tavsiye edilmiyor ve kombinasyonlarından kaçınılmalıdır.
- **Nitrofurantain(Kategori B)**; sıklıkla gebelik esnasında kullanılmakta fakat neonatal hiperbilirubinemiye sebep olabilir ve 3. trimesterde kaçınılmalıdır.

SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

- **Eritromisin ve Azitromisin (kategori B)**
- **Sefalosporinler** pnömoni gebelerde güvenli
- **Florokinolonlar** kontraendike.
- **Tetrasiklin ve Doksosiklin (kategori D);** Gebelerde kaçınılmalıdır.(Genitoüriner ve ekstremite malformasyon)

SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

- **İzoniazid (kategori C);** Kategori C olmasına rağmen gebe bayanlarda 1.tercih anti-Tbc ajandır.
- **Rifampisin (kategori C);** neonatal koagulopati
- **Etambutol (kategori B);**Gebelerde güvenli
- **Streptomisin;** gebelerde kaçınılmalı
- **Penisilin (kategori B);** gebelerde güvenli. Allerjisi varsa **Eritromisin** verilebilir.
Klindamisin(kategori B); Hem penisilin hem de eritromisin allerjisi.

SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONLARI

- Viral ÜSVE semptomatik tedavi de kullanılan ilaçlar tavsiye edilmemektedir.
- Dekonjestan ilaçlar (fenilefrin, pseudoefedrin ve fenilpropranolamine)
- Antihistaminikler; klorpheniramin (**kategori B**)
- Dexametazon (**kategori C**)

NÖBETLİ HASTALIKLAR

- Gebe bayanların nöbetli hastalıklarının yönetiminde ilaç ihtiyaçları tek ajan, en düşük etkili doz ile en iyi şekilde tedavi edilir.

NÖBETLİ HASTALIKLAR

- **Karbamazepin;(Kategori C)**
- **Fenitoin;(Kategori D);**Fetusun fenitoin maruziyatında %7-%10 İUGR
Motor ve gelişimsel gecikmeler
Fasial dismorf ve uzuv anomalileri
%3 üzerinde majör kraniofasial anormalliler(yarık damak,yarık dudak, mikrosefali)
- **Fenobarbital; (Kategori D)**

NÖBETLİ HASTALIKLAR

- **Valproik asit ;(Kategori D)** İnsanlar için teratojenik, nöral tüp defekti(% 2.5)
- **Trimethadion; (Kategori X)** (%80 malformasyon) kontraendikedir.
- **Felbamat, Gabapentin, Lamotrijin, Topiramet** gebelik esnasında elde mevcut güvenli yeni ajanlar(kısıtlı bilgiler)
- Benzodiazepinler;(**Kategori D**)

GEBEDE İMMÜNİZASYON

- Gebelikte; Tetanoz toxoid, Tetanoz-difteri toxoid
- Tetanoz İmmunoglobulinler
- Rabies human diploid cell aşılar
- Rabies İmmunoglobulinler
- HBV, HB İmmunoglobulinler
- Varicella Zoster İmmunoglobulinler
- Pooled İmmunoglobulinler

GEBEDE İMMÜNİZASYON

- Hepatit A aşısı (**kategori C**); ateş riskinden dolayı
- İnfluenza aşısı ilk trimesterden sonra verilebilir.

GEBEDE ZEHİRLENME



- Gebelik döneminde meydana gelen intoksikasyon durumlarında anne hayatı her zaman ön plandadır.
- Eğer anne yaşamı tehlikede değilse , fetüse zarar verecek herhangi bir müdahaleden mutlaka kaçınmak gerekmektedir.
- Gebeliğin son dönemlerinde meydana gelen intoksikasyon durumlarında, toksik maddenin veya tedavi için gerekli olan antitod yada tıbbi ilaçların, fetüse herhangi bir zararı varsa acil doğum endikasyonu mevcuttur.

GEBEDE ZEHİRLENME-Antidot

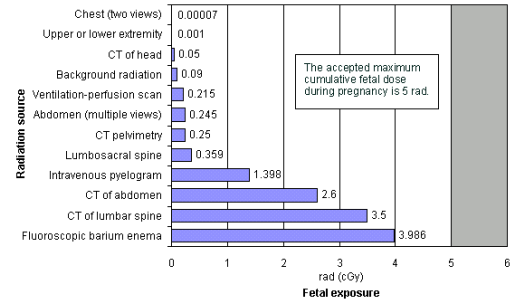
- FDA hemen hemen bütün antitodlar kategori C de gösterilmektedir. Bunların bazılarında spesifik durumlar söz konusudur. Etanol **kategori D** (positive kanıtlanmış risk), tahminen gebelik boyunca kronik kullanımla bağlantılı.
- **Fomepizole**, toxic alkol zehirlenmeleri için etanol yerine tercih edilen antitod, **kategori C**'dir.
- N-Asetilsistein, glukagon, naloksan **kategori B** ilaçlardır.

Goldfrank's Manual of Toxicologic Emergencies, 2007

GEBEDE RADYOLOJİK İNCELEME



- Gebelikte yapılan tanısal radyolojik tetkikler hekimler için ikilem oluşturmaktadır.
- Radyolojide kullanılan radyasyon dozlarında fetal anomali riski ihmal edilebilir düzeydedir. Eğer annenin sağlığı risk altında ve görüntüleme için uygun endikasyon varsa, radyolojik tetkikler dikkatli şekilde yapılabilir.



Safety of Radiographic Imaging During Pregnancy

KEVIN S. TOPPENBERG, M.D., D. ASHLEY HILL, M.D., and DAVID P. MILLER, M.S. Florida Hospital Medical Center Orlando, Florida

GEBE HASTALARDA GÜDELİNES

1. trimester gebelerde kesin medikal endikasyon olmadıkça batına, pelvise, lumbal vertebralara, kalçaya röntgen ışını verilmez.
- Mümkün oldukça teratojenik olmayan alternatif görüntüleme tetkikleri (USG, MRI) tercih edilmeli
- Gebede röntgen film sayısı kısıtlanır.
- Gebede abdomen veya pelvis kazara ışınlandığından da fetusun aldığı ışın dozunu hesaplanıp, potansiyel etkileri belirlenebilir.

KAYNAKLAR

- 1- Harwood-Nuss' *Clinical Practice of EMERGENCY MEDİCİNE*, 2005
- 2- ROSEN'S *EMERGENCY MEDİCİNE*, 2006
- 3- TÜRKİYE KLİNİKLERİ PEDIATRİK BİLİMLER, 2006
- 4- TÜRKİYE KLİNİKLERİ CERRAHİ TIP BİLİMLERİ ACİL TIP, 2006
- 5- *Safety of Radiographic Imaging During Pregnancy*
KEVIN S. TOPPENBERG, M.D., D. ASHLEY HILL, M.D., and DAVID P. MILLER, M.S. *Florida Hospital Medical Center Orlando, Florida*
- 6- www.motherisk.org/women/index.jsp
- 7- Manoguerra AS. *Iron poisoning: report of a fatal case in an adult. Am J Hosp Pharm.* 1976 Oct;33(10):1088-90.
- 8- Goldfrank's *MANUAL OF TOXICOLOGİC EMERGENCIES*
- 9- CECİL *Textbook of Medicine*, Goldman/Ausello
- 10- *EMERGENCY RADIOLOGY*, David T. Schwartz Earl J. Reusdorff
- 11- *EMERGENCY MEDİCİNE* Judith E. Tintinalli, 2004
- 12- Last full review/revision May 2007 by Michael R. Foley, MD

Teşekkürler