

GEBELİKTE İLAÇ MARUZİYETİ SONRASINDA RİSK DEĞERLENDİRMESİ, RİSK İLETİŞİMİ VE PERİNATAL DEĞERLENDİRME

Yusuf Cem Kaplan¹, Sefa Kelekçi², Ömer Demir³

¹ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji AD, Teratojenite Bilgi, Eğitim, Araştırma ve Uygulama Merkezi

² İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

³ Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Şifa Üniversitesi Teratojenite Bilgi Servisi

ÖZET

Gebelik esnasında ilaç kullanımı sıktır. Maruz kalınan ilacın fetüs üzerinde zararlı etki oluşturabilme ihtimali gebe ve onu izleyen hekimi için önemli bir problemdir. Bu konuda gebenin eksik ve/veya yanlış bilgilendirilmesi aslında istenen sağlıklı bir gebeliğin yanlış yüksek risk algısı nedeni ile elektif terminasyonuna neden olabilir. Eksik ve/veya yanlış bilgilendirmenin ardından bebekte ilaca spesifik bir konjenital anomali görülmesi de hekimin suçlanmasına yol açabilir. Bu tür istenmeyen durumlar,

gebenin maruz kaldığı ya da kullandığı ilacın fetüs üzerine olası risklerinin değerlendirildiği ve gebeye konu hakkında risk iletişiminin uygun şekilde yapıldığı bir Teratoloji Bilgi Servisi (TBS) hizmeti ile birleştirilmiş bir perinatal değerlendirme ve takip hizmeti ile engellenebilir. Bu yazıda, ilaca maruz kalınan gebeliklerde kanıt dayalı risk değerlendirmesi, risk iletişimi ve perinatal değerlendirme ve takip yaklaşımının anlatılması amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, ilaç, ilaç kullanımı, konjenital anomali, doğum defekti, teratojen, perinatal değerlendirme, risk değerlendirmesi, risk iletişimi.

RISK EVALUATION, RISK COMMUNICATION AND PERINATAL EVALUATION IN PREGNANCIES WITH DRUG EXPOSURE

ABSTRACT

Drug use pregnancy is common. The possibility that the drug exposure may lead to untoward effects on fetus poses a serious problem for pregnant patient and her physician. Lack of information regarding the risks of drug exposure may lead to an erroneously high risk perception which may lead to an elective termination of a desired pregnancy. On the other hand, physicians may be sued for not providing the patient with adequate

information regarding the risks of drug exposure, in case the patient gives birth to a child with a drug specific congenital anomaly. Most effective solution of this problem is combining a Teratology Information Service, which includes the evaluation of risks of the exposed drug and risk communication, with perinatal evaluation. This article aims to describe how the evidence based risk evaluation, risk communication and perinatal evaluation procedures are implemented in pregnancies with drug exposure.

Key Words: Pregnancy, drugs, drug use, congenital anomaly, birth defect, teratogen, perinatal evaluation, risk evaluation, risk communication.

GEBELİK VE İLAÇ MARUZİYETİ

Gebelik, her ne kadar kadınların çok sağlıklı olarak geçirmek zorunda oldukları bir durum gibi algılsa da, sadece sağlıklı kadınların yaşadığı bir süreç değildir. Kronik hastalığı olan bir kadın da gebe kalabilir, ya da sağlıklı bir kadın gebelik döneminde hastalık teşhisi alabilir. Böylece gebelik, bir döneminde ilaca maruz kalınmış ya da tüm dönemlerinde ilaç kullanılması gereken bir duruma dönüşebilir. Gebelikte ilaç kullanımı sıklıkla ve bu sıklıkla giderek artmaktadır. Günümüzde gebelerin %90'dan fazlasının en az bir reçeteli ya da tezgah üstü satılan ilaç kullandıkları ve bu kullanımının yaklaşık %80'inin organogenez periyodunun da içinde bulunduğu ilk trimester içinde gerçekleştiği saptanmıştır. Gebelerin kullandıkları ilaç çeşidi de geçen yıllar içinde artmıştır. Gebelikte herhangi bir zamanda kullanılan ilaç çeşidi 1976-1978 yıllarında ortalama 2,5 iken, 2006-2008 yıllarında bu oran %68'lik bir artış ile 4,2 olmuştur.¹

2012 verilerine göre ülkemizde doğurgan yaşta (15-49) kadın sayısı yaklaşık 20 milyondur.² Tüm gebeliklerinin en az yarısının planlı olmadığı bilinmektedir.³ Planlı olmayan gebeliklerde gebe beliliğinin farkında olmadığı dönemde çeşitli nedenlerden ötürü ilaçlara maruz kalabilmekte ve maruz kalınan ilaçların fetüs üzerinde istenmeyen etki ortaya çıkarma olasılığı gebenin ciddi kaygılar duymasına neden olabilmektedir. Bu kaygılar, gebe ve gebeyi takip eden doktoru konu hakkında bilgi arayışına sürüklemektedir. Teratoloji bilgi servisleri (TBS) bu noktada devreye giren ve söz konusu ilaca dair kanıtları inceleyerek fetüs üzerindeki olası riskleri kişiye özgü bir şekilde değerlendiren servislerdir. TBS, gebelerin bilmeden maruz kaldığı ilaçlara dair risk değerlendirmesi yaptıkları gibi, kronik hastalık teşhisi öyküsü olan anne adaylarının tedavisinin düzenlenmesi, ya da ilk hastalık teşhisini gebelik esnasında almış olan anne adayları için tedavi planlanması konusunda da hekimlere kanıt dayalı bilgi sunan servislerdir. TBS'nin, doğum sonrası hizmetleri de vardır. Emzirme döneminde, annenin kullandığı ya da kullanması gereken ilaçların süte ve bebeğe ne oranda geçtiği, daha güvenli ilaç alternatiflerinin olup olmadığı ya da emzirmenin kesilip kesilmemesi gerektiği hakkında kanıt dayalı bilgi sunarlar.

Ülkemizde genellikle ilgili üniversitelerin Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalları tarafından üstlenilen TBS hizmeti Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Karadeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi

Tıp Fakültesi, Şifa Üniversitesi Tıp Fakültesi, Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Tokat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dallarınca verilmektedir.

Risk değerlendirme

Risk değerlendirme gebenin bilgileri kaydedilerek başlar. Demografik bilgiler ve obstetrik öykü kaydedilir. Sigara, alkol, yasadışı ve kötüye kullanılabilen madde ya da bitkisel ilaç kullanım alışkanlıkları ve radyasyon maruziyeti sorgulanır. Kronik hastalığı olup olmadığı, folik asit alma durumu da kaydedilir. Gebenin maruz kaldığı ilaç ya da ilaçlar mümkün olan en ayrıntılı şekilde kaydedilir. İlacın endikasyonu, tedavinin ne zaman başladığı, gebenin ilacı halen kullanıp kullanmadığı, ne şekilde ve hangi dozlarda kullandığı kaydedilir ve risk değerlendirmesinin araştırma ayağı başlar.

Gebelikte maruz kalınan bir ilaca dair risk değerlendirmesi yapmak çoğu zaman kolay bir iş değildir, çünkü klinik kullanımdaki ilaçların birçoğunun gebelik esnasında kullanılmalarının fetüs üzerinde ne gibi etkiler ortaya çıkaracağına dair net veriler yoktur. Lo ve Friedman tarafından yapılan çalışmada 1980-2000 yılları arasında FDA tarafından onaylanan 468 ilacın %91,2'sinin o andaki mevcut klinik ya da epidemiyolojik verilerinin teratojenik riskin belirlenmesi açısından yetersiz olduğu gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada bir ilacın FDA tarafından onaylandıktan sonra teratojenik risk taşıdığı belirlenme süresi ortalama 6,0±4,1 yıl, böyle bir riskin olmadığı belirlenmesi için gereken sürenin ise ortalama 9,1±4,5 yıl olduğu belirtilmiştir.⁴ Daha güncel bir çalışmada ABD'nde 2000-2010 yılları arasında kullanım için onay alan ilaçların %70'inin hiç insan verisi olmadığı, %98'ine dair yayınlanmış verilerin ise insanlardaki teratojenik etki hakkında yorum yapma açısından yetersiz olduğu saptanmıştır.⁵

Bu veri eksikliğinin temel nedeni gebelerin klinik araştırmalar için etik açıdan uygun bir grup olmamasıdır. Ruhsat alıp piyasaya sürülen bir ilacın teratojenik etkilerine dair bilgilerimiz başlangıçta prelinik fazda gerçekleştirilmiş olan hayvan çalışmaları ile sınırlı kalmaktadır. Hayvan çalışmaları, ilaçların gebelikteki etkilerine dair öngörülerimize katkıda bulunmakla birlikte bu çalışmaların sonuçlarının her zaman ve her durumda insanlara uyarlanamaması (ekstrapolasyon) problemi vardır. Talidomid bu duruma güzel bir örnektir. Sıçanlarda talidomidin oral emilimi iyi değildir.⁶ Bu durum sıçanlara oral yoldan verilen talidomidin embriyo üzerinde toksik etki göstermemesine neden olmaktadır. Talidomid, dimetilsülfoksit (DMSO) ile çözülerek sıçanlara parenteral yoldan uygulandığında ise, fetüs üzerinde advers etki yapma olasılığı en duyarlı tür olan tavşanların seviyesine çıkmaktadır. Modern toksikolojik çalışmalar, ilgili ilacın farmakokinetiğinin farklı tür-

Tablo 1. Bilgi kaynakları ^a	
1.	Pubmed ve diğer kanıta dayalı veri tabanları
2.	Derleme kaynaklar
a.	Micromedex
b.	Reprotox (http://reprotox.org)
c.	Catalog of teratogenic agents (13 th ed). Shepard TH, Lemire RJ, Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 2010.
d.	TERIS: Teratogenic Effects of Drugs in Resource for Clinicians (TERIS), Friedman JM, Polifka J. Second edition. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 2000.
3.	Referans kitaplar
a.	Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. Ninth edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011.
b.	Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation. Second edition. Elsevier, Amsterdam, 2007.
c.	Koren G. Medication safety in pregnancy and breastfeeding: the evidence-based A-to-Z clinician's pocket guide. New York: McGraw-Hill Medical; 2007.
d.	Koren G. Medication safety in pregnancy and breastfeeding. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 2007.
4.	İlgili toplulukların web siteleri ve mail grupları ile internet ortamında bilgi alış-verişi
a.	OTIS in the United States and Canada, http://www.otispregnancy.org ya da http://www.mothersbaby.org
b.	ENTIS (European Network Teratology Information Services), http://www.entis-org.com

lerde değişebileceği anlayışı ile gerçekleştirilmektedir.⁶ Gebelerin etik gerekçeler nedeni ile randomize kontrollü çalışmalar için uygun bir grup olmaması risk değerlendirmesinde kullanılan en önemli kaynağı gözlemsel verilere dayanan epidemiyolojik çalışmalar kılmaktadır. Bu çalışmaların büyük bir kısmı kohort ya da olgu-kontrol çalışmalarıdır. Her iki çalışma tipinin de birbirine üstün oldukları noktalar bulunmakla birlikte, klinik verilerin uygun şekilde tanımlanması, çalışmaya en uygun istatistiksel yöntemin seçilmesi ve sonuçların yine uygun şekilde raporlanması çok önemlidir. Kohort çalışmalarda fetal gelişimin tüm aşamalarındaki veriler değerlendirildiği için spontan düşük, ölü doğum, nörolojik, bilişsel ve davranışsal sonuçların değerlendirilmesi mümkündür. Ancak bu tip çalışmalarda özel ve nadir malformasyon risklerinin saptanması olgu-kontrol çalışmalarına göre daha güçtür. Her iki metodoloji de birbirini tamamlamaktadır.⁷ Olgu raporlarının değerlendirilmesinde çok dikkatli olunmalıdır. Olgu raporları ile nedensellik ilişkisi kurmak genel olarak güçtür. Bir ilacın olası teratojenik etkisini araştırırken sadece olgu raporları ile bir yargıya varmamalı ve epidemiyolojik çalışmaların varlığı mutlaka araştırılmalıdır. Söz konusu ilaçlar ilgili çalışmalara ve görüşlere Tablo 1'deki bilgi kaynaklarından ulaşılabilir.⁸

Tablo 2. Gebelik risk kategorileri
FASS (Farmaceutiska Specialiteteri Sverige =İsveç Onaylanmış İlaçlar Kataloğu) risk sınıflandırması (A, B1, B2, B3, C, D),
FDA gebelik risk kategorileri (A, B, C, D, X),
ADEC (Australian Drug Evaluation Committee's) (A, B1, B2, B3, C, D, X)
TERIS (Teratogen Information System) (Teratojenik risk: Hiç, minimal, beklenmeyen, az, orta, yüksek ve belirsiz risk, Verinin kalitesi ve kantitesi: Hiç, çok sınırlı, sınırlı, orta düzeyde, iyi düzeyde, mükemmel düzeyde)

Risk kategorileri

Gebelikte maruz kalınmış olan bir ilaç hakkında risk değerlendirmesi ve risk iletişimi yapılırken mevcut risk kategorilerinin kullanılıp kullanılmayacağı en çok tartışılan konulardan biridir. Risk kategorileri, Talidomid faciasından sonra ortaya çıkan sınıflandırmalardır. Başlıca risk kategorileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Ülkemizde klinik pratikte en çok kullanılanı FDA gebelik risk kategorileridir. FDA gebelik risk kategorileri her ne kadar gebede ilaç kullanımını planlama aşamasında, ilaçla ilgili riski pratik bir şekilde bilgiyi kullanan kişiye iletmeyi amaçlamış olsa da, ilaçların gebelikteki etkileri gibi komplike bir konuya dair bilgilerin basit bir kategorizasyon içinde iletilmesi bilgi-de eksikliğe ve yanlış algılamalara neden olabilmektedir. Nitekim bazı ilaçların sınıflandırmasında, FDA gebelik risk kategorileri ve diğer kategoriler arasında bir uyumsuzluk olduğu görülmektedir. FDA, ADEC, FASS risk kategorileri arasındaki uyumun araştırıldığı bir çalışmada 3 kategori tarafından sınıflandırılan 261 ilacın sadece 61'i (%26) her 3 sınıfta da aynı risk derecelendirmesine girdiği belirlenmiştir.⁸ ADEC ve FASS'ın genel olarak birbiri ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Değerlendirilen ilaçlardan 8'inin FDA tarafından X kategorisinde sınıflandırılmasına rağmen, bu 8 ilaçtan 3'ünün ADEC ya da FASS'e göre B ya da A olarak sınıflandırıldığı görülmüştür. Örnek olarak oral kontraseptifler ile geçmişte çeşitli çalışmalarda doğum defektleri bildirilmiş olmasına rağmen yapılmış olan iki meta-analiz oral kontraseptiflere ilk trimesterde maruz kalımın non-genital malformasyonlar ile ilişkisini kuramamıştır.⁹ Oral kontraseptiflerin ADEC ve FASS'de B3 olarak sınıflandırılmış iken, bu bulgulara rağmen FDA kategorisinin isotretinoin ve talidomid gibi teratojenik etkileri net bir şekilde ortaya konmuş ilaçların da içinde olduğu "X" olması, konuyu derinlemesine bilmesi beklenmeyen hastaların ve hekimlerin oral kontraseptiflere maruz kalımı yanlış bir şekilde yüksek riskli olarak algılamalarına neden olabilir. Nitekim FDA'nın 1997'de yaptığı bir forumda klinisyenlerin FDA gebelik risk kategorilerini yüksek oranda kullandığı, ancak yanlış anlayarak kullandıkları sonucuna ulaşılmıştır.³ Aynı çalışmada klinisyenlerin aynı kategorideki ilaçların malformasyon tipi, şiddeti ve insidansı açısından eşit derecede riskli olduğunu kabul ettiğinin de tespit edilmiş olması da FDA gebelik risk kategorilerinin bazı ilaçları →

olduğundan daha riskli algılama eğiliminde olduğunu bize söylemektedir. FDA gebelik risk kategorilerine dair yapılan diğer eleştiriler genellikle kategorilerin insan ve hayvan verilerini birbirinden ayırt ettirici özellikte olmadığını, dozla ilgili bir öneri içermediklerini ve tedavi edilememiş hastalık ile gebelikteki ilaç maruziyetinin risklerine dair karşılaştırmalı bilgi bulundurmadıklarıdır. FDA bu eleştirileri değerlendirerek, risk kategorilerinin geliştirilmesinden 29 yıl sonra, 29 Mayıs 2008’de, kategori sisteminin gebelikteki ilaç kullanımına dair riskleri karakterize etmekte ve iletmede yeterli olmadığına karar vermiş ve ilaçların gebelik ve emzirme dönemindeki risklerine dair yeni bir anlatım metoduna geçileceğini, bu anlatımın da “hikaye” tarzında olacağını ve metnin risk özeti, klinik olarak göz önüne alınması gereken durumlar ve veri alanlarına ayrılacağına duyurmuştur.³

Teratojenite raporu

Gebenin öyküsü ve ilaç maruziyeti yukarıda belirtilen noktalar dikkate alınarak yapılan kaynak taraması ile araştırılır ve sonuç bir rapor halinde verilebilir. Raporun girişinde hastanın demografik bilgileri, obstetrik ve ilaç öyküsü bulunabilir.

Sonraki bölümde maruz kalınmış olan ilaç ya da ilaçların ilgili risklerini anlatan bir metin bulunabilir. Bu riskler ihtiyaca göre kısa ve özet ya da uzun ve ayrıntılı olabilir. Bu konuda raporu okuyacak ve değerlendirecek hekimler ile konuşup nasıl bir rapora ihtiyaç duydukları belirlenebilir. Özellikle Sağlık Bakanlığı’na bağlı hastanelerdeki yoğun poliklinik ortamı uzun ve ayrıntılı raporlara hekimin vakit ayırmasını güçleştirmektedir.

Rapor hazırlanırken kaynak kitap bilgilerinden faydalanılabilir. Bunun yanında güncel literatür taraması unutulmamalıdır. Teratoloji bilginin çabuk değiştiği ve yapılan çalışmaların belki tıbbın başka hiçbir alanında olmadığı kadar çabuk kullanıma sokulduğu alanlardan biridir. Bu nedenle güncel bilgiler çok önem arz etmektedir. Eğer veri tabanı (Reprotox, Micromedex) gibi kaynaklardan faydalanılıyor ise bu veri tabanlarının da güncel sürümlerinin kullanımına (Micromedex için) dikkat edilmelidir.

Risk özeti sonrası raporun sonuç bölümü gelmektedir. Sonuç bölümüne ne yazılıp yazılmayacağı da çoğunlukla ilgili TBS’nin kendi kararıdır. Bu bölümde risk değerlendirmesi sonucunda bir gebeliğe devam önerisi yapılıp yapılmaması gerektiği de tartışılabilir bir durumdur. Ülkemizde kapsam konusunda belirlenmiş bir ortak görüş henüz yoktur. Bazı hekimler sadece literatür çevirisinin yeterli olacağını ve öneri yapılmamasının yasal problemleri minimal düzeyde tutacağını savunmaktadır. Buna karşılık bazı hekimlerde gebeliğin devamı konusunda ve kullanılacak ilaçlarla ilgili bir sonuç önerisinin verilmesinin gebe için daha faydalı olacağını söylemektedir. Konunun yasal zemini oldukça belirsizdir. Ülkemiz için bir

teratojenite raporunun ne şekilde olması gerektiği konusunda Türk Farmakoloji Derneği kapsamında fikir birliği oluşturulması da faydalı olacaktır.¹⁰

Sonuç bölümü her nasıl yazılmış olursa olsun, gebenin durumu ve riskleri doğru şekilde anlaması aslında en öncelikli konudur, çünkü gebe algıladığı riske göre belki gebeliğine devam edecek, ruh hali de algıladığı riske göre şekillenecektir. Bu nedenle eğitim durumunu göz önüne alarak rapor hazırlandıktan sonra, gebeyle rapor hakkında yüz yüze görüşme ile mutlaka bir risk iletişimi gerçekleştirilmelidir.

Risk İletişimi

Bilim adamları için risk, popülasyon içindeki olasılık ilişkilerini inceleyen ve ölçülüp değeri hesaplanabilen bir kavramdır. Hekimler genellikle bildirdikleri küçük riskler ile hastalarının endişe duymayı bırakmasını ve ikna olmasını beklerler. Ancak ilaca maruz kalmış gebe bir kadın için risk olasılık oranlarından ve sayılardan çok daha fazlasıdır. Risk algısı alanındaki birçok çalışma risk algısını numerik verilerden çok daha başka faktörlerin etkilediğini göstermektedir. İnsanlar özellikle olayın kontrol edilebilme ihtimali olan durumlarda ya da gönüllü oldukları durumlarda riski daha rahat kabul edebilmektedirler. İnsan embriyosunun genel olarak savunmasız olduğu ve kontrol edilebilir bir durumda olmadığı kabul edildiğinden embriyo için küçük bir teorik bir risk bile hekimler ve halk tarafından genel olarak kabul edilemez olarak düşünülmektedir.¹¹

İletişim kelimesi kökünde (Lat. Communicatio) “birçok kişiye ya da nesneye ait olan ve ortaklaşa yapılan” anlamı taşımaktadır. Temel iletişim modelinde bir kaynak mesajını kodlayıp sinyale dönüştürdüğü bir iletiyi belirli bir kanal aracılığı ile alıcıya gönderir. Alıcının algıladığı sinyallerin ortaya çıkardığı etkiye dair tepkileri ya da kodları yorumlayıp anlaşılıp anlaşılmadığını belirtecek bir geribildirimi kaynağa iletmesiyle de iletişim süreci tamamlanır.^{12,13}

Gebelikte ilaca maruz kalma dair risk değerlendirmesinin ardından gebe ile risk iletişimi yapacak kişi (bundan sonra hekim olarak bahsedilecektir) konu ile ilgili olarak gebeye neler anlatacağını genel bir çerçevede belirlemiş olmalıdır. Bu çerçeve içinde verilecek bilgilerin detayları gebenin sosyokültürel durumuna göre değişkenlik gösterebilir. Neler anlatılacağına karar vermek iyi bir iletişim için temel bir gereklilik olsa da, mesajın doğru şekilde kodlanarak uygun bir şekilde alıcıya yani gebeye ulaşmasını sağlamak da aynı ölçüde önemlidir. Bunun için mesajın oluşturulduğu ortamdan iletildiği ortama kadar her yer "gürültülerden" arındırılmış olmalıdır.¹³ Buradaki "gürültü" den kasıt iletişimi yapacak olan hekimin zihnini rahatsız eden herhangi bir düşünceden (Öğleden sonra toplantı var,'yı aramam lazım vb.), iletişimin gerçekleşeceği ortamda çalan bir telefon →

**GEBELİKTE İLAÇ
MARUZİYETİ
SONRASINDA RİSK
DEĞERLENDİRMESİ,
RİSK İLETİŞİMİ
VE PERİNATAL
DEĞERLENDİRME**

ya da odaya uzanan ve soru soran bir kafaya kadar sinyalin verimli iletilmesine engel olabilecek herhangi bir müdahaledir. İletişimin yapılacağı ortam tüm bu "gürültü" lerden uzak olmalıdır. Tüm bu koşulların sağlanmış olmasının yanında ilaca maruz kalmış olan gebenin, yani mesajı algılayacak olan alıcının, da zihninin gürültülerden uzak olduğuna emin olunmalıdır. Bu nedenle mümkünse hekim hastadan görüşme süresince mümkün olduğu kadar kendini görüşmeye vermesini ve cep telefonunu kapatmasını rica edebilir. Görüşme esnasında da uygun sorular ile gebenin geri bildirim vermesini sağlamalıdır. Hekim sadece öğreten, gebe de sadece dinleyen ve öğrenen kişi olmamalıdır. Sadece öğreten ve öğrenen kişilerin olduğu görüşmeler asimetrik görüşmelerdir. Aksine, görüşme mümkün olduğunca simetrik olmalıdır.¹³ Hekim mümkün olduğunca hastayı konuya dahil etmeye çalışmalı ve konu ile ilgili olarak kendini ifade etmesi gereken yerde kendini ifade etmesine izin vermelidir. Örnek olarak hastanın daha gebeliğinde ilaç kullanmış ve sağlıklı bebeği olan bir yakını olabilir, gebenin bununla ilgili bir öyküsü olabilir ve bu öykü mutlaka dinlenmelidir.

Kaynak ve alıcı yani hekim ve hasta mesajı, yani kodlanan sinyali kendi paradigmaları (değerler dizisi) ile iletir ve çözümlerler. Paradigmalar bizleri oluşturan yap-boz'un parçalarıdır.¹³ Yaşamımız boyunca edindiğimiz deneyim, tecrübe ve kabullerin toplamıdır.

İletişim teorisi ile ilgili olarak genel bilgilerin üzerinden geçtikten sonra risk iletişiminde izlenecek yöntemin genel hatları şu şekilde özetlenebilir. Öncelikle gebeye ilaca dair risk değerlendirmesinin nasıl yapıldığı kısaca özetlenmelidir. Daha sonra gebelikteki bazal konjenital anomali riskinden bahsedilmelidir. Her gebelikte ilaç kullanımından bağımsız olarak ortalama %3'lük bir konjenital anomali riski olduğu anlatılmalıdır. Burada önemli olanın ilacın bu anomali riskini artırıp artırmadığı, artıyorsa ne ölçüde artırdığının belirlenmesi olduğunun altı çizilmelidir. Burada kullanılan sözcükler dikkatli seçilmeli ve mümkünse risk iletişimi yapan ekip arasında standart hale getirilmelidir. Anlatım içeriğinin gebenin risk algısı açısından ne kadar önemli olduğu Pole ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada çok güzel bir şekilde gösterilmiştir. Araştırmacılar tek bir ilacın gebelikteki kullanımına dair dört farklı metin hazırlamışlar ve bu metinleri anneler ve eşleri, hastane çalışanları, hemşireler, eczacılar ve hekimler tarafından risk büyüklüklerine göre sınıflandırmalarını istemişlerdir. Metinler ilacın "konjenital malformasyon hızında artışa neden olmadığı" bilgisini farklı cümlelerle ileten metinler olarak planlanmışlardır. Aynı ilaca dair farklı anlatım içeren bu metinler katılımcıların %40'ı tarafından farklı risk algısına neden olan metinler olarak sınıflandırılmıştır. En riskli olarak algılanan

metnin başlığında "konjenital anomali" kelimesinin yer alması dikkat çekicidir. Çalışmada bir ilacın "bazal konjenital anomali riskine ek bir konjenital anomali riski artışı yapmadığı" cümlesinin "konjenital anomalilere neden olmadığı" cümlesinden daha riskli olarak algılandığı görülmektedir.¹⁴ Ancak bu çalışma gebelerin risk algısının nasıl şekillendiğini inceleyen bir çalışmadır. Medikolegal problemlerin giderek arttığı günümüz klinik pratiğinde %3'lük bazal konjenital anomali insidansının vurgulanması hem yasal hem de riskin doğru algılanması açısından önemlidir.

Bu bilgiler verildikten sonra gebenin kullanmış olduğu ilaçla ilgili risk değerlendirmesinde elde edilen bilgiler önceden de belirttiğimiz gibi gebenin sosyokültürel durumu da göz önüne alınarak anlatılabilir. Risk artışı gösteren bir ilaç olduğu takdirde bunun genel konjenital anomali riskinde mi, yoksa spesifik bir konjenital anomali riskinde mi artışı olduğu iyi bir şekilde ayırt edilmelidir. Spesifik bir konjenital anomali riskinde bir artış saptanmış ise, ilgili konjenital anomalinin genel prevalansı da mutlaka değerlendirilmeye alınmalıdır. Prevalansın ifade edilmeden, yalnızca risk artışının bildirildiği durumlar riskin gebeler tarafından aslında olduğundan çok daha yüksekmiş gibi algılanmasına yol açabilir. Bu konuda misoprostol ile ilgili bir örnek verilebilir. Yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında Moebius sendromu (fasiyal paralizi ve ekstremitelerde deformite) gibi anomalileri içeren bir sendrom ile doğan bebeklerin misoprostole maruz kalmış olma olasılığının normal bebeklerden 30 kat daha fazla olduğu saptanmıştır.¹⁵ Bu 30 kat artış korkutucu gibi görünmesine rağmen Moebius sendromunun popülasyonda nadir görülen (1/50.000 - 1/100.000) bir sendrom olduğu bilirse 30 katlık risk artışının aslında o kadar da terdihin edici olmadığı ortaya çıkacaktır. Bu çalışmanın ardından gerçekleştirilen bir prospektif kohort çalışmada ilk trimesterde misoprostole maruz kalmış olan 86 gebenin bebeklerinin hiçbirinde Moebius sendromuna rastlanmamıştır.¹⁶ 2013 yıl içinde yapılan daha yeni bir çalışmada ise misoprostole ilk trimesterde maruz kalan 236 gebenin bebeklerinde malformasyon hızında anlamlı bir artış saptanmamıştır (%4'e karşılık %1,8). Malformasyonlu bebeklerden üçünde misoprostol ile ilişkili malformasyon tespit edilmiştir.¹⁷ Maruz kalınan ilacın, maruz kalındığı dönemde ortaya çıkardığı etkiler iyi bir şekilde analiz edilmeli ve riskler döneme özgü şekilde ortaya konmalıdır. Burada da önemli bir örnek warfarinin de içinde bulunduğu kumarin türevi vitamin K antagonistleridir (VKA). VKA'nın teratojenik etkileri olduğu açık bir şekilde bilinmektedir, bu etkileri kumarin embriyopatisi olarak isimlendirilmiştir. Gerçekleştirilen prospektif gözlemsel bir çalışmada VKA'lara maruz kalmış 666 gebe incelenmiş ve doğum defekt riskinin normal popülasyona göre 3,86 kat arttığı saptanmıştır. Doğum defekt riskinde artış tespit edilmesine rağmen bu →

çalışmada çok önemli bir bulgu daha elde edilmiştir. O da, kumarin embriyopati riskinin gebenin SAT'den 8 hafta sonrasına kadar olan kullanımlarda çok düşük olduğudur. Bu nedenle yazarlar kumarin türevlerine bilmeden maruz kalan gebenin, bebeği istediği bir durumda gebeliğin elektif terminasyonunun önerilmemesi gerektiği vurgulamışlardır.¹⁸

Risk iletişiminin son aşamasında eğer TBS öneri yapacak ise önerilerini yapar. İkinci trimesterde detaylı USG ve fetal ekokardiyografiyi içeren perinatoloji takibi önerilebilir. Elektif terminasyona dair yasal sürenin aşılmadığı gebeliklerde kararın anne ve babaya ait olduğu ve TBS'nin yönlendirmesinin, eğer varsa, bir öneri olduğu vurgulanmalıdır. Bunun dışında gebeye konu hakkında başka bir TBS ya da hekimden her zaman ikinci bir görüş alabileceğinin bildirilmesi hekimin yasal açıdan kendini koruması açısından önemlidir. Yine bu aşamada gebenin konuyu anlayıp anlamadığına dair geri bildirim istenebilir, sorusu olup olmadığı sorulabilir. Öneri yapıldığı takdirde teratojenite raporuna da bu öneriler kaydedilmelidir. Gebeden bu bilgilerin anlatıldığına dair onam alınması da önemlidir.

Yapılan çalışmalarda ilaca maruz kalan gebelerin maruz kaldığı ilaçların teratojenik etkileri olmasa bile risk iletişimi öncesinde risk algılarının olması gerekenden çok daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Koren'in yaptığı çalışmada teratojen olmayan ilaçlara maruz kalan 80 gebeye risk öngörülere sorulduğunda, gebeler kendi bebeklerinde öngördükleri majör malformasyon riskini %24±2,8 olarak bildirmişlerdir. Aynı gruba normal popülasyondaki malformasyon risk oranı sorulduğunda ise gerçek oranlara yakın olan %5,6±1,3 değeri elde edilmiştir.¹⁹Risk iletişiminin önce bildirilen %24±2,8 değeri, risk iletişiminin sonra anlamlı olarak %14,5±3,0 değerine inmiştir. Bizim 51 gebede gerçekleştirdiğimiz benzer bir çalışmada gebelerin risk iletişimi öncesi risk algısı oranı %47,6±28,3 olarak bulunmuş ve risk iletişiminin sonra bu oran anlamlı olarak %33,0±23,6 değerine inmiştir. Normal popülasyondaki malformasyon oranı ise gebeler tarafından %18,6±13,3 olarak bildirilmiştir, bu oran bilinen malformasyon oranından (%3) çok daha yüksektir.²⁰

Risk iletişimi sonrasında hastanın gebeliğe devam ettiği durumda, perinatoloji takibi aşamasına geçilir.

Perinatoloji takibi

Gebelikte ilaç kullanımı aile ve hekim için ciddi bir sorundur. Sağlıklı bebek beklentisi gebelik sürecinde aile için ciddi bir endişe kaynağıdır. Bu sıkıntılı sürecin aşılmasında multidisipliner yaklaşımın önemi büyüktür. Her ne kadar ilaç maruziyeti ve konjenital anomali arasında nedensellik ilişkisinin kurulması zor olsa da kullanılan ilaç, kullanıldığı embriyonik ve fetal dönem ve beklenen malformasyonlar ve kötü obstetrik

sonuçlar açısından izlenmesi uygun bir yaklaşım olacaktır. Gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili olası riskler konusunda aileye multidisipliner olarak gerekli danışmanlık ve bilgilendirilmiş rızaları alındıktan sonra riskleri öngörü ve tanısı için uygun izlem planlanması yapılır. Genel olarak gebelikte teratojene maruziyet zamanına göre üç farklı yönetim planı yapılabilir.

1-Preimplantasyon dönemi: Konsepsiyon sonrası iki haftalık süreyi kapsar. Organogenezis öncesinde teratojen etkide hep ya da hiç kuralı geçerlidir yani teratojen etki varsa embriyo kaybedilir. Fetal malformasyon riskinde artış olmaz. Bu dönemde perinatolojik takip esas olarak gebelik kaybının izlenmesinden ibarettir. Erken gebelik ultrasonu ile embriyonun canlı olup olmadığı, gebelik haftasının tam olarak belirlenmesi, düşük riskinin değerlendirilmesi ve tanısının erken konulmasından ibarettir.

2-Embriyonik dönem (Organogenez dönemi): Konsepsiyondan sonraki üç ve sekizinci haftalar arası dönemdir. Bu dönemde birçok organ sisteminde farklılaşma gerçekleşmektedir. Teratojenlere en hassas olunan dönemdir. Nöral tüpün kapanmasındaki yetersizlik genelde 17-30. postfertilizasyon gün arasında alınan teratojene, kardiyak malformasyonlar ise 6,5-8. gestasyonel haftalar arası alınan teratojen ajana bağlı meydana gelir. Bu dönemin perinatolojik takibi esas olarak hedeflenmiş sonoembriyoloji ve sonoanatomiden ibarettir. Bu değerlendirmede kullanılan iki önemli araç yüksek performanslı ultrasonografi (USG) ve fetal manyetik rezonans (MR) görüntülemidir.

Gebeliğin birinci trimester'inde sonoembriyolojide fetal organ taslaklarının erken evre gelişimi, organların varlığı veya yokluğu, erken organ anomalileri, fetal ense saydamlığının değerlendirilmesi, erken evre gelişim basamaklarının değerlendirilmesi, mesane ve midenin görüntülenmesi, kranial yapıların değerlendirilmesi ve aneuploidi için risk hesaplaması yapılmaktadır.^{21,22} Bu dönemde yüksek performanslı ultrason kullanılarak yapılan dijital arşivleme ile daha detaylı bir danışmanlık verilmesi mümkün olacaktır. Gebeliğin terminasyonunu gerektirecek bir anomali saptanması durumunda bu dönemde terminasyon daha az komplikasyonlu ve anne adayını için daha az travmatik bir süreci kapsar.

3-Fetal dönem: Sekizinci haftadan gebelik sonuna kadar olan dönemdir. Fetüsün büyüme ve gelişimi etkilenir.

Hem organ oluşumunun hem de organ gelişiminin devam ettiği gebeliğin ikinci trimesterinde 18-22. gebelik haftası arasında anatomik tarama için uygun zamanı oluşturur. Bu dönemde gebeliğin organ gelişiminin en detaylı ve teknik olarak en iyi değerlendirildiği dönemdir.²³ Bu muayenede fetusun erken gelişim anormallikleri, organ sonografisi, biyometrik ölçüm-

→
GEBELİKTE İLAÇ
MARUZİYETİ
SONRASINDA RİSK
DEĞERLENDİRMESİ,
RİSK İLETİŞİMİ
VE PERİNATAL
DEĞERLENDİRME

leri, hedeflenmiş organların detaylı görüntülenmesi, plasenta ve amnion sıvısı anomalileri değerlendirilebilir. En sık konjenital anomali olan doğumsal kalp anomalilerinin en iyi değerlendirilmesinin yapıldığı genişletilmiş fetal kalp taraması içinde uygun zamanı oluşturur.²⁴ Bu sürecin gebeliğin 24. haftasından erken tamamlanması gebeliğin terminasyonunun etik sınırı içinde büyük önem taşır.

Daha sonraki dönemlerde fetusun büyüme ve gelişmesinin değerlendirildiği, erken doğum eylemi, preeklampsi ve fetal gelişme kısıtlılığı gibi olası kötü obstetrik sonuçları öngörmeye yönelik çabaları içerir. Gebeliğin üçüncü trimesterindeki izlem genellikle organogenezis döneminden farklı değildir ancak fetusun büyüme ve gelişmesinin değerlendirildiği, erken doğum eylemi ve fetal gelişme kısıtlılığı gibi olası kötü obstetrik sonuçları öngörmeye yönelik çabaları daha büyük önem taşır.

SONUÇ

Risk iletişimi gebenin maruz kaldığı ilaca dair doğru bir risk algısı geliştirmesi ve sonraki aşamada vereceği kararı mümkün olan en üst seviyede bilgilendirilmiş olarak vermesi açısından çok önemlidir. Gebelikte maruz kalınan ilaca dair büyük emek harcanarak yapılan risk değerlendirmesinin hedefine ulaşabilmesi ve faydalı olabilmesi ancak iyi bir risk iletişimi ile mümkündür.

Maruz kalınmış ilaçların olası etkilerine yönelik yapılan risk değerlendirmesi, perinatoloji takibini yapacak olan hekime de olası anomaliler ile ilgili

bilginin sağlanması ve böylece perinatoloji takibinin hedefe yönelik ve etkin bir şekilde gerçekleştirilmesi açısından da önemlidir.

Gebelik süresince çeşitli nedenler ile maruz kalınan ilaçlara dair yapılan risk değerlendirmesi ve risk iletişimi annenin fiziksel ve ruhsal sağlığı ve gebelik hakkında alınacak kararların doğruluğu açısından da çok önemlidir. Bilgisizlik ya da yanlış bilgilendirme sonucu oluşan yüksek risk algıları, istenen bir gebeliğin elektif şekilde sonlanmasına neden olabilmektedir. Ya da olası riskler açısından yeterli bilginin verilmediği ve ilaca spesifik konjenital anomalili bebek doğumu ile sonuçlanmış olan gebeliklerde, eksik bilgilendirme nedeni ile hekimlere davalar açılabilir.¹⁰

Risk değerlendirme ve risk iletişimi hizmetlerinin sunulduğu yerler olan TBS'nin ülkemizde yaygınlaşması hiç şüphesiz anne ve çocuk sağlığına büyük katkılar yapacaktır. Aynı zamanda yoğun iş yükü ya da başka nedenler ile bu konudaki bilgilere ulaşma fırsatı olmayan hekimlere kanıta dayalı bilgiler sunulması da özellikle Kadın Hastalıkları ve Doğum hekimlerinin içinde ilaç maruziyeti barındıran bir gebelik sürecini daha güncel ve doğru bir zeminde yönetmelerine katkıda bulunacaktır.

* Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.

C	İLETİŞİM İÇİN: Yusuf Cem Kaplan İzmir Katip Çelebi Üni. Atatürk Eğt. ve Araş. Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, 35360, Karabağlar, İzmir E-mail: seawise@gmail.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 20 / 01 / 2014 • KABUL TARİHİ: 23 / 09 / 2014

KAYNAKLAR

1. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al. National Birth Defects Prevention Study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 51.
2. Türkiye İstatistik Kurumu Toplumsal Yapı ve Cinsiyet İstatistikleri www.tuik.gov.tr Erişim tarihi: 24.11.2013
3. Feibus KB. FDA's proposed rule for pregnancy and lactation labeling: improving maternal child health through well-informed medicine use. *J Med Toxicol* 2008; 4: 284-288.
4. Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 465-473.
5. Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J MedGenet C Semin Med Genet* 2011; 157: 175-182.
6. Finnell RH. Teratology: general considerations and principles. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 337-342.
7. Schaefer C. Drugsafety in pregnancy: utopia or achievable prospect? Risk information, risk research and advocacy in Teratology Information Services. *Congenit Anom (Kyoto)* 2011; 51: 6-11.
8. Holmes LB. Human teratogens: update 2010. *Birth Defects Res A ClinMolTeratol* 2011; 91: 1-7.
9. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf* 2000; 23: 245-253.
10. Demir O, Kaplan YC. Gebelikte ve Laktasyonda İlaç Kullanımına İlişkin Risk Değerlendirmesi: Türkiye'de Teratojenite Bilgi Servisleri. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2013; 6: 34-40.
11. Polifka JE, Faustman EM, Neil N. Weighing the risks and the benefits: a call for the empirical assessment of perceived teratogenic risk. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 633-640.
12. T.C. Anadolu Üniversitesi Yayını No: 2803, Açıköğretim Fakültesi Yayını No: 1761, İletişim Kuramları, Prof. Dr. Erkan YÜKSEL. S:6-17.
13. Lassen EB. Hekim ve Hasta İçin Zor Görüşme (Tıpta Olumsuz Tanıyı İnsanca Açıklamak) S:1-41.
14. Pole M, Einarson A, Paireudeau N, Einarson T, Koren G. Drug labeling and risk perceptions of teratogenicity: a survey of pregnant Canadian women and their health professionals. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 573-577.
15. Pastuszak AL, Schüller L, Speck-Martins CE, et al. Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' syndrome in infants. *N Engl J Med* 1998; 338: 1881-1885.
16. Schüller L, Pastuszak A, Sanseverino TV, et al. Pregnancy outcome after exposure to misoprostol in Brazil: a prospective, controlled study. *Reprod Toxicol* 1999; 13: 147-151.
17. Vauzelle C, Beghin D, Cournot MP, Elefant E. Birth defects after exposure to misoprostol in the first trimester of pregnancy: prospective follow-up study. *Reprod Toxicol* 2013; 36: 98-103.
18. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Paulus W et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006; 95: 949-957.

19. Koren G. The way women perceive teratogenic risk. *Can J Clin Pharmacol* 2007; 14: 10-16.
20. Kaplan YC, Karadaş B, Demir Ö, Akgül E. Anne adaylarına gebelik döneminde ilaca maruz kalım konusunda verilen danışmanlığın risk algısı üzerine etkisi. Poster Sunum, Farmakoloji Derneği 22. Ulusal Farmakoloji Kongresi Kitapçığı S: 263, P-094.
21. ISUOG Practice Guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 102-113.
22. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, et al. ISUOG Clinical Standards Committee. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 37: 116-126.
23. Bottalico JN, Chen X, Tartaglia M, et al. Second-trimester genetic sonogram for detection of fetal chromosomal abnormalities in a community-based antenatal testing unit. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33: 161-168.
24. Carvalho JS, Allan LD, Chaoui R, et al. ISUOG practice guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 348-359.
25. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, et al. ISUOG Practice Guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 233-239.

***Not: Bu makalenin bazı bölümleri Türk Farmakoloji Derneği 22. Ulusal Farmakoloji Kongresi kitapçığında konuşma metni olarak yayımlanmıştır.**
