




Gebelik ve Antimikrobiyal İlaç Kullanımı

Dr. Güven ÇELEBİ

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

27 Mayıs 2009 - Ankara

- 
- **Klasik Görüş**
 - “Uterus fetüs için korunaklı bir ortam yaratır ve fetüsü dış etkilere karşı kalkan gibi korur.”
 - **Dr. Gregg (Avusturalya) gözlemi:**
 - İlk trimesterde rubella geçiren annelerin bebeklerinde anomali gelişiyor.
 - **Gebelikte ilaç kullanmaya devam**
 - **Talidomid**

Gebelikte ilaç kullanılıyor mu?

American Journal of Obstetrics and Gynecology (2004) 191, 398–407



ELSEVIER

AMERICAN JOURNAL
of
OBSTETRICS
and
GYNECOLOGY

www.elsevier.com/locate/ajog

Prescription drug use in pregnancy

Susan E. Andrade, ScD,^{a,k,*} Jerry H. Gurwitz, MD,^{a,k} Robert L. Davis, MD, MPH,^{b,k}



- **Gebelikte ilaç kullanılıyor mu?**

- 1996-2000 yılları arasında 152 bin doğum izlenmiş
- Doğum öncesindeki 270 gün içinde,
- Olguların **% 64'i** gebelik döneminde ilaç kullanmış *(mineral ve vitamin dışında)*

Table I The most common drugs that were dispensed in the 270 days before delivery (n = 152,531)*

Generic drug	Dispensings (n)	Deliveries (n)
Amoxicillin	34,304	26,893 (17.6%)
Nitrofurantoin	14,370	11,315 (7.4%)
Metronidazole, oral	10,313	8,657 (5.7%)
Erythromycin, oral	9,769	8,262 (5.4%)
Acetaminophen/codeine	11,279	8,142 (5.3%)
Cephalexin	9,233	7,736 (5.1%)
Albuterol	16,938	7,483 (4.9%)
Terconazole, topical/vaginal	8,409	6,294 (4.1%)
Terbutaline	10,335	5,503 (3.6%)
Promethazine	8,948	5,428 (3.6%)
Codeine/guaifenesin	4,678	4,060 (2.7%)
Azithromycin	4,708	3,940 (2.6%)
Hydroxyzine	5,442	3,936 (2.6%)
Beclomethasone, nasal	5,924	3,807 (2.5%)
Sulfamethoxazole/ trimethoprim	4,148	3,784 (2.5%)
Penicillin	4,077	3,611 (2.4%)
Levothyroxine	18,428	3,578 (2.3%)
Ampicillin	4,062	3,555 (2.3%)
Hydrocortisone, topical	4,432	3,419 (2.2%)
Clindamycin, topical	3,604	2,867 (1.9%)
Prochlorperazine	3,715	2,592 (1.7%)
Acetaminophen/hydrocodone	4,055	2,385 (1.6%)
Progesterone	7,024	2,324 (1.5%)

İlaç ismi	İlaç kullanan hamile oranı %
Amoksisilin	17,6
Nitrofurantoin	7,4
Metronidazol, oral	5,7
Eritromisin, oral	5,4
Asetaminofen	8,4
Sefalekssin	5,1
Albuterol	4,9
....	

FDA ilaç kategorisi	İlaç kullanan hamilelerin oranı	
	(n = 152 531)	
A	% 2,4	
B	% 50	
C	% 37,8	
		Gebelik tespit edildikten sonra
D	% 4,8	D % 3,4
X	% 4,6	X % 1,1
Toplam	% 100	

Kategori

Açıklama

A

Kadınlarda yapılan kontrollü çalışmalarda; ilk trimesterde veya sonraki trimesterlede kullanıldığında fetüs üzerine herhangi bir risk tespit edilmemiştir.

B

Hayvan deneyleri fetal risk olmadığını göstermekle birlikte insanlarda yapılmış yeterli sayıda çalışma yoktur.

Ya da hayvanlarda yan etki gösterilmekle birlikte kontrollü insan deneylerinde bu tür yan etkiler gösterilmemiştir.

Kategori	Açıklama
C	<p>Hayvan çalışmalarında fetüs üzerine istenmeyen etkiler saptanmıştır ancak yeterli sayıda insan çalışmaları yoktur.</p> <p>Ya da bu konuda ne hayvan ne de insan çalışması yapılmamıştır.</p>
D	<p>Kanıtlanmış fetal riski mevcuttur. Ancak ilacın yararı bu fetal risk ile karşılaştırıldığında ağır basar.</p>
X	<p>Kanıtlanmış fetal risk mevcuttur. İlacın zararı yararından çok fazladır</p>

Antibiyotik adı	FDA kategorisi
Ampisilin - Amoksisilin	B
Sefazolin	B
Sefuroksim	B
Seftriakson	B
Aztreonam	B
Meropenem	B
Ertapenem	B
İmipenem	C




Antibiyotik adı	FDA kategorisi
Eritromisin	B
Azitromisin	B
Klaritromisin	C
Telitromisin	C
Klindamisin	B
Kloramfenikol	C
Metronidazol	B

Antibiyotik adı	FDA kategorisi
Amikasin	C - D
Gentamisin	C - D
Tetrasiklinler	D
Tigesiklin	D
Vankomisin	C
Linezolid	C
Fusidik asit	“problem yok”
Teikoplanin	



Antibiyotik adı	FDA kategorisi
Nitrofrantoin	B
Fosfomisin	B
Ofloksasin	C
Siprofloksasin	C
Levofloksasin	C
Moksifloksasin	C



Antibiyotik adı	FDA kategorisi
Amfoterisin B	B
Terbinafin	B
Flukonazol	C
Ketokonazol	C
İtrakonazol	C
Fulusitozin	C
Posakonazol	C
Vorikonazol	D




Antibiyotik adı	FDA kategorisi
Rifabutin	B
Rifampisin	C
INH	C
Pirazinamid	C
Ethambutol	“Güvenli”



Antibiyotik adı	FDA kategorisi
Piraziquantel	B
Albendazol	C
Mebandazol	C
Klorokin	C
Meflokin	C
Primetamin	C



Antibiyotik adı	FDA kategorisi
Lamivudine	C
Adefovir	C
Entakavir	C
Tenofovir	B
Telbuvidine	B
İnterferon	C
Ribavirin	X



Antibiyotik adı	FDA kategorisi
Asiklovir	B
Valasiklovir	B
Famsiklovir	B
Amantadine	C
Rimantadine	C
Oseltamivir	C

Gebelik ve ilaç metabolizması

- Plasantanın yapısı ve işlevi türler arasında değişkenlik gösterir.
 - Koyunlarda kalın bir plasenta vardır ve permeabilitesi insanlardan çok daha azdır
 - Kemirgenlerde permeabilite çok yüksektir
 - İnsanlarda maternal ve fetal yapıları ayıran zar kapiller yapılardan ibarettir.
- **Fetüse ilaç geçişi engellenemez!**

Plasenta bariyeri

- İlaç geçişini etkileyen özellikler
 - İlacın molekül ağırlığı (düşük)
 - İyonizasyon derecesi (non-iyonik)
 - Yağda çözünürlüğü (yağda çözünen)
 - Proteinlere bağlanma oranı



İlaç

- Emilim
- Enfeksiyon bölgesinde dağılım
- Vücuttan eliminasyon

- Gebelik döneminde bunların hepsi etkilenir

Gebelikte fizyolojik deęişiklikler

- Gastrik boşalma hızı azalır
 - İlaç emilimi yavaşlar
- Gebeliğin ilk 5 ayında plazma hacminde % 30'luk bir artış ortaya çıkar
 - Plazmadaki ilaç konsantrasyonu azalır.
- Plazma proteinlerinde azalma
 - Toplam plazma konsantrasyonunu azaltır

- 
- Gebelikte farmakokinetiği belirgin şekilde değişen antibiyotikler

- **Penisilinler**

- **Florokinolonlar**

- **Gentamisin**

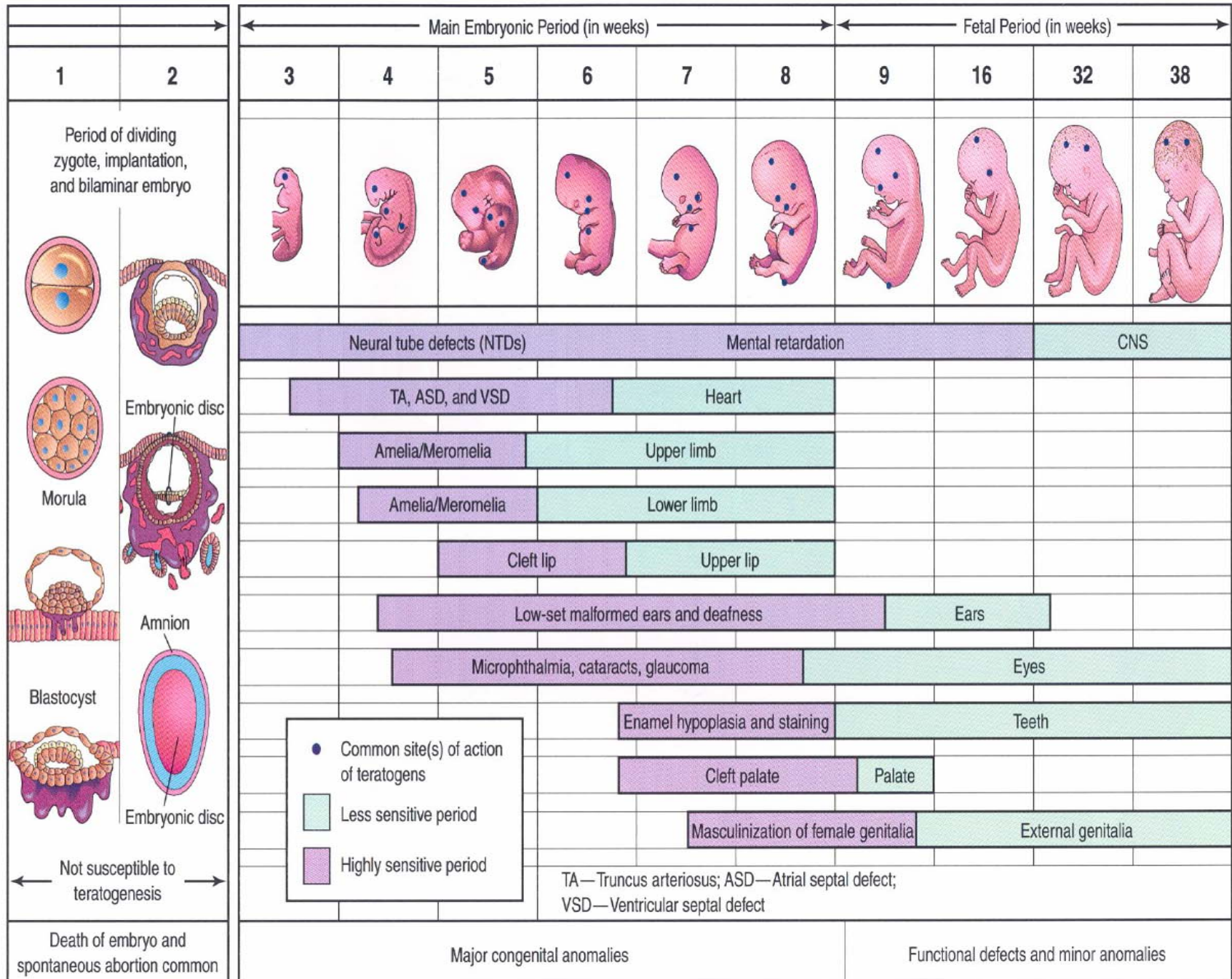
Organogenez ve Teratogenez

- Etkileyen faktörler
 - Fetusun genetik yapısı
 - İlaçla karşılaşma zamanı
 - İlacın dozu
 - Anne yaşı
 - Beslenme durumu

Organogenez ve Teratogenez

- Araştırma yöntemleri
 - Epidemiyolojik çalışmalar
 - Hayvan deneyleri
 - Her zaman güvenli değil !!!
 - Örnek talidomid (hayvan deneylerinde fekomeli belirgin değil)

CRITICAL PERIODS IN HUMAN DEVELOPMENT*



Penisilinler

B

- Gebelerde en sık kullanılan antibiyotiklerdir
- Maternal fizyolojik deęişiklikler sonucu;
 - Daha hızlı eliminasyon
 - Daha düşük plazma konsantrasyonu
 - Ampisilin % 50 daha düşük
 - Dozaj aralığının kısaltılması veya dozun arttırılması önerilir.

Penislin G

B

- Gebelikte güvenle kullanılmaktadır.
- Fetal dolaşıma ve amnion sıvısına hızla geçer
- Gebe bir kadında anafilaksi sonucu fetüs ölümü rapor edilmiştir
- Kontrollü klinik çalışmalar ve ayrıca birinci trimesterde penisilin kullanan yaklaşık 50 bin anne-bebek izleminde bir anomali ile penisilin kullanımı arasında ilişki kurulamamıştır.

Penislin G

B

- Anne sütüne geçer
- Gebelik döneminde doz aralığının kısaltılması veya dozun arttırılması önerilmektedir.
- Özellikle 2. ve 3. trimesterde ilacın renal klirensi artmaktadır.

Penisilin G, benzatine **B**

- Maternal serum
- Maternal BOS
- Kordon serumu
- Amnion sıvısı konsantrasyonları çok değişken.
 - Konjenital sifilize karşı koruyucu etkinlik ?

Penislin V

B

- Plazenta ve amnion sıvısında teröpatik seviyelere ulaşır.
- Anne sütüne az miktarda geçer
- Gebelikte doz aralığının azaltılması veya dozun arttırılması önerilir.
- 1985 – 1992 arasında ilk trimesterde penisilin V'ye maruz kalan 4597 yeni doğan monitorize edilmiştir.
 - Penislin V ile ilişkili anomali saptanmamıştır

Amoksisilin

B

- Plasentayı geçer ve fetüs ve amniotik sıvılarda teröpatik konsantrasyonlara ulaşır
- Gebelikte doz aralığının kısaltılması veya dozun arttırılması önerilmektedir.
- Özellikle 2. ve 3. trimesterde ilacın renal klirensi artmaktadır.

Kloramfenikol

C

- Plasentayı geçer
- Anne sütüne geçer.
- Süt / plazma konsantrasyonu % 50-60
- Gebelikte doz değişikliği ile ilgili yeterli bilgi yok
- Fare ve tavşanlarda fetüs ölüm oranı ve düşük doğum ağırlıklı fetüs oranı artmış.

Siprofloksasin

C

- Plasenta ve amniotik sıvıya geçer
- Anne sütüne geçer
- Gebelerde plazama seviyesi gebe olmayanlara göre düşük
 - Ek doz gerekliliği ?
- Birinci trimesterde siprofloksasine maruz kalmış insan ile kontroller arasında anomali gelişimi açısından fark yok.

Levofloksasin

C

- Plasentayı geçer ve amniotik sıvıda birikir.
- Anne sütüne geçer
- Gebelerde flurokinolonların serum konsantrasyonu düşer
 - Doz değişikliği için yeterli veri yok
- Hayvan çalışmalarında teratojenite saptanmadı.
- İnsan için yeterli veri yok

Klindamisin

B

- Plasenta ve amnion sıvısına geçer
- Anne sütüne geçer
- Gebelik nedeniyle ilacın farmakokinetiği değişmez.
- İnsan ve hayvanlarda gebelik döneminde teratojen veya toksik olduğuna yönelik veri yok

Doksisiklin

D

- Plasentayı geçer
- Anne sütüne geçer.
 - Süt/serum konsantrasyonu % 30-40
 - Kısa bir süre (< 1hafta) emzirmek güvenli kabul edilir.
- Gebelik döneminde doz değişikliği ile ilgili bilgi yeterli değil
- Fetüs ve bebekte dişlerin siyahlaşmasına neden olur.

Gentamisin

C - D

- Plasentayı geçer
- Anne sütüne geçer
- Gebelikte dozun arttırılması önerilir.
 - Preeklamside renal klirens azalır, plazma seviyesinin takibi önerilir,
- İnsan çalışmalarında teratojen veya toksik olduğu yönünde yeterli veri yok
- Hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda nefrotoksik ve ototoksik etkileri var

Rifampisin

C

- Plasentayı geçer
- Anne sütüne geçer
- Gebelikte doz değişikliğine gereksinim konusunda yeterli veri yok.

- İnsan çalışmalarında teratojen ve toksik olduğuna dair veri yok
- Bazı hayvan çalışmalarında yüksek dozlarda malformasyon saptandı.

Vankomisin

B

- Plasentayı geçer
- IV uygulandığında anne sütüne geçer
- Gebelikte doz deėiřikli konuusunda yetrli çalışma yok
- Fetüs üzerinde ototoksik ve nefrotoksik etkinin düşük olasılık olduğu öngörülüyor.



- **Teşekkürler....**