Gebelik ve antibiyotik kullanımı: Maternal yarar ve fetal güvenlik dengesi

Taliha Karakök

AGUH 2026

İstanbul

Her 4 gebeden 1 i antibiyotik alıyor

Global Prevalence of Antibiotic Consumption During Pregnancy

A systematic review and meta-analysis



Background & Methods

Antibiotic use during pregnancy is widespread with notable variations across regions.

We conducted a systematic review an meta-analysis to examine the prevalence and variability of antibiotic use in pregnancy.

Results

116 studies were included.

Prevalence ranged from 0.04 to 90%, with a pooled estimate of 23.6% (95%CI 20.1-27.5, I^2=100%).

Low-income countries had the highest pooled prevalence (45.3%).

Conclusion

This meta analyisis suggests that **one in four women** worldwide use antibiotics during pregnancy.



Pooled prevalence, according to WHO region

Orwa et al, 2024

Orwa, Sheila A., et al. "Global prevalence of antibiotic consumption during pregnancy: A systematic review and meta-analysis." *Journal of Infection* 89.2 (2024): 106189.

Siz olsanız?

- Gebe hastaya sifiliz tanısı koydunuz
- Gebe hasta tedaviyi reddediyor
- Ne yapalım?

Doğmamış bebeğin hakkı annenin haklarını geçebilir mi?
Her hak aynı düzlemde mi değerlendirilmeli?

Neden denge gerekli?

- Bir ilacı vermek mi daha tehlikelidir, yoksa



kemoterapi ve radyoterapi süreçlerinin ardından hastalığı remisyona girdi. 27 yaşında evlenen Angela, 1987 yılında gebe kaldı.

Gebeliğinin 25. haftasındayken akciğerinde büyük bir tümör tespit edildi ve kanserin nüksettiği anlaşıldı. Hastalığının terminal safhada olduğu ve doktorlar tarafından hastanın yalnızca birkaç haftalık ömrü kaldığı öngörüldü. Angela, birincil önceliğinin kendi ağrılarının hafifletilmesi ve palyatif bakım olduğunu belirterek, agresif



Hastanenin yasal danışmanları henüz doğmamış fetüsün haklarını gözetmek adına konuyu mahkemeye taşıdı. Amaç, fetüsün yaşama şansını artırmak için sezaryen doğum yaptırmaktı.

Hızlıca hastanede düzenlenen acil duruşmada hakim, fetüsün yaşama şansını dikkate alarak anne rızası olmaksızın sezaryen yapılmasına karar verdi. Angela reddetti ama izni olmadan sezaryana alındı.
Bebek prematurite komplikasyonları nedeni ile 2 saat içinde anne de ameliyatın 2.

Sistematik yaklaşım

- **1940'lar – Bilim:** Teratoloji ve fetal ilaç risklerinin araştırılması.
- **1962 – Yasal Dönüşüm:** Talidomid faciasının ardından ilaçların güvenlilik ve etkililik değerlendirmelerinin sıkılaştırılması (Kefauver-Harris düzenlemeleri).
- **1979:FDA Risk kategorileri**
- **1990 – Hukuk:** Angela Carder davası ile gebenin karar verme özerkliği, bilgilendirilmiş onam ve fetal yarar arasındaki hukuki sınırların gündeme gelmesi.
- **2015 – Klinik karar verme:** FDA gebelik risk kategorilerinden bireyselleştirilmiş risk-yarar

Risk kategorileri

- İlk sınıflama 1978'te İsveç'te, ABCD
- FDA 1979, ABCDX
- FDA 2015 kategorik sistemden vazgeçilmesi
- FDA 2015 Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR)

Sannerstedt, Rune, et al. "Drugs during pregnancy: an issue of risk classification and information to prescribers." *Drug safety* 14.2 (1996): 69-77.

FDA'nın Eski Gebelikte İlaç Kullanım Kategorileri (A, B, C, D, X)

Kategori	Hayvan çalışmalarında risk var mı?	İnsanda çalışmalarında risk var mı?	Orijinal FDA tanımı
A (En güvenli)	**Risk yok** (yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar var)	**Risk yok** (yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar var)	Gebelerde yapılan yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar, fetüs için risk göstermemiştir.
B	**Risk yok** (yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar var)	**Yeterli çalışma yok** (insanlarda)	Hayvan çalışmalarında fetüs için risk gösterilmemiştir; ancak gebelerde yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır.
C	**Risk belirlenemedi** (hayvanlarda olumsuz etkiler var veya çalışma yok)	**Yeterli çalışma yok** (insanlarda)	Hayvan çalışmalarında fetüs için olumsuz etkiler saptanmış veya yeterli çalışma bulunmamaktadır. Gebelerde de yeterli ve iyi kontrollü çalışma yoktur.
D	**Risk var** (hayvanlarda olumsuz etkiler var)	**Sınırlı kanıt var** (insanlarda)	Hayvan çalışmalarında fetüs için risk saptanmıştır. Gebelerde olumsuz etkiler olduğuna dair sınırlı kanıt vardır. Olası risklere rağmen, potansiyel yarar gebelerde kullanımı gerektirebilir.
X (Kontrendike)	**Risk var** (hayvanlarda fetüs için ciddi risk var)	**Risk var** (insanlarda fetüs için ciddi risk var)	Hayvan veya insan çalışmalarında fetüste anormalliklere neden olduğuna dair kanıt vardır ve gebelikteki olası riskler, herhangi bir potansiyel yarardan daha ağır basmaktadır. Gebelikte kullanımı kontrendikedir.

FDA Harflerden neden vazgeçti?

- Harf kategorileri gebelikte ilaç risklerini aşırı basitleştiriyordu.
- İlaçların güvenlilik açısından A'dan X'e doğru sıralandığı şeklinde yanlış bir algı oluşturuyordu.
- Aynı kategori, farklı düzeylerde ve nitelikte bilimsel kanıta sahip ilaçları kapsayabiliyordu.
- Bireyselleştirilmiş yarar-risk değerlendirmesi için yeterli bilgi sağlamıyordu.



https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/questions-and-answers-pregnancy-and-lactation-labeling-rule

İlacın risk kategorisi

- Hangi gebelik haftasında?
- Hangi dozda?
- Hangi sürede?
- Hangi hastalıkta ?

Original Investigation | Obstetrics and Gynecology

Evaluation of Drug Labels Following the 2015 Pregnancy and Lactation Labeling Rule

John J. Byrne, MD, MPH[1]; Alexander M. Saucedo, MD[1]; Catherine Y. Spong, MD[1]

- 290 terapötik ürün değerlendirilmiş
- %89,7'sinin gebelik verileri hayvan çalışmalarına dayanıyor
- Yalnızca %10,7'sinin gebelikle ilgili insan çalışması verileri var

- Harf sisteminde aynı ilaç farklı ülkelerde farklı grupta yer alabiliyor

FDA Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR)

2015’ten itibaren harf kategorileri yerine açıklayıcı, kanıta dayalı ilaç etiketlemesi

8.1 GEBELİK (Pregnancy)

- Risk özeti
- Klinik değerlendirmeler
- Veriler

Gebelik kayıt sistemi bilgileri ve fetal/maternal riskler

8.2 LAKTASYON (Lactation)

- Anne sütüne geçiş
- Emzirilen bebekte olası etkiler
- Süt üretimine etkiler
- Klinik değerlendirmeler ve veriler

8.3 ÜREME POTANSİYELİ

- Gebelik testi gerekliliği
- Kontrasepsiyon önerileri
- Fertilite üzerindeki etkiler

TEMEL FARK: A–B–C–D–X yok → Maruziyet zamanı, kanıtın niteliği ve anne–fetüs yarar/risk dengesi açıklanır.

Kaynak: U.S. FDA, Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule, 79 FR 72063 (2014); yürürlük: 30 Haziran 2015.

PLLR- FDA'nın gebelikte ilaç riskini anla

- Prospektüste Risk özeti olmalı
- Gebelik sistemine kayıtlı ilaçsa kayıt bilgisi olmalı
- Varsa klinik bilgi ve kanıtlar
- Emzirme için

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from published literature and postmarketing experience over several decades with azithromycin use in pregnant women have not identified any drug-associated risks for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes *(see Data)*. Developmental toxicity studies with azithromycin in rats, mice, and rabbits showed no drug-induced fetal malformations at doses up to 4, 2, and 2 times, respectively, an adult human daily dose of 500 mg based on body surface area. Decreased viability and delayed development were observed in the offspring of pregnant rats administered azithromycin from day 6 of pregnancy through weaning at a dose equivalent to 4 times an adult human daily dose of 500 mg based on body surface area *(see Data)*.

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Data

Human Data

Available data from published observational studies, case series, and case reports over several decades do not suggest an increased risk for major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes with azithromycin use in pregnant women. Limitations of these data include the lack of randomization and inability to control for confounders such as underlying maternal disease and maternal use of concomitant medications.

8.2 Lactation

Risk Summary

Azithromycin is present in human milk *(see Data)*. Non-serious adverse reactions have been reported in breastfed infants after maternal administration of azithromycin *(see Clinical Considerations)*. There are no available data on the effects of azithromycin on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for ZITHROMAX and any potential adverse effects on the breastfed infant from ZITHROMAX or from the underlying maternal condition.

Clinical Considerations

Advise women to monitor the breastfed infant for diarrhea, vomiting, or rash.

Data

Azithromycin breastmilk concentrations were measured in 20 women after receiving a single 2 g oral dose of azithromycin during labor. Breastmilk samples collected on days 3 and 6 postpartum as well as 2 and 4 weeks postpartum revealed the presence of azithromycin in breastmilk up to 4 weeks after dosing. In another study, a single dose of azithromycin 500 mg was administered intravenously to 8 women prior to incision for cesarean section. Breastmilk (colostrum) samples obtained between 12 and 48 hours after dosing revealed that azithromycin persisted in breastmilk up to 48 hours.

Kısa Ürün Bilgisi (KÜB)

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Diğer antibiyotiklerde de olduğu gibi KLAMOKS ES, bağırsak florasını etkileyebilir, östrojen reabsorpsiyonunun azalmasına yol açar ve kombine oral kontraseptiflerin etkililiğini azaltır. Bu nedenle tedavi süresince alternatif, etkili ve güvenilir bir doğum kontrol yöntemi uygulanmalıdır.

Gebelik dönemi
Hayvan çalışmaları gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya postnatal gelişim açısından doğrudan ya da dolaylı zararlı etkilere işaret etmemektedir (bk. Bölüm 5.3). İnsanlarda gebelik sırasında amoksisilin/klavulanik asit kullanımına ilişkin kısıtlı veriler artmış konjenital malformasyonlar riskine işaret etmemektedir. Preterm, prematüre fetal membran rüptürü görülen kadınlarda yürütülen tekli bir çalışmada, amoksisilin/klavulanik asit ile profilaktik tedavinin neonatlarda artmış nekrotizan enterokolit riski ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir. Hekim tarafından zorunlu bulunmadıkça gebelik sırasında kullanımdan kaçınılmalıdır.

Gebe kadınlara verilirken dikkatli olunmalıdır.



Etki

- **Teratojenisite:** Özellikle organogenez döneminde (gebeliğin yaklaşık 3-8. haftaları) yapısal malformasyonlara yol açabilen etkiler
- **Fetotoksisite:** Gelişmekte olan fetüsün organlarının işlevlerini, büyümesini veya fizyolojisini olumsuz etkileyen etkiler. Gebeliğin daha ileri dönemlerinde de ortaya çıkabilir.
- **Fetal etkiler:** Organ işlevini etkilemeyen uzun dönem etkiler, Mikrobiyom değişikliği, alerji, metabolik değişiklikler.

İlaçların teratojenik ve fetal etkilerini belirleyen faktörler

1. Gebelik haftası (maruziyet zamanı)
2. İlacın dozu
3. Maruziyet süresi ve sıklığı
4. İlacın kimyasal ve farmakolojik özellikleri
   Molekül ağırlığı, lipofilisite, proteinlere bağlanma, plasental geçiş ve etki mekanizması
5. Maternal özellikler
   Maternal böbrek/karaciğer fonksiyonları, metabolizma, genetik yatkınlık
6. Eş zamanlı maruziyetler ve hastalıklar
   Diğer ilaçlar, enfeksiyonun kendisi

European Journal of Immunology
Basic·Clinical·Translational

Research Article | Basic | Open Access

Antibiotic use during pregnancy is linked to offspring gut microbial dysbiosis, barrier disruption, and altered immunity along the gut–lung axis

Moumen M. Alhasan, Oliver Hölsken, Claudia Duerr, Sofia Helfrich, Nora Branzk, Alina Philipp, Dominik Leitz, Julia Duerr, Yahia Almousa, Gabriela Barrientos, William W. Mohn ... See all authors

Home › Clinical Drug Investigation › Article

Use of Azithromycin in Pregnancy: More Doubts than Certainties

Review Article | Open access | Published: 24 September 2022
Volume 42, pages 921–935 (2022) Cite this article

Associations between macrolide antibiotics prescribing during pregnancy and adverse child outcomes in the UK: population based cohort study

BMJ 2020 ; 368 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.m766 (Published 04 March 2020)
Cite this as: *BMJ* 2020;368:m766

JOURNAL ARTICLE

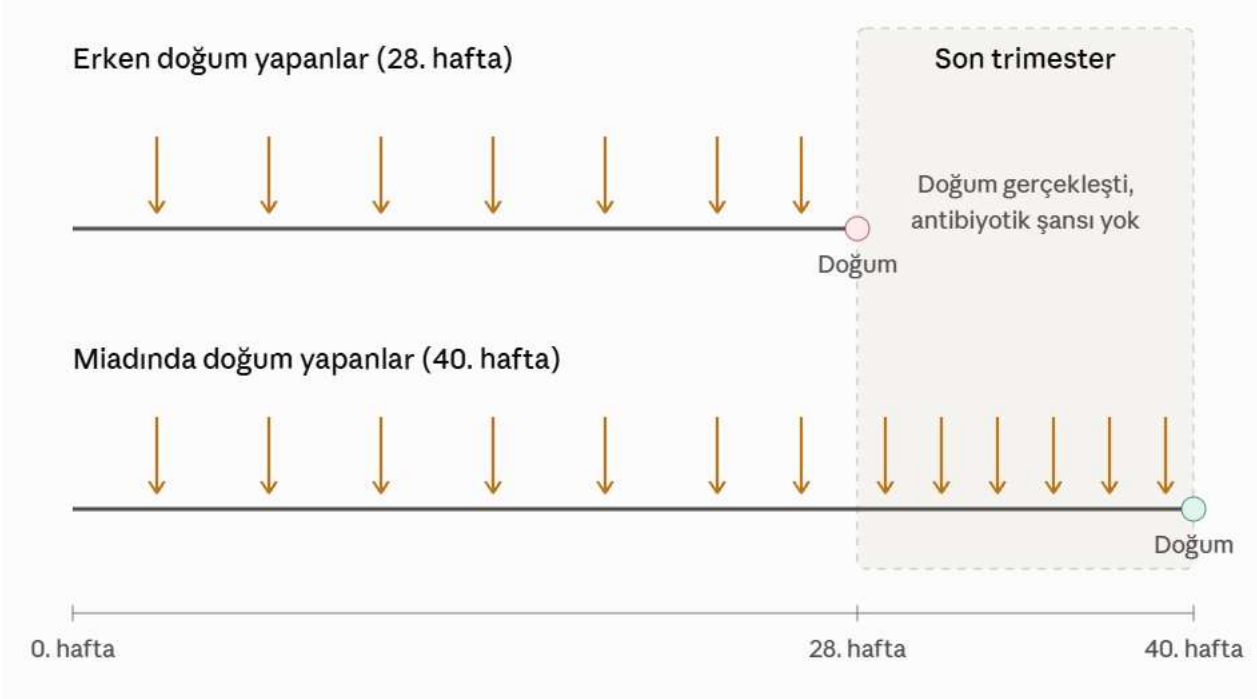
Antibiotic use during pregnancy and the risk of preterm birth: a population-based Swedish cohort study

M H Nguyen, R Fornes, N Kamau, H Danielsson, S Callens, E Fransson, L Engstrand, R Bruyndonckx, N. Brusselaers ✉ Author Notes

Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 77, Issue 5, May 2022, Pages 1461–1467, https://doi.org/10.1093/jac/dkac053
Published: 02 March 2022 **Article history** ▾

Gebelikte ilaç çalışmalarında zaman yanlılığı

- Tüm gebelik boyunca antibiyotik kullananlarla kullanmayanları erken doğum açısından karşılaştıran bir çalışma



Fetal Haklar

- Uluslararası kabul edilmiş bir düzenleme yok
- "Çocuk Hakları Sözleşmesi"nin fetus ile ilgili gözetme yetkisinin anne ve babada olduğu, fetusa yönelik cinai düşüklerin azaltılması gerektiği ve özürlü yeni doğanların da diğer bebekler gibi



- Fetüsün korunması amacı, gebenin tedavi kararları üzerindeki özerkliğini ortadan kaldırmaz.
- Gebe yaşam kurtarıcı bir tedaviyi bile reddedebilir.
- Hekim öneride bulunabilir ancak zorlayamaz.



- Türk Medeni Kanunu
  - ‘Çocuk hak ehliyetini, **sağ doğmak koşuluyla, ana rahmine düştüğü andan başlayarak** elde eder.’

- 1593 sayılı Umumi Hıfzıssıhha Kanunu
  - **Madde 73**-Kolera, veba, ruam musaplariyle bulunduğu mahallerde tecridi mümkün ve kafi görülmiyen sair hastalık musapları ve **kolera ve vebayı neşir ve sirayet ettirmeleri muhtemel olanlar icap ederse cebri tecride** tabi olurlar.”

  - **Madde** 107-Zührevi bir hastalığa müptela olduğu tahakkuk ederek hastalığı etrafına neşir ve sirayet ettirdiğinden şüphe edilen kimseler **cebren tedaviye sevk olunabileceği** gibi hastalığın sirayetine mani olmak üzere bir hastanede tecrit ve tedavi altına alınabilir. **Bu hususta kuvvei cebriye istimali dahi**

Azitromisin

Hamilelik sırasındaki deneyimler

Deneyim düzeyi : ÇOK YÜKSEK

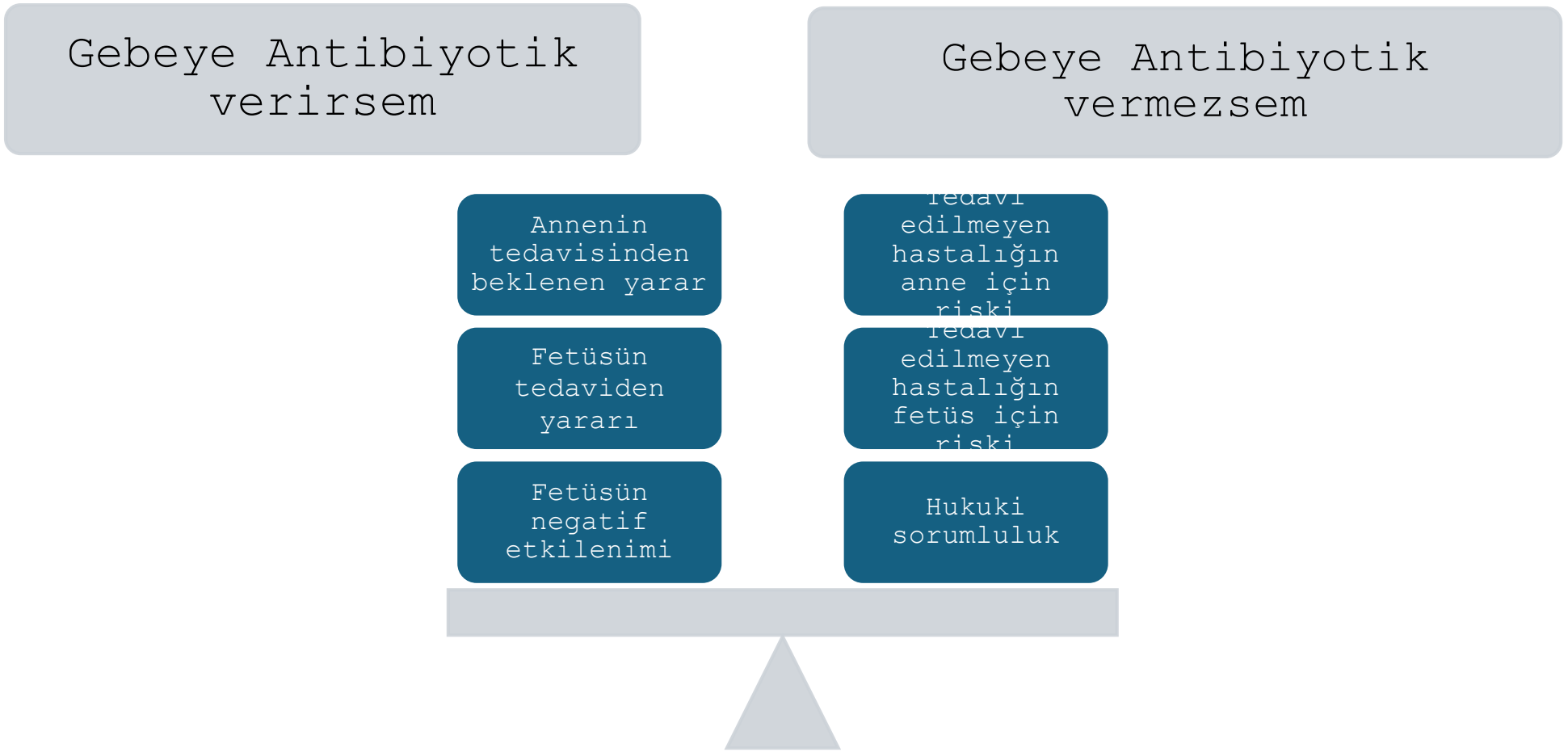
1. trimester

Toplamda, ilk üç aylık dönemde anne tarafından azitromisin kullanımını içeren 7.000'den fazla gebelik bilimsel olarak belgelenmiştir. Tüm makrolid sınıfı için bu rakam 26.000'i aşmaktadır. Verilerin büyük çoğunluğu, iki büyük çalışmada analiz edilen Danimarka kayıtlarından gelmektedir. Bu çalışmalardan birinde, yaklaşık 5.000 azitromisine maruz kalan gebelikte doğum kusurları riski, antibiyotiğe maruz kalmayanlara kıyasla hafifçe artmış, ancak penisiline maruz kalanlara kıyasla artmamıştır. Bu nedenle çalışma yazarları, altta yatan hastalık gibi ilaçla ilgili olmayan faktörlerin sonucu etkilediğini varsaymaktadır. Bu durum, kısmen aynı verilere dayanan ancak farklı bir metodoloji kullanan ikinci çalışmanın, doğum kusurları riskinde artış olduğuna dair hiçbir kanıt bulmamasıyla da desteklenmektedir. Her iki çalışma da, azitromisinden kaynaklanan kalp kusurları riskinde artışa karşı çıkmaktadır; bu durum, tüm makrolid antibiyotik grubuyla bağlantılı olarak tartışılmaktadır (bkz. ayrıca Güncel Konular).
Azitromisin üzerine yapılan diğer çalışmalar, çoğunlukla daha küçük kohort ve vaka-kontrol çalışmaları olup, tutarlı sonuçlar göstermemektedir; ancak birlikte ele alındığında, doğum kusurları veya kalp kusurları riskinde belirgin bir artış olduğunu düşündürmemektedirler. Mevcut verilere dayanarak, kendiliğinden düşük riskinin kesin bir değerlendirmesi mümkün değildir. Bir Kanada vaka-kontrol çalışmasında azitromisin kullanımının düşük riskinde artışla ilişkili olduğu görülürken, bu durum dört küçük kohort çalışmasında geçerli olmamıştır. Burada da, anne enfeksiyonunun türü ve şiddeti gibi faktörler rol oynayabilir.

2.-3. trimester / Doğum öncesi ve sonrası dönem

Mevcut deneyimler, azitromisinin fetotoksik bir risk oluşturmadığını göstermektedir. Yenidoğanlarda makrolid kullanımı sonrasında neonatal hipertrofik pilor stenozu vakaları bildirilmiştir. Bununla birlikte, son üç aylık dönemde intrauterin maruziyet sonrasında böyle bir riskin varlığı henüz kesin olarak doğrulanmamıştır.

‘Bu hastada, bu gebelik haftasında, bu enfeksiyon için tedavinin beklenen yararı olası risklerden daha mı fazla?’



Sonuç?

- Risk değerlendirme temel-Anne ve bebek için
- Kanıt değerlendirme-güvenilir kanıtlar var mı?
- Bilgilendirme
- **Kayıt altına alma**
- İzleme



Bilim bize neyin güvenli olduğunu, klinik kanıtlar neyin etkili olduğunu, etik ve hukuk ise hasta için doğru kararın nasıl verileceğini gösterir.

Teşekkürler

