

Hamilelikte gastrointestinal sistem ve karaciğer hastalıkları tedavisinde kullanılan ilaçlar

Dr.Gürol ÖKSÜZOĞLU, Dr. K. Bahri ATEŞ
Bayındır Tıp Merkezi, Gastroenteroloji Bölümü, Ankara

Ilaçlar yenidoğanlarda malformasyon oluşturma risklerine göre beş kategoride incelenebilir.

KATEGORİ A: İnsanlarda yapılmış kontrollü çalışmalar ilk trimesterde (ve sonra) alınan ilaç nedeniyle fetal malformasyon riskinin artmadığını göstermiştir.

KATEGORİ B: Hayvan üreme çalışmaları fetal risk saptamamış ve insanlarda kontrollü çalışma yapılmamıştır. Ya da hayvan çalışmalarında istenmeyen ilaç etkileri (fertilitede azalma dışında) tespit edilmiş ama bu insanlarda kontrollü çalışmalarla ilk trimesterde kanıtlanmamıştır (ve sonraki trimesterlerde risk oluşturduğuna dair delil yoktur).

KATEGORİ C: Ya hayvan deneylerinde fetus üzerinde istenmeyen etkiler gösterilmiş (teratojenik, embriyosidal veya başka) ve insanlarda kontrollü çalışma yapılmamıştır, ya da insan ve hayvan çalışması mevcut değildir. Bu ilaçlar sadece olası yarar olası zarardan daha fazlaysa verilmelidir.

KATEGORİ D: Fetal risk olduğu hakkında pozitif kanıtlar vardır ancak hamilelikte kullanımı sağladığı yararlar sayesinde kabul edilebilir.

KATEGORİ X: Hayvan veya insan çalışmaları



Dr. K. B. ATEŞ, Dr. G. ÖKSÜZOĞLU

rı fetal anomali geliştiğini göstermişlerdir, veya insan deneyimlerine dayanarak fetal risk olduğu açıktır, ve bu ilaçları kullanmakla oluşacak zarar yararına göre daha fazladır. Bu ilaçlar hamile olmayı düşünenlerde ve hamilelerde kontrendikedir.

AMOKSİSİLİN: (B)

Literatürde amoksisilinin yenidoğanda konjenital defekt oluşturduğuna dair hiçbir veri saptanamamıştır. 3546 ilk trimesterde 7171 ise hamileliğin herhangi bir döneminde penisilin kullanan anne incelenmiş ve fetuslarda penisiline atfedilebilecek herhangi bir defekt veya malformasyon saptanamamıştır (1). Başka çalışmalarda da idrar yolu enfeksiyo-

nu için ilk trimesterde tek doz 3 gr. amoksisilin kullanılan hamilelerde fetal hasar gözlenmemiştir (2,3).

1. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.
2. Masterson RG, Evans DC, Strike PW. Single-dose amoxycillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy and the puerperium-a controlled clinical trial. Br J Obstet Gynaecol 1985; 92: 498-505.
3. Jakobi P, Neiger R, Merzbach D, Paldi E. Single-dose antimicrobial therapy in the treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1987; 156:1148-1152.

AZOTİOPRİN: (D)

Hamileliğin ilk trimesterinde azatioprine maruz kalmış 7 yenidoğanın birinde ciddi malformasyon gözlenmiştir (F. Rosa şahsi gözlem, 1991). Çoğu araştırmacı ise renal, akciğer veya kalp nakli nedeniyle azatioprin kullanan hamilelerde ilaca bağlı konjenetal defekt gözlenmediğini bildirmişlerdir (1-3). Azatioprin sonrası pulmoner stenoz, hipotiroidi, atrial septal defekt gibi sporadik defektler rapor edilmişse de bunların ilaca bağlı olduğu düşünülmektedir (4). Hamileliği boyunca günde 150 mg. azatioprin ve 30 mg. prednisone kullanan bir annenin bebeğinde immün yetmezlik gelişmiş ve 15'inci haftada düzelmiştir (5). Annesi hamileliği boyunca günde 125 mg. azatioprin ve 12.5 mg. prednisone kullanan bir yenidoğan ise ciddi pansitopeni ve kombine immün yetmezlik nedeniyle 28'inci günde eksitus olmuştur (6). 1985'te yapılan bir çalışmada 32'inci hamilelik haftasındaki lökosit sayısı doğum esnasında kord kanındaki lökosit sayısının korele olduğu ve lökosit sayısının belirgin düşük olduğu vakalarda azatioprin dozunun yarı yarıya azaltılmasıyla yenidoğanlarda lökopeni, trombositopeni gözlenmediği belirtilmiş ve bu yöntem sayesinde takip eden yıllarda yenidoğanlarda benzer komplikasyonlar rapor edilmemiştir (7). Azatioprin intrauterin gelişme geriliğine neden olabilir. Renal transplantasyon uygulanan ve azatioprin ve steroid kullanan hamilelerde intrauterin gelişme geriliğinin insidansı yaklaşık %20-40 arasındadır (8,9).

1. Price HV, Salaman JR, Laurence KM, Langmaid H. Immunosuppressive drugs and the fetus. Transplantation 1976; 21: 294-298.
2. Myers RL, Schmid R, Newton JJ. Childbirth after liver transplantation. Transplantation 1980; 29: 432.

3. Key TC, Resnik R, Dittrich HC, Reisner LS. Successful pregnancy after cardiac transplantation. Am J Obstet Gynecol 1989; 160: 367-371.
4. The Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association. Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. Br J Obstet Gynaecol 1980; 87: 839-845.
5. Cote CJ, Meuwissen HJ, Pickering RJ. Effects on the neonate of prednisone and azathioprine administered to the mother during pregnancy. J Pediatr 1974; 85: 324-328.
6. DeWitte DB, Buick MK, Cyran SE, Maisels MJ. Neonatal pancytopenia and severe combined immunodeficiency associated with antenatal administration of azathioprine and prednisone. J Pediatr 1984; 105: 625-628.
7. Davison JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. Br J Obstet Gynaecol 1985; 92: 233-239.
8. Marushak A, Weber T, Bock J, Birkeland SA, Hansen HE, Klebe J, Kristoffersen K, Rasmussen K, Olgaard K. Pregnancy following kidney transplantation. Acta Obstet Gynecol Scand 1986; 65: 557-559.
9. Pirson Y, Van Lierde M, Ghysen J, Squifflet JP, Alexandre GPJ, Van Ypersele De Strihou C. Retardation of fetal growth in patients receiving immunosuppressive therapy. NEJM 1985; 313: 328.

BİZMUT SUBSALİSİLAT: (C)

Literatürde bizmutun hamilelikte kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan hiçbir fetal anormali raporuna rastlanmamıştır. Ancak eldeki verilerin henüz arzu edilen seviyede olmadığı da bilinmelidir. Bizmutun aksine salisilat hızla sindirim sisteminde emilir. Salisillatlara bağlı konjenital defektler, artmış perinatal mortalite, intrauterin gelişme geriliği, ve özellikle son trimesterde alınan salisillatlara bağlı intrakraniyal kanama bilinmektedir (1). Bu nedenlerle hamilelikte bizmut subsalisilat ilk 20 haftadan sonra ve önerilen dozları aşmak koşuluyla kullanılmalıdır.

1. Bleyer WA. Maternal ingested salicylates as a cause of neonatal hemorrhage. J Pediatr 1974; 85: 736-737.

KASKARA: (C)

İlk trimesterde kaskara kullanan 53 hamilenin bebeklerinde malformasyon riskinde artış saptanmamıştır (1). Hamilelik süresince değişik dönemlerde ilacı kullanan 188 hamilenin bebeğinde ise benign tümörlerde istatistiksel anlamı olmayan bir artış saptanmıştır (1).

1. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.

SEFTRİAKSON: (B)

İlk trimesterde seftriakson uygulanan 60 hamilede beklenen sayı 3 iken 4 bebekte majör doğum defekti gözlenmiştir (1). Bunlardan üçünün kardiyovasküler sistemde olması dikkat çekicidir. Bu nedenle ilk trimesterde uygulanan seftriaksonun kardiyovasküler sistem patolojisi oluşturma riskinden bahsetmek olasıdır.

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. Fourth edition. 1994. Williams and Wilkins.

KOLESTİRAMİN: (C)

Hamilelik kolestazında da kullanılan bu ilaç nedeniyle fetal defekt oluşumu bildirilmemiştir (1).

1. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. Fourth edition. 1994. Williams and Wilkins.

SİMETİDİN: (B)

Simetidin kullanımı sonrasında gelişen fetal defekt bildirilmemiştir. Üretici firmaya (Smith Kline Laboratuvarları) ulaşan raporlar doğrultusunda birçok hamilelikte simetidin kullanıldığını ve ilaca bağlı fetal defekt gözlenmediği bilinmektedir. Buna karşın üç bebekte kardiyovasküler, ortopedik ve mental defektler gözlenmiş ancak bunlar simetidine bağlanmamıştır. Tüm hamilelik boyunca simetidin kullanılan başka bir vakada da intrauterin fetal ölüm gözlenmiş ancak olay kaptopril ve annenin sistemik multipl sorunlarına bağlanmıştır. 1985-1992 arasında ilk trimesterde simetidin uygulanan 460 hamilelik sonrasında beklenen 20 majör doğum defektiyle uyumlu olarak 20 bebekte doğum defekti gözlenmiştir (F. Rosa, yayınlanmamış gözlem).

SİPROFLOKSASİN: (C)

İlk trimesterde siproflaksosin uygulanan 132 hamilelik sonrasında beklenen 6 rakamının aksine 2 fetusta majör doğum defekti olmuş, hiç beklenmezken 1 fetusta spina bifida gözlenmiştir (F. Rosa, yayınlanmamış gözlem). Bu veriler siproflaksosinle doğum defekti

arasında ilişki olduğunu göstermemektedir.

KODEİN: (C)

İlk trimesterde kodein uygulanan 563 hamilelik sonrasında 6 defektle ilişki saptanmıştır. Solunum sistemi defektleri 8, hipospadias hariç genitoüriner sistem defektleri 7, Down sendromu 1, tümörler 4, umbilikal herni 3 ve inguinal herni 12 vakada saptanmış sadece solunum sistemi malformasyonlarıyla olan ilişkinin istatistiksel anlam taşıdığı bildirilmiştir (1). Hamilelik boyunca herhangi bir dönemde kodein verilen 2522 vakada hidrosefali 7, pilor stenozu 8, umbilikal herni 7 ve inguinal herni de 51 fetusta tespit edilmiştir (1). İlk trimesterde kodein uygulanan 7640 vakalık başka bir grupta da beklenen rakam 325 iken 375 majör doğum defekti gözlenmiştir (F. Rosa yayınlanmamış gözlem). Doğum eylemi esnasında verilen kodein sonrası fetal solunum yetmezliği gelişebileceğini bildiren raporlar vardır (2). Hamilelikte kodein kullanan, ilaç bağımlılığı olmayan iki annenin bebeklerinde narkotik kesilme semptomları gözlenmiştir (3).

1. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.
2. Bonica JJ. Principles and Practice of Obstetric Analgesia and Anesthesia. Philadelphia: FA Davis, 1967.
3. Mangurten HH, Benawra R. Neonatal codeine with drawal in infants of nonaddicted mothers. Pediatrics 1980; 65: 159-160.

KOLŞİSİN: (D)

Kolşisine maruz kalmış az sayıda fetusta majör doğum defekti rapor edilmemiştir (1). Ancak eldeki verilerin azlığı ve hayvan deneylerinde saptanan teratojenisite gözönüne alındığında kolşisin hamilelikte çok dikkatli şekilde kullanılmalıdır (2).

1. Levy M, Yaffe C. Testicular function in patients with familial mediterranean fever on long term colchicine treatment. Fertil Steril 1978; 29: 667-668.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. Fourth edition. 1994. Williams and Wilkins.

KORTİZON: (D)

İlk trimesterde kortizona maruz kalan 34 vakada majör doğum defekti gözlenmemiştir (1). Yine ilk trimesterde kortizon uygulanan

35 vakalık başka bir seride ise 9 bebekte katarakt, siklopi, interventriküler septal defekt, gastroskisis, hidrosefali, yarık dudak, aort koarktasyonu, çomak ayak ve inmemiş testis saptanmıştır (2). Hamilelikte kortizon kullanımını sonrasında fetal adrenal hiperplazi veya yetmezlik gelişebileceği de düşünülmelidir.

1. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing sciences group, 1977; 389: 391.
2. Malaps P. Foetal malformation and cortisone therapy. Br Med J 1965; 1: 795.

SİKLOFOSFAMİD: (D)

İlk trimesterde siklofosfamid uygulanan 8 hamilelikte fetal hasar oluşmuş, bu olguların çoğunda radyoterapi ve birinde diğer antineoplastik ajanlar da uygulanmıştır. Bu fetuslarda ortopedik malformasyonlar, tek koroner arter, umbilikal herni, imperfore anüs, rektovajinal fistül v.s gözlenmiştir (1). Yine ilk trimesterde SLE nedeniyle siklofosfamid uygulanan başka bir vakanın bebeğinde multipl anomaliler gözlenmiştir (2). İkinci ve üçüncü trimesterde siklofosfamid kullanımı fetusta konjenital hasar oluşturmaz gibi durmaktadır (3).

1. Greenberg LH, Tanaka KR. Congenital anomalies probably induced by cyclophosphamide. JAMA 1964; 188: 423-426.
2. Gililand J, Weinstein L. The effects of cancer chemotherapeutic agents on the developing fetus. Obstet Gynecol Surv 1983; 38: 6-13.
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. Fourth edition. 1994. Williams and Wilkins.

DİAZEPAM: (D)

Birçok çalışma diazepam ile yarık dudak ve/veya damak arasında ilişki olduğunu göstermektedir (1). Ancak geniş vaka gruplarındaki retrospektif çalışmalar bu ilişkiyi göstermemişlerdir (2). Diazepam ile inguinal herni arasında ilişki olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır (3). 1427 malforme yenidoğanın araştırıldığı bir çalışmada ilk trimesterde trankilizan (en sık diazepam) kullanımının inguinal herni, kardiyak defektler, ve pilor stenozuyla ilişkisi olduğunu göstermiştir (3). İkinci trimester kullanımı ise kalp, dolaşım sistemi bozuklukları ve hemanjiomlarla iliş-

kili bulunmuştur (3). Sigara içenlerde risklerin yaklaşık 3.7 kat arttığı da söylenmektedir. 1989 yılındaki bir raporda 8 yenidoğanda diazepam veya oksazepam sonrasında dismorfik görünüm, büyüme geriliği ve santal sinir sistemi defektleri gözlenmiştir. Diazepam dozuyla yenidoğandaki malformasyonlar arasında ilişki olduğunu, dozun 30-40 mg. üzerine çıkmasıyla riskin belirgin artacağını söyleyenler de vardır (4).

1. Saxen I. Associations between oral clefts and drugs taken during pregnancy. Int J Epidemiol 1975; 4: 37-44.
2. Safra MJ, Oakley GP Jr. Valium: An oral cleft teratogen? Cleft Palate J 1976; 13: 198-200.
3. Bracken MB, Holford TR. Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations. Obstet Gynecol 1981; 58: 336-344.
4. Rementeria JL, Bhatt K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. J Pediatr 1977; 90: 123-126.

DİFENOKSİLAT: (C)

Yedi vakanın ilk trimesterde atropin+difenoksilat kullandığı bir raporda yenidoğanlarda hiçbir malformasyon gözlenmemiştir (1). Başka bir seride de ilk trimesterde difenoksilat kullanılan 179 hamilelikten sonra beklenen 7 sayısının aksine 9 majör doğum defekti saptanmıştır (F. Rosa yayınlanmamış gözlem). Bu veriler difenoksilatın fetal hasar oluşturabileceğini gösterir nitelikte değildir.

1. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977; 287.

DOKUSAT SODYUM: (C)

Hamilelikte bu ilacı kullanan 116 vakada ve dokusat sodyum ile dihidroksiantrakinon kullanan 35 vakada fetal malformasyon gözlenmemiştir (1,2). İlk trimesterde dokusat sodyum kullanılan 232 hamilelik sonrasında beklenen 9 rakamı ile uyumlu olarak 9 yenidoğanda majör doğum defekti gözlenmiştir (F. Rosa, yayınlanmamış gözlem). Günde 150-250 mg veya daha fazla dokusat sodyum kullanan bir hamilenin yenidoğanında hipomagnezemi gözlenmiştir (3).

1. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977; 442.
2. Greenhalf JO, Leonard HSD. Laxatives in the treatment of constipation in pregnant and breast feeding mothers. Practitioner 1973; 210: 259-63.

3. Schindler AM. Isolated neonatal hypomagnesaemia associated with maternal overuse of stool softener. Lancet 1984; 2: 822.

ERİTROMİSİN: (B)

Literatürde eritromisin kullanımıyla konjenital defekt oluşumu hakkında herhangi bir rapor saptanmamıştır. İlk trimesterde eritromisin kullanan bir annenin bebeğinde tibia'nın oluşmadığı görülmüş bu olay annenin almış olduğu diğer ilaçlara bağlanmıştır (1). İlk trimesterde eritromisin kullanılan 79 hamilelik, ve hamilelik boyunca herhangi bir dönemde eritromisin kullanılan 230 hamilelik sonrasında konjenital defekt saptanmamıştır (2).

1. Jaffe P, Lieberman MM, McFadyen I, Valman HB. Incidence of congenital limb-reduction deformities. Lancet 1975; 1: 526-527.
2. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.

FAMOTİDİN: (B)

İlk trimesterde famotidine kullanılan 33 hamilelik sonrasında beklenen bir vakanın aksine 2 bebekte konjenital defekt saptanmıştır (F. Rosa, yayınlanmamış gözlem). Literatürdeki bilgiler ilaç hakkında kesin bilgiye varmak için yetersizdir.

FUROSEMİD: (C)

İlk trimesterde furosemide maruz kalan 350 yenidoğanda 15 beklenirken 18 vakada majör doğum defekti saptanmıştır (F. Rosa yayınlanmamış gözlem). Bu konjenital defektler incelendiğinde ilacın hipospadias oluşturma açısından muhtemel risk oluşturduğundan söz edilebilir. İlk trimesterden sonra furosemid birçok vakada sorunsuz kullanılmıştır (1,2).

1. Das Gupta S. Frusemid in blood transfusion for severe anemia in pregnancy. J Obstet Gynaecol India 1970; 20: 521-5.
2. Saldana Garcia RH. Eclampsia: maternal and fetal mortality. Comparative study of 80 cases. In VIII World Congress of Gynecology and Obstetrics. Int Congr Ser 1976; 396: 58-9.

İMMÜN GLOBULİN, HEPATİTİS B: (C)

Hepatitis B immün globulin sonrasında yenidoğanlarda konjenital defekt geliştiği rapor edilmemiştir (1,2).

1. American College of Obstetricians and Gynaecologists. Immuni-

zation during pregnancy. Technical Bulletin No. 160, October 1991.

2. Amstey MS. Vaccination in pregnancy. Clin Obstet Gynaecol 1983; 10: 13-22.

LAKTULOZ: (B)

Literatürde hamilelikte laktuloz kullanımı sonrasında fetal defekt oluştuğu bildirilmemiştir.

LOPERAMİD: (B)

İlk trimesterde loperamidle karşılaşan 108 yenidoğanda 5 beklenirken 6 majör doğum defekti gözlenmiştir (F. Rosa yayınlanmamış gözlem). Loperamid ile kardiyovasküler defektler arasında olası bir ilişkidenden bahsetmek mümkün olabilir.

MEBENDAZOL: (C)

İlk trimesterde mebendazol kullanılan 170 hamilelik sonrasında konjenital defekt bildirilmemiştir (1). Başka bir raporda ise 112 hamilelikte mebendazol kullanıldığı ve bir bebekte bir elde 5 yerine 4 parmak oluştuğu bildirilmiştir (2). İlk trimesterde ilaç kullanılan 64 hamilelik sonrasında 3 yerine 4 majör doğum defekti gözlenmiştir (F. Rosa yayınlanmamış gözlem). 1985'te yayınlanan bir derlemede parazit klinik sorunlar veya halk sağlığı açısından problemler oluşturursa parazitin tedavisinin düşünülmesi gerektiği söylenmektedir (3).

1. Product information. Vermox. Janssen Pharmaceutica, Inc., 1993.
2. Shepard TH. Catalog of Teratogenic agents. 5th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1986: 911.
3. D'Alauro F, Lee RV, Pao-In K, Khairallah M. Intestinal parasites and pregnancy. Obstet Gynecol 1985; 66: 639-43.

MESALAMİN: (B)

Hamilelik esnasında mesalamin kullanımı nedeniyle fetotoksisite veya konjenital defekt gelişimi bildirilmemiştir. Bu nedenle inflamatuvar barsak hastalığının remisyonunu sürdürmek amacıyla bu ilacın hamilelikte kullanılması önerilmektedir (1).

1. Kamm MA, Senapati A. Drug management of ulcerative colitis. Br Med J 1992; 305: 35-8.

METOTREKSAT: (D)

İlk trimesterde metotreksat kullanımı sonrasında 10 fetusun 3'ünde malformasyon (oksisefali, frontal kemik yokluğu, dekstrakardi v.s) gelişmiştir (1). İki hamilelik sonrasında metotreksat dahil antineoplastik ajanlar uygulanan vakaların fetuslarında miyelosupresyon gözlenmiş ve bu istenmeyen etki merkaptopurine bağlanmıştır (2). Başka bir derlemenin verilerine göre de hamilelikte hangi dönemde uygulanırsa uygulansın antineoplastik kullanımı sonrasında fetusların %40'ında düşük doğum ağırlığı saptanmaktadır (1).

1. Warkany J. Teratogenicity of folic acid antagonists. *Cancer bull* 1981; 33: 76-77.
2. Pizzuto J, Aviles A, Noriega L, Niz J, Morales M, Romero F. Treatment of acute leukemia during pregnancy: presentation of nine cases. *Cancer Treat Rep* 1980; 64: 679-683.

METOKLOPRAMİD: (B)

Literatürde hamilelikte metoklopramid kullanımı sonrasında fetal malformasyon gelişimi rapor edilmemiştir (1). İlk trimesterde metoklopramidle karşılaşan 192 hamilelik sonrasında beklenen 8 yerine 10 yenidoğanda malformasyon saptanmıştır (F. Rosa, yayınlanmamış gözlem). Bu veriler ilacın konjenital hasar oluşturma özelliğinden bahsetmek için yeterli değildir.

1. Bylsma-Howell M, Riggs KW, McMorland GH, Rurak DW, Ongley R, McErlane B, Price JDE, Axelson JE. Placental transport of metoclopramide: assessment of maternal and neonatal effects. *Can Anaesth Soc J* 1983; 30: 487-92.

METRONİDAZOL: (B)

Metronidazolun hamilelikte kullanımı hakkında çelişkili raporlar vardır. Birçok çalışma, vaka sunuları ilacın hamilelikte rahatlıkla kullanılabileceğini belirtmektedir. Bunlara belirgin bir örnek 206'sı ilk trimesterde olmak üzere 1469 hamilelikte metronidazol uygulanmış ve hiçbir yenidoğan malformasyonu saptanmamış olan bir seridir (1). Buna karşın hamileliğin ilk dönemlerinde metronidazol kullanımıyla riskin artacağını bildiren çalışmalar da vardır. Metronidazolu ilk trimesterde kullanan 31 hamilede 4 fetusta konjenital defekt saptamış ve olay ilaca bağlanmıştır (2). 23 hamilelikte ilk trimesterde

metronidazol kullanımı sonrasında 3 spontan abortus gözlenmiş, geriye kalan 20 fetusun beşinde konjenital anomaliler saptanmıştır (hidrosetel, doğuştan kalça çıkığı v.s) (3). Görüldüğü gibi metronidazol hakkında çelişkili raporlar vardır. Bu nedenle özellikle ilk trimesterde metronidazol kullanımı için endikasyonun çok belirgin olması gerekmektedir.

1. Berget A, Weber T. Metronidazole and pregnancy. *Ugeskr Laeger* 1972; 134: 2085-2089. As cited in Shepard TH. *Catalog of Teratogenic agents*. 6th ed. Baltimore: John's Hopkins University Press, 1989; 426.
2. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing sciences group; 1977: 298-302.
3. Beard CM, Noller KL, O'Fallon WM, Kurland LT, Dockerty MB. Lack of evidence for cancer due to use of metronidazole. *NEJM* 1979; 301:519-522.

MİDAZOLAM: (D)

Literatürde hamilelikte midazolamın sezaryen öncesi anestezik ajan olarak kullanımı hakkında raporlar mevcuttur. 19 midazolam verilen hamileyle 19 thiopental uygulanan hamilenin bebekleri kıyaslanmış ve ilk grupta daha fazla oksijen maskesiyle oksijen verilmesine gerek duyulduğu, solunum depresyonunun, hipoglisemi ve hiperbilirubineminin yine bu grupta daha fazla olduğu belirtilmiştir (1).

1. Ravlo O, Carl P, Crawford ME, Bach V, Mikkelsen BO, Nielsen HK. A randomised comparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section anesthesia: II. Neonates. *Anesth Analg* 1989; 68: 234-237.

MİNERAL YAĞI: (C)

Kronik kullanımı yağda çözünen vitaminlerin eksikliğine neden olabilir.

MİZOPROSTOL: (X)

İlk trimesterde mizoprostole maruz kalan beş yenidoğanın birinde kardiyak malformasyon gözlenmiştir (F. Rosa, yayınlanmamış gözlem). Düşük arzusuyla başvuran 56 hamileye ilk trimesterde mizoprostol verilmiş ve bunların 6'sında ertesi gün spontan düşük saptanmış, 25'inde kanama olmuştur (1). Mizoprostol başka araştırmalarda da düşük oluşturmak amacıyla kullanılmıştır (2). İlegal düşük amacıyla mizoprostol kullanıp başarılı olama-

yan annelerde 5 fetusun frontotemporal defektle doğduğu tespit edilmiştir (3).

1. Lewis JH. Summary of the 29th meeting of the Gastrointestinal drugs advisory committee, Food and Drug Administration-June 10, 1985. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 743-745.
2. Peyron R, Aubeny E, Targosz V, Sivestre L, Renault M, Elkik F, Leclerc P, Ulmann A, Baulieu EE. Early termination of pregnancy with mifepristone (RU 486) and the orally active prostaglandin misoprostol. *NEJM* 1993; 328: 1509-1513.
3. Schonhofer PS. Brazil: misuse of misoprostol as an abortifacient may induce malformations. *Lancet* 1991; 337: 1534-5.

OMEPRAZOL: (C)

Literatürde hamilelikte omeprazol kullanımıyla ilgili çok kısıtlı bilgi vardır. Sezaryen-
dan bir gece önce 20 hamileye 80 mg. omeprazole p.o verilmiş bebeklerde ilk yedi gün içinde hiçbir istenmeyen etki saptanmamıştır (1).

1. Moore J, Flynn RJ, Sampaio M, Wilson CM, Gillon KRW. Effect of single-dose omeprazole on intragastric acidity and volume during obstetric anaesthesia. *Anaesthesia* 1989; 44: 559-62.

PAREGORİK: (B)

İlk trimesterde 90, hamilelik boyunca herhangi bir dönemde de 562 hamilede paregorik kullanılan bir seride ilaca bağlı fetal defekt saptanmamıştır (1).

1. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.

PAROMOMİSİN: (C)

Literatür taramamızda paromomisine bağlı fetal malformasyon geliştiğine dair rapor saptanmıştır. Bu nedenle giardia lamblia, entamoeba histolytica veya tenia enfeksiyonlarının tedavisinde hamilelikte paromomisin kullanılması tavsiye edilmektedir (1).

1. D'Alauro F, Lee RV, Pao-In K, Khairallah M. Intestinal parasites and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 639-43.

PENİSİLLAMİN: (D)

Hamilelikte penisillamin verilen yaklaşık 100 vakada 8 fetusta cutis laxa, hipotoni, inguinal herni v.s. gibi malformasyonlar saptanmış 4'ü eksitus olmuştur (1,2). Literatürde Wilson hastalığında d-penisillaminin ilk trimester hariç kullanılması gerektiğini savunan yayınlar da vardır (3).

1. Mjølnerod OK, Rasmussen K, Dommerud SA, Gjeruldsen ST.

Congenital connective-tissue defect probably due to d-penicillamine treatment in pregnancy. *Lancet* 1971; 1: 673-675.

2. Solomon L, Abrams G, Dinner M, Berman L. Neonatal abnormalities associated with d-penicillamine treatment during pregnancy. *NEJM* 1977; 296: 54-55.
3. Woods SE, Colon VF. Wilson's disease. *Am Fam Physician* 1989; 40: 171-178.

FENOLFTALEİN: (C)

İlk trimesterde 236, hamileliğin herhangi bir döneminde ise 806 vakada fenolftalein uygulanmış ve ilaca bağlı fetal malformasyon saptanmamıştır (1).

1. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing sciences group, 1977.

PREDNİZON/PREDNİZOLON: (B)

Bu kortikosteroidlerin gelişen fetus üzerine önemli kötü etkileri saptanmamış olup hamilelikte kullanılabilirler. İlk trimesterde prednizolon, prednizon veya metil prednizolon uygulanan sırasıyla 143, 236 ve 222 hamilelik sonrasında bahsi geçen steroidlerle konjenital defekt oluşturma yönünden ilişki saptanmamıştır (F. Rosa, yayınlanmamış gözlem). Tüm hamilelik boyunca prednizona maruz kalan bir yenidoğandaysa konjenital katarakt saptanmıştır (1).

1. Kraus AM. Congenital cataract and maternal steroid injection. *J Pediatr Ophthalmol* 1975; 12: 107-8.

PROPRANOLOL: (C)

Propranolol sonrası fetal malformasyonlar rapor edilmiş ancak bunların ilaca mı yoksa annenin hastalığına mı bağlı olduğu hiçbir zaman tam anlaşılamamıştır. İlk trimesterde propranolol kullanılan 274 hamilelikte beklenen 12 yerine 11 doğum defekti saptanmıştır (F. Rosa, yayınlanmamış gözlem). İntrauterin büyüme geriliği, prematür eylem, fetal kalp hızında azalma da ilaç nedeniyle ortaya çıkabilir (1,2,3).

1. Redmond GP. Propranolol and fetal growth retardation. *Semin Perinatol* 1982; 6: 142-147.
2. Goodlin RC. Beta blocker in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 143:237.
3. Jensen OH. Fetal heart rate response to a controlled sound stimulus after propranolol administration to the mother. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 199-202.

PIRANTEL PAMOAT: (C)

Bu ilaçla insan çalışması tespit edilememiştir. Farelerde istenmeyen etkilere neden olmadığı bildirilmektedir (1).

1. Owaki Y, Sakai T, Momiyama H. Teratological studies on pyrantel pamoate in rats. Oyo Yakuri 1971; 5: 41-50. As cited by Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1989: 536.

PIRVİNİUM PAMOAT: (C)

Elde veri yok.

KINAKRİN: (C)

Hamile farelerde kullanım sonrasında artmış fetal mortalite bildirilmiştir (1). Annesi ilk trimesterde ilacı kullanan bir fetusta renal agenezisi, hidronefroz, hidrosefali v.s tespit edilmiştir (2).

1. Rothschild B, Levy G. Action de la quinacrine sur la gestation chez le rat. c R Soc Biol 1950; 144: 1350-2. As cited by Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989: 542.
2. Vevera J, Zatloukal F. Pípad uruzenych malformact zpusobenych pravdepodobne atebriem-ym uranem tehote. In Nishimura H, Tanimura T, eds. Clinical Aspects of the Teratogenicity of Drugs. New York: American Elsevier, 1976:145.

RANİTİDİN: (B)

Fare ve tavşanlarda yapılan çalışmalar ranitidine bağlı fetal malformasyon riski olmadığını göstermişlerdir (1). İlk trimesterde ranitidin kullanılan 516 hamilelik sonrasında beklenen 22 yerine 23 fetal malformasyon saptanmıştır (F. Rosa, yayınlanmamış gözlem). Bu veriler ilaçla konjenital defektler arasında ilişki olduğunu göstermekten uzaktır.

1. Higashida N, Kamada S, Sakanove M, Takeuchi M, Simpo K, Tanabe T. Teratogenicity studies in rats and rabbits. J Toxicol Sci 1983; 8: 101-50.

SENNA: (C)

Hayvanlarda teratojenik değildir (1). Literatürde insanlarda teratojenik olduğuna veya fetal toksisite yaptığına dair rapor saptanmamıştır.

1. Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989: 574-5.

SİMETİKON: (C)

İlk trimesterde simetikon kullanılan 248 ha-

milelik sonrasında beklenen 11 olmasına karşın 14 yenidoğanda malformasyon saptanmıştır (F. Rosa, yayınlanmamış gözlem). Sadece kardiyovasküler defektlerle ilaç arasında ilişki olabilir, ancak bu ilişkide annenin sistemik hastalıkları da etkili olmalıdır.

SOMATOSTATİN: (B)

Elde veri yok.

SPİRONOLAKTON: (D)

İlk trimesterde spironolakton kullanılan 31 hamilelik sonrasında beklenen rakam 1 iken 2 yenidoğanda malformasyon saptanmıştır (F. Rosa, yayınlanmamış gözlem). İnsanlardaki antiandrojenik etki ve erkek farelerde feminizasyon oluşturmaları nedeniyle bazı araştırmacılar hamilelikte spironolakton kullanımını uygun bulmamaktadırlar (1). Diğer araştırmacılar da diüretikleri plasenta perfüzyonunu bozabilecekleri için hamilelikte kontraendike bulmaktadırlar (2).

1. Messina M, Biffignandi P, Ghiga E, Jeantet MG, Molinatti GM. Possible contraindication of spironolactone during pregnancy. J Endocrinol Invest 1979; 2: 222.
2. Pitkin RM, Kaminetzky HA, Newton M, Pritchard JA. Maternal nutrition: a selective review of clinical topics. Obstet Gynecol 1972; 40: 773-785.

SUKRALFAT: (B)

Hayvanlarda sukralfat fertilite üzerine etkisiz olup, teratojenik değildir. İlacın potansiyel fetal toksisitesi içerdiği alüminyum nedeniyle olmaktadır. Parenteral uygulama sonrasında alüminyum nedeniyle hayvanlarda perinatal mortalite artmakta, öğrenme ve hatırlama belirgin olarak bozulmaktadır. İnsanlarda ise ilk trimesterde sukralfat verilen 183 hamilelikten sonra beklenen rakam 8 iken 5 fetal malformasyon saptanmıştır (F. Rosa, yayınlanmamış gözlem). Alüminyuma bağlı fetal riskler iyi dokümanite edilmiştir. Ancak renal fonksiyonları normal olan hamilelerde sukralfatın fetal hasara neden olabileceğine dair veri yoktur.

SULFASALAZİN: (B)

Hamilelerde sulfasalazin kullanımına bağlı fetal malformasyon gelişimi bildirilmemiştir

(1,2). Ancak üç raporda konjenital defektler bildirilmiş, sebebin ilaç mı yoksa annenin hastalığı mı yoksa başka nedenler mi olduğu tam anlaşılamamıştır (3-5).

1. McEwan HP. Anorectal conditions in obstetric practise. Proc R Soc Med 1972; 65: 279-281.
2. Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. Gut 1980; 21: 468-474.
3. Craxi A, Pagliarello F. Possible embryotoxicity of sulfasalazine. Arch Intern Med 1980; 140: 1674.
4. Newman NM, Correy JF. Possible teratogenicity of sulphasalazine. Med J Aust 1983; 1:528-529.
5. Hoo JJ, Hadro TA, Von Behren P. Possible teratogenicity of sulfasalazine. NEJM 1988; 318:1128.

TETRASİKLIN: (D)

Maternal tetrasiklin kullanımı sonrasında yenidoğanların dişlerinde ve kemiklerinde renk değişikliği ve hipoplazi gözlemlenebilir (1,2). Hamilelikte tetrasiklin kullanımıyla karaciğerde akut yağlı değişim gözlemlenebilir. Bu nadir ancak genellikle öldürücü klinik durum genelde IV uygulama sonrasında görülür (3,4). fetuslar direk olarak etkilenmeyebilir ancak maternal patoloji sonucunda ölüdoğum ve prematüre bebekler sıktır. Deneyisel bir çalışmada tetrasiklin dozunun artırılmasının karaciğer patolojisini artırdığı saptanmıştır (5). 1985-1992 arasında 229101 büyük sayıda yenidoğan hamilelikte tetrasiklin grubu ilaçlara maruz kalmış ve 1004 tetrasikline maruz kalan yenidoğanın beklenen 43 iken 47'sinde, 1795 doksisisikline maruz kalan bebekte beklenen 76 iken 78'inde, 26 oksitetrasikline maruz kalmış bebekte beklenen 1 iken 1'inde ve 181 minosikline maruz kalan bebekten beklenen 7 iken 8'inde majör doğum defekti saptanmıştır (F. Rosa, yayınlamamış gözlem). Bu veriler tetrasiklin grubu ilaçlarla majör doğum defektleri arasında direk ilişki olmadığını göstermektedir. Başka bir çalışmada ise ilk trimesterde 341 ve hamileliğin herhangi bir döneminde tetrasiklin kullanılan 1336 hamilelik sonrasında ilaçla majör doğum defektleri arasında ilişki bulunamazken, hipospadias, inguinal herni ve kemik hipoplazileri gibi minör deformitelerle şüpheli ilişki saptanmıştır (6). Tetrasiklinler hamilelikte eğer şartsa çok dikkatle uygulanmalıdır.

1. Rendle Short TJ. Tetracycline in teeth and bone. Lancet 1962; 1:

1188.

2. Anthony JR. Effect on deciduous and permanent teeth of tetracycline deposition in utero. Postgrad Med 1970; 48: 165-168.
3. Bruno M, Ober WB. Clinicopathologic conference: jaundice at the end of pregnancy. NY State J Med 1962; 62: 3792-3800.
4. Briggs RC. Tetracycline and liver disease. NEJM 1963; 269: 1386.
5. Allen ES, Brown WE. Hepatic toxicity of tetracycline in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1966; 95:12-18.
6. Heinonen O, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.

TIABENDAZOL: (C)

Bazı türlerde hayvanlar için teratojenik olmasına karşın, insanlarda benzer etki raporu saptanamamıştır. 50 mg/kg tek veya bölünmüş dozla tedavi edilen hamilelerde istenmeyen fetal etki gözlenmemiştir (1). Tiabendazol hamilelikte Strongiloides stercoralis enfeksiyonunda kullanılmalıdır (2).

1. Chari MV, Hiremath RS. Thiabendazole (a new broad spectrum anthelmintic) in intestinal helminthiasis: J Assoc Phys India 1967; 15: 93-96.
2. Ellis CJ. Antiparasitic agents in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1986; 13: 269-75.

URSODEOKSİKOLİK ASİT: (B)

Hamile farelerde hiçbir istenmeyen fetal etki saptanamamıştır (1). İnsanlarda ise 4 hamilelikte ilk trimesterde ursodeoksikolik asit sonrası fetuslarda malforasyon saptanamamıştır (2).

1. Toyoshima S, Fujita H, Sakurai T, Sato R, Kashima M. Reproduction studies of ursodeoxycholic acid in rats. II. teratogenicity study. Oyo Yakuri 1978; 15: 931-45. as cited by Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1989:655.
2. Product information. Actigall. Summit Pharmaceuticals, 1992.

HEPATİTİS B AŞISI (C)

Hamilelikte kullanımı sonrasında fetuslarda istenmeyen etki saptanamamıştır (1).

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunisation during pregnancy. technical Bulletin, No. 160, October 1991.

VAZOPRESSİN: (B)

Vazopressinle konjenital defekt gelişimi arasında hiçbir ilişki saptanamamıştır (1). Bu ilaç ve sentetik analogları dezmopressin ve lipressin hamilelikte diabetes insipid nedeniyle uygulanmış ve fetal hasar oluşturmamıştır (2). Çok sık olmamakla birlikte

üçüncü trimesterde intranazal, intravenöz ve intramusküler uygulama sonrasında uterus kontraksiyonu indüklenmektedir (3).

1. Hime MC, Richardson JA. Diabetes insipidus and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1978; 33: 375-9.
2. Hadi HA, Mashini IS, Devoe LD. Diabetes insipidus during pregnancy complicated by preeclampsia. A case report. *J Reprod Med* 1985; 30: 206-208.
3. Van der Wildt B, Drayer JIM, Eske TKAB. Diabetes insipidus in pregnancy as a first sign of craniopharyngioma. *eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1980; 10: 269-24.

Gastroözofajeal Reflü: İlk aşamada antiasitler ve alginik asit kullanılmalıdır. Hayvan deneyleri antiasitlerle teratojenite gelişmediğini göstermiştir (1). Sodyum bikarbonat metabolik alkaloz ve sıvı yüklenmesine neden olabileceğinden kullanılmamalıdır (2). Antiasitler anne ve fetusta demir absorpsiyonunu bozabilirler. Sukralfat tedavide rahatlıkla kullanılabilir. Etkinliği kontrollü bir çalışmayla hamilelerde kanıtlanmıştır (3). Simetidin de tedavide kullanılabilir (tercihen akşam yemeğinden sonra 400 mg. tek doz) (4). Ranitidin, famotidin, nizatidin ve omeprazol hakkında yeterli insan deneylerine dayanan veri yoktur ve hamilelikte gastroözofajeal reflü tedavisinde kullanılmaları uygun değildir (4).

Peptik Ulkus: Gastroözofajeal reflü tedavisindeki kurallara geçerlidir.

İrritable Barsak Sendromu: Klasik antikolinergik, antispazmodik, antidepresan ve anksiyolitik ilaçlar olası teratojenik etkileri nedeniyle hamilelikte kontraendikedir (5).

Kabızlık: Kitle oluşturuşu ajanlar rahatlıkla kullanılabilir. Kullanımda ilk olarak denen-

melidirler (5). Laksatifler alışkanlığa neden olabilecekleri için çok dikkatle kullanılmalıdır. Emolient laksatifler ikinci tercih olmalıdır (5). Mineral yağı gibi lubrikanlar yağda çözünen vitaminlerin malabsorpsiyonuna neden olacağından hamilelikte rutin kullanım için uygun değildir (5). Laktuloz, sorbitol ve salin gibi hiperozmotikler kullanılabilir ancak salinin annede sodyum birikimine neden olabileceği unutulmamalıdır (5). Kastor yağı, kaskara, senokot, dulkolaks gibi stimulan laksatifler abdominal kramplara neden olabilir (5). Kastor yağı prematür kontraksiyonlara sebep olabileceği için hamilelikte kontraendikedir. Diğer stimulan laksatifler hergün verilmemek kaydıyla kullanılabilir (5).

İshal: Enfeksiyöz diyarelerde kullanılan metranidazol, sulfonamidler, kinolonlar ve tetrasiklin ilk trimesterde kullanılmamalıdır (5). Semptomatik tedavide kaolin ve pektin gibi hafif antidiareikler seçilmeli opiatlar bakteriyel overgrowth ve süperinfeksiyonu artırabildikleri için tercih edilmemelidir.

1. Hill LM, Kleinberg F: Effects of drugs and chemicals on the fetus and the newborn. *Mayo Clin Proc* 59: 707-716, 755-765, 1984.
2. Lewis JH, Weingold AB. The use of gastrointestinal drugs during pregnancy and lactation. *Am J Gastroenterol* 80: 912-923, 1985.
3. Ranchet G, Gangemi O, Petrone M: Sucralfate in the treatment of gravidic pyrosis. *Giornale Italiano di Obstetricia e Ginecologia* XXII: 1-16, 1990.
4. Gastroenterology Clinics of North America. Gastrointestinal and liver problems in Pregnancy. Ed. Riely C, Abell TL. WB Saunders Co. Philadelphia, Dec. 1992.
5. Fagan EA: Disorders in the obstetric practice. In de Swiet M (ed): *Medical Disorders in Obstetric Practice*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1989.