

**FETAL VE NEONATAL RİSK
YÖNÜNDEN REFERANS REHBERİ**

Gebelik ve Laktasyon Döneminde İlaç Kullanımı

Onbirinci Baskı

**Gerald G. Briggs
Roger K. Freeman
Craig V. Towers
Alicia B. Forinash**

Çeviri Editörleri

**İbrahim Esinler
Tolga Güler**



Wolters Kluwer



**GÜNEŞ TIP
KİTABEVLERİ**

FETAL VE NEONATAL RİSK YÖNÜNDEN REFERANS REHBERİ

Gebelik ve Laktasyon Döneminde İlaç Kullanımı Onbirinci Baskı



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Gebelik ve Laktasyon Döneminde İlaç Kullanımı Onbirinci Baskı

Gerald G. Briggs, BPharm, FCCP

Pharmacist Clinical Specialist (Obstetrics) (Retired)
MemorialCare Center for Women
Miller Children's Hospital
Long Beach Memorial Medical Center
Long Beach, California
Clinical Professor of Pharmacy
University of California, San Francisco
Adjunct Professor of Pharmacy Practice
University of Southern California, Los Angeles
Adjunct Professor, Department of Pharmacotherapy
Washington State University, Spokane

Çeviri Editörleri

Prof. Dr. İbrahim Esinler

Hacettepe Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Tolga Güler

Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı

Roger K. Freeman, MD

MemorialCare Center for Women
Miller Children's Hospital
Long Beach Memorial Medical Center
Long Beach, California
Director, Mednax Medical Group
Clinical Professor of Obstetrics and Gynecology
University of California, Irvine

Craig V. Towers, MD, FACOG

Professor and Vice Chair
Department of Obstetrics and Gynecology
Division of Maternal-Fetal Medicine
University of Tennessee Medical Center, Knoxville

Alicia B. Forinash, PharmD, FCCP, BCPS, BCACP

Professor of Pharmacy Practice
Saint Louis College of Pharmacy
Clinical Pharmacy Specialist (Obstetrics)
Maternal-Fetal Care Clinic, Saint Mary's Health Center
Saint Louis, Missouri



GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

Gebelik ve Laktasyon Döneminde İlaç Kullanımı

Türkçe Telif Hakları © 2021

Türkçe 1. Baskı

ISBN: 978-975-277-833-7

Orijinal Adı: Drugs in Pregnancy and Lactation, Eleventh Edition

Yayınevi: Wolters Kluwer

Yazarlar: Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, Craig V. Towers, Alicia B. Forinash

Çeviri Editörleri: Prof. Dr. İbrahim Esinler, Doç. Dr. Tolga Güler

Orijinal ISBN: 978-1-4963-4962-0

Kitabın 5846 ve 2936 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Yasası Hükümleri gereğince (kitabın bir bölümünden alıntı yapılamaz, fotokopi yöntemiyle çoğaltılamaz, resim, şekil, şema, grafik v.b.'ler kopya edilemez) tüm hakları Güneş Tıp Kitabevleri Ltd. Şti.'ne aittir.

Yayıncı ve Genel Yayın Yönetmeni: Murat Yılmaz

Genel Yayın Yönetmeni Yardımcısı: Polat Yılmaz

Yayın Danışmanı ve Tıbbi Koordinatör: Dr. Ufuk Akçıl

Yayına Hazırlama: Güneş Dizgi-Grafik Tasarım Birimi

Baskı: Ayrıntı Basım ve Yayın Matbaacılık Hiz. San. Tic. Ltd. Şti.

İvedik Organize Sanayi Bölgesi 28. Cad. 770 Sok. No: 105-A Ostim/ANKARA

Telefon: (0312) 394 55 90 - 91 - 92 • Faks: (0312) 394 55 94

Sertifika No: 13987

UYARI

Medikal bilgiler sürekli değişmekte ve yenilenmektedir. Standart güvenlik uygulamaları dikkate alınmalı, yeni araştırmalar ve klinik tecrübeler ışığında tedavilerde ve ilaç uygulamalarındaki değişikliklerin gerekli olabileceği bilinmelidir. Okuyuculara ilaçlar hakkında üretici firma tarafından sağlanan ilaca ait en son ürün bilgilerini, dozaj ve uygulama şekillerini ve kontrendikasyonları kontrol etmeleri tavsiye edilir. Her hasta için en iyi tedavi şeklini ve en doğru ilaçları ve dozlarını belirlemek uygulamayı yapan hekimin sorumluluğundadır. Yayıncı ve editörler bu yayından dolayı meydana gelebilecek hastaya ve ekipmanlara ait herhangi bir zarar veya hasardan sorumlu değildir.

GENEL DAĞITIM GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel: (0216) 546 03 47

www.guneskitabevi.com
info@guneskitabevi.com



Çeviri Editörleri

Prof. Dr. İbrahim Esinler

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Doç. Dr. Tolga Güler

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Çeviri Editörleri Yardımcıları

Prof. Dr. İnan İlker Arıkan

Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Prof. Dr. Deniz Cemgil Arıkan

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Perinatoloji Bilim Dalı

Doç. Dr. Deniz Esinler

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı
Perinatoloji Uzmanı, Özel Muayenehane

Dr. Öğretim Üyesi Derya Kılıç

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Öğretim Üyesi Cihan Kabukçu

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Öğretim Üyesi Ümit Çabuş

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Dr. Öğretim Üyesi Soner Gök

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Çeviriye Katkıda Bulunanlar

Dr. Aysel Abdullazade

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TOBRAMİSİN OFTALMİK, TOCİLİZUMAB, TOFASİTİNİB, TOLAZAMİDE, TOLBUTAMİD, TOLKAPON, TOLMETİN, TOLNAFTAT, TOLTERODİN, TOLVAPTAN, TOPİRAMATE, TOPOTEKAN, TORSEMİD, TRAMETİNİB, TRANDOLAPRİL, TRANEKSAMİK ASİT, TRANİLSİPROMİN, TRASTUZUMAB, TRAVOPROST OFTALMİK.

Dr. Selver Kübra AKKAYA

Elmadağ Hulusi Alataş Devlet Hastanesi

Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği-Ankara

AZİCEL-T, AZİLSARTAN, AZİTROMİSİN, AZTREONAM, BASİTRAİN, BAKLOFEN, BALSALAZİD, BASİLİKSİMAB, BEKLOMETAZON, BEDAKÜLİN, BELATASEPT, BELİMUMAB, BELİNOSTAT, BELLADONNA, BENAZEPRİL, BENDAMUSTİN, BENDROFLUMETİAZİD, BENZOKAİN, BENZFETAMİN, BENZTİAZİD, BENZTROPİN, BENZİL ALKOL, BEPOTASTİN OFTALMİK, BESİFLOKSASİN OFTALMİK, β-KAROTEN (BETAMETAZON, BETAKSOLOL, BETAKSOLOL OFTALMİK, BETANEKOL, BEVASİZUMAB, BEKSAROTEN, BİMATOPROST OFTALMİK, BİSAKODİL, BİZMUT SUBSALİSİLAT, BİSOPROLOL, BİVALİRUDİN, ÇÖREK OTU/KALANCI, KARADUL Örümceği Antidotu, BLEOMİSİN, BLİNATUMOMAB, MAVİ KOHOŞ-Ağı OTU, BOSEPREVİR, BORTEZOMİB, BOSENTAN, BOSUTİNİB, BOTULİNÜM TOKSİN TİP A, BRENTUKSİMAB VEDOTİN

Dr. Öğr. Üyesi Adile Yeşim Akdemir

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

KODEİN, KOLŞİSİN, KOLESEVELAM, KOLESTİPOL, KOLİSTİMETAT, KOLLAJENAZ CLOSTRİDİUM HİSTOLYTICUM, KONİVAPTAN, KORTİKOTROPİN/KOSİNTROPİN, KORTİZON, KUMARİN TÜREVLERİ, KRİZOTİNİB, CROFELEMER, KROMOLİN, KROMOLİN OFTALMİK, SİKLAMAT, SİKLİZİN, SİKLOBENZAPRİN, SİKLOPENTOLAT OFTALMİK, SİKLOFOSFAMİD, DARUNAVİR, DASATİNİB, DAUNORUBİSİN, DESİTABİN, DEFERASİROKS, DEFERİPRON, DEFEROKSAMİN, DEHİDROEPIANDROSTERON, DELAVİRDİN, DEMEKLOSİKLİN, DENİLEUKİN DİFTİTOKS, DENOSUMAB, DEOKSİKOLİK ASİT, DESFLURAN, DESİPRAMİN, DESİRUDİN, DESLANOZİT, DESLORATADİN, DESVENLAFAKSİN, DESVENLAFAKSİN, OFTALMİK DEKSAMETAZON, OFTALMİK DEKSAMETAZON SÜSPANSİYONU, DEKSBROMFENİRAMİN.

Dr. Öğr. Görevlisi Funda Cevher Akdulum

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ANAGRELİD, ANAKİNRA, ANİDULAFUNGİN, ANTHRALİN, ANTİHEMOFİLİK FAKTÖR(İNSAN), ANTİPİRİN,

ANTİTROMBİN III (İNSAN), APIKSABAN, APOMORFİN, APRAKLONİDİN OFTALMİK, APREMİLAST, APREPİTANT, APROTİNİN, ARFORMOTEROL, ARGATROBAN), ARİPİRAZOL, ARMODAFİNİL, ARNİKA, ASENAPİN, ASPARAGİNAZ, ASPARTAM, ASİRİN, ATAZANAVİR, ATENOLOL, ATOMOKSETİN, ATORVASTATİN, ATOVAQUONE, ATRAKURİUM, ATROPİN, ATROPİN OFTALMİK, AURANOFİN, AVANAFİL, AKSİTİNİB, AZASİTİDİN, AZATİOPRİN, AZELASTİN, AZELASTİN OFTALMİK.

Uzm. Dr. Utku Akgor

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Jinekolojik Onkoloji Cerrahisi Bilim Dalı

EKSTAZİ, EKULİZUMAB, EDEDAT KALSİYUM DİSODYUM, EDOKSABAN, EDROFONYUM, EFALİZUMAB, EFİNAKONAZOL, ELEKTRİK, ELETRİPTAN, ELİGLUSTAT, ELOSULFAZ ALFA, ELTROMBOPAG, ELUKSADOLİN, EMEASTİN OFTALMİK, EMPAGLİFLOZİN, EMTRİSİTABİN, ENALAPRİL.

Uzm. Dr. Fatih Aktoz

İstanbul Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi

RUKSOLİTİNİB, SAKKARİN, ASİR, SALMETEROL, SALVIA DIVINORUM, SAPROTERİN, SAQUINAVİR, SARGRAMOSTİM, SAKSAGLİPTİN, SKOPOLAMİN, SEKOBARBİTAL, SECUKİNUMAB, SELEJİLİN, SENNA, SERTAKONAZOL, SERTRALİN, SEVELAMER, SEFOFLURAN, SİLDENAFİL, SİLİKON MEME İMPLANT.

Uzm. Dr. Gül Sema Can Akyol

Gülhane Eğitim Araştırma Hastanesi

RAMİKURİMAB, RANİBİZUMAB OFTALMİK, RANİTİDİN, RANOLAZİN, RASAJİLİN, RASBURİKAZ, AHUDUDU YAPRAĞI, REGORAFENİB, REMİFENTANİL, REPAGLİNİD, REZERPİN, RETAPAMULİN, RETEPLAZ, REVİPARİN, RİBAVİRİN, RİBOFLAVİN, RİFABUTİN, RİFAMPİN, RİFAKSİMİN, RİLONASEPT, RİLPİVİRİN, RİLÜZOL, RİMANTADİN.

Op. Dr. Oya Aldemir

T.C. Sağlık Bakanlığı Etlik Zübeyde Hanım

Kadın Hastalıkları EAH

GADOENAT DİMEGLUMİN, GADOBUTROL, GADODİAMİD, GADOFOSVESET, GADOPENTETAT DİMEGLUMİN, GADOTERİDOL, GADOVERSETAMİD, GALANTAMİN, GALSÜLFAZ, GANSİKLOVİR, GANSİKLOVİR OFTALMİK, GARLİK (SARIMSAK), GATİFLOKSASİN OFTALMİK, GEFİTİNİB, GEMSİTABİN, GEMFİBROZİL, GEMİFLOKSASİN, GENTAMİSİN, GENTAMİSİN OFTALMİK, JANSİYAN VİYOLE.

Uzm. Dr. Duygu Altın

Ordu Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi

MİTOMİSİN, MİTOMİSİN OFTALMİK, MİTOKSANTRON, MODAFİNİL, MOEKSİPRİL, MOMETAZON, MONTELUKAST, MORİSİZİN, MORFİN, MOKSİFLOKSASİN, MOKSİFLOKSASİN OFTALMİK, MUPIROSİN, MUROMONAB-CD3, NABİLON, NABUMETON, NADOLOL, NAFİLİN, NALİDİKSİK ASİT, NALOKSON.

Uzm. Dr. İlknur Atabay

Birinci International Hospital

MERKAPTOPYÜRİN, MEROPENEM, MESALAMİN, MESKALİN, MESNA, MESTRANOL, METAPROTERENOL, METAKSALON, METFORMİN, METHADON, METAMFETAMİN, METAZOLAMİD OFTALMİK, METENAMİN, METİMAZOL, METOKARBAMOL, METOHEKSİTAL SODYUM, METOTREKSAT.

Dr. Tolga Atakul

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü

KLOFARABİN, KLOFAZİMİN, KLOMİFEN, KLOMİPRAMİN, KLONİDİN, KLOPİDOGREL, KLORAZEPAT, KLOTRİMAZOL, KLOZAPİN, KOKAİN.

Dr. Ayhan Atılğan

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

KLOROTİAZİD, KLORFENİRAMİN, KLORPROMAZİN, KLORPROPAMİD, KLORTETRAŞİKLİN, KLORZOKSAZON, KOLEKALSİFEROL, KOLESTİRAMİN, KONDOİTİN, SİKLESONİD, SİKLOPIROKS, SİDOFOVİR, SİĞARA İÇME, CİGUATOKSİN, SİLOSTAZOL, SİMETİDİN, SİNAKALSET, SİPROFLOKSASİN, OFTALMİK SİPROFLOKSASİN, SİSPLATİN, SİTALOPRAM, KLADİBİN, KLARİTROMİSİN, POTASYUM KLAVULANAT, KLEMASTİN, KLEVİDİPİN, KLİDİNYUM, KLİNDAMİSİN KLOBAZAM, KLOBETAZOL

Dr. Öğr. Üyesi Emine Aydın

Medipol Üniversitesi Çamlıca Hastanesi

FLUOSİNOLON, OFTALMİK FLUOSİNOLON, FLUOCINONIDE, FLORESEİN SODYUM, FLUOROMETHOLON-OFTALMİK, FLUOROURASİL, FLUOKSETİN, FLOKSİMESTERON, FLUFENAZİN, FLURANDRENOLİD, FLUR.AZEPAM, FLURBİPROFEN, FLURBİPROFEN OFTALMİK, FLUTİKAZON, FLUVASTATİN, FLUVOKSAMİN

Dr. Şule Göncü Ayhan

Ankara Şehir Hastanesi Perinatoloji Uzmanı

FOLİK ASİT, FOMEPIZOL, FONDAPARİNUKS, FORMOTEROL, FOSAMPRENAVİR, FOSKARNET, FOSFOMİSİN, FOSİNOPRİL, FOSPROPOFOL, FULVESTRANT, FULVESTRANT, FUROSEMİD, GABAPENTİN

Dr. Zühre Aytaç

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

KETOKONAZOL, KETOPROFEN, KETOROLAK, Ketorolak Oftalmik, KETOTİFEN OFTALMİK, KUDZU, KUNEKATEKİNLER, LABETALOL, LAKOSAMİD, LAKTULOZ, LAMİVUDİN, LAMOTRİJİN, LANATOSİT C, LANREOTİT.

Uzm. Dr. Esra Nuhoğlu Bilgin

Anatolia Tüp Bebek ve Kadın Sağlığı Merkezi

NİKOTİN REPLASMAN TEDAVİSİ, NİFEDİPİN, NİLOTİNİB, NİMODİPİN, NİNTEDANİB, NİSOLDİPİN, NİTAZOKSANİD, NİTROFURANTOİN, NİTROFURAZON, NİTROPRUSSİDE, NİTRÖZ OKSİT, NİVOLUMAB.

Doç. Dr. Gökhan Boyraz

İstanbul Aydın Üniversitesi Tıp Fakültesi

Medicalpark Florya Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

NİZADİTİNE, NONOKSİNOL-9/OKTOKSİNOL-9, NOREPİNEFRİN, NORETİNDRON, NORFLOKSASİN, NORGESTREL, NORTRİPTİLİN, HİNT CEVİZİ, NİSTATİN, OBİNUTUZUMAB, OKRİPLAZMİN OFTALMİK, OKTREOTİD, OFATUMUMAB, OFLOXASİN, OFLOKSASİN OFTALMİK, OLANZAPİN, OLAPARİB, OLMESARTAN, OLODATEROL, OLOPATADİN OFTALMİK, OLSALAZİN, OMASETAKSİN.

Prof. Dr. Gürkan Bozdağ

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ALKAFTADİN OFTALMİK, ALDESLÖKİN, ALEFASEP, ALENDRONAT), ALFENTANİL, ALGLUKOZİDAZ ALFA, ALİROKUMAB, ALİSKİREN, ALLOPURİNOL, ALMOTRİPTAN, ALOGLİPTİN.

Nuray Bozkurt

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Ve Doğum Kliniği-Ankara

AZİCEL-T, AZİLSARTAN, AZİTROMİSİN, AZTREONAM, BAŞİTRASİN, BAKLOFEN, BALSALAZİD, BASİLİKSİMAB, BEKLOMETAZON, BEDAKUİLİN, BELATASEPT, BELİMUMAB, BELİNOSTAT, BELLADONNA, BENAZEPRİL, BENDAMUSTİN, BENDROFLUMETİAZİD, BENZOKAİN, BENZFETAMİN, BENZTİAZİD, BENZTROPİN, BENZİL ALKOL, BEPOTASTİN OFTALMİK, BESİFLOKSASİN OFTALMİK, β-KAROTEN (BETAMETAZON, BETAKSOLOL, BETAKSOLOL OFTALMİK, BETANEKOL, BEVASİZUMAB, BEKSAROTEN, BİMATOPROST OFTALMİK, BİSAKODİL, BİZMUT SUBSALİSİLAT, BİSOPROLOL, BİVALİRUDİN, ÇÖREK OTU/KALANCI, KARADUL Örümceği Antidotu, BLEOMİSİN, BLİNATUMOMAB, MAVİ KOHOŞ-Ağrı OTU, BOSEPREVİR, BORTEZOMİB, BOSENTAN, BOSUTİNİB, BOTULİNUM TOKSİN TİP A, BRENTUKSİMAB VEDOTİN

Prof. Dr. S. Temel Ceyhan

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

EPOETİN ALFA, EPOPROSTENOL, EPROSARTAN, EPTİFİBATİD, ERGOKALSİFEROL, ERGOTAMİN, ERİBULİN, SİLİKON MEME İMPLANTLARI, SİLTUXİMAB, SİMEPREVİR, SİMETİKON, SİMVASTATİN, SİROLİMUS, SİTAGLİPTİN, SODYUM BİKARBONAT, SODYUM İYODÜR, SODYUM İYODÜR 125İ, SODYUM İYODÜR 131İ, SODYUM OKSİBAT, SOFOSBUVİR, SOLİFENASİN, SOMOTOSTATİN, SORAFENİB, SOTALOL, SPİNASAD, SPİRONOLAKTON, STAVUDİNE, STEVİA, ST. JOHN WORT. TENİPOSİD, TENOFOVİR, TERAZOSİN, TERBİNAFİN, TERBUTALİN, TERKONAZOL, TERİFLUNOMİD, TERPİN HİDRAT, TESAMORELİN, TESTOSTERON, TETANOZ/DİFTERİ TOKSOİD (YETİŞKİN), TETANOZ TOKSOİD/AZALTILMIŞ DİFTERİ TOKSOİD/ASELÜLER BOĞMACA AŞISI, TETRABENAZİN, TET-

RAKAİN, TETRAKAİN OFTALMİK, TETRASİKLİN,
TETRAHİDROZOLİN OFTALMİK, TALİDOMİD.

Uzm. Dr. Murat Çağan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

**Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı,
Perinatoloji Bilim Dalı**

DİETİLSİLBESTEROL, DİFLUPREDNAT OFTALMİK,
DİJİTALİS, DİJİTOKSİN, DİGOKSİN, DİGOKSİN SPESİFİK ANTI-
KOR (KOYUNDAN), DİHİDROKODEİN, DİHİDROERGOTAMİN,
DİHİDROTAKİSTEROL, DİLTIAZEM, DİMENHİDRİNAT,
DİMERKAPROL, DİMETİL FUMARAT, DINOPROSTON,
DİFENHİDRAMİN, DİFENOKSİLAT, DİFTERİ / TETANOZ
TOKSOİD (ERİŞKİN), DİFTERİ / TETANOZ TOKSOİD /
ASELÜLER BOĞMACA AŞISI, DİPİRİDAMOL, DİZOPİRAMİD,
DİSÜLFİRAM, DOBUTAMİN, DOSETAKSEL, DOKUSAT
KALSİYUM, DOKUSAT POTASYUM, DOKUSAT SODYUM,
DOFETİLİD, DOLASETRON, DOLUTEGRAVİR, DONEPEZİL.

Uzm. Dr. Pinar Çalış

SBÜ Ankara Dr Sami Ulus Kadın Doğum,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH

FENTOBARBİTAL, FENTOSAN, PENTOKSİFİLİN, NANE ŞEKERİ,
PERAMİVİR, PERAMPANEL, PERİNDOPRİL, PERMETRİN, PER-
FANAZİN, PERTUZUMAB, PEYOTE, FENAZOPİRİDİN,
FENSİKLİDİN, FENDİMETRAZİN, FENELZİN, FENİNDİON,
FENOKSİBENZAMİN, FENPROKUMON, FENTERMİN.

Op. Dr. Sema Süzen Çaypınar

İstanbul Başakşehir Hastanesi Perinatoloji Kliniği

DARUNAVİR, DASATİNİB, DAUNORUBİSİN, DESİTABİN,
DEFERASİROKS, DEFERİPRON, DEFEROKSAMİN,
DEHİDROEPIANDROSTERON, DELAVİRDİN, DEMEKLOSİKLİN,
DENİLEUKİN DİFTİTOKS, DENOSUMAB, DEOKSİKOLİK ASİT,
DESFLURAN, DESİPRAMİN, DESİRUDİN, DESLANOZİT,
DESLORATADİN, DESVENLAFAKSİN, DESVENLAFAKSİN,
OFTALMİK DEKSAMETAZON, OFTALMİK DEKSAMETAZON
SÜSPANSİYONU, DEKSBROMFENİRAMİN.

Uzm. Dr. Emine Umde Çelik

Şanlıurfa Özel Lotus Hastanesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum

NALTREKSON, NAFAZALİN NAZAL, NAFAZALİN OFTALMİK,
NAPROKSEN, NARATRİPTAN, NATALİZUMAB, NATAMYCİN
OFTALMİK, NATEGLİNİD, NEBİVOLOL , NEDOKROMİL
SODYUM, NEDOKROMİL OFTALMİK, NEFAZODON,
NELARABİN, NELFİNAVİR, NEOMİSİN, NEOSTİGMİN,
NEPAFENAK OFTALMİK, NESİRİTİD, NEVİRAPİN, NIASİN,
NİASİNAMİD, NİKARDİPİN.

Araş. Gör. Özlem Çelik

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

AŞI, RUBELLA, AŞI, ÇİÇEK HASTALIĞI, AŞI, TC-83
VENEZUELLA AT ENSEFALİTİ, AŞI, TETANOZ TOKSOİD,
AZALTILMIŞ DİFTERİ TOKSOİD, ACELLULAR BOĞMACA,
AŞI, TULAREMİ, AŞI, TİFO, AŞI, VARİCELLA VİRÜSÜ, AŞI,
SARIHUMMA, VALASİKLOVİR, KEDİOTU, VALGANSİKLOVİR,
VALPROİK ASİT.

Dr. Sibel Çetiner

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları
ve Doğum Anabilim Dalı**

TAKROLİMUS, TAFLUPROST OFTALMİK, TALİGLSERAZ ALFA,
TAMOKSİFEN, TAMSULOSİN, TAPENTADOL, TASİMELTEON,
TAVABOROL, TAZAROTEN, TAZOBAKTAM, TEKNESYUM
Tc-99m, TEDİZOLİD, TEDUGLUTİD, TELAPREVİR, TELBİVUDİN,
TELİTROMİSİN, TELMİSARTAN, TEMAZEPAM,
TEMOZOLOMİD, TEMSİRİLİMUS, TENEKTEPLAZ, TENEPOSİD.

Op. Dr. Zuhal Yapıcı Coşkun

Anatolia Tüp Bebek Merkezi, Ankara

MEBENDAZOL, MEKLORETAMİN, MEKLİZİN,
MEKLOFENAMAT, MEDROKSİPROGESTERON, MEFENAMİK
ASİT, MEFLOKİN, MELATONİN, MELOKSİKAM, MELFALAN,
MEPENZOLATE, MEPERİDİN, MEPOLİZUMAB, MEPROBAMAT.

Uzm. Dr. Sinem Ayşe Duru Çötel

T.C. Sağlık Bakanlığı Etik Zübeyde Hanım

Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi

ERTAPENEM, ERİTRİTİL TETRAİNİTRAT, ERİTROMİSİN,
ESSİTALOPRAM, ESİKARBAPİZİN, ESMOLOL,
ESOMEPRAZOL, ESTAZOLAM, ESTRADİOL, ESTROJENLER,
KONJUGE , ESTRON, ESZOPİCLONE, ETANERCEPT,
ETHACRYNİK ASİT, ETAMBUTOL, ETANOL.

Dr. Elif Demir

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

METİROZİN, MEKSİLETİN, MİKAFUNGİN, MİKONAZOL,
MİDAZOLAM, MİDODRİN, MİFEPRİSTON,
MİGLİTOL, MİGLUSTAT, MİLNASİPRAN, MİLRİNON,
MİLFETOSİN, MİNERAL YAĞ , MİNOSİKLİN, MİPOMERSEN,
MİRABEGRON, MİRTAZAPİN, MİSOPROSTOL

Dr. Öğretim Üyesi Erhan Demirdağ

**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve
Doğum Anabilim Dalı**

ANAGRELİD,, ANAKİNRA,, ANİDULAFUNGİN, ANTHRALİN,,
ANTİHEMOFİLİK FAKTÖR(İNSAN), ANTİPİRİN,
ANTİTROMBİN III (İNSAN), APIKSABAN, APOMORFİN,
APRAKLONİDİN OFTALMİK, APREMİLAST, APREPİTANT
APROTİNİN, ARFORMOTEROL, ARGATROBAN), ARİPİPRA-
ZOL, ARMODAFİNİL, ARNİKA, ASENAPİN, ASPARAGİNİZ,
ASPARTAM, ASİRİN, ATAZANAVİR, ATENOLOL,
ATOMOKSETİN, ATORVASTATİN, ATOVAQUONE,
ATRAKURİUM, ATROPİN, ATROPİN OFTALMİK, AURANOFİN,
AVANAFİL, AKSİTİNİB, AZASİTİDİN, AZATİOPRİN, AZELASTİN,
AZELASTİN OFTALMİK.

Uzm. Dr. Gonca Özten Dere

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

RİMEKSOLON OFTALMİK, RİOGIGUAT, RİSEDRONAT,
RİSPERİDON, RİTONAVİR, RİTUKSİMAB, RİVAROKSABAN,
RİVASTİGMİNE, RİZATRİPTAN, ROKÜRONYUM,
ROFLUMİLAST, ROLAPİTANT, ROMİDEPSİN, ROMİPLOSTİM,
ROPİNİROL, ROPİVAKAİN, ROSİGLİTAZON, ROSUVASTATİN,
RUFİNAMİD.

Assist. Prof. Ezgi Demirtaş, MD

McGill University Department of Obstetrics and Gynecology

BRİMONİDİN OFTALMİK, BRİNZOLAMİD OFTALMİK, BROMFENAK OFTALMİK, BROMİDLER, BROMOKRİP, BROMFENİRAMİN, BUDEZONİD, BUMETANİD, BUPRENORFİN, BUPROPİON, BUSPİRON, BUSULFAN, BUTALBİTAL, BUTENAFİN, BUTOKONAZOL, BUTORFANOL, KABAZİTAKSEL, KABERGOLİN, KABOZANTİNİB, KAFEİN

Uzm. Dr. Gülşen Doğan Durdağ

Adana Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

KALSİFEDİOL, KALSİTRİOL, KALSİTONİN-SALMON, KALSİYUM KARBONAT, KAFUR (KAMFOR), KANAGLİFLOZİN, KANAKİNUMAB, KANDESARTAN SİLEKSETİL, KANGRELOR, KAPESİTABİN, KAPREOMİSİN, KAPTOPRİL, KARBAKOL OFTALMİK, KARBAMAZEPİN.

Dr. Nezh Durmazlar

Ankara, Özel Muayenehane

ETİKLORVİNOL, ETİNİL ÖSTRADIOL, ETİYODİZE YAĞ, ETİYONAMİD, ETOSÜKSİMİD, ETOTOİN, ETİLBİSKUMASETAT, ETİNODİOL, ETİDRONAT, ETODOLAK, ETOMİDAT, ETOPOZİD, ETRAVİRİN, ETRETİNAT, EVANS MAVİSİ, ÇUHA ÇİÇEĞİ YAĞI, EVEROLİMUS, EVOLOKUMAB (EVOLOCUMAB), EKSEMESTAN, EKSENATİD, EZETİMİB, EZOGABİN, FAKTÖR XIII KONSANTRESİ (insan), FAMSİKLOVİR, FAMOTİDİN, FEBUKSOSTAT.

Dr. Ecem Erçin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

VANDETANİB, VARENİKLİN, VAZOPRESSİN, VEKÜRONYUM, VEDOLİZUMAB, VELAGLUSERAZ ALFA, VEMURAFENİB, VENLAFAKSİN, VERAPAMİL, VERTEPORFİN OFTALMİK, VİDARABİN, VİLAZODON, VİNBASTİN, VİNKRİSTİN, VİNORELBİN, VİSMODEGİB, A VİTAMİNİ.

Dr. Murat Erden

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ZİKONOTİD, ZİDOVUDINE, ZİLEUTON, ZIPRASİDİNE, ZİV-AFLİBERCEPT, ZOLEDRONİK ASİT, ZOLMITRİPTAN, ZOLPIDEM.

Op. Dr. Hasan Eroğlu

Gaziantep Cengiz Gökçek

Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

HALSİNONİD, HALOTAN, HEMİN, HEPARİN, HEROİN (EROİN), HEKSAKLOROFEN, HOMATROPİN, HOMATROPİN OFTALMİK, HİDRALAZİN, HİDROKLOROTİAZİD, HİDROKORTİZON, HİDROFLUMETİAZİD, HİDROMORFON, HİDROKİNON.

Op. Dr. Anıl Ertürk

T.C. Sağlık Bakanlığı Gemlik Devlet Hastanesi

DEKSLANSOPRAZOL, DEKSMEDETOMİDİN, DEKSMETİLFENİDAT, DEKSPANTHENOL, DEKSRAZOKSAN, DEKSTROAMFETAMİN, DEKSTROMETORFAN, DEKSTROTİROKSİN, DİATRİZOAT, DIAZEPAM, DIAZOKSİT, DİKLORALFENAZON, DİKLORFENAMİD, DİKLÖFENAK, DİKLÖFENAK OFTALMİK, DİKLÖKSASİLİN, DİSİKLOMİN, DİDANOZİN, DİETİLPROPIYON.

Dr. Nergis Kender Ertürk

SBÜ Bursa Yüksek İhtisas EAH Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

FELBAMAT, FELODİPİN, FENOFİBRAT, FENOFİBRAT, FENOPROFEN, FENTANİL, FESOTERODİN, FEVERFEV, FEKSOFENADİN, FİBRİN DOLGUSU (İNSAN), FİDAKSOMİSİN, FİLGRASİM, FİNGOLİMOD, FLAVOKSAT, FLEKAINİD, FLORBETABEN F18, FLOKSURİDİN, FLUKONAZOL, FLUSİTOZİN.

Dr. Mert Eyüpoğlu

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

RUKSOLİTİNİB, SAKKARİN, ASPIR, SALTEROL, SALVIA DIVINORUM, SAPROPTERİN, SAQUINAVİR, SARGRAMOSTİM, SAKSAGLİPTİN, SKOPOLAMİN, SEKOBARBİTAL, SECUKİNUMAB, SELEJİLİN, SENNA, SERTAKONAZOL, SERTRALİN, SEVELAMER, SEFOFLURAN, SİLDENAFİL, SİLİKON MEME İMPLANT.

Prof Dr. Serdar Günalp

Giriş kısmı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Araş. Gör. Ali Can Güneş

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÜRE, ÜROKİNAZ, URSODİOL, USTEKİNUMAB, AŞI, ADENOVİRÜS TİP 4 VE TİP 7, CANLI, AŞI, ANTRAKS (ŞARBON), AŞI, BCG, AŞI, KOLERA, AŞI, ESCHERİCİA COLI, AŞI, GRUP B STREPTOKOK, AŞI, KONJÜGE HAEMOPHILUS B, AŞI, HEPATİT A, AŞI, HEPATİT B, AŞI, İKİLİ (BİVALAN) (TİP 16 VE 18) İNSAN PAPİLLOMAVİRÜS (HPV), REKOMBİNANT, AŞI, DÖRTLÜ (KUADRİVALAN) İNSAN PAPİLLOMAVİRÜS (HPV), REKOMBİNANT, AŞI, INFLUENZA, AŞI, INFLUENZA A (H1N1), AŞI, LYME HASTALIĞI, AŞI, KIZAMIK, AŞI, MENİNGOKOK, AŞI, KABAKULAK, AŞI, VEBA, AŞI, POLİVALAN PNÖMOKOK, AŞI, İNAKTİF POLİOVİRÜS AŞI, CANLI POLİOVİRÜS, AŞI, KUDUZ (İNSAN).

Doç. Dr. Murat Gültekin

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ABAKAVİR, ABATASEPT, ABSİKSİMAB, ABİRATERON ASETAT, AKAMPROSAT, AKARBOZ, ASEBUTOLOL ACEBUTOLOL, ASETOMİNOFEN

Doç. Dr. Ömer Tolga Güler**Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**

KLOROTİAZİD, KLORFENİRAMİN, KLORPROMAZİN, KLORPROPAMİD, KLORTETRASİKLİN, KLORZOKSAZON, KOLEKALSİFEROL, KOLESTİRAMİN, KONDOİTİN, SİKLESONİD, SİKLOPIROKS, SİDOFOVİR, SİGARA İÇME, CİGUATOKSİN, SİLOSTAZOL, SİMETİDİN.

Dr. Dilara Alpan Güler**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi****Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**

İRİNOTEKAN, İSAVUKONAZONYUM, İZOKARBOKSAZİD, İZOFLURAN, İZOMETEPTEN, İZONİYAZİD, İZOPROTERENOL, İSOSORBİD, İZOSORBİD DİNİTRAT, İZOSORBİD MONONİTRAT, İZOTRETİNOİN, İZOKSUPRİN, İSRADİPİN, İTRAKONAZOL, İVABRADİN, İVAKAFTOR, İVERMEKTİN, İXABEPİLON, KANAMİSİN, KAOLİN / PEKTİN.

Prof. Dr. Bülent Haydardedeoğlu**Baby Factory Tüp Bebek,****Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği**

KALSİFEDİOL, KALSİTRİOL, KALSİTONİN-SALMON, KALSİYUM KARBONAT, KAFUR (KAMFOR), KANAGLİFLOZİN, KANAKİNİUMAB, KANDESARTAN SİLEKSETİL, KANGRELOR, KAPESİTABİN, KAPREOMİSİN, KAPTOPRİL, KARBAKOL OFTALMİK, KARBAMAZEPİN.

Prof. Dr. İnan İlker Arıkan**Beykent Üniversitesi Tıp Fakültesi****Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**

DARUNAVİR, DASATİNİB, DAUNORUBİSİN, DESİTABİN, DEFERASİROKS, DEFERİPRON, DEFEROKSAMİN, DEHİDROEPIANDROSTERON, DELAVİRDİN, DEMEKLOSİKLİN, DENİLEUKİN DİFTİTOKS, DENOSUMAB, DEOKSİKOLİK ASİT, DESFLURAN, DESİPRAMİN, DESİRUDİN, DESLANOZİT, DESLORATADİN, DESVENLAFAKSİN, DESVENLAFAKSİN, OFTALMİK DEKSAMETAZON, OFTALMİK DEKSAMETAZON SÜSPANSİYONU, DEKSBROMFENİRAMİN.

Dr. Oğuzhan İnceli**Ebistan Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve****Doğum Kliniği**

PROBENESİD, PROKAINAMİD, PROKARBAZİN, PROKLORPERAZİN, PROGUANİL, PROMETAZİN, PROPAFENON, PROPANTELİN, PROPARAKAİN OFTALMİK, PROPOFOL, PROPANOLOL, PROPİLTİOURASİL, PROTAMİN, PROTRİPTİLİN, PSÖDOEFEDRİN, KABAK ÇEKİRDEĞİ, PİRANTEL PAMOAT, PİRAZİNAMİD, PİPERONİL BUTOKSİTLİ PYRETRİN, PİRİDOSTİGMIN, PİRİDOKSİN.

Dr. Atlaz İsmaylova**İstinye Üniversitesi, MedicalPark Hastanesi****Gaziosmanpaşa/İstanbul**

KLOFARABİN, KLOFAZİMİN, KLOMİFEN, KLOMİPRAMİN, KLONİDİN, KLOPİDOGREL, KLORAZEPAT, KLOTRİMAZOL, KLOZAPİN, KOKAİN.

Uzm. Dr. Göksun İpek**Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**

OMALİZUMAB, OMEGA-3 YAĞ ASİDİ TAKVİYELERİ, OMEPRAZOL, ONDANSETRON, OPIUM, OPRELVEKİN, ORAL KONTRASEPTİFLER, ORİTAVANSİN, ORLİSTAT, ORPHENADRİN, OSELTAMİVİR, OKSASİLİN, OKSALİPLATİN, OKSAPROZİN, OKSAZEPAM, OKSKARBAZEPİN, OKSİKONAZOL, OKSİBUTİNİN, OKSİKODON.

Dr. Gizem Işık**Gazi Üniversitesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**

ALKAFTADİN OFTALMİK), ALDESLÖKİN, ALEFASEPT, ALENDRONAT, ALFENTANİL, ALGLUKOZİDAZ ALFA,, ALİROKUMAB, ALİSKİREN, ALLOPURİNO, ALMOTRİPTAN, ALOGLİPTİN.

Dr. Mustafa Onur Kamani**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**

İNFLİKSİMAB, İNGENOL MEBUTAT, İNSULİN, İNSULİN ASPART, İNSULİN DEGLUDEC, İNSULİN DETEMİR, İNSULİN GLARJİN, İNSULİN GLULİZİN, İNSULİN LİSPRO, INTERFERON-ALFA, INTERFERON-BETA, INTERFERON GAMMA-1B, İYOSETAMİK ASİT, İYODİNE GLİSEROL, İYODİN, İYODİPAMİD, İYODOKİNOL, İYODOKSAMAT, İYOFLUPAN İYODİN, İYOHEKSOL, İYOPAMİDOL, İYOPANOİK ASİT, İYOTALAMAT, İPİLİMUMAB, İPRATROPİUM, İRBESARTAN.

Uzm. Dr. Gökhan Karakoç**İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk EAH Perinatoloji Bölümü**

ZENCEFİL, GİNGKO BİLOBA, GINSENG, GLATİRAMER, GLİMEPİRİD, GLİPİZİD, GLUKAGON, GLUKARPIDAZ, GLUKOZAMİN, GLİBURİD, GLİSERİN, GLİKOPİROLAT, ALTIN MÜHÜR, ALTIN SODİUM TİYOMALAT, GOLİMUMAB, GRANİSETRON, GRİSEOFULVİN, GUAİFENESİN, GUANETHİDİNE, GUANFASİN.

Araş. Gör. Esra Karataş**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi****Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**

B 12 Vitamini, C vitamini, D vitamini, E VİTAMİNİ, MULTİPLE VİTAMİNLER, VORAPAXAR, VORİKONAZOL, VORİNOSTAT, WARFARİN, YOHİMBİN, ZAFİRLUKAST, ZALEPLON, ZANAMİVİR, ZİKONOTİD.

Araş. Görevlisi Esra Kaya**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı**

ENFLURAN, ENFUVİRTİD, ENOKSAPARİN, ENTAKAPON, ENTEKAVİR, ENZALUTAMİD, EFEDRİN, EPINASTİN OFTALMİK, EPİNEFRİN, EPİRUBİSİN.

Dr. Öğr. Üyesi Derya Kılıç**Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği**

SINAKALSET, SİPROFLOKSASİN, OFTALMİK SİPROFLOKSASİN, SİSLATİN, SİTALOPRAM, KLADRİBİN,

KLARİTROMİSİN, POTASYUM KLAVULANAT, KLEMASTİN, KLEVİDİPİN, KLİDİNYUM, KLİNDAMİSİN KLOBAZAM, KLOBETAZOL

Doç. Dr. Oğuzhan Kuru

İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekolojik Onkoloji Kliniği

DOPAMİN, DORİPENEM, DORNAZ ALFA, DORZOLAMİD, DOKSAPRAM, DOKSAZOSİN, DOKSEPİN, DOKSEPİN, DOKSİSİKLİN, DOKSİLAMİN, DRONABİNOL, DRONEDARON, DROPERİDOL, DROTREKOGİN ALFA, DROKSİDOPA, DULAGLUTİD, DULOKSETİN, DİFİLLİN, EKALLANTİD, EKİNACEA, EKOTİOFAT İODİD OFTALMİK, EKONAZOL.

Op. Dr. Aysel Nalçakan

Erzurum Nene Hatun Kadın Doğum Hastanesi

NİZADİTİNE, NONOKSİNOL-9/OKTOKSİNOL-9, NOREPİNEFRİN, NORETİNDRON, NORFLOKSASİN, NORGESTREL, NORTRİPTİLİN, HİNT CEVİZİ, NİSTATİN, OBİNUTUZUMAB, OKRİPLAZMİN OFTALMİK, OKTREETİD, OFATUMUMAB, OFLOXACİN, OFLOKSASİN OFTALMİK, OLANZAPİN, OLAPARİB, OLMESARTAN, OLODATEROL, OLOPATADİN OFTALMİK, OLSALAZİN, OMASETAKSİN.

Dr. Kemal Sarsmaz

T.C. Sağlık Bakanlığı Etlik Zübeyde Hanım

Kadın Hastalıkları EAH

HİDROKSİKLOROKİN, HİDROKSİPROGESTERON, HİDROKSİÜRE, HİDROKSİZİN, L-HİYOSİYAMİN, HİPERALİMENTASYON, PARENTERAL, İBANDRONAT, İBRİTUMOMAB TIUKSETAN, İBRUTİNİB, İBUPROFEN, İBUTİLİD, İKATİBANT, İDARUBİSİN, İDELALİSİB, İDOKSURİDİN OFTALMİK, İDÜRSÜLFAZ, İFOSFAMİD,

Doç. Dr. Mustafa Öztürk

Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

SİLİKON MEME İMPLANTLARI, SİLTUXİMAB, SİMEPREVİR, SİMETİKON, SİMVASTATİN, SİROLİMUS, SİTAGLİPTİN, SODYUM BİKARBONAT, SODYUM İYODÜR, SODYUM İYODÜR 125İ, SODYUM İYODÜR 131İ, SODYUM OKSİBAT, SOFOSBUVİR, SOLİFENASİN, SOMOTOSTATİN, SORAFENİB, SOTALOL, SPINOSAD, SPİRİONOLAKTON, STAVUDİNE, STEVİA, ST. JOHN WORT. TENİPOSİD, TENOFOVİR, TERAZOSİN, TERBİNAFİN, TERBUTALİN, TERKONAZOL, TERİFLUNOMİD, TERPİN HİDRAT, TESAMORELİN, TESTOSTERON, TETANOZ/DİFERİ TOKSOİD (YETİŞKİN), TETANOZ TOKSOİD/AZALTIMIŞ DİFERİ TOKSOİD/ASELÜLER BOĞMACA AŞISI, TETRABENAZİN, TETRAKALİN, TETRAKALİN OFTALMİK, TETRASİKLİN, TETRAHİDROZOLİN OFTALMİK, TALİDOMİD.

Dr. Lale Özcan

Kadın Hastalıkları ve Doğum Asistanı

SİLİKON MEME İMPLANTLARI, SİLTUXİMAB, SİMEPREVİR, SİMETİKON, SİMVASTATİN, SİROLİMUS, SİTAGLİPTİN, SODYUM BİKARBONAT, SODYUM İYODÜR, SODYUM İYODÜR 125İ, SODYUM İYODÜR 131İ, SODYUM OKSİBAT, SOFOSBUVİR, SOLİFENASİN, SOMOTOSTATİN, SORAFENİB, SOTALOL, SPINOSAD, SPİRİONOLAKTON, STAVUDİNE, STEVİA, ST. JOHN WORT. TENİPOSİD, TENOFOVİR,

TERAZOSİN, TERBİNAFİN, TERBUTALİN, TERKONAZOL, TERİFLUNOMİD, TERPİN HİDRAT, TESAMORELİN, TESTOSTERON, TETANOZ/DİFERİ TOKSOİD (YETİŞKİN), TETANOZ TOKSOİD/AZALTIMIŞ DİFERİ TOKSOİD/ASELÜLER BOĞMACA AŞISI, TETRABENAZİN, TETRAKALİN, TETRAKALİN OFTALMİK, TETRASİKLİN, TETRAHİDROZOLİN OFTALMİK, TALİDOMİD.

Dr. Sanem Özcan

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

STREPTOMİSİN, STREPTOZOSİN, SÜKSİMER, SÜKSİNİLKOLİN, SÜKRALFAT, SÜFENTANİL, SÜLBAKTAM, SÜLKONAZOL, SÜLFASETAMİD Oftalmik, SÜLFASALAZİN, SÜLFONAMİDLER, SÜLFÜR HEKSAFLORİD, SÜLİNDAK, SUMATRİPTAN, SUNİTİNİB, SUVOREKSANT.

Araş. Gör. Esra Uyanık Özkan

Hacettepe Üniversitesi Hastanesi,

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TEOFİLİN, TİAMİN, TİYOGUANİN, TİYORİDAZİN, TİYOTEPİ, TİYOTİKSEN, TİROGLOBULİN, TİROİD, TİROTROPİN, TİKAGRELOR, TİKARSİLİN, TİKLOPİDİN, TİGECYCLINE, TİLUDRONAT, TİMOLOL OFTALMİK, TİNİDAZOLE, TİYOKONAZOL, TİYOTROPİYUM, TİPRANAVİR, TİROFİBAN, TİZANİDİN, TOBRAMİSİN, TOBRAMİSİN OFTALMİK.

Dr. Halis ÖZDEMİR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı

FENTOLAMİN, FENİLEFRİN, FENİLEFRİN OFTALMİK, FENİLOLOKSAMİNE, FENİTOİN, FİZOSTİGMIN, FİTONADİYON, PİLOKARPİN, PİLOKARPİN OFTALMİK, PİMEKROLİMUS, PİMOZİD, PİNDOLOL, PİOGLİTAZON, PİPERAZİN, PİRBUTEROL, PİRFENİDON, PİROKSİKAM, PİTAVASTATİNİN, PLERIKSAFOR, PODOFILOX, PODOFİLLUM.

Dr. Gökçen Örgül

T.C. Sağlık Bakanlığı Etlik Zübeyde Hanım

Kadın Hastalıkları EAH, Perinatoloji Yandal Uzmanı

METHOXSALEN, METHSCOPOLAMINE, METHSUXİMİDE, METHYLDOPA, METİLEN MAVİSİ, METHYLERGONOVINE MALEATE, METHYLNALTREXONE, METHYLPHENIDATE, METHYLTESTOSTERONE, METİPRANOLOL OFTALMİK, METOCLOPRAMİDE, METOLAZONE, METOPROLOL, METRELEPTİN, METRONİDAZOL.

Prof. Dr. Mesut Öktem

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ANAGRELİD,, ANAKİNRA,, ANİDULAFUNGİN, ANTHRALİN,, ANTİHEMOFİLİK FAKTÖR(İNSAN), ANTİPİRİN, ANTİTROMBİN III (İNSAN), APİKSABAN, APOMORFİN, APRAKLONİDİN OFTALMİK, APREMİLAST, APREPİTANT, APROTİNİN, ARFORMOTEROL, ARGATROBAN), ARIPIPRAZOL, ARMODAFİNİL, ARNİKA, ASENAPİN, ASPARAGİNAZ, ASPARTAM, ASPIRİN, ATAZANAVİR, ATENOLOL, ATOMOKSETİN, ATORVASTATİN, ATOVAQUONE, ATRAKURİUM, ATROPİN, ATROPİN OFTALMİK, AURANOFİN,

AVANAFİL, AKSİTİNİB, AZASİTİDİN, AZATİOPRİN, AZELASTİN, AZELASTİN OFTALMİK.

Uzm. Dr. Emel Özalp Öktem
Öktem Klinik

ANAGRELİD, ANAKİNRA, ANİDULAFUNGİN, ANTHRALİN,, ANTİHEMOFİLİK FAKTÖR(İNSAN), ANTİPİRİN, ANTİTROMBİN III (İNSAN), APİKSABAN, APOMORFİN, APRAKLONİDİN OFTALMİK, APREMİLAST, APREPİTANT, APROTİNİN, ARFORMOTEROL, ARGATROBAN), ARIPIPAZOL, ARMODAFİNİL, ARNİKA, ASENAPİN, ASPARAGİNAZ, ASPARTAM, ASPIRİN, ATAZANAVİR, ATENOLOL, ATOMOKSETİN, ATORVASTATİN, ATOVAQUONE, ATRAKURİUM, ATROPİN, ATROPİN OFTALMİK, AURANOFİN, AVANAFİL, AKSİTİNİB, AZASİTİDİN, AZATİOPRİN, AZELASTİN, AZELASTİN OFTALMİK.

Dr. Aykut Özek
Gaziantep, Cengiz Gökçek Kadın Hastalıkları
Doğum ve Çocuk Hastanesi

İLOPERİDON, İLOPROST, İMATİNİB, İMİGLUSERAZ, İMİPENEM-SİLASTATİN SODYUM, İMİPRAMİN, İMİKİMOD, İMMÜNGLOBULİN, HEPATİT B, İNTRAMUSKÜLER İMMÜNGLOBULİN, İNTRAVENÖZ İMMÜNGLOBULİN, İMMÜNGLOBULİN, KUDUZ, İMMÜNGLOBULİN, VARİSELLA ZOSTER (İNSAN), İNDAKATEROL, İNDAPAMİD, İNDİGO KARMİN, İNDİNAVİR, İNDOMETAZİN,

Araş. Gör. Nazlı Orhan
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

TRAZADON, TREPTOSTİNİL, TRETİONİN, TRETİONİN (TOPIKAL), TRIAMİSİNOLON, TRIAMİSİNOLON OFTALMİK, TRIAZOLAM, TRIKLORMETIAZİT, TRIENTİN, TRIFLUPERAZİN, TRIFLURİDİN OFTALMİK, TRIHEKSİFENİDİL, TRİMETOENZAMİD, TRİMETOPRİM, TRİMİPRAMİN, TRİPROLİDİN, TROPİCAMİD OFTALMİK, TROSPİUM, ULİRİPİSTAL, UNDESİLENİK ASİT, UNOPROSTON OFTALMİK.

Uzm. Dr. Berkan Sayal
SBÜ Bursa Antalya EAH Perinatoloji Bilim Dalı
LOSARTAN, LOTEPRİDİN OFTALMİK, LOVASTATİN, LOKSAPİN, LUBİPROSTON, LULİKONAZOL, LURASİDON, LİSERJİK ASİT DİETİLAMİD, L-LİZİN, MASİTENTAN, MAFENİD, MAGNEZYUM SÜLFAT, MANNİTOL, MAPROTİLİN, MARAVİROK, MARİHUANA,

Prof. Dr. Coşkun Salman
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
ADALİMUMAB, ADAPALEN, ADEFOVİR, ADENOZİN.

Dr. Öğr. Üyesi Görker Sel
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
SİKLOSERİN, SİKLOSPORİN, SİKLOSPORİN OFTALMİK, SİPROHEPTADİN, SİSTEAMİN OFTALMİK, SİTARABİN, DABİGATRAN ETEKSİLAT, DABRAFENİB, DAKARBAZİN, DAKLATASVİR, DAKLİZOMAB, DAKTİNOMİSİN, DALBAVANSİN, DALFAMPRİDİN DALTEPARİN, DANAZOL,

DANTROLİN, DAPAGLİFLOZİN, DAPSON, DAPTOMİSİN, DARBEPOETİN ALFA, DARİFENASİN. DARUNAVİR, DASATİNİB, DAUNORUBİSİN, DESİTABİN, DEFERASİROKS, DEFERİPRON, DEFEROKSAMİN, DEHİDROEPIANDROSTERON, DELAVİRDİN, DEMEKLOSİKLİN, DENİLEUKİN DİFTİTOKS, DENOSUMAB, DEOKSİKOLİK ASİT, DESFLURAN, DESİPRAMİN, DESİRUDİN, DESLANOZİT, DESLORATADİN, DESVENLAFAKSİN, DESVENLAFAKSİN, OFTALMİK DEKSAMETAZON, OFTALMİK DEKSAMETAZON SÜSPANSİYONU, DEKSBROMFENİRAMİN.

Dr. İlker Selçuk
Ankara Şehir Hastanesi Kadın Doğum Hastanesi,
Jinekolojik Onkoloji Kliniği

PROBENESİD, PROKAINAMİD, PROKARBAZİN, PROKLORPERAZİN, PROGUANİL, PROMETAZİN, PROPAFENON, PROPANTELİN, PROPARAKAİN OFTALMİK, PROPOFOL, PROPANOLOL, PROPİLTİOURASİL, PROTAMİN, PROTRİPTİLİN, PSÖDOEFEDRİN, KABAK ÇEKİRDEĞİ, PİRANTEL PAMOAT, PİRAZİNAMİD, PİPERONİL BUTOKSİTİL PYRETRİN, PİRİDOSTİGMİN, PİRİDOKSİN.

Dr. Burcu Soyak
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
PRİLAMİN, PRİMETAMİN, QUAZEPAM, KETİAPİN, KİNAPRİL, KİNİDİN, KİNİN, KİNUPRİSTİN/DALFOPRİSTİN, RABEPRAZOL, RALOKSİFEN, RALTEGRAVİR, RAMELTON, RAMİPRİL, RAMİKURİMAB.

Dr. Hakkı Şerbetçi
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
KETOKONAZOL, KETOPROFEN, KETOROLAK, Ketorolak Ofthalmik, KETOTİFEN OFTALMİK, KUDZU, KUNEKATEKİNLER, LABETALOL, LAKOSAMİD, LAKTULOZ, LAMİVUDİN, LAMOTRİJİN, LANATOSİT C, LANREOTİL.

Doç. Dr. Erhan Şimşek
Başkent Üniversitesi Adana
Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi
SEFOKSİTİN, SEFPODOKSİM, SEFPROZİL, SEFTAROLİN FOSAMİL, SEFTAZİDİM, SEFTİBUTEN, SEFTİAKSON, SEFUROKSİM, SELEKOKSİB, CENTRUROİDES (Akrep) İMMÜN, SEFALEKSİN, SERİTİNİB, SERTOLİZUMAB PEGOL, SETİRİZİN, SETUKSİMAB, SEVİMELİN, KAMOMİL, KENODİOL, KLORAL HİDRAT, KLORAMBUSİL, KLORAMFENİKOL, KLORSİKLİZİN, KLORDİAZEPOKSİT, KLORHEKSİDİN, KLOROKİN.

Dr . Öğr. Üyesi Yavuz Tokgöz
Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın
Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
LANTHANUM KARBONAT, LAPATİNİB, LARONİDAZ, LATANOPROST Ofthalmik, LEFLUNOMİD, LENALİDOMİD, LENVATİNİB, LEPİRUDİN, LETROZOL, LÖKOVORİN, LÖPROLİD, LEVALBUTEROL, LEVETİRASETAM, LEVOBUNOLOL OFTALMİK, LEVOSETİRİZİN, LEVODOPA, LEVOFLOKSASİN, LEVOFLOKSASİN OFTALMİK, LEVOLÖKOVORİN, LEVORFANOL, LEVOTİROKSİN, LİDOKAİN.

Dr. Tuğçe Tunç

SBÜ Ankara Dr Sami Ulus Kadın Doğum

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları EAH

FENTOBARBİTAL, FENTOSAN, PENTOKSİFİLİN, NANE ŞEKERİ, PERAMİVİR, PERAMPANEL, PERİNDOPRİL, PERMETRİN, PERFANAZİN, PERTUZUMAB, PEYOTE, FENAZOPİRİDİN, FENSİKLİDİN, FENDİMETRAZİN, FENELZİN, FENİNDİON, FENOKSİBENZAMİN, FENPROKUMON, FENTERMİN.

Araş. Gör. Ayşe Sena Turanoğuz

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ASETAZOLAMİD, ASETAZOLAMİD OFTALMİK, ASETİLKOLİN OFTALMİK, ASETİLSİSTEİN, ASETİLDİGOKSİN, ASİTRETİN, AKLİDİNYUM BROMİD, ASİKLOVİR, ADO-TRASTUZUMAB AFATİNİB, AFLİBERSEPT OFTALMİK, AGALSİDAZ ALFA, AGALSİDAZ BETA, ALBENDAZOL, ALBIGLUTİD, ALBUTEROL.

Doç. Dr. Mert Turgal

Perinatoloji Yandal Uzmanı Koç Üniversitesi

Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve

Doğum Anabilim Dalı

ALOSETRON, ALFA-GALAKTOZİDAZ A, ALPRAZOLAM, ALTEPLAZ, ALVİMOPAN, AMANTADİN, AMBRİSENTAN, AMİFOSTİN, AMİKASİN, AMİLORİD, AMİNOKAPROİK ASİ, AMİNOFİLİN.

Dr. Ezgi Turgut

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve

Doğum Perinatoloji Bölümü

PODOFİLİN, POLİDOKANOL, POLİETİLEN GLİKOL (3350 & 4000), POLİMİKSİN B, PONATİNİB, PORFİMER, POSAKONAZOL, POTASYUM KLOÜR, POTASYUM SİTRAT, POTASYUM GLUKONAT, POTASYUM İYODİD, POVIDON-İYODİN, POVIDON-İYODİN OFTALMİK, PRALATREKSAT, PRALİDOKSİM, PRAMİPEKSOL, PRAMLİNTİD, PRAMOKSİN, PRASUGREL, PRAVASTATİN, PRAZİKUANTEL, PRAZOSİN, PREDNİSOLON, PREDNİSOLON OFTALMİK, PREDNİZON, PREGABALİN, PRİMAKİN, PRİMİDON..

Araş. Gör. Dr. Rüya Tez

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ZOLPIDEM, ZONİSAMİD, ZOPİKLON, EKLER

Uzm. Dr. Hasan Hüseyin Uçkan

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

OKSİMETAZOLİN, OKSİMETAZOLİN OFTALMİK, OKSİMORFON, OXYPHENBUTAZONE, OKSİTETRAŞİKLİN, PALBOCİCLİB, PALİFERMİN, PALİPERİDON, PALİVİZUMAB, PALONOSETRON, PAMİDRONAT, PANKRONİYUM, PANİTUMUMAB, PANOBİ-NOSTAT, PANTOPRAZOLE, PANTOTENİK ASİT, PAREGORİK, PARİCALCİTOL, PAROMOMİSİN, PAROKSETİN.

Doç. Dr. Işın Üreyen

SBÜ Antalya EAH Jinekolojik Onkoloji bölümü

PAZOPANİB, PEGAPTANİB OFTALMİK, PEGFİLGRASTİM, PEGİNESATİD, PEGLOTİCASE, PEGVİSOMANT, PEMBROLİZUMAB, PEMETREKSED, PENBUTOLOL, PENSİKLOVİR, PENİSİLAMİN, PENİSİLİN G, PENİSİLİN G,

BENZATİN, PENİSİLİN G, PROKAIN, PENİSİLİN V, PENTAMİDİN, PENTAZOSİN, PENTOBARBİTAL.

Doç. Dr. Melih Velipaşaoğlu

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

KETOKONAZOL, KETOPROFEN, KETOROLAK, KETOROLAK OFTALMİK, KETOTİFEN OFTALMİK, KUDZU, KUNEKATEKİNLER, LABETALOL, LAKOSAMİD, LAKTULOZ, LAMİVUDİN, LAMOTRİJİN, LANATOSİT C, LANREOTİT.

Uzm. Dr. Selçuk Yetkinel

Başkent Üniversitesi Adana

Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi

KARBENİSİLİN, KARBİDOPA, KARBİMAZOL, KARBİNOKSAMİN, KARBOPLATİN, KARBOPROST, KARFİLZOMİB, KARGLUMİK ASİT, KARİPRAZİN, KARİZOPRODOL, KARMUSTİN, KARTEOLOL, KARTEOLOL OFTALMİK, KARVEDİLOL, KASANTRANOL, KASKARA SAGRADA, KASPOFUNGİN, KASTOR YAĞI, SEFAKLOR, SEFADROKSİL, SEFAZOLİN, SEFDİNİR, SEFDİTOREN, SEFEPİM, SEFİKSİM, SEFOTAKSİM, SEFOTETAN, EFOKSİTİN, SEFPODOKSİM, SEFPROZİL, SEFTAROLİN FOSAMİL, SEFTAZİDİM, SEFTİBUTEN, SEFTİRİAKSON, SEFUROKSİM, SELEKOKSİB, CENTRUROİDES (Akrep) İMMÜN, SEFALEKSİN, SERİTİNİB, SERTOLİZUMAB PEGOL, SETİRİZİN, SETUKSİMAB, SEVİMELİN, KAMOMİL, KENODİOL, KLORAL HİDRAT, KLORAMBUSİL, KLORAMFENİKOL, KLORSİKLİZİN, KLORDİYAZEPOKSİT, KLORHEKSİDİN, KLOROKİN.

Dr. Öğr. Üyesi Neslihan Yerebasmaz

Yüksek İhtisas Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve

Doğum Anabilim Dalı, Medical Park Batıkent Hastanesi

LİDOKAİN OFTALMİK, LİNAKLOTİD, LİNAGLİPTİN, LİNKOMİSİN, LİNDAN, LİNEZOLİD, LİOTİRONİN, LİOTRİKS, LİRAGLUTİD, LİSDEKSAMFETAMİN, LİSİNOPRİL, LİTYUM, LODOKSAMİD OFTALMİK, LOMEFLOKSASİN, LOMİTAPİD, LOPERAMİDE, LOPİNAVİR.

Uzm. Dr. Seda Yüksel

Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan

Uygulama ve Araştırma Merkezi

KARBENİSİLİN, KARBİDOPA, KARBİMAZOL, KARBİNOKSAMİN, KARBOPLATİN, KARBOPROST, KARFİLZOMİB, KARGLUMİK ASİT, KARİPRAZİN, KARİZOPRODOL, KARMUSTİN, KARTEOLOL, KARTEOLOL OFTALMİK, KARVEDİLOL, KASANTRANOL, KASKARA SAGRADA, KASPOFUNGİN, KASTOR YAĞI, SEFAKLOR, SEFADROKSİL, SEFAZOLİN, SEFDİNİR, SEFDİTOREN, SEFEPİM, SEFİKSİM, SEFOTAKSİM, SEFOTETAN.

Araş. Gör. Onur Can Zaim

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

AMİNOKAPROİK ASİT AMİNOFİLİN, PARA – AMİNOSALİSİLİK ASİT, AMİODARON, AMİTRİPTİLİN, AMLODİPİN (AMLODİPINE), AMONYUM KLOÜR, AMOBARBİTA, AMOKSAPİN, AMOKSİSİLİN, AMFETAMİN, AMFOTERİSİN B, AMPİSİLİN, AMPRENAVİR, AMRİNON, AMİL NİTRİT, ANAGRELİD, ANAKİNRA.

Giriş

Bu kitap şimdi 11. baskısında ve hamile ve emziren hastaların bakımıyla ilgilenen hekimler ve diğer profesyonellerle büyük başarı elde etmeye devam ediyor. İncelemelerin(eleştirilerin) çoğu kapsamlıdır ancak uygun danışmanlık için maliyet-fayda analizinin gerekli olabileceği ilaç tedavisine ihtiyaç duyan veya zaten bir ilacı almış olan hamile ve emziren hastaların tedavisine uygundur. Hamile veya emziren bir kadının bir ilacı aldığı anda sahip olabileceği sorulara nadiren mutlak cevaplar vardır çünkü genellikle insan deneyimi, ister istemez, birazcık anekdottur. Bu yayındaki tüm bilgilerle bile, çok az sayıda insana uygulanabilecek henüz bilinmeyen riskler vardır ve bu da geçerli sebep olmadan hamilelikte ilaç kullanmama hükmünü hala önemli kılar. İlaçların hayvanlardaki etkisi, zamanlama ve dozun önemi ve çevresel faktörlerin etkisinin tümü hamile, emziren kadınlarda ve fetüslerinde/yenidoğanlarında ilaçların

risk ve yararlarına dahil olmuştur. Veriler geçerli olduğunda bu faktörler göz önünde bulundurulur ancak hiçbir durumda risk ve faydaların mutlak olmadığını kabul etmeliyiz. Birçok hamile ve emziren kadın, doktor bilgisi olmadan, hem yasal hem de yasadışı, madde aldığı için, herhangi bir ilacın risklerini / faydalarını anlamak ve bu maddelerle olan etkileşimlerini anlamak zorludur. Bugün, bir bireydeki ilaçların eylem, zehirlilik ve teratojenite üzerindeki spesifik genetik etkilerini anlamaya başlıyoruz. Gelecekte, tıropatik kararları etkileyecek çok sayıda tanımlanmış genetik faktörün olacağını umuyorum. Dr. Sumner Yaffe'nin büyük katkılarını özleyeceğiz, ancak Dr. Craig Towers ve Dr. Alicia Forinash'ın da eklenmesi ilerisi için çok önemli olacak. 11. baskının, hekimlere hamilelik ve emzirme dönemindeki ilaçlarla ilgili sorular hakkında uygun destek sağlamaya devam edeceğini umuyoruz.

Roger K. Freeman, MD
University of California, Irvine

1983'teki 1. baskısından beri bu kitabı kullanıyorum. Yeni bir ortak yazar olarak, şimdilerde üretimine de katılma fırsatına sahibim. Bu referans kitabı, emzirme sırasında olduğu kadar hamilelik sırasında da kullanılan veya kullanılabilen belirli bir ilacın risklerini belirleyen temel kaynaklardan biri olmaya devam etmektedir. 11. baskı, şu anda mevcut olan büyük hacme 142 yeni ilaç ekliyor ve bu baskıdaki ilaçların çoğu yeni bilgilerle güncellenmiştir. İlaç kullanırken hamile kalan ve/veya

hamilelik sırasında ilaç tedavisi gerektiren bir kadının yönetimi ve bakımında, bu metinde sağlanan bilgiler, klinisyenlere hastalarına danışmanlık yapmak için hayati veriler sağlamaktadır. Ancak, çoğu ilaç için insan gebelik verilerinin çok sınırlı olması veya yokluğu devam eden bir endişedir. Yine de, bu baskının dünya çapında hekimlere yardımcı olmaya devam edeceğinden şüphem yok.

Craig V. Towers, MD, FACOG
University of Tennessee Medical Center, Knoxville

Doğum klinik eczacı uzmanı olduğum yıllarda, bu kitap her zaman benim referansım olmuştur. Özet ve derinlemesine incelemeler, hamilelik ve emzirme döneminde ilaç güvenliği ile ilgili kararlara yardımcı olacak değerli bilgiler sağlar. Hamilelik sırasında ilaç kullanımını değerlendirirken, dikkate alınması gereken bazı kritik şeyler vardır. İki tanesi şunlardır. Hem gebelik yaşını hem de çeşitli dokuların oluştuğu zamanı değerlendirmek önemlidir. Örneğin, oral yarık oluşma riskini arttı-

ran bir ilaç, birinci 3 aylık devreden sonra kullanılabilir, çünkü oral doku zaten oluşacaktır. İlaçların risklerini dikkate almak ve bunları tedavi edilmemiş maternal hastalığın embriyo-fetüs riskleriyle karşılaştırmak da önemlidir. Anne için birçok maternal hastalık, hastalığı tedavi etmek için kullanılan ilaçların embriyo-fetüs riskinden daha yüksek risk oluşturur. Bu baskıda çalışırken verdikleri tüm destekler için eşim Brian'a ve çocuklarım Riley ve Cole'a da ayrıca teşekkür etmek istiyorum.

Alicia B. Forinash, PharmD, FCCP, BCPS, BCACP
Saint Louis, Missouri

11. sayımızın hazırlanmasında iki saygın klinisyenin ortak yazarlar olarak bize katılmalarından dolayı çok şanslıyız. Dr. Towers, Tennessee’de bir maternal fetal tıp uzmanıdır ve Dr. Alicia Forinash, St. Louis’de doğum uzmanı olan bir klinik eczacıdır. Her ikisi de yaygın olarak yayınlanmıştır ve ilaçların embriyo-fetüs ve bebek emzirme üzerindeki etkileri konusunda bilgi sahibidir.

Önceki baskısında olduğu gibi, bu baskı basılı ve çevrimiçi olarak mevcuttur. Artık pazarlanmayan ilaçların 33 yorumunu kaldırarak kitabın boyutunu azaltmaya çalıştık. Bu maddeler için bilgi gerekirse, 10. baskıya başvurarak elde edilebilir. Bu basımda sadece ikisi insan gebelik verilerine sahip 142 yeni ilaç yorumu bulunmaktadır. Emzirme sırasında hiçbir kullanım bildirilmemiştir. Ayrıca çok sayıda yorumu da gözden geçirdik. Bununla birlikte, yayınlanan insan verileri bu kitaptaki ilaçların çoğu için sınırlı kalmaya devam ediyor. Bu, klinisyeni zor bir duruma sokuyor. Klinisyenler hamile olan veya tedavi sırasında gebe kalabilecek olan hastalara, kısıtlı insan verisi olan veya verisi hiç olmayan bir ilacı reçete ettiklerinde ve insan gebelik verileri olan aynı etki mekanizmasına sahip başka ilaçlar bulunmadığında, nasıl danışmanlık yaparlar? Bu durumda, klinisyen, hastanın durumunun tedavisinin kendisine, embriyonun veya fetüsün potansiyel riskini aşan bir yarar sağlayıp sağlamadığına karar vermelidir. Bu riski tahmin ederken kendimize sorduğumuz dört soru aşağıda açıklanmıştır.

İlk olarak, ilacın insan gebelik deneyimi var mı? Çoğu durumda, bu sorunun cevabı hayırdır. İkincisi, aynı farmakolojik sınıftaki diğer ilaçlarla insanlarda gelişimsel toksisite var mıdır? Birkaç istisna dışında (örn., ACE inhibitörleri ARII-blokörleri, β -blokerler, nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar), cevap bilinmemektedir, çünkü birçok yeni ilaç, oldukça spesifik mekanizmalara sahiptir ve kendi başına bir sınıftadır. Üçüncü olarak, ilaç plasentayı geçiyor mu? 600’den daha az moleküler

ağırlığa sahip ilaçlar genellikle kolayca geçerler, ancak eliminasyon yarı ömrü, lipit çözünürlük ve plazma protein bağlanması gibi faktörler, geçen miktarı önemli ölçüde değiştirebilir. Bununla birlikte, hamileliğin ikinci yarısında, çoğu ilaç, hatta yüksek moleküler ağırlığa sahip olanlar bile, bu değiştirici faktörlerden etkilenmeden geçecektir. Dördüncü olarak, ilaç hayvanlarda gelişimsel toksisiteye neden olur mu ve bu veriler insan riskini tahmin etmek için kullanılabilir mi? Bu soruyu yakın tarihli bir makalede yanıtlamaya çalıştık (Briggs GG ve arkadaşları, Gebe kadınlarda IV. evre klinik ilaç çalışmalarına dahil edilmeli midir? *Am J Obstet Gynecol* 2015; 810–5). 10. baskıda 311 ilaç için hayvan verileri, 75 ilaçta doğrulanmış olan insan zararı olasılığını artırdı (% 24). Böylelikle hayvan verileri ile yeterli bir değerlendirme sağlamamaktadır, ancak hastaya danışmanlık yaparken anne için hastalık riskinin değerlendirilmesi ile birlikte ve diğer soruların cevaplarıyla birlikte kullanılabilir. Bu, bir hasta, bu ilacın gelişmekte olan bebeğine zarar verip vermeyeceğini sorduğunda, “Bilmiyoruz” demekten daha iyi görünüyor.

Önceki yayınlarda olduğu gibi, bazı ilaç incelemeleri sağlık çalışanlarının veya hastaların gözlemsel çalışmalara kaydolmaları adına kullanmaları için ücretsiz telefon numaralarına sahiptir. Bu çalışmalar, yüksek riskli ilaçlar için hamilelik riskleri üzerine muhtemel verilerin toplanması için önemli bir yöntemdir. Aslında, bu tür çalışmalar genellikle yeni ilaçlar ve farmakolojik ilaç sınıfları için mevcut olan tek insan gebelik deneyimidir. Bu çalışmalar ve kayıtlar tarafından üretilen veriler, majör (ana-temel) teratojenite hipotezinin yükseltilmesi veya maddenin önemli bir teratojen olmadığı konusunda güvence sağlamak için değerli olabilir. Onların önemi çok yüksek olduğu için, sağlık meslek mensupları ve hastalar hasta kaydı hakkında bilgi almaya teşvik edilir.

Gerald G. Briggs, BPharm, FCCP

Pharmacist Clinical Specialist (Obstetrics) (Retired)
MemorialCare Center for Women
Miller Children’s Hospital
Long Beach Memorial Medical Center
Long Beach, California
Clinical Professor of Pharmacy
University of California, San Francisco
Adjunct Professor of Pharmacy Practice
University of Southern California, Los Angeles
Adjunct Professor, Department of Pharmacotherapy
Washington State University, Spokane

Başvuru Kılavuzu Kullanım Talimatları

Başvuru Kılavuzu, kullanıcının bir incelemeyi (monografi) hızlı bir şekilde bulabilmesi için düzenlenmiştir. Eğer Amerikan jenerik adı (tür/cins adı – genel/eşdeğer adı) biliniyorsa, alfabetik sırayla listelenen monograflara doğrudan gidin. Yalnızca ticaret veya yabancı ad biliniyorsa, uygun Amerikan jenerik adı için içindekilere bakın. Dış ticaret isimleri içindekilerde yer almıştır. Bildiğimiz kadarıyla, tüm ticaret ve yabancı jenerik isimleri gösterildiği gibi doğrudur, ancak bunlar değişebileceğinden, okuyucu, belli bir ilacın kimliği ile ilgili herhangi bir soru varsa, diğer referans kaynaklarını da kontrol etmelidir. Bazı reçeteli kombinasyon ürünleri içindekilerde listelenmiştir. Listelenmemişse, kullanıcı belirli içerikler için üreticinin ürün bilgilerine başvurmalı ve daha sonra özel durumlar için olduğu gibi Başvuru Kılavuzunu kullanmalıdır.

Her monografda sekiz bölüm bulunur:

- Jenerik (tür) isim
- Farmakolojik Sınıf
- Hamilelik Önerisi
- Emzirme Önerisi
- Gebelik Özeti
- Fetüs Risk Özeti
- Emzirme Özeti
- Referanslar

HAMİLELİK ÖZETİ

Hamilelik Özeti hamilelikte, hem hayvanda hem de insanda rapor edilen verilere kısa bir genel bakış niteliğindedir ancak fetal Risk Özeti, verilerin özel ayrıntılarını temin eder. Hamilelik Özeti ve fetal Risk Özeti, Hamilelik Önerisini desteklemektedir.

FETÜS RISK ÖZETİ

Fetüs Risk Özeti, hamilelikte ilacın kullanımıyla ilgili literatürün bir analizidir. Amaç, klinisyenlere ve diğerlerine hastalara danışmanlık yapmak, ve embriyo, fetüs ve yenidoğan için belirli bir ilacın ortaya çıkardığı risk / yarar oranına ilişkin sonuçlara varmak için yeterli veri sağlamaktır. Çoğu ilacın moleküler ağırlığı, bir ilacın embriyoya veya fetüse ulaşıp ulaşamayacağını belirlemeye yardımcı olduğundan, bu değerlendirmede yer almıştır, fakat bu değer, kendi başına, plasentayı geçen miktarı tahmin edemeyebilir. Embriyo veya fetüste ilaç konsantrasyonunun başlıca belirleyicisi, annedeki ilacın kan konsantrasyonudur. Diğer önemli faktörler, eliminasyon yarı ömrünü, metabolizmayı, plasental kan akışını, geçiş için uygun olan plasental yüzey alanını (mesela gebelik yaşı ile ilişkili) ve yağ çözünürlüğünü, protein bağlanmasını ve fizyolojik pH de ilacın iyonlaşma miktarını içerir.

İnsan teratolojisi alanında az sayıda mutlak mümkün olduğu için, okuyucu, hamile bir kadında herhangi bir ilacı kullanmadan önce, delilleri veya eksikliğini dikkatli bir şekilde

tartmalıdır. Sunulandan daha fazla ayrıntı isteyen okuyucular, monografin sonunda listelenen özel referanslara başvurmalıdır. Öneriler için Tanımları inceleyin.

EMZİRME ÖZETİ

Emzirme Özeti, ilacın insan anne sütü içine atılması ve eğer varsa, ilacın emzirilen bir bebek üzerindeki etkileri ile ilgili literatürün kısa bir incelemesidir. Ne yazık ki, birçok durumda, emzirme sırasında ilacın kullanımı hakkında yayınlanmış hiçbir bilgi yoktur. Dahası, çalışmalar mevcut olduğunda, bebeklerin genellikle emzirilmesine izin verilmedi. Okuyucular, bir Özeti kullanırken bu ayrıma (yani süt vs atılımının emzirilen bebek üzerindeki etkilerine) dikkat etmelidir. Sunulandan daha fazla ayrıntı isteyenler, monografin sonunda listelenen özel referanslara başvurmalıdırlar. Öneriler için Tanımları inceleyin.

HAMİLELİK VE EMZİRME ÖNERİLERİ

Hamilelik önerileri, okuyucuya belirli bir ilacın risk düzeyini belirlemede yardımcı olmayı amaçlamaktadır. Tipik bir hastada sadece ilacın olağan terapötik dozuna uygulanırlar. Belirli bir hastanın genetik yapısı riski önemli ölçüde değiştirebildiğinden, öneriler tüm popülasyon için geçerli olmayabilir. Hayvan üreme verilerine ve bilinen insan gebelik sonuçlarına ek olarak, risk değerlendirmesi, ilgili olduğunda, uygulama yolu, aktif metabolitlere metabolizma, tür farklılıkları, kusur tipleri, farmakokinetikler, ilaç sınıfındaki diğer maddelerin etkileri ve tedavi edilmemiş veya tedavi altındaki anne ile ilgili hastalıkların embriyo-fetüs etkileri gibi diğer önemli faktörleri içerir. Ayrıca, ilaç maruziyeti hamilelik aşamasına bağlı olarak farklı risk seviyelerini temsil eder ve bu nedenle riskin belirlenmesinde maruziyetin zamanlaması çok önemlidir. Kısa risk açıklamaları hamilelik boyunca her zaman riski yeterince değerlendiremediğinden, okuyucular belirli bir hasta için riski tahmin etmeden önce tüm monografiyi incelemeye teşvik edilirler. Emzirme döneminde de riskler değişmektedir, çünkü emzirilen bebeklerde rapor edilen tüm yan etkiler 6 aylıktan küçük bebeklerde ortaya çıkmıştır. Yenidoğan ve çok küçük bebeklerin, anne sütünde bulunan ilaçlardan toksik etki riski en fazladır. Emzirme önerileri, yetişkinlerde veya çocuklarda ilacın veya benzer ilaçların bilinen toksisitesine ve anne sütüne katılan ilacın miktarına dayanmaktadır. Her ne kadar anne tarafından alınan ilaçların çoğu sütte bulunsun da, süt konsantrasyonları genellikle bilinmemektedir. Neyse ki, miktarlar genellikle toksisiteye neden olmak için çok düşüktür. Ancak, çoğu ilacın bebekler için terapötik dozu nadiren bilinmektedir. Bu nedenle, literatürden bir önermeyi (Ito S. N Engl J Med 2000; 343: 118-28) maruziyetleri klinik açıdan önemsiz olarak sınıflandırmak için kullandık, eğer aksini gösteren veri yoksa, bir emzirilen bebek tarafından alınan tahmini doz, annenin ağırlık ayarlı dozunun % 10'undan daha fazla

değildi. Bazı durumlarda, bu sınıflandırma uygun olmayabilir. Örneğin, emzirilen bir bebekte uzun süreli anne psikotropik ilaç kullanımından kaynaklanan nörotoksisite potansiyeli bir endişe kaynağı olmaya devam etmektedir.

GEBELİK ÖNERİLERİNİN TANIMLARI

UYUMLU

İnsan gebelik deneyimi, ilacın kendisi veya aynı sınıftaki ya da benzer eylem mekanizmalarına sahip olan ilaçlar için, embriyo-fetüs riskinin çok düşük olduğunu veya var olmadığını göstermek için yeterlidir. Hayvan üreme verileri uygun değildir.

İNSAN VERİSİ YOK (SINIRLI İNSAN VERİSİ)-MUHTEMELEN UYUMLU

İnsan hamilelik deneyimi olabilir ya da olmayabilir, ancak ilacın özellikleri embriyo-fetüs için önemli bir risk taşımadığını göstermektedir. Örneğin, aynı sınıftaki veya benzer mekanizmalara sahip diğer ilaçlar uyumludur veya ilaç, önemli sistemik konsantrasyonlar elde etmez. Herhangi bir hayvan üreme verileri uygun değildir.

UYUMLU-MATERNAL YARAR >> EMBRİYO-FETÜS RISK

İnsan hamilelik deneyimi olabilir ya da olmayabilir, ancak potansiyel anne yararı bilinen veya bilinmeyen embriyo-fetüs riskinden çok daha ağır basmaktadır. Hayvan üreme verileri uygun değildir.

İNSAN VERİSİ DÜŞÜK RISK GÖSTERMEKTE

Hamilelikte herhangi bir zamanda ilacın gelişimsel toksisite (büyüme kısıtlaması, yapısal anomaliler, fonksiyonel / davranışsal açıklar veya ölüm) açısından önemli bir risk taşımadığını gösteren, ilacın kendisi veya aynı sınıftaki ya da benzer eylem mekanizmalarına sahip olan ilaçlar için, birinci 3 aylık evre dahil, sınırlı bir insan gebelik deneyimi vardır. Sınırlı insan gebelik verileri, herhangi bir hayvan üreme verisinden daha önemlidir.

İNSAN VERİSİ YOK (SINIRLI İNSAN VERİSİ)-HAYVAN VERİLERİ DÜŞÜK RISK GÖSTERMEKTE

Ya insan hamilelik deneyimi yoktur ya da az sayıda gebelik maruziyeti gelişimsel toksisite (büyüme kısıtlaması, yapısal anomaliler, fonksiyonel / davranışsal açıklar veya ölüm) ile ilişkili değildir. İlaç, vücut yüzey alanına (BSA veya AUC) dayalı insan dozunun ≤ 10 katı dozlarda bir hayvan türünde (maternal toksisiteye neden olmayan dozlarda) gelişimsel toksisiteye neden olmaz.

İNSAN VERİSİ YOK (SINIRLI İNSAN VERİSİ)-HAYVAN VERİLERİ ORTA RISK GÖSTERMEKTE

Ya insan hamilelik deneyimi yoktur ya da az sayıda gebelik maruziyeti gelişimsel toksisite (büyüme kısıtlaması, yapısal anomaliler, fonksiyonel / davranışsal açıklar veya ölüm) ile ilişkili değildir. İlaç, vücut yüzey alanına (BSA veya AUC) dayalı insan dozunun ≤ 10 katı dozlarda bir hayvan türünde (maternal toksisiteye neden olmayan dozlarda) gelişimsel toksisiteye neden olur.

İNSAN VERİSİ YOK (SINIRLI İNSAN VERİSİ)-HAYVAN VERİLERİ YÜKSEK RISK GÖSTERMEKTE

Ya insan hamilelik deneyimi yoktur ya da az sayıda gebelik maruziyeti gelişimsel toksisite (büyüme kısıtlaması, yapısal anomaliler, fonksiyonel / davranışsal açıklar veya ölüm) ile iliş-

kili değildir. İlaç, vücut yüzey alanına (BSA veya AUC) dayalı insan dozunun ≤ 10 katı dozlarda üç veya daha fazla hayvan türünde (maternal toksisiteye neden olmayan dozlarda) gelişimsel toksisiteye neden olur.

KONTRAENDİKE—1. TRİMESTER

Birinci 3 aylık evre ilacın kendisine veya aynı sınıftaki ilaçlara ya da benzer eylem mekanizmalarına birinci 3 aylık evrede insan maruziyeti, gelişimsel toksisite (büyüme kısıtlaması, yapısal anomaliler, fonksiyonel / davranışsal açıklar veya ölüm) ile ilişkilendirilmiştir. İlaç birinci 3 aylık evrede kullanılmamalıdır.

KONTRAENDİKE—2. VE 3. TRİMESTER

İkinci ve üçüncü 3 aylık evre ilacın kendisine veya aynı sınıftaki ilaçlara ya da benzer eylem mekanizmalarına ikinci ve üçüncü 3 aylık evrede insan maruziyeti, gelişimsel toksisite (büyüme kısıtlaması, yapısal anomaliler, fonksiyonel / davranışsal açıklar veya ölüm) ile ilişkilendirilmiştir. İlaç ikinci ve üçüncü 3 aylık evrede kullanılmamalıdır.

KONTRAENDİKE

İlacın kendisine veya aynı sınıftaki ilaçlara ya da benzer eylem mekanizmalarına hamilelikte herhangi bir zamanda insan maruziyeti, gelişimsel toksisite (büyüme kısıtlaması, yapısal anomaliler, fonksiyonel / davranışsal açıklar veya ölüm) ile ilişkilendirilmiştir. Varsa, hayvan üreme verileri riski doğrular. İlaç hamilelikte kullanılmamalıdır.

İNSAN VERİSİ YOK (SINIRLI İNSAN VERİSİ)—İLİŞKİLİ HAYVAN VERİSİ YOK

Hayvanlarda insan gebelik verileri veya ilgili veriler yoktur ya da birinci 3 aylık evreyi içerebilen veya içermeyen insan gebelik deneyimi sınırlıdır. Hamilelik riski değerlendirilemez.

İNSAN VERİSİ 1. TRİMESTERDE RİSK GÖSTERMEKTE

Kanıtlar (ilaç veya benzer ilaçlar için), birinci 3 aylık evrede gelişimsel toksisite (büyüme kısıtlaması, yapısal anormallikler, fonksiyonel / davranışsal bozukluklar veya ölüm) için embriyo-Fetüs riski olabileceğini, ancak ikinci ve üçüncü 3 aylık evrelerde risk bulunmadığını göstermektedir. İnsan gebelik verileri, herhangi bir hayvan üreme verisine ağır basmaktadır.

İNSAN VERİSİ 1. VE 3. TRİMESTERDE RİSK GÖSTERMEKTE

Kanıtlar, birinci ve üçüncü 3 aylık evrelerde gelişimsel toksisite (büyüme kısıtlaması, yapısal anormallikler, fonksiyonel / davranışsal bozukluklar veya ölüm) için embriyo-Fetüs riski olabileceğini, ancak ikinci 3 aylık evrede risk bulunmadığını göstermektedir. İnsan gebelik verileri, herhangi bir hayvan üreme verisine ağır basmaktadır.

İNSAN VERİSİ 2. VE 3. TRİMESTERDE RİSK GÖSTERMEKTE

Kanıtlar, ikinci ve üçüncü 3 aylık evrelerde gelişimsel toksisite (büyüme kısıtlaması, yapısal anormallikler, fonksiyonel / davranışsal bozukluklar veya ölüm) için cenin riski olabileceğini, ancak birinci 3 aylık evrede risk bulunmadığını göstermektedir. İnsan gebelik verileri, herhangi bir hayvan üreme verisine ağır basmaktadır.

İNSAN VERİSİ 3. TRİMESTERDE RİSK GÖSTERMEKTE

Kanıtlar, üçüncü 3 aylık evrede veya doğuma yakın gelişimsel toksisite (büyüme kısıtlaması, yapısal anormallikler, fonksiyono-

nel / davranışsal bozukluklar veya ölüm) için fetüs riskin olabileceğini, ancak birinci ve ikinci 3 aylık evrelerde risk bulunmadığını göstermektedir. İnsan gebelik verileri, herhangi bir hayvan üreme verisine ağır basmaktadır.

İNSAN VE HAYVAN VERİSİ RİSK GÖSTERMEKTE

Aynı sınıftaki veya aynı etki mekanizmasında bulunan ilaç veya ilaçlar için insan verileri ve varsa hayvan üreme verileri, gebelik boyunca gelişimsel toksisite (büyüme kısıtlaması, yapısal anormallikler, fonksiyonel / davranışsal bozukluklar veya ölüm) riskinin olabileceğini göstermektedir. Genellikle, hamileliğe maruz kalmaktan kaçınılmalıdır, ancak annenin durumu ilaca ihtiyaç duyuyorsa risk kabul edilebilir.

EMZİRME ÖNERİLERİNİN TANIMLARI

UYUMLU

Ya ilaç insan anne sütü içine klinik olarak önemli miktarlarda katılmaz ya da emzirme sırasında kullanılması emzirilen bebekte toksisiteye neden olmaz veya olması beklenmez.

EMZİRMeye ARA VERİLMESİ ÖNERİLİR

İlaç, insan anne sütü içine katılabilir veya katılamayabilir, ancak tedavinin anne yararı, anne sütünün bir bebeğe olan faydalarından çok daha ağır basmaktadır. Emzirme, annenin tedavisi tamamlanana kadar ve ilaç sisteminden yok edilene kadar (veya düşük konsantrasyona ulaşana kadar) bekletilmelidir.

İNSAN VERİSİ YOK (SINIRLI İNSAN VERİSİ)— MUHTEMELEN UYUMLU

Ya insan verileri yoktur ya da insan verileri sınırlıdır. Mevcut veriler ilacın emzirilen bebek için önemli bir risk oluşturmadığını göstermektedir.

İNSAN VERİSİ YOK (SINIRLI İNSAN VERİSİ)— POTANSİYEL TOKSİSİTE GÖSTERMEKTE

Ya insan verileri yoktur ya da insan verileri sınırlıdır. İlacın özellikleri, emzirilen bebek için klinik açıdan önemli bir risk temsil edebileceğini göstermektedir. Emzirme önerilmez.

İNSAN VERİSİ—POTANSİYEL TOKSİSİTE GÖSTERMEKTE

İnsan verileri emzirilen bebek için risk oluşturur. Emzirme sırasında ilaçtan kaçınılması en iyisidir. İlaça bağlı olarak, annenin kısa süreli kullanımı mümkün olabilir, ancak bebek olası olumsuz etkiler için yakından izlenmelidir.

İNSAN VERİSİ YOK (SINIRLI İNSAN VERİSİ)—ANNE İÇİN POTANSİYEL TOKSİSİTE GÖSTERMEKTE

Ya insan verileri yoktur ya da insan verileri sınırlıdır. İlacın özellikleri, emzirmenin, anne için önemli vitamin veya besinlerin daha fazla kaybı gibi klinik açıdan önemli bir risk oluşturabileceğini göstermektedir. Emzirme önerilmez.

KONTRAENDİKE

İnsan deneyimi olabilir veya olmayabilir, ancak birleşik veriler, ilacın emzirilen bir bebekte ciddi toksisiteye neden olabileceğini veya ilacın gösterdiği anne ile ilgili durumdan dolayı emzirmenin uygun olmadığını göstermektedir. Kadınlar ilacı alıyorsa ya da bu duruma sahiplerse emzirmemelidirler.

AYNI FARMAKOLOJİK SINIF İÇİNDE MADDELERİN KARŞILAŞTIRILMASI

Ek bölüm, ilaçları farmakolojik kategorilerine göre düzenler. Bu, okuyucunun, belirli bir kategoride incelenen tüm ilaçları tanımlamasına ve böylece istenirse, ilaçların karşılaştırılmasına olanak tanımaktadır. Örneğin, Antihipertansifler alt grubu bu amaç için genel başlık, Kardiyovasküler ilaçlar, altında kullanılan bu maddeleri birlikte listeler. Okuyucunun Ek'te yer alan bir aracı bulmasına yardımcı olmak için, içindekilerdeki genel adlara Ek'teki konumlarını gösteren sayfa numaraları (parantez içerisinde) eklenmiştir.

FDA RİSK KATEGORİLERİ TANIMLARI

FDA risk kategorileri bu baskıya dâhil edilmemiş olmasına rağmen, bu bilgileri isteyen okuyucular bunu üreticinin ürün bilgisinden edinebilirler.

İçindekiler

Çeviri Kurulu	v
Çeviriye Katkıda Bulunanlar	vii
Giriş	xv
Önsöz	xvii
Başvuru Kılavuzu Kullanım Talimatları	xix
İlaçlar	1
Ekler	1507
İndeks	1518

mediğinden insüline geçirilmişti. Gruplar arasında hamilelik sonuçları bakımından önemli fark tespit edilmedi.

2002 yılındaki bir rapor erken hamilelikte Akarboz (200 mg/ gün) kullanımını anlatır (6). Çeşitli sağlık problemleri olan (hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi, kaygı bozukluğu, epilepsi ve morbid obezite) 35 yaşında bir kadın çoklu ilaçlar ile tedavi edilirken (rosiglitazone, gliclazide (bir sulfonilurea), atorvastatin, spironolactone, hydrochlorothiazide, carbamazepine, thioridazine, amitriptyline, chlorthalidone ve pipenzolate bromide (bir antispasmodik) hamile kalmıştır. Hamileliği 8. haftasında tespit edilir ve bütün ilaçları kesilir. Gebeliğinin geri kalanında metildopa ve insülin verilir. 36. haftasında, mükerrer sezaryen sonucu 1. ve 5 dakikalarda sırasıyla 7 ve 8 Apgar skoru ile 3,5 kilo ağırlığında sağlıklı bir kız bebek dünyaya getirmiştir. Bebek 4 ay sonunda gelişimine sağlıklı şekilde devam etmektedir (6).

EMZİRME ÖZETİ

İnsan emzirmesi esnasında Akarboz kullanım ile ilgili çalışmaya rastlanmamıştır. İlacın gastrointestinal sistemdeki sindirilmiş karbonhidratların emilimini yavaşlatmasından ve bir

dozun <%2'sinin sistemik olarak emilmesinden dolayı süte geçebilecek annenin dolaşımında bulunan metabolize olmamış ilaç miktarı klinik olarak muhtemelen önemsizdir.

Kaynaklar

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Pregestational diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin. No. 60. March 2005. Obstet Gynecol 2005;105:675–85.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes. ACOG Practice Bulletin. No. 30. September 2001. Obstet Gynecol 2001;98:525–38.
3. Product information. Precose. Bayer Corporation, 1997.
4. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:882–9.
5. De Veciana M, Trail PA, Evans AT, Dulaney K. A comparison of oral acarbose and insulin in women with gestational diabetes mellitus (abstract). Obstet Gynecol 2002;99(Suppl):5S.
6. Yaris F, Yaris E, Kadioglu M, Ulku C, Kesim M, Kalyoncu NI. Normal pregnancy outcome following inadvertent exposure to rosiglitazone, gliclazide, and atorvastatin in a diabetic and hypertensive woman. Reprod Toxicol 2004;18:619–21.

AKLİDİNYUM BROMİD (ACLİDİNİUM BROMİDE)

Solunum (Bronkodilatör)

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

İnsan gebeliklerinde aklidinyum kullanımını açıklayan hiçbir rapor bulunamamıştır. Hayvan verileri düşük risklidir, ancak insan gebelik deneyiminin olmaması, embriyo-fetal riskin daha iyi bir şekilde değerlendirmesini önlemektedir. Bununla birlikte, düşük (belirlenmemiş) plazma konsantrasyonları, eğer endikasyon varsa ilacın hamilelikte düşük bir riski temsil ettiğini göstermektedir.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Aklidinyum bromid (inhalasyon için kuru toz), kronik bronşit ve amfizemi içeren kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile ilişkili bronkospazmin uzun süreli idame tedavisi için endikedir. Genellikle antikolinergik olarak adlandırılan antimuskarinik bir ajandır. Aklidinyum hızlı ve yoğun bir şekilde inaktif metabolitlere hidroliz edilir, böylece plazma konsantrasyonları (belirlenmemiş) düşüktür. Tahmini etkili yarı ömrü 5–8 saattir (1).

Sıçanlarda ve tavşanlarda üreme çalışmaları yapılmıştır. Organogenez sırasında uygulanan aklidinyum ve metabolitlerinin (RHDD) (≤ 5 mg/kg/day'lik inhale doza göre) toplam AUC'sine göre önerilen insan günlük dozunun yaklaşık 15 katına kadar olan dozlarda yapısal anormalliklere rastlanmamıştır. Bununla birlikte, laktasyon sırasında uygulanan RHDD'nin yaklaşık 5 katı olan dozlar (≥ 0.2 mg/kg/gün'lük inhale doza göre) yavruların ağırlıklarının azalmasına neden olmuştur. Bu dozlar ayrıca maternal toksisiteye de neden olmuştur. Tavşanlarda organogenez sırasında uygulanan, RHDD'nin yaklaşık 20 katı olan dozların (≤ 3.6 mg/kg/gün'lük inhale doza göre) yapısal anormalliklere neden olduğuna dair bir kanıt gözlenmemiştir. Kontrollerle karşılaştırıldığında, RHDD'nin 1400 katı (≥ 150 mg/kg/gün'lük oral dozlara

göre) olan dozlarda karaciğer loblarının insidansı artmıştır ve RHDD'nin yaklaşık 2300 katı olan dozlarda (≥ 300 mg/kg/gün'lük oral dozlara göre) fetal vücut ağırlıkları azalmıştır. Her iki maruziyet de maternal toksisiteye neden olmuştur (1).

Farelerde ve sıçanlarda karsinogenesis için uzun vadeli çalışmalar negatif sonuç vermiştir. Mutajenite için yapılan çeşitli testlerde, hem pozitif hem de negatif deney sonuçları elde edilmiştir. HDD'nin yaklaşık 15 katı olan inhale dozlar verilen erkek ve dişi sıçanlarda, doğurganlık ve üreme performansının yanı sıra paternal toksisite gözlenmiştir. Bununla birlikte, diğer sıçan çalışmalarında (tedavi edilmeyen dişilerle çiftleştirilen tedavi edilen erkekler, tedavi edilmiş dişilerle çiftleştirilen tedavi edilmemiş erkekler) RHDD'nin yaklaşık 30 ve 15 katı olan inhale dozlarda fertilité üzerinde hiçbir etki gözlenmemiştir (1).

Aklidinyum veya metabolitlerinin insan plasentasından geçip geçmediği bilinmemektedir. Ana ilacın moleküler ağırlığı (yaklaşık 565) ve uzun yarı ömrü, ilacın embriyo-fetüse geçeceğini göstermektedir. Bununla birlikte, düşük (belirlenmemiş) plazma konsantrasyonları, miktar olarak geçişinin de düşük olacağını göstermektedir.

- Heytens L, Cammu H, Camu F. Extradural analgesia during labour using alfentanil. *Br J Anaesth* 1987;59:331–7.
- Cartwright DP, Dann WL, Hutchinson A. Placental transfer of alfentanil at caesarean section. *Eur J Anaesthesiol* 1989;6:103–9.
- Ashton WB, James MFM, Janicki P, Uys PC. Attenuation of the pressor response to tracheal intubation by magnesium sulphate with and without alfentanil in hypertensive proteinuric patients undergoing caesarean section. *Br J Anaesth* 1991;67:741–7.
- Rout CC, Rocke DA. Effects of alfentanil and fentanyl on induction of anaesthesia in patients with severe pregnancy-induced hypertension. *Br J Anaesth* 1990;65:468–74.
- Batson MA, Longmire S, Csontos E. Alfentanil for urgent caesarean section in a patient with severe mitral stenosis and pulmonary hypertension. *Can J Anaesth* 1990;37:685–8.
- Perreault C, Albert JF, Couture P, Meloche R. Epidural alfentanil during labor, in association with a continuous infusion of bupivacaine. *Can J Anaesth* 1990;37:55.
- Giesecke AH Jr, Rice LJ, Lipton JM. Alfentanil in colostrum. *Anesthesiology* 1985;63:A284.

ALGLUCERASE

[Marketten kaldırılmıştır. Bkz. Onuncu Baskı]

ALGLUKOZİDAZ ALFA (ALGLUCOSIDASE ALFA)

Endokrin/Metabolik (Enzim)

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Uyumlu-Maternal Yarar >> Embriyo–Fetüs Risk

EMZİRME TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Gebelikte alglukozidaz alfa kullanımı ile ilgili bir adet rapor bulunmaktadır. Hayvan verileri düşük risk göstermektedir; ancak kullanılan doz çok düşüktür. Tedavisiz Pompe hastalığı solunum sıkıntıları ile seyreden çoğunlukla ölümlü sonuçlanan fatal bir hastalıktır (1). Eğer hasta alglukozidaz alfa kullanıyorsa gebelik nedeni ile ilaç kesilmemelidir.

FETAL RİSK ÖZETİ

Alglukozidaz alfa, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen α -glukozidaz enziminin geninin en predominant 9 haplotipinin kodlarını içeren bir glikoproteindir. İlaç her 2 haftada bir IV infüzyonla verilir. Alglukozidaz alfa Pompe hastalarında (GAA eksikliği) endikedir. Plazma yarılanma ömrü doza bağımlı olarak 2.3-2.9 saat aralığındadır (1).

Farelerde üreme çalışmaları yapılmıştır. IV dozlar insanda önerilen haftalık dozun 0.2 katına ulaşana kadar günlük yapılmıştır, fetal zarar izlenmemiştir. Benzer dozların farelerde fertilite ya da üreme fonksiyonu üzerine etkisi gösterilmemiştir. Karsinojenite ve mutajenite üzerine çalışmalar henüz toplanmamıştır. Erkek ve dişi farelerde fertilite üzerinde olumsuz etkisi izlenmemiştir (1).

İnsan plasetasından alglukozidazın geçip geçmediği bilinmemektedir. Moleküler ağırlığı (yaklaşık 99.337-109.000) ve kısa plazma yarılanma ömrü glikoproteininin embriyo ya da fetüse ya az miktarda geçtiğini ya da hiç geçmediğini düşündürmektedir.

2011 vaka raporunda 40 yaşında yetişkin Pompe hastalığı izlenen kadında gebeliği süresince alglukozidaz alfa (2 haftada bir 20mg/kg) kullanılmıştır (2). Hastalığın kötüleşmesi nedeni ile 38. Gestasyonel haftada elektif sezaryen sekiyo yapılmış, 8,9,10 Apgar skorlu sağlıklı erkek bebek

doğurtulmuştur. Bebeğin kilo, boy ve baş çevresi normaldir ve konjenital anomali izlenmemiştir. Bebek 1 yaşında normal gelişim göstermiştir (2).

EMZİRME ÖZETİ

Laktasyon süresince alglukozidaz alfa kullanımını gösteren bir rapor bulunmaktadır. Yukarıda bahsedilen vaka raporunda anne gebelik süresince enzim ile tedavi edildiği gibi emzirme döneminde de tedaviye devam edilmiştir (2). Doz öncesi anne sütünde enzim aktivitesi 3nmol/mL/saat'ti, bu etkilenmemiş annenin sütündekinin %10'u kadardı. İnfüzyon sonrası en yüksek aktivite (245nmol/mL/saat) düzeyine infüzyondan 2.5 saat sonra ulaşılmaktaydı(2). Beklendiği gibi, alglukozidaz alfa nativ bir enzimdir ve bebekte de bulunmaktaydı, bu nedenle emzirme dönemindeki bebekte yan etki izlenmedi.

Eğer hasta Pompe hastalığı nedeni ile alglukozidaz alfa ile tedavi ediliyorsa, ilaç emzirme döneminde kesilmemelidir.

Kaynaklar

- Product information. Myozyme. Genzyme, 2007.
- de Vries JM, Brugma JDC, Ozkan L, Steegers EAP, Reuser AJJ, van Doorn PA, van der Ploeg AT. First experience with enzyme replacement therapy during pregnancy and lactation in Pompe disease. *Mol Genet Metab* 2011;104:552–5.

ALİROKUMAB (ALIROCUMAB)

Antilipemik

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Kontraendike

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Goldenseal ve aktif izokininin alkolitleri, hidratin ve berberinden gebelikte kaçınılmalıdır, çünkü uterus kasılmalarını uyabilir ve doğuma neden olabilirler. Dozaj bilgisi ve klinik raporlar eksik olmasına rağmen, altın mühür geleneksel olarak abortif bir madde olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, goldenseal preparatları yüzyıllardır mevcuttur ve insan gebelik toksisitesini tanımlayan bildirilerin bulunmaması, en azından normal dozlarda riskin düşük olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, en güvenli yol gebelikte bu bitkiden, özellikle de yüksek dozlardan ve / veya sık kullanımından kaçınılmalıdır.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Çok yıllık bitki, goldenseal, Ohio River vadisinin ormanlarında ve kuzeydoğu ABD'deki birçok yerde bulunur. Aynı zamanda Washington State, New York, Kuzey Carolina ve Kanada'da ticari olarak yetiştirilmektedir (1). Goldenseal, yüzlerce yıldır kullanılmaktadır ve Amerika Birleşik Devletleri'nde en çok satan beş bitkisel üründen biridir (2). Köklerde bulunan ana aktif bileşenler arasında izokininin alkolitleri (konsantrasyon aralığı) hidrastin (%1.5 -%4) ve berberin (%0.5 -%6) bulunur. Görünüşte daha az aktiviteye sahip olan diğer alkaloidler arasında kanadin (tetrahidroberberine), palmatin ve berberastin bulunur. Goldenseal için, tabletler ve kapsüller için tipik günlük dozlar, 0,75–3,4 g / gün, 0,9–3 mL sıvı ekstrakt, 6–12 mL tentür ve 1,5–3 g kaynatmak için kullanılan kuru köktür (1,2).

Goldenseal, diyet takviyeleri, sindirim yardımcıları, kulak damlaları, nezle / grip ve alerji ilaçları ve müshiller gibi reçetesiz satılan ürünlerin bir parçasıdır. Bitki veya bireysel alkaloidler, antimikrobiyal, antidiareal, antienflamatuar, antiproliferatif, kardiyovasküler, oftalmik, immünoestimulan ve diğer etkilerinden dolayı kullanılmıştır, ancak kontrollü çalışmalar eksiktir. Ayrıca, alkaloidler ağızdan alındıklarında zayıf bir şekilde emilirler (1,2).

Sıçanlarda ve farelerde reproduksiyon çalışmaları yapılmıştır (3-8). Gebe sıçanlarda, vücut ağırlığına bağlı olarak insan dozunun 65 katı olan günlük oral doz 1-8 veya 8-15 gebelik günlerinde verildi (3). Kontrollerle karşılaştırıldığında, pre ve postimplantasyon kayıplarında bir artış olmadı, fetal ağırlıkta bir değişiklik olmadı ve internal veya eksternal malformasyonların insidansında bir fark yoktu. Aynı bir çalışmada, 10.5 gebelik gününde sıçan embriyoları çıkarıldı ve sıçan serumunda 26 saat boyunca artan konsantrasyonlarda (0.5-6 /L / mL) goldenseal ekstresi tesbit edildi. Maruz kalmamış embriyolarla karşılaştırıldığında, büyüme kısıtlaması ve embriyotoksiste, 1 µL / mL'den başlayarak doza bağlı bir şekilde gözlemlendi.

Gözlemlenen farklı sonuçların, yetersiz oral alfa Goldenseal emiliminden kaynaklandığı düşünülmüyordu. Goldenseal'ın in vitro çalışmada kullanılan konsantrasyonlarla aynı derecede absorbe edilme olasılığı bulunmadığından, yazarlar, belirtilen insan dozundaki bitkisel ilaçların insan embriyo toksisitesine neden olmayacağını düşünmektedir (3).

Ulusal Toksikoloji Programı tarafından yürütülen bir dizi çalışmada, hamile sıçanlarda ve farelerde, maternal toksik dozdan daha düşük dozlarda gelişimsel toksite gözlenmedi (4-9).

Goldenseal'ın aktif izokininin alkolitlerinin insan plasentadan geçip geçmediği bilinmemektedir. İki alkaloid, berberin (yaklaşık 353) ve kakanadinin (yaklaşık 339) moleküler ağırlıkları plasentadan geçecek kadar düşüktür. Bununla birlikte, önerilen oral dozların ardından zayıf sistemik biyoyararlanım nedeniyle, maternal dolaşıma çok az ulaşacağını ve çok az embriyo-fetusta görülebileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, daha yüksek dozlar daha yüksek biyoyararlanım ve

sonuç olarak daha büyük embriyo-fetal maruz kalma ile sonuçlanabilir.

Hidratin ve berberinin uterus uyarıcıları olduğu bilinmektedir (1,2). Yayınlanmış klinik çalışmalar yeterli olmamasına rağmen, bu bileşenleri içeren şifalı bitkiler geleneksel olarak abortif maddeler olarak kullanılmıştır (2). Bu etki için gerekli doz bilinmemektedir.

EMZİRME ÖZETİ

Emzirme döneminde goldenseal veya aktif bileşenlerinin kullanımını açıklayan bir bildiri bulunmamaktadır. Önerilen dozlar alındıktan sonra sistemik emilim zayıf olduğu için sütteki alkaloidlerin miktarı oldukça düşüktür. Bununla birlikte, yüksek veya sık dozlar, sistemik konsantrasyonlara ve anne sütüne geçmesine neden olabilir.

Goldenseal'ın aktif izokininin alkolitlerinden biri olan berberinin, hayvan çalışmalarında albumin bağlı bilirubinin ile yer değiştirdiği ve serum total ve direkt bilirubin konsantrasyonlarının arttığı bilinmektedir (2). Emzirilen bir bebek için bunun riski bilinmemektedir ancak eğer anne küçük, seyrek dozda goldenseal dozlarını alıyorsa muhtemelen risk düşüktür. Bununla birlikte, yüksek doz veya sıklıkta goldenseal kullanımı veya spesifik alkaloidlerin kullanılması, bebeği ikterus veya sarılık riskine sokabilir. İnsan verileri elde edilinceye kadar, en güvenli yol emzirme döneminde goldenseal veya aktif alkaloidlerinin kullanımını önlemektir (10).

Kaynaklar

1. Goldenseal. In: *The Review of Natural Products*. St. Louis, MO: Facts and Comparisons, 2008.
2. Goldenseal (*Hydrastis canadensis*). Natural Standard Monograph. Available at www.naturalstandard.com. Accessed March 3, 2009.
3. Yao M, Ritchie HE, Brown-Woodman D. A reproductive screening test for goldenseal. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2005;74:399-404.
4. NTP Study TER98007. *Developmental Toxicity Evaluation for Goldenseal Root Powder (Hydrastis canadensis) Administered in the Feed to Sprague-Dawley (CD®) Rats on Gestational Days 6 to 20*. National Toxicology Program. Springfield, VA: National Technical Information Services, 2002.
5. NTP Study TER98008. *Developmental Toxicity Evaluation for Berberine Chloride Dihydrate (CAS no. 5956-60-5) Administered in the Feed to Sprague-Dawley (CD®) Rats on Gestational Days 6 to 20*. National Toxicology Program. Springfield, VA: National Technical Information Services, 2003.
6. NTP Study TER99002. *Developmental Toxicity Evaluation for Berberine Chloride Dihydrate (CAS no. 5956-60-5) Administered in the Feed to Swiss (CD-1®) Mice on Gestational Days 6 to 17*. National Toxicology Program. Springfield, VA: National Technical Information Services, 2003.
7. NTP Study TER99004. *Developmental Toxicity Evaluation for Goldenseal (Hydrastis canadensis) Root Powder Administered in the Feed to Swiss (CD-1®) Mice on Gestational Days 6-17*. National Toxicology Program. Springfield, VA: National Technical Information Services, 2002.
8. NTP Study TER20102. *Developmental Toxicity Research Evaluation for Berberine Chloride Dihydrate (CAS no. 5956-60-5) Administered by Gavage to Sprague-Dawley (CD®) Rats on Gestational Days 6*

dağıldığını göstermektedir.(3,5) En yüksek fetal konsantrasyonları böbrekler ve fetal idrarda bulunmuştur. Term gebelikte kord serum seviyeleri, anne serum seviyelerinin 1/3 ile 1/2'si kadarken enjeksiyondan yaklaşık 5 saat sonrasına kadar ölçülebilir amniyotik sıvı seviyeleri görülmemiştir.(4)

EMZİRME ÖZETİ

Amikasin süte düşük konsantrasyonlarda ekstre edilir. 100 ve 200 mg/lık IM dozlardan sonra sadece dört hastanın ikisinde amikasin izleri 6 saat boyunca bulunabilir.(4,7) Bu antibiyotikğin oral absorpsiyonu zayıf olduğu için bebekte ototoksikite beklenmez. Bununla birlikte, emzirilen bebek için üç potansiyel sorun vardır: bağırsak florasının modifikasyonu, bebek üzerinde doğrudan etkiler ve bir ateş nedeni araştırması gerekirse kültür sonuçlarının yorumlanmasını etkileme.

Kaynaklar

1. Product information. Amikacin. West-Ward Pharmaceuticals, 2015.
2. Mallie JP, Coulon G, Billerey C, Faucourt A, Morin JP. In utero aminoglycosides-induced nephrotoxicity in rat neonates. *Kidney Inter* 1988;33:36–44.
3. Bernard B, Abate M, Ballard C, Wehrle P. Maternal-Fetal Pharmacology of BB-K8. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 14th Annual Conference, Montreal, Quebec Canada, 1974, Abstract 71.
4. Matsuda C, Mori C, Maruno M, Shiwakura T. A study of amikacin in the obstetrics field. *Jpn J Antibiot* 1974;27:633–6.
5. Bernard B, Abate M, Thielen P, Attar H, Ballard C, Wehrle P. Maternal-fetal pharmacological activity of amikacin. *J Infect Dis* 1977;135:925–31.
6. Flores-Mercado F, Garcia-Mercado J, Estopier-Jauregin C, Galindo-Hernandez E, Diaz-Gonzalez C. Clinical pharmacology of amikacin sulphate: blood, urinary and tissue concentrations in the terminal stage of pregnancy. *J Int Med Res* 1977;5:292–4.
7. Yuasa M. A study of amikacin in obstetrics and gynecology. *Jpn J Antibiot* 1974;27:377–81.

AMİL NİTRİT (AMYL NITRITE)

Vazodilatör

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi—İlişkili Hayvan Verisi Yok

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

İnsan gebeliğine özgü tecrübe eksikliği embrio – fetal riskin değerlendirilmesine engel oluşturmaktadır. Ancak, başka bir vazodilatör ajan için sınırlı sayıda veri mevcuttur ve gelişimsel bir toksisiteye neden olmuyor gibi gözükmektedir (bkz. nitrogliserin). Anne kan basıncında geçici düşüş gözükabilir.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Amil nitrit, inhalasyon yoluyla uygulanan, hızlı etkili, kısa süreli bir vazodilatördür. Öncelikli olarak anjina pectoris tedavisinde kullanılmaktadır. Etkisi 30 sn içinde başlamakta ve 3-5 dakika sürmektedir (1).

Hayvan reproduksiyonu, karsinogenisitesi, mutajenisitesi ve fertilitesi için herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Çünkü amil nitratın, kan basıncında ve maternal kan akımında belirgin bir düşüş yapması nedeniyle plasental perfüzyonda azalma potansiyeli mevcuttur (1).

Endikasyonu gereği gebelikteki kullanım deneyimleri sınırlıdır. Perinatal İşbirliği Projesi'nde, sekiz diğer hastanın başka vazodilatörlere maruz kaldığı gibi 1. trimesterde yedi amil nitrit ve nitrogliserin maruziyeti kaydedilmiştir (2). Bu 15 hastalık küçük grupta malformasyonu bulunan dört çocuk gözlemlenmiştir. Etkilenen bebeklerin annelerinden herhangi birinin amil nitrit kullanıp kullanmadığı belirtilmemiştir.

Gebelikte amil nitrit kullanımına dair bir risk belirlenebilmesi için vakaların sayısı oldukça azdır.

Amil nitratın insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Moleküler ağırlığının (yaklaşık 117) ilacın plasentayı geçebileceğini, ancak kısa etki süresinin embriyo-fetal maruziyeti sınırlayabileceğini ileri sürmektedir.

EMZİRME ÖZETİ

Emzirme döneminde amil nitrit kullanımını açıklayan hiçbir rapor bulunamamıştır. Anne kullanımının emzirilen bir bebek için herhangi bir risk oluşturmaya şüphelidir.

Kaynaklar

1. Product information. Amyl nitrate inhalation. James Alexander Corporation, 2010.
2. Heinenon OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977:371–3.

AMİLORİD (AMILORIDE)

Düretik

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi—Hayvan Verileri Düşük Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

ve 0,043 olarak ölçülmüştür. Herhangi bir yan etki gözlemlenmemesine rağmen anne sütü alan bebek için üç potansiyel problem mevcuttur: bağırsak florası modifikasyonu, bebek üzerindeki direkt etkiler (ör., alerji veya sensitizasyon) ve septik tarama gerektiği durumlarda kültür sonuçlarını etkileme (16).

1993 yılında yapılan bir kohort çalışmada 166 antibiyotik kullanan ve emziren annenin 32 (%19,3) anne sütü alan bebeğinde ishal raporlanmıştır (17). Amoksisilin kullanan 25 kadının 3 (%12) bebeğinde ishal gözlemlenmiştir. İshal, minör bir sonuç olarak ele alınmış; çünkü tıbbi bir önem arz etmemiştir (17).

2001 yılında Amerikan Pediatri Akademisi amoksisilini emzirme ile uyumlu bir ilaç olarak sınıflandırmıştır (18).

Kaynaklar

1. Product information. Amoxil. SmithKline Beecham Pharmaceuticals, 2000.
2. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.
3. Masterton RG, Evans DC, Strike PW. Single-dose amoxicillin in the treatment of bacteriuria in pregnancy and the puerperium—a controlled clinical trial. Br J Obstet Gynaecol 1985;92:498–505.
4. 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;156:1148–52.
5. Almeida L, Schmauch A, Bergstrom S. A randomised study on the impact of peroral amoxicillin in women with prelabour rupture of membranes preterm. Gynecol Obstet Invest 1996;41:82–4.
6. Magwali TL, Chipato T, Majoko F, Rusakaniko S, Mujaji C. Prophylactic augmentin in prelabour preterm rupture of the membranes. Int J Gynecol Obstet 1999;65:261–5.
7. Magat AH, Alger LS, Nagey DA, Hatch V, Lovchik JC. Double-blind randomised study comparing amoxicillin and erythromycin for the treatment of Chlamydia trachomatis in pregnancy. Obstet Gynecol 1993;81:745–9.
8. Alary M, Joly J-M, Mondor M, Boucher M, Fortier A, Pinault J-J, Paris G, Carrier S, Chamberland H, Bernatchez H, Paradis J-F. Randomised comparison of amoxicillin and erythromycin in treatment of genital chlamydia infection in pregnancy. Lancet 1994;344:1461–5.
9. Turrentin MA, Newton ER. Amoxicillin or erythromycin for the treatment of ante-natal chlamydial infection: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1995;86:1021–5.
10. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mordi W, for the ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. Lancet 2001;357:979–88.
11. Jepsen P, Skriver MV, Floyd A, Lipworth L, Schønheyder HC, Sørensen HT. A population-based study of maternal use of amoxicillin and pregnancy outcome in Denmark. Br J Clin Pharmacol 2003;55:216–21.
12. Berkovitch M, Diav-Citrin O, Greenberg R, Cohen M, Bulkowstein M, Shechtman S, Bortnik O, Arnon J, Ornoy A. First-trimester exposure to amoxicillin/clavulanic acid: a prospective, controlled study. Br J Clin Pharmacol 2004;58:298–302.
13. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer SM, Gideon PS, Hall KS, Kaltenbach LA, Ray WA. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. Paediatr Perinat Epidemiol 2009;23:18–28.
14. Lin KJ, Mitchell AA, Yau W-P, Louik C, Hernandez-Diaz, S. Maternal exposure to amoxicillin and the risk of oral clefts. Epidemiology 2012;23:699–705.
15. Whatling R, Fearn JM. Molar incisor hypomineralization: a study of aetiological factors in a group of UK children. Int J Paediatr Dent 2008;18:155–62.
16. Kafetzis D, Siafas C, Georgakopoulos P, Papadatos C. Passage of cephalosporins and amoxicillin into the breast milk. Acta Paediatr Scand 1981;70:285–8.
17. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1393–9.
18. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001;108:776–89.

AMONYUM KLORÜR (AMMONIUM CHLORIDE)

Respiratuvar (Ekspektoran), İdrar Asitleştirici

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Uyumlu

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok — Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Verilerin sınırlı olması ve hayvan reproduksiyon verisi olmamasına rağmen, olağan dozlardaki amonyum klorürün embryo veya fetal risk oluşturduğunu öne süren herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

FETÜS RISK ÖZETİ

Perinatal İşbirliği Projesi, 365'i öksürük tedavisi nedeniyle 1. trimesterde amonyum klorüre maruz kalmış, 50,282 anne-çocuk çiftini taramıştır (1, s. 378–381). Gebelik süresince herhangi bir zaman diliminde, 3401 maruziyet kaydedilmiştir (1, s. 442). her iki grupta da majör ve minör malformasyonlara ait geniş kategorilerle ilişkilendirilebilecek bir kanıt bulunamamıştır. Tek başına bazı malformasyonlarla muhtemel üç bağlantı bulunmuştur. Ancak kesin riskin belirlenmesi için bağımsız konfirmasyon gerekmiştir: Inguinal herni (sadece 1. trimester, 11, vaka), katarakt (6 vaka) ve herhangi bir benign tümör (17 vaka), (1, s. 478, 496).

Terme yakın, fazla tüketildiği zaman amonyum klorür anne ve fetusta asidoza yol açabilmektedir (2,3). Bazı vakalarda, düşük pH ve pCO₂ artmış laktik asit ve azalmış oksijen

saturasyonu yenidoğanın fetal apnesindeki kadar şiddetli olmuştur. Ancak yenidoğanlarda distress görülmemiştir

EMZİRME ÖZETİ

Amonyum klorürün, laktasyon süresinde kullanımına yönelik bir rapor bulunamamaktadır.

Kaynaklar

1. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.
2. Goodlin RC, Kaiser IH. The effect of ammonium chloride induced maternal acidosis on the human fetus at term. I. pH, hemoglobin, blood gases. Am J Med Sci 1957;233:666–74.
3. Kaiser IH, Goodlin RC. The effect of ammonium chloride induced maternal acidosis on the human fetus at term. II. Electrolytes. Am J Med Sci 1958;235:549–5

FETÜS RISK ÖZETİ

Apraclonidin oftalmik seçici alfa adrenerjik agonisttir. operasyon sonrası intraoküler basıncı kontrol etmek için endikedir. sistemik dolaşıma abzorbe olan miktarı, plazma proteinlerine bağlanması, metabolizması ve yarı ömrü bilinmemektedir. bu alt gruptaki diğer oftalmik ajanlar epinefrin ve naphazoline dir.

Sıçanlar ve tavşanlarda oral doz ile yürütülen üreme çalışmaları; sıçanlarda maksimum dozun 15 katında maternal toksisiteye neden olmuştur. tavşanlarda, maksimum dozun 150 misli embriyosidal etkilidir. başka bilgi yoktur.

Karsinogenez, mutagenез ve doğurganlığın bozulması araştırmaları sıçanlarda negatiftir.

Apraklonidinin insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Moleküler ağırlık (yaklaşık 282) geçecek kadar yeterince düşüktür, ancak sistemik dolaşımdaki miktar bilinmemektedir.

Ayrıca, plazma protein bağlanması, metabolizması ve eliminasyon yarı ömrü de bilinmemektedir.

EMZİRME ÖZETİ

İnsan emzirme döneminde apraklonidin oftalmik kullanımını açıklayan hiçbir rapor bulunamamıştır. Moleküler ağırlık (yaklaşık 282) anne sütüne geçecek kadar düşüktür, ancak sistemik dolaşımdaki miktar bilinmemektedir. Yetişkinlerde en sık görülen yan etkiler üretici tarafından belirtilmemiştir, ancak araştırmalarda, birkaç vücut sistemini içeren advers reaksiyonlar gözlenmiştir. Anne sistemik dolaşıma giren miktarı azaltmak için Gebelik Özeti'nde açıklanan yöntemi kullanmalı ve emzirilen bebek davranış değişiklikleri açısından izlenmelidir.

Kaynak

1. Product information. lopidine. Alcon Laboratories, 2004

APREMİLAST (APREMILAST)

İmmunolojik (İmmunomodülatör)

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Hayvan Verileri Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Potansiyel Toksikite Göstermekte

HAMİLELİK ÖZETİ

Gebelikte apremilast kullanımıyla ilgili herhangi bir rapor bulunmamaktadır. Hayvan çalışmaları risk öne sürmektedir fakat gebelikte insan deneyimlerinin olmaması embrio-fetal riskle ilgili daha iyi değerlendirmeleri engellemektedir.

FETÜS RISK ÖZETİ

Apremilast; aktif psoriatik artritli yetişkin hastaların ve fototerapi ve sistemik terapiye aday ortadan ciddiye psoriatik plakları olan hastaların tedavisi için indikatör olan bir fosfodiesteraz 4 (PDE4) inhibitörüdür. Plazma proteinlere bağlanması yaklaşık %68 ve atılım yarılanma ömrü yaklaşık 6-9 saattir. Aktif metaboliti yoktur.

Sinomolgus maymunu ve farelerinde apremilast ile hayvan üreme çalışmaları yapılmıştır. AUC(MRHD) a bağlı belirlenen maksimum insan dozlarının 2,1 katından fazlasına organogenezis sırasında maruz kalan gebe maymunlarda dozla ilgili artış embriyo fetal ölüm ve düşükle sonuçlanmıştır. Organogenezis sırasında 2,3 kattan fazla doz artışına maruz kalan fareler de MRHD postimplantasyon kayıpları ve tarsal kafatası sternum ve vertebra kemikleşmesinde eksiklikleri içeren eklem varyasyonlarında artışla sonuçlanmıştır. Gebeliğin 6. gününden 20. laktasyon gününe kadar MRHD de dozların yaklaşık 4 kattan fazla artışına maruz kalanlarda distosi, hayatta kalımda azalma ve azalmış doğum ağırlığı görülmüştür.

Apremilast ; fare ve sıçanlarda kanserojen değildi. Muta-jenisite için birçok tahliller negatif geldi. Erkek farelerde doğurganlıkta herhangi bir bozulma gözlenmedi, ancak maruz kalan dişi farelerde östrojen döngülerinde uzama gözlemlendi.

Apremilastın plasentayı geçip geçmediği bilinmemektedir. Moleküler ağırlığına (461), orta derecede plazma proteinlerine bağlanma ve yarılanma ömrüne göre ilacın plasentadan geçebileceği tahmin edilmektedir.

EMZİRME ÖZETİ

Apremilast kullanımı sırasında insanlarda emzirme sırasında tanımlanan herhangi bir rapor yoktur. Moleküler ağırlığı (534) ve yarılanma ömrüne (9-13 saat) göre anne sütüne geçeceği tahmin ediliyor. Yetişkinlerde görülen en yaygın yan etkileri; ishal, bulantı, baş ağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Emzirirken bu ilacı alan annenin bebeğinde bu etkiler ortaya çıkabilir.

Kaynak

1. Product information. Otezla. Celgene, 2014

APREPİTANT (APREPİTANT)

Antiemetik

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Hayvan Verileri Düşük Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Potansiyel Toksikite Göstermekte

HAMİLELİK ÖZETİ

Asetazolamid oftalmik, bakteriyostatik sülfonamidlerden belirgin olarak farklı bir kimyasal yapıya ve farmakolojik aktiviteye sahip olan bir bakteriyostatik olmayan sülfonamiddir (1,2). Bazı hayvan verileri yavrularda toksisite göstermesine rağmen, insan dozu ile bir karşılaştırma yapılmamıştır ve çoğu çalışmada herhangi bir yan etki bulunmamıştır. Ayrıca, yaygın asetazolamid kullanımına rağmen, insan verileri gelişimsel toksisite riskini göstermemektedir. İlaç hamilelikte uyumlu olarak kabul edilebilir.

FETÜS RISK ÖZETİ

Oral bir formülasyon olarak mevcut olan asetazolamid oftalmik, karbonik anhidraz enziminin inhibitörüdür. Kronik basit (açık açılı) glokom, sekonder glokom ve ameliyatta gecikme olan akut açı kapanması glokomunda preoperatif olarak göz içi basıncı düşürmek için birleşik tedavi olarak endikedir. Plazma proteinlerine bağlanması, metabolizması ya da eliminasyon yarı ömrü hakkında herhangi bir bilgi bulunmamaktadır (1,2) (diğer endikasyonlar için Asetazolamid bakınız).

İlacın farelerde, sıçanlarda, hamsterlarda ve tavşanlarda teratojenik olduğu gösterilmiştir (1,2). Shepard; fareler, sıçanlar, hamsterlar ve maymunlarda asetazolamid kullanılan altı üreme çalışmasını gözden geçirdi (3). Kemirgenlerin fetüslerinde ön ayak kusurları görülmüştür, ancak maymunlarda görülmemiştir. Yapılan çalışmalardan birinde, potasyum replasmanının sıçanlarda konjenital defekt riskini azalttığını gözlenmiştir (3). Gebe tavşanlar ile yapılan bir çalışmada, maternal asidoz ve elektrolit değişiklikleri ortaya çıkaran dozlarda asetazolamidin, aksiyel iskelet malformasyonlarında doza bağlı bir artış oluşturduğu bulunmuştur (4). Asetazolamid ve amilorid kombinasyonunun fetal farelere üreter gelişiminin kritik anında verildiğinde, üreterin ve böbreğin anormal gelişimine neden olduğu gözlenmiştir (5).

Karsinojenite için çalışmalar yapılmamıştır. İlaç, bir bakteri deneyinde mutajenik değildi. Ayrıca erkek ve dişi sıçanların doğurganlığı üzerinde de bir etkisi bulunmamıştır (1,2).

Asetazolamid'in insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Bununla birlikte, moleküler ağırlığı (yaklaşık 222), ilacın embriyo-fetüse geçeceğini düşünmektedir.

Yaygın kullanıma rağmen, asetazolamid kullanımını konjenital defektlerle ilişkilendiren hiçbir rapor bulunamamıştır. Neonatal sakrokoksigeal teratom tek bir vakada tanımlanmıştır (6). Anne glokom için 1. ve 2. Trimesterde günde 750 mg ilaç kullanmıştır. İlaç ve fetustaki kanserojen etkiler arasındaki ilişki diğer raporlar ile desteklenmemiştir. Gestasyon sırasında asetazolamid kullanımı üzerine yapılan retrospektif çalışmalarda fetal risk artışı gözlenmemiştir (7,8).

Collaborative Perinatal Project, 50.282 anne-çocuk çiftini izlemiştir ve bunların 12'si asetazolamid'e 1.trimestrede maruz kalmıştır. Maruz kalan bebeklerde herhangi bir anormal gözlenmemiştir. Gebeliğin herhangi bir zamanında ilaca maruz kalan 1024 kişi kaydedilmiş ve 18 bebekte malformasyon olduğu tespit edilmiştir (18.06 beklenen). Bu nedenle, majör veya minör malformasyonların büyük kategorileri veya bireysel defektlerle bir ilişki olduğunu gösteren hiçbir kanıt bulunmamıştır (9).

Glokomlu bir kadın, gebelik boyunca günde iki kez 250 mg asetazolamid, topikal pilokarpin ve timolol ile tedavi edildi (10). Gebeliğin 36. haftasında olan doğan bebekte ilk 48 saat içinde, hiperbilirübinemi ve asemptomatik hipokalsemi, hipo-

magnezemi ve metabolik asidoz gözlenmiştir. Anne bebeği emzirirken ilaca devam etmesine rağmen, asidozda olduğu gibi, kalsiyum ve magnezyum eksikliği tedaviden hemen sonra hızla düzelmiştir. 1-, 3- ve 8. aylarda fizyoterapi gerektiğinden alt ekstremitelerin hafif hipertonsitesi gözlenmiştir (10).

EMZİRME ÖZETİ

Asetazolamid oftalmik anne sütüne geçer (11). Bir anneye doğumdan 6 gün sonra glokom için günde iki kez 500 mg (sürekli salım formülasyonu) verilmiş ve bebeğini takip eden hafta boyunca emzirmiştir. Annenin, bebeğinin ilaca maruz kalmasıyla ilgili endişelerinden dolayı emzirme durdurulmuştur. Bununla birlikte, bebekte ilaç kullanımına atfedilebilecek herhangi bir değişiklik kaydedilmemiştir. Tedavinin 4. ve 5. günlerinde, anne ilacı aldıktan 1-9 saat sonra, asetazolamid'in anne sütü seviyeleri 1.3 ve 2.1 mcg/mL arasında değişmektedir. Konsantrasyon ile son doz zamanı arasında tutarlı bir ilişki bariz değildi. İlacı aldıktan 1 saat sonra süt:plazma oranı 0.25 idi. Asetazolamid'in bebekte ölçülen üç plazma seviyesi 0.2, 0.2 ve 0.6 mcg / mL idi. Ötörler, bebeğin yaklaşık 0,6 mg/gün (yani anne dozunun%0.06'sı) sindirdiğini tahmin etmektedirler (11).

2001 yılında Amerikan Pediatri Akademisi, asetazolamid'i anne sütü ile uyumlu olarak sınıflandırmıştır (12).

Kaynaklar

1. Product information. Acetazolamide. Barr Laboratories, 2015.
2. Product information. Acetazolamide. Sagent Pharmaceuticals, 2013.
3. Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 6th ed. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1989:5-6.
4. Nakatsuka T, Komatsu T, Fujii T. Axial skeletal malformations induced by acetazolamide in rabbits. Teratology 1992;45:629-36.
5. Miller TA, Scott WJ Jr. Abnormalities in ureter and kidney development in mice give acetazolamide-amiloride or dimethadione (DMO) during embryogenesis. Teratology 1992;46:541-50.
6. Worsham GF, Beckman EN, Mitchell EH. Sacrococcygeal teratoma in a neonate. Association with maternal use of acetazolamide. JAMA 1978;240:251-2.
7. Favre-Tissot M, Broussole P, Robert JM, Dumont L. An original clinical study of the pharmacologic-teratogenic relationship. Ann Med Psychol 1964;1:389. As cited in Nishimura H, Tanimura T, eds. Clinical Aspects of the Teratogenicity of Drugs. New York, NY: Excerpta Medica, 1976:210.
8. McBride WG. The teratogenic action of drugs. Med J Aust 1963;2: 689-93.
9. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.
10. Merlob P, Litwin A, Mor N. Possible association between acetazolamide administration during pregnancy and metabolic disorders in the newborn. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1990;35:85-8.
11. Soderman P, Hartvig P, Fagerlund C. Acetazolamide excretion into human breast milk. Br J Clin Pharmacol 1984;17:599-60.
12. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001;108: 776-89.

HAMİLELİK ÖZETİ

Tüm retinoidler gibi, etretinin aktif metaboliti olan asitretin de güçlü bir teratojendir. Hamilelik sırasında sadece ciddi bir fetal risk değil, aynı zamanda tedavi bittikten sonra bilinmeyen bir süre için de risk oluşturmaktadır. Asitretin, uzun süreler boyunca (belki üç yıldan fazla) SC yağında, asitretin ve 13-cis-asitretin ile birlikte kalan ana ilaca, etretinale, geri dönüştürülebildiği için fetal risk sonuçlarını arttırmaktadır. Retinoidlerin plazma seviyelerinin ölçülmesi, fetal zarar riskini belirlemede faydalı bir yöntem olarak görünmemektedir. Asitretin tedavisine başlamadan en az 1 ay önce, tedavi süresince ve tedaviden sonra en az 3 yıl boyunca etkili kontrasepsiyon önerilmektedir (1). Asitretin ile tedaviyi düşünen doğurganlık çağındaki kadınlar, eliminasyonun çok yavaş olduğu ve tedavinin 3 yılı içinde gebe kaldıklarında istenmeyen gebelik sonuçları hakkında bilgilendirilmelidir. Görünüşe göre, sadece baba tedavi edilirken asitretin kaynaklı gelişimsel toksisite riski bulunmamaktadır (2).

FETÜS RISK ÖZETİ

Oral aktif sentetik retinoid ve A vitamini türevi olan asitretin, etretinin aktif metabolitidir (ayrıca bkz. Etretinate). Diğer tedavi şekillerine dirençli olan şiddetli sedef hastalığı ve şiddetli konjenital iktiyozis, keratosis folikularis tedavisinde kullanılmaktadır (Darier hastalığı).

Asitretin, A vitamini ve türevlerine benzer olarak insan dozaj seviyelerinde fare, sıçan ve tavşan da dâhil olmak üzere çeşitli hayvan türlerinde konjenital defektlere neden olabilir. Sıçanların doğurganlığı, test edilen en yüksek dozda (maksimum önerilen insan dozunun yaklaşık 3 katı [MRHD]) bozulmamıştır. Erkek köpekler kronik uygulama (30 mg/ kg/gün), testiküler değişiklikler üretmiştir: geri dönüşümlü hafif-orta spermatogenik arrest ve çok çekirdekli dev hücreler görünümü (1).

Asitretin oral emilimden sonra, 13-cis-asitretin'e basit izomerizasyon ile geniş metabolizma ve interkonversiyona uğrar. Asitretin alkol ile tüketildiğinde çok uzun eliminasyon yarı ömrüne sahip bir retinoid olan (ortalama 120 gün, ancak 168 güne kadar uzayabilir) etretine dönüşebilir. Uzun süreli eliminasyon, doğurganlık çağındaki kadınlar için teratojenik potansiyeli arttıracığı için (ayrıca bkz. Etretinate), ilaç üreticileri tedavi sırasında ve asitretinin uzun eliminasyon periyodu nedeniyle tedaviden kesildikten sonraki 2 ay boyunca alkol tüketilmemesi gerektiğini ifade etmektedirler (1).

1994 yılındaki bir atıfta, doğurganlık çağındaki 37 kadının plazma ve SC yağ örneklerinden etretinat, asitretin ve 13-cis-asitretin konsantrasyonları ölçülmüştür. Kadınlardan yirmi tanesi asitretin alıyorken ve 17 tanesi ilacı kesti. Şu andaki 20 asitretin kullanıcısının 16'sı etretinat almış ancak örneklemekten ortalama 45 ay önce ilacı durdurmuşlardır, buna karşılık 4 kadın hiçbir zaman etretinat almamışlardır. Mevcut asitretin kullanıcıları arasında plazma ve SC yağındaki saptanabilir etretinat düzeyleri sırasıyla %45 ve %83 olarak bulunmuştur. Asitretin almayı bırakan 17 kadın, ilacı ortalama 12 ay önce bırakmıştı. Bu kadınların on biri ayrıca etretinat kullanmıştı ancak örneklemekten ortalama 43 ay önce ilacı durdurmuşlardı. Daha önce hiç etretinat almayan 6 kadın testten 17 ay önce asitretin almayı durdurdu. Bu 17 kadın arasında plazma ve SC yağ örneklerinin sırasıyla %18 ve %86'sında etretinat tespit edildi. Bazı vakalarda, asitretin tedavisi kesildikten 29 ay sonra plazma veya SC yağında asitretin ve/veya etretinat tespit edilebilmekteydi. Böylece, plazma konsantrasyonları yağıdaki konsantrasyonlarla zayıf korelasyon göstermiştir. Otörler bulguların ışığında, asitretin tedavisinden sonraki 2 yıl için önerilen kontrasepsiyon süresinin (1994'te) teratojenisite riskinden kaçınmak için çok kısa olduğu sonucuna varmışlardır (3). Şu anda, ilaç üreticisi 3 yıllık bir kontrasepsiyon süresi önermektedir, ancak asitretinin teratojenik olmayan insan eşik konsantrasyonu belirlenememiştir (1).

Gebelikten 10 gün sonra başlayan ve 1. trimester boyunca asitretin kullanan bir gebenin olgu raporu 1995 yılında yayınlanmıştır (4). 34 yaşındaki kadına şiddetli palmoplantar epidermolitik keratoderma nedeniyle asitretin (50 mg /gün) uygulanmıştır. Hamilelik, asitretin tedavisini durdurduktan 6 hafta sonra teşhis edilmiştir. Gebelik; üst ve alt ekstremitelerde şiddetli simetrik defektleri ve kraniyofasiyal malformasyonları olan, 210-g, 24-cm uzunluğunda erkek bir fetüsün gebeliğin 20. haftasında terminasyonu sonucun olmuştur. Ekstremit defektleri; dirseklerde pterijyum oluşumu ile bilateral kısa kollar, kısa başparmaklar ve tırnaksız küçük parmaklar, kasıklarda ve dizlerde her iki alt ekstremitte kontraktür, düzensiz kalınlaşmış femur ve tibialar ve sadece iki tırnaksız küçük ayak parmağı olan nokta şekilli ayakları içermekteydi. Uzunların röntgeni, el ve ayaklarda bilateral humeroradial sinotoksi ve kemik defektlerini ortaya çıkarmıştır. Kraniofasial malformasyonlar; az gelişmiş maksilla ve mandibula, yüksek, kemerli ve dar damaklı küçük bir ağız, düşük yerleşimli kulak, bilateral mikrotia, dış kulak yollarının agenezisi ve bilateral preauriküler tag içermekteydi. Atriyoventriküler septal defekt tip II dışında, otopside başka bir anomali saptanmamıştır. Tedaviyi durdurduktan 48 saat sonra ölçülen asitretin, 13-cis-asitretin ve etretinatın maternal plazma, fetal beyin ve karaciğer, amniyotik konsantrasyonları ya da tespit edilemez (<0.3 ng/mL) ya da ölçülemezdi. Fetusta kromozomal analizi denemesi başarısız olmuştur. Otörler, potansiyel genetik kusurlar dâhil olmak üzere malformasyonlar için başka bir açıklama bulamadıklarından ve kraniyofasiyal malformasyonların önceki retinoid asit embriyopatisi vakalarına (ör, İzotretinoine bakınız), benzerliği nedeniyle defektlere asitretinin neden olduğu sonucuna vardılar. Buna ek olarak, otörler A vitamini türevlerinin plazma ve yağ konsantrasyonları arasındaki zayıf korelasyonun farkındaydı (3); Bu nedenle, plazmada retinoidlerin saptanamaması sonuçlarını etkilememiştir (4).

1994 yılında yapılan bir çalışmada, kadınlarda asitretinin teratojenik risk bulundurmaman bir eşik dozunun veya plazma konsantrasyonunun olup olmadığı araştırılmıştır (5). Çeşitli türlerde, en yüksek nonteratojenik oral dozlar (mg/kg/gün) 1 (fare), 7.5 (sıçan) ve 0.2 (tavşan) idi. Sinomolgus maymunları veya insanları için hiçbir veri bulunamamıştır. Otörler ayrıca, 1983 yılında ilacın insanlarda tedavi için kullanılmaya başlanmasından bu yana asitretin tedavisi sırasında veya sonrasında ortaya çıkan gebelik sonuçlarını özetlemiş ve ilaç üreticisine rapor etmişlerdir. Hamilelik sırasında (N = 8) veya hamilelik öncesi (N = 67) (hamilelik öncesi ortalama süre 5 ay, 6 hafta ve 23 ay aralığında) toplam 75 kadın asitretine maruz bırakılmıştır. Hamilelik sırasında maruz kalanlar arasında dört spontan abortus, bir indüklenmiş abortus (fetüs hakkında bilgi yok), bir tipik malformasyonla indüklenen abortus, bir nontipik anomali yenidoğan ve bir normal yenidoğan vardı. Tipik malformasyonlu fetüsün annesi, gebeliğin ilk 19 haftasında 50 mg/gün asitretin almıştır. Fetüste malformasyonlar mikrotia

FETÜS RISK ÖZETİ

Yeni influenza A (H1N1) sebebiyle oluşan enfeksiyondan korunmak için (daha önceleri domuz gribi olarak bilinen), inaktif virüs içeren iki ve canlı virüs içeren toplamda üç aşı bulunmaktadır. Aşılar, pandemik H1N1(2009) virüs sebebiyle oluşan influenza hastalığına karşı aktif immünizasyon için endikedir (2-4). IM enjeksiyonla uygulanan influenza A (H1N1) 2009 monovalent aşısı,

6 aylık ve daha büyük olan bireyler için endike olan inaktif bir aşıdır (2). Intranasal uygulanan canlı influenza A (H1N1) 2009 monovalent aşısı, 2-49 yaşlarındaki bireyler için endikedir (3). Kanada'da bulunan Arepanrix H1N1 inaktif virüs aşısı resmi olarak bildirilmiş pandemik bir durum için endikedir (4). Apanrix içerisindeki adjuvanlar DL- α -tokoferol, skualen ve polisorbat 80'dir.

H1N1 aşıları ile ilgili hayvan üreme çalışmaları yürütülmektedir (2-4). Karsinogenez, mutagenез ya da fertilitenin bozulması için yürütülen hiçbir çalışma bulunmamaktadır. Sıçanlarda AS03-adjuvanlı H5N1 antijeni (dozları belirtilmemiş) ile yürütülen iki üreme çalışmasında embriyo-FETÜS ve laktasyon periyodunun sonuna kadarki postnatal toksisite değerlendirilmiştir (4). Postimplantasyon kayıplar, FETÜS mal-

formasyonlar (medial kısmı önemli derecede kalınlaşmış/bükülmüş kaburgalar ve bükülmüş scapula), dilate üreter ve gecikmiş nörodavranışsal maturasyon iki çalışmanın bulgularıdır. Bununla birlikte çıktılarının önemi kesin değildir çünkü bütün bulgular her iki çalışmada da tespit edilmemiştir (4).

EMZİRME ÖZETİ

H1N1 aşıları 2009 sonlarında piyasaya sunulduğu için emzirme sırasında kullanımlarını tarif eden yayın bulunmamaktadır. Buna rağmen bu aşılarından herhangi biriyle anne aşılması emzirme ile uyumludur ve emzirilen bebeğe risk oluşturmamaktadır.

Kaynaklar

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Influenza vaccination during pregnancy. Committee Opinion. No. 468, October 2010. Obstet Gynecol 2010;116:1006-7.
2. Product information. Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine. Sanofi Pasteur, 2009.
3. Product information. Influenza A (H1N1) 2009 Monovalent Vaccine Live, Intranasal. MedImmune, 2009.
4. Product information. Arepanrix H1N1 AS03-Adjuvanted H1N1 Pandemic Influenza Vaccine. GlaxoSmithKline, 2009.

AŞI, İKİLİ (BİVALAN) (TİP 16 VE 18) İNSAN PAPİLLOMAVİRÜS (HPV), REKOMBİNANT (VACCINE, HUMAN PAPİLLOMAVİRUS BİVALENT [TYPES 16 AND 17], RECOMBINANT

Aşı

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsana Ait Veri Sınırlı—Muhtemelen Uyumlu

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsana Ait Veri Yok—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Vücut kitle indeksine göre insanlarda kullanılan dozun çok daha yüksek kullanılarak tek bir tür üzerinde yapılan hayvan çalışmalarında, üreme ya da gelişim üzerine toksik etkiye dair kanıt bulunmamıştır (1). İnsanlardan edilen tecrübe, konsepsiyon dönemlerinde yapılan aşı uygulamasında embriyo-FETÜS toksisitesinin bulunmadığını destekler. Ayrıca aşı nonenfeksiyözdür ve koruyucu içermez. 2010'dan itibaren CDC, hamile kadınlarda aşılardan sakınılmasını önermektedir (2). Eğer Hamilelikte aşı uygulaması yapılırsa, sağlık çalışanlarının OTIS çalışması için bu hastaların kaydının tutulması adına ücretsiz bir hat olan 877-311-8972'yi aramaları teşvik edilmektedir.

FETÜS RISK ÖZETİ

Bivalan insan papilloma virüs (HPV-B), HPV tip 16 ve 18'in kapsitinin majör antijenik proteinleri içeren nonenfeksiyöz, rekombinant, AS04-adjuvan bir aşıdır. Koruyucu içermez. HPV-B onkogenik HPV tiplerinin sebep olduğu hastalıkları önlenmesinde endikedir: servikal kanser, servikal intraepitelial neoplazi (CIN) evre 2 ya da daha kötüsü ve adenokarsinoma in situ ve CIN evre 1. 10 ila 25 yaş arası kadınlarda kullanımı onaylanmıştır, IM enjeksiyon olarak uygulanır (1).

Sıçanlarda üreme çalışmaları yürütülmektedir. İnsanlarda vücut kitle endeksinde dayanarak kullanılan dozun yaklaşık 47 katının fertiliteyi bozduğuna ya da FETÜS hasara sebep olduğuna dair her hangi bir kanıt ortaya çıkartmıştır. Konsepsiyon öncesi ya da organogenez sırasında kullanımın çiftleş-

me, fertilite, Hamilelik, doğum, emzirme ya da prenatal veya postnatal gelişimde her hangi bir yan etki gözlenmemiştir. Aşı teratojeniteye sebep olmamaktadır. Aşının karsinojenik ya da mutajenik potansiyeli değerlendirilmemiştir (1).

Klinik çalışmalarda aşının her bir dozunun uygulanmasından öncesinde Hamilelik hariç tutulmuş ve hastaların son aşılamadan 2 ay sonrasına kadar hamile kalmamaları söylenmiştir (1). Lisans verilmeden önce, aşı uygulanmış 3696 kadın ve kontrol dozunu almış (hepatit A aşısı ya da plasebo) 3580 kadından 7276'sında Hamilelik bildirilmiştir. Deneklerin ve kontrol grubunun Hamilelik sonuçları konjenital anomali ve prematüre doğum dışında yeni doğanlar, spontan abortus (SABs), elektif abortus, normal yenidoğan açısından benzerdir. Aynı zamanda gruplar arasında konjenital anomali, ölü doğum ve ektopik Hamilelik oranları açısından fark bulun-

HAMİLELİK ÖZETİ

Amantadin bir hayvan türünde teratojenik ve embriyotoksiktir, ancak insan gebeliğine ait veriler embriyo/fetal riskin değerlendirilmesi için sınırlıdır. 1975 yılına ait bir bildiride, yazar ilacın potansiyel bir insan teratojeni olduğunu bildirmiş ve gebelikte sık kullanılmadığı için teratojenik potansiyelinin sanılandan daha fazla olduğu şeklinde yorumlamıştır.(1) Üç olgu kompleks kardiyak defekt ve diğer beş olgu ise çeşitli malformasyonlar içeriyordu. İlacın birinci trimesterde kullanımından kaçınılmalıdır.

FETÜS RISK ÖZETİ

Amantadin, İnfluenza A ve Parkinson hastalığının profilaksisi ve tedavisinde endikedir. Görünüşte aktif olmayan çok sayıda metabolitlerine metabolize edilir. Plazma yarı ömrü yaklaşık 16-17 saattir ve plazma protein bağlanması yaklaşık %67'dir.(2)

Amantadin, gebe sıçanlarda BSA konversiyonuna (EHD) dayalı tahmini insan dozuna eşdeğer bir doz olan 7.1 mg/kg/gün dozunda teratojenik ve 14.2 mg/kg/gün dozunda ise embriyotoksiktir. 5.3 mg/kg/günlük EHD dozunda embriyo veya fetüs için zararlı etki gözlenmedi. 9.6 mg/kg/günlük EHD'ye eşdeğer doz verilen gebe tavşanlarda teratojenik veya embriyotoksik etki görülmemiştir.(2)

Karsinogenesis için araştırmalar yapılmamıştır. Mutajenite için çoklu incelemeler negatiftir. Erkek ve dişi sıçanlarla üreme çalışmalarında fertilitede hafif düzeyde bozulma görülmüştür. Bir olguda, in vitro fertilizasyondan 2 hafta önce bir erkekte amantadin kullanımından sonra doğurganlıkta başarısızlık bulunmuştur.(2)

Amantadin'in insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Düşük molekül ağırlığı (serbest baz için yaklaşık 152), orta dereceli plazma proteini bağlanması ve uzun plazma yarı ömrü, ilacın embriyo-fetüse geçebileceğini göstermektedir.

1. trimesterde amantadine maruz kalan bir bebekte bir kardiyovasküler defekt (pulmoner atrezi olan tek ventrikül) bildirilmiştir.(3) Anne Parkinson benzeri bir hareket bozukluğu için ilacı 100 mg/gün dozunda alıyordu.

1987 yılına ait retrospektif çalışma birisi muhtemelen molar gebelik olan 4 kadında konsepsiyonda önce başlayan amantadin kullanımını tariflemiştir.(4) Geriye kalan 3 vakaların ilkinde 1. trimesterde lekelenme izlendi (normal gebelik sonucu elde edildi), ikincisinde yenidoğanda inguinal herni vardı (hasta aynı zamanda levodopa/karbidopa da kullanıyordu) ve sonucunda gebelik belirgin anomali olmayan fetüsün 4. ayda abortusu ile sonlandı (hasta aynı zamanda levodopa da kullanıyordu).(4)

1991 yılına ait bir olgu sunumu gebeliğinin tamamında amantadin kullanan multipl sklerozlu bir kadında ardışık iki gebeliğindeki sonuçları bildirdi.(5) Bebekler sırasıyla 34 ve 36. haftalarda 2640 ve 2954 gram olarak doğdu. Yayın anında bebekler 2.8 yaş ve 3 aylıktı. Her ikisi de fiziksel ve gelişimsel olarak normaldi.

Erken organogenez sırasında amantidine kullanan anneden doğan bir bebekte Tibial hemimeli ve Fallot tetralojisi bildirildi.(6) 37 yaşındaki anne, bir parainfluenza virüsü enfeksiyonu için postkonsepsiyonel 4. ve 6. haftalarında toplamda 7 gün olmak üzere 100 mg ilaç almıştı. Bebeğin kromozom analizi normaldi. Bu vakaya ek olarak, araştırmacılar, her ikisi de normal sonuçları olan amantadin'e maruz kalan diğer iki gebeyi de bildirmiştir. Çocuklar 4.4 ve 3.2 yaşlarında ve normal büyüme ve gelişmeye sahipti.(6)

229.101 gebeyi kapsayan Michigan Medicaid alıcılarının surveyns çalışmasında 1985-1992 yılları arasında 1. trimesterde amantadine maruz kalan 51 yenidoğan saptanmıştır (F. Rosa, kişisel iletişim, FDA, 1993). 5 major doğum defekti (%9.8) (beklenen 2) gözlemlendi. Spesifik verilerin mevcut olduğu altı defekt kategorisi arasında 1 kardiyovasküler defekt (beklenen 0.5) ve 1 ekstremite redüksiyon defekti (beklenen 0) gözlemlenmiştir. Oral yarı, spina bifida, polidaktili

veya hipospadias gözlenen olgu yoktu. Defektlerin görülme sıklığı yüksek olmasına rağmen, maruziyetlerin sayısı herhangi bir sonuca varmak için çok küçüktür.

Rosa, yukarıdaki verileri 1994 yılında ek verilerle genişletmiştir.(7) Ankete katılan altı defekt tipine ek olarak beyin ve göz kusurları eklenmiştir. 333.000 gebeliğin 64'ünde amantadin için 1. trimester reçetesi vardı. Beş defekt (1993'deki ile aynı) ilaçla ilişkilendirildi (beklenen 3.1). Birisi kardiyovasküler defektle ilişkililiydi, ancak yeni analizde ekstremite redüksiyon defekti saptanmadı. Rosa, kalp defektlerinin Medicaid verilerinde (98 doğumdan 1'i) maruziyet olmayan olgular arasında da yaygın olduğu ve yukarıdaki raporlar göz önüne alındığında, amantadin kardiyak defektlere neden olsa bile mevcut verilerin bu riskin yüksek olmadığını gösterdiği konusuna dikkati çekti.(7)

2003-2008 dönemini kapsayan retrospektif bir kohort çalışması, gebelik sırasında antiviral ajanlarla tedavi edilen 239 gebeliği tanımlamıştır.(8) Bunlardan 104 kadın M2 iyon kanalı inhibitörü (rimantadin, amantadin veya her ikisi) ve 135'i ise oseltamivir aldı. Bu hastaların gebelik sonuçları, bölgedeki genel obstetrik hasta popülasyonundan alınan 82.097 kontrol ile karşılaştırıldı. Kombine tedavi edilen grupta hastaların %13'ü 1. trimesterde, %32'si 2. trimesterde ve %55 3. Trimesterde ilaca maruz kalmışlardı. Tedavi grubu ile kontroller arasında, M2 inhibitörlerinin daha fazla sayıda gestasyona sahip olmaları dışında, maternal ve doğum özellikleri açısından anlamlı fark yoktu. M2 inhibitörleri, oseltamivir ve kontroller karşılaştırıldığında ölü doğumlarda (%0, %0'a karşılık %1), majör defektlerde (%1 (trizomi 21), %0'a karşılık %2) ve minör defektlerde de (%19, %15 ve %22) hiçbir farklılık yoktu. İkizler ve majör anomaliler dışlandığında tekiz bebeklerin özelliklerinde tek önemli bulgu her iki tedavi grubunda nekrotizan enterokolit riskinin kontrollere göre daha yüksek olmasıdır (%1.0, %0.8'a karşılık %0.02).(8)

EMZİRME ÖZETİ

Amantadin düşük konsantrasyonlarda anne sütüne geçer.(1) Bu durum ilacın düşük moleküler ağırlığı (serbest baz için yaklaşık 152), orta dereceli plazma proteinlerine bağlanması ve uzun plazma yarı ömrü ile ilişkilidir. Emzirilen bebeklerde yan etki bildirilmemiştir. Üretici, amantadin'in emzirme sırasında kullanılmamasını önermektedir.(1)

Kaynaklar

1. Coulson AS. Amantadine and teratogenesis. Lancet 1975;2:1044.
2. Product information. Amantadine. Banner Pharmacaps, Endo Pharmaceuticals, 2012.
3. Nora JJ, Nora AH, Way GL. Cardiovascular maldevelopment associated with maternal exposure to amantadine. Lancet 1975;2:607.
4. Golbe LI. Parkinson's disease and pregnancy. Neurology 1987;37:1245-9.
5. Levy M, Pastuszak A, Koren G. Fetal outcome following intrauterine amantadine exposure. Reprod Toxicol 1991;5:79-81.
6. Pandit PB, Chitayat D, Jefferies AL, Landes A, Qamar IU, Koren G. Tibial hemimelia and tetralogy of Fallot associated with first trimester exposure to amantadine. Reprod Toxicol 1994;8:89-92.
7. Rosa F. Amantadine pregnancy experience. Reprod Toxicol 1994;8:531.
8. Greer LG, Sheffield JS, Rogers VL, Roberts SW, McIntire DD, Wendel GD Jr. Maternal and neonatal outcomes after antepartum treatment of influenza with antiviral medications. Obstet Gynecol 2010;115:711-6.

C VİTAMİNİ (VİTAMİN C)

Vitamin

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Uyumlu

EMZİRME TAVSİYESİ: Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Hafif ila orta derecede C vitamini eksikliği veya aşırı doz, anne veya fetus için büyük bir risk oluşturmaz. C vitamini anne ve fetus sağlığı için gerekli olduğundan ve hamilelik sırasında vitamin için artan bir talep olduğu için, önerilen günlük doza (RDA) kadar alım tavsiye edilir.

FETÜS RISK ÖZETİ

C vitamini (askorbik asit); kollajen oluşumu, doku onarımı ve folik asitin folinik asite ve demir metabolizmasına dönüşümü dahil olmak üzere çok sayıda metabolik süreç için gerekli suda çözünabilir temel bir besindir (1). Ulusal Bilimler Akademisi'nin hamilelikte C vitamini için RDA dozu 70 mg'dır (1).

C vitamini fetusa aktif olarak taşınır (2-5). Maternal serum seviyeleri yüksek olduğunda, plasental transfer basit difüzyon ile olur (5). Hamilelik sırasında anne serum C vitamini giderek azalır (6,7). Bunun sonucu olarak, yenidoğan serum C vitamini (9-22 mcg/mL) annenin yaklaşık 2-4 katıdır (4-10 mcg/mL) (4-19).

Klinik belirtiler olmaksızın C vitamininin annedeki eksikliği hamilelik sırasında yaygındır (18-20). Çoğu çalışma, bu eksiklik ile konjenital malformasyonlar da dahil olmak üzere maternal veya fetus komplikasyonları arasında ilişki bulamamıştır (11,12,21-24). Kadınlarda ya da komplikasyonları olan fetüslerde düşük C vitamini seviyeleri bulunduğunda, bu bir sonuçtu, bir neden değildi. Bununla birlikte, 1369 annenin katıldığı 1971'deki retrospektif bir çalışmada, C vitamini eksikliğinin teratojenik bir etkiye sahip olabileceğini, ancak yazarların sonuçlarının yorumlanmasında dikkatli olmaları gerektiğini önermişlerdir (25).

Daha sonraki bir araştırmada, nöral tüp defektlili bebek doğuran altı annede, 1. trimesterde düşük lökosit C vitamini seviyeleri bulundu (26). Folik asit, B12 vitamini ve riboflavin serumda veya eritrositlerde düşük izlendi. Düşük folik asit ve vitamin B12 düzeylerinin, defektlerin etiolojisinde rol oynadığı düşünülmüştür (ayrıca bkz. Folik Asit, Vitamin B12 ve Riboflavin).

1965 tarihli bir raporda, hamilelik sırasında yüksek günlük C vitamini dozlarının iki bebekte "uygun durumda" skorbüt gelişebileceğini ileri sürülmüştür (27). Anneler hamilelik boyunca 400 mg'lık aralıkta C vitamini alımını günlük olarak aldılar fakat her ikisinin de yavrularında infantil skorbüt vardı. Bu durumu incelemek için, laboratuvar hayvanlarına hamilelik boyunca çeşitli dozlarda C vitamini verildi. Maksimum dozlara maruz kalan 10 yavrudan 2'sinde semptomlar ve skorbüt ile uyumlu histolojik değişiklikler gelişmiştir (27). Araştırmacılar, utero maruziyetin yüksek olmasının, askorbik asit bağımlılığına neden olabileceği sonucuna varmışlardır. Bu durumun

daha yeni raporları bulunmamıştır; bu nedenle klinik önemi bilinmemektedir.

Fetüs anomali ile yüksek dozlarda C vitamininin ilişkili olabileceği tek bir rapor bulundu. 1976 tarihli kısa bir vaka raporunda, psikiyatrik nedenlerle yüksek dozda C vitamini, diğer suda çözünen vitaminler ve besin maddeleri ile tedavi edilen bir kadından doğan anensefali bir fetusu tanımlamıştı (28). Defekt ve vitaminler arasındaki ilişki gösterilememiştir. Başka bir çalışmada, 2000 mg/gün'e kadar olan dozlarda yan etki kanıtı bulunmamıştır (29).

EMZİRME ÖZETİ

C vitamini (askorbik asit) anne sütüne geçer. Sütte bildirilen konsantrasyonlar 24 ila 158 mcg/mL arasında değişmektedir (30-38). Emziren kadınlarda, süt C vitamini doğrudan doğruya alım ile orantılıdır (31,32). 4-200 mg/gün C vitamini takviyesi alındığında, sütte ölçülen seviye 24-61 mcg/mL'dir (31). Benzer şekilde, C vitamini alımının zayıf olduğu başka bir grup kadında, 34-103 mg/gün takviye alımı, 34-55 mcg/mL seviyelerinde sonuçlandı (32). Buna karşılık, diyetlerinde RDA veya daha fazla C vitamini tüketen iyi beslenmiş kadınlarda yapılan çalışmalar, daha fazla miktarda alımın sütlerindeki vitamin düzeylerini önemli ölçüde artırmadığını göstermektedir (33-34). RDA'nın 10 katı, 1000 mg/gün'ü aşan toplam C vitamini tüketimi bile, bebeklerin süt konsantrasyonlarını veya C vitamini alımını önemli ölçüde artırmamıştır (36). Bununla birlikte, vitaminin maternal idrar atılımı önemli ölçüde artmıştır. Bahsedilen çalışmalar, doymuşluk düzeyini aşmayı önlemek için, sütün C vitamini atılımının düzenlendiğini göstermektedir(36).

İnsan sütünün dondurucuda 3 aya kadar saklanması, pre-term annelerden alınan Sütün C vitamini konsantrasyonlarını etkilememiştir fakat termdeki annelerdeki sütlerde C vitamini konsantrasyonlarında önemli ölçüde düşüşe neden olmuştur(39). Bununla birlikte, her iki tipte süt, bebekler için RDA'yı karşılamak üzere yeterli C vitamini sağlamıştır.

Emzirme sırasında C vitamini için RDA 95 mg'dır (1). İyi beslenerek emzirilen ve beslenmesinde C vitamini tüketen emziren kadınlar, normal olarak sütlerinde doymuş bir seviyeye kadar yeterli C vitamini verirler ve ek takviye gerekli değildir. RDA'ya kadar olan anne takviyesi sadece beslenme yetersizliği olan kadınlarda gereklidir.

Kaynaklar

1. American Hospital Formulary Service. Drug Information 1997. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 1997;2823-5.
2. Hill EP, Longo LD. Dynamics of maternal-fetus nutrient transfer. Fed Proc 1980;39:239-44.
3. Streeter ML, Rosso P. Transport mechanisms for ascorbic acid in the human placenta. Am J Clin Nutr 1981;34:1706-11.
4. Hamil BM, Munks B, Moyer EZ, Kaucher M, Williams HH. Vitamin C in the blood and urine of the newborn and in the cord and maternal blood. Am J Dis Child 1947;74:417-33.
5. Kaminetzky HA, Baker H, Frank O, Langer A. The effects of intravenously administered water-soluble vitamins during labor in normovitaminemic and hypovitaminemic gravidas on maternal and neonatal blood vitamin levels at delivery. Am J Obstet Gynecol 1974;120:697-703.
6. Snelling CE, Jackson SH. Blood studies of vitamin C during pregnancy, birth, and early infancy. J Pediatr 1939;14:447-51.
7. Adlard BPF, De Souza SW, Moon S. Ascorbic acid in fetus human brain. Arch Dis Child 1974;49:278-82.
8. Braestrup PW. Studies of latent scurvy in infants. II. Content of ascorbic (cevitamic) acid in the blood-serum of women in labour and in children at birth. Acta Paediatr 1937;19:328-34.
9. Braestrup PW. The content of reduced ascorbic acid in blood plasma in infants, especially at birth and in the first days of life. J Nutr 1938;16:363-73.
10. Slobody LB, Benson RA, Mestern J. A comparison of the vitamin C in mothers and their newborn infants. J Pediatr 1946;29:41-4.
11. Teel HM, Burke BS, Draper R. Vitamin C in human pregnancy and lactation. I. Studies during pregnancy. Am J Dis Child 1938;56:1004-10.
12. Lund CJ, Kimble MS. Some determinants of maternal and plasma vitamin C levels. Am J Obstet Gynecol 1943;46:635-47.
13. Manahan CP, Eastman NJ. The cevitamic acid content of fetus blood. Bulletin Johns Hopkins Hospital 1938;62:478-81.
14. Raiha N. On the placental transfer of vitamin C. An experimental study on guinea pigs and human subjects. Acta Physiol Scand 1958;45(Suppl):155.
15. Khatib AK, Al Nagdy SA, Mourad KAH, El Azghal HI. Foetal maternal ascorbic acid gradient in normal Egyptian subjects. J Trop Pediatr 1970;16:112-5.
16. McDewitt E, Dove MA, Dove RF, Wright IS. Selective filtration of vitamin C by the placenta. Proc Soc Exp Biol Med 1942;51:289-90.
17. Sharma SC. Levels of total ascorbic acid, histamine and prostaglandins E2 and F2α in the maternal antecubital and foetal umbilical vein blood immediately following the normal human delivery. Int J Vitam Nutr Res 1982;52:320-5.
18. Dostalova L. Correlation of the vitamin status between mother and newborn during delivery. Dev Pharmacol Ther 1982;4(Suppl 1):45-57.
19. Baker H, Frank O, Thomson AD, Langer A, Munves ED, De Angelis B, Kaminetzky HA. Vitamin profile of 174 mothers and newborns at parturition. Am J Clin Nutr 1975;28:59-65.
20. Kaminetzky HA, Langer A, Baker H, Frank O, Thomson AD, Munves ED, Oppen A, Behrle FC, Glista B. The effect of nutrition in teen-age gravidas on pregnancy and the status of the neonate. I. A nutritional profile. Am J Obstet Gynecol 1973;115:639-46.
21. Martin MP, Bridgforth E, McGarity WJ, Darby WJ. The Vanderbilt cooperative study of maternal and infant nutrition. X. Ascorbic acid. J Nutr 1957;62:201-24.
22. Chaudhuri SK. Role of nutrition in the etiology of toxemia of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1971;110:46-8.
23. Wilson CWM, Loh HS. Vitamin C and fertility. Lancet 1973;2:859-60.
24. Vobecky JS, Vobecky J, Shapcott D, Munan L. Vitamin C and outcome of pregnancy. Lancet 1974;1:630.
25. Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. Br Med J 1971;1:523-7.
26. Smithells RW, Sheppard S, Schorah CJ. Vitamin deficiencies and neural tube defects. Arch Dis Child 1976;51:944-50.
27. Cochrane WA. Overnutrition in prenatal and neonatal life: a problem? Can Med Assoc J 1965;93:893-9.
28. Averbach P. Anencephaly associated with megavitamin therapy. Can Med Assoc J 1976;114:995.
29. Korner WF, Weber F. Zur toleranz hoher Ascorbinsäuredosen. Int J Vitam Nutr Res 1972;42:528-44.
30. Ingalls TH, Draper R, Teel HM. Vitamin C in human pregnancy and lactation. II. Studies during lactation. Am J Dis Child 1938;56:1011-19.
31. Deodhar AD, Rajalakshmi R, Ramakrishnan CV. Studies on human lactation. Part III. Effect of dietary vitamin supplementation on vitamin contents of breast milk. Acta Paediatr 1964;53:42-8.
32. Bates CJ, Prentice AM, Prentice A, Lamb WH, Whitehead RG. The effect of vitamin C supplementation on lactating women in Keneba, a West African rural community. Int J Vitam Nutr Res 1983;53:68-76.
33. Thomas MR, Kawamoto J, Sneed SM, Eakin R. The effects of vitamin C, vitamin B6, and vitamin B12 supplementation on the breast milk and maternal status of well-nourished women. Am J Clin Nutr 1979;32: 1679-85.
34. Thomas MR, Sneed SM, Wei C, Nail PA, Wilson M, Sprinkle EE III. The effects of vitamin C, vitamin B6, vitamin B12, folic acid, riboflavin, and thiamin on the breast milk and maternal status of well-nourished women at 6 months postpartum. Am J Clin Nutr 1980;33:2151-6.
35. Sneed SM, Zane C, Thomas MR. The effects of ascorbic acid, vitamin B6, vitamin B12, and folic acid supplementation on the breast milk and maternal nutritional status of low socioeconomic lactating women. Am J Clin Nutr 1981;34:1338-46.
36. Byerley LO, Kirksey A. Effects of different levels of vitamin C intake on the vitamin C concentration in human milk and the vitamin C intakes of breastfed infants. Am J Clin Nutr 1985;41:665-71.
37. Salmenpera L. Vitamin C nutrition during prolonged lactation: optimal in infants while marginal in some mothers. Am J Clin Nutr 1984;40:1050-6.
38. Grewar D. Infantile scurvy. Clin Pediatr 1965;4:82-9.
39. Bank MR, Kirksey A, West K, Giacoia G. Effect of storage time and temperature

CENTRUROİDES (AKREP) İMMÜN F(AB')₂ (AT KAYNAKLI) CENTRUROIDES (SCORPION) IMMUNE F(AB')₂ (EQUINE)

Antidot

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Maternal Yarar >> Embriyo-Fetüs Risk

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Centruroides antivenomunun (antidotunun) gebelikte kullanımına dair veri bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilmiş üreme çalışmaları bulunmamaktadır ve insanlarda gebelikte kullanıma dair verilerin olmaması nedeniyle embriyo-fetüs açısından risk değerlendirilmesi yapılamamaktadır. Yine de anne için sağlanacak yarar, embriyo ve fetus için tahmin edilemeyen riskin üzerinde görülmektedir. Bu nedenle, endike olduğu durumlarda, hamilelik nedeniyle antivenomun kullanımından kaçınılmalıdır.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Centruroides antivenomu (antidotu ya da panzehiri), beş farklı tür akrep zehirine karşı bağışıklık geliştirilmiş at plazmasından üretilmektedir. Venom toksininin hedef dokulardan uzaklaştırılarak yeniden dağılımının sağlanması ve vücuttan atılımının kolaylaştırılması için toksini bağlaması ve nötralize etmesi amacıyla intravenöz yolla uygulanır. Venomun antidotu (antivenom), akrep zehirlenmesinin klinik bulgularının tedavisinde endikedir. Yarı ömrü 159 ± 57 saattir (1).

Hayvanlar üzerinde yürütülmüş üreme çalışmaları bulunmamaktadır. Ayrıca; kanserojen ve mutajen potansiyeli ile doğurganlık işlevleri üzerindeki etkileri de değerlendirilmemiştir (1).

Venom panzehirinin (antidotunun) plasentayı geçip geçmediği bilinmemektedir. Antivenomun molekül ağırlığı, üretici tarafından rapor edilmemiştir. Ürünün, at immüno-globulinine ait F(ab')₂ parçacıklarının polivalan preparatı olması nedeniyle moleküler ağırlığının muhtemelen çok yüksek olduğu düşünülmektedir. Fetüsün hamilelikteki maruziyeti, en azından hamileliğin erken döneminde klinik olarak anlamlı

olmayabilir. Bununla birlikte, eliminasyon yarılanma ömrünün uzun olması, antivenomun anne:fetus arayüzünde bir kaç gün süre ile kalıcı olmasına neden olacaktır.

EMZİRME ÖZETİ

Centruroides antivenomunun insanlarda laktasyon sürecinde kullanımına dair bildirim bulunmamaktadır. Antivenomun molekül ağırlığı, üretici tarafından rapor edilmemiştir. Ürünün, at immüno-globulinine ait F(ab')₂ parçacıklarının polivalan preparatı olması nedeniyle moleküler ağırlığının muhtemelen çok yüksek olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, antivenomun eliminasyon yarı ömrü çok uzundur (159 ± 57 saat), bu nedenle doğumdan kısa bir süre önce verilmesi durumunda kolostrum içine küçük miktarlarda salgılanabilir. Emzirme yoluyla maruziyeti durumunda ortaya çıkan herhangi bir etkisi bilinmemekle birlikte antivenomun büyük olasılıkla bebeğin bağırsaklarında sindirileceği düşünülmektedir.

Kaynak

1. Product information. Anascorp. Accredo Health Group, 2011.

CİGUATOKSİN (CIGUATOXIN)

Toksin

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan Verileri Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: Kontraendike

HAMİLELİK ÖZETİ

Açıklanan vakalardan, canlı doğan bebeklerin hiçbirinde toksine maruziyet sonrası kalıcı sekel izlenmediği ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte, doğumdan kısa süre önce maruziyeti bulunan bir bebekte uzun süreli olumsuz etkiler tamamen dışlanamamıştır. Maruziyetin zamanı ile doğum arasındaki ilişki bu vakada bir faktör olmuş olabilir. Toksin ve abortus arasındaki ilişki mevcut verilerle belirlenemez. Toksinin transplasental geçişi araştırılmamıştır, ancak yüksek moleküler ağırlığı (1112) nedeniyle muhtemelen plasentayı geçmesi sınırlanmaktadır.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Ciguatoksine, balık besin zincirinde yoğunlaşan Mavi-Yeşil alglerden olan *Gambierdiscus toxicus* tarafından üretilen bir deniz toksinidir (1). Toksin pişirme, dondurma, kurutma veya tuzlamaya dayanıklıdır. Sonuç olarak enfekte olmuş tropikal balıklar yutulduğunda ciguatera zehirlenmesine yol açar (1). Ciguatoksine ile mevcut olabilecek diğer toksinler arasında, scaritoksine ve maitotoksine bulunur (2,3).

Gebelik sırasında sekiz adet ciguatera zehirlenmesi vakası yayınlanmıştır (1-4). Doğum dönemindeki bir Avustralyalı kadın bir resif balığından gelen toksinleri almasından 4 saat içinde zehirlenme belirtileri göstermiştir (1). Annenin semptomlarıyla eşzamanlı olarak başlayan fetal zehirlenme semptomları, "düzensiz fetal hareketler ve aralıklı tuhaf bir fetal titreme" olarak izlenmişti (1). Olağandışı fetal hareketler 18 saat devam etti, daha sonra 24 saat içinde yavaş yavaş azaldı. 2 gün sonra yapılan bir sezaryen operasyonu ile mekonyum aspirasyonu ve sol taraf fasiyal felci olan 3800 gramlık bir erkek bebek doğdu. 1 günlükken, el kaslarının muhtemelen miyotonisi fark edildi. 6 haftalıkken, bebek henüz gülümsememişti ancak bunun dışında normaldi (1). Anne, meme uçlarındaki acı veren hiperestezi nedeniyle emziremedi.

Hamilelik sırasında meydana gelen altı adet ciguatera zehirlenmesi (gestasyonel yaşlar bulunamadı), 1991 yılında yayınlanan bir özet makalede San Francisco Körfezi bölgesindeki araştırmacılar tarafından tanımlanmıştır (2). Kadınların nörolojik, nöromusküler ve kardiyovasküler bulguları ve zehirlenme belirtileri vardı. Tüm semptomlarla bağlantılı olarak fetal aktivite artışı izlendi. Zehirlenmenin akut fazı sırasında bir fetüs düşük yaptı (2). Diğer beş kadın maruziyete bağlı sekel olmaksızın terme yakın normal görünümüne sahip bebek doğurdu. Son beş vaka için maruziyet-doğum aralıkları belirtilmemiştir.

Kaliforniya'dan başka bir vakada, 16.gelibek haftasındaki bir kadında, pişirilmiş bir iskarmoz balığı(turna) yemeği yedikten 4 saat sonra ciguatera zehirlenmesi gelişti (4). Bu durum başka bir referansta kısaca belirtilmiş olabilir (3). Artan fetal hareketler sadece birkaç saat sürdü. Miadından 19 gün sonra 10 aylık normal gelişimde 3630 g erkek bebek sezaryen ile normal şekilde doğdu.

EMZİRME ÖZETİ

Ciguatoksine, bariz şekilde anne sütüne geçer. Dört aylık bir bebeğin annesi, ciguatera ile enfekte olduğu varsayılan ba-

liğin bir kısmını tükettikten 1 ile 3 saat sonrasında emzirildi (5). Annenin zehirlenme belirtileri balığı yedikten birkaç saat içinde başladı ve 3 hafta içerisinde geriledi. Tüm hastalığı boyunca bebeğini emzirmeye devam etti. Annenin balığı yemesini takiben ilk emzirmesinden yaklaşık 10 saat sonra, bebekte 48 saat süren diyare, irritabilite ve kolik gelişti. Ardından da ince bir makülopapüler döküntü oldu. Yazarların, bebeklerde ciguatera toksisitesi ile bağdaştırdığı belirti ve semptomlar 2 hafta içinde tamamen düzeldi (5).

Annede ciguatera zehirlenmesi semptomları geliştikten 12 saat sonra emzirilen bir 3 aylık bebekte ciguatoksinin, yeşil dışkıya neden olduğu düşünülmüştür (6). Bebek daha sonra mamaya geçirildi. Birkaç gün sonrasında anne sütüne tekrar geçildiğinde yeşil dışkıların yeniden ortaya çıkmasıyla

sonuçlandı. Emzirmenin hemen durdurulmasıyla sorun tekrar çözüldü. Bebekte başka semptom görülmedi.

Kaynaklar

1. Pearn J, Harvey P, De Ambrosis W, Lewis R, McKay R. Ciguatera and pregnancy. Med J Austr 1982;1:57–8.
2. Rivera-Alsina ME, Payne C, Pou A, Payne S. Ciguatera poisoning in pregnancy (Abstract). Am J Obstet Gynecol 1991;164:397.
3. Geller RJ, Olson KR, Senecal PE. Ciguatera fish poisoning in San Francisco, California, caused by imported barracuda. Western J Med 1991;155: 639–42.
4. Senecal PE, Osterloh JD. Normal fetal outcome after maternal ciguateric toxin exposure in the second trimester. J Toxicol Clin Toxicol 1991;29:473–8.
5. Blythe DG, de Sylva DP. Mother's milk turns toxic following fish feast. JAMA 1990;264:2074.
6. Thoman M. Letters to the editor. Vet Hum Toxicol 1989;31:71.

CROFELEMER (CROFELEMER)

Gastrointestinal (Antidiyareikler)

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

İnsan hamileliğinde crofelemer kullanımını tarif eden bir rapor bulunamamıştır. Hayvan üreme çalışmalarında kullanılan dozlar, vücut ağırlığına dayalı olan insan dozu ile karşılaştırılmış ve bir türde maternal toksisite oluşmuştur, bu yüzden sonuçlar yorumlanamamaktadır. Bununla birlikte, bu botanik ilaç minimal olarak emilmektedir, bu nedenle muhtemelen embriyo-fetusta klinik olarak anlamlı bir şekilde maruziyet oluşmayacaktır.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Bir botanik ilaç maddesi olan Crofelemer, intestinal epitelyal hücrelerin sıvı sekresyonunu düzenleyen iki fonksiyonunun bir oral inhibitörüdür ve böylece ishalde yüksek hacimli su kaybını önler. Antiretroviral tedavi almakta olan HIV/AIDS hastalarında enfeksiyöz olmayan ishalin semptomatik rahatlaması için endikedir. İlaç minimal emilir ve plazma crofelemer konsantrasyonları, kantitatif seviyenin altındadır (50 ng/mL). Hiçbir metaboliti tanımlanmamıştır (1).

Sıçanlarda ve tavşanlarda üreme çalışmaları yapılmıştır. Sıçanlarda, önerilen günlük insan dozu olan 4,2 mg/kg'lık (ÖİD)'nın 177 katına kadar olan oral dozlarda, fetal hasar olduğuna dair hiçbir kanıt bulunmamıştır. Ayrıca, yavrularda prenatal veya postnatal yan etkilere dair bir kanıt saptanmamıştır. Tavşanlarda ÖİD'nin yaklaşık 96 katı olan doz, fetüslerde abortus ve rezorpsiyonlarına neden olmuş, ancak maternal toksisite de belirgin olarak oluşmuştur.

Uzun süreli karsinogenisite çalışmaları yapılmamıştır, ancak mutajenite için yapılmış olan üç analiz negatif sonuçlan-

mıştır. ÖİD'nun 177 katına kadar olan dozlarda, crofelemerin erkek ve dişi sıçanların doğurganlığı veya üreme performansı üzerinde hiçbir etkisi bulunmamıştır (1).

Crofelemer'in insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Yüksek olduğu bilinmesine rağmen, botanik ilacın moleküler ağırlığı geniş polimerizasyon nedeniyle belirlenememektedir. Ayrıca, ilacın sistemik konsantrasyonları minimaldir, bu nedenle bir embriyo veya fetusun maruz kalması muhtemelen sıfır olarak görünmektedir.

EMZİRME ÖZETİ

İnsan emzirme döneminde crofelemer kullanımını tarif eden hiçbir rapor bulunamamıştır. İlaç minimal olarak emildiği için, muhtemelen süte klinik olarak önemli miktarda bulunmayacaktır.

Kaynak

1. Product information. Fulyzaq. Salix Pharmaceuticals, 2013.

ÇÖREK OTU/KALANJİ (BLACK SEED/KALANJİ)

Ot

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—İlişkili Hayvan Verisi Yok

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Nigella sativa (çörekotu/kalanji) veya aktif maddeleri için herhangi bir hayvan veya insan gebelik verisi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bir hayvan çalışmasında, gebe diyabetik farelerde timokinonun koruyucu bir etkisi gösterilmiştir. Bazı hayvan testlerinde hepatotoksitesite gözlenmiştir ve yağ kontakt dermatite neden olabilir. Antik çağlardan beri kullanılmamasından dolayı, çörekotu/kalanji'nin teratojeniteye neden olması olası değildir. Bununla birlikte, menstrüasyonu uyarmak için kullanımı ve potansiyel kontraseptif özellikleri, gebelikte kullanılmamasını gerektirir.

FETÜS RISK ÖZETİ

Genel olarak çörekotu veya sakka olarak bilinen bitki *N. sativa*'nın tohumları, Orta Doğu, Avrupa, Afrika ve Hindistan'da birkaç bin yıl boyunca ilaç, yiyecek veya baharat olarak kullanılmıştır. Tohumlar; sabit yağlar, proteinler, alkaloidler, saponin, yağ asitleri, C vitamini, mineraller ve uçucu yağ dahil olmak üzere çok sayıda bileşik içerir. Ana aktif maddeler timokinon, ditemokinon, timohidrokinon ve timol'dur (1,2).

Tohumlar ve/veya aktif bileşenleri birçok hastalık ve durum için kullanılmıştır ve solunum, bağışıklık sistemi ve mide bağırsak sistemi üzerinde faydalı etkileri olduğu düşünülmektedir. Ayrıca anti-kanser etkilerinin olduğu ve antioksidan, antidiyabetik, anti-enflamatuvar, analjezik, antihipertansif, geniş spektrumlu antimikrobiyal ve antihelmintik özellikleri için kullanıldığı iddia edilmektedir. Bununla birlikte, bu kullanımlara dair az sayıda klinik çalışma vardır ve alınan dozlar hakkında bilgi eksiktir. Kadınlarda, tohumlar menstrüasyonu uyarmak ve süt akışını arttırmak için kullanılmıştır (1,2).

Tohumlar veya aktif bileşikleri ile hayvan reproduksiyon çalışmaları yapılmamıştır. Bununla birlikte, streptozotisin ile indüklenen diyabetli farelerde yapılan bir çalışmada, hipokinonun (10 mg/kg/gün) malformasyon oranını azalttığı gösterilmiştir (3). Ayrıca, *N. sativa*'nın uçucu yağı ile yapılan sıçanlar ve kobaylardaki çalışmalar, spontan uterus kontraksiyonlarını

inhibe eden antioksidan ve potansiyel bir kontraseptif etkiye sahip olduğunu göstermiştir (1,2,4).

N. sativa tohumlarında bulunan aktif bileşenlerden veya diğer bileşiklerden herhangi birinin plasentayı geçip geçmediği bilinmemektedir.

EMZİRME ÖZETİ

Emzirme döneminde çörekotu/kalanji kullanımını tarif eden herhangi bir bulunmamaktadır. *N. sativa*'nın tohumları binlerce yıldır kullanılmıştır ve emzirilen bir çocukta önemli toksisiteye neden olmamıştır. Ürün, süt akışını arttırmak için kullanılmıştır, fakat görünüme göre, bu iddiayı destekleyecek herhangi bir klinik çalışma bulunmamaktadır (1,2).

Kaynaklar

1. Kalanji. *The Review of Natural Medicines*. St. Louis, MO: Wolters Kluwer Health, 2008.
2. Black seed. *Natural Medicines Comprehensive Database*. 10th ed. Stockton, CA: Therapeutic Research Faculty, 2008:191–2.
3. Al-Enazi MM. Effect of thymoquinone on malformations and oxidative stress-induced diabetic mice. *Pak J Biol Sci* 2007;10:3115–9.
4. Aqel M, Shaheen R. Effects of the volatile oil of *Nigella sativa* seeds on the uterine smooth muscle of rat and guinea pig. *J Ethnopharmacol* 1996;52:23–6.

ÇUHA ÇİÇEĞİ YAĞI (EVENING PRIMROSE OIL)

Herb

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi—Muhtemelen Uyumlu (Doğum indüksiyonu için), İnsan Verisi Yok—İlişkili Hayvan Verisi Yok (Term öncesi)

EMZİRME TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Yayınlanmış sınırlı miktarda veri olmakla birlikte, çuha çiçeği yağının (EPO) doğum indüksiyonu için kullanımı hemşire-ebeler arasında yaygın bir pratiktir. Fetüs veya yenidoğanda advers bir etki bildirilmemiştir. Başka amaçlı kullanım veya gebeliğin başka dönemlerinde kullanımına dair embriyo-fetal risk bilinmemektedir. Bir kaynakta gebelik sırasında kullanımının önlenmesi önerilmektedir (1).

FETÜS RISK ÖZETİ

Kuzey Amerika'da yetişen bir bitki olan çuha çiçeğinin tohumları %14 oranında yağ içerir. Ticari olarak yetiştirilen bu bitkinin çeşitli türlerinin yağında yağ asitleri cis-linoleik asit ve gamma-linoleik asit sırasıyla %72 ve %9 oranında bulunur. Esansiyel yağ asitleri hücrenin yapısal elemanlarına katılır ve prostoglandinler için prekürsör role sahiptir. Gebe olmayan hastalarda EPO kullanımı romatoid artrit ve diyabetik nöropati için bildirilmiş olup, klinik çalışmalarda gebe olmayan hastalarda kullanılan tipik doz erişkinlerde 6–8 g/gün ve çocuklarda 2–4 g/gün'dür (2).

Hemşire-ebelik eğitim programlarına yönelik ulusal bir gözlem çalışmasında, EPO doğum indüksiyonunda adı en sık geçen herbal preparasyon olarak tespit edilmiş, 36 katılımcıdan 23'ü (%64) öğrencilerine EPO kullanımına yönelik bilgilendirme yaptıklarını belirtmişlerdir (3). Reçete edilen dozların oral ve vajinal olmak üzere oldukça çeşitlilik gösterdiği belirtilmiştir (3).

EPO kullanımının gebelik süresi üzerine etkisinin değerlendirildiği 1999 yılına ait bir çalışmada, EPO oral dozlarının 37. gestasyonel haftadan doğuma dek gebelik süresini kısaltmadığı veya toplam doğum süresini azaltmadığı fakat uzamış

D VİTAMİNİ (D VİTAMİN)

Vitamin

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Uyumlu

EMZİRME TAVSİYESİ: Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

D vitamini analogları, antirachitic ve hiperkalsemik aktiviteye sahip, insan hayatı için gerekli olan yağda çözünen bir besin grubudur (1). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki gebe kadınlar için Ulusal Bilimler Akademisi'nin önerilen diyet dozu (RDA) 400 IU'dur (1). Bununla birlikte, D vitamini eksikliğinin hamilelikte çok yaygın olduğuna dair kanıtlara dayanarak, eksikliği önlemek ve tedavi etmek için daha yüksek bir doz gerekmektedir. Gerekli hamilelik dozu hala araştırılmakta olsa da, her 2 haftada bir 1000–2000 IU vitamin D₃/gün veya 50.000 IU vitamin D₂ alınabilir (bkz. Referans 37).

FETÜS RISK ÖZETİ

D vitamininin biyolojik olarak iki doğal aktif formu 1,25-dihidroksiergokalsiferol ve kalsitrioldür (1,25-dihidroksi-vitaminin D3) (1). Üçüncü bir aktif bileşik, 25-hidroksidihidrotakisterol, karaciğerde, sentetik D vitamini analogu, dihidrotakisterolden üretilir.

Ergosterol (provitamin D2) ve 7-dehidrokolesterol (provitamin D3), sırasıyla ergokalsiferol (vitamin D2) ve kolekalsiferol (vitamin D3) oluşturmak için ultraviyole ışıkla aktive edilir. Bunlar, sırasıyla, karaciğerde 25-hidroksiergokalsiferol ve kalsifediol (25-hidroksivitamin D3) çevrilir, bunlar vücutta D vitamininin ana taşınma formlarıdır. Taşıyıcı bileşiklerin, böbreklerdeki enzimler tarafından aktivasyonu, D vitamininin iki doğal aktif formunu oluşturur.

Ticari olarak temin edilebilen D vitamini formları, ergokalsiferol, kolekalsiferol, kalsifediol, kalsitriol ve dihidrotakisterol'dür. Potansiyel olarak farklılıklar gösterse de, bu ürünlerin hepsi anne ve fetüste aynı sonuca sahiptir. Bu nedenle, aksi belirtilmedikçe sadece D vitamini terimi bu monografıta kullanılacaktır. Kalsiyum seviyelerini yükseltmek için yapılan çalışmalardan dolayı, bebeklik döneminin idiyopatik hiperkalsemisi ile ilişkili olan supravulvüler aort stenoz sendromunun patogenezinde D vitamini olduğundan şüphelenilmiştir (2-4). Bu nadir durumun tüm özellikleri, karakteristik elf yüzü, mental ve büyüme kısıtlaması, strabismus, mine defektleri, kraniosinostoz, supravulvüler aort ve pulmoner stenoz, inguinal herni, erkeklerde kriptorşidizm ve kadınlarda sekonder seks karakterlerinin erken gelişimidir (2). Supravulvüler aort stenozu (SAS) sendromu gelişen bebeklerin annelerinde hamilelik sırasında D vitamininin aşırı alımı veya alınmaması anlamlı bulunmamıştır (bkz. referans 36).

Hamilelikte maternal hipoparatiroidiyi tedavi etmek için çok yüksek D vitamini seviyeleri kullanılmıştır (6-9). İki çalışmada, 15 anneye normal aralıkta maternal kalsiyum seviyelerini korumak için hamilelik boyunca 107.000 IU/gün ortalama doz ile tedavi verildi (6,7). 27 çocuğun hepsi doğumda normal ve 16 yıla kadar takip muayenelerinde normaldiler. Kalsitriol, başka bir annenin hipoparatiroidizminin tedavi edilmesinde ≤ 3 mcg/gün dozunda kullanıldı (8). Hipokalsemi önlemek

için, hamileliğin ikinci yarısında yüzsek doz alınması gereklidir. Bu maruziyette bebekte belirgin bir yan etki gözlenmedi. Benzer bir durumda, bir anne, gebeliği boyunca 100.000 IU/gün almıştı ve bebek sağlıklıydı (9). Aksine, 1965 tarihli bir vaka raporunda, hamilelikte 1 ay boyunca günde 600.000 IU D vitamini ve 40.000 IU A vitamini alan bir kadın tanımlanmıştır (10). Bebeğin ürogenital sistem defekti vardı, ancak bu muhtemelen aşırı A vitamini alımından kaynaklanmıştı (bkz. A Vitamini).

D vitamini eksikliği, diyet alımının azalması veya güneş ışığına maruz kalmama nedeniyle tetiklenebilir. Provitamin D3'ün D3 vitaminine dönüşümü, cilde çarpan ultraviyole ışık ile katalize edilir (1). Maternal osteomalazi ile sonuçlanan hamilelik sırasında şiddetli eksiklik, anne ve fetüste ciddi morbiditeye yol açar (11-21). Pitkin (22), 1985 tarihli bir makalede, hamilelikte D vitamini ve kalsiyum metabolizması arasındaki ilişkiyi incelemiştir. Asyalılar gibi bazı etnik gruplar, beslenme ve güneşe maruz kalma alışkanlıkları nedeniyle bu eksiklikte daha büyük risk altında gibi görünmektedir (11-21). Hamile kadınlarda, osteomalazi, diğer etkilerin yanı sıra kilo alımında azalma ve pelvik deformitelere yol açabilir ki, bu deformiteler normal bir vajinal doğumu engelleyebilir (11,12). Fetus için D vitamini eksikliği aşağıdakilerle ilişkilidir:

- Azaltılmış fetüs büyüme (11,12)
- Konvülsiyon olmaksızın yenidoğan hipokalsemisi (12-14,20)
- Konvülsiyonlu yenidoğan hipokalsemisi (tetanik) (15-17)
- Neonatal rikets (18,19)
- Defektli diş minesini (21,23)

Uzun süreli heparin kullanımı, kalsifediolün vitamin D3'e (kalsitriol veya 1,25-dihidroksivitamin D3) renal aktivasyonunu inhibe ederek, osteopeniyi indükleyebilir (22). Kalsitriol düzeylerinin azalması, kemik tarafından kalsiyum alımını önler ve osteopeniye neden olur (hamilelikte kalsiyum metabolizmasının ayrıntılı gözden geçirilmesi için referans 23'e bakınız). Bir araştırmacı, bu hastaların ek kalsitriol tedavisinden yararlanabileceğini öne sürmektedir (22).

Çok sayıda araştırmacı hamilelikte ve yenidoğanda anede D vitamini düzeylerini ölçmüştür (24-34). Evrensel ol-

Kaynaklar

1. Product information. Fragmin. Pharmacia & Upjohn Company, 1997.
2. Nelson-Piercy C. Low molecular weight heparin for obstetric thromboprophylaxis. Br J Obstet Gynaecol 1994;101:6-8.
3. Forestier F, Solé Y, Aiach M, Alhenc Gélès M, Daffos F. Absence of transplacental passage of Fragmin (Kabi) during the second and the third trimesters of pregnancy. Thromb Haemost 1992;67:180-1.
4. De Boer K, Heyboer H, ten Cate JW, Borm JJ, van Ginkel CJW. Low molecular weight heparin treatment in a pregnant woman with allergy to standard heparins and heparinoid. Thromb Haemost 1989;61:148.
5. Melissari E, Parker CJ, Wilson NV, Monte G, Kanthou C, Pemberton KD, Nicolaides KH, Barrett JJ, Kakkar VV. Use of low molecular weight heparin in pregnancy. Thromb Haemost 1992;68:652-6.
6. Shefrin J, Farquharson RG. Bone density studies in pregnant women receiving heparin. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;65:171-4.
7. Wahlberg TB, Kher A. Low molecular weight heparin as thromboprophylaxis in pregnancy. Haemostasis 1994;24:55-6.
8. Manoharan A. Use of low molecular weight heparin during pregnancy. J Clin Pathol 1994;47:94-5.
9. Rasmussen C, Wadt J, Jacobsen B. Thromboembolic prophylaxis with low molecular weight heparin during pregnancy. Int J Gynecol Obstet 1994;47:121-5.
10. Anand SS, Brimble S, Ginsberg JS. Management of iliofemoral thrombosis in a pregnant patient with heparin resistance. Arch Intern Med 1997;157:815-6.
11. Pettit V, Kaaja R, Leinonen P, Ekblad U, Kataja M, Ikkala E. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Dalteparin) in pregnancy. Thromb Res 1999;96:275-82.
12. Rey E, Rivard GE. Prophylaxis and treatment of thromboembolic diseases during pregnancy with Dalteparin. Int J Gynecol Obstet 2000;71:19-24.

DANAZOL (DANAZOL)**Androjen****HAMİLELİK TAVSİYESİ:** Kontraendike**EMZİRME TAVSİYESİ:** Kontraendike**HAMİLELİK ÖZETİ**

Bir dizi yazıda, insan gestasyonunda Danazol'un kazara (yanlışlıkla) kullanımının dışı psödohermafroditizmine yol açtığı belirtilmiştir. Bu teratojenik durum; normal bir XX karyotip ve normal iç dış üreme organları, ancak ambiguous (müphem) dış genital organlar ile karakterize olmuştur. Erkek fetüslerde, Danazol ile ilişkili herhangi bir yan etki saptanmamıştır.

FETÜS RISK ÖZETİ

Danazol; endometriozis, fibrokistik meme hastalığı ve kalıtsal anjio-ödem gibi çeşitli durumların tedavisinde kullanılan, ethisterondan türetilmiş, sentetik bir androjendir. Gebe ratlar üstündeki üreme çalışmalarında, insan dozunun 7-15 katı dozlarında fetüs zarar gözlenmemiştir; ancak insan dozunun 2-4 katı dozlarda tavşanlarda fetüs gelişim inhibe olmuştur (1). Bu ajanla yapılan ilk çalışmalarda, oral kontraseptif olarak potansiyelini incelenmiştir (2-4). Bu kullanım (oral kontraseptif olarak), ilacın düşük dozlarının (ör., 50-100 mg / gün) ≤10% gebelik oranlarıyla ilişkili olduğu için ve daha yüksek dozlarının ise kabul edilemez yan etkileri nedeniyle, terk edilmiştir (2,4).

Deney hayvanlarında, Danazol plasentadan fetusa geçer, ancak insan verileri bu hususta eksik bulunmuştur. Molekül ağırlığı (yaklaşık 338 g/mol); insan embriyosuna ve fetusa, ilacın ulaşabileceğini düşündürmektedir.

Danazol; sıklıkla infertil bir kadında endometriozisi tedavi etmek için kullanıldığından, kazara gebelik sırasında ilacın kullanımını önlemek için bariyer (hormonal olmayan) bir kontraseptif yöntem önerilmektedir.

Kadın psödohermafroditizminin, ilk yayınlanan raporu, 1981'de yazılmıştır (5). Bir kadın, 101 güne bölünmüş toplam 81 g'lık (101 günde aldığı toplam ilaç miktarı) Danazol dozu ile endometriozis için tedavi edilmiştir. Sonraki değerlendirmede; tedavi periyodunun, hamileliğin ilk 14 haftasını da içerdiğini ortaya koymuştur. Boy ve kilosu 5. persentilde olan kız bebekte, doğumda gözlenen hafif klitoral büyüme ve belirgin bir ürogenital sinüs saptanmıştır. 2 yaşında iken kızın fiziksel bulguları; klitoromegali; boş, koyu renkte, rügalı labia majora dışında normal bulunmuş; ayrıca tam bir üroge-

nital sinüs oluşumu saptanmıştır. Çalışmalar; çocuğun normal vajina, serviks, fallop tüpleri ve overlere sahip olduğunu göstermiştir. Annenin virilizasyona ait bir bulgusu bulunmamıştır.

1981'de bildirilen ikinci bir olguda ise, gebeliğinin ilk 20 haftası boyunca yanlışlıkla, 800 mg/gün Danazol ile tedavi edilmiş, endometriozisli bir kadın anlatılmıştır (6). Anne, 27. gebelik haftasında erken doğum yapmış ve doğum ağırlığı 980 gram olan bir kız bebek dünyaya getirmiştir. Belirgin bir klitoromegali ve labia skrotal katlantılarının füzyonundan oluşan, müphem (ambiguous) genital organlar, doğum esnasında belirgin gözlenmiştir. Genitogramda; iyi gelişmiş vajina ve uterus ile bir ürogenital sinüs saptanmıştır. Palpable gonadlarla birlikte bilateral kasık fıtığı da saptanmıştır. 4 günlük olduğunda, tuz kaybettiren konjenital adrenal hiperplazi ile uyumlu klinik ve laboratuvar bulguları gözlenmiştir. Steroid 21- ve 11- monoksijenazların geçici bir bloğuna bağlı olduğu düşünülen bu komplikasyon, başarıyla tedavi edilmiştir (6). 1 yaşındayken bebek asemptomatik ve ilerleyici virilizasyon belirtileri görülmemiştir.

Yukarıdaki yayının yazarları, Danazol'un yanlışlıkla kullanıldığı 27 diğer gebeliğin bilgisini de alıntılararak vermiştir (6). Bu gebeliklerden yedisi kürtajla sonlandırılmıştır. Geriye kalan 20 gebeliğin; 14'ü kız bebek ve bunların 5'inde (%36) ambiguous genital organlarla beraber virilizasyon kanıtı bulunmaktadır.

1982 tarihli bir olgu sunumunda, yaklaşık olarak gebeliğin ilk 16 haftasına karşılık gelen, 120 gün boyunca uygulanan toplam 96 g'lık bir Danazol dozuna maruz kalan bir bebekte, dış psödohermafroditizmi tarif edilmiştir (7). 3100 g (5 persentil) ağırlığında, 53,5 cm (25-50 persentil arası) uzunluğundaki bebekte; kaba rügalı bulunan füzyone olmuş (yapışmış) labiaları, hafif klitoromegalisi ve klitorisin altında

ları ve peptik ülser ve GÖRH için kullanılan ilaçların dahil olduğu gastrik asit süpresörlerini içermektedir. 585.716 çocuktan 29.490 (%5,0) tanısı karşıladı ve 5645 (%1) gebelikte gastrik asit supresyon tedavisine maruz kalmıştı. Bunların da, 405 (%0,07) i alerjik hastalık için tedavi edildi. İlaça, gebelik sırasındaki maruziyete ve annenin alerjisi öyküsüne bakılmaksızın allerji geliştirmede, olasılık oranı (OR) 1.43, %98 güven aralığı, (CI) 1.29–1.59) olarak kaydedildi. Diğer alerjik hastalıklar olmadan çocukluk çağındaki astımı geliştirmek için, asit süpresif ilaçlar ve gebelikte maruz kalınan süre ne olursa olsun, OR 1.51, %95 CI 1.35–1.69 idi. Yazarlar bulguları için üç olası mekanizma önerdi: (a) artan miktarlarda alerjenlere maruz kalma fetus labil antijenlerin sindirimine duyarlı hale gelebilir; (b) maternal Th2 sitokin paterni fetusta alerjiye yatkın bir fenotip teşvik edebilir; ve (c) maternal alerjen spesifik immünoglobulin E plasentayı geçebilir ve fetal bağışıklık hücrelerini gıda ve havadaki alerjenlere karşı duyarlı hale getirebilir. Çalışmada bulguları etkilemiş olabilecek, alerjik astımda olmayan ama çocukluk çağı astımında görülen artışı da içeren çeşitli limitasyonlar bulundu (3).

İnsan gebeliklerinde PPI kullanımını açıklayan birkaç rapor ve derleme, gelişimsel toksisite riskinde artış olmadığını gözlemlemiştir (bkz. Esomeprazole, Lansoprazole, Omeprazole, Pantoprazole ve Rabeprazole).

EMZİRME ÖZETİ

Emzirme sırasında dekslansoprazol kullanımını açıklayan rapor bulunamamıştır. Molekül ağırlığı (yaklaşık 369) ve eliminasyon yarı ömrü (yaklaşık 1–2 saat) ilacın anne sütüne geçeceğini, ancak yüksek plazma protein bağlanmasının (yaklaşık %96 ila %99) atılan miktarı sınırlandırabileceğini düşündürmektedir. Bu maruziyetin emzirilen bir bebeğe etkisi bilinmemektedir. Emzirilen bebekte gastrik asit sekresyonunu baskılaması riski nedeniyle, laktasyon sırasında dekslansoprazol kullanımından kaçınılmalıdır.

Kaynaklar

1. Product information. Kapidex. Takeda Pharmaceuticals America, 2009.
2. Gill SK, O'Brien L, Einarson TR, Koren G. The safety of proton pump inhibitors (PPIs) in pregnancy: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 2009;104:1541–5.
3. Dehlink E, Yen E, Leichtner AM, Hait EJ, Fiebigler E. First evidence of a possible association between gastric acid suppression during pregnancy and childhood asthma: a population-based register study. Clin Exp Allergy 2009;39:246–53.

DEKSMEDETOMİDİN (DEXMEDETOMİDİNE)

Sedatif

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi—Hayvan Verileri Orta Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Deksmedetomidin ile gebelik deneyimi, üç kadında doğumdan hemen önce veya doğum sırasında kısa süreli kullanımla sınırlıdır. İlaç, termde plasentadan geçer. 2009 tarihli bir yayın, deksmedetomidinin endikasyon dışı kullanımının doğum esnasında nöroaksiyal analjezi istemeyen veya alamayan kadınlara yönelik ağrı rahatlatılmasında yararlı olabileceği sonucuna varmıştır (1). Fakat hipotansiyon ve sedasyon gibi yenidoğan toksisitesi potansiyel bir sorundur. Ayrıca, deksmedetomidin uterus kasılmalarını artırabilir ve ilaç gebelik sırasında kullanılırsa bu özellik göz önünde bulundurulmalıdır.

FETÜS RISK ÖZETİ

Sedatif özellikleriyle nispeten seçici α_2 -adrenerjik agonist olan deksmedetomidin, IV infüzyonu olarak verilir. Öncelikli olarak entübe edilmiş ve mekanik olarak havalandırılan hastaların yoğun bakımda tedavisi sırasında ve entübe olmamış hastaların cerrahi ve diğer prosedürler sırasında ve/veya ameliyat sırasında sedasyonu için endikedir. Önerilen dozlarda deksmedetomidin, solunum depresyonuna neden olmaz. İlaç, inaktif metabolitlerine neredeyse tam olarak metabolize olur. Plazma proteini bağlanması %94 ve terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir (2).

Siçanlarda ve tavşanlarda üreme çalışmaları yapılmıştır. Siçanlarda deksmedetomidin plasentayı geçmiştir. Organogenez (gestasyon günü 5–16) sırasında subkütan (SC) dozları verilen siçanlarda, BSA'ya (MRHD-BSA) dayalı olarak önerilen maksimum insan intravenöz (IV) dozu (MRHD) kadar dozda teratojenite gözlenmedi. Fakat, en yüksek dozda, postimplantasyon kayıpları ve daha az sayıda canlı doğum gözlenmiştir.

Hiç etki gözlenmeyen seviyesi (NOEL) MRHD-BSA'dan daha azdır. Gebeliğin 16. Haftasından süttan kesildiği döneme kadar MRHD-BSA'dan daha düşük SC dozlarını kullanan bir başka siçan çalışmasında, daha düşük yavru ağırlıkları izlendi. Ayrıca, yavruların çiftleşmesine izin verildiğinde, ikinci nesil yavrularda yükselmiş fetal ve embriyoidal toksisite ve gecikmiş motor gelişimi görüldü. AUC'ye göre MRHD'de maruz kalınan yaklaşık 0.5 katına kadar IV dozları verildiğinde organogenez (6–18. Gün) sırasında tavşanlarda hiçbir teratojenisite kaydedilmedi (2).

Gebe siçan kullanan bir çalışmada, kronik ve akut maruziyetin fetal gelişim ve postnatal davranış üzerine etkileri değerlendirildi (3). Siçanlara günlük SC dozları (gestasyon günleri 7–19) ya da 19. günde tek bir SC dozu verildi. yapısal anomaliler gözlemlendi ve gruplar arasında doğum sonrası kilo alımı ya da davranışsal performans açısından fark yoktu (3). Yukarıda belirtilen bilgilerden ekstrapolasyon yapılması, tüm dozların MRHD-BSA' dan daha düşük olduğu görülmüştür.

DESFLURAN (DESFLURANE)

Genel Anestezi

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi—Hayvan Verileri Düşük Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Desfluran iki hayvan türünde teratojenik değildir, ancak insan gebeliğinde erken haftalarda kullanımı hakkında çalışma yoktur. Hayvan verileri güven veriyor, ancak organogenez sırasında insan verilerinin yokluğu yapısal anomali riski tahminini engellemektedir. Ek olarak, genel anestezi genellikle birkaç farmakolojik ajanın kullanımını içerir. Diğer üç halojene genel anestetik ajan ile teratojenite gözlenmemesine rağmen (halotan, izofluran ve metoksifluran), sadece halotan 1. trimester insan maruziyeti verilerine sahiptir (1). Sezaryen sırasında desfluran kullanımı yenidoğanı diğer genel anestetik ajanlardan farklı olarak etkilediği görülmemiştir. Bu tür ajanların hepsi yenidoğanda 24 saat veya daha uzun sürecek depresyona neden olabilir. Desflurana mesleki maruziyetin potansiyel üreme toksisitesi (spontan abort ve infertilite) üzerinde çalışılmamıştır, ancak bir çalışmada maruziyet konsantrasyonuna dayalı bir endişe bulunmaktadır. Ayrıca, bu çalışmada, nitroz oksit içinde mesleki maruziyet ölçüldü ve hemşirelerin aynı zamanda hem nitroz oksit hem de uçucu anestetik ajanlara maruz kaldığı gösterildi.

FETÜS RISK ÖZETİ

Desfluran, buharlaştırıcı ile uygulanan genel bir inhalasyon anestetik ajandır ve cerrahi sırasında anestezinin induksiyon ve/veya idamesi için kullanılır. Enfluran, halotan, izofluran, metoksifluran, ve sevofluran gibi halojene ajanlarla aynı sınıfta yanıcı olmayan, uçucu bir sıvıdır. Desfluran, enfluran ve izofluran ile kimyasal olarak yakından ilişkilidir. Desfluran ve izofluran arasındaki tek fark, izoflurandaki tek klor atomu için desfluranda flor olmasıdır. Fakat bu küçük değişiklik, belirgin farmakokinetik ve klinik etki oluşturur. Desfluranın gücü izofluranın %20 sidir, doku çözünürlüğü gibi (beyin-kan ayrılma katsayısı 1,3 vs 1,6) kan-gaz ayrılma katsayısı da azalmıştır (ör. kandaki azalmış çözünürlük) (0,42'ye karşı 1,46) ve anesteziden geri dönme daha hızlıdır (2).

Desfluran ile üç mutajenik testte genotoksikite kanıtı bulunamadı (3). Sıçanlarda ve tavşanlar ile yapılan üreme çalışmalarında, organogenez sırasında yaklaşık olarak 10 ve 13 kümülatif minimum alveolar anestetik konsantrasyon (MAC-saat) 1 MAC-saat/gün maruziyetinde dozlarda teratojenik etki görülmemiştir. (Not: MAC, cerrahi insizyon gibi zararlı bir uyarana maruz kalan hastaların %50'sinde hareketsizliğe neden olan konsantrasyonudur; ED50 yi temsil ediyor [4]). Ancak bu dozda, sezaryen ile prematür doğan erkek sıçan yavrularının vücut ağırlığında yaklaşık %6 azalma kaydedildi. Gestasyonun 15. gününden laktasyonun 21. gününe kadar 1 MAC-saat/gün desflurana maruz kalan sıçan yavrularında tedaviye bağlı davranış değişiklikleri veya diğer toksisiteler (distosi veya azalmış vücut ağırlığı) gözlenmedi. (3).

Düşük molekül ağırlığı (yaklaşık 168) ve beyinde desfluran varlığı plasentadan fetusa geçeceğini düşündürür. İki derlemede, genel olarak inhalasyonel anestetik ajanları serbestçe fetüs dokulara transfer edilir (1,5) ve çoğu vakada maternal ve fetüs kan konsantrasyonlar yaklaşık olarak eşittir sonucuna varılmıştır (5). Nispeten düşük insan kan- gaz ayrılma katsayısı ve maternal kandan hızlı klirensi desfluranın fetustan hızla temizleneceğini öngörür, böylece yenidoğanın nörodavranışsal depresyonu için potansiyeli azdır.

Kısa bir 1993 çalışması sezaryen doğum sırasında, yakın ilişkili anestetik ajanlar desfluran ve enfluranı karşılaştırdı, (her grupta 10 hasta) (6). Uterin tonus zamanla belirgin olarak arttı (maternal kanama için potansiyel bir risk faktörü),

ama gruplar arasında fark yoktu. Ortalama umbilikal ven: maternal arter oranları sırasıyla 0,69 ve 0,51 idi. Gruplar arasında 2 ve 24. saatte Nörolojik ve Adaptif Kapasite Skorlarında (NACS), 1 ve 5. Dakika Apgar skorları (sırasıyla 8,0 ve 8,9 vs 7,5 ve 9,0) ve kord arteriyal kan gazı veya pH açısından fark bulunmadı (6).

1995 teki bir çalışmada, sezaryen doğum için desfluranın iki end-tidal konsantrasyonu (%3 ve %6) enfluran (%0,6) ile karşılaştırıldı (7). Üç grup için MAC lar sırasıyla 0,45, 0,90 ve 0,40 idi. Bu subanestetik konsantrasyonları temsil etmektedir. %50-50 oranında nitroz oksit ve oksijen karışımı anestetik maddelerle birlikte verildi (Her grupta 25 hasta). Maternal kan kaybı gruplar arasında benzerdi. Yenidoğanda >90 saniye solunumu sürdürme zamanı sırasıyla bir (%4), yedi (%28) ve beş (%20) idi. %6 desfluran grubunda artmış insidans %3 desfluran grubundan anlamlı derecede daha uzundu. 2 ve 24. saatlerde NACS'da anlamlı fark yoktu, fakat biraz depresyon kaydedildi: 2. Saatte NACS <35 olanda dört (%16), yedi (%28) ve altısında (%24); ve 24. saatte sırasıyla bir (%4), bir (%4) ve hiçbirinde.

1. dakika Düşük Apgar skorları (<7) sırasıyla üç (%12), yedi (%28) ve altı (%24), ve 5. Dakikada düşük Apgar skoru sırasıyla hiç biri, bir (%4) ve bir (%4) hastada bulundu (7).

1995 yılında yapılan bir çalışmada, vajinal doğum sırasında analjezi için desfluran (%1,0-4,5) ve oksijen (N=40) ile oksijen içinde (N = 40) nitroz oksit (%30-60) karşılaştırıldı (8). Maternal analjezi skorları ve kan kaybı gruplar arasında benzerdi. Nitroz oksite maruz kalanların yedi (%18) si ile karşılaştırıldığında, Desfluran grubunun 4'ü (%10) 2. saatte NACS <35'e sahipti.

24. saatte, nitroz oksit grubunda üç (%8) ile karşılaştırıldığında desfluran grubunun hiçbirinde NACS <35'e değildi. 1. dakikadaki Apgar <7 puanı sırasıyla %13 ve %8 iken, tüm Apgar skorları 5. dakikada ≥7 idi. Ancak desfluran grubundaki dokuz hastada, obstetrik bir hastada potansiyel olarak istenmeyen bir etki olan amnezi gelişti (8).

1998 yılında yayınlanan bir çalışmada postanestezi bakım ünitesinde (PACU) çalışan dokuz hemşirenin ekshale olan desfluran ve izoflurana maruziyeti değerlendirilmiş ve bu maruziyetleri Ulusal İş Sağlığı ve Güvenliği Enstitüsü (NIOSH) tarafından önerilen maruziyet sınırları ile karşılaştırılmış (9). Uçucu

FETÜS RISK ÖZETİ

İnsan gebeliklerinde difillin kullanımını açıklayan hiçbir rapor bulunamamıştır. 1985-1992 yılları arasında yürütülen 229.101 tamamlanmış gebeliği içeren bir sürvelans çalışmasında, 97 yenidoğan 1. trimesterde difilline maruz kalmıştı (F. Rosa, kişisel iletişim, FDA, 1993). Kardiyovasküler defektleri (gözlenen/beklenen) (3/1) ve polidaktiliyi içeren (1/0.3) yedi (%7,2) majör doğum defekti gözlemlendi (dört beklenen). Spesifik verilerin mevcut olduğu diğer dört defekt kategorisinde (oral yarıklar, spina bifida, ekstremitte defektleri ve hipospadias) hiçbir anomali görülmedi. Sadece kardiyovasküler defektler ile olası bir ilişki fikri vardı, ancak annenin hastalığı, eş zamanlı başka ilaç kullanımı ve tesadüf dahil olmak üzere başka faktörler de ilişkili olabilir.

EMZİRME ÖZETİ

Difillin anne sütüne geçer. 20 normal emziren kadında 5 mg/kg'lık tek bir IM doz, ortalama 2.08 süt:plazma oranına neden olur (1). Süt ve serum eliminasyon oranları eşdeğerdir. İlaç sütün içinde birikmesine rağmen, 2001 yılında Amerikan Pediatri Akademisi, difillini emzirmeye uygun olarak sınıflandırdı (2).

Kaynaklar

1. Jarboe CH, Cook LN, Malesic I, Fleischaker J. Dyphylline elimination kinetics in lactating women: blood to milk transfer. J Clin Pharmacol 1981;21:405-10.
2. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001;108:776-89.

DİFLUPREDNAT OFTALMİK (DIFLUPREDNATE OPHTHALMIC)**Kortikosteroid**

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

İnsan gebeliğinde difluprednat oftalmik emülsiyonun kullanımını açıklayan bir rapor bulunamamıştır. Hayvan çalışmalarına dayanan embriyo-fetal risk, insanlardaki çok düşük sistemik konsantrasyonlar nedeniyle belirlenemez. Bununla birlikte, alınan miktar çok düşük olduğu için risk ihmal edilebilir görünmektedir. Sistemik dolaşıma ulaşan ilacın miktarını daha da azaltmak için (gebelik veya emzirme döneminde), gözün köşesindeki gözyaşı kanalı üzerine en az 1 dakika boyunca basınç uygulayın, sonra emici bir materyel ile fazla çözeltiyi çıkarın.

FETÜS RISK ÖZETİ

Difluprednat oftalmik topikal bir kortikosteroiddir. Oküler cerrahi ile ilişkili inflamasyon ve ağrı tedavisi için ve endojen anterior üveit tedavisinde endikedir. İlaç aktif bir metabolite metabolize edilir. Topikal uygulamadan sonra aktif metabolitin sistemik absorpsiyonu, kan konsantrasyonlarının çoklu kontrollerinin tümünde niceleme sınırının (50 ng/mL) altında olması nedeniyle sınırlıdır (1).

Sıçanlar ve tavşanlarda SC dozları ile üreme çalışmaları yapılmıştır. Sıçanlarda, organogenez sırasında bir SC 10 mcg/kg/gün dozu herhangi bir üreme toksisitesine neden olmadı veya maternal toksisiteye neden olmadı. Doz 100 mcg/kg/güne yükseltildiğinde; fetal ağırlıklarda azalma, gecikmiş ossifikasyon ve maternal ağırlıkta artma gözlenmiştir. Tavşanlarda, organogenez sırasında SC 10 mcg/kg/gün doz, embriyotoksik (embriyonik ağırlıkta azalma ve embriyonik ossifikasyonda gecikme) ve teratojenikti (yarık damak ve iskelet anomalileri). Bu etkiler için gözlenmeyen etki seviyesi (NOEL) 1 mcg/kg/gün olarak hesaplandı. İki hayvan türündeki dozlar, insanlarda minimal sistemik absorpsiyon nedeniyle maksimum günlük insan dozlarına hesaplanamamıştır ve ilacın kan seviyeleri hayvanlarda ölçülmemiştir (1).

Kanserojenite için uzun vadeli çalışmalar yapılmamıştır. Üç testte mutajenik etki gözlenmedi. SC dozların verildiği erkek ve dişi sıçanlarda fertilité bozulmadı (1).

Difluprednatın insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Moleküler ağırlık (yaklaşık 509), ilacın embriyoya ve/veya fetüse geçeceğini gösterir. Bununla birlikte, sistemik dolaşımdaki çok düşük miktarlar (<50 ng/mL), eğer varsa bile embriyo-fetal maruziyetin klinik olarak önemli olmayacağını göstermektedir.

EMZİRME ÖZETİ

İnsan emzirme döneminde difluprednat oftalmik kullanımını açıklayan hiçbir rapor bulunamamıştır. Moleküler ağırlık (yaklaşık 509), ilacın anne sütüne geçeceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, sistemik dolaşımdaki çok düşük miktarlar (<50 ng/mL), varsa süt içerisindeki miktarların klinik olarak anlamlı olmayacağını göstermektedir. Dolaşımdaki miktar, HAMİLELİK ÖZETİ'nde açıklanan yöntem kullanılarak daha da azaltılabilir.

Kaynak

1. Product information. Durezol. Alcon Laboratories, 2013.

DİFTERİ/TETANOZ TOKSOİD (ERİŞKİN) (DIPHThERIA/TETANUS TOXOIDS (ADULT))

[Piyasadan çekildi. 10. basıma bakınız]

Kaynaklar

1. Product information. Dopram. A. H. Robins, 1986.
2. Parfitt K, ed. Martindale. The Complete Drug Reference. 32nd ed. London, UK: Pharmaceutical Press, 1999:1480.
3. Imai K. Effect of Doxapram hydrochloride administered to pregnant rats on pre- and post-natal development of their offspring. Oyo Yakuri 1974;8:237-43. As cited by Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 10th ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 2001:186.
4. Imai K. Effect of Doxapram hydrochloride administered to pregnant mice on pre- and post-natal development of their offspring. Oyo Yakuri 1974;8:229-36. As cited by Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 10th ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 2001:186.
5. Hogg MJ, Golding RH, Rosen M. The effect of doxapram on fetal breathing in the sheep. Br J Obstet Gynaecol 1977;84:48-50.
6. Bairam A, Branchaud C, Beharry K, Rex J, Laudignon N, Papageorgiou A, Aranda JV. Doxapram metabolism in human fetal hepatic organ culture. Clin Pharmacol Ther 1991;50:32-8.
7. Gupta PK, Moore J. The use of doxapram in the newborn. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1973;80:1002-6.

D

DOKSAZOSİN (DOXAZOSIN)**Sempatolitik (Antiadrenerjik)****HAMİLELİK TAVSİYESİ:** Sınırlı İnsan Verisi—Hayvan Verileri Orta Risk Göstermekte**EMZİRME TAVSİYESİ:** Sınırlı İnsan Verisi—Potansiyel Toksikite Göstermekte**HAMİLELİK ÖZETİ**

İnsan gebeliğinde doksazosin kullanımı ile ilgili bir rapor bulunmamaktadır.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Doksazosin, perifer etkili bir α 1-adrenerjik-bloke edici ajandır. Hipertansiyon tedavisinde endikedir. Hem idrar çıkış yolu tıkanıklığı hem de benign prostat hiperplazisi ile ilişkili obstrüktif ve irritatif semptomların tedavisinde endikedir. Karaciğerde yoğun bir şekilde metabolize edilir (yaklaşık %95) ve karakterize edilmemiş birçok aktif metabolit tanımlanmıştır. Terminal eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 22 saattir (1).

Gebe sıçan ve tavşanlara, 12 mg/gün terapötik doz (İD) ile elde edilen insan serum seviyelerinin sırasıyla 4 ve 10 katı oral dozlar verildiğinde herhangi bir olumsuz fetal etki gözlenmedi. Bununla birlikte, İD'nin 20 katında doz verilen tavşanlarda fetal sağkalım azaldı. Peri-postnatal dönemlerde İD'nin 8 katı doz verilen anne sıçanların yavrularında gecikmiş postnatal gelişme gözlemlendi. Doksazosin sıçanlarda plasentayı geçer (1).

Doksazosinin insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Molekül ağırlığı (serbest baz için yaklaşık 452), ilacın embriyo ve/veya fetüse geçeceğini göstermektedir.

2012 yılındaki bir raporda, 36 yaşında bir gebe kadında 26. haftada feokromasitoma geliştiği bildirildi (2). Başlangıçta proroksan (ABD'de bulunmayan bir alfa adrenerjik blokör) ile tedavi edildi (günde 3 kez 15 mg). Tedaviye başladıktan on bir gün sonra durumu kötüleşti ve doksazosin (doz belirtilmemiş), kalsiyum kanal blokleri (isim ve doz belirtilmemiş) ve bir ACE inhibitörü (isim ve doz belirtilmemiş) eklendi. Dört ilaç kombinasyonuna, 30 4/7 gebelik haftasında sezaryen operasyonu gerçekleştirilinceye kadar devam edildi. 1.700 g, erkek bebek doğurtuldu. Eşzamanlı laparatomik sağ adrenaektomi de yapıldı. 1 ve 5. dakika Apgar skorları sırasıyla 6 ve 8 idi.

Prematüre bebek hakkında daha fazla bilgi verilmedi. Kadına, plasenta increta nedeniyle histerektomi yapıldı (2).

EMZİRME ÖZETİ

Molekül ağırlığıyla (serbest baz için yaklaşık 452) tutarlı olarak, doksazosin anne sütüne geçer. Doğumdan 6 ay sonra 37 yaşında bir kadına bebeğini emzirirken 2 dozluk doksazosin 4 mg/gün verildi (3). İkinci dozdan sonra anne plazması ve sütünden örnekler alındı. Ortalama ve maksimum süt konsantrasyonları, sırasıyla %0.06 ve %0.09'luk relatif infant dozlarına karşılık gelen 2.9 ve 4.2 mcg/L idi (3).

Yukarıdaki çalışma güven verici olsa da, uzun eliminasyon yarı ömrü (yaklaşık 22 saat) nedeniyle kronik dozlarda ortaya çıkacak yüksek maternal plazma konsantrasyonlarını dikkate almamaktadır. Dahası, çalışmada süte geçmiş olabilecek birçok aktif metabolitler de dikkate alınmamıştır.

Gebe olmayan erişkinlerde en sık görülen advers reaksiyonlar, yorgunluk, baş dönmesi ve baş ağrısıdır (1). Emzirme döneminde bir kadın bu ilacı alıyorsa, bu etkiler için bebeği izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Product information. Doxazosin. Mylan, 2014.
2. Pirtskhalava N. Pheochromocytoma and pregnancy: complications and solutions (case report). Georgian Med News 2012; (208-209):76-82.
3. Jensen BP, Dalrymple JM, Begg EJ. Transfer of doxazosin into breast milk. J Hum Lact 2013;29:150-3.

DOKSEPİN (DOXEPIN)**Antidepresan****HAMİLELİK TAVSİYESİ:** İnsan Verileri Düşük Risk Göstermekte**EMZİRME TAVSİYESİ:** Sınırlı İnsan Verisi—Potansiyel Toksikite Göstermekte

DULOKSETİN (DULOXETINE)

Antidepresan

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan Verisi 3. Trimesterde Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi—Potansiyel Toksikite Göstermekte

HAMİLELİK ÖZETİ

Duloksetin, sıçanlarda ve tavşanlarda gelişimsel toksisiteye neden olur, ancak bu türlerde yapısal anomaliler gözlenmemiştir. Sınırlı insan gebelik deneyimi de doğum defektlerinde artmış risk ortaya koymamaktadır. Bununla birlikte, duloksetinin farmakolojik etkisi, venlafaksin ve seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ile benzerdir. SSRI'lar ve venlafaksin, spontan düşük, düşük doğum ağırlığı, prematürite, neonatal serotonin sendromu, yenidoğan davranışsal sendromu (çekilme), yenidoğan döneminin ötesinde olası sürekli anormal nörodavranış, respiratuar distres ve yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (YPPH) gibi gelişimsel toksisiteler ile ilişkilidir. Bu semptomların bir kısmının; doğrudan toksik etki, ilaç kesilme sendromu veya serotonin sendromu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Duloksetin hamilelikte kullanılmışsa, Motherisk çalışmasına hastanın dahil edilmesiyle ilgili bilgi almak için sağlık uzmanlarının (800-670-6126) no'lu numarayla araması önerilir.

FETÜS RISK ÖZETİ

Duloksetin, seçici bir serotonin ve norepinefrin geri alım inhibitörüdür (SNRI). Hem antidepresan hem de santral ağrı inhibisyonu etkiye sahiptir. Aynı sınıftaki diğer ilaçlar desvenlafaksin, milnasipran ve venlafaksin'dir. Duloksetin yoğun olarak inaktif metabolitlerine metabolize edilir. Ana bileşik, plazma albüminine ve α 1-asit glikoproteine yüksek oranda (>%90) bağlanır. Eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 12 saattir (aralık, 8-17 saat) (1).

Sıçanlarda ve tavşanlarda reproduktif çalışmaları yapılmıştır. Gebe sıçanlarda, MÖİD'nin 7 katına kadar olan organogenez döneminde verilen dozlarda, fetal yapısal defektler gözlenmemiştir. Bununla birlikte, bu dozlarda fetal ağırlık azalmıştır. Etki gözlenmeyen doz, MÖİD'nin iki katıydı. Duloksetin gebelik ve laktasyon süresince alındığında, MÖİD'nin 5 katı dozunda, postpartum 1. gün sağkalım, doğumda ve laktasyon süresince yavru vücut ağırlığında azalma görülmüştür. Ek olarak, tepkisellikte artma ile gösterilen, yavru davranışı olumsuz yönde etkilenir (örneğin, gürültüye artmış irkilme ve lökomotor aktivitede azalmış alıştırma davranışı). Sütten kesilme sonrası büyüme ve reproduktif performans üzerinde olumsuz etkiler gözlenmedi. Hamile tavşanlarda, organogenez sırasında MÖİD'nin 15 katına kadar olan dozlarda, fetal yapısal defek gözlenmedi ancak fetal büyüme geriliği kaydedildi. Etki görülmeyen doz MÖİD'nin 3 katı idi (1).

Duloksetin, en azından termde insan plasentasını geçer. 2009 tarihli bir vaka sunumunda, 60 mg salınım dozundan yaklaşık 14 saat sonra kordon kanı duloksetin konsantrasyonunu 65 mcg/L idi (2). Bu, moleküler ağırlık (serbest baz için yaklaşık 298) ve ilacın uzun eliminasyon yarı ömrü ile uyumludur.

Duloksetin ile ilgili bir çalışmada depresyon tedavisinde ilacı kullanan yaklaşık 10 kadın, gebe kalmıştır (3). Tedavi kesildi ve başka bir bilgiye ulaşılamadı.

Bir 2007 derlemesinde, SSRI ve SNRI'lere 1. trimesterden sonra maruz kalındığında konjenital malformasyon riskini belirlemek için literatür taraması yapıldı (4). On beş kontrollü çalışma analiz edildi. Veriler, sitalopram, fluoksetin, sertralin ve venlafaksin konjenital defekt riskinde artış ile ilişkili olmadığını düşünmek için yeterliydi. Buna karşılık, analiz paroksetin ile artmış bir risk olduğunu göstermiştir. Veriler, diğer SSRI'lar ve SNRI'lerin riskini belirlemek için yetersizdi (4).

2006'da yayınlanan bir vaka-kontrol çalışması, geç gebelikte SSRI'lara maruz kalmanın yenidoğanın persistan pulmoner hipertansiyonu (YPPH) ile ilişkili olduğunu bulmuştur (5) (bkz. Paroksetin veya diğer SSRI'lar). Bu çalışmada duloksetine maruziyet olmamasına rağmen, duloksetinin etkisi aynı etkiye neden olabilecek SSRI'lar ile benzerdir.

2008'deki kısa bir raporda, duloksetine bağlı neonatal davranış sendromu olgusu tanımlanmaktadır (6). 36 yaşındaki anne, hamilelik sırasında 90 mg/gün monoterapi duloksetin ile tedavi edilmiştir. Kız bebek 38. haftada 7 ve 9 Apgar skorlarıyla doğdu (doğum ağırlığı öğrenilemedi). Doğumda, bebek minimal bir solunum çabasıyla mavi renkte ve 80'lerde oksijen saturasyonu vardı. Bebeğin durumunun nedenini belirlemek için yapılan testler normaldi. "Sarsıntılı ritmik hareketler" veya "ani seğirme" ve sallanma atakları 3. günde başladı. İlk elektroensefalografi (EEG) nonspesifik ensefalopati gösterdi ancak 7. günde tekrarlanan testte subklinik nöbetler olduğu görüldü. Bebek fenobarbital ile tedavi edildi, ancak ara sıra seğirmeleri devam etti. 7. haftada EEG normaldi ve fenobarbital kesildi. Çocuk 2 yaşındayken normal nörodavranışsal gelişim ile sağlıklı idi (6).

2009 tarihli bir raporda gebeliğin ikinci yarısında duloksetin kullanımı tanımlanmıştır (2). Depresyon için tedavi edilen 20 yaşındaki kadın günde bir kez 60 mg duloksetin alıyordu (868 mcg/kg/gün veya 34 mg/m²). 38. haftada 2.916 kg ağırlıklı bir kız bebek doğurdu. Apgar skorları 1 ve 5. dakikada 8 ve 9 idi. Kordon kanındaki duloksetin konsantrasyonu (yükarıya bakınız), doğum sonrası 32. günde, bir dozdan 6 saat sonra anneden elde edilen pik plazma konsantrasyonundan daha yüksekti (aşağıdaki Emzirme Özeti'ne bakınız). Bebeğe gelişimsel toksisite veya başka toksisiteye dair bir kanıt bulunmadı (2).

Lilly ürünlerini içeren advers olayların toplanması, depolanması ve raporlanması için bir veritabanı olan Lilly Güvenlik Sistemini kullanan araştırmacılar, sonuçları bilinen 400 gebelik (233 prospektif; 167 retrospektif) tanımladılar. Veri toplama dönemi 2004'ten (ilacın onay tarihi) Ekim 2011'e kadar idi. Prospektif olarak bildirilen vakalardan 170'i (%73) spontan raporlar, 58'i (%25) klinik çalışmalar, 5'i (%2) ise postmarketing çalışmalardan elde edildi. Buna ek olarak, duloksetin ile ilgili Eylül 2011'e kadar FDA Advers Olaylar Raporlama Sistemindeki 176 rapor incelendi. İki veri kaynağının analizi,

E

E VİTAMİN (VİTAMİN E)

Vitamin

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Uyumlu

EMZİRME TAVSİYESİ: Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

E vitamini eksikliği veya fazlalığı hamilelik sırasında maternal veya fetüs komplikasyonlarla ilişkili değildir. Bir çalışmada, hamilelik döneminde yüksek dozda E vitamini alan kadınlarda düşük doğum ağırlığı saptandı, ancak azalmış ağırlığın klinik olarak anlamlı olmadığı ve başka faktörlere bağlı olabileceği düşünüldü. Bununla birlikte, iyi beslenen kadınlarda, diyetle yeterli E vitamini tüketilir ve takviye gerekli değildir. Diyet alımı zayıfsa, hamilelik için önerilen günlük doza (RDA) kadar takviye önerilir.

FETÜS RİSK ÖZETİ

E vitamini (tokoferol), tam biyolojik fonksiyonları bilinmemekle beraber, insan sağlığı için gerekli olan bir grup yağda çözünen vitaminlerden oluşur(1). Ulusal Bilimler Akademisi'nin hamilelikte E vitamini için RDA değeri 10 mg'dır (1). Term annedeki E vitamini konsantrasyonları yenidoğanın yaklaşık 4-5 katıdır (2-8). Anne kanındaki E vitamini düzeyi genellikle 9 ila 19 mcg/mL arasında değişmekte olup, yenidoğandakiler ise 2 ila 6 mcg/mL arasında değişmektedir (2-9). Annenin 15-30 mg/gün ile takviyesi, anne ya da yenidoğan E vitamini konsantrasyonları üzerinde etkili değildir (4). Gebeliğin son 2 ayında 600 mg/gün kullanımı, anne serum E vitamininde (+8 mcg/mL) %50'lik bir artışa karşın kordon kanında (+1 mcg/mL) daha küçük bir artışa neden olmuştur (7). Plasentada transferinin pasif difüzyon ile gerçekleşmesine rağmen, E vitamininin fetusa geçmesi plazma lipid konsantrasyonlarına bağlıdır (8-10).

E vitamininin ana taşıyıcıları olan β -lipoprotein termdeki anne kanı ile karşılaştırıldığında kord kanında düşüktür; Sonuç olarak, daha az vitamin taşıyabilir (8). E vitamini plazmada bu lipidler tarafından taşındığı için, yeni araştırmalar tek başına kandaki E vitamini konsantrasyonlarından ziyade E vitaminin (miligramda) toplam lipitlere (gram olarak) oranına odaklanmıştır. (9). Hastaların yaşına bağlı olarak yaklaşık 0.6-0.8'in üzerindeki oranlar normal kabul edilmiştir (9,11,12).

2005 yılında prospektif gözlemsel bir çalışmada, 1. trimesterde yüksek doz E vitamini (≥ 400 IU/gün) almış olan 82 hastanın hamilelik sonuçlarını bildirilmiş ve embriyo-fetüs zarara neden olduğu bilinen ajanlara maruz kalan 130 eşleştirilmiş kontrol ile karşılaştırılmıştır (13). Kadınların yüksek doz almadaki neden, büyük miktarda vitaminin sağlıklı bir yaşam tarzının parçası olmasıydı, ancak hiçbirisi yüksek dozda A ve D vitamini almamıştı. Çalışmaya, her iki grup, sırasıyla ortalama 13.1 ve 6.2 hamilelik haftasında katıldı. Ana gruba, sırasıyla 74,7 ve 1 kadın, 400, 800 veya 1200 IU/gün dozları almıştı. Ortalama süre 6 aydı ve 44'ü (%54) gestasyon boyunca yüksek doz aldı. Canlı term doğanlar, spontan düşüklükler, elektif kurtajlar, ölü doğumlar, prematürite ve malformasyon grupları arasındaki sonuçlarda hiç bir fark izlenmedi. Fakat, ortalama doğum ağırlığı, kontrol grubunda ana gruba göre daha

yüksek izlendi, sırasıyla 3417 g, 3171 g ($p = 0.0015$). Sadece iki bebek doğum ağırlığı <2500 g olduğundan, aralarındaki farkın klinik açıdan anlamlı olduğu düşünülmüştür. Dahası, şiddetli egzersizin "sağlıklı bir yaşam tarzının" parçası olduğu düşünülmüştü ve doğum ağırlığını da azaltabiliyordu. (13).

Hamilelikte E vitamini eksikliği nispeten nadirdir, tüm hastaların %10'unda görülür (3,4,14). Vitamin eksikliğinden veya fazlalığından kaynaklanan maternal veya fetüs komplikasyonları tespit edilmemiştir. RDA'nın önerdiğinden fazla dozların zararlı olduğu kanıtlanmamıştır (7,15,16). Erken dönemde yapılan çalışmalarda, düşüklükleri ve erken doğumları önlemeye yönelik girişimlerde diğer tedavi yöntemleri ile birlikte E vitamini kullandı, ancak vitamin tedavisinin etkisi görülmedi (17,18). Düşük E vitamini depoları ile doğan prematüre bebeklere, doğumdan sonraki 1. ayda yeterli E vitamini verilmezse hemolitik anemi, ödem, retikülositoz ve trombositoz gelişebilir (16,19,20). İki çalışmada, gebeliğin son 1-2 ayında 500-600 mg'lık E vitamini takviye verilmesi, yeterli düzeyde vitamin düzeyini belirlemek için kullanılan bir test olan hidrojen peroksit ile eritrosit hemoliz testinde, kontrollerden önemli ölçüde farklı değerler üretmemiştir (7,16).

EMZİRME ÖZETİ

E vitamini anne sütüne geçer (11,12,21,22). İnsan sütü, E vitamini içeriği yönünden inek sütünden 5 kat daha zengindir ve 1 yaşına kadar olan bebeklerde yeterli serum E vitamini ile E vitamini/toplam lipid oranının korunmasında daha etkilidir (11,22). 1985 yılında yapılan bir çalışmada sütte 2.3 mcg/mL vitamin ölçüldü (21). Preterm doğum yapmış annelerden elde edilen sütte (27-33. Hamilelik haftaları), 1. haftada anlamlı olarak daha yüksekti (8.5 mcg/mL) ve daha sonra 6 haftaya kadar kademeli olarak 3,7 mcg/mL'ye düştü (21). Yazarlar, preterm doğum yapmış annelerden alınan sütün artı multivitamin takviyelerinin, çok düşük doğum ağırlıklı bebekler için yeterli düzeyde E vitamini sağlayacağı sonucuna varmışlardır (<1500 g ve uygun hamilelik yaşı).

Japon araştırmacılar emzirilen ve biberonla beslenen bebeklerden alınan plazma ve kırmızı kan hücrelerinde E vitamini analoglarının (α -, γ -, δ - ve β -tokoferol) paternini inceledi

yazis dahil olmak üzere dermatolojik fungal enfeksiyonlarının tedavisinde endikedir. Deriden veya vajinadan sistemik emilim minimaldir, bir dozun %1'i idrar ve dışkıda saptanır (1-3).

Oral ekonazol ile reproduksiyon çalışmalarında farelerde, sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenisite kanıtı görülmemiştir. Fakat, insandaki dermal dozun 10–80 katı oral dozlar, bu türlerin bazılarında veya tümünde embriyo ve fetal toksisiteye neden olmuştur. Ek olarak, sıçanlarda uzamış gestasyon gözlemlendi (1). SC dozlar ayrıca gebe farelerde ve tavşanlarda da çalışılmıştır (4). Teratojenite görülmemesine rağmen, gebelik süresinde uzama ve/veya fetal ölüm kaydedildi.

Ekonazol nitratin insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Molekül ağırlığı (yaklaşık 445) yeterince düşüktür, fakat sistemik dolaşımdaki ilaç miktarı çok düşüktür. Antifungal ajanın klinik olarak önemli miktarlarının embriyo veya fetusa ulaşması şüphelidir.

1979 tarihli raporda vajinal kandidiyazis tedavisi için ekonazol vajinal fitillerin (3 gün, yatmadan önce, 150 mg) kullanımı tarif edilmiştir (5). Bazı hastalarda ikinci bir tedavi seansı daha gerekti. Tedavi edilen hastalardan 24'ü gebeydi, ancak tedavinin gebelikteki zamanı ve gebelik sonuçları sağlanamadı. 1981 yılında yapılan bir çalışmada, gebeliğin çeşitli dönemlerindeki 33 kadın aynı dozu ve uygulama yolunu kullandı (6). Bu hastaların dokuzunda 3 günlük ikinci bir tedavi daha uygulandı. Gebelik sonuçları hakkında hiçbir ayrıntı bildirilmedi.

Vajinal kandidiyazis için verilen 3 günlük ekonazol vajinal fitil tedavisi ve gebelik sonuçları, 1985 tarihli bir çalışmada ayrıntılı olarak açıklandı (7). Tedavi verilenler, ortalama gebelik haftası 30 hafta (aralık, 10-42 hafta) (%44.4'ünde ≥ 36 . gebelik haftası) olan 117 gebe kadındı. Her trimesterdeki hasta sayısı belirtilmemiştir. Verilerinin mevcut olduğu 106 gebelikte (1 ikiz dahil 107 bebek), 13 prematür doğum oldu. Gebelik haftasında uzama gözlenmedi. 107 bebeğin 3'ü ölü doğdu: 1 ikiz, 1 intrauterin enfeksiyon sonrası (fungus saptanmadı) ve 1 inutero ölüm. 104 sağlıklı yenidoğanda konjenital defekt gözlenmedi. Ortalama ağırlık ve boy 3301 g ve 50.3 cm idi. Bir yenidoğanda oral pamukçuk gelişti, ancak anne doğumda hala enfekte idi (7).

2002 tarihli bir çalışmada, gebelikte yaygın olarak kullanılan azol antifungalleri, hamilelikte östrojen üretimi ve gebeliğin korunması için kritik olan plasental aromataz enzimini inhibe etme potansiyeli açısından değerlendirilmiştir (8). Yazarlar, hayvan ve insanlarda gözlemlenen embriyotoksitenin aromataz inhibisyonu ile açıklanabileceği spekülasyonunu yaptılar (bkz. ayrıca klotrimazol, mikonazol ve sulkonazol). Aromatazin en güçlü inhibitörlerinin (azalan etki derecesine göre) ekonazol, bifonazol (ABD'de mevcut değildir), sulkonazol, klotrimazol ve mikonazol olduğunu bulmuşlardır.

Bununla birlikte, daha önce yapılan bir çalışmada, nadir bir genetik defektin neden olduğu ciddi fetal ve plasental aromataz eksikliği (kontrollerin $<0,3$ 'ü) olduğunda bile devam

eden bir gebelik bildirilmiştir (9). Bu durumda, hem fetüs hem de anne, androjenlerin östrojene dönüşümünün azalması nedeniyle virilize oldu. Hamilelik sürdürüldüğü ve virilizasyon olduğu için plasental aromatazin ana işlevinin, anne ve fetüsü, adrenal androjenlere maruz kalmaktan korumak olduğu görüldü (9).

Popülasyon temelli bir vaka kontrol çalışması olan Konjenital Anomalilerin Macaristan Vaka-Kontrol çalışmasında gebelikte vajinal ekonazol kullanımı incelendi (10). Çalışmada, konjenital defektli yenidoğan bebeği olan 22.843 kadın, 38,151 kontrol ile karşılaştırıldı. Çalışma grubunda 68 ve kontrol grubunda 122 kadın vajinal ekonazol tedavisi kullandı.

Ham prevalans odds ratio %0.9, %95 güven aralığı 0.7-1.3 (ns) idi. Ayrıca, gebeliğin 2. ve 3. ayında ekonazol kullanımının, teratojenisite ile ilişkili olduğuna dair bir kanıt bulunmadı (10).

EMZİRME ÖZETİ

Laktasyon sırasında topikal veya vajinal ekonazol kullanımını tanımlayan bir rapor bulunmamasına rağmen, topikal kullanımdan sonra çok düşük sistemik biyoyararlanım olması dolayısıyla, eğer geçerse de, az miktarda antifungalın anne sütüne geçeceği görülmektedir. Bu nedenle, emzirilen bebeğin maruz kalma riski sıfır gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Product information. Spectazole. Ortho-McNeil Pharmaceuticals, 2001.
2. Parfitt K, ed. Martindale. *The Complete Drug Reference*. 32nd ed. London, UK: Pharmaceutical Press, 1999:377.
3. Econazole nitrate. *Drug Facts and Comparisons*. 2000:1612.
4. Maruoka H, Kadota Y, Upshimma M, Uesako T, Takemoto Y, Sato H. Toxicological studies on econazole nitrate. 4. Teratological studies in mice and rabbits. *Iyakuin Kenkyu* 1978;9:955–70. As cited in Shepard TH. *Catalog of Teratogenic Agents*. 10th ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 2001:189.
5. Lecart C, Claerhout F, Franck R, Godts P, Lilien C, Macours L, Schuerwegh, Longree H, Mine M, Strebelle P, Van Gijsegem M, Wesel S. A new treatment of vaginal candidiasis: three-day treatment with econazole. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1979;9:125–7.
6. Karoussos K, Carvalho A, Coelho P, Gomes V, Graca L, Carvalho J, Bacelar Autunes A, Andrade C, Filipe G, Helena Pereira M. Gynopevaryl 150: a new drug for the treatment of vaginal candidosis. *J Int Med Res* 1981;9:165–7.
7. Goormans E, Beck JM, Declercq JA, Loendersloot EW, Roelofs HJM, van Zanten A. Efficacy of econazole ('Gyno-Pevaryl' 150) in vaginal candidosis during pregnancy. *Curr Med Res Opin* 1985;9:371–7.
8. Kragie L, Turner SD, Patten CJ, Crespi CL, Stresser DM. Assessing pregnancy risks of azole antifungals using a high throughput aromatase inhibition assay. *Endocr Res* 2002;28:129–40.
9. Harada N. Genetic analysis of human placental aromatase deficiency. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;44:331–40.
10. Czeizel AE, Kazy Z, Vargha P. A population-based case-control teratological study of vaginal econazole treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;111:135–40.

EKOTİOFAT İODİD OFTALMİK (ECHOTHIOPHATE IODIDE OPHTHALMIC)

Kolinesteraz inhibitörü

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi—Potansiyel Toksikite Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Potansiyel Toksikite Göstermekte

azalması) hem de fetus için toksik dozlarda olmasıyla birlikte fetal ağırlıklarda azalma, fetal vertebral ve sternal kemiklerde varyasyon insidansını arttırma gibi fetus üzerinde etkileri görülmüştür. MRHDD'nin yaklaşık 4 katı dozlar, sıçanlarda gelişimsel toksisite için sınır kabul edilmiştir. Tavşanlarda tüm organogenez boyunca MRHDD'nin 1.2 ila 12 katı arasında değişen dozlar verildiğinde, fetal ağırlıkların azalması en yüksek dozlarda görüldü. Tüm dozlar, sternal kemik varyasyonu olan kaynaşmış sternum ve vena kava deviasyonlarının artmış insidansı ile ilişkiliydi. Kullanılan dozlarda maternal toksisite gözlenmedi. Tavşanlarda gelişim toksisitesi için etkisiz bir doz belirlenmemiştir (2).

Eletriptan veya aktif metabolitinin insanda plasentadan fetüse geçtiği bilinmemektedir. Ana bileşiğin (serbest baz için yaklaşık 382) moleküler ağırlığı, fetüse geçebilecek kadar küçüktür. Buna ek olarak, proteine orta derecede bağlanması ve eliminasyon yarı ömrü, ilacın fetomaternal aralıktan fetüse transfer olacağını göstermektedir.

EMZİRME ÖZETİ

Eletriptan insan anne sütüne geçer. İmalatçı tarafından yapılan bir çalışmada, sekiz kadına 80 mg tek bir oral doz eletriptan verildi (2). 24 saatlik sürede süte geçen ortalama ilaç miktarı, maternal dozun yaklaşık %0.02'si olarak görüldü. Ortalama süt: plazma oranı 1: 4 idi, ancak bu oranda büyük varyasyonlar vardı. Dozdan 18 ila 24 saat sonra, ilaç düşük konsantrasyonlarda sütte mevcuttu (ortalama 1.7 ng/mL). İlacın aktif metabolit sütte ölçülmedi (2).

Emzirme sonrası ilacın bebeğe etkisi bilinmemektedir. Bununla birlikte, sütte ölçülen çok düşük konsantrasyonlar eletriptanın emzirme sırasında kullanılabileceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Soldin OP, Dahlin J, O'Mara DM. Triptans in pregnancy. Ther Drug Monit 2008;30:59.
2. Product information. Relpax. Pfizer, 2004.

ELİGLUSTAT (ELİGLUSTAT)

Endokrin/Metabolik (Gaucher Hastalığı)

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok-Hayvan Verileri Orta Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Potansiyel Toksikite Göstermekte

HAMİLELİK ÖZETİ

İnsan gebeliklerinde eliglustat kullanımının tarif edildiği bir rapor bulunmamaktadır. Hayvan verileri orta derecede risklidir, ancak insan gebelik deneyiminin olmaması, embriyo-fetal riskin daha iyi bir değerlendirmesini önler. Özellikle prekonsepsiyonel hazırlıkları yetersiz olan Gaucher hastalarında spontan abortus riski artmıştır. Gebelik, hastalık semptomlarını şiddetlendirebilir veya yeni semptomlar ortaya çıkarabilir. Gebelikte gelişen hepatosplenomegali, gelişme geriliğine ve gelişen trombositopeniye bağlı kanama riskine yol açar (1).

FETÜS RİSK ÖZETİ

Eliglustat bir glukozilseramid sentaz inhibitörüdür. FDA testlerinden geçen eliglustat, CYP2D6'nın yavaş metabolizörü, orta metabolizörü veya hızlı metabolizörü olup tip 1 Gaucher hastalığı olan yetişkin hastaların uzun süreli tedavisinde endikedir. %76-83 plazma protein bağlanma oranları vardır, AM saatleri arasında (gece 24.00 ile gündüz 12.00) 6.5 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü ve PM saatleri (gündüz 12.00 ile gece 24.00) arasında yarı ömrü yaklaşık 9.5 saattir. Aktif metabolit yoktur (1). Bu alt sınıftaki diğer ajan miglustattır.

Hayvanlarda üreme çalışmaları sıçanlarda ve tavşanlarda yapılmıştır. Gebe sıçanlarda artmış geç rezorpsiyonlar, fetal ölüm, postimplantasyon sonrası düşük, azalmış fetal vücut ağırlığı, fetal serebral varyasyonlar (dilate serebral ventriküller), fetal iskelet varyasyonları (kemiklerde zayıf ossifikasyon) ve fetal iskelet malformasyonları (anormal sayıda kaburga veya lumbal omurga kemikleri) BSA (RHD) bazında önerilen insan dozunun yaklaşık 6 katı dozlarda gözlemlenmiştir. Tavşanlarda, RHD'nin yaklaşık 10 katı dozlarda etki görülmemiştir (1).

2 yıl boyunca eliglustat alan sıçanlarda ve farelerde kanerojen etki görülmedi. Bir dizi testte eliglustat mutajenik de-

ğildi. Ancak, eliglustat alan dişi sıçanlarda artmış preimplantasyon kayıpları ve erkeklerde is epididimdeki geridönüşümlü germ hücre nekrozu ve sümüksü hücreler ile sonuçlanmıştır.

Molekül ağırlığı (yaklaşık 480) ve uzun eliminasyon yarı ömürleri, ilacın fetüse geçebileceğini işaret eder, fakat plazma proteinine bağlanma oranları embriyo-fetal maruziyeti sınırlayabilir.

EMZİRME ÖZETİ

İnsan emzirme döneminde eliglustat kullanımını açıklayan hiçbir rapor bulunamamıştır. Molekül ağırlığı (yaklaşık 480) ve uzun eliminasyon yarı ömrü (6.5 ve 9.5 saat) ilacın anne sütüne geçeceğini, ancak plazma proteini bağlanma (%76-83) oranının süte geçiş miktarını sınırlayabileceğini düşündürmektedir. Erişkinlerde görülen en sık görülen yan etkiler; halsizlik, baş ağrısı, bulantı, ishal, sırt ağrısı, ekstremitelerde ağrı ve karın üst bölgesinde ağrı olarak izlendi (1). Emzirme döneminde bu ilacı alan annenin bebeği, bu etkiler için açısından dikkatle izlenmelidir.

Kaynak

1. Product information. Cerdelga. Genzyme, 2014.

8. Baethge BA, Wolf RE. Successful pregnancy with scleroderma renal disease and pulmonary hypertension in a patient using angiotensin converting enzyme inhibitors. *Ann Rheum Dis* 1989;48:776–8.
9. Scott AA, Purohit DM. Neonatal renal failure: a complication of maternal antihypertensive therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1223–4.
10. Hulton SA, Thomson PD, Cooper PA, Rothberg AD. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy may result in neonatal renal failure. *S Afr Med J* 1990;78:673–6.
11. Rosa FW, Bosco LA, Graham CF, Miltien JB, Dreis M, Creamer J. Neonatal anuria with maternal angiotensin-converting enzyme inhibition. *Obstet Gynecol* 1989;74:371–4.
12. Rosa FW, Bosco L. Infant renal failure with maternal ACE inhibition (Abstract 92). *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:273.
13. Cuniff C, Jones KL, Phillipson J, Benirschke K, Short S, Wujek J. Oligohydramnios sequence and renal tubular malformation associated with maternal enalapril use. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:187–9.
14. Pryde PG, Nugent CE, Sedman AB, Barr M Jr. ACE inhibitor fetopathy (Abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:348.
15. Neerhof MG, Shlossman PA, Poll DS, Ludomirsky A, Weiner S. Idiopathic aldosteronism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:489–91.
16. Boutroy M-J. Fetal effects of maternally administered clonidine and angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Dev Pharmacol Ther* 1989;13:199–204.
17. Svensson A, Andersch B, Dahlof B. ACE-hammare i samband med graviditet kan medfora risker for fostret. *Lakartidningen* 1986;83:699–700.
18. Scanferla F, Coli U, Landini S, et al. Treatment of pregnancy-induced hypertension with ACE inhibitor enalapril (Abstract). *Clin Exp Hypertens Pregn* 1987;B6:45.
19. Thorpe-Beeston JG, Armar NA, Dancy M, Cochrane GW, Ryan G, Rodeck CH. Pregnancy and ACE inhibitors. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:692–3.
20. Lavoratti G, Seracini D, Fiorini P, Cocchi C, Materassi M, Donzelli G, Pela I. Neonatal anuria by ACE inhibitors during pregnancy. *Nephron* 1997;76:235–6.
21. Lip GYH, Churchill D, Beevers M, Auckett A, Beevers DG. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in early pregnancy. *Lancet* 1997;350:1446–7.
22. Steffensen FH, Nielsen GL, Sorensen HT, Olesen C, Olsen J. Pregnancy outcome with ACE-inhibitor use in early pregnancy. *Lancet* 1998;351:596.
23. Hanssens M, Keirse MJNC, Vankelecom F, Van Assche FA. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:128–35.
24. Kumar D, Moss G, Primhak R, Coombs R. Congenital renal tubular dysplasia and skull ossification defects similar to teratogenic effects of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *J Med Genet* 1997;34:541–5.
25. Piper JM, Ray WA, Rosa FW. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Obstet Gynecol* 1992;80:429–32.
26. Barr M Jr, Cohen MM Jr. ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection. *Teratology* 1991;44:485–95.
27. Brent RL, Beckman DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties: information for clinical teratology counselors. *Teratology* 1991;43:543–6.
28. Martin RA, Jones KL, Mendoza A, Barr M Jr, Benirschke K. Effect of ACE inhibition on the fetal kidney: decreased renal blood flow. *Teratology* 1992;46:317–21.
29. Tabacova SA, Kimmel CA. Enalapril: pharmacokinetic/dynamic inferences for comparative developmental toxicity. A review. *Reprod Toxicol* 2001;15:467–78.
30. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer S, Gideon PS, Hall K, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006;354:2443–51.
31. Friedman JM. ACE inhibitors and congenital anomalies. *N Engl J Med* 2006;354:2498–2500.
32. Scialli AR, Lione A. ACE inhibitors and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2006;355:1280.
33. Cooper WO, Ray WA. Reply—ACE inhibitors and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2006;355:1281.
34. Barr M Jr. Teratogen update: angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Teratology* 1994;50:399–409.
35. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, Elkayam U. Risks of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: experimental and clinical evidence, potential mechanisms, and recommendations for use. *Am J Med* 1994;96:451–6.
36. Robillard JE, Nakamura KT, Matherne GP, Jose PA. Renal hemodynamics and functional adjustments to postnatal life. *Semin Perinatol* 1988;12:143–50.
37. Guignard J-P, Gouyon J-B. Adverse effects of drugs on the immature kidney. *Biol Neonate* 1988;53:243–52.
38. Polifka JE. Is there an embryopathy associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor antagonists? A critical review of the evidence. *Birth Defects Res (Part A)* 2012;94:576–98.
39. Huttunen K, Gronhagen-Riska C, Fyhrquist F. Enalapril treatment of a nursing mother with slightly impaired renal function. *Clin Nephrol* 1989;31:278.
40. Rush JE, Snyder BA, Barrish A, Hichens M. Comment. *Clin Nephrol* 1991;35:234.
41. Redman CWG, Kelly JG, Cooper WD. The excretion of enalapril and enalaprilat in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;38:99.
42. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776–89.

ENFLURAN (ENFLURANE)

Genel Anestezik

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi—Hayvan Verileri Düşük Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Enfluran farelerde teratojeniktir ancak sıçanlarda değildir. İnsan gebeliklerinde kullanımının hiçbir raporu bulunamamıştır. Organojenez sırasında insan deneyiminin yokluğu yapısal anomaliler için risk değerlendirmesini önler. Ek olarak, genel anestezi genellikle çoklu farmakolojik ajanların kullanımını içerir. Diğer halojen genel anestezik ajanlarla teratojenite görülmemesine rağmen, sadece halotan 1. Trimester insan maruziyet verilerine sahiptir (Halothane). Halojen genel anestezik ajanlara maruz kalmanın olası üreme toksisitesi (spontan abortus ve infertilite) yeterince araştırılmamıştır.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Anestezik vaporizatör yoluyla uygulanan yanmaz bir genel inhalasyon anestetik ajanı olan Enflurane, ameliyat sırasında anestezi indüksiyonu ve/veya bakımı için endikedir. Ayrıca vajinal doğum için analjezi sağlar ve düşük konsantrasyonlarda

sezaryen ile doğum sırasında diğer genel anestezik ajanları desteklemek için kullanılır. Enfluran, desfluran, halotan, izofluran, metoksifluran ve sevofluran olarak aynı uçucu sıvı halojen ajanlar sınıfındadır. Desfluran ve izofluran ile kimyasal olarak yakından ilişkilidir (1). Kan gazı bölme katsayısı 1,9'dur

FETÜS RİSK ÖZETİ

Üreme çalışmalarında, Gebeliğin 5 ila 15. Günlerinde BSA (MRHD) dayalı maksimum önerilen tek insan dozunun yaklaşık 0.04 katı bir IV dozda hamile sıçanlara uygulandığında embriyoletaldir (artan rezorpsiyon ve postimplantasyon kaybı). (1) Bu dozda teratojenite olmasada intruterin büyüme geriliği (IUGR) görülmüştür. MRHD'nin 0.005 katı kadar düşük olan dozlar, embriyodatalite ile sonuçlandı ve IUGR, MRHD'nin 0.0015 katı dozunda belirgindi. Gebeliğin 9. ve 10. günlerinde verilen MRHD'nin yaklaşık 2,5 katı dozda, fetal ölümler, azalmış plasental ağırlık ve multiple konjenital malformasyonlar (eksternal anal atrezi, anormal genital tüberkül; visceral: gastrointestinal, üriner ve kardiyovasküler sistemler; iskelet sistemi : deforme olmuş uzun kemikler, kaburga anormallikleri, irregüler spinal ossifikasyon) gözlemlendi (1) Buna karşılık, tavşanlarda gebeliğin 6. ila 18. günleri arasında MRHD'nin 0.02 katı bir doz embriyotoksik veya teratojenik değildi. Tavşanlarda maternal toksik dozların uygulanması, abortusa ve gecikmiş kemikleşmeye neden oldu ancak teratojenisite yoktu. Erkek ve dişi sıçanlar, fareler, tavşanlar ve köpeklerle yapılan doğurganlık çalışmalarında, çeşitli düşük dozlarda epirubisin, testis ve epididim atrofi, azalmış spermatogenez veya uterus atrofi ile ilişkilirdi (1).

Epirubicinin plasentayı geçip geçmediği bilinmemektedir. Molekül ağırlığı (yaklaşık 580), insan embriyosuna ve fetüse transfer edilmesinin beklenebileceği kadar düşüktür.

Üreticinin ürünü ;epirubisin uygulanan iki gebe tanımlar. (1) İlk vakada, 28 haftalık gebeliği olan ve meme kanseri teşhisi konan 34 yaşında bir kadın, her 3 haftada bir epirubisin ve siklofosfamid ile tedavi edildi. Son doz 34.haftada verildi ve 1 hafta sonra sağlıklı bir bebek doğdu. Bebeğin doğumdan sonra takip edilmediği belirtildi. İkinci olgu, FEC-50 (epirubicin, 5-fluorouracil, ve siklofosfamid) rejimine randomize edilen karaciğerden metastatik meme kanseri olan 34 yaşında bir kadın hastayı içeriyordu. Gebelik nedeniyle çalışmadan çıkarıldı, gebelik yaşı ve alınan doz sayısı belirtilmedi. Gebelik spontan abortus ile sonuçlandı (1)

Yaklaşık 25 haftalık gebeliği olan 30 yaşında bir kadın, non-Hodgkin lenfoma için dört kür epirubisin (100 mg) ve vinkristin (2 mg) ile tedavi edildi (2). Prednizolon ayrıca her tedavi sırasında ve daha sonra da verildi. Hastalığı tedaviye iyi cevap verdi. Çalışmaya 34. gebelik haftasında başlandı Apgar skoru 1. Ve 5. Dakikada 8 olan, 2.32 kg, 44.5 cm uzunluğunda normal bir kız bebeği doğurdu. Anne tam remisyonda kaldı, ve çocuğu 4 yaşında iyi olarak görüldü.

1996 tarihli bir raporda, 29 haftalık gebelikte tek taraflı mastektomi ve aksiller diseksiyon yapılan, geniş metastatik meme kanseri olan 39 yaşındaki bir kadın olgusu tanımlanmıştır (3) Ameliyattan sonra, epirubisin (50 mg/m²), 5-florou-

rasil (600 mg/m²) ve siklofosfamid (600 mg/m²) ile kombinasyon kemoterapisi başlandı. 35. gebelik haftasında, ikinci tedavisini aldıktan birkaç gün sonra, eklampitik tonik-klonik nöbetler geliştirdi. Her ne kadar nöbet öncesi hipertansiyon ve proteinüri saptanmadıysa da her ikisi de doğum sonrası dönemde belgelendi. Doğum sonrası bebeğin takibi rapor edilmedi.

Fransa'dan 1999 tarihli bir raporda, antineoplastik ajanlarla tedavi edilen 20 meme kanseri hastasındaki gebeliklerin sonuçları açıklanmıştır. Kemoterapinin ilk döngüsü, ortalama 34.7 haftada meydana gelen doğum olan 26 haftalık bir ortalama gestasyonel yaşta verildi. Toplam 38 döngü kadın başına 2 medyan döngü olmak üzere gebelikte uygulandı. Kadınların hiçbirisi hamilelikte radyasyon tedavisi almadı. Gebelik sonuçları iki spontan abortus (SAB) (her ikisi de 1. trimesterde ortaya çıkmış), bir intrauterin ölüm (2. trimesterde ortaya çıkmış) ve 17 canlı doğumdan oluşmaktaydı; bunlardan biri, 8 günlük olup bir neden olmaksızın öldü. Hayatta kalan 16 çocuk ortalama 42.3 aya kadar olan takiplerde normal olarak geliyordu (4). Epirubisin (E), çeşitli diğer ajanlar (siklofosfamid [C], fluorourasil [F], metotreksat [M] veya vinkristin [V]) ile kombinasyon halinde, 10 hastaya ortalama 70 mg/m² dozda uygulandı. (50–100 mg/m² aralığı). Sonuçlar; iki SAB (ECF, EMV; 1.trimester), bir ölü doğum (23 haftada bir EC döngüsü), bir neonatal ölüm (doğumdan 32 gün önce bir ECF döngüsü) ve hayatta kalan altı bebek (bir EC, beş ECF; hepsi 3. trimesterde).

Doğumdan en az 25 gün önce iki ECF döngüsüne maruz kalan bebeklerden birinde geçici lökopeni vardı (4).

EMZİRME ÖZETİ

İnsan laktasyonu sırasında epirubisin kullanımını açıklayan bir rapor bulunamadı. Molekül ağırlığı (yaklaşık 580) anne sütü içine atılımın beklenebilmesi için yeterince düşüktür. Ayrıca, başka bir antrasiklin (bkz. Doxorubicin) insan sütü içine atılır. Bağışıklık baskılama, karsinogeneze, nötropeni ve büyüme üzerindeki bilinmeyen etkiler gibi ciddi yan etki potansiyeli nedeniyle, epirubisin alan kadınlar emzirmemelidir.

Kaynaklar

1. Product information. Ellence. Pharmacia & Upjohn, 2001.
2. Goldwasser F, Pico JL, Cerrina J, Fernandez H, Pons JC, Cosset JM, Hayat M. Successful chemotherapy including epirubicin in a pregnant non-Hodgkin's lymphoma patient. Leuk Lymphoma 1995;20:173–6.
3. Muller T, Hofmann J, Steck T. Eclampsia after polychemotherapy for nodalpositive breast cancer during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1996;67:197–8.
4. Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. Cancer 1999;86:2266–72.

EPOETIN ALFA (EPOETIN ALFA)

Hematopoetik

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Uyumlu-Maternal Yarar >> Embryo–Fetüs Risk

EMZİRME TAVSİYESİ: Uyumlu

- Schon H, Leist KH, Grauwiler J. Single-day treatment of pregnant rats with ergotamine (Abstract). *Teratology* 1975;11:32A.
- Greator JC, Mantle PG. Effect of rye ergot on the pregnant sheep. *J Reprod Fertil* 1974;37:33-41.
- Foster JB. Migraine-traditional uses of ergot compounds. *Postgrad Med J* 1976;52(Suppl 1):12-4.
- Massey EW. Migraine during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1977;32:693-6.
- Lance JW. The pharmacotherapy of migraine. *Med J Aust* 1986;144:85-8.
- Reik L Jr. Headaches in pregnancy. *Semin Neurol* 1988;8:187-92.
- Heinonen OP, Sloan D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977:358-60.
- Wainscott G, Sullivan FM, Volans GN, Wilkinson M. The outcome of pregnancy in women suffering from migraine. *Postgrad Med J* 1978;54:98-102.
- Peeden JN Jr, Wilroy RS Jr, Soper RG. Prune perineum. *Teratology* 1979;20:233-6.
- Spranger JW, Schinzel A, Myers T, Ryan J, Giedion A, Opitz JM. Cerebroarthrodigital syndrome: a newly recognized formal genesis syndrome in three patients with apparent arthromyodysplasia and sacral agenesis, brain malformation and digital hypoplasia. *Am J Med Genet* 1980;5:13-24.
- Graham JM Jr, Marin-Padilla M, Hoefnagel D. Jejunal atresia associated with Cafegot ingestion during pregnancy. *Clin Pediatr* 1983;22:226-8.
- Au KL, Woo JSK, Wong VCW. Intrauterine death from ergotamine overdose. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985;19:313-5.
- Hughes HE, Goldstein DA. Birth defects following maternal exposure to ergotamine, beta blockers, and caffeine. *J Med Genet* 1988;25:396-9.
- Verloes A, Emonts P, Dubois M, Rigo J, Senterre J. Paraplegia and arthrogryposis multiplex of the lower extremities after intrauterine exposure to ergotamine. *J Med Genet* 1990;27:213-4.
- Czeizel A. Teratogenicity of ergotamine. *J Med Genet* 1989;26:69-70.
- de Groot ANJA, van Dongen PWJ, van Roosmalen J, Eskes TKAB. Ergotamine-induced fetal stress: review of side effects of ergot alkaloids during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;51:73-7.
- Raymond GV. Teratogen update: ergot and ergotamine. *Teratology* 1995;51:344-7.
- Fomina PI. Untersuchungen über den Übergang des aktiven Agens des Mutterkorns in die milch stillender Mutter. *Arch Gynaek* 1934;157:275. As cited by Knowles JA. Excretion of drugs in milk-a review. *J Pediatr* 1965;66:1068-82.
- Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
- Vorherr H. Contraindications to breast-feeding. *JAMA* 1974;227:676.

ERİBULİN (ERIBULIN)

Antineoplastik

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Kontraendike

EMZİRME TAVSİYESİ: Kontraendike

HAMİLELİK ÖZETİ

İnsanlarda gebelikte eribulin kullanımına ilişkin bir yayın bulunamamıştır. Sıçanlarda gelişimsel toksisite maternal toksik dozlarda ortaya çıkmakta olsa da, verilen dozlar insanda kullanımı önerilene göre çok daha azdır. Embriyo ve/veya fetusta ciddi toksisite riski nedeniyle, gebelikte eribulin kullanılmamalıdır.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Eribulin, 21 günlük bir döngünün 1. ve 8. günlerinde IV verilen taxane içermeyen bir mikrotübül dinamiği inhibitörüdür. Daha önce en az iki kemoterapötik rejim almış metastatik meme kanserli hastaların tedavisinde endikedir. Eribulinin ana metabolitleri yoktur. Plazma protein bağlanması %49-65 aralığındadır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 40 saattir (1).

Sıçanlarda üreme çalışmaları yapılmıştır. Bu türde, organogenez süresince (8, 10 ve 12. gebelik günleri) BSA'ya (RHD) dayalı tavsiye edilen insan dozunun yaklaşık 0.04-0.64 katı IV dozlar verilmiştir. En yüksek dozda düşükler ve ciddi dış veya yumuşak doku malformasyonları gözlenmiştir. Söz konusu malformasyonlar alt çenenin, dilin, midenin ve dalağın bulunmaması şeklindedir. RHD'nin 0.43 katında artmış embriyo-fetal ölümlü/rezorpsiyon, azalmış fetal ağırlıklar ve gelişimsel gecikmeyle tutarlı küçük iskelet anomalileri kaydedilmiştir. Bununla beraber, RHD'nin $\geq 0,43$ katı kadar olan dozlarda dalağın büyümesi dahil maternal toksisite, azalmış maternal kilo artışı ve gıda tüketiminde azalma meydana gelmiştir (1).

Kanserojenite çalışmaları yapılmamıştır. Eribulin bakteri tahlillerinde mutajenik değildi, diğer tahlillerde mutajenikti ve bir tahlilde klastojenikti (kromozomlarda kırılmalar ya

açar). Üreme incelemeleri yapılmamasına rağmen, köpek ve sıçan toksikoloji çalışmalarında her iki türde de testis toksisitesini gözlemlemiş, ilacın erkeklerin doğurganlığını tehlikeye atabileceği düşünülmüştür (1). Eribulinin insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Moleküler ağırlık (serbest baz için yaklaşık 730), metabolizma eksikliği, orta derecede protein bağlanması ve uzun yarı ömrü, ilacın anne sütüne geçeceğini göstermektedir. Dahası, bazik bir ilaç olarak, süte plazmaya göre daha yüksek konsantrasyonlarda eribulin olabilir. Bu maruziyetin emzirilen bebek üzerindeki etkisi bilinmemektedir, ancak ciddi toksisite potansiyeli vardır. Sonuç olarak, bu ajanla tedavi sırasında emzirme kontrendike olarak değerlendirilmelidir.

EMZİRME ÖZETİ

İnsanda emzirme boyunca eribulin kullanımına yönelik hiçbir yayın bulunamamıştır. Moleküler ağırlık (serbest baz için yaklaşık 730), metabolizma eksikliği, orta derecede protein bağlanması ve uzun yarı ömrü, ilacın anne sütüne geçeceğini göstermektedir. Dahası, bazik bir ilaç olarak, süte plazmaya göre daha yüksek konsantrasyonlarda eribulin olabilir. Bu maruziyetin emzirilen bebek üzerindeki etkisi bilinmemektedir, ancak ciddi toksisite potansiyeli vardır. Sonuç olarak, bu ajanla tedavi sırasında emzirme kontrendike olarak değerlendirilmelidir.

Kaynak

- Product Information. Halaven. Eisai, 2010.

EZETİMİB (EZETIMIBE)**Antilipemik****HAMİLELİK TAVSİYESİ:** Sınırlı İnsan Verisi—Hayvan Verileri Orta Risk Göstermekte**EMZİRME TAVSİYESİ:** Kontraendike**HAMİLELİK ÖZETİ**

İnsanlarda gebelik dönemi ezetimib kullanımına dair bir rapor mevcuttur. Hayvan verileri orta dereceli risk yönünde olmakla birlikte, insan gebelik verilerinin olmayışı, embriyo-fetal riskin yeterince değerlendirilebilmesini önlemektedir. Genel olarak, gebelik sırasında hiperkolesterolemi tedavisine ara verilmesinin anne için bir risk oluşturmadığı düşünülmektedir. Gebelik esnasında tedavi zorunlu ise, ezetimib HMG-CoA reduktaz inhibitörlerine (örn., “statinler” 1. trimesterde kontrendikedir) veya fibrik asit türevi fenofibrata göre daha iyi bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Ezetimib kolesterol ve ilgili fitosterollerin intestinal emilimini seçici olarak inhibe eder. Tek başına veya HMG-CoA reduktaz inhibitörleri ile kombinasyon şeklinde, primer hiperkolesterolemi hastalarında kolesterol ve trigliserit düşürülmesine yönelik diyetle yardımcı bir tedavi olarak endikedir. Ezetimib yoğun olarak incebarsak ve karaciğerde metabolize edilir ve ana bileşik gibi metabolitleri de aktiftir. Ayrıca, her ikisi de plazma proteinlerine yüksek oranda (>90%) bağlanır ve eliminasyon yarı-ömrü 22 saattir (1). Sıçan ve tavşanlara üreme çalışmaları mevcut olup, sıçanlarda total ezetimib için AUC bazında, 10mg/gün insan maruziyetinin 10 katına denk gelen dozlara dek fertilité üzerinde olumsuz ya da embriyosidal bir etki gözlenmemiş, en yüksek dozda iskelet anomalilerinde (torasik ekstra kosta çifti, ossifiye olmamış servikal vertebra centra ve kısa kostalar) artış gözlenmiştir. Tavşanlarda, insan dozunun 150 katına denk gelen maruziyette embriyosidal etki gözlenmemiş, ancak torasik ekstra kosta varlığı rapor edilmiştir (1). 2-yıllık bir dönemde, yüksek dozlar ile fare ve sıçanlarda karsinogenesis gözlenmemiş ve diğer testler yolu ile de mutajenik, kalsitojenik veya genotoksik etkiler görülmemiştir (1). Ezetimib veya aktif metabolitinin insan plasentası geçiş durumu bilinmemektedir. Molekül ağırlığı (yaklaşık 409) ve uzun eliminasyon yarı-ömrü embriyo-fetüs maruziyetinin mümkün olduğuna işaret etmekle birlikte, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanması bu geçişi kısıtlayabilir.

2015 yılına ait bir raporda, homozigot ailesel hiperkolesterolemi tanısıyla direkt lipoprotein adsorpsiyon aferezi, ezetimibe ve rosuvastatin tedavisi alan bir kadında, gebeliğin farkedilmesini takiben ilaçlar kesilmiş ancak iki haftada bir afereze devam edilmiş ve 37. haftada, sağlıklı 2400-g, erkek bebek doğmuştur (2).

EMZİRME ÖZETİ

İnsanlarda laktasyon döneminde ezetimib kullanımına dair bir çalışma yoktur. Molekül ağırlığı (yaklaşık 409) ve metaboliti de dahil uzun eliminasyon yarı-ömrü (yaklaşık 22 saat) ilaç ve/veya metabolitinin anne sütüne eksresyonunun mümkün olduğuna işaret etmekte, ancak plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanmasının (>90%) eksresyon miktarını sınırlayacağı öngörülmektedir. Erşikinlerde en yaygın yan etkiler, üst solunum yolu enfeksiyonu, diyare, artralji, sinüzit ve ekstremitelerde ağrı olup (1), emzirme döneminde bu ilacı almakta olan bir kadının bebeği bu etkiler açısından izleme alınmalıdır.

Kaynaklar

1. Product information. Zetia. Merck Sharp & Dohme, 2013.
2. Al-Dughaihi T, Al-Waili K, Banerjee Y, Sheik S, Al-Sabti H, Al-Zakwani I, Al-Mukhaini S, Al-Wahaibi K, Al-Hinai AT, Al-Rasadi K. Successful direct adsorption of lipoproteins (DAL) apheresis during pregnancy in an Omani woman with homozygous familial hypercholesterolemia. Open Cardiovascular Med J 2015;9:114–7.

EZOGABİN (EZOGABINE)**Antiepileptik****HAMİLELİK TAVSİYESİ:** İnsan Verisi Yok—Hayvan Verileri Risk Göstermekte**EMZİRME TAVSİYESİ:** İnsan Verisi Yok—Potansiyel Toksisite Göstermekte**HAMİLELİK ÖZETİ**

İnsanlarda gebelik dönemi ezogabin kullanımına dair bir rapor mevcut değildir. Hayvan verileri risk yönünde olmakla birlikte, insan gebelik verilerinin olmayışı, embriyo-fetal riskin yeterince değerlendirilebilmesini önlemektedir. Ezogabin tedavisi altında iken gebe kalan veya gebelik döneminde ezogabin reçete edilen kadınlara klinik verinin olmadığı ve potansiyel embriyo-fetal risk yönünde bilgilendirme yapılmalıdır. Ezogabin tedavisi alan gebe kadınların 1-800-233-2334 nolu telefon üzerinden Kuzey Amerika Antiepileptik ilaç Gebelik Kayıt sistemine dahil olması önerilmektedir.

Ekstrede bir takım kimyasal bileşenler tanımlanmıştır (Alman Komisyonu E standartları yüzde referansı):%22 -%27 flavanon glikozitler (monositler, biyositler ve kuersetin, kempferol, izorhamnetinler ve 3'-O'-methylnysticinlerden oluşan flavonoidler); %5 -%7 terpen laktonlar (terpidler) %2.8 -%3.4 ginkgolitler A, B, C ve M [trilactonik diterpenler],%2.6 -%3.2 bilobalid [trilacton seskiteren]; ve <5 ppm ginkgolik asitler (1-3,5,6). İşlemden önce yaprakta bulunan diğer kimyasal bileşenler, ekstraktta belirtilenlere ek olarak, amino asit 6-hidroksikinurenik asit, biyoflavonoidler (dimerik biyoflavonlar: amentoflavon, bilobetin, ginkgetin, izoginkgetin, 5-metoksilobetin, sciadopitisin) (40 farklı biyoflavoizid tanımlanmıştır), terpen lakton (ginkgolid J), steroidler (sitosterol, stigmasterol), poliprenoller, organik asitler (shikimik, vanillik, askorbik, p-kumarik), benzoik asit türevleri, karbonhidratlar, düz zincir hidrokarbonlar, alkol, ketonlar ve 2-heksenol (2)'ü içerir. Bir 1993 referansı, aktif bileşenlerin (flavonoidler ve terpen laktonlar) kimyasal yapılarını detaylandırdı (8).

Tohum %38 karbonhidrat,%4 protein ve <%2 yağ içerir(2). Ağacın bu kısmı Amerika Birleşik Devletleri'nde satılmaz, ancak diğer ginkgo ürünlerini bulunabilir (9). Tohumda bulunan kimyasallar alkaloidler (örn. Ginkgotoksin), amino asitler, siyanogenetik glikozitler ve uzun zincirli fenollerdir (örn., anakarik asit, bilobol ve kardanol) (2).

Hayvanlarda reproduksiyon çalışmalarında mutajenik veya teratojenik etki göstermemiştir. 1600 mg / kg / gün'e kadar oral verilen ginkgo gebe ratlarda teratojenisiteye neden olmamıştır(2).

Sperm penetrasyon analizinde, zona içermeyen hamster oositleri, HEPES tamponlu sentetik insan tüp sıvısı (modifiye HTF) içinde çözüldü ve iki konsantrasyonda ginkgo, 0.1 ve 1.0 mg / mL ile 1 saat inkübe edildi (10). Taze insan donör spermi modifiye HTF içinde süspanse edildi ve daha sonra 3 saat boyunca oositlerle karıştırıldı. Modifiye HTF kontrol görevi gördü. 0.1 mg / mL konsantrasyonda, dokuz oositin üçüne nüfuz edilirken, 1.0 mg / mL'de sıfır (8/0) penetrasyon meydana geldi. Penetrasyondaki azalma sperm motilitesindeki azalma ile ilişkili değildi. Çalışmanın ikinci bölümünde sperm 7 gün boyunca bitkisel solusyonlar ile inkübe edildi.

Her iki konsantrasyon da önemli bir sperm DNA denatürasyonuna veya seçilen bir sperm sentinel geninin (BRCA1 ekson 11 geni) mutasyonuna neden olmadı, fakat daha yüksek konsantrasyon, sperm canlılığını kontrollerle karşılaştırıldığında azalttı.Erkeklerde ginkgonun üreme riskine etkisi,se-

men veya spermdeki bitki konsantrasyonunun çalışılmaması nedeniyle zordur (10). Üstelik, bu çalışmada kullanılan dozlar, genellikle miligram ginkgo cinsinden ifade edilen, önerilen asıl insan dozunun küçük miktarları olsa da, yayınlanmış hiçbir kanıt, gözlemlenen advers etkilerin in vivo olarak meydana geldiğini göstermez.

Her ne kadar bazı ginkgo preparatları standardize edilmiş olsa da, herhangi bir bitkisel ürünün, bileşenleri, konsantrasyonları ve kirleticilerin varlığı bakımından standardizasyonu genellikle yoktur. Bu ürünlerin hamilelik sırasında tüketilmesi, fetusun istenmeyen kimyasallara ve dozlara maruz kalmasına neden olabilir.

EMZİRME ÖZETİ

Laktasyon sırasında ginkgo biloba kullanımını açıklayan bir bildiri bulunmamaktadır. Bir kaynak laktasyon sırasında kullanımında herhangi bir kısıtlama olmadığını belirtse de (1), diğer kaynaklar laktasyon sırasında ginkgo biloba kullanımının kontrendike olmasının daha doğru olduğunu düşünmektedir (2-4). Bu yaklaşım, bitkide çok sayıda kimyasal bileşik bulunması ve emzirilen bir bebekte bu maddelere maruz kalmanın etkileri hakkında bilgi bulunmaması nedeniyle en güvenli olanıdır.

Kaynaklar

1. Ginkgo biloba leaf extract. In: Blumenthal M, ed. *The Complete German Commission E Monographs. Therapeutic Guide to Herbal Medicines*. Austin, TX: American Botanical Council, 1998:136-8.
2. Ginkgo. In: *The Review of Natural Products*. St. Louis, MO: Facts and Comparisons, 1998.
3. Ginkgo leaf, ginkgo leaf extract, ginkgo seed. In: *Natural Medicines Comprehensive Database*. Stockton, CA: Therapeutic Research Faculty, 1999:377-81.
4. Wong AHC, Smith M, Boon HS. Herbal remedies in psychiatric practice. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:1033-44.
5. Ginkgo biloba. In: *PDR for Herbal Medicines*. Montvale, NJ: Medical Economics, 1998:871-3.
6. Robbers JE, Tyler VE. *Tyler's Herbs of Choice. The Therapeutic Use of Phytomedicinals*. Binghamton, NY: Haworth Press, 2000:141-6.
7. Product information. BioGinkgo 277. Pharmanex, 1998.
8. Sticher O. Quality of ginkgo preparations. *Planta Med* 1993;59:2-11.
9. Boullata JL, Nace AM. Safety issues with herbal medicine. *Pharmacotherapy* 2000;20:257-69.
10. Ondrizek RR, Chan PJ, Patton WC, King A. An alternative medicine study of herbal effects on the penetration of zona-free hamster oocytes and the integrity of sperm deoxyribonucleic acid. *Fertil Steril* 1999;71:517-22.

GLATİRAMER (GLATİRAMER)

İmmünolojik (İmmünoşüpresif)

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Uyumlu-Maternal Yarar >> Embriyo-Fetüs Risk

EMZİRME TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi-Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Gebelikte glatiramer kullanımı düşük riskli gibi görünmektedir. Ek olarak, embriyo-fetüs için bilinmeyen risklerin yanında, ilacın multipl sklerozun nüksetme riskini azaltmadaki potansiyel yararları ağır basıyor gibi görünmektedir. Glatiramer kullanımı gebelik nedeniyle kesilmemelidir.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Glatiramer (kopolimer-1), ilk klinik atak itibarıyla ve multipl skleroz ile uyumlu özelliklere sahip olan hastalar da dahil olmak üzere, relapsing-remitting multipl skleroz hastalarında

relaps sıklığını azaltmak için SC enjeksiyon ile verilen immünoşüpresan bir ajandır. Doğal olarak oluşan dört amino asit içeren sentetik polipeptitlerin asetat tuzlarıdır: L-glutamik asit, L-alanin, L-lisin ve L-tirozin. Kimyasal olarak, glatiramer,

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Gestational diabetes. ACOG Practice Bulletin. No. 30. September 2001. Obstet Gynecol 2001;98:525-38.
- Product information. Amaryl. Hoechst Marion Roussel, 2000.
- Kalyoncu NI, Yaris F, Kadioglu M, Kesim M, Ulku C, Yaris E, Unsal M, Dikici M. Pregnancy outcome following exposure to orlistat, ramipril, glimepiride in a woman with metabolic syndrome. Saudi Med J 2005;26:497-9.

GLİPİZİD (GLİPİZİDE)

Endokrin/Metabolik (Antidiyabetik)

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi—Hayvan Verileri Düşük Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Her ne kadar glipizid kullanımı, insülinin uygun kullanımının sorunlu olduğu gelişmekte olan ülkelerde fetal ve yenidoğan morbidite ve mortalite insidansını azaltmak için yararlı olsa da, hala gebelikte ilk seçenek tedavi insülin dir. Ayrıca, insülin, glipizitten farklı olarak plasentayı geçmez, bu da ilaç tedavisinin kendisinin fetusu olumsuz yönde etkilediği endişesini ortadan kaldırır. Dikkatli bir şekilde verilen insülin tedavisi, annenin kan glukozunun daha iyi kontrol edilmesini sağlayarak, bu hastalıkta ortaya çıkan fetal ve neonatal komplikasyonları önler. Diabetes mellitusta görülebileceği gibi, yüksek maternal glukoz seviyeleri yani hipergliseminin gebelikte erken dönemde ortaya çıkması, fetal yapısal anomaliler dahil olmak üzere, bir dizi maternal ve fetal yan etki ile ilişkilidir. Bu toksisiteyi önlemek için, ACOG, insülinin gebelik sırasında ortaya çıkan tip 1 ve 2 diyabetlerde ve sadece diyetin başarısız olduğu gestasyonel diyabet için kullanılmasını önermektedir (1,2). Gebelikte glipizid kullanılıyorsa, tedavi insüline değiştirilmelidir. Glipizide devam edilirse, yenidoğanda uzun süreli hipoglisemi olasılığını azaltmak için doğumdan önce (doğumdan önce tam olarak süre belli değil) kesilmesi gerekir.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Glipizid, yetişkin başlangıçlı diabetes mellitusun tedavisinde kullanılan, yapısal olarak glyburide benzeyen bir oral sülfonilüre ajanıdır. Gebe diyabet hastası için tercih edilen bir ilaç değildir.

Erkek ve dişi sıçanlarda yapılan reproduksiyon çalışmaları glipizide fertilitiyi etkilemedi. Sıçanlarda test edilen tüm dozlarda hafif fetotoksite (belirtilmemiş tip) gözlemlendi ve glipizidin hipoglisemik etkisinin buna neden olduğu düşünüldü. Sıçanlarda veya tavşanlarda teratojenik etki gözlemlenmedi (3).

1994 tarihli bir bildiri, dört oral hipoglisemik ajanın tek bir insan plasentas kotiledonu kullanılarak invitro placent transferini tanımlamıştır(4). Beklendiği gibi, moleküler ağırlık ilaç aktarımı için en önemli faktördü, değerleri ise ayrışma sabiti (pKa) ve belirgin ilave etki sağlayan lipit çözünürlüğü. Dört maddenin yaklaşık moleküler ağırlıkları (parantez içinde gösterilmiştir) ve 'plasental transferle 3 saatteki birikmiş yüzde'si tolbutamid (270)%21.5, klorpropamid (277)%11.0, glipizid (446)%6.6 ve gliburid (494) 3.9 idi (4).

Bir 1984 kaynağında, 32. gebelik haftasından doğum tarihine kadar dört diyabet hastasında glipizid kullanımını açıklayan bir çalışma yayınlandı (5). Fetüslerde herhangi bir olumsuz etki gözlemlenmedi.

1995 yılında yayınlanan bir çalışmada, 6 yıllık bir süre içinde insüline bağımlı olmayan diyabetli annelerin bebeklerinde konjenital malformasyon riski değerlendirildi (6). Çalışmaya, gebeliğin ilk 8 haftasında ve doğum öncesi bakım programına katılmamış olan kadınlar dahil edildi. Ardından hastalar sadece diyet (grup 1), diyet ve oral antidiyabetik ajanlar (ağırlıklı olarak klorpropamid, gliburit veya glipizid) (grup 2) veya diyet ve eksojen insülin (grup 3) gruplarına ayrıldı. Analiz için uygun olan 302 kadın 332 bebek doğurdu. Toplam 56 (%16,9) bebek, 39 (%11,7) tanesi büyük anomaliler olarak sınıflandırılmış (ölümcül olan, önemli morbiditeye neden olan veya cerrahi onarım gerekli olan) bir veya daha fazla doğuştan malformasyona sahiptir.

Ana anomaliler CNS, yüz, kalp ve büyük damarlar, gastrointestinal, genitoüriner ve iskelet (kaudal regresyon sendromu dahil) sistemi anomalileriydi. Minor anomaliler, sakral skin tag'lar, skalpta kutis aplazisiler ve hidrosel gibi anomalilerdi. Her gruptaki bebek sayısı ve gözlenen majör ve minör anomalilerin sayısı şunlardı: grup 1-125 bebek, 18 (%14,4) büyük, 6 (%4,8) küçük; grup 2 - 147 bebek, 14 (%9,5) büyük, 9 (%6,1) küçük; grup 3-60 bebek, 7 (%11,7) majör, 2 (%3,3) minör. Gruplar arasında istatistiksel fark yoktu. İnrauterin oral hipoglisemik ajanlara maruz kalan bebeklerden altısı (%4,1) ve diğer iki gruptaki dört bebekte kulak anomalisi (yüz defekti olanlar dahil) izlendi. Majör anomalilerin insidansı dışında, bu çalışmanın diğer iki önemli bulgusu (a) majör anomalilerin riski (ancak küçük kusurlar değil) ve erken gebelikte zayıf glisemik kontrol ve (b) maternal diyabet başlangıcındaki genç anne yaşı arasındaki bağımsız ilişkiler. Ayrıca, çalışma organogenez sırasında oral antidiyabetik kullanımı ile konjenital malformasyonlar arasında bir ilişki bulamamıştır, çünkü gözlenen anomalilerin zayıf maternal glisemik kontrol ile ilişkili olduğu ortaya çıkmıştır (6).

EMZİRME ÖZETİ

Bebeklerini emziren iki kadından alınan dört süt örneğinden üçünde glipizid saptanmadığı bildirilmiştir (7).

İki kadın sabit bir doz glipizid (6 ve 15 gün boyunca her sabah 5 mg hemen salınan tablet) almıştı. Bir kadında, en yüksek süt konsantrasyonu (dozdan 3 saat sonra) 0,20 mcg / mL olarak tespit edilmiş ancak dip seviyesi belirlenememiştir (tespit sınırı 0,08 mcg / mL). İkinci kadında, hem pik hem de dip örneklerinde glipizid saptanmadı. Kan şekeri düzeyleri, emzirilen bebeklerin ikisinde de normaldi (7).

Kaynaklar

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Pregestational diabetes mellitus. ACOG Practice Bulletin. No. 60. March 2005. Obstet Gynecol 2005;105:675-85.

HAMİLELİK ÖZETİ

Sınırlı insan gebeliği verilerinde Guanfasin gelişimsel toksisite göstermemiş olsa da, eğer bir antihipertansif gerekirse, gebelikte daha fazla deneyimlenmiş ajanlar kullanılmalıdır.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Guanfasin merkezi olarak etkili bir antihipertansif ajandır. İlaç, önerilen maksimum dozun (MRHD) 70 ve 20 katı dozlarda sıçan ve tavşanlara verildiğinde, reproduktif disfonksiyon veya olumsuz fetal etkiler görülmedi. Sırasıyla MRHD'un 200 ve 100 katı verildiğinde, artmış fetal mortalite ve maternal toksisite gözlenmiştir (1).

Guanfasin hayvanlarda plasentayı geçmesine rağmen, bu insanlarda çalışmamıştır(1,2). Moleküler ağırlık (serbest baz için yaklaşık 247), embriyo ve fetüsün maruz kalmasının beklendiği kadar düşüktür.

Üretici firma, hamilelik sırasında ilaç kullanan raporlanmamış iki vakada sağlıklı bebekler doğmuştur (A.H. Robins Company, kişisel iletişim, 1987). Hipertansiyon tedavisi için ilacı kullanan üçüncü bir hasta, tedavi sırasında gebe kaldı (3). Guanfacin tedavisi, 8 haftalıkken kesildi. Daha sonra sağlıklı bir erkek bebek doğdu.

Guanfasin preeklampsinin tedavisi için onaylanmamıştır, ancak ajanın bu amaç için kullanımını açıklayan bir çalışma yapılmıştır. 1980 tarihli bir Alman çalışmasında 30 kadında preeklampsiye sekonder hipertansiyon tedavisinde guanfasin kullanılmıştır (4). Kadınların tedavi sırasındaki gebelik yaşları belirtilmedi. Tedavi, 1 ila 4 mg / gün (yaklaşık 2 mg / gün ortalama doz) arasında değişen dozlarla 16-68 gün boyunca uygulandı. Tedavi öncesi ortalama sistolik kan basıncı (supin / ayakta durma) yaklaşık 160/164 mmHg iken doğumdan

hemen önce 136/139 mmHg idi. Tedavi öncesi ve doğumdan hemen önce ortalama diastolik basınçlar (supin / ayakta durma) sırasıyla 105/106 ve 88/92 mmHg idi. tedavi sırasında fetal kalp hızında anlamlı bir değişiklik gözlenmedi. Altı bebekte gelişme geriydi, ancak bu durum muhtemelen maternal hipertansiyona ikincildi. Bebeklerin hiçbirinde ilaca bağlı herhangi bir yan etki gözlenmedi ve hepsi takipte normal gelişti (takip süresi belirtilmedi).

EMZİRME ÖZETİ

İnsan emzirme döneminde guanfasin kullanımını açıklayan bir bildiri bulunmamaktadır. Moleküler ağırlık (yaklaşık serbest baz için 247), insan sütüne geçmesinin beklendiği kadar düşüktür. Bu maruziyetin emzirilen bir bebek üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Guanfasin bazı hastalarda serum prolaktin konsantrasyonlarını azaltır ve teorik olarak süt salgısını inhibe edebilir.

Kaynaklar

1. Product information. Tenex. A.H. Robins Company, 2000.
2. Sorkin EM, Heel RC. Guanfacine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of hypertension. *Drugs* 1986;31:301-36.
3. Karesoja M, Takkunen H. Guanfacine, a new centrally acting antihypertensive agent in long-term therapy. *Curr Ther Res* 1981;29:60-5.
4. Philipp E. Guanfacine in the treatment of hypertension due to pre-eclamps

5. Terek D, Kayikcioglu M, Kultursay H, Ergenoglu M, Yalaz M, Musayev O, Mogulkoc N, Gunusen I, Akisu M, Kultursay N. Pulmonary arterial hypertension and pregnancy. J Res Med Sci 2013;18:73–6.

İMATİNİB (IMATINIB)

Antineoplastik (Tirozin Kinaz İnhibitörü)

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan ve Hayvan Verisi Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi-Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Gebelikte imatinib kullanımından sonra hem normal hem de anormal sonuçlar bildirilmiştir.

Bu alt gruptaki ilaçlar; embriyonik ve fetal gelişimin önemli bir bileşeni olan anjiyogenezisi inhibe ettikleri için, gebelikte ve özellikle organogenezis döneminde ilacın kesilmesi en güvenli seçenektir. Ancak lösemi, anneye ve gebeliğin sonucuna risk teşkil eden ciddi bir hastalıktır. Sonuç olarak; eğer endike ise, gebelik nedeniyle imatinib tedavisi kesilmemelidir.

FETÜS RISK ÖZETİ

İmatinib (eski adı ile ST1571); tümör büyümesini, patolojik anjiyogenezisi ve kanserin metastatik yayılımı inhibe eden bir oral tirozin kinaz inhibitörüdür. Bu alt sınıfta yer alan başka birkaç ajan daha mevcuttur (Ek'e bakınız). İmatinib; kronik fazda olan Philadelphia kromozomu pozitif kronik myeloid lösemi tanısı yeni konulmuş yetişkinlerin tedavisinde endikedir. İmatinib büyük çoğunlukla karaciğerde metabolize edilmektedir. Bir metaboliti, imatinib ile eşit aktivitede potense sahiptir. Aktif metabolitinin plazma AUC'si, imatinib'in AUC'sinin yaklaşık %15'idir. İmatinib ve aktif metabolitinin plazma yarı ömürleri sırasıyla yaklaşık olarak 18 ve 40 saattir. Eliminasyon primer olarak feçes yoluyla. Plazma proteinine bağlanma oranı yaklaşık %95'tir, bunun büyük kısmı albümin ve α -1 glikoprotein'dir (1).

Üreme ile ilgili çalışmalar ratlar üzerinde yapılmıştır. Organogenezis döneminde 800 mg/gün olan maksimum insan klinik doza (MHCD) yaklaşık olarak eşit veya daha yüksek dozlarda oral yolla kullanıldığında, egzenzefali, ensefalosel, frontal kemiklerin olmaması/azalması ve paryetal kemiğin olmaması gibi teratojenik etkilere neden olmuştur. Gebelik esnasında MHCD'nin yaklaşık yarısı kadar olan dozların erken fetal rezorpsiyon veya ölü doğumlar, yaşamla bağdaşmayan yavrular ve ilk dört gün içinde yavru ölümü ile kendini gösteren belirgin implantasyon sonrası kayıplarla ilişkilendirilmiştir. MHCD'den yüksek dozlar verildiğinde tüm hayvanlarda total fetal kayıp gerçekleşmiştir. MHCD'nin üçte biri dozlarda fetal ölüm gözlenmemiştir (1).

Erkek ve dişi ratlar; gebeliğin altıncı gününden itibaren in utero ve laktasyon döneminde anne sütünden, MHCD'nin yaklaşık yarısı dozda günlük maternal imatinib dozlarına maruz kalmışlardır. Doğumdan itibaren vücut ağırlıkları azalmıştır. Sonraki iki ay boyunca ilaca maruziyet olmamıştır. Fertilite etkilenmemiş olsa da, bu hayvan eşleştirildiğinde fetal kayıpların olduğu gözlemlenmiştir (1).

Ratlarda yapılan iki yıllık araştırmalarda imatinib karsinogen olarak saptanmıştır. Renal adenom/karsinomlara, mesane papillomalarına, prepüsyel ve klitoral bezlerde papillom veya karsinomlara yol açmıştır. Bazı testlerde genotoksik ve klastojenik etkileri saptanmıştır. Günlük dozlar verilen erkek ratlarda testiküler ve epididimal ağırlıkların ve hareketli sperm oranının azaldığı saptanmıştır. Dişi ratlarda, çiftleşme veya gebe dişilerin sayılarında azalma gözlenmemiştir (1).

İmatinib veya aktif metabolitinin, insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Ana bileşenin molekül ağırlığı (serbest baz için 494) ve imatinib ve metabolitinin uzun eliminasyon yarı ömürleri ilacın embryo ve fetüse geçeceğine işaret etmektedir.

2003 yılında, üretici firma tarafından yapılan bir çalışmada imatinibin erkek fertilitesi üzerine etkileri tanımlanmıştır (2). Her ne kadar ratlar, köpekler ve maymunlarda spermatogenezis bozulsa da insanlarda bunu doğrulayan klinik bir tecrübe olmamıştır. Yazarlar imatinib tedavisi altındaki erkeklerin partnerlerine ait 18 gebeliği değerlendirmiştir. Bunlardan 13'ü klinik çalışmalardan, 5'i de gönüllü raporlardan oluşmuştur. Klinik çalışma grubundaki sekiz vaka kronik faz kronik myeloid lösemi (KML) nedeniyle 400 mg/gün, dört vaka akselere fazda KML için 800 mg/gün ve bir vaka gastrointestinal stromal tümör (GIST) için 800 mg/gün dozunda tedavi almaktaydı. Klinik çalışmalar esnasında oluşan gebeliklerin sonuçları arasında dört adet normal bebek, bir adet spontan düşük (SD), iki adet elektif düşük (ED) (normal düşük materyalleri), gebeliğin 13. haftasında bir adet intrauterin ek-situs, üç adet sonucu bilinmeyen vaka ve iki adet devam eden gebelik mevcuttu. Gönüllü raporlarındaki beş adet gebelik hakkında sınırlı bilgi mevcuttu, bunlardan dördünün devam ettiği bilinmekteydi (2).

Üretici firmanın ayrıca imatinib maruziyeti olan 26 adet gebeliğe ait raporları mevcuttur. Bunlardan 15'i klinik çalışmalardan ve 11'i gönüllü raporlardan oluşmaktaydı (2). Birinci grupta, 5 ila 22 haftalar arasında gebelik saptanmış ve imatinib tedavisi kesilmiştir. Ancak KML blast krizi nedeniyle 600 mg/gün alan ve tedavisi gebeliğin 22. haftasında kesilen bir vakada, lösemi relapsı nedeniyle imatinib tekrar başlanmıştı. Bu vakanın gebeliği termde normal bir bebek doğumu ile sonuçlanmıştır. Bunun dışında, klinik çalışma grubundaki 14 vaka kronik faz KML nedeniyle 400 mg/gün dozunda tedavi almaktaydı. Bu grubun gebelik sonuçları arasında bir adet SD, dokuz adet ED (abort materyalleri ile ilgili bilgi mevcut değildir), devam eden iki adet gebelik, bir adet term normal bebek ve hipospadyası olan bir bebek (maruziyet zamanlaması belirtilmemiştir) bulunmaktadır. Gönüllü raporlama grubunda gebelik 5 ila 23. haftalar arasında saptanmıştır. Bu kadınlardan beşi kronik faz KML (400 mg/gün), üçü akselere faz KML (600 mg/gün), biri GIST nedeniyle (200 mg/gün) tedavi almıştı. İki vaka hakkında bilgi mevcut değildir. Bu gebeliklerin sonuçları

yaygın değişken immün yetmezlik gibi hipogamaglobulinemiler, kronik immün trombotik purpura gibi otoimmün hastalıklar ve ciddi Rh uyumsuzluğu ve alloimmün trombositopeni gibi alloimmün hastalıklar sıralanmıştır. Daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda fetal alloimmün trombositopenide intrakanyal kanamanın önlenmesi için (5,6); antifosfolipid antikorları nedeniyle oluşan tekrarlayan gebelik kayıplarında (7,8); maternal anti-Ro (SS-A) ve anti-La (SS-B) antikorları nedeniyle gelişen neonetal konjenital kalp bloklarında (9) ve Rh veya Kell antikorları nedeniyle gelişen ciddi izoimmünizasyonlarda (10) IGIV kullanımı anti tanımlanmıştır. Bu raporların hiç birinde fetüs veya yenidoğanda kötü etki gözlenmemiştir ancak spontan düşüğün önlenmesindeki kullanımında dikkatli olunması önerilmiştir (11).

EMZİRME ÖZETİ

Emzirme döneminde IV immünglobulin kullanımı ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Product information. Gamimune N. Miles, Inc., 1993.
2. Sidiropoulos D, Herrmann U Jr, Morell A, von Mural G, Barandun S. Transplacental passage of intravenous immunoglobulin in the last trimester of pregnancy. J Pediatr 1986;109:505–8.
3. Smith CIE, Hammarström SL. Intravenous immunoglobulin in pregnancy. Obstet Gynecol 1985;66(Suppl):395–405.
4. Sacher RA, King JC. Intravenous gamma-globulin in pregnancy: a review. Obstet Gynecol Surv 1988;44:25–34.
5. Lynch L, Bussel JB, McFarland JG, Chitkara U, Berkowitz RL. Antenatal treatment of alloimmune thrombocytopenia. Obstet Gynecol 1992;80:67–71.
6. Wenstrom KD, Weiner CP, Williamson RA. Antenatal treatment of fetal alloimmune thrombocytopenia. Obstet Gynecol 1992;80:433–5.
7. Scott JR, Branch DW, Kochenour NK, Ward K. Intravenous immunoglobulin treatment of pregnant patients with recurrent pregnancy loss caused by antiphospholipid antibodies and Rh immunization. Am J Obstet Gynecol 1988;159:1055–6.
8. Orvieto R, Achiron A, Ben-Rafael Z, Achiron R. Intravenous immunoglobulin treatment for recurrent abortions caused by antiphospholipid antibodies. Fertil Steril 1991;56:1013–20.
9. Kaaja R, Julkunen H, Ämmälä P, Teppo A-M, Kurki P. Congenital heart block: successful prophylactic treatment with intravenous gamma globulin and corticosteroid therapy. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1333–4.
10. Chitkara U, Bussel J, Alvarez M, Lynch L, Meisel RL, Berkowitz RL. High-dose intravenous gamma globulin: does it have a role in the treatment of severe erythroblastosis fetalis? Obstet Gynecol 1990;76:703–8.
11. Marzusch K, Tinneberg H, Mueller-Eckhardt G, Kaveri SV, Hinney B, Redman C. Is immunotherapy justified for recurrent spontaneous abortion? Lancet 1992;339:1543.

İNDAKATEROL (INDACATEROL)

Respiratuar (Bronkodilatör)

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi—Hayvan Verileri Düşük Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

İnsan gebeliğinde indakaterol kullanımını tanımlayan herhangi bir çalışma saptanamamıştır. Hayvan üreme çalışmaları düşük risk öne sürmektedir ancak insan gebeliğine dair veri bulunmaması, embryo-fetal riskin daha iyi değerlendirilmesini engellemektedir. Bununla birlikte sistemik dolaşıma geçen ilaç miktarı az olduğu için ilacın endike olduğu durumlarda gebelik nedeniyle tedavi kesilmemelidir.

FETÜS RISK ÖZETİ

İndakaterol inhalasyon tozu olarak piyasada bulunan, uzun etkili bir β_2 -adrenerjik agonisttir. Aralarında kronik bronşit ve/veya amfizemin bulunduğu kronik obstrüktif pulmoner hastalık (KOPH) teşhisi olan hastalarda, havayolu obstrüksiyonunun uzun dönemli, günde tek dozluk idame bronkodilatör tedavisinde kullanılır. İnhalasyon dozdan sonraki mutlak biyoyararlanım ortalama %43-45'tir.

İndakaterol büyük oranda inaktif metabolitlere metabolize edilir. İnsanda serum ve plazma proteinine bağlanma oranları sırasıyla %95 ve %96'dır. Ortalama terminal yarı ömrü 45.5 ila 126 saat arası değişmektedir (1).

Ratlarda ve tavşanlarda subkutan dozlarla üreme çalışmaları yapılmıştır. Bu türlerde indakaterol, BSA bazlı insan 75-mcg dozunun 130 ve 260 katı dozlarla verilmiş ve teratojenik etki saptanamamıştır (1).

Karsinojenik çalışmalarda fare veya ratlarda ilaca bağlı tümör oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı artış saptanamamıştır. Ancak diğer β_2 -adrenerjik agonistlere benzer şekilde dişi ratlarda ömür boyu tedavi benign ovaryen leiomyomlarda artmış insidansa neden olmuştur. Mutajenik veya klastojenik etkiler üzerine yapılan çeşitli çalışmalar negatif sonuçlanmıştır.

tir. Üreme çalışmalarında, ilaç ratların fertilitasını kötü yönde etkilememiştir (1).

İndakaterolün insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Moleküler ağırlığı (yaklaşık 509) ve uzun terminal yarı ömrü, embryo-fetal maruziyetin gelişeceğini düşündürmektedir. Ancak yüksek oranda serum ve plazma proteinine bağlanma oranları bu maruziyeti kısıtlayabilir. Ayrıca sistemik dolaşıma ilacın görece az bir miktarı katılmaktadır.

EMZİRME ÖZETİ

İnsan emzirme döneminde indakaterol kullanımı ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Moleküler ağırlığı (yaklaşık 509) ve uzun terminal yarı ömrü (45.5-126 saat), ilacın anne sütüne salınacağını düşündürmektedir. Ancak yüksek oranda serum ve plazma proteinine bağlanma oranları (%95 ve %96) bu maruziyeti kısıtlayabilir. Bunlara ek olarak, sistemik dolaşıma ilacın görece az bir miktarı katılmaktadır. Bütün bunlar bir araya getirildiğinde, ilacın emzirme ile uyumlu olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

1. Product information. Arcapta. Novartis Pharmaceuticals, 2011.

HAMİLELİK ÖZETİ

İnfliksımab ile tedavinin maternal faydaları embriyo-fetal risklerden daha fazla olarak görünmektedir (1,2). 2011 yılında, Dünya Gastroenteroloji Kongresi "İnfliksımabın gebelikte düşük riskli olduğunu ve konsepsiyonda ve gebeliğin en az ilk iki trimesterinde kullanımının uygun olduğunu" belirtmiştir (3). Bu ilaç ile ilgili hayvan deneyleri yapılmamıştır çünkü etki mekanizması insanda farklıdır. Ancak romatoid artirit için, potansiyel bir teratojen olan, metotreksat ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. 2016'da EULAR(European League Against Rheumatism) biyolojik tümör nekrosis faktör inhibitörlerini (bkz. Adalimumab) de içeren yeni gebelik ve emzirmede ilaç kullanımı klavuzlarını yayınladı. Uzun süreli eliminasyon yarı ömrü nedeniyle, gebe kalmadan önce kullanılması, planlanmamış bir gebenin istemeden maruz kalmasına neden olabilir. Bazı hasta popülasyonlarında şiddetli maternal toksisite potansiyeli nedeniyle, herhangi bir gebelik aşamasında, indirekt risk mevcut olabilir. Bu durum orta-ağır konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda yükselmiş mortalite ve artmış enfeksiyon riski ile ilişkilidir.

FETÜS RISK ÖZETİ

İnfliksımab romatoid artirit (metotreksat ile kombine olarak), ağır veya fistulizan Crohn hastalığı tedavisinde endike olan kimerik(insan/fare) immün globulin G (IgG1) dir. İnfliksımab spesifik olarak tümör nekrosis faktör alfa (TNF α) ya bağlanarak, onun aktivitesini inhibe eder. TNF α einflatuar süreçte merkezi rol alan bir proinflatuar sitokindir. İnfliksımab adalimumab, certolizumab pegol ve golimumab ile aynı immünomodulator(TNF α blokerleri) alt sınıfındadır. Eliminasyon yarı ömrü 8 - 9.5 gündür.

Hayvan üreme deneyleri insan ve şempanze dışında TNF α eney çapraz reaksiyon vermediği için yapılmamıştır (4). Ancak farelerde analog TNF α antikorları ile yapılan bir üreme araştırmasında maternal veya embryonal toksisite, teratojenite izlenmemiştir(4,5).

Molekül ağırlığı yüksek olmasına(149100 civarında) rağmen geç gebelikte infliximab plasentadan fetusa geçer (6). Bir IgG1 antikor olan ilaç 1. trimesterde minimal olarak fakat özellikle 3. Trimesterde aktif olarak plasentadan geçer. Ortalama 40'ıncı haftada (38-41) olan 11 vakada kord kanındaki infliximab median ve dağılım konsantrasyonlarının yüzdesi, anne konsantrasyonlarına göre ortalama %160(%87- %400) olarak saptanmıştır. Dahası yenidoğanlarda 2-7 ay süreyle ölçülebilmektedir. Bebeklerin hiçbirinde doğum defekti veya neonatal yükümlük ihtiyacı olmamıştır (6).

2001de yapılan bir vaka bildiriminde 26 yaşında crohn hastalığı nedeniyle erken gebelikte infliximab kullanmış bir kadın bildirilmiştir(7). Kadın azatiopirin, metronidazol ve mesalamin kullanırken 6 yıllık crohn hastalığı ve semptomatik rektovajinal fistul ile takipli idi. İlk 1-2 haftalık, ikincisi 2-3 haftalık gebeyken verilen infliximab öyküsü bulunmaktaydı. Planlanan üçüncü doz, gebeliğin teşhis edilmesiyle iptal edildi. Gebelik 24. Haftada 681 gr. doğan ve üç gün sonra ex olan bir premature infant ile sonuçlandı (7).

Yukarıdaki yazının yazarı aynı zamanda bir alıntıda ilk trimester öncesi infliximab tedavisi alan 27 kadın hakkındaki datadan bahsetmektedir. Bu 27 kadından 3 tanesi spontan abort(SAB) etmiş, bir tanesi elektif abort (EAB) (kişisel nedenlerle) etmiş ve 6 tanesi term infant dünyaya getirmiştir (doğanların durumu belirtilmemiştir). İlk trimesterde infliximab alan başka bir kadın Fallot tetralojisi ile bir bebek sahibi olmuştur. Kalan 16 gebelikte alakalı bilgi verilmemiştir. Yazar bilinen bir teratojen olan ve TNF α NFlan 16 gebelikte talidomid ile infliximabın yakın ilişkisine dikkat çekmiştir (7). Bu ilişki başkaları tarafından da işaret edilmiştir (8).

Bahsedilen rapora ek olarak, 2001 raporunda Crohn hastalığı (N=45), romatoid artirit (N=5, Metotreksat tedavisi eklenip eklenmediği belirtilmemiş) ve bilinmeyen bir hastalık(N=9) için gebelik öncesinde veya sırasında infliximab tedavisi alan 59 kadın bildirilmiştir(9). Vakalar infliximab postmarket gü-

venlik datasından alınmıştır. Tedavi veren hekimler ile gebelik sonuçlarını bildirmeleri adına irtibat kurulmuştur. Maruziyet zamanlamalarında 27'si gebelik öncesi, 11'i gebelik öncesi ve ilk trimester boyunca, 5'i ilk trimesterde ve 16'sı bilinmeyen şekilde kaydedilmiştir. Gebelik sonuçları 36 vaka için bilinmektedir (maruziyet süresi belirtilmemiştir): 26 canlı doğum, 5SAB, 5 EAB. Canlı doğumlar arasında ikisi komplikasyon sahibi idi: 23 haftada doğan 681gr ve 3 hafta sonra ölen bir infant ve fallot tetralojisi(daha sonra cerrahi ile düzeltilen) sahibi ancak başka bir sorununu bulunmayan bir infant. Araştırmacılar sonuçların sağlıklı popülasyondan farklı olmadığı sonucunu çıkarmıştır(9).

2003de yayınlanan bir yazıya göre 29 yaşında ve kronik şiddetli Crohn hastalığından muzdarip bir kadın 3 infliximab infuzyonunu(600mg/doz) altı haftalık periyod içerisinde almıştır(10). Üç ay sonra 500mg olarak dördüncü infuzyonu almıştır. Bu doz konsepsiyondan yaklaşık 3 gün sonra verilmiştir. Gebelik sonucunda 36. haftada sağlıklı bebek dünyaya gelmiştir(doğum ağırlığı ve diğer özellikler belirtilmemiş). Çocuğun gelişimi 20. ayda normal olarak kaydedilmiştir (10).

2003de yayınlanan ACR(American College of Rheumatology) üyesi 600 kişide düzenlenen bir ankette DMARDlara(disease-modifying antirheumatic Drugs) maruz kalan gebeliklerin sonuçları anlaşılmaya çalışılmıştır (11). Geri dönüşü yapılan 175 kişi arasında infliximaba maruz kalan iki gebelikten bir tanesi sağlıklı term bebekle sonuçlanırken diğer gebelik sonucu belirtilmemiştir(11).

Talidomid ve infliximab etki mekanizmaları arasındaki benzerlik ilgi çekicidir. Ancak azalan TNF α üretimi talidomidin esas teratojenite yolu olmayabilir(Bkz. Talidomid). Teorik olarak TNF α antagonistleri implantasyon ve ovulasyon ile etkileşebilir ancak bu klinik olarak gösterilememiştir(12).

Hali hazırdaki devam eden romatoid artirit ilaçlarının gebelikte etkileri ile ilgili prospektif kolaboratif bir çalışmanın ön sonuçları OTIS (Organization of Teratology Information Specialists) tarafından raporlandı (13,14). Çalışma 1999-2004 arasında yer aldı. İlk trimester etanercept (N = 29) ve infliximab (N = 4) maruziyeti bulunan 33 kadın ele alındı. Bu gebeliklerin sonuçları 77 prospektif onaylanmış hasta (anti-TNF α ajan kullanmayan) birey ve 50 onaylanmış sağlıklı birey ile karşılaştırıldı. Üç kontrol grup hastası, takip sırasında kaybedildi. Gruplar arasında SAB (spontan abort) ve EAB (elektif abort) farkı izlenmedi. Hasta grubunda 1 malformasyon(1/33; 3.0%) (trisomy 18; etanercept kullanan hastada SAB) izlendi diğer gruplarda major malformasyon oranları hasta-kontrol grubunda 4.0%(3/75) ve sağlıklı-kontrol grubunda 4.1%(2/49) idi. Ancak ilaç kullanan grup ve hasta-kontrol grubu sağlıklı bireylere göre <37 haftada daha düşük ağırlıklı doğuma daha yatkındı. Bu sonuçlar hastalığın kendisinin etken olduğunu göstermiştir(13,14).

İPRATROPIUM (IPRATROPIUM)

Respiratuar(Bronkodilatör)

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan Verileri Düşük Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Diğer tedavilere yanıt vermeyen ileri astım vakalarında birkaç kaynak ipratropium kullanımını öneriyor (1-4). Konsensusa göre insanda data az olmasına rağmen ilacın fetusa zararı olmadığı yönünde. Dahası atropinden daha az sistemik etkisi bulunmakta(1) ve β_2 agonistlere ek bronkodilatör etkiye sahip olabilir.

FETÜS RİSK ÖZETİ

İpratropium bronkospazm tedavisinde bronkodilatör kullanılan antikolinergik parçası kimyasal olarak atropinle bağlantılı kartern bir amonyum bromiddir. Gebelikte kullanımı ileri dereceli astıma sınırlıdır(1).

İpratropium fare, ratlar ve tavşanlarda oral veya inhale olarak kullanıldığında teratojen değildir (5). Üreme toksitesi çalışmalarında maksimum önerilen insan günlük dozunun (MRHDD) sırasıyla 2000,200.000 ve 26.000 katı ilaç kullanılmıştır. Ratlar ve tavşanlarda inhalasyon dozları MRHDD göre sırasıyla 312 ve 375 katıydı. Scardein' in bildirdiği bir alman çalışmasına göre fare, rat ve tavşanlarda teratojenite saptanmamıştır(6). Japonyada yapılan ratlar ve tavşanlarda hafif bir ağırlık azalması dışında fetal advers etki saptanamayan bir çalışma Shepard tarafından tanımlanmıştır(7). Medicaid hastalarında yapılan bir süreyans çalışmasının datasına göre 1982 ve 1994 yılları arasında 37 kadın ilk trimesterde ilaca maruz kalmıştır (F. Rosa, personal communication, FDA, 1996). Bir malformasyon, renal obstruksiyon, gözlemlenmiştir. Analiz sonucunda gebeliğin herhangi bir safhasına etkilenen 80 hastada beyin defekti bulunmamıştır.

Kısa bir 1991 raporunda nebulize ipratropium 12.5 haftada hayatı tehdit eden status asthmaticus durumunda başka ilaçlarla beraber kullanılmıştır(8). Hasta gebelik sonunda 3440-g erkek infant sahibi olmuştur(yenidoğan durumu hakkında bilgi bulunmamaktadır)

EMZİRME ÖZETİ

İpratropiumun süte geçtiğini gösteren rapor bulunmamaktadır. Kimyasal olarak akraba olan bir ilaç atropin ise sütte bulunmadığının kesin datası açıklanmamakla beraber 2001 yılında Amerikan Pediatri Akademisi tarafından emzirme ile uyumlu ilan edilmiştir (9). İpratropium çözünmeyen bir lipid ve diğer kuartern amonyum bazlarına benzer şekilde süte görülebilir. Miktar bilinmemesine rağmen muhtemelen özellikle inhalasyonda klinik olarak anlamsızdır.

Kaynaklar

1. Report of the Working Group on Asthma and Pregnancy. Management of Asthma During Pregnancy. Washington, DC: National Institutes of Health Publication No. 93-3279, Public Health Service, US Department of Health and Human Services, 1993:20.
2. D'Alonzo GE. The pregnant asthmatic patient. Semin Perinatol 1990;14:119-29.
3. Schatz M. Asthma during pregnancy: interrelationships and management. Ann Allergy 1992;68:123-33.
4. Moore-Gillon J. Asthma in pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 1994;101:658-60.
5. Product information. Atrovent. Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, 1996.
6. Schardein JL. Chemically Induced Birth Defects. 2nd ed. New York, NY: Marcel Dekker, 1993:343.
7. Shepard TH. Catalog of Teratogenic Agents. 8th ed. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 1995:238.
8. Gilchrist DM, Friedman JM, Werker D. Life-threatening status asthmaticus at 12.5 weeks' gestation. Chest 1991;100:285-6.
9. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 1994;93:137-50.

İRBESARTAN (İRBESARTAN)

Antihipertansif

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan Verisi 2. ve 3. Trimesterde Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

İrbesartan ile gebelik tecrübesi sınırlıdır. Ancak irbesartanın antihipertansif mekanizması ile ACE inhibitörlerinin mekanizması oldukça yakındır. İlki selektif olarak anjiotensin II nin AT1 reseptörlerine bağlanmasını bloklar iken diğeri Anjiotensin II formasyonunu engelliyor. Bu nedenle bu ilacın 2nci ve 3ncü trimesterlerde kullanımı ACE inhibitörlerine(Bkz. Kaptopril veya Enapril) benzer teratojenite ve ağır fetal-neonatal toksik etkilere sebep olabilir. Fetal toksik etkiler arasında anüri, oligohidramniyoz, fetal hipokalkvarye, IUGR, erken doğum ve patent duktus arteriosus olabilir. Anüri nedenli oligohidramniyoz sebebiyle fetal uzuv kontraktürleri, kraniyofasiyal deformasyon ve pulmoner hipoplazi olabilir. İn utero irbesartan maruziyetini takiben yenidoğanda ileri derece anüri ve her iki pressor ajanlara da dirençli hipotansiyon ve volum ekspansiyonu görülebilir. Yenidoğanın renal fonksiyonu ve kan basıncı yakın olarak takip edilmelidir.

HAMİLELİK ÖZETİ

İyodokinol (diiodohidroksikinolin; diiodohidroksikin) intestinal amibiya tedavisinde kullanılmaktadır. Gebelikte fetal yan etki yapmadan kullanılmıştır.

FETÜS RİSK ÖZETİ

İki olgu sunumu, nadir bir cilt hastalığının tedavisi için hamilelikte iyodokinol kullanımını tanımlamıştır. İlk vakada amebisid ile tedavi edilen kronik akrodermatit enteropatika ilk gebeliğin 2nci ve 3ncü trimesterlerinde tarif edilmiştir (1). Gebelik sonucunda 30 dakika sonra ölen tipik akondroplastik cüce doğmuştur. İkinci vakada aynı hastalığa sahip bir kadın gebelik boyunca iyodokinol almıştır (2). İlk trimester boyunca doz 1.3g/gün iken gebelik boyunca kutanöz lezyonları kontrol altına almak amacıyla sistematik olarak artırılmış ve sonuç olarak son 4 haftada 6.5g/gün doza ulaşılmıştır. Normal erkek infant termde dünyaya gelmiştir. Infantın fiziksel muayenesinde oftalmik muayene dahil ilk 6 hafta hiçbir sorun olmamıştır.

CPP (The Collaborative Perinatal Project) çalışmasında 169 u ilk trimester iyodokinol maruziyeti bulunan (3, pp. 299, 302) 50282 anne-çocuk çiftini incelemiştir. 10 infant konjenital malformasyonla doğmuştur (hastane standardize rölatif risk (SRR) 0.88). Üç infanta dayanarak konjenital kalça çıkığı SRR 6.6 hesaplanmıştır ancak bu bağlantı kanıt olmadan tanımlanamamaktadır (3, pp. 467, 473). Gebeliğin herhangi bir zamanında kullanıma bakıldığında 172 maruziyet kaydedilmiştir (3, pp. 434,435). Yukarıdaki uyarı ile aynı şekilde

SRR 16.68 (95%güven aralığı 0.62–3.58) malforme 6 infant üzerinden hesaplanmıştır. Konjenital kalça çıkığı SRR gebeliğin herhangi bir anında kullanım için 6.5 hesaplanmıştır (3, p. 486).

EMZİRME TAVSİYESİ

Emzirme döneminde iyodokinol kullanımı bildiren bir yayın yoktur. Oral kullanım için hemen hiçbir zaman uygun olmasına karşın molekül ağırlığı (397) plazmadan süte geçişe izin vermemelidir. Üstelik proteine bağlı serum iyodin seviyeleri iyodokinol kullanımı ile yükselebilir ve tedavi kesildikten 6 ay sonra bile yüksek saptanabilir (4). Emziren bebekteki etki bilinmemekle beraber süt serum ve üriner iyodid seviyeleri infandta yükselebilir (Bkz. Potasyum İyodid).

Kaynaklar

1. Vedder JS, Griem S. Acrodermatitis enteropathica (Danbolt-Closs) in five siblings: efficacy of diodoquin in its management. J Pediatr 1956;48:212–9.
2. Verburg DJ, Burd LJ, Hoxtell EO, Merrill LK. Acrodermatitis enteropathica and pregnancy. Obstet Gynecol 1974;44:233–7.
3. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977.
4. Product information. Yodoxin. Glenwood, 2000.

İYODOKSAMAT (IODOXAMATE)

[Piyasadan çekildi, ayrıntı için 10. Versiyona bakınız]

İYOFLUPAN İYODİN¹²³ (IOFLUPANE IODINE¹²³)**Diyagnostik**

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Kontraendike

EMZİRME TAVSİYESİ: Kontraendike

HAMİLELİK ÖZETİ

İnsan gebeliğinde iyoflupan iyod kullanımı açıklayan bir rapor bulunamamıştır. Hayvanlarda üreme çalışmaları yapılmamıştır. 2012de SNM(Society of Nuclear Medicine) tarafından ilacın kullanımı gebelikte kontraendike olarak açıklanmıştır.

FETÜS RİSK ÖZETİ

İyodoflupan iyodin IV enjeksiyon olarak kullanılan bir radyofarmasötiktir. Parkinson hastalığı şüphesinde PET CT değerlendirilmesi için striatal dopamin transporter görüntülenmesinde endikedir. Önerilen doz 111–185 Mbqdir (3–5 mCi). Enjekte edilen radyoaktif ajanın beş dakika sonra sadece %5 i kanda kalmaktadır. 48 saat sonunda yaklaşık %60ı idrara %14 ü ise feçese ekskretedilmektedir. İyodin yarı ömrü 13.2 saattir(2).

Hayvanlarda üreme çalışmaları yapılmamıştır. Kanserojen potansiyel ve iyoflupanın üreme toksisitesi için çalışmalar yapılmamıştır, ancak deneylerde mutajenez kanıt bulunamamıştır (2). İnsanlarda 185 MBq doz uterusda 0.3 rad olarak absorbe

olmaktadır. Radyasyon dozu 15 in üzerinde konjenital anomalilerle ilişkilidir, 5'in altındaki dozlar genellikle değildir. Ancak radyoaktif iyodin plasentayı geçmektedir ve gebelik zamanına bağlı olarak fetal tiroid fonksiyonu kalıcı olarak yok edebilir (2).

EMZİRME ÖZETİ

İyoflupan iyodin emzirmede kullanıldığını anlatan yazı olmasına rağmen süte geçtiği bilinmemektedir. Üretici, ilaç verilmenden önce emzirmenin başlamamasını, eğer başlandıysa da ara verilmesini önermektedir. Yarı ömrü (13.2 saat) göz önüne alındığında emziren anneler 6 gün boyunca sütlünü sağlamalı ve atmalıdır (2). Memeler sürekli ve tamamen boşaltılmalıdır.

İZOSORBİT (ISOSORBIDE)

Diüretik

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi —Muhtemelen Uyumlu

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

İzosorbit, intraoküler cerrahiden önce ve sonra akut glokomda göz içi basıncının kısa süreli azaltılmasında kullanılan bir ozmotik diüretiktir. Hamilelikte izosorbide kullanımını açıklayan hiçbir yayınlanmış rapor bulunmamaktadır.

FETÜS RİSK ÖZETİ

1985-1992 yılları arasında yürütülen 229.101 gebelik tamamlanmış olan Michigan Medicaid alıcılarının bir FDA surveians çalışmasında 13 yenidoğan 1. Trimestirda izosorbide maruz kalmıştır (F. Rosa, kişisel iletişim, FDA, 1993). Majör doğum kusuru görülmedi (0,6 beklenen).

EMZİRME ÖZETİ

İnsan emzirme döneminde izosorbide kullanımını açıklayan hiçbir rapor bulunmamıştır.

İZOSORBİD DİNİTRAT (ISOSORBIDE DINITRATE)

Vasodilatör

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi—Hayvan Verileri Orta Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

İzosorbit dinitrat, anjina pektorisin ve kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılan nitroglicerinin benzeri bir nitrik oksit donörüdür. İlaç, elektif terminasyondan önce ve aynı zamanda servikal olgunlaşma için kullanılmıştır.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Koroner hastalığa bağlı anjina pektorisin önlenmesi için izosorbit dinitrat endikedir. Molekül ağırlığı (yaklaşık 236) fetusa geçişin beklenebilmesi için yeterince düşüktür.

İlaç, tavşanlarda doza bağlı embriyotoksititeyi, önerilen maksimum insan dozunun (1) 35 ve 150 katı dozlarında üretir (ayrıca bkz. Nitroglicerinin ve Amil Nitrit).

İki tam rapor ve bir özet, insan gebeliği sırasında izosorbide dinitrat kullanımını tanımlamıştır (2-4). Bununla birlikte, bu raporlardaki tüm gebelikler, ilaca maruz kalmadan kısa bir süre sonra, tıbbi olmayan nedenlerden ötürü elektif terminasyonlar yapmıştı. 1996 yılında yapılan bir çalışmada (ilk olarak 1995 yılında bir özet olarak yayınlanmıştır), 2. trimesterde 18 kadın, tek bir 5 mg sublingual dozda izosorbide dinitrat (2,3) almıştır. Maternal sistolik ve diyastolik kan basınçlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüşler dozdan 6 dakika sonra gözlemlendi. Kan basınçları, takip eden 30 dakika boyunca kademeli olarak kontrol seviyelerine döndü. Ortalama maternal kalp atım hızı 6 dakikalığına 85 atım/dakikadan 96 atım/dakikaya kadar anlamlı olarak artmış, ancak 8 dakikada kontrol düzeylerine yakın değerlere geriledi. Umbilikal ve uterin arterlerdeki ortalama sistolik-diyastolik akım hızı oranları, dozdan önceki seviyelere kademeli olarak dönmeye kadar 6.-8. dk'ya ulaştığında anlamlı olarak en aşağı noktaya kadar azaldı. Bu bulgular, izosorbide dinitratın, endotelial hücre disfonksiyonunun neden olduğu generalize vazokonstriksiyonun etkilerini ve preeklampside meydana geldiği gibi uteroplasental dola-

şımda artmış vasküler rezistansın etkilerini tersine çevirmede yararlı olabileceğini düşündürmektedir (2,3).

Aynı araştırmacılar tarafından yapılan benzer bir araştırmada, ortalama gebelik yaşı 10 hafta olan (ortalama 8,2-11,6 hafta) 11 kadına ilacın 5 mg'lık tek dilatı dozu verildi (4). Bu çalışmanın sonuçları, önceki çalışmanın sonuçları ile benzerdi ve preeklampside gözlenen endotel hücre disfonksiyonunun etkilerini tersine çevirmede izosorbide dinitratın etkili olabileceğine benzer bir sonuca götüren araştırmacıların önceki çalışmasıyla kıyaslanabildi. (4).

2013 randomize, çift kör, kontrollü bir çalışmada vajinal izosorbide dinitrat 40 mg (N = 66) ile servikal olgunlaşma için vajinal misoprostol 25 mcg (N = 64) karşılaştırılmıştır. Dozlar 4 saat sonra tekrar edilebilir. Sezaryen oranları gruplar arasında benzerdi (%21.9 ve %16.7). izosorbide alan hastalar önemli ölçüde daha fazla oksitosin gerektirdi. (%95.4'e karşılık %73.4), bu hastalarda aktif eyleme başlama süresi daha uzundu (13.7'e karşılık 10.3 saat) ve başlangıçtan vajinal doğuma kadar daha uzun bir aralığa sahipti (17.3'e karşılık 14.7 saat). İzosorbide grubunda advers olaylar hipotansiyon (%19.7), fetal distres (%7.5) ve hafif-orta şiddette baş ağrısı (%18.1) idi. Doğum ağırlığı ve Apgar skorları gruplar arasında benzerdi. (5)

EMZİRME ÖZETİ

Laktasyonda izosorbide dinitrat kullanımını açıklayan hiçbir rapor bulunamamıştır. Moleküler ağırlığın düşük olması (236)

Üreme çalışmaları maymun ve farelerde yapılmıştır. Maymunlarda, maksimum önerilen insan dozunda (MRHD-AUC) plazma AUC karşılaştırmasına dayalı olarak, insan dozunun 23-230 katı olan 23-109 gebelik günlerinde haftada iki kez verilen SC dozları embriyotoksiste veya fetal malformasyona dair bir bulgu ortaya koymamıştır. Bununla birlikte, tüm doz seviyelerinde tamamlanmamış fetal iskelet gelişimi görülme sıklığında artışlar gözlenmiştir. Kanakinumab, fare IL-1'i ile çapraz reaksiyona girmediğinden, 6., 11. ve 17. gebelik günlerinde farelere kanakinumab'ın bir murin analogunun SC dozları verilmiştir. İnsan maruziyeti ile bir karşılaştırma yapılmamıştır, fakat kullanılan üç doz, maymunlara verilenlerle vücut ağırlığı bazında aynıdır. Tamamlanmamış fetal iskelet gelişimi, test edilen tüm doz seviyelerinde doza bağlı bir şekilde artmıştır (1). Her iki türde de, NOEL bildirilmemiştir.

Kanserojen veya mutajenik potansiyel için çalışmalar yapılmamıştır. Kanakinumab'ın bir murin analogunu kullanan doğurganlık çalışmaları, erkek ve dişi farelerde yapılmıştır. Maymunlara verilenlerle vücut ağırlığı bazında aynı olan analogun SC dozları, çiftleşme öncesi ve sonrasında verilmiş, ve erkek ya da dişi doğurganlığı parametreleri üzerinde hiçbir etkisi olmamıştır (1).

Kanakinumab'ın insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Molekül ağırlığı (145,157) pasif transferin gerçekleşmeyeceğini düşündürmektedir, ancak uzun dolaşım yarılanma ömrü, proteinin maternal-fetal arayüzde uzun bir süre boyunca yerleşmesine neden olacaktır. Ayrıca, diğer

proteinler (örn., bkz. intravenöz immunglobulin), plasentayı geçer. İki hayvan türünde gözlemlenen gecikmiş iskelet gelişimi, doğrudan etkiler (yani, embriyo ve/veya fetus üzerindeki ve maternal etkilerden kaynaklanmayan etkiler) olsaydı, bu antikorun, hemokoryal plasentaları geçebileceğine dair kanıt olabilirdi.

EMZİRME ÖZETİ

İnsan emzirme döneminde kanakinumab kullanımını tarif eden bir bildiri bulunmamıştır. Bu antikorun yüksek moleküler ağırlığı (145,157) ve uzun dolaşım yarılanma ömrü (26 gün), olgun anne sütü içine geçişin engelleneceğini düşündürmektedir. İmmünoglobülinler ve diğer yüksek molekül ağırlıklı maddeler kolostrum içine atıldığı için, emzirilen bebeğin kanakinumab'a maruziyeti doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde olabilir. Eğer varsa, bu maruziyetin emzirilen bir bebek üzerindeki etkisi bilinmemektedir. Bununla birlikte, ciddi enfeksiyonlarda artış, immün yanıtla etkileşime bağlı olarak potansiyel bir komplikasyondur. Bu ilaçla tedavi edilen hastalarda görülen diğer olumsuz etkiler arasında nazofarenjit, diyare, rinit, bulantı, baş ağrısı, bronşit ve gastroenterit bulunmaktadır (1). Bu ilacı alan kadınların emzirilen bebekleri bu etkiler açısından yakından izlenmelidir.

Kaynak

1. Product information. Ilaris. Novartis Pharmaceuticals, 2009.

K

KANAMİSİN (KANAMYCİN)

Antibiyotik (Aminoglikozit)

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan Verileri Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi-Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Ototoksiste haricinde, kanamisin'e bağlı konjenital defekt rapor edilmemiştir. Embriyolar, 6. ve 8. haftalarda kanamisin ile tedavi edilen ve gebeliğin 11-12. Haftasında abort yapan beş hastadan incelenmiştir (1). Embriyolarda anormallikler bulunamadı.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Kanamisin bir aminoglikozit antibiyotiktir. Termde ilaç, 500 mg IM maternal dozdan (15) 15 dakika sonra kord serumunda saptanabilir. Ortalama kordon serum seviyeleri 3-6 saatte 6 mcg/mL idi. Amniyotik sıvı seviyeleri ilk saatte tespit edilemedi ve sonraki 6 saatte ortalama 5.5 mcg/mL değerine yükseldi. Bebeklerde hiçbir etkiden söz edilmemiştir.

Kanamisin'e intrauterin maruz kalmanın ardından sekizinci kranyal sinir hasarı bildirilmiştir (1,3). Gebelikte 50 mg/kg'dan uzun süreli kanamisin alan 391 annenin retrospektif bir araştırmasında, 9 (%2.3) çocuğun işitme kaybına sahip olduğu bulunmuştur (1). Annenin ve bebeğinin tam işitme kaybı, annenin hamilelik sırasında IM kanamisin ile 1 g/günden 4.5 gün tedavi edildikten sonra bildirilmiştir (3). Gebelik sırasında anneye ototoksik diüretik olan ethacrynic asit de verildi.

EMZİRME ÖZETİ

Kanamisin anne sütüne geçer. Süt: 0,05-0,40 plazma oranları bildirilmiştir (4). Bir 1-g IM dozu, 18.4 mcg/mL'lik (5) pik süt seviyeleri üretti. Emziren bebeklerde etki bildirilmemiştir.

Kanamisin oral emilimi zayıf olduğundan, ototoksiste beklenemez. Bununla birlikte, emzirilen bebek için üç potansiyel sorun vardır: bağırsak florasının modifikasyonu, bebek üzerinde direk olan etkiler ve ateş için bir tetkik gerekirse kültür sonuçlarının yorumlanmasına müdahale. 2001 yılında Amerikan Pediatri Akademisi, kanamisin emzirmeye uygun olarak sınıflandırılmıştır (6).

Kaynaklar

1. Nishimura H, Tanimura T. *Clinical Aspects of the Teratogenicity of Drugs*. New York, NY: American Elsevier, 1976:131.
2. Good R, Johnson G. The placental transfer of kanamycin during late pregnancy. *Obstet Gynecol* 1971;38:60-2.
3. Jones HC. Intrauterine ototoxicity. A case report and review of literature. *J Natl Med Assoc* 1973;65:201-3.
4. Wilson JT. Milk/plasma ratios and contraindicated drugs. In Wilson JT, ed. *Drugs in Breast Milk*. Balgowlah, Australia: ADIS Press, 1981:79.
5. O'Brien T. Excretion of drugs in human milk. *Am J Hosp Pharm* 1974;31:844-54.
6. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.

KARBAMAZEPİN (CARBAMAZEPINE)

Antikonvülsan

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Uyumlu-Maternal Yarar >> Embriyo-Fetüs Risk

EMZİRME TAVSİYESİ: Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Gebelikte karbamazepin kullanımı, nöral tüp defektleri (NTD), kardiyovasküler ve idrar yolu defektleri ve yarık damak dahil olmak üzere majör ve minör malformasyonların görülme sıklığında artışla ilişkilidir. Küçük kraniyofasiyal defektler, el tırnağı hipoplazisi ve gelişimsel gecikmeden oluşan bir fetal karbamazepin sendromu ileri sürülmüştür. Bununla birlikte, son anormallik tartışmalıdır; bazı çalışmalarda hafif zeka geriliği bulunmuş ve bazılarında ise bulunmamıştır. Hamile kadınların bu olası olumsuz sonuçlardan haberdar edilmeleri gerekmesine rağmen, nöbetlerin önlenmesinin yararlarının potansiyel fetal hasardan daha önemli olması nedeniyle, hamilelik sırasında ilaca ihtiyaç duyulursa kısıtlanmamalıdır.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Bir trisiklik antikonvülsan olan karbamazepin, 1962'den beri klinik kullanımdadır. İlaç, sıçanlarda 1200 mg/gün'lık maksimum günlük insan dozunun [MHDD] 10-25 katı veya BSA'ya dayalı olarak MHDD'nin 1.5-4 katı dozlarda teratojeniktir (1).

Gözlenen anormallikler arasında kıvrık kaburgalar, yarık damak, yumru ayaklar (talipes) ve anoftalmoz bulunur.

İlaç, plasentayı geçer ve en yüksek konsantrasyonları fetal karaciğer ve böbreklerde bulunur (2-4). Fetal seviyeler maternal serum seviyelerinin yaklaşık %50-80'i kadardır (4).

Karbamazepin alan kadınlarda plasental fonksiyon değerlendirilmiştir (5). Serum insan plasental laktojen, 24 saatlik idrar total estriol atılımı, plasental ağırlık ve doğum ağırlığı ile ölçülen karbamazepinin hiçbir etkisi saptanmamıştır.

1985-1992 yılları arasında yürütülen 229,101 tamamlanmış gebeliği kapsayan Michigan Medicaid alıcılarının bir gözetim çalışmasında, 172 yeni doğan 1. trimesterde karbamazepin'e maruz kalmıştır (F. Rosa, kişisel iletişim, FDA, 1993). 4 kardiyovasküler defekt (2 beklenen) ve 1 spina bifida (beklenmeyen) olmak üzere toplam 13 (%7,6) (7 beklenen) majör doğum defekti gözlenmiştir. Spesifik verilerin mevcut olduğu diğer dört defekt kategorisinde (oral yarıklar, polidaktili, uzuv redüksüyon defektleri ve hipospadias) hiçbir anomali görülmemiştir. Yukarıdaki veriler, kombinasyon ve monoterapi arasında bir ayırım yapmak için henüz analiz edilmemiş olsa da (F. Rosa, kişisel iletişim, FDA, 1993), toplam malformasyon sayısı, ilaç ve konjenital defektler arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (ayrıca bkz. aşağıdaki 25 numaralı kaynağın tartışması).

FDA'ya gelen ek bildirimler, karbamazepin'in ya tek başına (iki olgu) ya da valproik asit ve fenitoin (bir olgu), fenitoin ve primidon (bir olgu) veya gabapentin (bir olgu) ile kombinasyon halinde kullanıldığı beş holoprozensefali olgusunu içermekteydi (6). Aile öyküsünün eksik olması nedeniyle, ailesel holoprozensefali veya maternal nörolojik sorunlar ile ilişki dışlanamamıştır (6).

Bir dizi bildiri, 1. trimesterde karbamazepin kullanımını tarif etmektedir (5,7-23,27,33-40). Karbamazepin'in anne tarafından kullanılan tek antikonvülsan olduğu ölü doğan bir bebekte birden fazla anomali saptanmıştır (15). Bunlar arasında yakın yerleşimli gözler, tek nazofarenkli düz burun, polidaktili, atriyal septal defekt, patent duktus arteriyozus, safra kesesi ve tiroid yokluğu ve çökmüş fontanel bulunmaktadır. Bu ve diğer olgularda gözlenen bireysel defektler arasında yumru ayaklar, meningomyelosel, anal atrezi, belirsiz genital bölge, konjenital kalp hastalığı, hipertelorizm, burun hipopla-

zisi, yarık dudak, konjenital kalça çıkığı, inguinal herni, tırnak hipoplazisi ve tortikolis bulunmaktadır (7-18). Birinci trimesterde ayrıca lityuma maruz kalan bir bebekte de, hidrosefalus ve meningomyelosel kaydedilmiştir (18). Kontrollere kıyasla 7 mm azalmış kafa çevresi, gebelik sırasında sadece karbamazepine maruz kalan bebeklerde gözlenmiştir (19). Kafa büyüklüğü 18 aylıkken hala küçüktü, arayı kapatacak hiçbir belirgin bir büyüme artışı da görülmemiştir. Gebelik sırasında 500-1700 mg/gün karbamazepin monoterapisine maruz kalan bir kız bebekte, fiziksel ve mental retardasyonla (zeka geriliği) birlikte dismorfik yüz özellikleri tanımlanmıştır (23). Gebelik sırasında maternal karbamazepin serum seviyeleri sık sık izlenmiş ve hepsinin de terapötik aralıkta olduğu bildirilmiştir (23).

1982'de yapılan bir derlemede Janz, epileptik hastalarda neredeyse tüm olası malformasyonların gözlendiğini ifade etmiştir (24). Fetal hidantoin sendromunda (FHS) görülenler gibi minör malformasyonlar da (bkz. Fenitoin) karbamazepin monoterapi ile gözlenmiş ve Janz'ın, FHS teriminin yanıltıcı olduğu sonucuna varmasına neden olmuştur (24). Karbamazepin'in fetus için daha düşük bir risk oluşturduğu düşünüldüğünden, ilaç, hamile olabilen ve ilk kez antikonvülsan tedavisine ihtiyaç duyan kadınlar için önerilen tedavi olarak tavsiye edilmiştir (25). Bununla birlikte, 1989 tarihli bir bildiride, karbamazepin'in de muhtemelen bir insan teratojeni olduğu gösterilmiştir (22).

Tek başına karbamazepin'e (A_v=4) veya diğer antikonvülsanlarla kombinasyon halinde (fenobarbital N=2, primidon N=1, veya fenobarbital ve klonazepam N=1) in-utero maruziyet sonrası retrospektif olarak sekiz çocuk belirlenmiştir (22). Altı annede, günlük karbamazepin dozları 600 ila 1600 mg arasında değişmekteydi (ikisinde doz bilinmemektedir). Çocuklarda aşağıdaki defektler kaydedilmiştir: intrauterin büyüme kısıtlılığı (iki olgu), kötü neonatal performans (üç olgu), doğum sonrası büyüme eksikliği (dört değil, üç olguda belirlenmiştir), gelişimsel gecikme (dört değil, üç olguda belirlenmiştir), mikrosefali (dört değil, üç olguda belirlenmiştir), yukarı eğimli palpebral fissürler (iki olgu), uzun filtrumlu kısa burun (iki olgu), hipoplastik tırnaklar (dört olgu) ve kardiyak defekt (iki olgu).

Yukarıdaki değerlendirmelerle eş zamanlı olarak, erken gebelikte karbamazepin ile tedavi edilen 72 kadını kapsayan prospektif bir çalışma yürütülmüştür (22). Geriye kalan 18'inin çeşitli nedenlerden dolayı dışlandığı (7 spontan abortus, 5 teröpatik abortus ve 6 doğumdan önce takipten çıkan) 72 anneden elli dört canlı doğan çocuk değerlendirilmiştir.

ancak bir yenidoğanda (hem karboplatin hem de sispatine maruz kalmıştır) anemi görülmüştür. Bebekler medyan 13,5. ayda (9–20 ay aralığındaki takiplerde) normal olarak değerlendirilmiştir (14). Hamileliğinin 19. haftasında 33 yaşındaki sigara içmeyen bir kadına beyinde metastaz ile birlikte akciğer kanseri teşhisi konulmuştur (15). Hasta, üç haftada bir, bir hafta süreyle verilen karboplatin ve paklitaksel ile tedavi edilmiştir. Tedavinin 6. haftasında beyindeki bulguların ilerleyici olduğu, akciğerdeki bulguların ise sadece kısmi yanıt verdiği görülmüştür. Fetüste akciğer matürasyonunu indüklemek ve serebral ödemi azaltmak için yüksek doz kortikosteroid ile tedavi verilmiştir. 30. haftada, sezaryen seksiyi ile sağlıklı bir erkek bebek dünyaya gelmiştir (başka bir bilgi verilmemiştir). Anne 4 hafta sonra ölmüştür, bebeğin ise 5. ayda normal gelişimini devam ettirdiği bildirilmiştir (15).

Yaklaşık 29 haftalık gebeliği olan 32 yaşındaki bir kadın hasta, serviks kanseri nedeniyle 1 kür karboplatin ve paklitaksel ile tedavi edilmiştir (16). Bundan sonrasında kemoterapiyi reddettiği için, yaklaşık 33. haftada sezaryen seksiyi yapılmış ve bunun sonucunda da 2190 g ağırlıkta bir erkek bebek dünyaya gelmiştir ve bebekte ilaca bağlı toksisite belirtileri saptanmamıştır. Bu çocuğun 4 yaşındayken gelişiminin normal olarak devam ettiği bildirilmiştir (16).

Meme kanseri olan 38 yaşında bir kadın hastaya hamileliğinin 15. haftasından başlayarak karboplatin ve dosetaksel ile birlikte haftada bir trastuzumab tedavisi verilmiştir (17). Gebeliğin 21. haftasında fetüste böbrek yetmezliği ve anhidramnios gelişmiş ve önceden tespit edilen mesane görüntülenemez hale gelmiştir. Trastuzumabın kesilmesinden sonra bu bulgular düzelmiş ve 3 kez aniyoinfüzyon verilmiştir. Amniyon sıvısı miktarı 24 hafta sonra stabil hale gelmiştir. Fetüsün büyümesinde kısıtlama olması nedeniyle 33. haftada gerçekleştirilen sezaryen seksiyi ile hasta, doğum ağırlığı 3. persantil altında olan erkek bir bebek dünyaya getirmiştir. Yenidoğanın böbrek fonksiyonlarının normal olduğu ve idrar tahlili sonuçlarının da normal olduğu bildirilmiştir (17).

2013 yılında yayınlanan bir olgu raporunda, gebeliğinin 12. haftasında over kanseri teşhisi konulan 36 yaşında primigravid bir kadın hasta sunulmuştur (18). Hastaya sol salpingo-ooferektomi ve fertilite koruyucu evreleme cerrahisi uygulanmıştır. 14. haftada intraperitoneal olarak uygulanan karboplatin tedavisine başlanmıştır. 28 günde bir uygulanan tedavi küründe; 1. günde karboplatin, 1., 8. ve 15. günde ise intravenöz yolla paklitaksel verilmiştir. 6 döngü olarak planlanan tedavi kürlerinin 4'ü tamamlandıktan sonra 32. haftada hafif preeklampsisi gelişmiştir. Persistan trombositopeni nedeniyle kemoterapi kesilmiş ve plan dahilinde 37. haftada sezaryen seksiyi gerçekleştirilmiştir. Hasta, 2126 g doğum ağırlığında olan, canlı ve 1. ve 5. dakikalarda Apgar skorları sırasıyla 8 ve 9 olarak değerlendirilen bir erkek bebek dünyaya getirmiştir. Bebekte; çift taraflı konjenital talipes ekinovarus saptanmış; ancak ebeveynlerden birinin aile öyküsünde bu kusurun bulunduğu bildirilmiştir. Tam kan sayımının normal olduğu ve bebeğin normalin gelişimine 7. ayda devam ettiği bildirilmiştir (18).

EMZİRME ÖZETİ

Moleküler ağırlığı (yaklaşık 371) ile tutarlı bir bulgu olarak, karboplatin anne sütüne geçer. 2012'deki bir olgu raporunda, doğum sonrası dönemin yaklaşık 4. ayında, rekürren papiller tiroid kanseri tanısıyla 6 haftada bir intravenöz yolla verilen karboplatin ve paklitaksel tedavisi başlanan 40 yaşında bir kadın hasta bildirilmiştir. Tedaviye başlandığı sırada hastanın bebeğini sadece emzirerek beslediği belirtilmiştir (19). Bebek, bu

tedavi sırasında donör sütüyle beslenmiştir. 6. doz verildikten sonra hastadan 0., 4., 28., 172. ve 316. saatte süt örnekleri alınmıştır. Karboplatin için bağlı bebek dozu %2,0; paklitaksel için ise %16,7 olarak ölçülmüştür. Karboplatin düzeyi, 316. saatte de saptanabilirliğini sürdürmüştür (0,16 mg/L).

Paklitaksel düzeyi ise 172. saatte 0,97 mg/L olarak ölçülmüş ancak 316. saatte tespit edilememiştir. Yazarlar, ölçülen bu değerlerin muhtemelen toksisite oluşturmayacak kadar düşük düzeylerde olduğunu, ancak ilacın, kemik iliği baskılanma riski (özellikle nötropeni ve trombositopeni), şiddetli hipersensitivite reaksiyonları, nefrotoksisite ve nörotoksisite gibi potansiyel toksisitesinin bulunduğu sonucuna varmışlardır (19). Potansiyel toksisitesi nedeniyle bu ilacın verildiği kadınlar, bebeklerini anne sütüyle emzirmemelidir.

Kaynaklar

1. Product information. Paraplatin. Bristol-Myers Squibb, 2004.
2. Kai S, Kohmura H, Ishikawa K, Makihara Y, Ohta S, Kawano S, Takahashi N. Teratogenic effects of carboplatin, an oncotoxic drug, administered during the early organogenetic period in rats. *J Toxicol Sci* 1989;14:115–30.
3. Leslie KK. Chemotherapy and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:153–64.
4. Koc ON, McFee M, Reed E, Gerson SL. Detection of platinum-DNA adducts in cord blood lymphocytes following in utero platinum exposure. *Eur J Cancer* 1994;30A:716–7.
5. Henderson CE, Elia G, Garfinkel D, Poirier MC, Shamkhani H, Runowicz CD. Platinum chemotherapy during pregnancy for serous cystadenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993;49:92–4.
6. Shamkhani H, Anderson LM, Henderson CE, Moskal TJ, Runowicz CD, Dove LF, Jones AB, Chaney SG, Rice JM, Poirier MC. DNA adducts in human and patas monkey maternal and fetal tissues induced by platinum drug chemotherapy. *Reprod Toxicol* 1994;8:207–16.
7. Méndez LE, Mueller A, Salom E, González-Quintero VH. Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2003;102:1200–2.
8. Hudson CN, Slevin ML, Tebbutt H. Successful pregnancy after treatment of stage III bilateral ovarian dysgerminoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:1015–6.
9. Lawal AH, Lynch CB. Borderline ovarian cancer, bilateral surgical castration, chemotherapy and a normal delivery after ovum donation and in vitro fertilisation-embryo transfer. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:931–2.
10. Schilder JM, Thompson AM, DePriest PD, Ueland FR, Cibull ML, Kryscio RJ, Modesitt SC, Lu KH, Geisler JP, Higgins RV, Magtibay PM, Cohn DE, Powell MA, Chu C, Stehman FB, van Nagell J. Outcome of reproductive age women with stage 1A or 1C invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002;87:1–7.
11. Chiarelli AM, Marrett LD, Darlington GA. Pregnancy outcomes in females after treatment for childhood cancer. *Epidemiology* 2000;11:161–6.
12. Seiden MV, Spitzer TR, McAfee S, Fuller AF. Successful pregnancy after high-dose cyclophosphamide, carboplatin, and Taxol with peripheral blood stem cell transplant in a young woman with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83:412–4.
13. Tabata T, Nishiura K, Tanida K, Kondo E, Okugawa Y, Sagawa N. Carboplatin chemotherapy in a pregnant patient with undifferentiated ovarian carcinoma: case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:181–4.
14. Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Goidwasser F. Use of platinum derivatives during pregnancy. *Cancer* 2008;113:3069–74.
15. Azim HA Jr, Scarfone G, Peccatori FA. Carboplatin and weekly paclitaxel for the treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) during pregnancy. *J Thorac Oncol* 2009;4:559–60.
16. Chun KC, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim YT, Nam JH. Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel plus platinum followed by radical surgery in early cervical cancer during pregnancy: three case reports. *Jpn J Clin Oncol* 2010;40:694–8.
17. Gottschalk I, Berg C, Harbeck N, Stressig R, Kozłowski P. Fetal renal insufficiency following trastuzumab treatment for breast cancer in pregnancy: case report and review of the current literature. *Breast Cancer (Basel)* 2011;6:475–8.
18. Smith ER, Borowsky ME, Jain VD. Intraperitoneal chemotherapy in a pregnant woman with ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2013;122:481–3.
19. Griffin SJ, Milla M, Baker TE, Liu T, Wang H, Hale TW. Transfer of carboplatin and paclitaxel into breast milk. *J Hum Lact* 2012;28:457–9.

fungine maruz kalmanın riskinin düşük olduğu söylenebilir, o yüzden kaspofungin ile tedavi edilen kadınların emzirmesine izin verilmelidir. Bebekler, döküntü, yüzde şişlik ve kaşıntı gibi histamin salımının bulgu ve belirtileri ve gastrointestinal şikayetler açısından izlenmelidir

Kaynaklar

1. Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: a review. Expert Opin Drug Saf 2003;2:475–83.
2. roduct information. Cancidas. Merck, 2004.

KASTOR YAĞI (HİNT YAĞI) (CASTOR OIL)

Laksatif/Oksitosik

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan Verileri Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Potansiyel Toksikite Göstermekte

HAMİLELİK ÖZETİ

Hint yağı, antik dönemlerden beri doğumu uyarmak amacıyla kullanılmıştır. Ancak, ne bu endikasyondaki etkinliği, ne de fetüs/yenidoğandaki güvenilirliği araştırılmamıştır. Bir çalışmada, doğum indüksiyonunda etkili olmadığı ileri sürülmüştür (1). Hint yağı, ender de olsa ciddi maternal morbidite ve mortaliteye yol açabilir. Öte yandan, seyrek rapor edilmesine rağmen annede bulantı ve diyare sıktır. Hint yağının oksitosik etkisinin mekanizması bilinmemektedir ancak, uterus kasılmalarını uyararak risinoleik asitin sistemik emilimine bağlı olabileceği düşünülmektedir. Son zamanlarda hint yağının oksitosik olarak kullanımı, muhtemelen daha güvenilir ve fizyolojik oksitosin ve dinoproston ve misoprostol gibi ilaçların kullanımına bağlı olarak azalmıştır. Hint yağı bitkisinin tohumlarının sorumlu tutulduğu çok sayıda konjenital defekt rapor edilmişse de, doğrulanması gerekmektedir. Hint yağı bitkisinin tohumlarından gebelikte kaçınılmalıdır. Uterus kanaması ve düşük olası toksik etkilerdir. Hint yağının laksatif olarak kullanılmasından gebelik boyunca kaçınılmalıdır. Gebeliğin son döneminde sadece hekim tavsiyesiyle kullanılmalıdır.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Hint yağı bitkisi (*Ricinus communis*) Antillerde endemik olan ama, ABD ve Hawai’de de yetişen bir süs bitkisidir (2). Hint yağı, tohumlardan elde edilir ve bir trigliserid karışımı içerir. Temel bileşeni risinoleik asittir ve daha az miktarlarda olmak üzere linoleik, oleik, palmitik ve stearik asit içerir. Hint yağı ayrıca, risin ve risinin gibi toksinler de içerir ve işleme sırasında uzaklaştırılır (2). Oral yoldan alındığında, pankreatik lipaz tarafından hidrolize edilir ve gliserol ve aktif madde olan risinoleik asit açığa çıkar (3, 4). Hint yağı tohumları risin içerir ve zehirlenmeye yol açabilir (3).

Hint yağı, doğum indüksiyonu dışında, katartik, kontraseptif krem, lubrikan ve cilt yumuşatıcı olarak da kullanılmaktadır (2, 3). Ayrıca, miyadındaki kadınlarda doğumu uyarmak için kininle kombine olarak, topikal olarak kontrasepsiyon ve düşük amacıyla kullanılmıştır (3). 1983 yılında yayımlanan bir raporda, 20 yaşındaki bir anneden doğan ve büyüme geriliği, konvülsiyon, kraniyofasiyal dismorfizm, ekstremitte yokuşu ve vertebral segmentasyon defekti olan bir bebek tanımlanmıştır (5). Anne, gebelikten önce 3 ay ve gestasyondan sonra 2 ay boyunca, ayda bir olmak üzere gebeliği önlemek için hint yağı bitkisinin tohumlarını kullanmıştır. Gebelik boyunca başka ilaç kullanmamıştır. Risin güçlü bir toksin olduğu için, araştırmacılar bu defektlerin hint yağı bitkisinin tohumlarına bağlı olduğunu düşünmüşlerdir (4). 2002 yılında yayımlanan bir değerlendirmede (belirli bir kaynak verilmeden) hint yağı bitkisinin tohumlarının emenagog ve abortif etkilerinden söz edilmektedir (6).

Hint yağı, antik Mısır’dan beri doğumu indüklemek için kullanılmıştır (1, 2, 7-15). 1958 yılında yapılan bir çalışmada, hint yağının doğum indüksiyonu üzerindeki etkisi araştırılmıştır (1). Çalışmanın ilk aşamasında, araştırmacı, 50 tıp fakültesinin obstetrik kliniklerinin şeflerine anket uygulamıştır. 32 tanesi yanıt vermiş; bunlardan 16’sı hint yağının hiç kullanma-

dığını, diğer 16’sı arada sırada kullandığını belirtmiştir. 114 ar-
dışık indüksiyonun değerlendirildiği retrospektif bir araştırma (1952-1954) araştırmacının çalıştığı kurumda yürütülmüştür. Bütün indüksiyonlarda membran rüptürü ve oksitosin kullanımı mevcuttur. Hastalar 4 gruba ayrılmıştır: Membran rüptürü ve oksitosin (n=24), ek olarak enema (n=27), ek olarak hint yağı (n=31), ve ek olarak hint yağı ve enema (n=32). Gruplarda ortalama indüksiyon süresi sırasıyla 4, 2, 4 ve 4 saat olmuştur. Toplam 18 indüksiyon başarısızlığı gruplara hemen hemen eşit dağılmıştır (sırasıyla 5, 5, 3, 5). Bu bulgular, araştırmacıların hint yağının doğum indüksiyonunda bir etkisinin olmadığı sonucuna varmasıyla sonuçlanmıştır (1).

1959 yılında 38.-41. gestasyon haftasındaki 60 gebe ile yapılan bir çalışmada, hint yağı, sabun enema, sıcak banyo ve üçünün kombinasyonunun uterus aktivitesi üzerindeki etkileri araştırılmıştır (7). Hint yağı ve sabun enema kombinasyonu en güçlü etkiyi yapmışsa da, en belirgin etki hint yağına bağlı bulunmuştur. Tek başına sıcak banyonun fazla bir etkisi yoktur. Doğum süresi, indüksiyon başarısızlığı ve gebelik sonuçları konusunda bilgi verilmemiştir. Yine de, sadece uterus aktivitesine bakarak araştırmacılar, tek başına yada sabun enema ile birlikte kullanıldığında hint yağının doğum indüksiyonunda faydalı olduğu sonucuna varmışlardır (7).

1999 yılında, bitkisel ürünleri doğum indüksiyonunda kullanılan 90 ebe ve hemşireyle yapılan bir ankette, en sık kullanılan ilacın hint yağı (%93) olduğu bulunmuştur (8). Kullanılan dozlar 5-120 ml arasındadır. Oksitosik etkinin mekanizması bilinmemektedir ancak, birçok araştırmacı intestinal peristaltizme sekonder olduğunu ya da prostaglandin E konsantrasyonunun artmasına bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (9, 10, 12). Öte yandan, 2002 yılında yayımlanan özet bir raporda, oksitosik etkinin uterus kaslarını uyararak risinoleik asitin sistemik emilimine bağlı olduğunu ileri sürülmüştür (13). Bulantı da, diyare gibi doğum sonrasında sık görülen bir yan etkidir.

KLEMASTİN (CLEMASTINE)**Antihistaminik****HAMİLELİK TAVSİYESİ:** Uyumlu**EMZİRME TAVSİYESİ:** Sınırlı İnsan Verisi—Potansiyel Toksikite Göstermekte**HAMİLELİK ÖZETİ**

Genel olarak, antihistaminikler gebelikle uyumlu olarak kabul edilir. Ancak, prematüre bebeklerde retrolental fibroplazi ile olası bir ilişki bildirilmiştir.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Sıçanlar ve tavşanlardaki reproduktif çalışmalarda antihistaminik olan klemastinin, teratojenik etki kanıtları yoktu (1). İnsan gebeliklerinde klemastin kullanımı için yayınlanmış hiçbir rapor bulunamamıştır.

1985 ile 1992 arasında yürütülen 229.101 tamamlanan gebeliği içeren bir süveyans çalışmasında, 1617 yenidoğan 1. trimesterde klemastine maruz kalmıştır (F. Rosa, kişisel iletişim, FDA, 1993). Toplam 71 (%4,4) majör doğum kusuru gözlemlendi (beklenen 68). 6 defekt için spesifik veriler mevcuttu; (Gözlenen/beklenen) 13/16 kardiyovasküler defekt, 3/3 yank damak, 3/1 spina bifida, 4/5 polidaktili, 4/4 hipospadias ve 5/1,9 eksik uzuv defektleri. Diğer defektler ile olası ilişkili olsa da maternal hastalık, annenin eşzamanlı ilaç kullanımı ve şans da etkili olabilir.

2002 yılında yapılan bir çalışmada, mide bulantısı, kusma (N = 12.394) ve alerji (N=5041) tedavisi nedeniyle erken gebelikte antihistaminiklerin kullanılmasıyla, teratojenite ve gebelik/yenidoğan komplikasyon riskinde artış saptanmamıştır (2). Klemastin 1230 kadın tarafından kullanılmıştır.

Gebeliğin son 2 haftasında antihistaminiklere maruz kalma ile prematüre bebeklerde retrolental fibroplazi arasında ilişki bildirilmiştir. Ayrıntılar için Bromfeniramin'e bakınız.

EMZİRME ÖZETİ

Klemastin anne sütüne geçer (3). 10 haftalık bir kız bebekte, annenin günde iki kez 1 mg antihistaminik başlamasından 12 saat sonra uyuşukluk, huzursuzluk, beslenmeyi reddetme, boyun tutukluğu ve yüksek sesli ağlama gelişti. Ayrıca anne fenitoin ve karbamazepin de alıyordu. Son dozdan yirmi saat sonra maternal plazma ve sütte klemastin seviyeleri sırasıyla 20 ve 5-10 ng/mL idi. İlaç bebeğin plazmasında tespit edilememiştir. Emzirme devam etmesine rağmen, bebeğin semptomları ilacın kesilmesinden sonraki 24 saat içinde geriledi. Üç hafta sonra yapılan muayene de normaldi. Yukarıdaki vaka raporu sonucunda, 2001'de Amerikan Pediatri Akademisi, emzirme döneminde ilacın dikkatli kullanılması gerektiğini belirtti (4).

Kaynaklar

1. Product information. Tavist. Sandoz Pharmaceuticals, 1993.
2. Kallen B. Use of antihistamine drugs in early pregnancy and delivery outcome. J Matern Fetal Neonatal Med 2002;11:146-52.
3. Kok THHG, Taitz LS, Bennett MJ, Holt DW. Drowsiness due to clemastine transmitted in breast milk. Lancet 1982;1:914-5.
4. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics 2001;108:776-89.

KLEVIDİPİN (CLEVIDIPINE)**Kalsiyum Kanal Blokörü****HAMİLELİK TAVSİYESİ:** İnsan Verisi Yok-Hayvan Verileri Risk Göstermekte**EMZİRME TAVSİYESİ:** İnsan Verisi Yok - Muhtemelen Uyumlu**HAMİLELİK ÖZETİ**

İnsan gebeliklerinde klevidipin kullanımını açıklayan herhangi bir rapor bulunmamaktadır. Hayvan üreme verilerinde risk öne sürülmüştür. Ancak insan gebelik deneyiminin olmaması, embriyo-fetüs riskin daha iyi değerlendirilmesini önler. Bununla birlikte, diğer kalsiyum kanal blokerleri; antihipertansif ve tokolitik olarak insan gebeliklerinde, gelişimsel toksisite kanıtı olmaksızın yaygın olarak kullanılmıştır (örn., Nicardipine, Nifedipine ve Verapamil). Bununla birlikte, insan gebelik verileri mevcut olana kadar, gebeliğin şiddetli hipertansiyonu için eğer IV tedavisi gerekliyse IV labetalol gibi ajanlar tercih edilebilir.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Klevidipin, IV infüzyonu ile verilen bir kalsiyum kanal blokeridir. Oral terapi istenmediğinde veya mümkün olmadığında kan basıncını düşürmek için endikedir. Klevidipin, inaktif metabolitlere hızla metabolize edilir. Metabolitlerden biri formaldehittir. Plazma proteinine bağlanması yüksektir (>%99,5) ve terminal yarı ömrü çok kısadır (yaklaşık 15 dakika) (1).

Sıçanlarda ve tavşanlarda üreme çalışmaları yapılmıştır. Bu türlerde organogenez sırasında, BSA (MHRD)'ya göre önerilen maksimum insan dozlarının sırasıyla 0,7 ve 2 katı dozlar fetal sağ kalımı azalttı. Klevidipin sıçan plasentasını geçer. Geç gebelik ve emzirme döneminde dozlanan sıçanlarda, MRHD'nin yaklaşık $\geq 0,17$ katı olan dozlarda maternal mortalite, gebeliğin uzunluğu ve uzun doğum eyleminde doz bağımlılığı

KLOMOSİKLİN (CLOMOCYCLINE)**Antibiyotik (Tetrasiklin)**

Bkz. Tetrasiklin.

KLONAZEPAM (CLONAZEPAM)**Antikonvülzan****HAMİLELİK TAVSİYESİ:** İnsan Verileri Düşük Risk Göstermekte**EMZİRME TAVSİYESİ:** Uyumlu*

*Diğer SSS antidepresanları ile birlikte kombine edilirse potansiyel toksisite göstermekte

HAMİLELİK ÖZETİ

Klonazepam, bir hayvan türünde teratojenikti ama bir diğerinde değildi. Yayınlanan insan gebelik deneyimi 1. trimesterde 71 vaka ile sınırlıdır. Bu maruziyetlerde önemli bir büyük konjenital defekt gözlemlendi. Fetal ve neonatal toksisite de bildirilmiştir. Teratojenisite ve toksisitenin gerçek insidansı belirlenemese de, olumsuz gebelik sonucu riski düşük gibi görünmektedir, ancak ek çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu veriler net belirlenene kadar, en güvenli yol, 1. trimesterde ilaç kullanımından kaçınmaktır. Bununla birlikte klonazepam endike ise gebelikten dolayı ilaç bırakılmamalıdır.

K

FETÜS RİSK ÖZETİ

Klonazepam, diazepam (1) 'a kimyasal ve yapısal olarak benzer bir benzodiazepin grubu antikonvülzandır. İlaç ya tek başına ya da diğer antikonvülzanlarla birlikte kullanılır. Organogenez sırasında farelerde ve sıçanlarda yapılan reproduksiyon çalışmalarında, nöbetler için önerilen maksimum insan dozu [MRHD-S] olan 20 mg/günün sırasıyla 4 ve 20 katı dozlarda ve BSA'ya dayanarak panik bozukluklar için maksimum 4 mg/gün dozunun [MRHD-P], sırasıyla 20 ve 100 katı, hiçbir embriyonik veya fetal etki göstermemiştir (2). Tavşanlarda MRHD-S'nin 0,2-10 katı ve MRHD-P'nin 1-50 katı verilmiştir, tüm doz gruplarında dozdan bağımsız düşük insidanda benzer malformasyon paternleri (yarık damak, açık göz kapağı, birleşmiş sternabrea ve kol-bacak defkti) izlenmiştir (2). En yüksek dozda (maternal kilo alımında azalma oluşturan dozun iki katı), intrauterin büyüme geriliği gözlemlenmiştir.

Nonepileptik kontrol grubu ile beş klonazepam kullanan kadını içeren antikonvülzan terapi grubunu içeren küçük bir grup (n:150) arasında yapılan çalışmada, gestasyonel hipertansiyon, albuminüri, prematür kontraksiyonlar, prematür doğum, gebelikte kanama, doğum süresi, doğumda kan kaybı, sezaryan doğum ve vakum ekstraksiyonunda farklılık görülmemiştir (3).

Michigan Medicaidin 1985-1992 yıllarında 229.101 kadın üzerinde yürüttüğü çalışmada 19 yenidoğan 1.trimesterde klonazepam maruz kalmıştır (F.Rosa, kişisel iletişim, FDA, 1993). Üç majör (%15,8) doğum defekti izlenmiştir (biri öngörülmeşti), defektlerden ikisi kardiyovasküler defekt idi (0,2 beklenilen). Spesifik verilerin mevcut olduğu diğer beş defekt kategorisinde (yarık damak, spina bifida, polidaktili, ekstremit defektleri ve hipospadias) hiçbir anomali görülmedi.

1999 yılında yayınlanan prospektif bir çalışma, 1977 yılından bir İtalyan merkezinde tanımlanan epileptik annelerin 517 gebelik sonucunu açıklamıştır (4). Genetik ve kromozomal defektler dışında, malformasyonlar: ciddi yapısal defektler, hafif yapısal defektler ve deformasyonlar olarak sınıflandırıldı. Minör anomaliler dikkate alınmamıştır. Spontan (N = 38) ve elektif (N = 20) abortuslar ile diğer hastanelerde doğum

yapan 7 gebelik analize dahil edilmedi. Geriye kalan 452 kişinin 427'si antikonvülzanlara maruz kalmıştır. Bunlardan 313'ü monoterapi içerir: klonazepam (N = 6), karbamazepin (N = 113), fenobarbital (N = 83), valproat (N = 44), primidon (N = 35), fenitoin (N = 31) ve diğer (N = 1). Antikonvülzanlara maruz kalmayan 25 hamilelikte kusur yoktu. 42 (9,3) malformasyonun 24'ü (%5,3) şiddetli, 10'u (%2,2) hafif ve 8'i (%1,8) deformite vardı. Klonazepam monoterapisi ile malformasyon yoktu. Araştırmacılar antikonvülzanların artmış konjenital malformasyonlar için birincil risk faktörleri olduğu kanısına varmışlardır (ayrıca bkz. Karbamazepin, Fenobarbital, Fenitoin, Primidone ve Valproic Acid) (4).

2001 tarihli bir raporda, panik bozukluğu nedeniyle klonazepam ile tedavi edilen 38 kadının gebelik sonuçları açıklanmıştır (5). Kadınların 29'u, doğum anında klonazepam kullanıyordu ve 27'si ilacı doğum sırasında alıyordu. Bebeklerin apgar skorları normal sınırlardaydı. Hastane kayıtları 27 yenidoğana ait idi ki, bunlardan 17'si doğumda ilaca maruz kalmıştı. 27 bebekte neonatal yoksunluk veya konjenital anomalilerle ilgili bir kanıt yoktu, ancak 2 bebekte küçük defektler vardı: hidrosel ve iki damarlı göbek kordonu. Bir bebekte kardiyak hastalık vardı (spesifik bir ayrıntı yok) ancak 1. trimesterde klonazepam'a maruz kalmamıştı (5).

Konjenital Anomalilerin Macar Vaka-Kontrol Sürveyanısının (1980-1996) veritabanı beş benzodiazepin: klonazepam, alprazolam, medazepam, nitrazepam ve tofizopamin teratojenisitesini değerlendiren 2002 yılındaki bir raporda kullanılmıştır (6). Konjenital anomalili bebek doğuran 22.865 kadının, 57'si (%0,25) hamilelikte herhangi bir benzodiazepin kullandı. Dört vakada gestasyon boyunca klonazepam kullandı (yarık dudak ve/veya damak, kardiyovasküler defekt, hipospadias ve multipl defektler). Veriler sınırlı olmasına rağmen, klonazepam veya diğer ajanlar için teratojenik risk bulunmamıştır (6).

Bir 2004 raporunda, antikonvülzanlara maruz kalan vakaları belirlemek için 28.565 bebeğin tıbbi kayıtları araştırılmıştır (7). 166 olgunun 52'si ve bunların 43'ü monoterapi olarak klonazepam'a maruz kalmıştır. Monoterapi vakalarının 33'ü

EMZİRME ÖZETİ

İnsan laktasyonu sırasında klorfeniraminin kullanımını bildiren hiç bir rapor bulunmamaktadır. Diğer antihistaminiklerde olduğu gibi, ilaç muhtemelen emzirmeye uygundur.

Kaynaklar

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

2. Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. Br Med J 1971;1:523-7.
3. Golbus MS, Koerper MA, Hall BD. Failure to diagnose osteopetrosis in utero. Lancet 1976;2:1246.

KLORHEKSİDİN (CHLORHEXIDINE)**Anti-enfektif**

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Uyumlu

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok-Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Klorheksidinin doğum sırasında ve yenidoğanda yaygın olarak kullanılmakta olmasına rağmen yenidoğanlarda istenmeyen etkilere dair bildirim bulunmamaktadır. Ayrıca, dezenfektan sadece çok küçük miktarlarda annenin ve tahminen de fetüsün dolaşımına geçmektedir. Bu ajanın etkili bir dezenfektan olmasına karşın, doğum eylemi sırasında ya da doğum sonrası dönemde annelerde gelişen enfeksiyonların önlenmesi açısından klorheksidin solüsyonlarının vajinaya tekli uygulamaları steril su ya da serum fizyolojik uygulamasına karşı bir üstünlük sağlıyor gibi durmamaktadır.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Klorheksidin, bisbiguanid bir antiseptik ve dezenfektandır. Çoğu bakteriye, bazı mantarlar ve virüslere (HIV de dahil olmak üzere) karşı etkindir. Cilt ve vajina içine topikal uygulanabilir olmasının yanı sıra gingivitis ve dental plakların oluşumunun önlenmesine karşı da kullanılmaktadır. Klorheksidin aynı zamanda spermidin olarak da kullanılmaktadır (1). Hamile sıçanlarda, gebeliğin 6. gününden 15. gününe kadar gastrik intubasyon yoluyla klorheksidin uygulandığında fetüs üzerinde istenmeyen etkiler görülmemiştir (2).

Çeşitli çalışmalarda doğum öncesinde özellikle yenidoğanlarda grup B streptokokların kolonize olmasının önlenmesi amacıyla uygulanan klorheksidinin güvenliliği ve vajinanın dezenfekte edilmesindeki olası etkinliği belgelenmiştir (3-15). Sezaryen sekiyo sonrasında perine bölgesine ve batına uygulanması, ayrıca vücudu yıkamada kullanılması; annede ve fetüste enfeksiyonların önlenmesinde etkili olmuştur (3, 16-19). Bununla birlikte, 1997'de yayınlanan iki çift-kör, plasebo kontrollü, randomize çalışmada, klorheksidin uygulanan annelerdeki enfeksiyon oranları steril su ya da serum fizyolojige göre anlamlı olarak düşük bulunmamıştır. Bu çalışmalardaki klorheksidin uygulamaları aktif doğum eylemi sırasında gerçekleştirilmiş; birinde 20 mL %0,4'lük klorheksidin solüsyonu ile tek bir vajina içi yıkama yapılmış (20), diğesinde ise 200 mL %0,2'lik klorheksidin solüsyonu ile vajinaya irrigasyon uygulanmıştır (21). Yenidoğanlarda istenmeyen etki gözlenmemiştir.

Ani bebek ölümü sendromu (SIDS) ile toksikojen Escherichia coli ya da Klamidya türlerinin etiyolojik olarak bağlantılı olduğuna dair bir hipotez geliştiren bir yazar tarafından, doğum eylemi sırasında doğum kanalının klorheksidinle dekontamine edilmesinin bu hastalığın neden olduğu bebek ölümlerini düşürebileceği ileri sürülmüştür ancak bu konudaki nedensellik ilişkisi spekülatiftir (22). Anneye uygulanan klorheksidin ile yenidoğana sağlanan gerçek ya da kuramsal yararları karşın, %0,4'lük klorheksidin solüsyonu ile tek bir vajina içi yıkama, intraamniyotik enfeksiyonların ya da en-

dometritin insidansını düşürmede etkili bulunmamıştır (23). Hamile olmayan kadınları dahil eden bir çalışmada, tüm vajinanın, %4 klorheksidin glukonata batırılarak ısıtılmış gazlı bezden tamponlarla 1 dakika süre ile temizlenmesi ile kan da tespit edilebilir miktarlarda (duyarlılık düzeyi 0,1 mcg/mL) klorheksidin konsantrasyonları oluşmamıştır (24). İkinci bir çalışmada, 10 kat daha duyarlı (duyarlılık düzeyi 0,01 mcg/mL) bir yöntem kullanılmış ve %0,2'lik solüsyonla vajinaları yıkanan 96 kadından 34'ünde anne kanında klorheksidin tespit edilmiştir (25).

İki farklı yıkama yöntemi kullanılarak elde edilen ortalama kan klorheksidin konsantrasyonları, sırasıyla 0,0146 ve 0,0104 mcg/mL'dir (0,01-0,083 mcg/mL aralığında). Altıncı saatte 14 hastaya uygulanan ikinci vajinal yıkamadan sonra ve 6 saat sonra 3 hastaya uygulanan üçüncü yıkamadan sonra klorheksidinin anne kanında birikimi izlenmemiştir. Bu dezenfektan, kadınların 62'sinde tespit edilmemiştir.

Bir yazar tarafından, yenidoğanda solunum epitelinin ya da diğer epitel yüzeylerin doğum eyleminde vajinaya uygulanan klorheksidine maruziyetinin olası uzun dönem etkilerinin (etkilerin ne olduğu belirtilmemiştir) araştırılmamış olduğu uyarısında bulunulmuştur (26).

EMZİRME ÖZETİ

Klorheksidinin anne sütüne geçtiğini bildiren bir bildiri bulunmamıştır. Vajinaya uygulanan yıkama sonrasında annenin dolaşımına geçen miktarın çok düşük miktarda olması nedeniyle anne sütündeki ilaç miktarı da muhtemelen klinik olarak anlamlı seviyede olmayacaktır. Genel bir önlem olarak, eğer klorheksidin anne memesini dezenfekte etmek için kullanıldıysa, bu maddenin gastrointestinal kanaldan emilimi kötü de olsa, annenin meme uçları su ile iyice yıkanmalıdır.

Kaynaklar

1. Multipurpose spermicides (Editorial). Lancet 1992;340:211-3.
2. Gilman MR, De Salva SJ. Teratology studies of benzethonium chloride, cetyl pyridinium chloride and chlorhexidine in rats (Abstract). Toxicol Appl Pharmacol 1979;48:A35.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Klotrimazol, butakonazol, ekonazol, ketokonazol, mikonazol, oksikonazol, sertakonazol, sülkonazol ve tiyokonazol gibi aynı antifungal sınıfta yani imidazol sınıfındadır. Konjenital defekt ile klotrimazol kullanımını ilişkilendiren herhangi bir çalışma yoktur. Hamilelikte ilacın topikal kullanımı incelenmiştir (1-4). Klotrimazole atfedilebilecek herhangi bir yan etki gözlenmemiştir. Ajanın deri ve vajinadan emilimi minimaldir (5).

Şüpheli doğum defekt tanısı, 1980-1983 yıllarında Michigan hastanelerinde doğum yapan kadınlara ait retrospektif bir analizde, 104,649 kadının 6564'ünde ortaya çıkmıştır (6). İlk trimesterde klotrimazol ile tedavi edilen vajinit tedavisi doğum kusuru tanısı ile ilişkili 6564 doğumdan 74'ünde ve bu tanımlarla ilişkili olmayan 97,775 olgunun 1012'sinde ortaya çıkmıştır. Klotrimazol kullanıldığı zaman doğum kusurları riski tahmini olarak 1,09'dur (%95 güven aralığı [CI] 0,9-1,4). 1,36 (%95 CI 1,1-1,6) olan spontan abortus riski için tahmini relatif risk, 55,736 doğum arasındaki 1086 1. trimester maruziyetine kıyasla, 4264 abortus arasındaki 112 klotrimazol maruziyetine göre hesaplanmıştır. Doğum kusurları için artmış relatif bir risk bulunmamasına rağmen, bu çalışma belirli bir doğum kusuru ile ilişki kurma olasılığını dışlayamamıştır (6).

Yürütülen 229,101 tamamlanan gebeliklerini içeren Michigan Medicaid alıcılarının bir surveyans çalışmasında 1985 ile 1992 yılları arasında 2624 yenidoğanın 1. trimesterde klotrimazole (maternal vajinal kullanım) maruz kaldığı saptanmıştır (F. Rosa, kişisel iletişim, FDA, 1993). Toplam 118 (%4,5) majör doğum defekti gözlemlendi (112 beklenen). (Gözlenen/beklenen) 27/26 kardiyovasküler defekt, 4/4 oral yarı, 3/1 spina bifida, 9/7 polidaktili, 1/4 ekstremitte reduksiyon defekti ve 6/6 hipospadias dahil olmak üzere 6 kusur kategorisi için spesifik veriler mevcuttu. Bu veriler, klotrimazolün vajinal kullanımı ile konjenital defektler arasındaki ilişkiyi desteklememektedir.

Konjenital Anormalliklerin Macar Vaka-Kontrol çalışmasından (1980-1992) elde edilen veriler, vajinal ve/veya topikal klotrimazol kullanımının potansiyel teratojenik etkilerini incelemek için kullanıldı (7). Klotrimazol kullanımı doğum kusuru (fetal ve canlı doğum) prevalansındaki artışla ilişkili olmasa da, inmemiş testisin prevalansının azalması ile ilişkili olduğu düşünüldü (prevalans olasılık oranı 0,72(95%CI 0,54-0,95)(7)).

2002 yılında yapılan bir çalışmada, gebelikte yaygın olarak kullanılan azol antifungalleri, östrojen üretimi ve gebeliğin

sürdürülmesi için kritik olan plasental aromataz enzimini inhibe etme potansiyeli açısından değerlendirilmiştir (8). Yazarlar hayvanlarda ve insanlarda gözlenen embriyotoksitenin (ayrıca bkz. Miconazole ve Sulconazole) aromataz inhibisyonu ile açıklanabileceğini öne sürmüşlerdir. Aromatazın en güçlü inhibitörleri (azalan etki derecesine göre gösterilmiştir) ekonazol, bifonazol (ABD'de bulunmaz), sülkonazol, klotrimazol ve mikonazol idi. Bununla birlikte, daha önce yapılan bir çalışmada, nadir bir genetik defektin neden olduğu ciddi fetal ve plasental aromataz eksikliği (kontrollerin <%0,3'ü) olduğunda bile devam eden bir gebelik bildirilmiştir (9). Bu durumda, hem fetüs hem de anne, androjenlerin östrojene dönüşümünün azalması nedeniyle virilize olmuşlardır. Hamilelik ve virilizasyonun devam etmesine bakılarak, plasental aromatazın ana işlevinin, anne ve fetusu, adrenal androjenlere maruz kalmaktan korumak olduğunu öne sürdü (9).

EMZİRME ÖZETİ

Klotrimazolün deri ve vajinadan emilimi minimaldir (5). Bu nedenle, antifungal ajanın ölçülebilir miktarlarının süte görülmesi şüphelidir.

Kaynaklar

1. Tan CG, Good CS, Milne LR, Loudon JDO. A comparative trial of six-day therapy with clotrimazole and nystatin in pregnant patients with vaginal candidiasis. Postgrad Med 1974;50(Suppl 1):102-5.
2. Frerich W, Gad A. The frequency of Candida infections in pregnancy and their treatment with clotrimazole. Curr Med Res Opin 1977;4:640-4.
3. Haram K, Digranes A. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy treated with clotrimazole. Acta Obstet Gynecol Scand 1978;57:453-5.
4. Svendsen E, Lie S, Gunderson TH, Lyngstad-Vik I, Skuland J. Comparative evaluation of miconazole, clotrimazole and nystatin in the treatment of candidal vulvo-vaginitis. Curr Ther Res 1978;23:666-72. 5. Product information. Lotrimin. Schering, 2000.
6. Rosa FW, Baum C, Shaw M. Pregnancy outcomes after first-trimester vaginitis drug therapy. Obstet Gynecol 1987;69:751-5.
7. Czeizel AE, Toth M, Rockenbauer M. No teratogenic effect after clotrimazole therapy during pregnancy. Epidemiology 1999;10:437-40.
8. Kragie L, Turner SD, Patten CJ, Crespi CL, Stresser DM. Assessing pregnancy risks of azole antifungals using a high throughput aromatase inhibition assay. Endocr Res 2002;28:129-40.
9. Harada N. Genetic analysis of human placental aromatase deficiency. J Steroid Biochem Mol Biol 1993;44:331-40

KLOZAPİN (CLOZAPINE)

Antipsikotik

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Uyumlu-Maternal Yarar >> Embriyo-Fetüs Risk

EMZİRME TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi—Potansiyel Toksikite Göstermekte

HAMİLELİK ÖZETİ

Hiçbir rapor klozapini konjenital malformasyonlarla ilişkilendirmemiştir, ancak veriler sınırlıdır. Bu alt sınıftaki diğer ajanlarla da embriyo veya fetal zarar olduğuna dair kanıt yoktur. Klozapin şiddetli ruhsal hastalık için endike olduğundan, anneye yararları bilinmeyen embriyo-fetus riskten ağır basmaktadır. Bununla birlikte, ilacın 3. trimesterde kullanılması durumunda yenidoğanda ekstrapiramidal ve/veya yoksunluk belirtileri riski vardır. Dahası, klozapin agranülositoz ve diğer advers reaksiyonlara neden olabilir, bu nedenle sadece kısıtlı bir programla kullanılabilir (1). Atipik antipsikotikler ile sınırlı insan gebelik çalışmaları nedeniyle, Amerikan Kadın Hastalıkları ve Jinekologlar Derneği (ACOG) bu ajanların gebelikte rutin kullanımını önermemektedir, ancak risk-fayda değerlendirmesi bu kullanımın uygun olduğunu gösterebilir (2). Psikiyatrik hastalıkların yönetimine ilişkin 1996 tarihli bir gözden geçirme, kronik psikoz öyküsü olan hastaların yüksek riskli bir

- prosthetic heart valves: the effects of anticoagulation on mother, fetus, and neonate. *Am Heart J* 1992;124:413–7.
20. Lee C-N, Wu C-C, Lin P-Y, Hsieh F-J, Chen H-Y. Pregnancy following cardiac prosthetic valve replacement. *Obstet Gynecol* 1994;83:353–60.
 21. Cola LM, Lavin JP Jr. Pregnancy complicated by Marfan's syndrome with aortic arch dissection, subsequent aortic arch replacement and triple coronary artery bypass grafts. *J Reprod Med* 1985;30:685–8.
 22. Copplestone A, Oscier DG. Heparin-induced thrombocytopenia in pregnancy. *Br J Haematol* 1987;65:248.
 23. Normann EK, Stray-Pedersen B. Warfarin-induced fetal diaphragmatic hernia: case report. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:729–30.
 24. Campbell JM, Tate G, Scott JS. The use of warfarin in pregnancy complicated by circulating lupus anticoagulant; a technique for monitoring. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988;29:27–32.
 25. Ruthnum P, Tolmie JL. Atypical malformations in an infant exposed to warfarin during the first trimester of pregnancy. *Teratology* 1987;36:299–301.
 26. Olthof E, De Vries TW, Touwen BCL, Smrkovsky M, Geven-Boere LM, Heijmans HSA, Van der Veer E. Late neurological, cognitive and behavioural sequelae of prenatal exposure to coumarins: a pilot study. *Eur Hum Develop* 1994;38:97–109.
 27. Mehlhaff KM, Baxter CC, Rudinsky K, McKenna DS. Lethal neonatal coagulopathy after maternal ingestion of a superwarfarin. *Obstet Gynecol* 2013;122:500–2.
 28. Orme ML, Lewis PJ, De Swiet M, Serlin MJ, Sibeon R, Baty JD, Breckenridge AM. May mothers given warfarin breast-feed their infants? *Br Med J* 1977;1:1564–5.
 29. De Swiet M, Lewis PJ. Excretion of anticoagulants in human milk. *N Engl J Med* 1977;297:1471.
 30. McKenna R, Cole ER, Vasan U. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J Pediatr* 1983;103:325–7.
 31. Gostof, Momolka, Zilenka. Les substances derivees du tromexane dans le lait maternel et leurs actions paradoxales sur la prothrombine. *Schweiz Med Wochenschr* 1952;30:764–5. As cited in Daily JW. Anticoagulant and cardiovascular drugs. In Wilson JT, ed. *Drugs in Breast Milk*. Balgowlah, Australia: ADIS Press, 1981:63.
 32. Illingworth RS, Finch E. Ethyl biscoumacetate (Tromexan) in human milk. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1959;66:487–8.
 33. Brambel CE, Hunter RE. Effect of dicumarol on the nursing infant. *Am J Obstet Gynecol* 1950;59:1153–9.
 34. Eckstein HB, Jack B. Breast-feeding and anticoagulant therapy. *Lancet* 1970;1:672–3.
 35. Goguel M, Noel G, Gillet JY. Therapeutique anticoagulante et allaitement: etude du passage de la phenyl-2-dioxo,1,3 indane dans le lait maternel. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1970;65:409–12. As cited in Anderson PO. Drugs and breast feeding—a review. *Drug Intell Clin Pharm* 1977;11:208–23.
 36. Committee on Drugs, American Academy of Pediatrics. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776–89.

KUNEKATEKİNLER (KUNECATECHINS)

Dermatolojik

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Hayvan Verileri Düşük Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

İnsan gebeliklerinde kunekatekin merhem kullanımını açıklayan hiçbir rapor bulunamamıştır. Hayvan üreme verileri düşük risklidir, ancak insan gebelik deneyiminin olmaması, embriyo-fetal riskin daha iyi değerlendirilmesini önler. Kunekatekinler yeşil çay yapraklarının bir su özüdür. Gebelikte yeşil çayın ılımlı tüketiminin güvenli olduğu düşünülmektedir (1). Tavsiye edilen doz ve talimatlar takip edilirse, embriyo veya fetus riski varsa bile çok düşük gibi gözükmemektedir.

FETÜS RISK ÖZETİ

Kunekatekinler yeşil çay yapraklarının su ekstresinin kısmen saflaştırılmış bir fraksiyonudur [Camellia sinensis (L.) O Kuntze]. Gallik asit, kafein ve teobromin dahil olmak üzere sekiz kateşin (toplam ağırlığın %85-%95'i) ve diğer yeşil çay bileşenlerinin (toplam ağırlığın yaklaşık %2.5'i) bir karışımıdır. Maksimum 16 hafta boyunca günde 3 kez uygulanan %15 merhem olarak mevcuttur. Kunekatekinlerin tekrarlanan topikal uygulamasının sistemik absorpsiyonu yeterince çalışmamıştır, ancak 400 mL yeşil çayın tek bir oral alımından sonra meydana gelenden daha az olduğu düşünülmektedir. Kunekatekinler, 18 yaş ve üzeri immün yetmezlikli hastalarda dış genital ve perianal siğillerin (Condylomata acuminata) topikal tedavisi için endikedir. Üretral, intravajinal, servikal, rektal veya intra-anal insan papilloma viral hastalığının tedavisi ile ilgili çalışma yoktur ve bu durumlar için merhem kullanılmamalıdır (2).

Sıçanlarda ve tavşanlarda üreme çalışmaları yapılmıştır. Vücut ağırlığına dayalı karşılaştırmalar, merhem önerilen maksimum insan dozuna göre yapılmıştır (günde 3 kez 250 mg; merhemden 750 mg veya günde 125.5 mg kunekatekin) (MRHD). Organogenez sırasında, sıçanlarda ve tavşanlarda oral sırasıyla ≤86 ve ≤173 kat günlük MRHD dozlarında, embriyo veya fetal gelişim veya teratojenite üzerinde hiçbir

etki gösterilmemiştir. Organogenez sırasında tavşanlarda, MRHD'nin yaklaşık 2.1 ve 6.3 katı olan günlük SC dozları maternal (enjeksiyon bölgesinde lokal tahriş ve vücut ağırlığının ve gıda tüketiminin azalması) ve fetal (vücut ağırlığında azalma ve iskelet osifikasyonunda gecikme) toksisiteye neden olmuştur. Fetal toksisite için etkisiz doz, MRHD'nin 0.7 katıydı. Kombine bir doğurganlık/embriyo-fetus gelişme çalışmasında, dişi sıçanlara, çiftleşmeden 4 gün öncesinden gebeliğin 17. gününe kadar, MRHD'nin ≤8 katı olan merhem günlük vajinal dozları verilmiştir. Çiftleşme performansı, doğurganlık veya embriyo-fetus üzerinde herhangi bir olumsuz etki gözlenmemiştir (2).

Karsinogenez çalışmaları, 26 hafta boyunca MRHD'nin ≤22 katı günlük dozlarla farelerde gerçekleştirilmiştir. İncelenen organ ve dokularda neoplastik veya nonneoplastik lezyonların görülme sıklığı artmıştır. Mutajenite testlerinde, dört tahlil negatif ve bir tanesi pozitif idi (2).

Kunekatekinlerin ana bileşenlerinin (yani kateşinlerin) insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Sekiz kateşinin moleküler ağırlıkları değişkendir, fakat <500 olduklarından plasentayı geçmesi beklenir. Bununla birlikte, kunekatekinlerin sistemik konsantrasyonunun düşük olduğu düşünülmektedir.

MAFENİD (MAFENIDE)

Anti-infektif

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Potansiyel Toksikite Göstermekte

HAMİLELİK ÖZETİ

İnsan gebeliği sırasında mafenide kullanımını tarif eden bir rapor bulunamamıştır. Hem krem hem de topikal çözelti (tozdan hazırlanan) sistemik dolaşıma emilir ve muhtemelen embriyo-fetusun maruz kalması gerçekleşir. Anti-enfektif, hayvanlarda fetal toksisiteye neden olmamıştır. Ciddi yanıklarda endike olması nedeniyle hamilelikte kullanılmamalıdır.

FETÜS RISK ÖZETİ

Mafenid topikal bir krem ya da toz halinin bir çözelti ile hazırlanması ile elde edilen bir anti-enfektiftir. Krem 2. ve 3. derece yanıkları olan hastaların kombine tedavisinde endikedir. Çözelti ise, eksizye edilen yanık yaraları üzerindeki meşli otogreftleri örten nemli sargı bezlerinin altında, bakteriyel enfeksiyonu kontrol etmek için bir yardımcı topikal antimikrobiyal madde olarak kullanılmak üzere endikedir. Her iki formülasyon da, sistemik dolaşıma emilir ve hızlı bir şekilde inaktif bir metabolite dönüştürülür. Pik kan konsantrasyonları uygulamadan 2 saat sonra 26 ila 197 mcg/mL arasında değişmektedir (1,2).

Gebe sıçanlarda 600 mg/kg/gün'e kadar oral dozlar verildiğinde, fetal zarar olduğuna dair hiçbir kanıt gözlenmedi. Kanserijenik potansiyelini veya doğurganlık üzerindeki etkilerini değerlendiren çalışmalar yapılmamıştır. Bununla birlikte, ilaç bir raporda mutajenik değildi (1).

Mafenide'nin insan plasentasını geçip geçmediği bilinmemektedir. Serbest bazın (yaklaşık 186) moleküler ağırlığı, embriyo-fetüse geçişin beklenebilmesi için yeterince düşüktür.

EMZİRME ÖZETİ

İnsan laktasyonu sırasında mafenide kullanımını tarif eden bir rapor bulunamamıştır. Serbest bazın (yaklaşık 186) moleküler ağırlığı, anne sütü içine atılımın beklenebilmesi için yeterince düşüktür. Mafenide ve metaboliti, ilaçla tedavi edilen hastalarda metabolik asidoz meydana getiren karbonik anhidrazı inhibe eder. Muhtemelen glukoz 6-fosfat dehidrojenaz eksikliğine bağlı hemolitik anemi, tedavi sırasında da bildirilmiştir. Bu maddenin kullanımına yönelik endikasyonlarda, uzun süreli kullanım nedeni ile emzirme ile toksisite meydana gelebileceğinden, şayet anneye tedavi verilmesi durumunda emzirmeden kesin bir şekilde kaçınılması gerekmektedir.

Kaynaklar

1. Product information. Sulfamylon. Mylan Pharmaceuticals, 2012.
2. Product information. Sulfamylon Cream. Mylan Pharmaceuticals, 2013.

MAGNEZYUM SÜLFAT (MAGNESIUM SULFATE)

Antikonvülzan/Laksatif

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Uyumlu

EMZİRME TAVSİYESİ: Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Antikonvülzan veya tokolitik etkiler için anneye magnezyum sülfat uygulanması, genellikle fetüs veya yenidoğan için risk oluşturmaz. Uzun süreli magnezyum infüzyonu, fetusta konjenital rikets ile sonuçlanan kalıcı hipokalsemi ile ilişkili olabilir. Solunum depresyonu, kas güçsüzlüğü ve refleks kaybı ile neonatal nörolojik depresyon ortaya çıkabilir. Toksikite genellikle kord serum magnezyum seviyeleri ile ilişkili değildir. Doğumdan hemen sonra bu ilaçla tedavi edilen annelerin bebekleri, doğumdan sonraki ilk 24-48 saat içinde toksisite belirtileri açısından yakından gözlemlenmelidir. Bu periyotta magnezyum sülfat ile aminoglikozit birlikte kullanımında dikkat olunmalıdır.

FETÜS RISK ÖZETİ

Magnezyum sülfat ($MgSO_4$), toksemi için antikonvülzan olarak ve hamileliğin son yarısında prematüre doğum için tokolitik bir ajan olarak yaygın bir şekilde kullanılır. İnsan serumunun doğal bir bileşeni olan magnezyum konsantrasyonları,

anne kan konsantrasyonunun %70 ila %100'ü arasındaki kord serum seviyelerine annenin tedavisi sırasında hızlı bir şekilde ulaşır (1-6). Yenidoğanda 43.2 saatlik yarılanma ömrü neticesinde, yükselen seviyeler 7 güne kadar devam edebilir (2). Prematür ve term bebeklerde eliminasyon oranı aynıdır (2).

MARIHUANA (MARIJUANA)

Halisinohen

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Kontraendike

EMZİRME TAVSİYESİ: Kontraendike

HAMİLELİK ÖZETİ

Hamilede marihuana (esrar) kullanımı sonucu; gebelik süresinin uzunluğu, doğumun kalitesi ve süresi, fetal büyüme, doğuştan kusurlar ve yenidoğanda nöro-davranma ile ilgili çelişkili raporlar üretilmiştir. Bu etkiler bir dizi gözden geçirmenin konusu olmuştur. Bir meta-analiz ve uzunlamasına bir çalışma, marihuana ile düşük doğum ağırlığı veya ergenlerde büyüme arasında bir ilişki bulamadı, ancak annedeki maruziyeti belgelemek için biyo-belirteçler kullanıldığında daha düşük doğum ağırlığı ve boy uzunluğu ile orantılı bir ilişki bulundu. Çocuklarda in-utero marihuana maruziyetinin lösemi ile olası ilişkisi, hamilelik sırasında bu ilacı kullanmayı tercih eden herhangi bir kadının önemli bir endişesi olmalıdır. In-utero marihuana maruziyetinde karakteristik olarak kabul edilebilecek hiçbir malformasyon paterni gözlenmemiştir. Bununla birlikte esrarın, alkolün fetal etkilerini artırabileceğine ve ventriküler septal defekt riskinin artmasına neden olabileceğine dair kanıtlar vardır. Yenidoğan döneminde, maruz kalan bebeklerin hafif narkotik çekilme gibi semptomları olabilir. Daha büyük çocuklarda, olumsuz etkiler arasında azalmış problem çözme becerisi, dikkatsizlik, artmış hiperaktivite, dürtüsellik ve suçluluk ile problemlerin dışsallaşması sayılabilir. Bu sonuçlardan bazıları ev ortamını kontrol ettikten sonra bile bulundu. Çoğu çalışmada, marihuana kullanımı nikotin ve alkol kullanımı ile yakından ilişkilidir ve hem reçete hem de yasadışı olan diğer ilaçların kötüye kullanımı sıklıkla meydana gelir. Üstelik, diğer kötüye kullanım maddelerine maruz kalma miktarları ve zamanlaması ile ilgili maternal geri bildirim yaygındır. Bu karıştırıcı etkilerin etkilerini, esrarın etkilerinden ayırmak göz korkutucu bir görevdir. Ek olarak, doğal üründe bulunan delta-9-tetrahidrokanabinolün (Δ -9-THC, THC) değişen konsantrasyonları, kontaminantların varlığı ve maternal marihuana kullanımının yetersiz raporlanmasının açıklanamaması bir çok çalışmada bulguları değiştirebilirdi. Bu nedenle, yapısal ve nöro-davranışsal bozukluklarla ilişki, çalışmaların devam etmesini gerektirmektedir.

FETÜS RISK ÖZETİ

Marihuana (esrar; haşhaş) halüsinojenik özellikleri için sigara şeklinde içilen doğal bir maddedir. (Bir marihuana sigarası genellikle "eklem" olarak adlandırılır.) Haşhaş, güçlü bir esrar hammaddesidir. Ana psikoaktif bileşen olan THC, ayrıca bir antiemetik ajan olarak kullanılmak üzere ticari bir oral formülasyonda (dronabinol) da mevcuttur. Esrarın doğal preparatları, potansiyellerinde büyük ölçüde varyasyon gösterebilirler ve ticari preparat dışında, hem THC içeriği hem de kirletici maddelerin varlığında herhangi bir standardizasyonu yoktur. Amerika'da sadece ticari olarak temin edilebilir oral formülasyon yasal olarak kullanılabilir.

Hamile kadınlar tarafından esrar kullanımı yaygındır. Birçok araştırıcı gebelikte kullanım insidansını %3-16 olarak bildirmiştir (1-17). Diğer araştırmacılar, bu rakamların bile, özellikle gebeliğin şüphelenilemeyeceği ilk ayda, az bildirimi temsil ettiğini öne sürmüşlerdir (18-20). Esrarın yasadışı tabiatından dolayı, birçok kadın kendi kullanımını kabul etmeyecektir (4, 8). Kanada'daki Ottawa Prenatal Prospektif Çalışmasından elde edilen veriler, hastaların %20'sinin hamilelikten önceki yıl içinde esrar kullandığını, kadınların gebe olduklarını bildikten sonra bu oranın yaklaşık %10'a düştüğünü göstermiştir (13). Ek olarak, ağır marihuana kullanımı (> 5 eklem/hafta veya esrar kullanımı), alkol veya nikotin kullanımı ile karşılaştırıldığında, hamilelik sırasında bu üç ajan içinde kullanımı en az indirgenmiş olandır (21).

Esrarın hamile kadınlar tarafından kullanılması yaygın olsa da, bu kullanımın gebelikler ve fetüsler üzerindeki etkileri belirsizdir. Bu sorunun bir kısmı; marihuana, alkol, sigara içimi, diğer kötüye kullanım ilaçları ve perinatal riski artırabilecek yaşam tarzları arasındaki yakın ilişkiden kaynaklanmaktadır (1-3, 6, 7). Dahası çalışmalar esrar ve diğer maddelerin kullanım miktarını, maruz kalma zamanını annelerin bildirimlerine dayandırmaktadır. Bu değişkenlerin kontrolü nere-

deyse tüm çalışmaların göz korkutucu bir görevi haline gelir. Bununla birlikte, hamilelik sırasında marihuana maruziyetini çevreleyen başlıca kaygıların sınıflandırılmasına izin vermek için yeterli veri mevcut görünmektedir. Bu kaygılar:

- Δ -9-THC'nin plasental geçişi
- Gebelik komplikasyonları
- Gebelik süresi
- Doğumun kalitesi ve süresi
- Maternal hormon düzeylerine etkisi
- Fetal veya yenidoğan komplikasyonları
- İntrauterin gelişme
- Yapısal kusurlar
- Nöro-davranışsal kusurlar
- Lösemi
- Çeşitli etkiler

Plasental Pasaj

Δ -9-THC ve bir metabolit olan 9-karboksi-THC, term fetusta plasentayı geçer (4, 22). Diğer gebelik dönemleri ve diğer metabolitler için veriler mevcut değildir. 1982 yılında yapılan bir çalışmada, iki kord kanı örneğinde ölçülebilir miktarlarda 9-karboksi-THC bulunmasına karşın (THC değil), konsantrasyonları ölçülmemiştir (4). Günde beş esrar sigara içen 10 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada, kordon kanı örneklerinden 10-20 dakika önce anne serum örnekleri alındı (22). Son maruziyet ve örneklem arasındaki zaman aralığı 5 ila 26 saat arasındadır. Bu, sigaraya başladıktan 3-8 dakika sonra ortaya çıkan tepe THC seviyelerinin çok ötesindeydi (23). Maternal THC düzeyleri beş örnekte sensitivite sınırının (0.2 ng/ml) altındaydı ve diğerlerinde 0.4-6 ng/ml arasındaydı. Üç örnekte THC'nin ölçülebilir ve 0.3 ile 1.0 ng/ml arasında değişen kord kanı konsantrasyonları bulundu. Maternal plazma/kord kanı bu üç örnek için kord kanı oranları 2.7, 4 ve 6 idi. Tüm maternal ve kordon kan örneklerinde ölçülen metabolit 9-karboksi-THC düzeyleri, sırasıyla 2.3 ile 125 ng/mL ve 0.4 ile

67. Lage JM, VanMarter LJ, Bieber FR. Questionable role of amniocentesis in the etiology of amniotic band formation. A case report. *J Reprod Med* 1988;33:71-3.
68. O'Connell CM, Fried PA. An investigation of prenatal cannabis exposure and minor physical anomalies in a low risk population. *Neurobehav Toxicol Teratol* 1984;6:345-50.
69. Williams LJ, Correa A, Rasmussen S. Maternal lifestyle factors and risk for ventricular septal defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:59-64.
70. Nelson LB, Ehrlich S, Calhoun JH, Matteucci T, Finnegan LP. Occurrence of strabismus in infants born to drug-dependent women. *Am J Dis Child* 1987;141:175-8.
71. Fried PA, Watkinson B, Dillon RF, Dulberg CS. Neonatal neurological status in a low-risk population after prenatal exposure to cigarettes, marijuana, and alcohol. *J Dev Behav Pediatr* 1987;8:318-26.
72. Fried PA, Watkinson B. 12- and 24-month neurobehavioural follow-up of children prenatally exposed to marihuana, cigarettes and alcohol. *Neurotoxicol Teratol* 1988;10:305-13.
73. Fried PA, Watkinson B. 36- and 48-month neurobehavioral follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol. *J Dev Behav Pediatr* 1990;11:49-58.
74. Fried PA, O'Connell CM, Watkinson B. 60- and 72-month follow-up of children prenatally exposed to marijuana, cigarettes, and alcohol: cognitive and language assessment. *J Dev Behav Pediatr* 1992;13:383-91.
75. Fried PA, Watkinson B, Gray R. A follow-up study of attentional behavior in 6-year-old children exposed prenatally to marihuana, cigarettes, and alcohol. *Neurotoxicol Teratol* 1992;14:299-311.
76. O'Connell CM, Fried PA. Prenatal exposure to cannabis: a preliminary report of postnatal consequences in school-age children. *Neurotoxicol Teratol* 1991;13:631-9.
77. Fried PA, Watkinson B, Siegel LS. Reading and language in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19:171-83.
78. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 9- to 12-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol* 1998;20:293-306.
79. Fried PA, Watkinson B. Visuoperceptual functioning differs in 9- to 12-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol* 2000;22:11-20.
80. Fried PA, Watkinson B. Differential effects on facets of attention in adolescents prenatally exposed to cigarettes and marihuana. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23:421-30.
81. Fried PA. Cigarettes and marijuana: are there measurable long-term neurobehavioral teratogenic effects? *Neurotoxicol* 1989;10:577-83.
82. Fried PA. Postnatal consequences of maternal marijuana use in humans. *Ann N Y Acad Sci* 1989;562:123-32.
83. Fried PA. Marijuana use during pregnancy: consequences for the offspring. *Seminars Perinatol* 1991;15:280-7.
84. Fried PA. Behavioral outcomes in preschool and school-age children exposed prenatally to marijuana: a review and speculative interpretation. *NIDA Res Monogr* 1996;164:242-60.
85. Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marihuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicol Teratol* 2001;23:1-11.
86. Fried PA. Conceptual issues in behavioral teratology and their application in determining long-term sequelae of prenatal marihuana exposure. *J Child Psychol Psychiatry* 2002;43:81-102.
87. Coles CD, Smith IE, Fernhoff PM, Falek A. Neonatal ethanol withdrawal: characteristics in clinically normal, nondysmorphic neonates. *J Pediatr* 1984;105:445-51.
88. Day NL, Richardson GA, Goldschmidt L, Robles N, Taylor PM, Stoffer DS, Cornelius MD, Geva D. Effect of prenatal marijuana exposure on the cognitive development of offspring at age three. *Neurotoxicol Teratol* 1994;16:169-75.
89. Richardson GA, Day NL, Goldschmidt L. Prenatal alcohol, marijuana, and tobacco use: infant mental and motor development. *Neurotoxicol Teratol* 1995;17:479-87.
90. Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. *Neurotoxicol Teratol* 2000;22:325-36.
91. Robison LL, Buckley JD, Daigle AE, Wells R, Benjamin D, Arthur DC, Hammond GD. Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring: an epidemiologic investigation implicating marijuana (a report from the Childrens Cancer Study Group). *Cancer* 1989;63:1904-11.
92. Stenchever MA, Kunysz TJ, Allen MA. Chromosome breakage in users of marihuana. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:106-13.
93. Matsuyama SS, Jarvik LF. Cytogenetic effects of psychoactive drugs. *Mod Probl Pharmacopsychiatry* 1975;10:99-132.
94. Abel EL. Marihuana and sex: a critical survey. *Drug Alcohol Depend* 1981;8:1-22.
95. Nahas GG. Cannabis: toxicological properties and epidemiological aspects. *Med J Aust* 1986;145:82-7.
96. Walker A, Rosenberg M, Balaban-Gil K. Neurodevelopmental and neurobehavioral sequelae of selected substances of abuse and psychiatric medications in utero. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 1999;8:845-67.
97. Perez-Reyes M, Wall ME. Presence of delta-9-tetrahydrocannabinol in human milk. *N Engl J Med* 1982;307:819-20.
98. Astley SJ, Little RE. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12:161-8.
99. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.

MASİTENTAN (MACİTENTAN)

Kardiovasküler (Vazodilatör)

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Kontraendike

EMZİRME TAVSİYESİ: Kontraendike

HAMİLELİK ÖZETİ

Masitentan'ın insan gebeliğinde kullanımı ile ilgili rapor yoktur. Hayvan bilgileri risk gösterse de insan bilgilerinin olmaması tam olarak fetal-embriyo riskini tespit etmeyi engeller. Masitentan 'Opsumit Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS)' programı kapsamında kullanılmaktadır. Bu programa göre üreme potansiyeli olan kadınlara ilaç kullanım döneminde ve ilacı bıraktıktan 1 ay sonra kadar korunmaları önerilmektedir.

FETÜS RISK ÖZETİ

Macitentan, bir oral endotelin reseptör antagonistidir. Pulmoner arteriyel hipertansiyonun hastalığın ilerlemesini geciktirme tedavisi için endikedir. Sınıftaki diğer ajanlar, ambrisentan ve bosentan'dır. Macitentan aktif bir metabolite metabolize edilir. Macitentan ve aktif metabolitinin plazma protein bağ-

lanma oranları yüksek (>%99) ve eliminasyon yarı ömürleri sırasıyla 16 ve 48 saattir (1).

Siçanlarda ve tavşanlarda üreme çalışmaları yapılmıştır. Bu türlerde tüm dozlarda macitentan teratojenik (kardiyak anormallikler ve mandibular ark füzyonları) idi. Her iki türde de teratojenik etki olmayan doz oluşturulmamıştır. Siçanlara ge-

diatri Akademisi mefenamik asiti emzirme sürecinde uygun ilaçlar arasında sınıflamıştır (16).

Kaynaklar

- Levin DL. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on fetal development, oxygenation, and the fetal circulation. *Semin Perinatol* 1980;4:35–44.
- Van Marter LJ, Leviton A, Allred EN, Pagano M, Sullivan KF, Cohen A, Epstein MF. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and smoking and aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drug consumption during pregnancy. *Pediatrics* 1996;97:658–63.
- Matt DW, Borzelleca JF. Toxic effects on the female reproductive system during pregnancy, parturition, and lactation. In: Witorsch RJ, ed. *Reproductive Toxicology*. 2nd ed. New York, NY: Raven Press, 1995:175–93.
- Dawood MY. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reproduction. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1255–65.
- Product information. Ponstel. Shionogi, 2013.
- Powell JG Jr, Cochrane RL. The effects of a number of non-steroidal anti-inflammatory compounds on parturition in the rat. *Prostaglandins* 1982;23:469–88.
- Mackenzie IZ, Graf AK, Mitchell MD. Prostaglandins in the fetal circulation following maternal ingestion of a prostaglandin synthetase inhibitor during mid-pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 1985;23:455–8.
- Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *Br Med J* 2001;322:266–70.
- Ericson A, Kallen BAJ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in early pregnancy. *Reprod Toxicol* 2001;15:371–5.
- Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *Br Med J* 2003;327:368–71.
- Tassinari MS, Cook JC, Hurtt ME. NSAIDs and developmental toxicity. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2003;68:3–4.
- Mital P, Garg S, Khuteta RP, Khuteta S, Mital P. Mefenamic acid in prevention of premature labor. *J R Soc Health* 1992;112:214–6.
- Menahem S. Administration of prostaglandin inhibitors to the mother; the potential risk to the fetus and neonate with duct-dependent circulation. *Reprod Fertil Dev* 1991;3:489–94.
- Buchanan RA, Eaton CJ, Koeff ST, Kinkel AW. The breast milk excretion of mefenamic acid. *Curr Ther Res Clin Exp* 1968;10:592–6.
- Anderson PO. Medication use while breast feeding a neonate. *Neonatal Pharmacol Q* 1993;2:3–14.
- American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776–89.

MEFLOKİN (MEFLOQUINE)

Antimalarial

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Uyumlu

EMZİRME TAVSİYESİ: Sınırlı İnsan Verisi—Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Meflokin Plazmodium falciparumun klorokin dirençli suşlarında içeren grupları ve Plazmodium vivax sebebi ile oluşan malarial hastalığının tedavisinde ve önlenmesinde kullanılan kinolin-metanol grubu antimalarial ilaçtır. Üretici firma gebelikte >700 1. trimester ve >2000 2. ve 3. trimester maruziyeti olan vakada teratojenik etkiler ve ters gebelik sonuçları kapsamında, genel popülasyonla karşılaştırıldığında bir insidans artışı saptanmadığını ifade etmişlerdir (1). Gebelikte malariya bağlı maternal ve embriyo-fetal riskler meflokin kullanımı ile ilgili görece daha düşük riske ağır bastığından, endikasyon durumunda meflokin kullanımının askıya alınmaması gerekmektedir.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Meflokin yoğun olarak metabolize olarak inaktif bir metabolite çevilmektedir. Plazma protein bağlanması %98 olup, ortalama eliminasyon yarı ömrü 3 haftadır (1).

İnsan dozuna benzer dozlarla (BSA göre belirlenmiş) ilacın fare, sıçan ve tavşanda teratojenik olduğu, fare ve tavşanda embriyotoksik olduğu görülmüştür (1).

Karsinogenez ve mutagenез üzerine yapılan çalışmalarda negatif sonuç alınmıştır. Dişi ve erkek sıçanlarda fertilitenin zarar gördüğü gözlenmiştir. Halbuki insanlarda 22 hafta süre ile 250 mg/hafta alındığında spermatozoa üzerine hiçbir ters etki görülmemiştir (1).

Moleküler ağırlığı ile (yaklaşık 379 baz ağırlığında) uyumlu olacak şekilde meflokin insan plasentasından geçmektedir (1).

1990 yılında yayınlanan bir çalışmada gebeliğin 3. trimesterinde meflokinin farmakokinetik özellikleri incelenmiştir (2). Yirmi kadın 250 mg (N=10) veya 125 mg (N=10) meflokin baz ile haftalık olarak doğuma kadar tedavi edilmiştir. Meflokinin ölçülen en yüksek ve süregelen konsantrasyonlar gebe olmayan erişkinde ölçülenden daha düşük çıkmıştır. Terminal eliminasyon yarı ömrü 11.6 gün olarak belirtilmiştir. Gebe olmayan erişkinde yarı ömür 15-33 gün olarak rapor edilmiştir

(1). Dozların hiçbirinde obstetrik komplikasyon izlenmemiştir, maruziyeti olan bebeklerde toksisite izlenmemiştir. İlk iki yaş takibinde normal gelişim izlenmiştir.

Gebelikte malarial enfeksiyon ile ilgili komplikasyonların riski özellikle endemik alanlar dışında yaşayan kadınlar için artmıştır (bağışıklığı olmayan kadınlar) (3-6). Enfeksiyon maternal ve fetal birtakım ciddi riskler ile ilişkilidir; maternal ölüm, anemi, abortus, ölü doğum, prematürite, düşük doğum ağırlığı, fetal distress ve konjenital malaria bu risklerdendir (3-7). Ancak bu sonuçlardan bir tanesi, düşük doğum ağırlığı, artmış bebek mortalitesi ile sonuçlanabilir. Bu sonucun antimalarial kemoprofilaksi ile engellenebildiği gösterilememiş olup, başka sebepleri de olabilir (4). Artmış maternal mortalite ve morbidite erişkin respiratuar distress sendromu, pulmoner ödem, masif hemoliz, diseminat intravasküler koagülasyon, akut renal yetmezlik ve hipoglisemi gibi durumları da içerir (5-7). Ağır P.falciparum malaria bağışıklığı olmayan gebe kadınlarda kötü prognoza sahiptir ve asemptomatik uterin kontraksiyonlar, intrauterin gelişme geriliği, fetal taşikardi, fetal distress, yoğun parazitasyona bağlı plasental yetmezlik ve hipoglisemi ile ilişkili olabilir (4,7). Bu son ters etkilerin meflokin ile arttığına dair bir yorum yoktur (7) fakat kinin ile sıklıkla artmaktadır (7-9). Hastalığın gebelikte ağır so-

dın gebelik sonuçlarına göre değerlendirilmiştir(11). Olguların dördü meprobamatın tek başına ya da başka ilaçlarla beraber kullanmıştır. Üç olguda (parantez içinde doz ve diğer ilaçlar) doğum defekti görülmemiştir: meprobamat (1400 mg), meprobamat (5000 mg) ve meprobamat (2000 mg artı klordiazepoksit 25 mg). Annenin meprobamat 1000 mg, prometazin 250 mg, diazepam 120 mg ve metoprolol 1000 mg (11) aldığı bir olguda ilaca bağlı olmayan bir defekt (bilateral inmemiş testis) gözlenmiştir.

EMZİRME ÖZETİ

Meprobamat anne plazma konsantrasyonunun 2-4 katı konsantrasyonlarıyla anne sütüne geçmektedir (2,12). Gebelik ve emzirme döneminde karizoprodol alan annelerden iki olgu bildirilmiştir. Sütte karizoprodol ve meprobamatın aktif metaboliti bulunmuştur. Meprobamatın en yüksek konsantrasyonlarda olduğu tespit edilmiştir (Bkz. Karisoprodol). Her iki bebekte de saptanabilir yan etkilerin olmaması, en azından hamilelik sırasında maruz kalan bebeklerde toksisite riskinin düşük olduğunu göstermiştir. Emzirme sırasında meprobamat başlanması emzirilen bebekte farklı sonuçlar oluşturabilir. Meprobamat alan ve emzirmeyi seçen kadınların bebeklerinin sedasyon ve davranış ya da işlevlerdeki diğer değişiklikler için yakından izlemesi önerilmiştir.

Kaynaklar

1. Product information. Meprobamate. Alembic Pharmaceuticals, 2015.
2. Sweetman SC, ed. Martindale. The Complete Drug Reference. 34th ed. London: Pharmaceutical Press, 2005:706.
3. Schardein JL. Chemically Induced Birth Defects. 3rd ed. New York, NY:Marcel Dekker, 2000:243.
4. Milkovich L, van den Berg BJ. Effects of prenatal meprobamate and chlordiazepoxide hydrochloride on human mbryonic and fetal development. N Engl J Med 1974;291:1268-71.
5. Ringrose CAD. The hazard of neurotropic drugs in the fertile years. Can Med Assoc J 1972;106:1058.
6. Bogdanoff B, Rorke LB, Yanoff M, Warren WS. Brain and eye abnormalities:possible sequelae to prenatal use of multiple drugs including LSD. Am J Dis Child 1972;123:145-8.
7. Crombie DL, Pinsent RJ, Fleming DM, Rumeau-Rougnette C, Goujard J, Huel G. Fetal effects of tranquilizers in pregnancy. N Engl J Med 1975;293:198-9.
8. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977:336-7.
9. Hartz SC, Heinonen OP, Shapiro S, Siskind V, Slone D. Antenatal exposure to meprobamate and chlordiazepoxide in relation to malformations, mental development, and childhood mortality. N Engl J Med 1975;292:726-8.
10. Belafsky HA, Breslow S, Hirsch LM, Shangold JE, Stahl MB. Meprobamate during pregnancy. Obstet Gynecol 1969;34:378-86.
11. Czeizel AE, Mosonyi A. Monitoring of early human fetal development in women exposed to large doses of chemicals. Environ Mol Mutagen 1997;30:240-4.
12. Wilson JT, Brown RD, Cherek DR, Dailey JW, Hilman B, Jobe PC, Manno BR, Manno JE, Redetzki HM, Stewart JJ. Drug excretion in human breast milk: principles, pharmacokinetics and projected consequences. Clin Pharmacokinet 1980;5:1-66.

M

MERKAPTOPÜRİN (MERCAPTOPURINE)

Antineoplastik

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan Verisi 3. Trimesterde Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok—Potansiyel Toksisite Göstermekte

HAMİLELİK ÖZETİ

Merkaptopürin (6-MP) bir antimetabolit antineoplastik ajandır. Azatioprinin aktif metabolitidir (bkz Azatioprin). 6-MP, pürin analogları ve ilişkili ajanlarla, kladribin, klorarabin, fludarabin, pentostatin ve tioguanin gibi, aynı alt grupta yer almaktadır. Verilerin sınırlı olmasına rağmen, 6-MP majör human teratojenlerden biri olarak görülmektedir, fakat bu ajan doğuma yakın kullanıldığında, yenidoğan toksisitesi ile ilişkilidir.

FETÜS RİSK ÖZETİ

İlacın 1. trimesterde kullanıldığı 34 vaka da dahil olmak üzere, Merkaptopürinin insanlarda 79 gebelikte kullanımını içeren referanslar bulundu (1-21). Düşük ya da ölü doğumla sonuçlanan gebelikler dışında tutulduğunda, sadece bir bebekte konjenital anomaliler izlendi (10). Bebekte izlenen defektler; yarı damak, mikrooftalmi, overler ve tiroid bezin hipoplazisi, korneal opasite, sitomegali ve intrauterin gelişme geriliği olarak sıralandı. Bu anomaliler busulfana atfedildi.

Kombine kemoterapiye bağlı neonatal toksisite üç bebekte izlendi: pansitopeni (6), mikroanjiopatik hemolitik anemi (9), ve geçici ciddi kemik iliği hipoplazisi (12). Son vakada ciddi maternal myelosupresyon nedeni ile merkaptopürin verilmesi doğumdan 3,5 hafta önce kesildi. Bu süreçte kemoterapi verilmemiş olup, gebeliğin son 2 haftası boyunca hastanın periferik kan sayımı normal sınırlarda izlendi (12).

Diğer bir vakada, 34 yaşında, akut lenfoblastik lösemili bir kadın çoklu antineoplastik ajanlarla 22. gebelik haftasından doğuma kadar tedavi edilmiş olup, 18 hafta sonra sağlıklı kız bebek dünyaya getirmiştir (14). Merkaptopürin 3. trimester

boyunca verilmiş. Yenidoğanın yapılan kromozom analizinde normal karyotip (46, XX) tespit edilmiş, ancak boşluklar ve bir tane halka kromozom ile birlikte. Bu bulguların klinik önemi bilinmemekle birlikte, bu anormallikler uzun yıllar sebat edeceği için gelecek jenerasyon için hem cancer hem de genetik hasar riskini arttırmaktadır (14).

Bir derlemeden elde edilen veriler antikanser ilaçlara maruz kalan fetusların %40'ının düşük doğum ağırlıklı olduğunu ortaya koymuş (2). Bu bulgu maruziyet zamanı ile ilişkili değildi. Ek olarak, birkaç vaka dışında, 2. trimesterde, nöroblast çoğalması perodu, merkaptopürine maruz kalan bebeklerde büyüme ve mental gelişim ile ilgili uzun süreli çalışmalar yürütülmedi (22). Buna rağmen, büyüme ve gelişim 6 aylıktan 10 yaşa kadar 13 bebekte normaldi (biri ikiz) (12, 15, 16, 18-21).

Lösemi nedeni ile siklofosamid, methotrexate, merkaptopürin içeren ardışık kemoterapi tedavisi alan 22 yaşındaki bir erkekte ciddi oligospermi tanımlandı (23). Tedavi bittikten sonra sperm sayısı normale döndü ve hasta sağlıklı bir kız çocuğu sahibi oldu. Başkaları da geçici testiküler disfonksiyon gözlemlendi (24).

METHSCOPOLAMINE (METHSCOPOLAMINE)**Parasempatolitik (Antikolinerjik)****HAMİLELİK TAVSİYESİ:** Sınırlı İnsan Verisi —İlişkili Hayvan Verisi Yok**EMZİRME TAVSİYESİ:** İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu**HAMİLELİK ÖZETİ**

Gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli deneyim olmaması olası bir minör malformasyon ile ilişkili olabileceğini göstermekte olup konfirme edilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte genel olarak antikolinerjiklerin gebelikte kullanımı düşük riske sahiptir (bkz Atropine).

FETÜS RISK ÖZETİ

Methscopolamine skopolamin'in dörtlü amonyum bromid türevi olan bir antikolinerjiktir (bkz. Scopolamine). Peptik ülser tedavisinde endikedir. Metabolizması, plazma proteinlerine bağlanma ve yarı ömrüne ait bilgiler net değildir (1).

Methscopolamin'in plasentayı geçip geçmediği bilinmemektedir. Moleküler ağırlığı göz önüne alındığında (yaklaşık 398) embriyo ve/veya fetusa geçebileceği düşünülmektedir.

Geniş bir prospektif çalışmada, bu grup ilaçlara birinci trimesterde mağruz kalan 2323 hastanın 2'si methscopolamin kullanmıştı (2). Bu sınıfta yer alan tüm grup birlikte değerlendirildiğinde minör malformasyonlar ile olası bir ilişkisi olduğu bulunmuştur.

dirildiğinde minör malformasyonlar ile olası bir ilişkisi olduğu bulunmuştur.

EMZİRME ÖZETİ

Emzirme süresince methscopolamin kullanımına ilişkin insan verisi henüz yoktur (bkz Atropine). Moleküler ağırlığı (yaklaşık 398) süte geçebileceğini düşündürmektedir.

Kaynaklar

1. Product information. Methscopolamine Bromide. Bayshore Pharmaceuticals, 2013.
2. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977:346–53

METHSUXIMIDE (METHSUXIMIDE)**Antikonvülzan****HAMİLELİK TAVSİYESİ:** Sınırlı İnsan Verisi —İlişkili Hayvan Verisi Yok**EMZİRME TAVSİYESİ:** İnsan Verisi Yok—Muhtemelen Uyumlu**HAMİLELİK ÖZETİ**

Methsuximide absans nöbetlerinin tedavisinde kullanılan bir suksinimid antikonvülzandır. İlk trimester methsuximid yalnızca 5 olguda bildirilmiştir (1,2). Olumsuz bir fetal etki gösterilememiştir. Oxazolidinedione sınıfı epilepsi ilaçlarına kıyasla methsuximid muhtemelen daha az teratojenik etkiye sahiptir (bkz. Trimethadione)(3,4). Suksinimid antikonvüller ilk trimester boyunca petit mal epilepsi tedavisinde tercih edilebilir (bkz. Ethosuximide).

EMZİRME ÖZETİ

Emzirme süresince methsuximide kullanımına ilişkin insan verisi henüz yoktur. Bu grupta yer alan diğer ilaçların emzirme sürecine uygun olarak sınıflandırılmıştır (bkz. Ethosuximide).

Kaynaklar

1. Annegers JF, Elveback LR, Hauser WA, Kurland LT. Do anticonvulsants have a teratogenic effect? *Arch Neurol* 1974;31:364–73.

2. Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA: Publishing Sciences Group, 1977:358–9.
3. Fabro S, Brown NA. Teratogenic potential of anticonvulsants. *N Engl J Med* 1979;300:1280–1.
4. The National Institutes of Health. Anticonvulsants found to have teratogenic potential. *JAMA* 1981;241:36.

METHYCLOTHIAZIDE (METHYCLOTHIAZIDE)**Diüretik****HAMİLELİK TAVSİYESİ:** Sınırlı İnsan Verisi—Muhtemelen Uyumlu**EMZİRME TAVSİYESİ:** Sınırlı İnsan Verisi—Muhtemelen Uyumlu**HAMİLELİK ÖZETİ**

Tiazid diüretiklerin teratojenik olduklarına dair bir kanıt yoktur. Ancak, altta yatan maternal hipovolemi sebebiyle diüretikler gebelik hipertansiyonu-preeklampsi tedavisinde önerilmemektedir.

Kaynaklar

1. Sandstrom B. Antihypertensive treatment with the adrenergic beta-receptor blocker metoprolol during pregnancy. *Gynecol Invest* 1978;9:195-204.
2. Lundborg P, Agren G, Ervik M, Lindeberg S, Sandstrom B. Disposition of metoprolol in the newborn. *Br J Clin Pharmacol* 1981;12:598-600.
3. Lindeberg S, Sandstrom B, Lundborg P, Regardh CG. Disposition of the adrenergic blocker metoprolol in the late-pregnant woman, the amniotic fluid, the cord blood and the neonate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984;118(Suppl):61-4.
4. Hogstedt S, Lindeberg B, Rane A. Increased oral clearance of metoprolol in pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:217-20.
5. Venuto R, Burstein P, Schneider R. Pheochromocytoma: antepartum diagnosis and management with tumor resection in the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1984;150:431-2.
6. Robson DJ, Jeeva Ray MV, Storey GAC, Holt DW. Use of amiodarone during pregnancy. *Postgrad Med J* 1985;61:75-7.
7. Coen G, Cugini P, Gerlini G, Finistauri D, Cinotti GA. Successful treatment of long-lasting severe hypertension with captopril during a twin pregnancy. *Nephron* 1985;40:498-500.
8. Gallery EDM. Hypertension in pregnant women. *Med J Aust* 1985;143:23-7.
9. Hogstedt S, Lindeberg S, Axelsson O, Lindmark G, Rane A, Sandstrom B, Lindberg BS. A prospective controlled trial of metoprolol-hydralazine treatment in hypertension during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:505-10.
10. Frishman WH, Chesner M. Beta-adrenergic blockers in pregnancy. *Am Heart J* 1988;115:147-52.
11. Product information. Lopressor. Novartis Pharmaceuticals, 2013.
12. Suonio S, Saarikoski S, Tahvanainen K, Paakkonen A, Olkkonen H. Acute effects of dihydralazine mesylate, furosemide, and metoprolol on maternal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1985;155:122-5.
13. Braverman AC, Bromley BS, Rutherford JD. New onset ventricular tachycardia during pregnancy. *Int J Cardiol* 1991;33:409-12.
14. Brodsky M, Doria R, Allen B, Sato D, Thomas G, Sada M. New-onset ventricular tachycardia during pregnancy. *Am Heart J* 1992;123:933-41.
15. Kaaja R, Hiilesmaa V, Holma K, Jarvenpaa A-L. Maternal antihypertensive therapy with beta-blockers associated with poor outcome in very-low birthweight infants. *Int J Gynecol Obstet* 1992;38:195-9.
16. Sandstrom B, Regardh CG. Metoprolol excretion into breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1980;9:518-9.
17. Liedholm H, Melander A, Bitzen PO, Helm G, Lonnerholm G, Mattiasson I, Nilsson B. Accumulation of atenolol and metoprolol in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:229-31.
18. Kulas J, Lunell NO, Rosing U, Steen B, Rane A. Atenolol and metoprolol. A comparison of their excretion into human breast milk. *Acta Obstet Scand* 1984;118(Suppl):65-9.
19. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.

METOTREKSAT (METHOTREXATE)**Antineoplastik/İmmünolojik (Antiromatik)****HAMİLELİK TAVSİYESİ:** Kontraendike**EMZİRME TAVSİYESİ:** Kontraendike**HAMİLELİK ÖZETİ**

Organogenez döneminde metotreksat kullanımı kolektif olarak metotreksat embriyopatisi veya aminopterin-metotreksat sendromu olarak adlandırılan konjenital defektler spektrumu ile ilişkilidir. Kritik maruziyet zamanı konsepsiyon sonrası 6-8 haftalardır (son adet tarihine göre 8-10 haftalar) ve kritik dozun ≥ 10 mg/hafta olduğu düşünülmektedir. Sendromun tipik özellikleri intrauterin gelişme geriliği (IUGR), kalvariumda ossifikasyonda belirgin azalma, hipoplastik supraorbital çıkıntılar, küçük, düşük kulaklar, mikrognati, ekstremitelerde abnormallikleri, ve nadiren mental retardasyondur (1). 2. ve 3. trimesterde maruziyet ise fetal toksisite ve mortalite ile ilişkilidir. Metotreksat dokularda uzun süre kalmasına rağmen, maruziyeti olmayan popülasyona göre metotreksat tedavisi sonrası oluşan gebelikler herhangi bir artmış risk taşımamaktadır. Eğer romatoid artrit tedavisi için gebelikte metotreksat kullanımı gerekirse, sağlık profesyonelleri the Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) Rheumatoid Arthritis çalışmasına kayıtlı hastalar hakkında bilgi için 877-311-8972 numaralı ücretsiz hattı aramak için cesaretlendirilmelidir.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Metotreksat bir folik asit antagonistidir. Aminopterin, pemetrekse, ve pralatreksat ile aynı antineoplastik subgruptadır.

Bu neoplastik ajanın gebelikte kullanımını tanımlayan bir takım referanslar bulunmaktadır (1-28). Metotreksat-kaynaklı konjenital defektler (aynı zamanda aminopterin-metotreksat sendromu olarak da biliniyor) başka bir folik asit antagonisti olan aminopterin (aynı zamanda bkz Aminopterin) tarafından oluşturulanlarla aynıdır (7). İki bebekteki anomaliler: lambdoid ve koronol sütürlerin yokluğu, oksisefali, frontal kemik yokluğu, düşük kulaklar, hipertelorizm, kardiak dekstrapozisyon, ayaklarda parmak yokluğu, gelişme geriliği, çok geniş posterior fontanel, hipoplastik mandibula, kaburgaların multiple anomalisi (3), koronol sütür yokluğunun neden olduğu oksisefali, büyük anterior fontanel, basık ve geniş burun kökü, düşük kulaklar, uzun perdeli parmaklar, geniş mesafeli gözler (4).

Bir 1990 yılı yayını, romatizmal hastalıkları nedeni ile düşük-doz oral metotreksat tedavisi alan sekiz kadındaki on ge-

beliğin gebelik sonuçlarını tanımlandı (18). Sonuçlar iki elektif düşük (EABs= elective abortions) (bu vakalar için detaylar verilmemiş), üç spontan düşük (SABs=spontan abortions) ve beş normal, full-term canlı doğum. Detayları belli olan sekiz gebelikte (altı kadın), haftalık metotreksat dozu (çoğunlukla tek doz şeklinde verilmiş) yedisinde 7.5 mg, birinde ise 10 mg idi. Canlı doğum grubunda, ortalama metotreksat maruziyeti postkonsepsiyon 6.8 hafta (aralık 2-15 hafta) iken SAB grubunda ortalama maruziyet 7 hafta (aralık 4-9 hafta) idi. Konsepsiyon öncesi kümülatif metotreksat dozu 1384 mg (aralık 165-3545 mg) (canlı doğumlar) ve 333 mg (aralık 45-775 mg) (SAB). Kadınlar tarafından kullanılan diğer ilaçlar; aspirin, non-steroidal anti-inflamatuvar ajanlar, prednison (<10 mg/gün), ve hidroklorokini içermektedir. Folat desteği, canlı doğum ile sonuçlanan beş gebeliğin üçünde, ve SAB vakalarının tüm üçünde verildi. Sigara,alkol kullanımı, veya diğer ilaçların kullanımı açısından canlı doğum ve SAB grubu arasında belirgin açık bir fark izlenmedi. Beş canlı doğumun uzun dönem

FETÜS RISK ÖZETİ

Mikafungin yarı-sentetik lipopeptid(ekinokandin) yapıda, intravenöz infüzyonla kullanılan Coleophoma empetri F-11899'dan türetilmiş bir hidrofilik antifungal ajandır. Kaspofunginle aynı antifungal sınıftadırlar. Mikafungin, ösefagiyal kandidiyazisli hastalarda ve hematopoietik kök hücre transplantasyonlu hastalarda Kandida enfeksiyonu profilaksisinde endikedir.

Ortalama yarılanma ömrü 14 ile 17 saat arasında değişir. Mikafungin, çoğunlukla albümin olmak üzere plazma proteinlerine yüksek bağlanma gösterir(> %99). Terapötik konsantrasyonlarda, bilirubinle rekabet ederek albümine bağlanmasını engellemez. Bu antifungal ajan feçesle(birincil yol) ve idrarla atılmadan önce parsiyel metabolize olur.(1)

Üremeye ilgili çalışmalar tavşanlarda yapılmıştır.Organogenez süresince, BSA (RHD) baz alınarak ilacın tavsiye edilen insan dozunun 4 katına eşit olan intravenöz infüzyonu sonucu organ anormallikleri ve düşükler görülmüştür. Organ anormallikleri olarak akciğerde anormal lob oluşumu, levokardi, retrokaval üreter, sağ subklavian arter anomali ve üreter dilatasyonu görülmüştür(1).

Bazı makalelerde mikafungin mutajenik veya klastojenik olmadığı söylenmiştir. Erkek sıçanlarda RHD'nin 0.6 katı IV dozların 9 haftadan fazla verilmesi, epididimal duktal epitel

hücrelerinde vakuolizasyonla sonuçlanmış. RHD'nin 2 katı verilen dozlarda epididim ağırlığının arttığı ve sperm sayısında azalma görülmüş. Köpeklerdeki 39 haftalık bir çalışmada, RHD'nin 2 ile 7 katı dozların verilmesiyle seminer tübül atrofi ve dolayısıyla epididimdeki sperm sayısının azalması gerçekleşmiş. Fakat bu türlerde fertilitate bozulmamıştır(1).

Mikafungin'in plasentayı geçip geçmediği bilinmemektedir. Yüksek molekül ağırlığı (sodyum tuzu yaklaşık 1292), yağda düşük çözünürlüğü ve çok yüksek proteine bağlanma oranı, ilacın embryo-fetüse transferini kısıtlaması gerekir.

EMZİRME ÖZETİ

Mikafungin'in laktasyon sırasında kullanımı hakkında bir çalışma bulunmamaktadır.Yüksek molekül ağırlığı (sodyum tuzu yaklaşık 1292), yağda düşük çözünürlüğü ve çok yüksek proteine bağlanma oranı, anne sütüne salgılanmasını zorlaştıracığı izlenimini uyandırıyor. Bu antifungal ajanın IV infüzyon yoluyla kullanılışı, oral biyoyararlanımının düşük olduğunu belirtiyor olabilir. Anne sütündeki mikafungin maruziyetinin, süt çocuğuna etkileri bilinmese de maruziyet durumu olursa risk düşük gibi görünüyor.

Kaynak

1. Product information. Mycamine. Astellas Pharma US, 2006.

MİKOFENOLAT (MYCOPHENOLATE)

İmmünolojik (İmmünsüpresan)

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan ve Hayvan Verisi Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: Kontraendike

HAMİLELİK ÖZETİ

Mikofenolat mofetilin (MMF) gebeliğin erken dönemlerinde kullanımı spontan düşük (SD) ve karakteristik fenotip gösteren majör doğumsal defektlerle ilişkilidir. İlaça özgü malformasyonlar dış kulak, yüz anomalileri, yarık dudak/damak, distal uzuv, kalp, özefagus ve böbrek anomalileridir. Hem MMF hem de mikofenolat sodyumun hayvan verileri de embriyo-fetal ölüm riski ve yapısal anomaliler ile ilişkilidir. Mikofenolat sodyum daha geç piyasaya çıktığı için bu ilaçla ilgili az çalışma vardır ve istenmeyen gebelik sonuçları MMF üzerinde araştırılmıştır. MMF FDA tarafından 1995 yılında, mikofenolat sodyum ise 2004 yılında onaylanmıştır. Muhtemelen her iki ilacın embriyo-fetal toksisitesi benzerdir. Mikofenolat sodyumun üreticisi de her iki ilacın teratojenik potansiyel bakımından aralarında kalitatif ve kantitatif farklılık olmadığını belirtmiştir (1). Defektlerin tam spektrumunu ve özellikle de boyutunu belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır, ancak çocuk doğurma potansiyeli olan hastalar riskler hakkında bilgilendirilmelidir ve gebelik boyunca her iki ilacın da kullanımından kaçınılmalıdır (1-3). Üretici firma hastaları tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedaviden 6 hafta sonrasına kadar etkili bir kontrasepsiyon yöntemi ile korunmaları konusunda uymaktadır (1, 2). Ancak yarı ömürleri nedeniyle daha kısa bekleme süresi de uygun olabilir. Sağlık çalışanlarının gebeliğinde mikofenolat kullananları bildirmesi için ücretsiz telefon hattı (877-311-8972) vardır ve bu hastalar 'Organization of Teratology Information Specialists'(OTIS) çalışmasına alınmaktadır.

FETÜS RISK ÖZETİ

Mikofenolat pürin sentez inhibitörüdür ve allojenik böbrek ve karaciğer nakil hastalarında organ rejeksiyonu profilaksisinde immünsüpresan olarak kullanılır (1, 2, 4). MMF (mikofenolik asitin 2-morfolinoetil ester formu) ve mikofenolat sodyum şeklinde bulunur. Mikofenolat mofetil oral yolla alındıktan kısa süre sonra aktif form olan mikofenolik asite (MFA) dönüşür. MFA daha sonra inaktif olan MFA fenolik glukuronide (MFAG) yıkılır. MFA ve MFAG plazma albüminine %97 ve %82 oranında bağlanır. MFA'nın ortalama yarı ömrü, mikofenolat mofetil kullanımında 17.9 saat (2), mikofenolat sodyum kullanıldığında 8-16 saattir (1).

Üreme çalışmaları sıçan ve tavşanlar üzerinde yapılmıştır. Her iki türde de, MMF'in renal transplant alıcılarında VYA'na göre önerilen klinik dozun (ÖKD-R) 0.03-0.92 katı ve kalp transplant alıcılarında VYA'na göre önerilen klinik dozun (ÖKD-K)0.02-0.61 katı dozlarda maternal toksite görülmemiş ancak fetal rezorbsiyonlar ve malformasyonlar meydana gelmiştir. Sıçanlarda ÖKD-R'nin 0.002 katı ve ÖKD-K'in 0.1 katı dozdaki ilaç başta kafa ve göz olmak üzere malformasyonlara neden olmuştur (2). Benzer sonuçlar mikofenolat sodyumla da gözlenmiştir (1).

Fareler ve sıçanlarda 2 yıllık çalışmalarda mikofenolatın karsinojenik etkisi saptanmamıştır ancak beş çalışmanın iki-

EMZİRME ÖZETİ

İnsan emzirme döneminde milrinon kullanımını açıklayan hiçbir rapor bulunmamıştır. Molekül ağırlığı (yaklaşık 211), ılımlı plazma protein bağlanması (yaklaşık%70) ve ortalama terminal eliminasyon yarı ömrü (2.4 saat) ilacın anne sütüne geçeceğini göstermektedir.

Kaynaklar

1. Product information. Primacor. Sanofi Pharmaceuticals, 2008.
2. Atkinson BD, Fishburne JI Jr, Hales KA, Levy GH, Rayburn WF. Placental transfer of milrinone in the nonhuman primate (baboon). Am J Obstet Gynecol 1996;174:895-6.

MİNERAL YAĞ (MINERAL OIL)**(Laksatif)****HAMİLELİK TAVSİYESİ:** Uyumlu**EMZİRME TAVSİYESİ:** Uyumlu**HAMİLELİK ÖZETİ**

Mineral yağ yumuşatıcı bir müshildir. İlacın genellikle emilemez olduğu kabul edilir. Kronik kullanım yağda çözünen vitaminlerin emiliminin azalmasına neden olabilir.

EMZİRME ÖZETİ

Laktasyon sırasında mineral yağ kullanımını açıklayan hiçbir rapor bulunmamıştır. Ürün muhtemelen zararsızdır, ancak

Kronik kullanım annede yağda çözünen vitamin eksikliğine neden olabilir.

MİNOKSİDİL (MINOXIDİL)**Antihipertansif****HAMİLELİK TAVSİYESİ:** Sınırlı İnsan Verisi -Hayvan Verileri Orta Risk Göstermekte**EMZİRME TAVSİYESİ:** Sınırlı İnsan Verisi -Muhtemelen Uyumlu**HAMİLELİK ÖZETİ**

Minoksidil sıçanlarda ve tavşanlarda teratojenik değildir, ancak tavşanlarda bazı fetotoksik etileri gözlenmiştir. İnsan hamilelik deneyimi teratojenisite riskini belirlemek için hem oral dozları hem de topikal doz uygulamaları çok sınırlıdır. Muhtemel bir istisna, uterusu maruz kalan iki bebeğin hipertrikozu olan oral minoksidile ilişkisini içerir. Bu yetişkinlerde bilinen bir olumsuz etkidir ve aslında annelerden birinin hipertrikozu vardır. Bununla birlikte, bu bebeklerden birinde görülen çoklu konjenital malformasyonların nedenleri ve diğerinde kalp defektleri bilinmemektedir. Benzer şekilde, minoksidil topikal uygulamasından sonra iki fetusta görülen çoklu anomalilerin nedenleri de bilinmemektedir. Bu iki olguda uygulanan dozlar belirtilmemesine rağmen, topikal olarak uygulanan minoksidil az miktarda sistemik dolaşımdan emilir. Her iki annenin de 1. trimesterde grip benzeri bir hastalığı vardı. Bu malformasyonlar ilaca maruz kalma ile ilgili olmasa bile, oral minoksidilin potansiyel toksisitesi hamilelikte kullanımını engellemek için yeterince şiddetlidir. Bu toksisitelerden biri, kan basıncında plasenta perfüzyonunu ciddi şekilde tehlikeye atabilecek büyük ortostatik azalmaları içerir. Topikal uygulamadan sonra malformasyonlara nedensel bir ilişki olma olasılığı düşük gözükse de, en güvenli yol, 1. trimesterde ajanın uygulanmasından kaçınmaktır.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Minoksidil güçlü bir antihipertansif periferik vazodilatördür. Sempatik veya hedef organ hasarı ile ilişkili olan hipertansiyon tedavisinde endikedir. Minoxidil, ciddi yan etki potansiyeli nedeniyle ikinci basamak antihipertansif tedavi olarak kabul edilir. Oral dozlamadan sonra, minoksidil neredeyse tamamen (%90) daha az antihipertansif etkisi olan metabolitlerine metabolize olur. Ana bileşiğin ortalama plazma eliminasyon yarı ömrü 4.2 saattir (1)

Minoksidil, androjenetik alopesi (erkek kellik) ve alopesi areata'nın tedavisi için topikal olarak da kullanılır. Topikal uygulamadan sonra, normal intakt deriden zayıf bir şekilde emilir, sistemik dolaşıma giren ortalama%1.4 (aralık%0.3-4.5). Plazmada sabit durum konsantrasyonları üçüncü dozlama aralığının sonunda (36 saat) (2) elde edilir

Sıçanlarda ve tavşanlarda üreme çalışmaları yapılmıştır (1-3). Sıçanlarda, insan dozunun 5 katı olan oral dozdan sonra teratojenisite veya fetotoksiste gözlenmedi (1,2). Benzer

nan günlük maksimum 200 mg'ın 10 katı dozda organogenez dönemi boyunca verilmesi artmış rezorpsiyon, hidronefroze ve iskelet değişiklikleriyle ilişkilidir. Bu dozlarda maternal toksisite izlenmemiştir. Bu etkiler için etkisiz doz MRHDD'nin 5 katıydı. MRHDD'nin 4.8 katına kadar dozların gebelik öncesi ve sırasında erkek ve dişi sıçanlara verilmesi fertilitiyi etkilememiştir. Tavşanlara organogenez sırasında MRHDD'nin 10 katı ilaç verilmesinin embriyotoksik etkisi olmamıştır. Ancak örnek sayısı ve dozlar Fertilité ve üreme üzerindeki etkilerini değerlendirmek için yetersizdir (1) (Ek hayvan çalışmaları için bakınız Armodafinil).

Modafinilin insan plasentasından geçip geçmediği bilinmemektedir. Molekül ağırlığı (yaklaşık 273), orta düzeyde plazma proteinlerine bağlanması ve uzun eliminasyon yarı ömrüne sahip olması ilacın embriyo-fetüse geçebileceğini düşündürmektedir.

Üretici firma modafinile maruz kalan dokuz gebenin gebelik sonuçlarını bildirmiştir ancak detay belirtmemiştir. Yedi normal doğum, bir (ultrasona göre) beklenenden 3 hafta erken doğan sağlıklı erkek bebek ve bir spontan düşük (daha önce de spontan düşük hikayesi olan hasta) izlenmiştir (1).

Narkolepsi, katapleksi ve otozomal resesif bir hastalık olan tip II glutarik asidüri olan 16 yaşındaki primigravid hasta gebelik boyunca 200 mg/gün modafinil, 20 mg/gün fluoksetin, L-karnitin ve riboflavinle tedavi edilmiştir (2). Narkolepsi ve katapleksi ataklarının sıklığı arttığı için hasta 38. haftada sezaryen ile doğum yapmıştır. 2360 g bebek (cinsiyet belirtil-

memiş) 7-8-9 APGAR skoru ile doğmuştur. Bebeğe çekilme belirtileri ve vital bulgulara anormallik izlenmemiştir. Anne ve bebek 3. günde taburcu edilmiştir (2).

EMZİRME ÖZETİ

İnsanlarda emzirme sırasında kullanımına dair çalışma bulunmamaktadır. Göreceli düşük molekül ağırlığı (yaklaşık 273), orta düzeyde plazma proteinlerine bağlanması (yaklaşık %60) ve uzun eliminasyon yarı ömrüne sahip olması (yaklaşık 15 saat) ilacın süte geçebileceğini düşündürmektedir. İlacın emen bebeğe etkileri bilinmemektedir. Erişkinlerdeki en sık yan etkileri baş ağrısı, bulantı, sinirlilik, anksiyete ve insomniyadır (1). Eğer emziren bir anne bu ilacı kullanıyorsa, bebeği bu etkiler yönünden gözlenmelidir.

Kaynaklar

1. Product information. Novantrone. Immunex, 2000.
2. Reynoso EE, Huerta F. Acute leukemia and pregnancy—fatal fetal outcome after exposure to idarubicin during the second trimester. *Acta Oncologica* 1994;33:703–16.
3. Azuno Y, Kaku K, Fujita N, Okubo M, Kaneko T, Matsumoto N. Mitoxantrone and etoposide in breast milk. *Am J Hematol* 1995;48:131–2.
4. Giacalone PL, Laffargue F, Benos P. Chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Cancer* 1999;86:2266–72.
5. Baumgartner AK, Oberhoffer R, Jacobs VR, Ostermayer E, Menzel H, Voigt M, Schneider KT, Pildner von Steinburg S. Reversible foetal cerebral ventriculomegaly and cardiomyopathy under chemotherapy for maternal AML. *Onkologie* 2009;32:40–3.

MOEKSİPRİL (MOEXIPRİL)

Antihipertansif

HAMİLELİK TAVSİYESİ: İnsan Verisi 2. ve 3. Trimesterde Risk Göstermekte

EMZİRME TAVSİYESİ: İnsan Verisi Yok-Muhtemelen Uyumlu

HAMİLELİK ÖZETİ

Moeksiprilin 2. ve 3. trimesterdeki fetal toksisitesi diğer anjiotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerine benzer. Bu ilacın 2. ve 3. trimesterde kullanımı teratojeniteye ve ciddi fetal ve neonatal toksisiteye sebep olur. İlacın bazı fetal toksik etkileri snüri, oligohidroamniyoz, fetal hipokalkvary, intrauterin gelişme geriliği (IUGG), prematürite ve patent duktus arteriozudur. Ölü doğum ya da neonatal ölüm görülebilir. Anüriye bağlı gelişen oligohidroamniyoz sebebiyle fetal ekstremiteelerde kontraktür, kraniyofasiyal deformasyon ve pulmoner hipoplazi gelişebilir. Doğumdan sonra bebekte, in utero maruziyete bağlı gelişen ve vazopressör ajanlara ve volüm replasmanına dirençli anüri ve hipotansiyon görülebilir. Yenidoğanın böbrek fonksiyonları ve tansiyon açısından yakın takip edilmesi gerekir.

FETÜS RİSK ÖZETİ

Bir proilaç olan moeksipril hızlıca aktif metaboliti olan moeksiprilata dönüşür. Hipertansiyon tedavisinde tek başına veya tiazid diüretiklerle birlikte kullanılabilir. İlacın aktif metaboliti olan moeksiprilat bir ADE inhibitörüdür ve anjiotensin I'ın anjiotensin II'ye dönüşmesini engeller.

Sıçanlarda ve tavşanlarda üreme çalışmaları yapılmıştır (1). İnsanlarda VCA'na göre önerilen maksimum dozun sırasıyla 90.9 ve 0.7 katı dozlarda embriyotoksik, fetotoksik ve teratojenik etki gözlenmemiştir.

Moeksipril veya moeksiprilatın insan plasentasından geçip geçmediği bilinmemektedir. Molekül ağırlığı (hidrosiklorid tuz formları için yaklaşık 535) fetüse geçiş olabileceği düzeydedir.

Tennessee Medicaid programından elde edilen verilerle yapılan retrospektif bir çalışmada, 1985-2000 yılları arasında doğan ve ilk trimesterde ADE inhibitörüne maruz kalan 209 bebek sunulmuştur. (2). Çalışmaya annelerinde gebelik öncesi veya esnasında diyabeti olan, bilinen teratojenik ajanlara ve ilk trimester sonrasında anjiotensin reseptör blokörlerine (ARB), ADE inhibitörlerine veya diğer antihipertansiflere maruz kalan bebekler dahil edilmemiştir. Çalışmada diğer antihipertansifler ($N = 202$) ve antihipertansifsiz ($N = 29096$) olmak üzere iki grup daha oluşturulmuştur. Her üç gruptaki ciddi doğum defektleri sırasıyla 18 (%8.6), 4 (%2) ve 834 (%2.9) bebekte görülmüştür. Antihipertansif almayan grupla karşılaştırıldığında ADE inhibitörlerine maruziyetin majör defekt riskini istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırdığı saptanmıştır (rölatif risk [RR] 2.71, %95 güven aralığı [GA] 1.72-4.27).

MUROMONAB-CD3 (MUROMONAB-CD3)

İmmünojenik (İmmünojenik)

HAMİLELİK TAVSİYESİ: Uyumlu-Maternal Yarar >> Embriyo-Fetüs Risk

EMZİRME TAVSİYESİ: Kontraendike

HAMİLELİK ÖZETİ

Gebelikte muromonab-CD3 kullanımına ilişkin çalışma bulunmamaktadır. Hayvan ve insan çalışmaları olmadığı için embriyo ve fetüse riski değerlendirilememiştir. Eğer antikor plasentadan geçiyorsa, embriyo veya fetüsteki sitokin salınımının ve immünojenik etkileri bilinmemektedir. İntraamniyotik enfeksiyonu olan gebelerde amniyon mayisinde sitokin seviyeleri arttığı ve sonrasında erken doğum görüldüğünden preterm doğum potansiyel bir yan etkidir (1). Üretici firma bilinen veya şüphelenilen gebelik durumunu kontrendikasyonlar arasında saymaktadır (2). Ancak annenin durumu muromonab-CD3 gerektiriyorsa ve başka alternatif yoksa, maternal yarar bilinmeyen embriyo ve fetal etkilere ağır basmaktadır.

FETÜS RISK ÖZETİ

İmmünojenik bir ilaç olan muromonab-CD3, insan hücre CD3 antijenlerine karşı geliştirilen bir mürin monoklonal antikordur. IV verilen bir IgG2a immünglobulindir. Muromonab-CD3 renal transplant hastalarında akut allograft rejeksiyonunun tedavisinde kullanılır. Ayrıca kalp ve karaciğer nakli olan steroid-rezistan akut allograft rejeksiyonunda da kullanılmaktadır.

Ne üreme üzerine etkileri ne de karsinojenik etkileri hayvanlar üzerinde çalışılmıştır (2).

Muromonab-CD3'ün plasental geçişi araştırılmamıştır. Ancak IgG antikor olduğu için plasentadan geçebilir (2).

EMZİRME ÖZETİ

Emzirme sırasında muromonab-CD3 kullanımına dair çalışma bulunmamaktadır. IgG antikor olduğu için muhtemelen süte

geçer. Emen bebekteki etkileri bilinmemektedir, ancak ilaç bebeğin sindirim sisteminde yapısal aminoasitlere yıkılıyor olabilir. Ancak, erişkinlerde klinik çalışmalar esnasında gözlenen yan etkiler birçok sistemi içermektedir ve ciddidir (2). Ayrıca üretici firma emzirmeyi muromonab-CD3 kullanımı için kontrendikasyon kabul etmektedir (2). Emen bebekte potansiyel ciddi yan etkiler olabileceğinden bu ilacı kullanması gereken hastalar emzirmemelidir.

Kaynaklar

1. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JRG. The control of labor. N Engl J Med 1999;341:660-6.
2. Product information. Orthoclone OKT 3. Ortho Biotech Products, 2005.

OBSTETRİK/JİNEKOLOJİ

Gebelik ve Laktasyon Döneminde İlaç Kullanımı

FETAL VE NEONATAL RİSK YÖNÜNDEN REFERANS REHBERİ

Onbirinci Baskı

Gerald G. Briggs, BPharm, FCCP • Roger K. Freeman, MD
Craig V. Towers, MD, FACOG • Alicia B. Forinash, PharmD, FCCP, BCPS, BCACP

Reçetenizi yazmadan önce temel bilgileri parmaklarınızın ucuna getirir.

Gebelik ve Laktasyon Döneminde İlaç Kullanımı güncellenmiş onbirinci baskısı: Fetal ve Neonatal riskler konusunda "Referans Rehberinizdir".

Hamilelik ve emzirme döneminde alınan 1200'den fazla ilacın anne, embriyo, fetüs ve emzirilen bebekte, bilinen veya olası etkileri hakkında ihtiyaç duyduğunuz tüm bilgileri, ayrıntılı ilaç bilgileriyle bulacaksınız. Bu en çok satan referans kitap, onbirinci baskısında, ilaçların embriyo-fetüs ve emzirilen bebek üzerindeki etkileri konusunda oldukça bilgili olan iki yeni yazara sahiptir: Maternal - fetal tıp uzmanı Craig V. Towers ve Obstetri alanında klinik farmakoloji uzmanı olan Alicia B. Forinash.

- Bu baskıya **140'tan fazla yeni ilaç** dahil edilmiştir.
- A'dan Z'ye alfabetik formattaki organizasyon, değerli bilgileri hızla bulmanıza yardımcı olur.
- İlaçlara ait monograf (ayrıntılı ürün bilgisi) şunları kapsar: genel ad ; risk faktörleri; farmakolojik sınıf; hamilelik ve emzirme dönemine ait önerileri; gebelik, fetal risk ve emzirme konusunda tavsiye ve öneriler; ve tamamı güncellenmiş referanslar.

ARADIĞINIZ TÜM TIP KİTAPLARI BU ADRESTE



www.guneskitabevi.com

GENEL DAĞITIM

GÜNEŞ TIP KİTABEVLERİ

ANKARA

M. Rauf İnan Sokak No: 3
06410 Sıhhiye / Ankara
Tel: (0312) 431 14 85 • 435 11 91-92
Faks: (0312) 435 84 23

İSTANBUL

Gazeteciler Sitesi Sağlam Fikir Sokak
No: 7 / 2 Esentepe / İstanbul
Tel: (0212) 356 87 43
Faks: (0212) 356 87 44

KADIKÖY

Rasimpaşa Mah. İskele Sokak
No: 4 / A Kadıköy / İstanbul
Tel&Faks: (0216) 546 03 47



Türkiye'nin her yerinden...
0505 734 13 13



Wolters Kluwer