

GEBELİK VE JİNEKOLOJİDE ANTİBİYOTİK KULLANIMI

Oktay KADAYIFÇI, Cüneyt EVRÜKE, Abdi OĞUZ

Antibiotic usage in pregnancy and gynecology.

Antibiyotik kullanımı gerektiren mikroorganizmalara bağlı kolonizasyon ve enflamasyonlar, jinekolojide ve gebelik sırasında oldukça sık görülür. Buna karşın perinatal dönemde en sık uygulanan ilaç grubundan biri olan antibiyotiklerin, gebelik sırasındaki farmakodinami ve farmakokinetikleri konusundaki bilgilerimiz oldukça yetersizdir. Bunun başlıca nedenleri, gebelik sırasında çocuğa zarar verme korkusuyla prospektif kontrollü çalışmaların etik nedenlerle yapılamaması, hayvan deneyleri ve in-vitro çalışmaların da in-vivo şartları tam oluşturamadığından yeterli bilgi vermemesidir. Özellikle antibiyotik kullanımındaki dozaj, ilaçların farmakokinetik ve dinamikleri, gebe olmayan sağlıklı kadınlarda yapılmış çalışmalara dayanmaktadır. Oysa ki, gebelikteki fizyolojik değişikliklerin getirdiği tablo birçok açıdan kullanıma yeni anlayış getirmek zorundadır. Örneğin gebelik sırasında hastanın kilosu artar, kan volümünde değişiklikler olur, dolaşımdaki kanın ve dokuların içeriği değişir, doku perfüzyonu değişir. Bir de intrauterin hayattaki fetusun, gebeliğin başlangıcından miada kadar olan süre içindeki maturasyon farklılıkları birçok açıdan hekimi hem plazmada hem de dokuda minimum inhibe edici dozu ayarlamakta, fetusa ve anneye en az zararlı dozu vermek açısından zor duruma düşürür.

Ayrıca antibiyotiklerin bağlı ve serbest formlarında da değişiklikler vardır. Yapılan çalışmalar, gebelik sırasında etkin konsantrasyonu sağlamak için daha yüksek dozda antibiyotik verilmesi gerektiğini göstermektedir. Ancak yapılan başka bir çalışmada, hekimlerde bebeğe zarar verme korkusuyla gebelikte daha düşük dozda ve daha kısa sürede antibiyotik kullanımı eğilimi gözlenmiştir. Tabii bu iki değişik görüşün doğru ve yanlışlıkları tartışılabilir.

Yeni antibiyotiklerin fetusa etkileri daha çok bilmeden ya da zorunlu olarak kullanım sonucu retrograt değerlendirmelere dayanmaktadır. Özellikle son 20 yılda mikroorganizmalara bağlı infeksiyon hastalıklarının tanı ve tedavisinde büyük aşamalar kaydedilmiştir. Hem hastalığın patogenezi ve tanısı, hem de yeni ilaçların piyasaya sürülmesi ve bunların yan etkileriyle mücadele prensipleri değişmiştir. Bu bilgi patlaması bu konuyla uğraşan bilim adamında gebelik ve jinekolojide infeksiyon hastalıkları ve antibiyotik kullanımının ayrı bir uzmanlık dalı olması gerektiği inancını oluşturmuştur.

Gebelikte oluşacak infeksiyonlar yalnız annede yakın bir gelecekte mortalite ve morbiditeyi artırmakla kalmaz, aynı zamanda bazı infeksiyonlar fetusu ve yenidoğanı etkileyerek kısa ve uzun vadede fetusta mortalite ve morbiditeye neden olurlar. Hatta çocukta oluşan bazı kalıcı malformasyonlar çocuğa, aileye ve topluma büyük yük getirebilir. Tüm bu yeni kavramların ışığında gebeyi tedavi eden her hekimen infeksiyon hastalıkları konusunda uzman olmasını beklemek yanlıştır. Ancak böyle bir hastayla uğraşan hekim, hastalığın patogenezi, tanısı, fetusa ve yenidoğana olan etkileri, tedavisi konusunda baz bilgiye sahip olmalı ve gereğinde hastalıkların intrauterin tanısının dahi yapılabileceği 3. düzey bir merkez zamanında gönderme disiplini kazanmalıdır.

GEBELİKTE İNFEKSİYON HASTALIKLARI

Gebelik sırasında oluşan infeksiyon hastalıkları, gebe olmayanlara göre daha sık görülür. Örneğin, gebelerde % 2-12 arasında üriner infeksiyon, % 1-3 arasında korioamnionit olduğu saptanmıştır. Ayrıca fungal, viral, parazitik infeksiyonlar da zaman zaman karşılaştığımız olgulardandır.

Bir infeksiyonda önce hangi antibiyotığı seçmeli sorusu hekimin ilk aklına gelen sorudur. Ancak gebelikte bir de bebek oluşu nedeniyle verilen antibiyotığın bebek için ne denli güvenli olduğunu değerlendirmek de ayrı bir yükümlülüktür. Bu yükümlülük hem vicdani açıdan, hem de özellikle gelişmiş ülkelerde malpraktis nedeniyle mahkemeye düşme açısından önemlidir.

Tüm bunlara karşın elimizdeki bilimsel çalışmalar, major antibiyotiklerin gebelikteki etkinlikleri ve güvenilirlikleri konusunda yeterli bilgi vermemektedir. Ancak bazı major retrospektif değerlendirmelerde bunlardan bazılarının herhangi bir yan etkiye neden olmadığı görülmüştür. Ama yine de bilgilerin büyük çoğunluğu daha ampirik ve anektodal veriler doğrultusunda güvenilir kabul edilmiştir.

Gebe bir kadına antibiyotik bir ajan verilirken birkaç önemli ve özel durum değerlendirilerek seçim yapılmalıdır. Bunlardan birincisi herşeyden önce bu ilaç hem anneye, hem de henüz doğmamış bebeğe etki edecektir ve elimizdeki araştırmaların sonuçlarına bakarsak birkaç antibiyotik hariç hemen tamamı plasentayı geçer ve fetal dolaşımında etkin dozda tespit edilebilir.

İkinci önemli husus ise annede oluşan gebeliğe bağlı fizyolojik değişikliklerdir. Örneğin kan volümü artar, kreatin klirensi artar, serumda bağlayıcı proteinler azalır. Gastrointestinal motilite azalır ve bu da sonuçta verilen ilacın absorpsiyonuna, annedeki ilacın serum seviyesine, metabolizmasına ve plasentadan transferine etki eder. Örneğin aynı doz verildiğinde gebelerde ampisilin ve bazı aminoglikozidlerin serum seviyelerinin düştüğü gözlenmiştir. Diğer birçok antibiyotik için de durum aynıdır. Bu düşüş özellikle gebeliğin ikinci yarısında daha belirgindir.

TERATOJENİTE

Gebelikte antibiyotik kullanırken hekimin iki büyük endişesi vardır. Bunlardan biri verilen ilaç teratojenik mi, diğeri ise fetusta yan etkiye neden olur mu? Bunu değerlendirmek için iki faktör mutlaka gözönüne alınmalıdır.

Birinci ve en önemlisi verilen ajan fetusa geçmiş midir, geçtiyse ne düzeyde geçmiştir? Örneğin, ampisilin çocuk dolanımında çok yüksek düzeyde bulunur. Buna karşın eritromisinin çok az bir kısmı çocuğa geçer, çünkü eritromisin dolanımda proteinlere bağlanır ve plasenta bariyerini diffüzyon ile geçemeyecek hale gelir (14).

Diğer önemli husus, fetusun yaşıdır. Özellikle teratojenik etki açısından gebeliğin ilk 8 haftası çok önemlidir. Çünkü organogenezisde birçok organın tamamlanması bu haftadan sonraya kalır. Ancak tetrasiklin gibi bazı antibiyotiklerin teratojenik etkileri yoktur ama özellikle gebeliğin ikinci yarısında verildiğinde bebeklerin dişlerinde sarı boyanmaya neden olabilir.

Diğer önemini gözardı edemeyeceğimiz durum ise, bir ajanın insanlar ve hayvanlardaki etki mekanizmalarının tamamen farklılığı gerçeğidir. Birçok ilaç değişik hayvan türlerinde teratojen iken insanlarda böyle bir etki çok yüksek dozlarda bile gözlenmemiştir. Örneğin, sulfonamidler sıçan ve farelerde kesin teratojeniktir (12). Ancak 15 yıldır insanlarda kullanılan bu ajanın teratojen olduğu konusunda hiçbir veri yoktur ve güvenilir kabul edilmektedir (22).

Bir başka özellik de verilen ilacın dozudur. En güvenli kabul edilen ilaç bile, hatta su dahi yüksek dozlarda zararlıdır. Bu nedenle etkin en düşük doz bilinçli bir şekilde saptanmalıdır. Ama gebelikte fizyolojik değişiklikler gözönüne alınırsa bunun ne kadar zor olduğu açıktır.

FDA İLAÇ SINIFLAMASI

Gebelikte kullanılan ilaçların teratojenitesini ve yan etkilerini daha iyi kavrayabilmek amacıyla 1979'da FDA belli bir sınıflama getirmiştir (5). Bu sınıflama tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. İlaçların FDA sınıflaması.

Sınıflama	Tanımlama
A	Fetal risk yok. Gebelikte kullanımının güvenli olduğu kanıtlanmış.
B	Hayvanlarda ve insanlarda henüz fetal risk gösterilememiş.
C	Henüz fetal risk bilinmiyor, ancak insanlarda yeterli araştırma yok.
D	Fetal riskler olabilirliği konusunda bazı bulgular mevcut, ancak özel durumlarda kullanılabilir.
X	Fetal risk ispatlanmış. Gebelik sırasında kullanımı kontrendike.

A grubu içine giren bilimsel olarak kanıtlanmış hemen hemen hiçbir ilaç yoktur. İlaçların büyük çoğunluğu B ve C grubuna girer. Bir kısmı da D'ye girer. Antibiyotikler içinde talidomin gibi X grubuna giren henüz hiçbir ilaç yoktur (1).

FDA sınıflamasına göre çeşitli antimikrobiklerin gebelikte kullanılmasının risk sınıfı tablo 2'de gösterilmiştir (1).

BETA-LAKTAM ANTİBİYOTİKLER

Beta-laktam antibiyotikler yapılarında beta-laktam halkası içerir ve bakterinin hücre duvarı sentezini inhibe ettiğinden bakterisid etkilidirler. Penisilinler, sefalosporinler, monobaktam ve karbapenemler bu grup ilaçlardandır.

PENİSİLİNLER: Her ne kadar penisilinlerin güvenilirliğini ve etkisini kanıtlayacak prospektif kontrollü çalışmalar fetusun etkilenebilme ihtimali gibi nedenlerle gebelikte uygulanmadı ise de, çok uzun yıllardan beri gebelikte kullanışı ve bulguların retrograd değerlendirilmesi, teratojenik olduğunu gösterir bir bulgu içermemektedir. Yine 3000 hasta üzerinde yapılan değerlendirmede ilk trimesterde kullanılmış olmasına rağmen konjenital anomali ve yan etki oranında belirgin bir fark görülmemiştir (10). Tüm penisilinler plasentayı geçer ve tümü FDA kategorisinde B grubundadır (7, 14).

Sadece ampisilin gebelik sırasında serum düzeyi belirgin şekilde azalır; bu da muhtemelen böbrek klirensi ve artan serum volümüne bağlıdır.

Beta-laktam antibiyotiklerle beraber kullanılan beta-laktamaz inhibitörlerinin (klavulanik asit, sulbaktam, tikarsilin) güvenilirliği konusunda yeterli bilgi yoksa da, aksi de mevcut değildir. ancak ampirik olarak güvenli kabul edilmekte ve FDA kategorisinde B grubunda sınıflanmaktadır.

Tablo 2. Gebelikte kullanılması açısından antimikrobiklerin FDA'ya göre risk sınıflaması.

Antimikrobikler	Sınıflama
Beta-laktam antibiyotikler	
Penisilinler	B
Penisilinler+beta-laktamaz inhibitörleri	B
Sefalosporinler (özellikle 1. kuşak)	B
Karbapenemler	C
Monobaktamlar	B ?
Aminoglikozidler	
Gentamisin, amikasin	C
Streptomisin, kanamisin, tobramisin, netilmisin	D
Makrolidler-Linkosamidler	
Eritromisin, klindamisin	B
Kinolonlar	
Siprofloksasin, norfloksasin	C
Kloramfenikol	C
Tetrasiklinler	D
Vankomisin	C
Diğer antibakteriyeller	
Sulfonamidler, nitrofurantoin, metronidazol	B
Trimetoprim	C
Antifungaller	
Klotrimazol, mikonazol, nistatin, amfoterisin	B
Grisofulvin, butokonazol	C
Antiviraller	
Amantadin, idoksiyuridin, asiklovir, zidovudin, vidarabin	C

SEFALOSPORİNLER: Hücre duvar sentezini inhibe ederek etki ederler. Bu grup ilaçlar 1., 2. ve 3. jenerasyon olarak sınıflandırılırlar (19). Özellikle 1. jenerasyon sefalosporinler B grubu olarak kabul edilir. Ancak bu grup ilaçların serum seviyeleri gebelikte düşüktür veya yarılanma zamanları gebelik dışı zamanlara göre daha kısadır.

KARBAPENEMLER VE MONOBAKTAM: İmipenem, silastin sodyum adlı bir böbrek enzim inhibitörü ile kombine kullanılır ve bunun hem aerob, hem de anaeroblara diğer antibiyotiklerden daha etkin olduğu kanıtlanmıştır (19). Bu antibiyotiğin gebelikteki güvenilirliği konusunda, biraz da yeni olmasından kaynaklanan, yeterli bilimsel veri olmadığından FDA sınıflamasında C grubu olarak geçer.

Monobaktam antibiyotikler (örneğin aztreonam) birçok bakterinin oluşturduğu beta-laktamazlara dirençlidir ve Gram negatif bakterilere etkilidir (19). Yapımcı firmaca deney hayvanlarına kötü etki etmediği önc sürülmüş ve B grubu ilaçların içinde sunulmuştur. Ancak hiçbir insan çalışması yapılmamıştır.

AMİNOGLİKOZİDLER

Özellikle gebelikte üst üriner sistem, pyelonefrit gibi infeksiyonların tedavisinde kullanılırlar. Protein sentezini inhibe ettiğinden bakterisid etkilidirler (4).

Gentamisin ve amikasin hariç tüm diğer aminoglikozidler D grubu ilaçlardır ve fetusta sağırlığa neden olabilir. Örneğin streptomisin ve kanamisine bağlı sağırlık ve işitme kaybı bilimsel olarak gösterilmiştir (3, 9). Buna karşın amikasin ile gentamisin C grubu ilaçlardır. Bugüne kadar herhangi bir yan etki gösterilmediyse de aynı grup ilaçlardan olduğu için yüksek doz verildiğinde bu tür bir yan etki yapmayacağı garanti etmek mümkün değildir.

Aminoglikozidler gebelikte verildiğinde serum seviyeleri düşüktür. Gebelikte aminoglikozid kullanıldığında, gebe olmayanlarda görülen geçici renal fonksiyon bozukluğu olabileceğinden, hastalar bilinçli şekilde izlenmelidir (14).

MAKROLİDLER, LİNKOSAMİDLER

Eritromisin B grubunda yer alır. Protein sentezini inhibe ederek etki eder. Belki de gebelikte en güvenilir ilaçlardır. Ama dolaşımında proteinlere bağlandığından fetusa çok az geçer. Bu nedenle, penisiline hassas kişilerde sifiliz tedavisinde kullanılacak ise, fetusa geçmeyeceği için fetusta yeterli etki elde edilemez (6).

Klindamisin de protein sentezini inhibe ederek etki eden, B grubunda kabul edilen bir antibiyotiktir. Klindamisinin fetal anomali yaptığına dair bir veri yoktur.

KİNOLONLAR

Nükleik asit sentezini inhibe ederek etki ederler. Fluorokinolonlar nisbeten yeni grup ilaçtır ve C grubunda yer alırlar. Norfloksasin idrar yolu infeksiyonunda çok etkilidir. Siprofloksasin, özellikle Gram negatif çomaklara etkilidir. Ancak güvenilirliği konusunda yeterli veri olmadığı için gebelikte pek önerilmez.

KLORAMFENİKOL

Günümüzde kloramfenikol ciddi anaerob infeksiyonlarda bile, aplastik anemi korkusu nedeniyle, çok nadir kullanılmaktadır. Prematüre bebeklerde yüksek doz verildiğinde ortaya çıkan gri bebek sendromu, anneye verildiğinde de ortaya çıkabilir gibi düşünülse de henüz gösterilememiştir (8). Kloramfenikolün fetal anomali yaptığına dair bilimsel herhangi bir veri elimizde henüz yoktur.

TETRASİKLİNLER

Yeni semisentetik tetrasiklinler dahil tüm tetrasiklinler D grubu ilaçlardır ve dişlerde sarı-kahverengi boyanmaya neden olabilir. Protein sentezini inhibe ederek etki ederler (13, 17). Ayrıca annede özellikle renal fonksiyon bozukluğu varsa karaciğerde akut yağlı dejenerasyona neden olurlar. Böylece azotemi, iktet ve pankreatite neden olabilirler (21).

VANKOMİSİN

Vankomisin hücre duvar sentezini inhibe ederek etki eder. Özellikle Gram pozitifleri etkiler ve C grubudur. Penisiline allerjisi olanlarda, endokardit profilaksisi için gebelikte kullanılabilir (11).

DİĞER ANTİBAKTERİYELLER

SULFONAMİDLER: B grubundadır. Her ne kadar fetal malformasyon oranını artıracak bir bulgu henüz mevcut değilse de eğer miada yakın verilirse bilirubin bağlayan protein ile rekabet ettiğinden yeni doğanda hiperbilirubinemiye neden olabilir (14).

NİTROFURANTOİN: RNA sentezini inhibe ederek etki eder. Alt idrar yolu infeksiyonlarında tüm dünyada en çok kullanılan ilaçlardandır. Ayrıca infeksiyondan sonra supresyon amacıyla da kullanılır. B grubundadır. Hiçbir yan etki saptanmamıştır. Sadece G6-PD eksikliği olanlarda hemolitik anemiye neden olabilir (16).

METRONİDAZOL: Kimyasal yapı benzerliğiyle etki eder. Klindamisin ve kloramfenikol gibi anaerob infeksiyonlarda oldukça sık kullanılır. Her ne kadar bu tür infeksiyonlar gebelikte az görülür ise de postpartum devrede ve özellikle sezaryenlerden sonra sık görülebilir. Metronidazol B grubu ilaçlardandır. Ancak metronidazolun gebeliğin 1. trimestrinde kullanımı konusunda ilacı imal eden firma çok dikkatli olunması gerektiği konusunda uyarıda bulunmuştur. Bu ilaç ayrıca gebelikte *Trichomonas* infestasyonu için kullanılır. Bu nedenle organogenesis tamamlanana kadar lokal tedavi edilip daha sonra sistemik tedaviye geçilmelidir.

TRİMETOPRİM: Sulfonamidlerle ya da sulfametoksazol ile birlikte ya da tek başına kullanılan antimikrobik bir ajandır ve C grubunda sınıflanmaktadır. 120 gebe kadında idrar yolu infeksiyonunda etkin bir şekilde kullanılmış olmasına ve hiçbir yan etki görülmemiş olmasına rağmen, folik asid antagonisti olduğundan, çok gerek olmazsa gebelikte önerilmemektedir (2).

ANTİFUNGALLER

Gebelerde özellikle *Candida*'ya bağlı vulvovaginit oldukça sık görülür. Klotrimazol, mikonazol, nistatin B grubu ilaçlardandır. Buna karşın bukonazol yeni bir ilaç olup C grubunda sayılmaktadır (8). Amfoterisin B oral bir antifungaldır, B grubundadır. Griseofulvin ise C grubundadır (8).

ANTİVİRALLER

Hemen tamamı C grubudur. İnfluenzada kullanılan amantadin gebelikte pek kullanılmaz. Vidarabin herpes keratitinde lokal, dissemine herpes infeksiyonunda İ.V. olarak kullanılır (21). Ancak son yıllarda bunun yerine asiklovir tercih edilmektedir. Gebelikte kullanılmamalıdır. Sadece hayatı tehdit eden varisella pnömonisinde ya da dissemine herpeste kullanılabilir (1). Zidovudin ise AIDS'de kullanılabilir (8).

KAYNAKLAR

- 1- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 2. baskı, Williams and Wilkins, Baltimore (1986).
- 2- Brumfit W, Pursell R: Trimethoprim/sulfamethoxazole in the treatment of bacteriuria in women, *J Infect Dis* 128: S657 (1973).
- 3- Donald PR, Sellars SL: Streptomycin ototoxicity in the unborn child, *S Afr Med J* 60: 316 (1981).
- 4- Edson RS, Terrell CL: The aminoglycosides: Streptomycin, kanamycin, gentamicin, tobramycin, amikacin, netilmicin and sisomicin, *Mayo Clin Proc* 62: 916 (1987).
- 5- Federal Drug Administration: Pregnancy categories for prescription drugs, *FDA Drug Bull*, September (1979).

- 6- Fenton LJ, Light LJ: Congenital syphilis after maternal treatment with erythromycin, *Obstet Gynecol* 47: 492 (1976).
- 7- Gilstrap LC, Bawdon RE, Burris J: Antibiotic concentration in maternal blood and placental membranes, cord blood and placental membranes in chorioamnionitis, *Obstet Gynecol* 72: 124 (1988).
- 8- Gilstrap LC, Cunningham PG: Drugs and medications in pregnancy, Supplement 13, *Williams Obstetrics*, Appleton-Lange, Norwalk (1987).
- 9- Good R, Johnson G: The placental transfer of kanamycin during late pregnancy *Obstet Gynecol* 38: 60 (1971).
- 10- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*, Publ Sci Group, Littleto (1977).
- 11- Hermans PE, Wilhelm MP: Vancomycin, *Mayo Clin Proc* 62: 901 (1987).
- 12- Kato T, Kitagawa S: Production of congenital malformation in fetuses of rats and mice with various sulphonamides, *J Congen Abn* 13:7 (1973).
- 13- Kutscher AH, Zegarelli EV, Tovell HM: Discoloration of deciduous teeth induced by administration of tetracycline antepartum, *Am J Obstet Gynecol* 96: 291, 1108 (1987).
- 14- Landers DV, Green JR, Sweet RL: Antibiotic use during pregnancy and the postpartum period, *Clin Obstet Gynecol* 26: 391 (1983).
- 15- Ledger WJ: *Infection in the Female*, Lea and Febiger, Philadelphia (1977).
- 16- Powell RD, DeGowin RL, Alving AS: Nitrofurantoin induced hemolysis, *J Lab Clin Med* 62: 1002 (1963).
- 17- Rendle-Short TJ: Tetracycline and teeth and bone, *Lancet* 1:1188 (1962).
- 18- Riccardi NB, Felman YM: Laboratory diagnosis in the problem of suspected gonococcal infection, *JAMA* 242: 2703 (1979).
- 19- Thompson RL: Cephalosporins, carbapenem and monobactam antibiotics, *Mayo Clin Proc* 62: 821 (1987).
- 20- Washington JA: The clinician and the microbiology laboratory: Bacteria, fungi and parasites, "Mandel GL, Douglas RG, Bennett JE (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*" kitabinda, John Wiley and Sons, New York (1976).
- 21- Whalley PJ, Adams RH, Combs B: Tetracycline toxicity in pregnancy, *JAMA* 189: 357 (1964).
- 22- Wise R: Prescribing in pregnancy: Antibiotics, *Br Med J* 294: 42 (1987).
- 23- Wright AJ, Wilkowske CJ: The penicillins, *Mayo Clin Proc* 62: 806 (1987).