

Gebelikte İlaç Maruziyetinin Prenatal ve Postnatal Sonuçları

Prenatal and Postnatal Consequences of Drug Exposure in Pregnancy

İbrahim ÖMEROĞLU¹, Ömer DEMİR², Hakan GÖLBAŞI³, Elif UÇAR⁴, Barış SEVER¹,
Mehmet ÖZER¹, Zübeyde EMİRALIOĞLU ÇAKIR¹, Suna YILDIRIM KARACA⁵, Ceren GÖLBAŞI⁶,
Atalay EKİN¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Farmakoloji ve Akılcı İlaç Polikliniği, İzmir, Türkiye

³Bakırçay Üniversitesi, Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴Özel Esencan Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

⁵Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İzmir, Türkiye

⁶Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Atf: Ömeroğlu İ, Demir Ö, Gölbaşı H, Uçar E, Sever B, Özer M, Emiralioğlu Çakır Z, Yıldırım Karaca S, Gölbaşı C, Ekin A. Prenatal and Postnatal Consequences of Drug Exposure in Pregnancy. Forbes J Med 2022;3(1):75-82

ÖZ

Amaç: Hastanemize başvuran ve perinatoloji konseyimizde değerlendirdiğimiz gebelerden ilaç kullanım öyküsü olanların demografik özelliklerini ve maruz kalınan ilaçların Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflaması (ATC) sistemine göre dağılımlarını belirlemektir.

Yöntem: Bu araştırma retrospektif kohort bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Hastane veri tabanından elde edilen veriler, literatür ışığında değerlendirilmiştir. Gebeliğinde ilaç kullanımı tespit edilen gebelerin sıklıkla hangi ilaçları kullandıkları ATC sistemine göre kategorize edildi. Aynı zamanda gebelerin demografik verileri, eğitim durumları, gelir seviyeleri, alkol sigara kullanımları, obstetrik sonuçları incelendi.

Bulgular: Çalışmamıza İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji Bölümü Konseyi'nde değerlendirilen 99 gebe dahil edildi. Gebelerde ortalama yaş 31,70 [18-47, standart sapma (SS)=5,880], ortalama gravida 2,81 (1-8, SS=1,452), ortalama parite 1,4 (0-5, SS=0,988) ve başvuru sırasındaki ortalama gebelik haftası 11,27 (5-30, SS=4,692) olarak hesaplandı. Ortalama ilaç kullanım süresinin ortalama 66,56 gün olduğu tespit edildi. Çalışmamızda %29,33 oranıyla en sık sinir sistemini ilgilendirilen ilaçların kullanıldığı bunu %15,03 oranıyla sindirim sistemini ilgilendiren ilaçların takip ettiği gözlemlendi. İlaça maruz kalan 100 gebenin sadece 5'inde doğumsal anomali gözlemlenmiştir.

Sonuç: Gebelerin demografik verileri, maruz kaldıkları ilaçların dağılımları literatür ile benzer şekildedir. Ancak daha önceki çalışmalardan farklı olarak isteğe bağlı küretaj tercihi daha düşük orandadır. Bununla birlikte doğumsal anomali görülme durumu da beklenenden yüksek değildir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, ilaç, anomali, ATC sınıflaması, küretaj

ABSTRACT

Objective: To determine the demographic characteristics of pregnant women that have a history of drug use and categorize the drugs according to the Anatomic Therapeutic Chemical Classification (ATC) system.

Methods: This study was designed as a retrospective cohort study. The data obtained from the hospital database were evaluated. The drugs used by pregnant women who were found to use drugs during pregnancy were categorized according to the ATC system. At the same time, demographic data, educational status, income levels, alcohol and cigarette use and obstetric results of the pregnant women were evaluated.



Results: Ninety-nine pregnant women evaluated in Tepecik Training and Research Hospital Perinatology Department Council were included. Mean age of pregnant women was 31.7 [18-47, standard deviation (SD)=5.880], mean gravida was 2.81 (1-8, SD=1.452), mean parity was 1.4 (0-5, SD=0.988) and mean gestational week at presentation was 11.27 (5-30, SD=4.692). It was determined that the mean duration of drug use was 66.56 days. It was found that drugs related to the nervous system were used most frequently with a rate of 29.33%, followed by drugs related to the digestive system with a rate of 15.03%. Congenital anomalies were observed in only 5 of 100 pregnant women exposed to the drug.

Conclusion: The demographic data of pregnant women and the distribution of the drugs they are exposed to are similar to the literature. However, unlike previous studies, the preference for optional curettage is lower and the incidence of congenital anomaly is not higher than expected.

Keywords: Pregnancy, drug, anomaly, ATC classification, curettage

GİRİŞ

Günümüzde gebeliklerin hemen hemen yarısı plansız bir şekilde olmaktadır. Bu durum gebeliğin başladığı ve fark edildiği zaman aralığında anne adaylarının çok sayıda ilaç kullanmalarının en temel nedenidir. Gebelik sürecinde dış etkenlere maruz kalmanın minimal seviyede olması istenmesine rağmen gebelik esnasında gelişen hastalıklar için ya da gebe kalmadan önce mevcut olan hastalıkları için gebeler ilaç kullanabilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda yaklaşık her 5 gebeden 4'ünün en az bir ilaç kullandığı tespit edilmiştir. Hatta yapılan bir çalışmada gebelerin sadece %7,6'sının gebelikleri süresince herhangi bir tıbbi ürün kullanmadığı ifade edilmiştir.¹ Gebeler çoğunlukla antianemik ve multivitamin kullanırken, bu ilaçların dışında bir ila üç ilaç daha kullanmaktadırlar.²⁻⁴

Gelişen teknoloji ile birlikte son yıllarda gebelerin ilaç kullanım oranları da artmaktadır. Günümüzde yaşam koşullarının değişmesi ile kronik hastalığı olan kadınların gebe kalması ve de daha geç yaşlarda gebe kalınabilmesi gebelerin ilaç kullanım oranlarını artıran diğer faktörlerdir.^{4,5} Gebelik sırasında ilaç kullanımı kararı anne ve fetüsün sağlığını doğrudan etkileyen bir konudur. Bu karar yarar-zarar oranı gözetilerek verilmelidir. Alınan ilacın etki mekanizması, dozu, maruz kalma süresi, plasentadan geçiş düzeyi ilaçların yarar-zarar durumunu ve fetüs üzerindeki etkilerini öngörmemize yardımcı olur. Büyük bir dikkat ile verilen kararlar fetüs üzerindeki yan etkilerin en düşük seviyede olmasını sağlayabilir. Bu nedenle gebelikte ilaç kullanımı son derece önemlidir.

Anatomic Therapeutic Chemical Classification-Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflaması (ATC): İlaç olarak ruhsatlandırılıp kullanılabilen tüm moleküllerin uluslararası seviyede kodlanması ve sınıflandırılmasını sağlayan dizidir. Amacı, "ATC/DDD sisteminin amacı, ilaç kullanımının kalitesinin artırması amacıyla ilaç kullanımının izlenmesinde ve araştırılmasında bir araç olarak hizmet etmek" şeklinde tanımlanmıştır.⁶ Bu sistem 14 ana başlığa ayrılmış haldedir (Tablo 1). Bu sistem akılcı ilaç kullanımının daha efektif bir şekilde sağlanmasında önemli bir basamaktır.

Son yıllarda Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) Gebelik Risk Kategorileri'nin kullanılmamaları gebelik sırasında ilaç

kullanımının değerlendirilmesinde yeni bir anlayışın oluşmasını sağlamıştır.³ Her bir gebenin standart bir kategori yerine literatür eşliğinde değerlendirmesi sonucunu doğurmuştur. Bu nedenle akılcı ilaç kullanımı çerçevesinde ilaç kullanan gebelerin takibi büyük önem kazanmıştır.

Tüm gebeliklerin yaklaşık %3-5'inde doğumsal anomali görülme riski mevcuttur. Bu riskin çeşitli ilaç ya da madde kullanımları ile yükselip yükselmediğini belirlemek, dolayısıyla hamile kadınlara risk düzeyleri ile ilişkili öneriler sunmak büyük bir dikkatle yapılması gereken bir konudur. Bu nedenle ilaç kullanımları da dahil olmak üzere tüm riskli gebelikler merkezimiz olan Perinatoloji Konseyi'nde tartışılmaktadır.⁷ Konseyimiz kadın hastalıkları ve doğum (özellikle perinatoloji uzmanları), pediatri, genetik, farmakoloji, nöroşirürji uzmanlarından oluşmakta olup haftada bir düzenli olarak toplanmaktadır. İhtiyaç durumuna göre ilgili uzmanlıklardan da konsültasyon istenmektedir. Örneğin; radyasyon maruz kalımı olan gebelerden radyoloji konsültasyonu görüş istenmektedir. Perinatoloji Konseyi Üyeleri tarafından 2007 yılında yapılan bir çalışmada konuya olan bakış açılarını "Antenatal tanılı yenidoğanlar, tek bir hekim tarafından izlenemeyecek kadar değerli hastalardır. Temel koşul perinatoloji konseylerinde anne ve fetüs yaşamını korumak üzere antenatal tanılı anomalileri olan yenidoğanların tartışılması, yaşam şansı bulunmayan fetüslerde gebeliğin sonlandırılma kararının verilmesi ya da ekibinin postnatal dönem için hazırlanarak yapılacak girişimler ile yenidoğanların yaşam kalitelerinin artırılabilmesidir." cümleleriyle özetlemişlerdir.⁸ Bununla birlikte ülkemizde yasal küretaj zaman sınırının gebeliğin 10. haftası olması ile ilişkili olarak, bu zaman diliminde olan gebelere Aile Planlaması Polikliniği'ne başvurabilecekleri bilgisi de verilmektedir. On haftayı geçen gebeliklerde ise tespit edilen bir anomali ya da ağır riskli bir durum oluşmadıkça gebelik sonlandırılması önerilmemektedir. Bu öneriler sırasında halen bazı merkezlerde ve benzeri yayınlarda kullanılmakta olan ilacın bulunduğu FDA Gebelik Risk Kategorisi (A, B, C, D, X) dikkate alınmamaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız hastanemize başvuran ve perinatoloji konseyimizde değerlendirdiğimiz gebelerden

ilaç kullanım öyküsü olanların demografik özelliklerini ve maruz kalınan ilaçların ATC sistemine göre dağılımlarını belirlemektir.

YÖNTEM

Çalışmamıza 01 Kasım 2019 ve 01 Kasım 2020 tarihleri arasında perinatoloji kliniği'ne çeşitli sebeplerle başvuran ve ilaç ve/veya madde kullanımı nedeniyle Perinatoloji Konseyi'nde değerlendirilen 162 hasta dahil edildi. Bu hastalardan gebelik sonuçlarına ulaşabildiğimiz 99 hasta çalışmamıza değerlendirildi. Hastaların demografik verileri kaydedildi (Tablo 2A, Tablo 2B). Hastalara ait tüm verilere Hastane Bilgi Yönetim Sistemi kullanılarak ulaşıldı. Kullanılan ilaçlarda hasta beyanı baz alındı ve herhangi bir laboratuvar yöntemi ile doğrulama yapılmadı.

| Tablo 1. ATC dizini | |
|---|---|
| Grup kodu | Grup adı |
| A | Sindirim Sistemi ve Metabolizma |
| B | Kan ve Kan Yapıcı Organlar |
| C | Kalp Damar Sistemi |
| D | Dermatolojik İlaçlar |
| G | Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları |
| H | Endokrin Sistem |
| J | Enfeksiyona Karşı Kullanılan (Antienfektif) İlaçlar |
| L | Antineoplastik ve İmmünomodülatör Ajanlar |
| M | Kas İskelet Sistemi |
| N | Sinir Sistemi |
| P | Parazit ve Böcek İlaçları |
| R | Solunum Sistemi |
| S | Duyu Organları |
| V | Çeşitli İlaçlar |
| ATC: Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflaması | |

İstatistiksel Analiz

Çalışmamız retrospektif tanımlayıcı bir çalışma olarak tasarlanmıştır. Numerik değişkenler [yaş, gravida, parite, canlı doğum, başvuru gebelik haftası, ilaç kullanım süresi (tüm), ilaç kullanım süresi (0-100 gün), doğum haftası] ortalama, minimum, maksimum ve standart sapma (SS) olarak gösterildi. Kategorik değişkenler de [sigara kullanımı, alkol kullanımı, planlı gebelik, folik asit kullanımı, eğitim durumu (okur-yazar değil, ilkökul, ortaokul, lise, üniversite ve üzeri), gelir düzeyi (2500≥, 2501-5000, 5000<), küretaj sayısı (0, 1, 1<), abortus sayısı (0, 1, 1<), ilaç kullanım süresi (gün) (1, 2-7, 8-50, 51-100, 101-200, 200<), gebelik sonucu (doğum, abortus, küretaj), doğum şekli (vajinal doğum, sezaryen)] yüzde (%) değeri ve %95 güven aralığı (GA) ile ifade edildi. GA hesaplaması süreklilik düzeltmeli Wilson skor aralığı ile yapıldı gebe bilgileri kaydı, ortalama, minimum ve maksimum değerleri için Microsoft Office Excel® (2019) kullanıldı. GA hesaplaması için Statistics Kingdom internet sitesi kullanıldı.⁹ Gebeliğin planlı olma durumu ile folik asit kullanımının karşılaştırılması χ^2 testi kullanılarak (Yates düzeltmesi ile) yapıldı. P değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlar anlamlı kabul edildi. Bu çalışma bölgesel İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul'u tarafından onaylanmıştır (protokol no: 2020/14-44, tarih: 23.12.2020).

BULGULAR

Çalışmamıza perinatoloji kliniğimize başvuran ve gebeliğinin herhangi bir döneminde ilaç kullanımı olan 99 gebe dahil edildi. Gebelerin demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmamıza dahil edilen gebelerde ortalama yaş 31,70 (18-47, SS=5,880), ortalama gravida 2,81 (1-8, SS=1,452), ortalama parite 1,4 (0-5, SS=0,988) ve başvuru sırasındaki ortalama gebelik haftası 11,27 (5-30, SS=4,692) olarak hesaplandı (Tablo 2A). Sigara kullanımı 18 [%18,18 (%95 GA: 11,41-27,48)] gebede mevcut iken sadece 1 gebenin alkol kullanım öyküsü mevcuttu (Tablo 2B).

| Tablo 2A. Gebelerin demografik verileri (numerik veriler) (n=99) | | | | |
|--|----------|---------|----------|--------|
| Demografik veri | Ortalama | Minimum | Maksimum | SS |
| Yaş | 31,70 | 18 | 47 | 5,880 |
| Gravida | 2,81 | 1 | 8 | 1,452 |
| Parite | 1,40 | 0 | 5 | 0,988 |
| Canlı doğum | 1,39 | 0 | 5 | 1,008 |
| Başvuru gebelik haftası (hafta) | 11,27 | 5 | 30 | 4,692 |
| İlaç kullanım süresi (tüm) (gün) | 66,56 | 1 | 280 | 83,297 |
| İlaç kullanım süresi (0-100 gün)* | 30,28 | 1 | 91 | 22,974 |
| Doğum haftası** | 38,22 | 26 | 42 | 2,569 |
| *Bu veriye gebelik sırasında 100 gün ve daha kısa süre kullanılan ilaçlar dahil edilmiştir (n=80). **Gebeliği doğum ile sonuçlanan n=90 gebenin değerlendirmesidir. SS: Standart sapma | | | | |

Gebeliklerin %28,28'i planlıydı. Gebelerin eğitim durumu incelendiğinde okur-yazar olmayanların sayısının 4 (%4,04), ilk ya da orta öğretimi bitiren gebelerin sayısının 87 [%87,88 (%95 GA: 79,41-93,31)] ve üniversite mezunu sayısının 8 (%8,08) olduğu gözlenmiştir (Tablo 2B). Gebelerin yaklaşık %20'si asgari ücretin altında bir gelirleri olduğunu beyan

ettiler. Hastaların %28,28'sinin gebeliğinin planlı olduğu öğrenildi. Folik asit kullananların oranı %70,71'di. Planlı gebeliklerde folik asit kullanımı plansız gebeliklere göre anlamlı derecede yüksekti [$\chi^2=7,8172$ (Yates düzeltmesi) $p=0,005175$] (Tablo 3).

Tablo 2B. Gebelerin demografik verileri (kategorik veriler)

| Demografik veri | | Gebe sayısı (n=99) | Yüzde değer ve GA |
|----------------------------|---------------------|--------------------|------------------------------|
| Sigara kullanımı | | 18 | %18,18 (%95 GA: 11,41-27,48) |
| Alkol kullanımı | | 1 | %1,01 (%95 GA: 0,02-5,50) |
| Planlı gebelik | | 28 | %28,28 (%95 GA: 19,91-38,37) |
| Folik asit kullanımı | | 70 | %70,71 (%95 GA: 60,58-79,21) |
| Eğitim durumu | | | |
| | Okur-yazar değil | 4 | %4,04 (%95 GA: 1,30-10,61) |
| | İlkokul | 35 | %38,89 (%95 GA: 28,96-49,77) |
| | Ortaokul | 18 | %18,18 (%95 GA: 11,41-27,48) |
| | Lise | 34 | %34,34 (%95 GA: 25,28-44,64) |
| | Üniversite ve üzeri | 8 | %8,08 (%95 GA: 3,81-15,76) |
| Gelir düzeyi | | | |
| | 2500≥ | 21 | %21,21 (%95 GA: 13,89-30,81) |
| | 2501 – 5000 | 38 | %38,38 (%95 GA: 28,94-48,73) |
| | 5000< | 40 | %40,40 (%95 GA: 30,81-50,76) |
| Küretaj sayısı | | | |
| | 0 | 89 | %12,12 (%95 GA: 6,69-20,59) |
| | 1 | 8 | |
| | 1< | 2 | |
| Abortus sayısı | | | |
| | 0 | 81 | %18,18 (%95 GA: 11,41-27,48) |
| | 1 | 14 | |
| | 1< | 4 | |
| İlaç kullanım süresi (gün) | | | |
| | 1 | 3 | %3,03 (%95 GA: 0,79-9,24) |
| | 2-7 | 15 | %15,15 (%95 GA: 9,01-24,08) |
| | 8-50 | 48 | %48,48 (%95 GA: 38,40-58,69) |
| | 51-100 | 14 | %14,14 (%95 GA: 8,22-22,93) |
| | 101-200 | 7 | %7,07 (%95 GA: 3,13-14,51) |
| | 200< | 12 | %12,12 (%95 GA: 6,69-20,59) |
| Gebelik sonucu | | | |
| | Doğum | 90 | %90,91 (%95 GA: 83,01-95,50) |
| | Abortus | 8 | %8,08 (%95 GA: 3,81-20,59) |
| | Küretaj | 1 | %1,01 (%95 GA: 6,69-20,59) |
| Doğum şekli (n=90) | | | |
| | Vajinal doğum | 35 | %38,89 (%95 GA: 28,96-49,77) |
| | Sezaryen | 55 | %61,11 (%95 GA: 50,23-71,04) |
| GA: Güven aralığı | | | |

Çalışmamızda ortalama ilaç kullanım süresinin ortalama 66,56 gün olduğu tespit edildi. Çalışmamızda ilacını 100 gün ve daha kısa süreli kullanan gebe sayısını 80 olarak gözlemlendi. Bu gebelerin ortalama ilaç kullanım süreleri ise 30,28 (1-91, SS=22,974) gündü. İlaç kullanım süresini tabakalandırdığımız zaman 48 (%48,48) gebenin ilaçlarını 1 hafta ila 50 gün şeklinde kullandığını tespit edildi.

Gebelerin konseye başvuru zamanlarını değerlendirdiğimizde ortalama 11,27 (5-30, SS=4,692) olarak tespit edildi. Bu gebelerin 55'i ilk 10 hafta içindeydi [%55,56 (%95 GA: 45,25-65,43)].

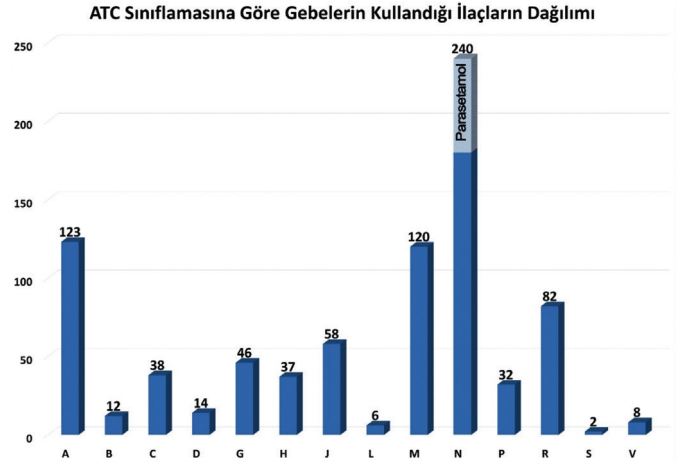
Gebelik sonuçlarını değerlendirdiğimizde 99 gebeden 8'inin abortusla ve sadece 1 tanesinin küretaj ile sonuçlandığını gözlemlendi. Doğum yapan 90 gebenin 55'inde (%61,11) sezaryen tercih edilirken geriye kalan 35 gebede vajinal doğum tercih edildi. Doğumsal anomaliler ise 5 gebede [%4,04 (%95 GA: 1,30-10,61)] gözlemlendi (Tablo 4). Bunların 3'ünde kalp anomalisi, 1'inde sinir sistemi anomalisi, 1'inde de pulmoner anomali olarak tespit edildi.

Çalışmamıza dahil ettiğimiz gebelerin %29,34'ünün (en sık) sinir sistemini ile ilgili ilaç kullandığı tespit edildi. Bu grubun içinde yer alan parasetamol ise sinir sistemi ilaçlarının %25'ini oluşturmuştur. En sık kullanılan 2. ilaç sınıfı ise %15,04 oranında "Sindirim Sistemi ve Metabolizma" ilaçları sınıfıdır (Şekil 1).

TARTIŞMA

Merkezimize başvuran 162 hastadan 99'u çalışmamıza dahil edilmiştir. Gebeliklerinin sonucu bilinmeyen 63 anne adayı çalışma dışı bırakılmıştır. Bu gebelerin, gebeliklerini

merkezimiz dışında bir yerde sonuçlandırmış olması kayıtlarına ulaşamamanın temel sebebidir. Benzer şekilde teratojenite bilgi seviyesine başvuran 309 hastanın 220'sine ulaşılmıştır.¹⁰



Şekil 1. Maruz kalınan etken maddelerin Yapısal Tedavi Edici Kimyasallar Sınıflaması sınıflandırmasına göre dağılımı

A: Sindirim Sistemi ve Metabolizma, B: Kan ve Kan Yapıcı Organlar, C: Kalp Damar Sistemi, D: Dermatolojik İlaçlar, G: Ürogenital Sistem ve Cinsiyet Hormonları, H: Endokrin Sistem, J: Enfeksiyona Karşı Kullanılan (Antienfektif) İlaçlar, L: Antineoplastik ve İmmünomodülatör Ajanlar, M: Kas İskelet Sistemi, N: Sinir Sistemi, P: Parazit ve Böcek İlaçları, R: Solunum Sistemi, S: Duyu Organları, V: Çeşitli İlaçlar, şekilde parasetamol sinir sistemi ilaçlarının içinde ayrıca gösterilmiştir

Tablo 3. Gebeliğin planlı olup olmama durumuna göre folik asit kullanımının değerlendirilmesi

| Gebelik planı | Folik asit kullanım durumu | | |
|---------------|----------------------------|----------------|--------------|
| | Folik asit (+) | Folik asit (-) | Toplam |
| Planlı | 26 (%92,86) | 2 (%7,14) | 28 (%100,00) |
| Plansız | 44 (%61,97) | 27 (%38,03) | 71 (%100,00) |
| Toplam | 70 (%70,71) | 29 (%29,29) | 99 (%100,00) |

$\chi^2=7,8172$ (Yates düzeltmesi) $p=0,005175$

Tablo 4. Gebelerde gözlemlenen doğumsal anomaliler ve maruz kaldıkları ilaçlar

| Sıra no | İlaçlar | Gözlemlenen anomali | Yaş | Gebenin başvuru haftası |
|---------|--|--|-----|-------------------------|
| 1. | Sefepim, sefdinir, deksketoprofen, naproksen, sodyum, endostein, parasetamol | - Patent duktus arteriosus - Patent foramen ovale | 33 | 9 |
| 2. | Pregabalin | - Spina bifida | 30 | 7 |
| 3. | Siprofloksasin, nitrofurantoin, hiyosin-n-butilbromür | - Atrial septal defekt | 23 | 10 |
| 4. | Pregabalin, betametazon, tenoksikam | - KKAM | 26 | 7 |
| 5. | Amoksisilin/klavulanik, mepivakain, artikain, diklofenak potasyum, metamizol, deksketoprofen | - Aort darlığı | 32 | 7 |

KKAM: Konjenital kistik adenomatoid malformasyon

Çalışmamızda gebelerimizin demografik verileri kaydedildi. Çalışmamızda değerlendirilen gebeler 18-47 yaş aralığında olup ortalama 31,7 yaşında olduğu gözlenmiştir. Gebelerimiz ortalama 2,8 gravida iken, parite 1,4 düzeyindeydi.

Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan "Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019" içinde tüketilen tütün mamulleri ve alkol hakkındaki ülkemiz verilerine ulaşmak mümkündür.¹¹ Buna göre 15 yaş üzeri kadınlarda %15'inin her gün tütün ya da tütün mamulü tükettiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise bu oran %18 olarak tespit edilmiştir. Benzer şekilde söz konusu yıllıkta alkol tüketim oranları kullananlarda %6,6, daha önce kullananlarda %4,0 ve hiç kullanmayanlarda %89,4 (toplam %100) olarak tespit edildiği bildirilmiştir.¹¹ Araştırmamızda gebelerimizden sadece 1'i (%1) alkol kullanmaktaydı. Bu farklılığın nedeninin demografik özelliklerin detaylı araştırması ile ortaya koyulacağı düşünüldü.

Ülkemizdeki üniversite mezunu kadın sayısı 2020 yılı Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 5196092'dir. Bu aynı dönemdeki tüm kadınların %12,46'sına denk gelmektedir. Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz üniversite mezunu kadınların oranı %8,08'dir (%95 GA: 3,81-15,76). GA değerlerini göz önüne aldığımızda tespit ettiğimiz durum ülkemiz sonuçları ile uyumludur.¹²

Nöral tüp defektinin (NTD) önlenmesi amacıyla folik asit kullanımı 1965 yılında yapılan bir çalışma ile ileri sürülmüş ve folik asit kullanımı yıllar içinde artmıştır ve halen artmaya devam etmektedir.¹³ İtalya kaynaklı, 2013'te yayınlanan bir çalışmada da gebelik öncesi dönemde folik asit kullanımının %43,3 olduğu gözlenmiştir.¹⁴ Aynı tarihte ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada ilk trimesterde folik asit kullanım sıklığı %48,8 olarak bildirilmiştir.¹⁵ Yurtsever ve Set¹⁶ tarafından yapılan bir çalışmada planlı gebeliklerde folik asit başlama durumu plansız gebeliklere göre daha yüksek bulunmuştur. Bu sonuç çalışmamız ile benzerdir. Bizim çalışmamızda da planlı gebeliklerde gebelik öncesi dönemde folik asit kullanımı beklendiği üzere daha yüksekti.

Tüm gebelikler için doğumsal anomali görülme riski %3-5 olarak kabul edilmektedir. Avrupa kaynaklı bir yayında 1000 doğumun 29'unda doğumsal anomali gözlendiği ifade edilmiştir.¹⁷ Bizim çalışmamızda da 100 gebenin sadece 5'inde doğumsal anomali gözlemlenmiştir. Çalışmamızdaki gebelerin maruz kaldıkları ilaçların literatüre göre doğumsal anomali riskini değerlendirdiğimizde, bu ilaçların doğumsal anomali görülme riskini anlamlı derecede arttırmadığı tespit edilmiştir.

Demir ve ark.¹⁰ tarafından yapılan ülkemiz kaynaklı bir çalışmada gebelerin ilaç kullanım süresinde 10 günden uzun süreli kullanımı kronik kullanım olarak kabul etmişlerdir. Bu çalışmada gebelerin yarısının 10

gün ve daha kısa süreli ilaç kullandıkları bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da hastalarımızın yaklaşık yarısı (%48,48) bir haftadan uzun 2 aydan kısa süre (8-50 gün) ilaç kullanmışlardır. Ancak 1 haftaya kadar olan ilaç kullanımları bizim çalışmamızda %18 olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda tüm gebelerin ilaç kullanım süre ortalaması yaklaşık 66 gün olarak tespit edilmiştir. Bu değerlendirmede SS yüksekti (SS=83,297). İlaç kullanım süresi 100 günden daha uzun olan gebeleri dışladığımız zaman (n=19) ortalama ilaç kullanım süresinin yaklaşık 30 gün olduğu görülmüştür (SS=22,974).

Demir ve ark.¹⁰ tarafından yapılan çalışmada isteğe bağlı küretaj oranı %17,3 bulunmuştur (220 gebenin 38'i). Çalışmamızda ise sadece 1 gebe isteğe bağlı küretaj kararı vermiştir. Bu gebe maruz kaldığı ilaçların karbamazepin, fluoksetin, akamprosot olduğunu beyan etmiştir. Bu ilaçlardan karbamazepine bağlı olarak NTD, kraniyofasiyal anomaliler ve kanama bozuklukları gözlendiği bildirilmiştir.^{18,19} Fluoksetinin tartışmalı olarak kardiyovasküler anomalilerle neden olduğu belirtilmiştir.²⁰ Bununla birlikte gebelik sırasında fluoksetin kullanımının güvenli olduğunu iddia eden çalışmalarda bulunmaktadır.²¹ Akamprosotın gebelik sırasında kullanımı ile ilgili yapılan literatür çalışmasında geniş çaplı bir epidemiyolojik araştırmaya rastlanmamıştır. Bu iki çalışma dönemi arasındaki en temel fark FDA Gebelik Risk Kategorileri'nden kaynaklanmaktaydı. Demir ve ark.¹⁰ tarafından yapılan çalışmada bu kategoriler rutin olarak hastaya bildirilirken güncel çalışmada bu bildirim yapılmamaktadır. Zaten, Demir ve ark.¹⁰ çalışmasında FDA Gebelik Risk Kategorileri'nden D ve X grubu ilaç kullananların diğer gruplara göre anlamlı şekilde daha fazla isteğe bağlı küretaj tercih ettiklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada gebelere FDA Gebelik Risk Kategorisi'nin bildirilmemesinin isteğe bağlı küretajın sadece 1 gebede gözlenmesinin önemli bir nedeni olduğu düşünülmüştür.

Gebelerin ilaç kullanımları özellikle gebeliklerinin farkında olmadıkları döneme denk gelmektedir. Bizim çalışmamızda da gebelerimiz ortalama 11,27. haftalarında başvurmuştu. Bu dönemde gebelerin kullandıkları ilaçlar da oldukça çeşitlilik göstermektedir. Olukman ve ark.²² yaptığı bir çalışmada ilk trimester gebeliklerinde %22,5 ile en çok antimikrobiyal ilaçlar, %15,5 ile 2. sırada analjezikler, %7,9 ile 3. sırada antidepresan ilaçların kullanıldığı tespit edilmiştir. Göker ve ark.²³ yaptığı bir çalışmada Celal Bayar Üniversitesi (CBÜ) ve Trabzon Karadeniz Teknik Üniversitesi (KTÜ) Tıp Fakülteleri hastanelerinde 2005-2010 yılları arasında gebeliği sırasında ilaç kullanımı nedeniyle Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran kullanan gebeler dahil edilmiş; gebelik haftasından bağımsız olmak üzere, gebelerin en sık antidepresan ilaçları ve antibiyotikleri kullandıklarını tespit etmiştir. CBÜ'ye başvuran grupta

3. en sık antiepileptik ilaçların kullanıldığı kaydedilirken, KTÜ’de analjezikler kaydedilmiştir.²¹ Çalışmamızın verileri ele alındığında en sık kullanılan ilk 3 ilaç grubunun sırasıyla santral sinir sistemi ilaçları, sindirim sistemi ve metabolizma ilaçları ve kas iskelet sistemi ilaçları olduğu gözlenmiştir. Santral sinir sistemi ilaçları ile diğer ilaç gruplarının kullanım sıklığındaki en temel farkın parasetamolden kaynaklandığı düşünüldü. Parasetamol bir analjezik olmasına rağmen kas iskelet sistemi ilaçları içinde yer alan non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlardan farklı olarak etkisini santral sinir sisteminde göstermektedir. Sindirim sistemi ilaçlarının diğer yayınlardan farklı olarak daha sık kullanıldığı tespit edilmesi gebelerin bölgesel nedenlerle mide şikayetlerini daha sık olarak yaşamaları ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Bununla birlikte Göker ve ark.²³ ile yapılan çalışmada ilaçlar ATC sınıflaması yerine fonksiyonel sınıflama tercih etmişlerdir. Bunun da sık kullanılan ilaçlar sıralamasındaki önemli bir farklılık nedeni olabilmektedir. ATC sınıflarına göre gebeler tarafından kullanılan ilaçların dağılımının yapıldığı bir çalışmada en sık kullanılan ilaçların sindirim sistemi ilaçları olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada 2. ve 3. sırada da eşit oranda olan genitoüriner sistem ve cinsiyet hormonları ilaçları ve sinir sistemi ilaçları yer almaktadır.

Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızdaki en önemli sınırlılığımız az sayıda hasta sonucuna ulaşılabilmesiydi. Bunu dışında çalışma süresinin kısa olması da az sayıda hastaya ulaşılmasının diğer bir sebebidir. Ayrıca çalışmanın tasarımının retrospektif olması gebelerin önceki gebeliklerindeki anomali durumu, akraba evliliği durumu, mesleki maruz kalımları gibi bilgiler sorgulanamamasına neden olmuştur. Bebeklerin doğum sonrası genetik analizlerinin ve uzun dönemli takiplerinin yapılamamış olması da diğer sınırlılıklarımızdır.

SONUÇ

Gebelik sırasında maruz kalınan ilaçların teratojenik etkilerini özellikle piyasaya yeni sürülen ilaçlar için öngörmek çok zordur. Bu nedenle çalışmamızın bu alanda faydalı olacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte bazı ilaçlar (örneğin; Bebdectin®, etken madde; doksilamin) hatalı olarak teratojenik etkiye sahip olarak değerlendirilmiştir. Yıllar içinde gebelikte kullanımı güvenli bir ilaç haline dönüşmüştür. Bu yaptığımız çalışmanın bilimsel literatüre böyle bir katkısının olacağı öngörülmektedir. Ayrıca çalışmamızda sadece bir gebenin isteğe bağlı küretaj tercihinde bulunması ve bununla birlikte doğumsal anomali görülme durumunun beklenenden yüksek olmaması önemli bir sonuçtur. Bu konuda daha fazla sayıda gebeyi kapsayan çalışmaların yapılması gebelikte ilaç kullanımı konusunda hekimin karar verme gücünü artıracaktır.

Etik

Etik Kurul Onayı: Bu çalışma bölgesel İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurul’u tarafından onaylanmıştır (protokol no: 2020/14-44, tarih: 23.12.2020).

Hasta Onayı: Retrospektif çalışmadır.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Yazarlık Katkıları

Konsept: S.Y.K., A.E., Dizayn: Z.E.Ç., A.E., Veri Toplama veya İşleme: E.U., B.S., M.Ö., Analiz veya Yorumlama: Z.E.Ç., Literatür Arama: İ.Ö., Ö.D., C.G., Yazan: İ.Ö., Ö.D., H.G.

Çıkar Çatışması: Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

Finansal Destek: Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Headley J, Northstone K, Simmons H, Golding J; ALSPAC Study Team. Medication use during pregnancy: data from the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60:355-61.
- Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S; National Birth Defects Prevention Study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:51.e1-8.
- Kaplan YC CH, Demir Ö, Karadaş B, Yılmaz İ, Temiz TK. A new era begins in risk communication regarding drug use in pregnancy: Changes in fda pregnancy risk categories. *Turkish Journal of Family Practice* 2014;18:195-8.
- Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open.* 2014;4:e004365.
- Ayad M, Costantine MM. Epidemiology of medications use in pregnancy. *Semin Perinatol.* 2015;39:508-11.
- Who Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Last Accessed Date: 09.02.2022. Available from: https://www.Whocc.No/atc_ddd_methodology/purpose_of_the_atc_ddd_system/. 11 242021
- Koyuncu Arslan M, Akar M, Pala HG, Taner CE, Oncel MY. Evaluation of fetal central nervous system anomalies; perinatology council data of a reference center. *Forbes J Med.* 2020;1:75-8.
- Sayan A, Karaçay Ş, Okay T, Arıkan A. Perinatoloji konsey sonuçları: 6 yıllık verilerin değerlendirilmesi. *Çocuk Cerrahisi Dergisi.* 2007;21:68-73.
- Statistics kingdom. Son Erişim Tarihi: 09.02.2022. Erişim Adresi: <https://www.statskingdom.com/proportion-confidence-interval-calculator.html>
- Demir Ö, Arıcı MA, Demiral Y, Tuncok Y. Evaluation of drugs exposure in pregnancy according to different risk categories: Do fda-based decisions lead to more curettage? *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* 2012;32:901-9.
- Türkiye cumhuriyeti sağlık bakanlığı sağlık bilgi sistemleri genel müdürlüğü. Sağlık İstatistikleri Yıllığı 2019. 2021.

12. Türkiye İstatistik kurumu. Son Erişim Tarihi: 09.03.2022. Erişim Adresi: <https://www.tuik.gov.tr/>
13. Hibbard BM, Hibbard ED, Jeffcoate TN. Folic acid and reproduction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1965;44:375-400.
14. De Santis M, Quattrocchi T, Mappa I, et al. Folic acid use in planned pregnancy: an Italian survey. *Matern Child Health J.* 2013;17:661-6.
15. Köken GN, Derbent AU, Erol O, Saygın N, Ayık H, Karaca M. Awareness and use of folic acid among reproductive age and pregnant women. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2013;14:87-91.
16. Yurtsever C, Set T. Gebelik öncesi bakım alma ve gebeliklerin planlı olma durumunun folik asit ve sigara ile ilişkisi: Kesitsel bir araştırma. *Turkish Journal of Family Medicine and Primary Care.* 2018;12:43-8.
17. Dolk H, Loane M, Garne E. The prevalence of congenital anomalies in Europe. *Adv Exp Med Biol.* 2010;686:349-64.
18. Jentink J, Dolk H, Loane MA, et al. Intrauterine exposure to carbamazepine and specific congenital malformations: systematic review and case-control study. *BMJ.* 2010;341:c6581.
19. Kaplan YC, Demir O. Use of Phenytoin, Phenobarbital Carbamazepine, Levetiracetam Lamotrigine and Valproate in Pregnancy and Breastfeeding: Risk of Major Malformations, Dose-dependency, Monotherapy vs Polytherapy, Pharmacokinetics and Clinical Implications. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19:1805-24.
20. Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66:695-705.
21. Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol Med.* 2000;30:89-94.
22. Olukman M, Parlar A, Orhan CE, Erol A. Drug use in pregnancy: One year's experience. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi [Journal Turk Soc. Obstetrics Gynecology].* 2006;3:255-61.
23. Göker A, Kadioğlu Duman M, Gürpınar T, et al. Retrospective evaluation of the pregnant women consulted due to drug exposure during pregnancy. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst.* 2012;22:90-4.