

Gebelerde Antibiyotik Kullanımı ve Paraziter İnfestasyonların Tedavisi

USE OF ANTIBIOTICS AND TREATMENT OF PARASITIC INFESTATIONS IN PREGNANCY: REVIEW

Dr. Cahit Gürkan ZORLU,^a Dr. Eylem ŞEKER ARI^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, ANTALYA

Özet

Gebelikte antibakteriyel ve antiparaziter tedaviye birkaç açıdan yaklaşılmalıdır. Öncelikle, gebelikte fizyolojik değişiklikler dolayısıyla, bazı ajanların farmakokinetiği değişebilir. Bu nedenle gebelere ilaç verirken dozajı tekrar gözden geçirmek gerekebilir. Bunun yanında, fetusun ilaçlara yanıtı annenininkinden farklı olabilir. Gebelere verilen tüm ilaçların, farklı oranlarda da olsa, fetusa geçtiği kabul edilir. İlacın fetusta yaratabileceği olumsuz etkiler sorgulandığında ilacın gebeliğin kaçınıcı trimesterinde kullanıldığı da önem taşır. İlk trimesterde özellikle mutajenik ve teratojenik etki gösteren ajanlardan kaçınılır. Son trimesterde fetusun metabolizması üzerine etki ederek neonatal sorunlara yol açabilecek ilaçlar bilinmelidir. Bu derlemede, gebelikte gerektiğinde doğru anti-enfektif ajana başvurmamızı ve fayda-zarar analizi yapmamızı kolaylaştırmak üzere, gebeliğe özgü değişikliklere ve gebelikte antibiyotik kullanımının ana prensiplerine değinilmiş ve günümüzde sık kullanılan anti-enfektif ajanlar tek tek irdelenmiştir. Laktasyonda ilaç kullanımından da kısaca bahsedilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, antibiyotik, enfeksiyon, parazit

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2006, 16:17-32

Abstract

There are several aspects of antibacterial and antiparasitic therapy in pregnancy. First of all, due to the physiologic changes in pregnancy, the pharmacokinetics of some agents may change. That is why the dosage may need a rearrangement when prescribing the pregnant patient. Besides, the reaction of the fetus to some drugs may differ from that of the mother's. All the medications given to the pregnant woman are assumed to be transferred to the fetus in varying ratios. When the adverse effects of the drugs are investigated, it is important to question the period of gestation it is used. Agents with teratogenic and mutagenic effects are avoided especially within the first trimester. In the last trimester, the drugs that may cause neonatal problems by acting on the metabolism of the fetus should be known. In this review, in order to help us utilize the right anti-infective agent and do a risk-benefit analysis, the pregnancy-related changes and general principles of antibiotic use in pregnancy have been summarized. The most frequently preferred anti-infective agents are mentioned and antibiotic use during lactation is shortly discussed.

Key Words: Pregnancy, antibiotic, infection, parasite

Epidemiyoloji

İlaç kullanımından sürekli kaçınılmasına rağmen, gebelikte pek çok ilaç kullanılmaktadır. Tipik bir gebe, multivitamin ve demire ek olarak 1 ila 3 adet daha ilaç kullanmaktadır.¹ İngiltere'deki gebelerin yaklaşık üçte biri gebelik sırasında en az 1 kez ilaç kullanır, ancak yalnızca %6'sı ilk trimesterde ilaç almaktadır.²

İlaçlara bağlı fetal anomaliler üzerine, medyanın odaklanmasının da etkisiyle, İngiltere'de

1960'lı yılların ortalarından 1970'li yılların ortalarına doğru, gebelikte toplam ilaç kullanımında %80'den %35'e, reçetesiz ilaç kullanımında %64'ten %9'a düşüş gözlenmiştir.¹ Puerperal dönemde, reçete edilen ilaçlarda emziren ile emzirmeyen anneler arasında anlamlı farklar olmaması nedeniyle ilaç kullanımı artmaktadır.³

Gebelik sırasında, değişen şiddette, enfeksiyonların tedavisi için gebelerin %15 ila %40'ı antimikrobiyal ajanlar kullanmaktadır.⁴

Gebelikte antibakteriyel tedavi ülkelere ve yıllara göre değişkenlik gösterebilir. Yaklaşık kırk yıl önceki bir araştırmada, tetrasiklinler, benzilpenisilin, sulfonamidler, kloramfenikol gebelerde en çok tercih edilen ajanlar olarak saptanmıştır.⁵ Başka bir çalışma ise, sırasıyla; benzilpenisilin,

Geliş Tarihi/Received: 17.08.2005 **Kabul Tarihi/Accepted:** 25.11.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Cahit Gürkan ZORLU
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANTALYA
gbobgyn@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

tetrasiklin, streptomisin, nitrofurantoin, kloramfenikol ve sikloserinin en sık kullanılan ajanlar olduğunu göstermiştir.⁶ Norveç'ten 1992 yılında yayımlanan bir çalışmada, klamidy servisi için pratisyen hekimlerin gebelik haftasına bakılmaksızın tetrasiklin önerdiği tespit edilmiştir.⁷ Finlandiya'da yapılan bir çalışmada ise, antibiyotik kullanımında en sık fenoksimetilpenisilin, eritromisin, pivmesilinam, nitrofurantoin, amoksisilin, sefaleksisin, metronidazol, ampisillin, sefadroksil yer almaktadır.⁸

Macaristan'da yapılan bir retrospektif değerlendirmede, sağlıklı bebeği olan 38151 anneye gebelikte antibiyotik kullanımı sorulmuştur. Olguların %17.2'sinin antibiyotik kullanmış olduğu saptanmıştır. Çoğu (%14.5) penisilin kullanmıştır, %1.2'si sefalosporin, %0.7'si tetrasiklin kullanmıştır.⁹

İlaç Metabolizması

Plasentanın yapısı ve işlevi türler arasında değişkenlik gösterir. Örneğin, koyunlar kalın bir sindezmokoryal plasentaya sahiptir; permeabilitesi insanlardakinden çok daha azdır. Kemirgenlerin labirentimsi plasentaları vardır, etkin bir değiş tokuş söz konusudur. İnsandaki hemokoryal plasenta multivillöz akım paternine göre işlev görür; maternal dolaşım ile fetal dolaşımı ayıran zar, kapiller yapılardan ibarettir.

Gebelikte ilaç verirken var olan pratik görüş, ilacın fetusa geçişinin önlenemez olduğudur. Plasenta maternal ve fetal dolaşım arasında bir lipid bariyerdir ve ilaçlar plasentadan pasif difüzyon ile geçer. Bu süreci belirleyen özelliklerden ilaca bağlı olanlar, ilacın molekül ağırlığı, iyonizasyon derecesi, yağda çözünürlüğü ve protein bağlanma kapasitesidir. Bunun yanında yüzey alanı ve membranın kalınlığı da geçiş sürecini etkiler. Düşük molekül ağırlıklı, yağda çözünen, iyonize olmayan ilaçlar polar ilaçlara göre daha kolay geçer. Ampisillin ya da sefotaksim maternal serum düzeylerine yaklaşır, ancak eritromisin ya da tobramisin daha düşük düzeylerde kalır. Ancak, sonuçta bütün ilaçlar plasentanın her iki tarafında kabaca eşit konsantrasyonlara ulaşır.^{1,4}

Farmakolojik sülfonların çoğu maternal kan akımından fetusunkine geçer ve fetusun ilaçlara yanıtı anneninkinden farklı olabilir. Bu yanıt farklılığı, daha fazla kan-beyin bariyeri geçirgenliği ve daha az etkin hepatik detoksifikasyon nedeniyle artmış toksisite şeklindedir. Gebeliğin geç döneminde fetal böbrekler oldukça verimli çalışmaya başlar ve hidrofilik ilaçları hızlı şekilde elimine eder. Fetusun idrarı amniyotik sıvıya geçtiği için hidrofilik ilaçların, maternal plazma konsantrasyonu azalsa da, anneye tekrar geçme olasılığı zayıftır. Bu nedenle, amniyotik sıvı hidrofilik ilaçlar için bir rezervuar olarak kabul edilebilir.¹⁰ Daha lipofilik ilaçlar için metabolizma eliminasyonun daha öncelikli yoludur. Hem plasenta hem fetal karaciğer bazı lipofilik ilaçları metabolize edebilir, ancak bu kapasite çabuk doyar.

Gebelikte Fizyolojik Değişiklikler

Annenin vücudundaki organ sistemlerinin çoğu, kardiyovasküler, pulmoner, renal ve gastrointestinal sistemler de dahil olmak üzere, gebeliğe adaptasyon için değişikliklere uğrar. Bunun yanında, fetus da ek bir dağılım kompartmanı olarak gelişmeye devam eder. Gebelikte gastrik boşalma azalır, bu durum özellikle doğum eylemi sırasında belirgindir. Özellikle doğum eylemi sırasında gastrointestinal motilitedeki azalma, bazı ilaçların emilimini engelleyebilir. Toplam vücut kilo artışının büyük kısmı, artmış toplam vücut sıvısıdır, ki bunun %80 kadarı ekstrasellülerdir.¹⁰

İlacın emilimi, enfeksiyon bölgesine dağılımı ve eliminasyonu antibiyotik tedavisinin sonucunu belirleyen önemli parametrelerdir ve gebelikteki fizyolojik değişikliklerden hepsi etkilenir. Gebeliğin ilk 5 ayında gerçekleşen plazma hacmindeki %30'luk artış, plazmadaki ilaç konsantrasyonunu azaltır. Ek olarak, plazma proteinlerindeki azalma yüksek oranda proteinlere bağlanan ilaçların toplam plazma konsantrasyonunu azaltır. Gebelikte karaciğer metabolizmasında ve renal kan akımında da bazı ilaçların farmakokinetiğini etkileyen değişiklikler olmaktadır.¹ Bu nedenle daha önce saptanmış olan tedavi aralıkları gebelikte uygun olmayabilir. Genellikle gebeleri tedavi ederken bu durum yeterince önemsenmeyip, gebe olmayanlara

uygun olduğu bilinen dozaj uygulamaları ile devam edilmektedir.

Enfeksiyon ile İlişkili Riskler

Gebelerde rastlanan enfeksiyonların çoğu üst solunum yolu ya da alt üriner sisteme sınırlı enfeksiyonlardır ve dikkatle tedavi edilir ise gebeliğin gidişatına zarar vermez. Ancak, asemptomatik bile olsa, tedavi edilmeyen genital enfeksiyonların, özellikle bakteriyel vajinozisin, gebeliğin kötü sonuçlanmasına neden olabileceği bilinmektedir. Enfeksiyon ahamı fetusa genital sistemden asendan olarak ya da kan dolaşımından ulaşır. Amniyotik sıvının bakteriyel kolonizasyonu, preterm eylemin yanında, düşüğe, intrauterin gelişme geriliğine, fetal ya da neonatal pnömoniye, hatta septisemi ve intrauterin fetal ölüme yol açabilir. Preterm eylem ve erken membran rüptürü öncesinde genellikle genitoüriner enfeksiyonlar bulunmaktadır.¹⁰⁻¹⁵ Asemptomatik bakteriüri gebeliklerin ortalama %4 ila %10'unda gelişir, bu oran gebe olmayan popülasyondakine eşdeğerdir. Aksine gebelikte semptomatik idrar yolu enfeksiyonu gebe olanlara göre yaklaşık 3 kat daha fazladır.^{10,16}

Gebelikte idrar yolu enfeksiyonu riskinin artması, üriner staza neden olan fizyolojik değişikliklere bağlı olabilir. Asemptomatik bakteriürisi olup tedavi edilmeyen gebelerin ortalama %30'unda akut pyelonefrit gelişme riski varken, genel kadın popülasyonunda bu insidans %2'den azdır.^{10,16}

Organogenez ve Teratogenez

Ana vücut yapıları, konsepsiyondan sonraki ilk 12 haftada oluşur. Bu süreçteki bir müdahale teratogeneze yol açabilir. Bu süreçten sonra verilen ilaçların majör anatomik değil ama işlevsel bozukluğa yol açabileceği kabul edilir.

Teratogenez, fetal organların yapısal ya da fonksiyonel disgenezisi olarak tanımlanabilir. Teratogenez, değişik şiddetlerde konjenital anomaliler, intrauterin gelişme geriliği, karsinogenez ve fetal kaybı kapsar. Tüm doğumların yaklaşık %2-3'ünde majör, %9'unda minör konjenital malformasyonlar ortaya çıkar.¹ Bunlarda ilaçların rolü fazla değildir. Malformasyonların %25'inin

genetik ya da kromozomal anomalilere, %10'unun ilaçlar da dahil olmak üzere çevresel faktörlere bağlı olduğu, %65'inin etiolojisinin saptanamadığı gözlenmiştir. Bilinen teratojenler bile mutlak olarak anomaliye yol açmaz, bu nedenle teratojenisitenin mekanizması açık değildir. Fetusun genetik yapısı, ilaçla karşılaşma zamanı, anne yaşı, beslenme durumu, hastalığın durumu ve ilacın dozu rol oynayabilir. Teratojenisitenin mekanizmalarının tam anlaşılabilmesi, farmakolojik zeminde bir ilacın konjenital malformasyonlara yol açacağını öngörmeyi zorlaştırmaktadır. Teratojenlere en hassas dönem erken organogenezdir. Fetal gelişimin daha ileri dönemlerinde bir teratojene maruz kalmanın yapısal bir bozukluğa yol açma olasılığı çok daha azdır, ancak ciddi işlevsel anormalliklere, örneğin nörodavranışsal tipte olanlara, neden olması mümkündür.

Epidemiyolojik yöntemler ve hayvan çalışmaları teratojenisite ve toksisiteyi belirlemek için kullanılmaktadır. Ancak hayvan çalışmalarının sınırlamaları bulunmaktadır. Ayrıca talidomid ile fokomeli arasındaki ilişki, hayvan çalışmalarının teratojenisitede her zaman güvenilir olmadığını göstermiştir. Hayvan verilerine dayanan deneysel sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır. Türler arasındaki anatomik farklardan kaynaklanan farmakokinetik profil farklılıkları ve hedef olmayan bakteriyel floradaki duyarlılık farkları her zaman göz önüne alınmalıdır.¹⁷

İlaçların fetus üzerindeki potansiyel etkilerine göre "Food and Drug Administration (FDA)" risk faktörü kategorileri tanımlamıştır. Bunlar A,B,C, D,X olarak belirlenmiştir. Her ilaç için tayin edilen kategoriler, ilaçla ilgili literatürdeki verilerle birlikte değerlendirilmelidir. Bir ilaç için ürün üreticisi tarafından literatürde risk faktörü tanımlanmış ise yanında "M" kısaltması bulunmaktadır. Risk faktörlerinde kullanılan açıklamalar şu şekildedir:

A. İnsanlarda yapılan kontrollü çalışmalarda, ilk trimesterde ve sonraki trimesterlerde kullanıldığında fetus üzerinde herhangi bir risk tespit edilmemiştir. Prenatal vitaminler bu kategoridedir.

B. Hayvan deneyleri fetal risk olmadığını göstermekle birlikte insan deneyleri yoktur; ya da

hayvanlarda yan etkileri gösterilmekle birlikte kontrollü insan deneylerinde bu tür yan etkiler gösterilememiştir. Penisilinler bu gruptadır.

C. Hayvan ya da insan çalışmaları yok ya da fetus üzerindeki yan etkileri hayvan çalışmalarında gösterilmiş ancak insanlar üzerinde yapılmış çalışma yoktur.

D. Bu gruptaki ilaçların kanıtlanmış fetal riski mevcuttur. Ancak, ilacın yararı bu fetal riskle karşılaştırıldığında ağır basar. Karbamazepin ve fenitoin bu gruba örnektir.

X. Kanıtlanmış fetal risk ilacın her türlü yararına ağır basar. İsoetretinoin bu gruba örnektir.

Gebelikte sık kullanılan antibiyotiklerin risk faktörü kategorileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Sık kullanılan bazı antibiyotiklerin risk faktörü sınıflandırması.

İlaç adı	Grubu	Risk faktörü kategorisi
Ampisilin, Amoksisilin	Penisilin	B
Sefazolin	Sefalosporin	B _M
Sefuroksim	Sefalosporin	B _M
Seftriakson	Sefalosporin	B _M
İmipenem	β-laktam	C _M
Aztreonam	β-laktam	B _M
Doksisiklin	Tetrasiklin	D
Siprofloksasin	Florokinolon	C _M
Amikasin	Aminoglikozid	C (D _M)
Gentamisin	Aminoglikozid	C
Kloramfenikol		C
Nitrofurantoin		B
Vankomisin		C _M
Trimetoprim		C _M
Sulfonamidler		B (Terme yakın: D)
Eritromisin	Makrolid	B
Azitromisin	Makrolid	B _M
Klindamisin	Makrolid	B
Metronidazol	Antiprotozoal	B
Tinidazol	Antiprotozoal	C
İyodokinol	Antiprotozoal	C
Paromomisin	Antiprotozoal	C
Diloksanid	Antiprotozoal	C
Kinakrin	Antimalaryal/ Antiprotozoal	C
Klorokin	Antimalaryal	C
Kinin	Antimalaryal	X
Primetamin sülfadoksin	Antimalaryal	C
Meflokin	Antimalaryal	C
Halofantrin	Antimalaryal	X
Primakin fosfat	Antimalaryal	C
Flukonazol	Antifungal	C _M
Flusitozin	Antifungal	C _M

Gebelerde Antibiyotik Kullanımı

Antibiyotikler gebelikte en sık kullanılan ilaçlar arasındadır. Bazı antibiyotiklerin (örn. tetrasiklinler) insanda teratojen olduğu, bazılarının (örn. gentamisin) hayvan deneylerinde teratojen olduğu, birkaç tanesinin (örn. streptomisin) postnatal toksik etkilerinin olabileceği bilindiği için hekimler gebelere antibiyotik reçetesi vermekten çekinmektedir. Maternal enfeksiyonların tedavisinde gecikmenin intrauterin enfeksiyonlara, erken membran rüptürüne ve preterm eyleme yol açabileceği bilinmektedir. Sonuçta düşük Apgar skoru ya da serebral palsi gibi komplikasyonlar ortaya çıkabilir.⁹

Penisilinler ve Sefalosporinler

β-laktam antibiyotikler enfeksiyon tedavisinde kullanılan en eski antibiyotik sınıfını temsil eder. Penisilinler gebelikte en çok kullanılan antibiyotiktir.^{8,10} Diğer β-laktamlar da yapısal olarak penisiline benzediği için yeni yapıya sahip olan antibiyotiklere göre hekimler tarafından daha çok tercih edilmektedir ve gebelikte kullanımı güvenli kabul edilmektedir.⁴ Maternal fizyolojik değişikliklere bağlı olarak β-laktam antibiyotikler daha hızlı eliminasyona uğrar ve daha düşük plazma konsantrasyonuna sahiptir. Bu nedenle gebelikte enfeksiyonun olası zararlarından korunmak için, farmakokinetik bilginin etkin kullanımı ile, dozajın ayarlanması en önemli mesele olmalıdır. β-laktam antibiyotikleri ile tedavide ana amaç plazma konsantrasyonlarını minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) ve/veya minimum bakterisidal konsantrasyon (MBC) değerlerinin üzerinde tutmaktır. β-laktam antibiyotikler kan dolaşımından ekstravasküler sıvıya pasif difüzyon ile geçer, bu nedenle ekstravasküler boşlukta yeterli konsantrasyonları elde etmek için plazma konsantrasyonu MIC değerini birkaç kat aşmalıdır. Gebelikte hızlanmış eliminasyon ve azalmış plazma konsantrasyonunu kompanse etmek ve gebe olmayanına eşdeğer plazma konsantrasyonu elde etmek için, dozaj aralığının kısaltılması ya da dozajın arttırılması tavsiye edilir.¹⁰

Suda çözünebilen β-laktamlar plasentadan pasif difüzyon ile geçer. Bu yavaş bir süreçtir, genellikle fetal ve maternal konsantrasyonların dengeye

ulaşması birkaç saat alır. Suda çözüldükleri için, fetusun dolaşımından amniyotik sıvıya geçer ve tekrar fetusa dönerler. Bu nedenle suda çözünen ilaçların eliminasyonu yavaş gerçekleşir.

Fenoksimetilpenisilin (Penisilin V) gebelikte gram-negatif ve gram-pozitif streptokokkal enfeksiyonların tedavisinde en fazla kullanılan antibiyotiktir. Plasentadan geçtiği ve gebelikte güvenli olduğu bilinmektedir. Ancak farmakokinetik profili üzerine yapılmış fazla çalışma yoktur. On sekiz kadında yapılan bir çalışmada, ilacın gebelerde gebe olmayan kontrollere göre daha hızlı eliminasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Hızlı eliminasyonun sonucu olarak ilaç konsantrasyonu gebelerde daha düşüktür ve bu fark tek doz 660 mg fenoksimetilpenisilin verilmesinden 5 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı olmuştur.¹⁸

Ampisillinin gebelikteki farmakokinetiği üzerinde fazlaca çalışılmıştır. Aynı kadınlarda gebelikte plazma konsantrasyonlarının gebe olmadıkları döneme göre %50 daha düşük olduğu saptanmıştır. Gebelikte idrar yolu enfeksiyonunda ampisillin, enterokoklar üzerindeki etkinliği nedeniyle, iyi bir seçenektir; ancak *Escherichia coli* etken olduğunda direnç söz konusu olabilir.^{19,20}

“Collaborative Perinatal Project” tarafından, 3546’sının ilk trimesterde penisilin türevlerine maruz kaldığı 50282 anne-bebek çifti izlenmiştir. Gebelikte herhangi bir zamanda kullanımı ile ilgili ise 7171 olgu bildirilmiştir. Her 2 grupta da majör ve minör anomali kategorileri ve münferit anomaliler ile ilişki kurmaya yetecek yeterli delil bulunmamıştır.²¹

“Michigan Medicaid” müşterileri arasında 229101 tamamlanmış gebeliğin izlendiği bir çalışmada, 8538 yenidoğanın amoksisiline, 10011 yenidoğanın ampisiline gebeliğin ilk trimesterinde maruz kaldığı tespit edilmiştir. Toplam majör doğum anomalisi oranı ve 6 majör anomali kategorisindeki veriler ilaç kullanımıyla konjenital anomaliler arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir.²¹

Birinci jenerasyon sefalosporinler: Farklı çalışmalarda, sefazolin, sefaleksim ve sefalotin adlı 1. jenerasyon sefalosporinlerin ortalama serum kon-

santrasyonları gebelerde, gebe olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur.¹⁰

İkinci jenerasyon sefalosporinler: Sefuroksim ile yapılan bir çalışmada, ortalama plazma konsantrasyonu eylem ve doğum sırasında gebe olmayan kadınlarınkine göre daha düşük iken, gebeliğin daha erken dönemindekinden yüksektir. Eliminasyon yarı ömrü gebelik sırasında gebelik sonrasına göre daha kısadır (44 dk.ya karşın 58 dk.).²² Sefoksitin de gebelikte dolaşımdan hızlı olarak temizlenmiştir.²³ Ayrıca sezaryende profilaksi amacıyla sefoksitin verilen 25 hastanın yalnızca birinde anne sütünde çok düşük konsantrasyonda ilaç saptanmıştır.²⁴

Üçüncü jenerasyon sefalosporinler: Sezaryen uygulanan 15 hastaya sefotaksim verilmiştir. Sefotaksim ortalama C_{max} değeri gebelere göre daha düşük bulunmasına rağmen, postpartum endometrit patojenlerinin çoğuna etkili olacak kadar yüksektir.²⁵ Diğer β -laktam antibiyotiklerin amniyotik sıvıda birikmeye meyilli olduğu bilinmesine karşın, bir çalışmada seftriaksonun fetal dokulardan eliminasyonu maternal serumdan eliminasyonuna eşdeğer hızda gerçekleşmiştir.^{10,26} Maternal serumdan seftriakson eliminasyon yarı ömrü 5-6 saattir. Seftriakson anne sütüne geçmektedir ve 12-17 saatlik bir eliminasyon yarı ömrü ile kaybolmaktadır. Bu nedenle tekrarlayan dozlardan sonra seftriakson anne sütünde birikebilir. Ancak, anne sütündeki seftriakson konsantrasyonu yenidoğanda herhangi bir klinik etki göstermeyecek kadar düşüktür. Sezaryen profilaksisi için preoperatif olarak 1 gr seftriakson uygulaması yapılan bir çalışmada, annede yeterli plazma konsantrasyonuna ulaştığında fetal kan konsantrasyonunun çok düşük olduğu saptanmıştır. Böylece kord klemplenmeden önce uygulandığında dahi fetusta olumsuz etkiler açısından endişe edilmemesi gerektiği belirtilmiştir.²⁷ Bir çalışmada, seftizoksim 1 gr intravenöz olarak doğumdan önce 41 kadına verilmiştir.²⁸ Serum C_{max} 70.2 mg/L, ortalama eliminasyon yarı ömrü 1.35 saattir. Seftizoksimin anne sütündeki konsantrasyonu 0.32-0.52 mg/L arasındadır, bu düzey standart ölçümlerde tespit edilme sınırının altındadır. Diğer

sefalosporinlerden farklı olarak sefoperazon primer olarak biliyer sistemden, ikincil olarak böbreklerden elimine olur. Verilen dozun %14-36 kadarı böbreklerden atılır. On iki miadında gebeye sezaryen profilaksisinde sefoperazon verilmiştir. C_{max} düzeyleri ve plazma proteinlerine bağlanma oranı gebe olmayanlara göre daha düşük bulunmuştur.^{10,29} Japonya’da yapılan bir çalışmada oral sefalosporinler sefditoren, sefteram ve sefsapen *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* ve *E. coli* üzerinde obstetrik hastalarda etkin bulunmuştur. Sefditoren ürün yöneticileri tarafından gebelerde güvenli olduğu belirtilen ve FDA kategorisi B olması planlanan bir oral sefalosporindir.³⁰

Üçüncü jenerasyon sefalosporinler (örn. seftriakson, sefoperazon), yüksek protein-bağlanma kapasitesi nedeniyle, miada yakın dönemde hiperbilirubinemi riski yaratabilir.

Sefalosporin kullanımı ile ilgili en geniş çalışmalardan “Michigan Medicaid” müşterileri arasında 229101 tamamlanmış gebeliğin izlendiği bir çalışmada 722 yenidoğanın sefadroksile, 143 yenidoğanın sefuroksime gebeliğin ilk trimesterinde maruz kaldığı tespit edilmiştir. Toplam majör doğum anomalisi oranı ve 6 majör anomali kategorisindeki veriler ilaç kullanımıyla konjenital anomaliler arasında bir ilişki olmadığını göstermektedir.²¹

İmipenem

Ciddi enfeksiyonlarda tercih edilen geniş spektrumlu β -laktam imipenem, renal metabolizmasını düzenlemek için dehidropeptidaz inhibitörü cilastatin ile kombine olarak kullanılır. On dört gebe ve 6 gebe olmayan kadında yapılan bir farmakokinetik çalışmasında, ortalama C_{max} (maksimum plazma konsantrasyonu) gebelerde gebe olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (14.8’e karşılık 43 mg/L). Gebelikte plazmadan klirensi gebe olmayanlara göre daha hızlıdır.³¹

Aztreonam

Aztreonam bir β -laktam antibiyotiktir, penisilinler ve sefalosporinlerden ayrıldığı nokta bisiklik

değil monosiklik çekirdeğe sahip olmasıdır. Diğer β -laktamlar gibi, bakterisidaldir ve bakteriyel hücre duvarı sentezini bozarak etki eder. Etkisi aerobik gram-negatif bakteriler üzerinde sınırlıdır, gram-pozitif ya da anaerobik organizmalara etkisi yoktur. Aminoglikozidlerle birlikte kullanıldığında *Pseudomonas aeruginosa*’ya karşı sinerjistik etki gösterir.

Tetrasiklinler

Tetrasiklin gebelikte kontraindikedir. Bu geniş spektrumlu antibiyotik plasentayı geçer, kalsiyum ile şelasyon yapar, fetusun gelişen kemiklerinde ve dişlerinde birikir. Kemikteki etkileri minimaldir, ancak dişlerde diskolorasyon ve enamel hipoplazisi ilk trimester sonlarından sonra da oluşabilir. Süt dişleri gebeliğin 14. haftası civarında mineralize olmaya başlar ve bu süreç doğumdan sonraki 2-3 aya kadar devam eder. Kalıcı dişlerin boyanması tetrasiklinler 24. haftadan sonra verildiğinde daha olasıdır.

Akut yağlı karaciğer olarak gelişen ve mortalite ile sonuçlanabilen maternal hepatotoksisite, yüksek doz tetrasiklin ile tedavi edilen gebe kadınlarda bildirilmiştir.^{32,33}

Gebelik terminasyonu indikasyonları üzerine Macaristan’da yapılan bir çalışmada, gebelikte tetrasiklin kullanımının terminasyon indikasyonlarında sıklıkla kullanıldığı tespit edilmiştir.³⁴

Siprofloksasin

Siprofloksasin, bir florokinolon olarak enoksasin, levofloksasin, norfloksasin, ofloksasin, nalidiksik asit ile aynı grupta yer alır. Kinolonlar antimikrobiyal tedavide yaygın olarak kullanılır. Ancak, kinolon tedavisi bazı hayvan türlerinde adolesanlarda ağırlık taşıyan eklemlerde akut artropatiye yol açmıştır. İnsanda kinolon tedavisini takiben artropatiye nadiren rastlanmış olsa da, immatür hayvanlarda gözlenen toksisite bu ilaçların çocuklarda, gebelerde ve emziren annelerde kullanımını sınırlamıştır.³⁵⁻³⁷

İntrauterin olarak kinolonlara maruz kalmannın fetus üzerindeki teratojenik etkilerini araştıran bir çalışmada, gebeliğin ilk trimesterinde siprofloks-

sasin kullanımının artmış malformasyon ya da kas-iskelet sistemi bozukluklarının riskinde artış ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır.³⁸ Ancak yazarlar olası kıkırdak ve kemik hasarı için, manyetik rezonans görüntüleme ve daha uzun izlem süresi önermişlerdir.

“European Network of Teratology Information Services” tarafından yürütülen prospektif bir izleme çalışmasında ilk trimesterde florokinolon kullanımı olan 509 gebelikten 390’ı canlı doğum ile sonuçlanmıştır. Bunların 19’unda konjenital anomali ortaya çıkmıştır. Geri kalan gebeliklerde spontan veya elektif abortus gerçekleşmiştir. Bunların içinde toplam 5 anomalili fetus tespit edilmiştir. İlaç üreticisinin kayıtlarında siprofloksasin kullanan 116 olgu vardır. Bunların içinde 6’sında malformasyon bulunan 91 canlı doğum bulunmaktadır. Geri kalan gebelikler sonlandırılmış ya da spontan abortus gerçekleşmiştir. Bunların içinde malformasyon bildirilmemiştir. Bu sonuçlar bir arada değerlendirildiğinde tespit edilen %4.8’lik malformasyon hızı daha önceki epidemiyolojik veriler ile karşılaştırıldığında, bu malformasyon hızının beklenen hızı aşmadığı belirtilmiştir. Gebelikte kinolon kullanan kadınların bebeklerinde anomaliler görülmüş olmakla birlikte, bu anomaliler için belli bir patern bulunmamaktadır. Buna göre yazarlar gebelikte kinolon kullanımının gebelik terminasyonu nedeni olmadığı, ancak gebeler için daha emniyetli antibiyotikler mevcut olduğundan bu sınıftaki antibiyotiklerin gebelikte kontrindike kabul edilmeleri gerektiği sonucuna varmışlardır.²¹

Bu sonuçlara göre, kinolonlar gebelikte ve emzirme döneminde kullanılacak ise dikkatli olunması gerekir ve daha fazla çalışma yapılması gereklidir.

Aminoglikozidler

Bu antibiyotikler, duyarlı mikroorganizmaların hücre duvarını ve sitoplazmik membranını deleerek bakteriyel ribozomlar üzerine etki eder ve hücre ölümüne yol açar. Penisilinler ile birlikte kullanıldığında, enterokoklar, grup B streptokoklar (GBS), *Listeria monocytogenes* ve *Staphylococcus aureus*’a karşı sinerjistik bakterisidal etki ortaya

çıkır. Tüm aminoglikozidler erişkinlerde ototoksiktir. Streptomisin sekizinci kraniyal sinir üzerinde toksik etki gösterir ve odyolojik hasar vestibüler bozukluklardan daha sıktır. Streptomisin tüberküloz tedavisinde ilk ilaç olmamalıdır. Amikasin plasentayı hızla aşarak fetal sirkülasyona ve amniyon sıvısına geçmektedir. Amikasinin konjenital anomaliler ile ilişkili olduğunu gösteren hiçbir çalışmaya rastlanmamıştır. Erişkinlerde ortaya çıktığı bilinen ototoksisite, in utero ilaç kullanımından sonra gözlenmemiştir.²¹ Diğer aminoglikozidlerin gebelikte kullanımı ile ilgili fazla bilgi yoktur, ancak klinik indikasyonu var ise gentamisin kullanımından kaçınılmamalıdır. İlk trimesterde gentamisin artı prednizolon kullanılan bir hastanın bebeğinde daha sonra renal kistik displazi tespit edilmesi nedeniyle bu kombinasyonun anormal nefrojenize neden olmuş olabileceği düşünülmüştür. Bunun dışında gentamisinin konjenital anomaliler ile ilişkili olduğunu gösteren herhangi bir izleme çalışması bulunmamaktadır. Bu nedenle gentamisinin teratojenik potansiyeli olmadığı kabul edilmektedir.^{21,39} In utero gentamisin kullanımı sonrası ototoksisite gözlenmemiştir. Toksikiteyi engellemek için serum düzeylerinin düzenli olarak kontrol edilmesi önerilir. Serum düzeyleri 3 ila 5 doz verildikten sonra ölçülür.

Kloramfenikol

Kloramfenikol ribozomlarda peptid bağlarının sentezini engelleyerek bakteriler ve rikettsiada protein sentezini engeller. *H. influenza* ve duyarlı streptokoklar üzerinde bakterisidal etki gösterir, *Enterobacteriaceae* üzerinde bakteristatik etkiye sahiptir. Anaerobik etki spektrumu da iyidir. Aminoglikozidler ile kombine olarak kullanılabilir.

Yenidoğanda, hem glukuronil transferaz enzim sisteminin immatüresitesi hem kloramfenikolün böbrekten glomerüler filtrasyonu nedeniyle ilaç birikebilir, bu durum “gray baby” sendromu olarak adlandırılır. “Gray baby” sendromu olasılığı nedeniyle gebeliğin geç döneminde ve eylem sırasında kloramfenikol kullanılmaması gerekir. Bu sendrom genellikle tedavinin başlangıcından 2-9 gün sonra

başlar. Kusma, emmeyi reddetme, hızlı düzensiz solunum ve batın distansiyonunu takiben flask görünüm, kül rengini andıran gri renk ve hipotermi gelişir. Bu yenidoğanların yaklaşık %40'ı 5. günde dolaşım bozukluğundan kaybedilir. Bu nedenle kloramfenikol gebelikte yalnızca hayatı tehdit eden durumlarda başka alternatif yok ise tercih edilmelidir.

“The Collaborative Perinatal Project” 98’inde ilk trimesterde kloramfenikol kullanımı tespit edilen 50282 yenidoğanı izlemiştir, kloramfenikol kullanımı ile konjenital anomaliler arasında ilişki tespit edilmemiştir.²¹

Nitrofurantoin

Nitrofurantoinin kesin etki mekanizması bilinmemektedir. Gebelikte kullanılabilir, ancak miada yakın dönemde kaçınılmalıdır. Doğumdan kısa süre önce nitrofurantoin maruz kalırsa düşük glutatyon düzeyinden dolayı (G6PD eksikliği) hemolitik anemi ortaya çıkabilir. Gebelikte nitrofurantoin kullanımı ile ilgili yayınların hiçbirinde fetusta konjenital anomali riskinde artış saptanmamıştır.²¹

Vankomisin

Vankomisin, stafilokoklar, streptokoklar, enterokoklar ve diğer gram-pozitif organizmalara karşı etkindir. Ototoksik etkiye sahip bir bakterisidal antibiyotiktir. In utero kullanımının ototoksisite ya da nefrotoksisiteye yol açtığını kanıtlayan bir veri elde edilmemiştir. Yalnızca faydaları potansiyel riske ağır basarsa kullanılmalıdır.

Ex vivo insan plasental perfüzyon modelinde vankomisinin maternal-fetal transplasental geçişini belirlemek için altı adet miadında plasenta doğumdan hemen sonra alınmıştır ve perfüzata vankomisin eklenmiştir. Sonuçta vankomisin transplasental geçişinin minimal olduğu ve belirlenebilir bir birikme olmadığı gözlenmiştir.⁴⁰ Vankomisin farmakokinetiği ile ilgili başka bir çalışmada 26 hafta 5 günlük bir gebede 12 saatte bir 1 gr intravenöz olarak uygulanan (15 mg/kg/doz) vankomisin amniyotik sıvıda akümülyasyonu incelenmiştir. Birinci günde 1.02 µg/mL, 13. gün-

de 9.2 µg/mL olarak ölçülmüştür. Yirmi sekizinci gebelik haftasında gerçekleşen doğum sırasında kordon kanı düzeyleri maternal serum düzeyinin %76’sı olarak tespit edilmiştir.²¹

Trimetoprim

Dihidrofolatın tetrahidrofolata indirgenmesini engelleyen trimetoprim, plasentadan kolayca geçer, fetal kanda ölçülebilir düzeye ulaşır. Trimetoprim tek hücreli organizmalarda dihidrofolatın yüksek selektif bir inhibitörü olmasına rağmen, insan folat metabolizmasında da megaloblastik anemiye yol açabilecek ve serum homosistein düzeyini yükseltebilecek kadar etkiye sahiptir.

Trimetoprimin gebelikte kullanımının kardiyovasküler defekt ve/veya oral yarıık riskini dörde katladığını gösteren bir çalışma mevcuttur.⁴¹ Bu çalışmada, relatif riskler kardiyovasküler defekt için multivitamin desteği olmadığında 7.7 (%95 CI 2.8-21.7), multivitamin desteği ile 1.5 (%95 CI 0.6-3.8), oral yarıık için ise 2.6 (%95 CI 1.1-6.1) olarak bulunmuştur. Trimetoprim son menstruasyon tarihinden sonraki 2. ve 3. aylarda kullanıldığında risk artışına yol açmıştır, ancak bu dönemden önce ve sonra kullanıldığında riski arttırmamıştır. Bu nedenle, faydalar risklere ağır basmadıkça ilk trimesterde trimetoprim kullanımından kaçınılmalıdır ve kullanıldığında her zaman folik asit ile birlikte alınmalıdır.

Sulfonamidler

Sulfonamidler gebeliğin her evresinde plasentadan fetusa kolayca geçmektedir. Sulfonamidler bazı hayvan türlerinde teratojeniktir, ancak insanda gebelik sırasında sulfonamid kullanımı ile konjenital anomaliler arasında ilişki gösterilememiştir. “Michigan Medicaid” müşterileri arasında 229101 tamamlanmış gebeliğin izlendiği çalışmada 131 yenidoğanın sulfisoksazole, 1138 yenidoğanın sulfabenzamid vajinal kreme ve 2296’sının trimetoprim-sulfametoksazole gebeliğin ilk trimesterinde maruz kaldığı tespit edilmiştir. Sulfasoksazol kullanan grupta 2 kardiyovasküler anomali (beklenen birdir) ve 1 oral yarıık (beklenen sıfırdır) olmak üzere 8 majör doğum anomalisi

gözlenmiştir (beklenen altıdır). Spina bifida, polidaktili, ekstremitte redüksiyon anomalileri ve hipospadias anomali gruplarında anomali tespit edilmemiştir. Sulfisoksazol ve sulfabenzamin için elde edilen veriler ilaç ile konjenital anomali varlığı arasında bir ilişki varlığını düşündürmemektedir. Sulfametoksazol-trimetoprim kombinasyonu kullanıldığında ise beklenen 98 olmasına rağmen gözlenen 126 konjenital anomali vardır. Sulfonamidler, bilirubini albumine bağlanma bölgelerinden ayırıp hiperbilirubinemiye yol açabileceğinden, miada yakın dönemde kullanılması önerilmez.²¹

Makrolidler ve Klindamisin

Eritromisin gebelikte kullanımı güvenli kabul edilen ajanlardandır. Eritromisin kullanımının primer indikasyonları *Chlamydia trachomatis* ve *Bordetella pertussis* enfeksiyonlarıdır. Klindamisin metisilin-duyarlı *S. aureus*, *S. pneumoniae* gibi gram-pozitif mikroorganizmalar ve *Bacteroides fragilis* gibi anaerobların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. “Michigan Medicaid” müşterileri arasında 229101 tamamlanmış gebeliğin izlendiği çalışmada 6972 yenidoğanın gebeliğin ilk trimesterinde eritromisine maruz kaldığı tespit edilmiştir. Toplam majör doğum anomalisi oranı (%4.6) ve altı majör anomali kategorisindeki veriler ilaç kullanımıyla konjenital anomaliler arasında bir ilişki olduğunu düşündürmemektedir. Eritromisinin estolat tuzunun karaciğer transaminazlarında, ilacın kesilmesiyle birlikte geri dönen bir yükselmeye neden olduğu bildirilmiştir.²¹

Daha yeni iki makrolid olan klaritromisin ve azitromisin de *Chlamydia pneumoniae*, *Toxoplasma gondii*, *Mycobacterium avium* gibi genişlemiş spektruma sahiptir. Gebelikte azitromisin kullanımının tanımlandığı 15 ve 16 hasta üzerindeki 2 çalışmada oral tek doz 1 gr azitromisin kullanılmıştır. Ancak bu çalışmalarda tedaviden sonra klamidyanın negatif olduğunun tespiti üzerinde durulmuş, ilacın kullanıldığı gebelik yaşı ve fetal prognoz belirtilmemiştir. “Centers for Disease Control (CDC)”, bildirisinde tek doz azitromisin klamidyal enfeksiyonlarda doksisisikline alternatif olarak kullanılabileceğini

bildirmekle birlikte, güvenilirliğinin ve etkinliğinin tam olarak belirlenmemiş olması nedeniyle gebelik ve laktasyon döneminde kullanılmamasını önermiştir.²¹

Klindamisin plasentayı geçerek maternal serumun %50’si değerinde maksimum kordon serum düzeyleri oluşturmaktadır. “Michigan Medicaid” müşterileri arasında 229101 tamamlanmış gebeliğin izlendiği çalışmada 647 yenidoğanın gebeliğin ilk trimesterinde klindamisine maruz kaldığı tespit edilmiştir. Toplam majör doğum anomalisi oranı ve 6 majör anomali kategorisindeki veriler ilaç kullanımıyla konjenital anomaliler arasında bir ilişki olduğunu düşündürmemektedir. “American Academy of Pediatrics” klindamisin meme beslenmesi sırasında kullanılabileceğini belirtmektedir. Emen bebekte bağırsak florasında değişiklik, bebek üzerine direkt etkiler ve ateş araştırılması gereken durumlarda kültür güvenilirliğinin azalması olasılığı vardır.²¹

Antiparaziter Ajanlar

Dünyada en sık görülen protozoon enfeksiyonları amebiyazis ve giardiyazistir. Genel popülasyonda protozoal ajanlara bağlı ölüm nedenlerinde 1. sırada malaria, 2. sırada *Entamoeba histolytica* yer almaktadır. *E. histolytica* ile enfekte olan bireylerin %90-99’unda asemptomatik intestinal enfeksiyon gelişir ve bunların çoğunda 12 ay içinde parazit bağırsaktan elimine olur; ancak bağırsağın *E. histolytica* ile kolonize olması, düşük ama mutlak bir invaziv amebiyazis geliştirme riskini beraberinde getirir. Amebik kolit ve amebik karaciğer apsesi mortalite ile sonuçlanabilir.

Nitroimidazoller

Metronidazol in vitro olarak gram-negatif, zorunlu anaerobik basillere (örn. *Bacteroides*) karşı mükemmel aktiviteye sahiptir. Amebiyazis ve giardiyazis tedavisinde kullanılır. Karaciğerde hidroksi-ve asit-metabolitlerine ayrıştıktan sonra böbrekten atılır. Plazma düzeyleri renal yetmezlikte fazla etkilenmez, ancak karaciğer yetmezliğinde önemli oranda yükselir. Proteinlere bağlanması %20’den azdır; intravenöz ya da oral yoldan veril-

diğinde anne sütü, serebrospinal sıvı ve apseler dahil, tüm dokulara difüzyonu iyidir.

Metronidazol, anne tarafından oral yolla alındığında hızla emilir ve maternal dolaşıma girer. Bakterilerde mutajenik, fare ve sıçanlarda karsinojenik olduğu gösterilmiştir. Bu veriler gebelikte kullanımı açısından endişeler yaratmış olsa da ne insanlarda karsinojenik olduğu gösterilmiş, ne de kemirgenlerde teratojenik etki gözlenmiştir. Bu nedenle gebelik kategorisi B tayin edilmiştir, özellikle trikomoniasis tedavisinde 7-10 günlük kürler halinde gebelikte yaygın olarak kullanılmaktadır. Eldeki geniş kapsamlı yayınlarda metronidazolün gebelikte kullanımı ve anomaliler arasındaki ilişki açısından çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Gebelikte metronidazol kullanan, 206'sı ilk trimesterde olmak üzere 1469 kadını içeren bir retrospektif çalışma hiçbir konjenital anomali bulgusu tespit etmemiştir. Ancak "Collaborative Perinatal Project" adındaki, elli binden fazla anne-bebek çiftinin incelendiği çalışmada, ilk trimesterde metronidazole maruz kalmış olan 31 bebekte malformasyonlar ile olası ilişkiden bahsedilmektedir. Yedi çalışmanın meta-analizi mevcuttur. Toplam olarak 253 anne-bebek çifti prospektif, 1083 çift retrospektif olarak incelenmiştir. Bunlarda metronidazolün ilk trimesterde kullanımı artmış fetal malformasyon riski ile sonuçlanmamıştır.⁴² "Tennessee Medicaid Program" verileri kullanılarak, son adet döneminden 30 gün öncesi ile 120 gün sonrası arasında metronidazol kullanımı olan 1322 doğum, bu tür bir tedavi görmemiş olan, eşdeğer özelliklerde 1328 doğumla karşılaştırılmıştır. Doğum anomalisi oranı toplamda ve spesifik organ sistemleri yönünden bakıldığında her 2 grupta benzer bulunmuştur. "Michigan Medicaid" verileri kullanılarak, birinci trimesterde metronidazole maruz kaldığı tespit edilen 2445 yenidoğandaki anomaliler değerlendirilmiştir. Sadece oral yarı riskinde artış ile metronidazol kullanımı arasında muhtemel bir ilişkiden söz edilmiştir, ancak eşzamanlı ilaç kullanımı, annenin hastalığı, rastlantı gibi faktörlerin de etkisi olmuş olabilir.

CDC, metronidazolün ilk trimesterde kullanımı hafif bir risk artışına yol açabileceğinden

trikomoniyezis olgularında metronidazolün birinci trimesterde ilk tercih olmaması gerektiği görüşündedir. Metronidazolün indike olduğu diğer enfeksiyonlarda, özellikle birinci trimesterde risk-yarar oranı iyi tartılmalıdır.

Tinidazol, 5-Nitroimidazol derivativesidir. Giardiyazis tedavisinde tek doz ile elde edilen başarıdan dolayı ilk seçenektir. Hayvan çalışmalarında teratojenik olduğuna dair bir veri yoktur; ancak gebelikte güvenliliği kanıtlanmamıştır, özellikle birinci trimesterde kullanımı kontraindikedir. Maternal serumda gözlenen konsantrasyonlara yakın konsantrasyonlarda süte geçer. Alınmasından 72 saat sonra anne sütünde tespit edilebilir. Tedavi boyunca ve son dozu izleyen 3 gün boyunca emzirmeye ara verilmesi önerilir.

Amebiyazis ve giardiyazis tedavisinde etkin olduğu bilinen diğer nitroimidazoller seknidazol ve ornidazoldür. Karsinojenik potansiyelleri ve fetus üzerindeki etkileri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır.

Diloksanid

Hafif, invaziv olmayan amebiyazide ve kist taşıyıcılarında etkilidir. Az emilen bir ajandır. Gebelikte güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Paromomisin

Diphyllobothrium latum, *Taenia saginata*, *Taenia solium*, *Dipylidium caninum*, *Hymenolepis nana* üzerine etkili bir antibakteriyel ve antiprotozoal aminoglikoziddir. Bağırsakta emiliminin zayıf olması ve %100'e yakın bir oranda değişmeden dışkıyla atılması nedeniyle gebelikte metronidazol ve tinidazol yerine güvenli bir alternatif olarak gösterilmektedir. Ancak metronidazol kadar etkili değildir. Bir kür tedavi sonucunda başarı oranı %60-%100 arasındadır. Gebelikte maternal serumda yüksek konsantrasyonlarda paromomisinin etkileri ile ilgili hiçbir klinik çalışma bulunmamaktadır. Ancak metronidazol kullanımının önerilmediği birinci trimesterde, paromomisin *G. lamblia* tedavisinde kullanılabilir. Streptomisin ve kanamisin gibi diğer aminoglikozidlerde olduğu gibi süte geçiş oranı çok dü-

şüktür, bu nedenle emziren annelerde kullanılabilir.^{42,43}

Kinakrin

Gebelikte *G. lamblia* tedavisinde yüksek başarı oranı bildirilmiştir. Etkin olmasına karşın, vücuttan yavaş atılması ve sıçanlarda teratojenik olduğunun gösterilmiş olması gebelikte tedavide tercih edilmesini engeller. Kinin ve kinidinin emzirenlerde kullanılabileceği bilinmesine rağmen kinakrinin güvenliliği hakkında veri yoktur.

İyodokinol

E. histolytica trofozoit ve kistlerine etkili bir amebisidal ajandır. Gebelerde kullanımının güvenliliği kanıtlanmamıştır.

Benzimidazoller-Mebendazol ve Albendazol

Mebendazol, ratlarda embryotoksik ve teratojeniktir, bu nedenle gebelikte kullanımı önerilmemektedir. Albendazol ratlarda ve tavşanlarda teratojeniktir, gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli deneyim bulunmamaktadır.

Antimalaryal Ajanlar

Klorokin fosfat, primakin fosfat, meflokin ve primetamin sülfadoksinin gebelikte güvenliliği kanıtlanmamıştır. Kinin sülfat ve halofantrin gebelikte kontrindikedir. Doksisisiklin malarya tedavisi ve profilaksisinde kullanılabilen bir ajandır, ancak gebelikte önerilmez. Klindamisin dirençli olgularda kombinasyon tedavisinde kullanılır, gebelikte güvenli kabul edilen bir ajandır.

Antitüberküloz İlaçlar

İzoniazid, rifampin ve etambutolün konjenital anomaliye yol açma riski minimaldir.⁴⁴ Tüberküloz tanısı doğrulandığında tedaviye hemen başlanır. Tedavinin etkinliği ve dirençli organizmaların gelişmesinin önlenmesi için tedaviye uyum takip edilmelidir.

Antifungal İlaçlar

Gebelikte fungal enfeksiyonlar seyrek değildir; hatta *Candida* vajiniti gibi bazı enfeksiyonlar

artış gösterir. Antimikotik ajanların çoğu plasental bariyeri geçip fetal dolaşıma ulaşır. Yüzeysel fungal enfeksiyonların tedavisinde topikal azollerin kullanımı etkin ve güvenlidir. Ancak sistemik azollerin kullanımında teratojenisite riskinde doza-bağımlı bir artış gösteren veriler bulunmaktadır. Gebelikte sistemik fungal enfeksiyonların tedavisinde Amfoterisin B ilk seçenektir. Griseofulvin, ketokonazol, vorikonazol, flusitozin ve potasyum iyodür kullanımı fetal malformasyonlara neden olabilir.⁴⁵

“Michigan Medicaid” müşterileri arasında 229101 tamamlanmış gebeliğin izlendiği çalışmada 2624 yenidoğanın maternal vajinal kullanım dolaşısıyla klotrimazole gebeliğin ilk trimesterinde maruz kaldığı tespit edilmiştir. Toplam majör doğum anomali oranı ve 6 majör anomali kategorisindeki veriler vajinal klotrimazol kullanımıyla konjenital anomaliler arasında bir ilişki olduğunu düşündürmemektedir.²¹

Griseofulvin

Griseofulvin deri, saç ve tırnakların fungal enfeksiyonunu tedavi etmede kullanılan bir sistemik ajandır. Laboratuvar hayvanlarında bilinen bir teratojendir ve insan plasentasından geçtiği gösterilmiştir. Gebelikte griseofulvin kullanımı kontrindikedir ve tedaviden sonra 1 ay gebelikten kaçınılmalıdır. Erkekler de tedaviden sonra 6 ay içinde babalık düşünmemelidir.

Ketokonazol

Ketokonazol sistemik mikozlar, ciddi kronik dirençli mukokütanöz kandidiazis, gastrointestinal mikozlar, kronik rezistan vajinal kandidiazis ve derinin ya da tırnakların dirençli dermatofit enfeksiyonlarında kullanılır. Plasental mikrozomal aromatazi ve sitokrom p450 enzimini inhibe eder. Bazı gebelerde komplikasyon olmaksızın kullanılmış olsa da, güvenliliğini onaylayan yeterli bilgi olmadığı için gebelikte kullanımından kaçınılmalıdır.⁴⁶

Triazololler-Flukonazol ve İtrakonazol

Triazol antifungal ajanlar fungal hücre duvarına etki ederek hücresel içeriğin sızmasına ne-

den olur. Vajinal kandidiazis, dermatofit enfeksiyonları ve oral ya da intestinal kandidiaziste kullanılırlar. Gebelikte bu indikasyonlara yönelik tedavi gerekir ise daha güvenli antifungal ajanların seçilmesi tavsiye edilir. İlk trimesterde flukonazol maruziyetinin konjenital anomalilere yol açtığına dair yayınlar mevcuttur. Ancak bu veri özellikle 400 mg/gün veya daha yüksek dozlarda devamlı kullanımında gözlenmiştir. Vajinal kandidiazis tedavisinde kullanılan düşük doz, kısa süreli tedavilerin olumsuz etkilerinin varlığı ya da belirli bir konjenital anomali paterni kanıtlanmamıştır.²¹

Terbinafin

Oral terbinafin 1990'lı yılların başından beri onikomikoz tedavisinde kullanılmaktadır. Gebelikteki etki profili hakkında veri sınırlıdır.

Gebelikte Antibiyotik Kullanımı İndikasyonları

GBS, yenidoğanda önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Apgar ve ark. risk faktörlerine dayanarak intrapartum antibiyotik uygulanması yerine gebeliğin 35-37. haftalarında GBS taraması tavsiye etmektedir. GBS için vajinal ve rektal kültürler alarak penisilin allerjisi olanlara klindamisin ve eritromisin duyarlılık testleri uygulamışlardır. Bu gebeliğinde GBS bakteriyüri saptanan kadınlara ve daha önce GBS-septik bebek doğurmuş olanlara tarama yapılmaksızın intrapartum antibiyotikler verilmiştir. İntrapartum kemoprofilaksi maternal allerji öyküsü ve GBS izolatlarının duyarlılığına göre seçilmiştir. İntravenöz penisillin G antibiyotik ajan olarak seçilmiştir. Ampisillin alternatif olarak verilmiştir. Maksimum etkinlik elde etmek için penisillin G doğumdan en az 4 saat önce verilmelidir. Penisiline allerjik olup anafilaksi riski düşük olanlara sefazolin, anafilaksi riski yüksek olanlara klindamisin veya eritromisin önerilmiştir. Klindamisin ve eritromisine dirençli olanlarda ise vankomisin bir seçenektir. Yazarlar, GBS taşıyıcılarında intrapartum profilaksi ve septik görünen yenidoğanlara selektif antibiyotik uygulamasının yenidoğan GBS sepsis oranını yüzde 80-95 azalttığını belirtmişlerdir.⁴⁷

Erken membran rüptürü olan hastaların %30-50 kadarında amniyotik boşluğun mikrobiyal invazyonu (ABMİ) bulunmasından yola çıkarak, Ovalle ve ark. buna bağlı sonuçları belirlemeye çalışmışlardır. Preterm erken membran rüptürü olan, klinik enfeksiyonu ya da eylemi olmayan 24 ile 34 hafta arasındaki 134 hasta araştırılmıştır. Transabdominal amniyosentez ile amniyotik sıvıdan ve alt genital sistemden kültürler alınmıştır. ABMİ dört gruba ayrılmıştır:

ABMİ1: *S. agalactiae*, *F. nucleatum* ya da *H. influenzae* tek etiyolojik ajan, ABMİ2: diğer bakterilere bağlı, tek ya da karışık, ABMİ3: *U. urealyticum* tek etiyolojik ajan, ABMİ0: ABMİ yok ya da alt genital sistem enfeksiyonu yok. Çalışma hastalarına antibiyotikler verilerek, klinik koryoamniyonit gelişmez ise ya da amniyotik sıvı kültürü *S. agalactiae*, *F. nucleatum* ya da *H. influenzae* için pozitif gelmez ise 35. haftaya kadar beklenmiştir. Sonuçta 96 hasta çalışmaya alınmıştır: ABMİ1 (n=11), ABMİ2 (n= 30), ABMİ3 (n= 19) ve ABMİ0 (n= 36). ABMİ1 hasta grubunda klinik koryoamniyonit ABMİ3 grubuna göre ve enfeksiyonu olmayanlara göre anlamlı olarak daha sık gözlenmiştir. ABMİ1 hasta grubunun hastaneye yatış-doğum süresi (2.8 gün), ABMİ3 grubununkinden (10.1 gün, p< 0.05) ve enfeksiyonu olmayan grubunkinden (18 gün, p< 0.001) anlamlı olarak kısadır. ABMİ1 grubunda neonatal enfeksiyon (%36), asfiksi (%36), yenidoğan yoğun bakım ihtiyacı (%100) ve neonatal ölüm (%46) ABMİ3 ve enfeksiyonsuz gruba göre daha yüksek orandadır.⁴⁸

Çoğul gebeliklerde prematür eylem olgularında geciktirilmiş doğum uygulamalarında tokoliz, servikal serklaj gibi yöntemlere ek olarak antibiyoterapi de önemli rol almaktadır.⁴⁹

Prematür eylem tedavisinde antibiyoterapinin rolü halen açığa kavuşmamıştır. Bakteriyel vajinozisin gebelikte tedavisinin gerekliliği de tartışılmaktadır.⁵⁰⁻⁵² Doksan altı prematür eylem olgusunda yapılan bir çalışmada, sulbaktam-ampisillin alan grup ile plasebo alan grupta gebelik süresinin uzaması açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir.⁵⁰ Çok erken spontan prematür eyle-

min enfeksiyöz etiyojolojiye sahip olma olasılığı miada yakın prematür eyleme göre daha fazladır. Anormal genital sistem florası gebeliğin ne kadar erken döneminde tespit edilir ise, olumsuz sonuç riski artmaktadır. Erken gebelikte anormal florası olan kadınlar, sonra tedavi edilse de, olumsuz sonuç riskini anormal florası olup plasebo alanlar kadar taşımaya devam eder. Buna göre anormal flora nasıl bir hasar yaratıyorsa, bu gebeliğin erken döneminde de. Böylece antibiyotiklerin enfeksiyöz etiyojolojiye bağlı spontan prematür eylemi ve preterm doğumu önlemek için gebeliğin erken döneminde verilmesi gerektiği söylenebilir. Anormal genital sistem florası olanlarda kullanıldığında (çoğul gebelik, geçirilmiş preterm doğum öyküsü gibi diğer preterm eylem risk faktörlerinde değil); gebeliğin erken döneminde enfeksiyon (inflamasyon ve doku hasarı) oluşmadan önce kullanıldığında; anormal genital sistem florası daha yüksek derecede olanlarda kullanıldığında profilaktik antibiyotik kullanımı preterm doğumu önlemede daha başarılı olur.⁵³ Antibiyotiklerin preterm eylemde tedaviye yardımcı olarak kullanılmasını araştıran çalışmalardan bazıları gebelik süresinin anlamlı olarak uzadığını göstermiş olsa da, maternal ya da neonatal morbiditede somut bir azalma göstermemiştir. Spesifik bir bakteri yetersiz tedavi edilirse ya da spesifik bir amaç olmaksızın antibiyotik kullanılırsa bakteriyel direnç gelişme olasılığı bulunmaktadır. Prenatal ya da intrapartum antibiyotik kullanımının, enfeksiyon oluştuğunda antibiyotik-dirençli neonatal sepsise yol açtığını tespit eden çalışmalar mevcuttur. Bu nedenle, preterm eylemde antibiyotik kullanımında grup B streptokok profilaksisi ya da üriner sistem enfeksiyonu gibi spesifik indikasyonlar yoksa, yalnızca gebelik süresini uzatmak için kullanılması önerilmemektedir. Farklı çalışmalardan farklı sonuçların alınmasında, popülasyonlar arasında preterm eylem insidansındaki farklılıklar da rol oynar. Ayrıca preterm eylem tanısı zor bir tanı olduğu için, gerçek insidansı kesin değildir. Bu nedenle zaman zaman aslında fayda görmeyecek gebelere antibiyotik tedavisi verildiği de olmaktadır. Antibiyotik kullanımı en azından gerçek prematür eylem tanısı

konan hastalara sınırlanırsa, bu tedaviden fayda görecektir. Gebelere verilmiş olur.⁵⁴

Gebelikte genital enfeksiyonların tedavisi:

Benzatin benzilpenisillin (2.4 milyon Ü tek doz ya da 7 gün arayla 2 kez) gebelikte sifiliz tedavisinde tercih edilen tedavidir. Gonore oranı azalmakta olsa da, penisillinaz-üreten suşların göreceli oranı Güneydoğu Asya gibi bazı bölgelerde artmaktadır. Önerilen tedavi intramusküler seftriakson (125 ya da 250 mg) ya da oral cefiksım 400 mg'dır. Bilinmeden kullanımı sonrası olgu bildirimlerinde güvenli olduğu görülse de, florokinolonlar gebelikte kontraindikedir. Kombine gonore ve klamidyal enfeksiyonu olan bir gebede florokinolona alternatif 1 ya da 2 gr oral azitromisindir. Klamidyal enfeksiyonu olan hastalarda azitromisin tek doz 1 gr ya da 7 gün boyunca günde 4 kez 500 mg eritromisin kullanılabilir. Şankroidi olan hastalarda *Haemophilus ducreyi* eradikasyonu için intramusküler seftriakson 250 mg önerilir. *Trichomonas vaginalis* tedavisinde metronidazol 500 mg günde 2 kez 7 gün boyunca verilebilir. Bakteriyel vajinozisli gebelerde metronidazol 5 gün boyunca günde 1 gr per oral tercih edilir. Vajinal metronidazol ve klindamisin uygulamasının başarısı tartışmalıdır. Cinsel yolla bulaşan enfeksiyonu olan gebelerde, fetusa getireceği ek risklerden dolayı, HIV dahil olmak üzere birlikte olabilecek diğer cinsel yolla bulaşan enfeksiyonlar da araştırılmalıdır.^{55,56}

Gebelikte semptomatik G. Lamblia enfeksiyonunun yönetiminde en büyük zorluk, tedavide kullanılan ajanlardan hiçbirinin optimum etkinlik ve güvenliliği bir arada bulundurmamasıdır. Asemptomatik olan ya da hafif hastalığı olan kadınlar ya da ilk trimesterde olanlara genellikle tedavi önerilmez. Ancak yeterli beslenme ve hidrasyon sağlanamaz ise ilk trimesterde bile tedavi verilmesi gerekir. İki gr gibi yüksek doz kısa süreli tedavilerden gebelikte kaçınılması tavsiye edilir.⁴²

Sezaryende antibiyotik profilaksisi, puerperal enfeksiyonu önlediği bilindiği için, hekimlerin büyük kısmı tarafından uygulanmaktadır. Genellikle kord klemplendikten sonra yapılan intraoperatif uygulama tercih edilmektedir. Tek doz, 3 doz ya da

Tablo 2. Sık kullanılan bazı antibiyotiklerin anne sütüne geçişi.

Antibiyotik	Anne sütü/Maternal serum oranı
Amoksisilin	+
Aztreonam	+
Sefazolin	+
Sefotaksim	+
Sefaleksim	+
Penisilin G	+
Klindamisin	++
Doksisiklin	++
Eritromisin	++
Nitrofurantoin	++
Rifampin	++
Metronidazol	+++
Sulfapiridin	+++
Trimetoprim	+++

24 saat devam gibi farklı uygulamalar mevcuttur. Tek doz ampisillin ya da birinci jenerasyon sefalosporinlerle geniş-spektrumlu sefalosporinlere eşdeğer başarı elde edilmektedir.⁵⁷

Antibiyotiklerin Anne Sütüne Geçişi

Antimikrobiyal ajanların anne sütündeki konsantrasyonu antibiyotiğin sınıfına göre değişebilir. Genellikle antibiyotikler anne sütüne pasif difüzyon ile geçer; ve süt/serum oranı düşüktür. Penisilinler, sefalosporinler, aminoglikozidler, aztreonam için bu geçerlidir; anne sütü konsantrasyonu genellikle maternal serum düzeyinin %10'undan daha azdır (Tablo 2). Aksine, metronidazol, sulfapiridin, trimetoprim anne sütünde maternal serumunkine eşit ya da daha yüksek konsantrasyonlara erişir. Makrolidler ve tetrasiklinler ise bu 2 grubunkinin arasında yer alan düzeylere ulaşır.⁴

Emziren anneye antibiyotik verilmesi genellikle yenidoğanı etkilemez. Anne sütünden alınan antibiyotiklerin yenidoğan üzerinde ne faydalı ne zararlı etkisi vardır; bu nedenle anneye antibiyotik verildiğinde emzirmenin kesilmesi önerilmez. Ancak, birkaç kayda değer istisna bulunmaktadır. Örneğin, in vitro mutajenik özelliklerinden dolayı, metronidazol ve tinidazol verilirse emzirmeye 12-24 saat ara verilmesi tavsiye edilir. Ek olarak, em-

ziren anneye sulfonamidler, nitrofurantoin ve nalidiksik asit verilmesi düşünülürse G6PD eksikliği olan yenidoğanda hemolize yol açabileceği akılda tutulmalıdır.⁵⁸

KAYNAKLAR

1. Shehata HA, Nelson-Piercy C. Drug in pregnancy. Drugs to avoid. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001;15:971-86.
2. Rubin PC. Prescribing in pregnancy. General principles. British Medical Journal 1986;293:1415-7.
3. Passmore CM, McElnay JC, D'Arcy PF. Drugs taken by mothers in the puerperium: In patient survey in Northern Ireland. Br Med J 1984;289:1593-6.
4. Edwards MS. Antibacterial therapy in pregnancy and neonates. Clin Perinatol 1997;24:251-66.
5. Nora JJ, Nora AH, Sommerville RJ, Hill RM, McNamara DG. Maternal exposure to potential teratogens. JAMA 1967;202:1065-9.
6. Nelson MM, Forfar JO. Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus. Br Med J 1971;1:523-7.
7. Aavitsland P. Survey of the treatment of Chlamydia trachomatis infection of the female genital tract. Acta Obstet Gynecol Scand 1992;71:356-60.
8. Heikkila A. Antibiotics in pregnancy- a prospective cohort study on the policy of antibiotics prescription. Ann Med 1993;25:467-71.
9. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J. Use of antibiotics during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1998;81:1-8.
10. Heikkila A, Erkkola R. Review of beta-lactam antibiotics in pregnancy. The need for adjustment of dosage schedules. Clin Pharmacokinet 1994;27:49-62.
11. Gravett LG, Hummel D, Eschenbach DA, et al. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. Obstet Gynecol 1986;67:229-37.
12. Lamont RF, Taylor-Robinson D, Newman M, Wigglesworth J, Elder MG. Spontaneous early preterm labor associated with abnormal genital bacterial colonization. Br J Obstet Gynaecol 1986;93:804-10.
13. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. Semin Neonatol 2002;7:259-74.
14. Gibbs RS. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: An overview. Ann Periodontol 2001;6:153-63.
15. Locksmith G, Duff P. Infection, antibiotics, and preterm delivery. Semin Perinatol 2001;25:295-309.
16. Gilstrap LC 3rd, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am 2001;28:581-91.

17. Zak O, O'Reilly T. Animal models as predictors of the safety and efficacy of antibiotics. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990;9:472-8.
18. Heikkilä A, Erkkola RU. The need for adjustment of dosage regimen for penicilin V during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993;81:919-21.
19. Duff P. Antibiotic selection in obstetric patients. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11:1-12.
20. Philipson A. Pharmacokinetics of ampicillin during pregnancy. *J Infect Dis* 1977;136:370-6.
21. Gebelik ve Laktasyon Döneminde İlaç Kullanımı. In: Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. Çeviren: Büğü BÖ. Nobel Tıp Kitabevleri 2001.
22. Philipson A, Stiernstedt G. Pharmacokinetics of cefuroxime in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:823-8.
23. Gonik B, Cotton D, Feldman S, Cleary TG, Pickering LK. Comparative pharmacokinetics of cefoxitin in postpartum normotensive and pregnancy-induced hypertensive patient. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:1088-91.
24. Roex A, vanLoenen A, Puyenbroek J, et al. Secretion of cefoxitin in breast milk following short-term prophylactic administration in caesarean section. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1987;25:299-302.
25. Gonik B, Cotton D, Feldman S, Cleary TG, Pickering LK. Pharmacokinetics of cefotaxime in the postpartum patient. *AM J Perinatol* 1985;2:114-7.
26. Kafetzis DA, Brater CD, Fanourgakis JE, et al. Ceftriaxone distribution between maternal blood and fetal blood and tissues at parturition and between blood and milk postpartum. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:870-3.
27. Lang R, Shalit I, Segal J, et al. Maternal and fetal serum and tissue levels of ceftriaxone following preoperative prophylaxis in emergency caesarean section. *Chemotherapy* 1993;39:77-81.
28. Matsuda S, Fujii R. Pharmacokinetic and clinical studies of ceftizoxime in the perinatal period. *Int J Feto-Maternal Med* 1991;4:1-7.
29. Gonik B, Feldman S, Pickering LK, Doughtie CG. Pharmacokinetics of cefoperazone in the parturient. *Antimicrob Agents Chemother* 1986;30:874-6.
30. Oshiro T, Fukutomi Y, Takayanagi M, et al. Antibacterial activity of oral Cephems against various clinically isolated strains. *Jpn J Antibiot* 2003;56:681-90.
31. Heikkilä A, Renkonen OV, Erkkola R. Pharmacokinetics and transplacental passage of imipenem during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother* 1992;36:2652-5.
32. Gwee MC. Can tetracycline-induced fatty liver in pregnancy be attributed to choline deficiency? *Med Hypotheses* 1982;9:157-62.
33. Wenk RE, Gebhardt FC, Bhagavan BS, Lustgarten JA, McCarthy EF. Tetracycline-associated fatty liver of pregnancy, including possible pregnancy risk after chronic dermatologic use of tetracycline. *J Reprod Med* 1981;26:135-41.
34. Czeizel AE. Analysis of medical indications for induced abortions. *Orvosi Hetilap* 1983;124:1297-302.
35. Linseman DA, Hampton LA, Branstetter DG. Quinolone-induced arthropathy in the neonatal Mouse. Morphological analysis of articular lesions produced by pipemidic acid and ciprofloxacin. *Fundam Appl Toxicol* 1995;28:59-64.
36. Aramayona JJ, Garcia MA, Fraile LJ, Abadia AR, Bregante NA. Placental transfer of enrofloxacin and ciprofloxacin in rabbits. *Am J Vet Res* 1994;55:1313-8.
37. Niebyl JR. Antibiotics and other anti-infective agents in pregnancy and lactation. *Am J Perinatol* 2003;20:405-14.
38. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;84:535-8.
39. Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. A teratological study of aminoglycoside antibiotic treatment during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 2000;32:309-13.
40. Hnat MD, Gainer J, Bawdon RE, Wendel GD Jr. Transplacental passage of vancomycin in the ex vivo human perfusion model. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004;12:57-61.
41. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, Mitchell AA. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2000;343:1608-14.
42. Gardner TB, Hill DR. Treatment of giardiasis. *Clin Microbiol Rev* 2001;14:114-28.
43. Petri WA. Treatment of Giardiasis. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005; 8:13-7.
44. Brost BC, Newman RB. The maternal and fetal effects of tuberculosis therapy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:659-73.
45. Moudgal VV, Sobel JD. Antifungal drugs in pregnancy: A review. *Expert Opin Drug Saf* 2003;2:475-83.
46. Berwaerts J, Verhelst J, Mahler C, Abs R. Cushing's syndrome in pregnancy treated by ketoconazole: Case report and review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:175-82.
47. Apgar BS, Greenberg G, Yen G. Prevention of group B streptococcal disease in the newborn. *Am Fam Physician* 2005;71:903-10.
48. Ovalle SA, Gomez MR, Martinez TMA, et al. Outcome of microbial invasion of amniotic cavity in the preterm premature rupture of membranes. *Rev Med Chil* 2005;133:51-61.
49. Preis K, Ciach K, Swiatkowska-Freund M. Delayed delivery in multiple gestations--a case report and review of the literature. *Ginekol Pol* 2004;75:966-70.
50. Keuchkerian SE, Sosa CG, Fernandez A, Alonso JG, Laborde A, Cuadro JC. Effect of amoxicillin sulbactam in threatened preterm labour with intact membranes: A randomised controlled trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;119:21-6.
51. Song GA, Han MS. Effect of antenatal corticosteroid and antibiotics in pregnancies complicated by premature rupture of membranes between 24 and 28 weeks of gestation. *J Korean Med Sci* 2005;20:88-92.

52. Einarson A, Koren G. Bacterial vaginosis during pregnancy. Should we screen for and treat it? *Can Fam Physician* 2002;48:877-8.
53. Lamont RF. Can antibiotics prevent preterm birth--the pro and con debate. *BJOG* 2005;112 Suppl 1:67-73.
54. Stetzer BP, Mercer BM. Antibiotics and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:809-17.
55. Donders GG. Treatment of sexually transmitted bacterial diseases in pregnant women. *Drugs* 2000;59:477-85.
56. McGregor JA, French JI, Jones W, et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1048-59.
57. Liabsuetrakul T, Lumbiganon P, Chongsuvivatwong V. Prophylactic antibiotic prescription for cesarean section. *Int J Qual Health Care* 2002;14: 503-8.
58. American Academy of Pediatrics: Committee on Drugs, transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1989;84:924-36.