

Gebelikte Antibiyotik Kullanımı

M. Tamer MÜNGAN*

* Doç.Dr., Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Şefi, ANKARA

Gebelikte birlikte enfeksiyon birlikteliği sıktır ve pek çok gebe antibiyotik kullanımına maruz kalmaktadır. Bakteriüri, sistit ve pyelonefrit gibi üriner enfeksiyonlar bu dönemde, gebelerin %2-7 kadarında görülmektedir (1). Gebelikte sıklıkla görülen diğer enfeksiyonlarsa, pnömoni, korioamnionit ve cinsel temasla geçen hastalıklardır. Ayrıca, postpartum dönemde, gelişen endometritler ve mastitler genelde antibiyotik kullanımına gerek duyulan öncelikli enfeksiyonlardır.

Genel olarak, antiyotiklerin tümü, değişik oranlarda, plasentadan geçmekte ve potansiyel olarak fetusta birtakım etkiler oluşturabilmektedir. Ayrıca, laktasyon döneminde, süte geçiş neonatal dönemde de etkileri söz konusu olabilir.

Gebelik süresinde uygulanan tedaviler, yalnızca anne sağlığını değil aynı zamanda fetus ve yenidoğan sağlığını da ilgilendirmektedir. Normal gelişim süresinde, fetal gelişimi bozarak, anormal gelişim etkisinde olan faktörlere, Teratojen denir. Gebelikte kullanılan ve fetal malformasyon sebebi olarak, ilaç ve kimyasal maddeler, ancak %4-5 sıklıkta sorumlu tutulabilmiştir (2). Bu etkileşimin, gebeliğin gelişim süreçleri ile yakından ilgili olduğu bilinmektedir. Buna göre, gebeliği üç dönem olarak düşünebiliriz. Fertilizasyondan, implantasyona kadar olan dönem; preimplantasyon dönemi olarak adlandırılır. Embriyo teşekkülü ile, organogenezisin başladığı dönem arası olan bu dönemin teratojen etkiler konusunda dikkatle değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu dönem, hücre bölünmesinde en yoğun dönemdir. Potansiyen etkinin, "ya hep, ya da hiç" kuralına göre işlediği ve etkileşimin olması durumunda, gebeliğin hemen daima sonlandığı ifade edilmektedir. Ancak azda olsa, bu dönemde kullanılan teratojenik ilaçların, kalıcı malformasyonlara neden olabileceği bildiren bazı raporlar da vardır (3). Bu dönem için, radyasyon için açık bir dönem olan , morula, gastrula ve blastosist dönemlerinin, ilaçlar ve kimyasal maddeler için

ne derecede etkili olabileceği tartışmalıdır (4). İlaçları etkili olabilmesi için, tubal mukozaya ulaşması gerekmektedir. Özellikle bu dönemde damarsal yapılanmanın oluşmamış olması, teorik etkinin ne şekilde olabildiğini izah edememektedir (5). Bu dönemde farklı iki döneme ayırmak faydalı olmaktadır. Bu suretle, fertilizasyondan itibaren, 8-16 hücreye kadar olan dönem, Cleavage hücre dönemi olarak adlandırılmaktadır. Bu dönemi takiben gelişen ikinci dönemse, implantasyon öncesi dönemdir. İmplantasyondan itibaren ilk 8 haftaya kadar olan dönem ise Embriyonik dönem olarak adlandırılır. Bu dönemde artık plasenta teşekkülü vardır. Plasenta ile ilgili ortaya çıkabilen tüm durumlar, anatomik ve fizyolojik plasental bozukluklar gelişimde etkili olabilmektedir. Bu dönem, konjenital malformasyonlara en duyarlı dönemi oluşturur. Sık olmamakla birlikte gebeliğin ikinci yarısında, ilaç alınımının bazı yan etkileri olabilir. Bunun en klasik örneği, Tetrasiklin kullanımı ile ilgili olarak, diş oluşumunda, gri,kahverengi renk değişikliğinin olmasıdır. Bazı olgularda ise teratojenite yıllarca ortaya çıkmayabilir. Hormon maruziyetleri nedeni ile gelişen (örneğin: DES gibi), ileri yaş dönemlerinde ortaya çıkan genital problemler bunlara iyi bir örnektir. Sekizinci gebelik haftasından itibaren sonuna kadar olan (bazı araştırmacılarca 22. haftaya kadar) dönem ise, fetal-Histogenesis Dönemi, olarak adlandırılır. Bu dönemde, hücre büyümesi (hipertrofi), gelişmesi, farklılaşması ve migrasyonu esastır. Dış etkenler bahsedilen bu dört farklı etkinliğe göre spesifik değişikliklere neden olurlar.

Gebelikte ilaçlara bağlı gelişebilecek yan etkilerin ve ilaç etkinliklerinin anlaşılabilmesi için, gebelikteki ilaçların farmakolojisinin iyi bilinmesi gerekmektedir.

Gebelikte Klinik Farmakoloji

Tüm ilaçlarda olduğu gibi, antibiyotiklerinde etkili olabilmesi için, istenen dokuda yeterli konsantrasyonda olması gerekir. Pekçok ilaç, spesifik reseptörler üzerinden etkili olur. Gebelik süresince, reseptör afinitesi ve miktarında da değişiklik olduğu düşünülürse, farmakokinetik değişimler, kişiselik gösterebileceğinden, gebelikte ilaç etkinliğinin değişken olabileceği anlaşılır. Bu suretle:

Yazışma Adresi: Dr.M. Tamer MÜNGAN
Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim
ve Araştırma Hastanesi, Klinik Şefi, ANKARA

Gebelikte, ilaç emilimi, vücut kompartmanlarına dağılımı (distribüsyon), eliminasyon ve diğer ilaç etkileşimlerinin iyi anlaşılması gerekmektedir.

İlaç Absorbsiyonu

Gastrointestinal sistemden ilaç emilimi, plazma ilaç düzeyi ve terapötik etkinlik üzerinde etkili en önemli husustur. İlaç emilimi oldukça kompleks bir olaydır. İlaçların fizikokimyasal yan ürünleri, bunların molekül ağırlığı, lipitte erirliği, gebelik nedeni fizyolojik değişiklikler (mide boşalma zamanı, barsak motilitesi, besin alımı durumu...), ayrıca önemli rol oynamaktadırlar. Oral ilaç alınımını takiben absorbe olan preparat ilk önce, hepatik portal sistemden geçer. Bu sirkülasyon esnasında, ilaçlar karaciğer enzimlerince metabolize edilebilirler (ilk geçiş eliminasyonu). Bu suretle alınan ilacın bir kısmı, metabolize edilmeden genel dolaşıma geçmektedir. İlaçların emilimi yalnızca oral uygulamalardan sonra etkilenmeyip, aynı zamanda, intramusküler, intravenöz, inhaler, lokal ve subkuteneal uygulamalarda değişebilmektedir. Gebelik esnasında fetal-maternal fizyolojinin değişmesi, ilaç dağılımının farklılaşmasına yol açar. Gerek motilite değişiklikleri gerekse, intestinal sekresyon kompozisyonlarındaki değişimler, yükselmiş plazma progesteron düzeyi, azalmış ilaç emilimi etkili olmaktadır. Mide ve mide barsak içeriğinin %30-50 oranında gecikmesi, ayrıca gastrik sekresyonun özellikle ilk trimesterde %40 oranında azalması, sonucu ilaç emilimi önemli oranda değişir. Plazma volümünde %50 artışın olması, %30 kardiyak output artışı olmasına karşılık, hepatik kan akımında belirgin bir artış izlenmez. Bu suretle, ilk geçiş eliminasyonu gebe olmayana göre farklı değildir. Terapötik ajanların, pulmoner emilimi gebelikte etkilenmektedir. Alveoler membranlardan kardiyak output artışına bağlı olarak, artmış olan pulmoner kan akımı sonucu, alveoler ilaç emilimi artar. Ayrıca tidal volüm artışı nedeni ile, gelişen hiperventilasyon sonucu daha hızlı alveoler ilaç absorpsiyonu ortaya çıkar.

İlaç Dağılımı

İlaç emilimi tamamlandıktan sonra, vücut dokularına ve sıvılarına dağılım olur. Dağılım oranı, organ kanlanmasına, lipit erirliğine, ve dokunun ilaç bağlayan protein içeriğine göre değişir. Gebelikte özellikle, doku düzeyindeki sıvı artışının yanısıra, intravasküler -ekstravasküler sıvı artımında dağılımda önemli rol oynar. 30-34. Gebelik haftalarında plazma volümü, ortalama %50 artmıştır ve kardiyak out-put ise % 30 yükselmiştir. Normal bir gebede total sıvı artışı 8 Lt kadar olup, bunun yaklaşık %60 kadarı fetustadır. Özellikle bu değişimler ilaç dağılımında etkili olur. Tüm bu nedenlerden dolayı, ilaç uygulamalarında, başlangıçta gebe olmayandan daha fazla doz verilmesi gerekebilmektedir. Gebelikte plazma protein-

lerine bağlanma afinesinde belirgin bir azalma vardır, ve bu duyarlılığı azaltan birtakım faktörlerin artması nedeniyle (6). Albumin gibi ilaç bağlayan proteinlerde de düşüklük saptanmaktadır.

İlaç Eliminasyonu

İlaçlar vücuttan, metabolik yada renal yol ile elimine edilirler. Suda eriyen ilaçlar genellikle renal yol ile atılırlar. Bazı ilaçların ise etkili olabilmesi için metabolitlerine dönüşmeleri gerekmektedir (Siklofosamid gibi...). Diğer bazı ilaçlar ise hem kendileri hem de metabolitleri ile etkili olabilmektedirler. Gebelikte karaciğer kan akımının değişmediği, bu nedenle ilaç klirensinin bu yolla artmadığı bilinmektedir (7). Diğer yandan gebelikte artmış progesteron etkisi ile, karaciğerden mikrozomal enzim sisteminde değişiklik olduğu, birçok ilacın da biyotransformasyonunun artması söz konusudur. Fenitoin, karbamazepin, metoprolol gibi ilaçların da bu enzim sistemlerini indüklediği ve bu suretle diğer ilaçların eliminasyonunda etkili olabilecekleri bildirilmektedir.

Transplasental ilaç geçişi

İlaç molekülünün plasental membrandan geçişi değişik yollarla olabilmektedir. Birçok ilaç, plasentadan, molekül ağırlığı, ionizasyon derecesi, ve lipit erirliğine göre, basit diffüzyon yolu ile geçişini yapar. Burda esas etkili husus gradient farkıdır. Buna ilave olarak plasental transfer yüzey büyüklüğü ve membran kalınlığında etkilidir. Transport için metabolik enerji gereksimi gerektiren iletişim, aktif transport, şeklindedir. Sınırlı sayıda ilaçlar bu yolu kullanır (B12 vitamini, kreatinin, aminositler...). Basit diffüzyonla geçişi mümkün olmayan maddelerin geçişi ise, kolaylaştırılmış diffüzyon ile olmaktadır (örneğin, Glikoz).

Transplasental geçişte, moleküler elektrik yükü, molekül büyüklüğü, lipitte eriyebilirlik, ile yakından ilişkilidir. İlaçlar noniyonize formda daha iyi bir şekilde plasental membranlardan penetre olurlar. Maternal kan pH düzeyi, fetal umbilikal kord pH düzeyinden, 0,1-0,15 pH üniti kadar daha büyüktür. Bu ise noniyonize formların geçişinde etkili olur. Molekül ağırlığı 600 Dalton'dan ufak olan ilaçların, plasental geçişi kolay olurken, 600-1000 Dalton arası ilaçlarda bu geçiş minimale iner. Sonuç olarak küçük moleküllü, lipitte eriyen ve noniyonize - proteine bağlı olmatyan ilaçların transplasental geçişi de yüksek olmaktadır.

Fetal ilaç metabolizması

Yakın zamana kadar fetusun, ilaç biyotransformasyonunda rol alan enzimlerden yoksun olduğu düşünülüyordu. Ancak yapılan değerlendirmelerde, fetal karaciğerin bazı

metabolik olayları, adult karaciğeri gibi yaptığını ortaya koymuştur. Oksidatif metabolik etkinlik, 8 haftalık bir fetusta bile saptanabilmekte ve bu etkinlik gebelik ilerledikçe artmaktadır. Fetal karaciğerin vücut ağırlığının %4 kadarını teşkil ettiği, buna karşılık adut bireyde bu oranın ancak %2 kadar olduğu da unutulmamalıdır. Bu gün için kabul edilen husus fetal ilaç metabolizmasının, maternal ilaç kan düzeyinde önemli bir etkiye sahip olmadığıdır.

İlaç-Teratojenite İlişkisi

İlaçların gebelikte kullanımları ve bunların sonucunda gelişebilecek yan etki ve sorunlar, "Food and Drug Administration (FDA)" tarafından gruplandırılmıştır (8). Kullanımda olan bir çok ilacın, risk skorlaması üretici firma tarafından verilmemektedir. Bu durumda skorlar genellikle kullanımlar sonrasında edinilen tecrübeler sonucu, birikimlere göre (retrospektif) olarak tanımlanmaktadır. Bu suretle, ilaç yan etkileri ve teratoloji ilişkisinde kullanımlar sonrası ortaya çıkan problemlerin bildirimi ve bunların değerlendirilmesi, belki de bu konudaki önemli açığın bir nebze olsun kapatılmasında faydalı olabilir. Üretici firma tarafından eğer bir risk bildirilmişse, 'm' ibaresi kullanılmakta (örneğin Bm, gibi), öteyandan üretici firma risk tanımlamaması yapmamışsa, '*' işareti kullanılmaktadır (örneğin, B*, gibi). Buna göre gebelikte kullanılan ilaçları 5 grup altında değerlendirebiliriz:

Kategori A: Kontrollü insan çalışmaları ile, herhangi bir olumsuz fetal etki gösterilmemiş ilaçlar.

Kategori B: Hayvan çalışmalarında, fetal bir riskin olmadığı, ancak bu konuda kontrollü insan çalışmalarının olmadığı ilaçlardır.

Kategori C: Olumsuz fetal yan etkiler bakımından, yeterli insan ve hayvan çalışmaları olmayan, bazı hayvan çalışmalarında olumsuz yan etkiler izlenmiş, ancak insanlarda yeterli araştırmalar yapılmadığından saptanamamış ilaçlardır.

Kategori D: Fetal risk taşıyan ilaçlardır. Kullanıma bağlı sağlanan faydalar, nedeniyle risk alınabilir ilaçlardır. Kullanımında gebelik haftası göz önünde tutulmalıdır.

Kategori X: Gebelikte kullanılmaması gereken ilaçlardır.

Genellikle, yapılan bu sınıflama her zaman aynı derecede geçerli sayılmamaktadır. Friedman ve arkadaşları, bu sistemi kullanarak, bir risk-kategorizasyon ilişkisinin olmadığını bildirmişlerdir (9). Bunun en önemli nedeni, konjenital anomali, fetal etki, perinatal risk, terapötik risk-fayda oranı gibi değişik risk skorlamasının birlikte değerlendirilememesidir.

Tablo 1. Gebelikte kullanılan Antimikrobiyal ajanlar

Genellikle Kontrendike olanlar:
Flicytosine, Ganciclovir, Griseofulvin, Nalidixic asid, Nitrofurantoin*, primaquine, Quinine, Quinolone, Streptomycin, Tetracycline
Gerekmedikçe kullanılmasından kaçınılan:
Acyclovir, Albendazole, Amikacin, Amphotericin B, Chloramphenicol*, Cotrimoxazole, Erythromycin estolate, ethionamide, fluconazole, Gentamicin, İtraconazole, Keto-canazole, Metronidazole, Pentamidine, Pyrimethamine, Trimethoprim/sulfamethoxazole*, vancomycin, Zidovudine
Gerektiğinde, muhtemelen emin olarak verilebilecekler:
Cephalosporine, Clindamycin, Erythromycin, Ethambutol, İmipenem, Isoniasid, Methenamine mandelate, Nystatin, Penicillin, Pyrazinamid, Rifampicin.

*gebelikte kontrendike

Tablo 2. Umbilikal kord/maternal serum penisillin oranları

ANTİBİYOTİK	KORD/MATERNAL SERUM %
Ampisillin	0,71
Ampisillin+sulbaktam	1,0
Mezlosillin	0,4
Ticarsillin+klavulanik asid	0,8

Gebelikte Antibiyotik Seçimi

Tedavi için antibiyotik seçiminde, enfeksiyonun yeri, hedef dokudaki spesifik antibiyotik ilacın etkisi (renal parankim, intraselüler veya ekstraselüler bakteri etkinliği, endokarditisdeki vejetasyonlar...), hastalığın şiddeti, ilacın herkesce bilinen maternal veya fetal olumsuzlukları, ilaç fiyatları ve maliyet gibi husular önem kazanmaktadır. Bu suretle enfeksiyonlarda ideal olarak; istenen spesifik ajana yönelik dar spektrumlu ilaçlar, geniş spektrumlu ilaçlara yine, multipl ajan tedavisinden ziyade tek ajan tedavi şemalarına öncelik verilmektedir. Gebelikte ilaçların özellikle spektrumlarının çok iyi bilinmesi, bu suretle zaten kullanımında hemen daima sıkıntı duyabileceğimiz bu durumlarda, en ideal ilacın etkin doz ve sürede kullanımı sağlanmalıdır. Ampirik tedavi, spesifik ajan izole edilmeden evvel veya önceden değişik ajanlar verilmiş olgularda uygulanmalıdır. Gebelikte kullanım bakımından, katagorize edilen antibiyotikler genel olarak Tablo 1'de gösterilmiştir.

Penisillin

Penisillinler, 1940'lı yıllardan beri kullanılan ve gebelikte muhtemelen emin olan ilaçlar grubunda olan bir gruptur. Bu grup ilaçlarda bulunan Thiazolidine beta-laktam halkasında değişiklikler yapılmak suretiyle değişik formlar oluşturulmuştur. Bakterisid etkili olan penisilinler, bak-

Tablo 3. Sıklıkla kullanılan penisillinler

Doğal Penisillinler	6-amino penisillik asit deriveleri
Penisillin G	Ampisillin
Penisillin V	Amoksosillin
Antistafilokoksik penisillinler	Bakampisillin
Metisillin	Geniş spektrumlu penisillinler
Oxasillin	Karbenisillin
Nafisillin	Tikarsillin
Kloksasillin	Mezlosillin
Dikloksasillin	Piperasillin
	Azlosillin

Tablo 4. Sık kullanılan sefalosporinler

I-II. JENERASYON	III. JENERASYON
Cephalotin (1)	Cefotetan
Cephaprin (1)	Cefptaxime
Cepharadin (1)	Ceftrizoksim
Cefazolin (1)	Cefoperazon
Cefprozil (1)	Ceftriaxone
Cefaclor (1)	Moxalactam
Cefoxidin	Cefmenoxime
Cefonicid	Ceftazidim
Cephmandol	
Cefmetazol	
Cefpodoxime	
Cefuroxime	

teri duvar sentezini bozarak etkili olurlar. Anneye verildiklerinde, değişik düzeyde fetusa geçmektedirler (10). Sık kullanılan bazı penisillinlerin, kordkanı/maternal serum oranları Tablo 2'de görülmektedir.

Pek çok yeni kuşak penisillin geliştirilmesine rağmen, halen Penisillin G, gebelikteki sifilis ve beta streptokok enfeksiyonlarında ilk seçenek olan preparatlardır. 38-39. haftalıklardaki gebeliklerde, maternal serum, kordon kanı ve amniotik düzey çalışmaları yapılmış olup, büyük farklılıklar saptanmıştır. Bu nedenle, bu dönemdeki etkinlik değişmektedir (11). Jarisch-Herxheimer reaksiyonu, özellikle primer sifilis tedavisinde, penisillin uygulamasından sonra sık olmamak üzere gelişebilen bir reaksiyondur. Ampisillin, aminopenisillin, enterokokal enfeksiyonların tedavisinde, ilk seçilecek ilaçlar olup, subakut bakteriyel endokardit profilaksisinde önerilen protokolün bir parçasını oluşturmaktadırlar. Bunların yanısıra, ciddi pelvik enfeksiyonlarda, 'triple kemoterapi' şemalarında, kullanılmaktadırlar. Sıklıkla kullanılan penisillinler Tablo 3'de görülmektedir.

Birçok aerobik ve anaerobik bakteriler, beta-laktamaz emzimini içerirler ve bu nedenle de, çok sayıda spesifik antibiyotiği ineffektif hale getirirler. Bu nedenle beta-lakta-

maz inhibitörlerini içeren yeni kuşak penisillinler veya kombinasyonlar geliştirilmiştir. Bu grup içinde, klavulanik asid, sulbaktam ve tazobaktam kombinasyonları sayılabilir. Bu kombinasyonlar, özellikle post sezaryen endometritlerinden şikayet eden mikst tipte, aerobik veya anaerobik polimikrobiyal enfeksiyonlarda oldukça etkilidir. Penisillin grubu ilaçlar için FDA, 'B' kategorisini vermektedir. Bu grup ilaçlarda ayrıca, maternal diğer yan etkiler olan, hipersensitivite reaksiyonları, bulantı, diare, santral sinir sistem irritabilitesi ve filebitis görülebilir. Anafilaksi %0,004-0,4 kadar olup, bu olguların %10'undan fazlasında, aynı zamanda sefalosporin ve karbenozepama karşı da benzer reaksiyonlar gelişmektedir.

Penisillin V, benzatim penisillin'ne benzer spektruma olmasına rağmen, neisseria tiplerine karşı daha dar bir spektruma sahiptir. Ancak oralde verilebilen bir formdur. Benzatyl penisillin, gebelikte, beta-streptokok enfeksiyonlarında, genellikle intrauterin araçların neden olduğu, Aktinomyces enfeksiyonlarının tedavisinde ve Klostridyal enfeksiyonlarda kullanılmaktadır. Farmakolojik olarak estriol bağlayan protein düzeylerinin ve estriolün idrar atılımını deprese ettiği, bu nedenle, fetal-plasental üniten değerlendirilmesinde, aldatıcı fetal distress bulgusu verebileceği bildirilmektedir. Özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde farmakokinetiği değişebilmektedir (12).

Penisillinaz resistans antistafilokoksik penisillinler (metisillin, oxacillin, cloxacillin, diclixacillin, flucloxacillin, nafcillin), esas olarak stafilokoksik enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Bunlar benzatyl penisillinden çok daha dar bir spektruma sahiptirler. Gram (+) kok enfeksiyonundan şüphelenildiğinde, ajan patojen teşhisi ve antibiyogramının sonucu alınmadan, bu grup ilaçlarla tedaviye başlanmalıdır. Bu durum, postoperatif yara enfeksiyonlarında, kesi hattı sepsislerinde ve üzüm salkımı şeklindeki Kokus yapılanmalarının direkt mikroskopide tespitinde de uygulanmalıdır. Bu grup ilaçlar, özellikle S. aureus'un neden olduğu toksik şok sendromunda da özellikle tercih edilmelidir.

Amino penisillinler (ampisillin, amoxycillin), benzer spektruma sahiptirler. Aralarındaki en önemli fark, amoxycillin'in gastrointestinal emiliminin çok daha iyi olmasıdır. Bu suretle, oral uygulamalarda amoxycillin, parenteral uygulamalarda ise, ampisillin tercih edilmelidir. Klinik olarak penisillin G, spektrumuna uygun etkinlikleri vardır. Bunların yanısıra, Escherichia coli, Salmonella spp., Shigella spp. ve Hemophilus influenza gibi, gram(-) organizmalara da etkilidirler. Ancak, bu ajanların çoğu bu gruba direnç gösterdiklerinden, üriner enfeksiyon, pelvik enfeksiyon ve menenjit gibi temelde, sorumlu tutuldukları enfeksiyonlarda, etkisizlikleri söz konusu olabilmektedir. Enterokokus fekalis ve Listeria monositogenez enfeksiyonlarında Ampisillin halen tercih edilen ajandır. Ampisillin,

gebelikte sık olarak kullanılan ve emniyetle kullanılan bir ajandır. Beta laktamaz inhibitörleri ise, daha az sıklıkla kullanılmasına rağmen, fetal olumsuzlukları bildirilmemiştir.

Sefalosporin

Çok sık kullanılan antibiyotiklerdendir. Penisillinler gibi, beta-laktam halkası içerirler. Bakterisid etkili olup, bakteri duvar sentezini inhibe ederek, etkili olurlar. Spektrum aktivitelerine göre, üç jenerasyon halinde kullanılmaktadırlar (Tablo 4). Gebelikte kullanımları ve emniyetleri konusunda, yeterli büyük çalışmalar olmamasına rağmen, embriyo toksisite ile ilgili olumsuz raporların olmaması ile, FDA tarafından 'B katagori' olarak gruplandırılmışlardır.

Plasental geçişleri vardır ve yapılan pek çok çalışmada, gebelikte renal klirenslerinin artmış olması nedeniyle gebelikteki yarı ömürleri kısalmış olduğu bildirilmiştir (13,14). Birinci kuşak sefalosporinler sıklıkla, sezaryen sonrası profilaksi amaçlı, ayrıca aerobik gram negatif basiller tarafından oluşan üriner enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadırlar. Özellikle enterokoklara tüm sefalosporinlerin etkili olmadıklarının bilinmesi gerekmektedir. III. kuşak olarak bilinen, yeni sefalosporinlerin (Sefotetan, sefotaksim, sefaperazon, seftazidim, seftizoksim, seftriakson), Stafilokokus aureus etkinlikleri, I. Kuşak sefalosporinlerden, en az on kat daha azdır. Buna karşılık, enterokoküs dışında, hemen tüm aerobik streptokoklara etkilidirler. Aerobik gram negatif basil spektrumu oldukça geniş olup, bu gruptaki ajanların pek çoğu, aynı zamanda gram pozitif ve gram negatif anaeroblara da etkilidirler. Sefotetan dışında hemen hemen tümü, Psödomonas sp. etkinliğine sahiptir. Sefoperazon, seftazidim ve seftiakson, Bakterioides fragilis'i zayıf olarak etkilediğinden, mikst aerobik- anaerobik pelvik enfeksiyonlarda tek ajan olarak daha az etkili olurlar. Sefaperazon, diğerlerinin aksine, asıl olarak safra yoluyla atılmaktadır. Bu nedenle, renal yetmezlik durumlarında, doz ayarlaması gerekmemektedir. Ayrıca, gebelikteki serum düzeyleri, gebe olmayan düzeylerdeki gibidir (15). Seftriakson'un, gebelikte yarılanma ömrü kısalmış olup, yapılan çalışmalarda fetusta birikmediği gösterilmiş olsa da, bu konuda çalışmalara ihtiyaç vardır.

Bu grup ilaçların, tek ajan olarak, en sık kullanım endikasyonları, postpartum endometritlerdir. Buna rağmen, pahalı olmaları nedeniyle, genelde standart uygulamalara girememektedirler. Spektrumlarında Klamidia ve B. Fragilis'i kapsamazlar. İkinci veya Üçüncü kuşak sefalosporinler, komplike olmayan gonokoksik enfeksiyonlarda kullanılmaktadır. Sefalosporinlerin tipik yan etkileri, hipersensitivite ve diare'dir. Nadir olarak, hafif karaciğer enzimlerinde yükselme ve nötropeni bildirilmiştir.

Makrolit Grubu Antibiyotikler

Bu grup içinde, Eritromisin, Clindamisin, Azitromisin, ve Klaritromisin yer almaktadır. Etkinliklerinin, bakteri protein sentezini inhibe ederek ve 50S ribozomlarını etkileyerek, bakteriostatik yolla yaparlar. Vücut sıvılarına, beyin ve serebrospinal sıvı haricinde iyi dağılır. Eritromisin, aerobik gram pozitif kokların önemli bir kısmını etkiler ve Legionella, Mykoplazma, Corynebakterium difteria ve Klamidia için gebelikte tercih edilen ilaçtır. Diğer pekçok antibiyotığın aksine, eritromisin plasentadan minimal oranda geçer. Bu nedenden dolayı, gebelikte sifilis tedavisinde, ilk tercih edilen ilaç olmamasına karşın, penisillin allerjisi olan olgularda önerilmektedir. FDA, 'B katagori' ilaçlar arasına koymuş olup, gastrointestinal emilimi oldukça iyi olan bir ajandır.

Klindamisin, Klastridyum sp, Bakterioides sp'lerin çoğuna etkili olmak üzere, anaerobik pek çok ajana ayrıca, aerobik gram pozitif kokları da içine alan geniş bir spektruma sahip bir ajandır. Gram negatif basillere etkili olmayıp, yakın bir zamanda bazı Bakterioides sp, tiplerine de resistansı gösterilmiştir (16). Klindamisin, mikst aerobik ve anaerobik pelvik enfeksiyonların çoğunda, aminoglikozitlerle kombine edilerek kullanılır ve %90-97 oranında tedavi sağlar. Primer obstetrik kullanım endikasyonu, postpartum endometrit olup, penisillin allerjisi olan olgularda, B grubu streptokok enfeksiyon profilaksisinde tercih edilebilecek bir ilaçtır. FDA klindamisinini 'B katagorisinde' değerlendirmektedir. En önemli yan etkileri, gastrointestinal irritasyonu olup, nadiren karaciğer enzimlerinde bozulma yapabilir. Klostridyum diffisile toksini nedeniyle, 1/10.000 sıklıkta, kullanımına bağlı, psödomembranoz kolit gelişebilmektedir. Bu durum geliştiğinde, Vankomisin ilk tercih edilecek ajan olup, alternatif metronidazol'dür.

Azitromisin, uzamış yarı ömrü ve geniş spektrumu ile, yeni kuşak bir makrolit ajandır. Spektrumunda, gram pozitif kok, bazı gram negatif basiller ve anaeroblar yanı sıra Mykolazma ve Klamidia yer almaktadır. Gebelikte servikal klamidia enfeksiyonu tedavisinde, Azitromisin ve Eritromisin tedavilerinin, etkinlik açısından aynı olduğu, dahası Azitromisin alan olgularda, yan etkilerin daha az olduğu bildirilmektedir (17). Azitromisinin intrasellüler geçişinin daha fazla olması nedeni ile, bir hücre içi paraziti olan klamidia için daha etkin olabileceği ayrıca, tek doz uygulamalar için uygun olduğu bildirilmektedir. 'B katagoride' olan bir ilaç olup, gastrointestinal ve diğer sistem yan etkileri eritromisinden daha azdır.

Klaritromisin, Üreaplazma ürealitikum yanı sıra, aerobik pek çok ajana etkilidir (18). Gebelikteki en sık kullanım nedeni, HIV pozitif kadınlardaki, mykobakterium avium kompleksinin (MAC) profilaksisi ve tedavisi içindir. Gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli çalışmalar yoktur. FDA 'C katagori' olarak tanımlamıştır.

Aminoglikozit'ler

Aminoglikozitler, ribozomlardaki 30S proteinine bağlanarak, bakterial protein sentezini bozarak etkili olup, bakterisid etkilidirler. Bu grup içinde, streptomisin, gentamisin, tobramisin, kanamisin, amikasin ve netilmisin sayılabilir. Gentamisin, gebelikte en sık kullanılan aminoglikozit'tir. Aerobik gram negatif basillerin pekçoğuna etkili olup, psödomonas aeruginosa'ya dirençlidirler. S.aureusa karşı etkinliği olup, Enterokokus tedavisinde, ampisillin ile sinerjik etki gösterirler. Gentamisin, plasentadan hızla geçer ve verilışinden 1-2 saat sonra, maternal kan düzeyinin %40'ı düzeyinde, kord serumunda tesbit edilir (19). Gentamisin için, umbilikal kord kanı ile maternal kan ortalama konsantrasyonu, 0,62 olarak bildirilmektedir (20). Gentamisin intrauterin maruziyetine bağlı, kongenital bir anomali, neonatal ototoksik etki ve nefrotoksik etki bildirilmemiştir. FDA, 'C katagoris'i' içinde değerlendirmektedir. Primer obstetrik kullanım endikasyonu, mikst aerobik-anaerobik pelvik infeksiyonlarda, klindamisin ile kombine edilerek kullanılır. Bakteriyel endokardit profilaksisinde, ampisillin ile kombine edilerek uygulanmaktadır. Diğer sık kullanım endikasyonları, pyelonefrit ve korioamnionit tedavisi'dir. Gentamisinin pyelonefrit tedavisinde verildiğinde, maksimum kan düzeyi, postpartum döneme göre gebelikte belirgin olarak daha düşük olarak tesbit edilmiştir (21). Tüm aminoglikozitlerin, renal yetmezlik durumunda, dozlarının azaltılması gerekmektedir. Nöromusküler blok, ototoksisite ve nefrotoksisite başlıca önemli yan etkileridir. Nefrotoksik etki, reversibl olup, %2 sıklıktadır. Ototosik etki, 8. Kranial sinirde tahribat yapar ve neyazık ki, irreversibl'dir. Nöromusküler blok, nadir bir komplikasyon olup, MgSO4 veya diğer anesteziye kullanılan nöromusküler blok yapan ajanların etkilerini potansiyalize edebilir. Bu etki, kalsiyum uygulaması ve antikolinesteraz ile düzeltilebilir.

Gentamisin ile Tobramisin ve netilmisin etki ve spektrum bakımından birbirine benzerler. Streptomisin özellikle, 8. Kafa çifti için toksik olan bir ajandır. Gentamisin dışındaki tüm aminoglikozitler, gebelikte mutlak kontraindike olup, mümkünse kullanılmamaları arzulandır.

Aminocyclitol

Spektinomisin, bu grubun bir üyesi olup, özellikle penisillin ve sefalosporinlere allerjisi olan olgularda, N.Gonorea tedavisinde kullanılabilir. FDA 'B katagori' içinde gruplandırmış olup, herhangi bir olumsuz fetal etkisi veya teratojen etkisi bildirilmemiştir.

Monobaktam

Aztreonam, monolaktam antibiyotik grubundan, klinik olarak kullanılabilen tek örneğidir. Penisilline benzer ve beta-laktam içermesine rağmen, beta-laktamaz oluşumunu indüklememekte ve beta-laktamaz hidrolizine resis-

tans gösterirler. Aerobik gram negatif pek çok basile etkili olmasına karşın, gram pozitif ve anaeroblara etkisizdir. Bu suretle, spektrumu aminoglikozitlere benzer, ilave olarak, anaerobik ajanlara da etkili olur. Bu şekilde, klindamisin ile kombine edilerek, pelvik abse tedavisinde iyi bir kombinasyon teşkil eder. Ototoksik ve nefrotoksik yan etkilerinin olmaması nedeniyle, aminoglikozitlere tercih edilebilir. Renal atılımı nedeniyle, böbrek yetmezliklerinde doz ayarlamasına ihtiyaç gösterir. Gebelikte kullanımı ile ilgili tecrübeler kısıtlıdır. FDA, 'B katagori' içinde bildirmektedir.

Karbapenem'ler

İmipemen, bu grup içinde kullanılabilen, yeni bir antibiyotiktir. Bir dipeptidaz inhibitörü olup, nefrotoksisite etkisi önlenmiş silastatin ile, kombine edilerek kullanılır. İmipenem, gram pozitif kok, gram negatif basil ve anaeroblara etkili olarak, diğer beta-laktam içeren antibiyotiklere göre daha geniş spektrumlu bir ajandır (22). Özellikle post partum enfeksiyonların tedavisinde, iyi bir seçenektir. Nadiren ilk seçenek olarak tercih edilmesine karşılık, diğer antibiyotiklere direnç saptandığında kullanılabilir. Farmakokinetik çalışmalarında, gebelikteki serum pik düzeyleri belirgin olarak düşüktür (23). Gebelikte kullanımına ait, veriler yeterli değildir. FDA, 'C katagori' içinde değerlendirmektedir. Başlıca yan etkileri, hipersensitivite reaksiyonları, bulantı ve filebit etkisidir. Penisillin allerjisi olanlara önerilmemelidir.

Vankomisin

Bakterisid etkili bir antibiyotiktir. Çok dar bir spektrumda kullanımı olup, primer olarak metisillin resistans stafilokok enfeksiyonlarında (hem koagülaz pozitif, hem de negatif olabilen) ve penisillin ya da sefalosporin intoleransı olan ciddi metisillin duyarlı stafilokok enfeksiyonlarında kullanılmaktadır. Ayrıca, penisillin allerjisi olan ve enterokokal endokarditisli olgularda da tercih edilebilir. Dirençli Korinebakterium spp. olgularında da kullanılabilir. Gebelikte kullanımına bağlı olarak fetal ototoksik veya nefrotoksik etki oluşturabileceği konusunda değişik görüşler vardır (24). Standart dozda Vankomisinin, önemli bir fetal yan etkisi olmadığı ifade edilse de (25), FDA, bu ilacı 'C katagori' içinde değerlendirmektedir.

Metronidazol

Nitroimidazol antibiyotik grubundan olup, tam olarak etkisi anlaşılamamıştır. Trikomonas vaginalis tedavisinde tam olarak etkili tek antibiyotiktir. Etki spektrumunda, Bakteroides sp, Fusobakterium ve Klostridia sp yanısıra anaerobik protozoalar bulunmaktadır. Metronidazol, plasentadan geçer, termde fetal kord kan konsantrasyonu yaklaşık olarak maternal kan serum değeri kadar olur. Gebelikte metronidazol kullanımı ile ilgili bazı aksi

Tablo 5. Gebelikte kullanılan anti-tübekuloz antibiyotikler

Anti-tübekuloz ajan	Kategori	Maternal etki	Fetal etki
İsoniazid	C	Hepatotoksisite	Norolojik semptom?
Rifampisin	C	Hepatotoksisite	- Hypoprotrombinemi, Kanama,
Etambutol	B	Optik nörit	-
Pyrazinamid	C	Hepatotoksisite	Kısıtlı veri mevcut?
Streptomisin	D	Oto-nefrotoksisite	Ototoksisite

görüşler vardır. İlacın kullanılan aktif formu, bakteri için mutajenik iken, memelilerde bu olumsuz etki izlenmemiştir (26-28). Bununla birlikte, ikinci ve üçüncü trimesterde kullanılması önerilmektedir (29). FDA 'B kategori' grubunda değerlendirmektedir.

Florokinolon

Bakterisid etkili antibiyotikler olup, DNA sentezinde etkili olan, DNA giraz enzimini etkileyerek tesir ederler (30). Primer olarak nalidiksik asit'den geliştirilmiştir. Florokinolonlar, üriner sistem enfeksiyonları, bakterial diare, respiratuvar enfeksiyonlar, kemik ve eklem enfeksiyonları ve gonokokkal enfeksiyonlarda etkili olan bir ajandır. Bu grup içinde, norfloksasin, siprofloksasin, ofloksasin, enoksasin sayılabilir. Gebelikte kullanımları ile ilgili yeterli geniş çalışmalar yoktur, ancak immatür hayvan çalışmalarında irreversibl artropatik değişikliklere yol açtığı bildirilmiştir (31). Genellikle ciddi enfeksiyonlarda ilk tercih edilen ajan olarak kullanılmamakla birlikte, antianaerobik tedaviye kombine edilerek, hastane enfeksiyonlarında, yoğun bakımlarda kullanılmakta olup, serebrospinal sıvı geçişi vardır (32). Gebelikte kullanılması önerilmemektedir. FDA 'Cm kategori' içinde değerlendirmektedir.

Sulfonamid'ler

Sulfonamidler, 1930'dan beri kullanımda olan antibiyotiklerdir. Bakteriostatik etkili olup, bakteri folat sentezini bozarak etkili olurlar. Dihidro folat redüktaz enzimini bloke eden, içerdiği trimetoprim ile etkinliği arttırılmıştır. Sulfonamidlerin gebelikte primer kullanımları, unkomplikte üriner enfeksiyonların tedavisidir. Gram pozitif kok ve gram negatif basillerin çoğuna etkili olabilmesine karşın, birçok suşa karşı resistans mevcuttur. Bu nedenle de, kronik ve rekürren enfeksiyonlarda, duyarlılık testleri yapılması önerilmektedir.

Sulfonamidler (B kategori), plasentadan geçerler, ve-rildikten birkaç saat sonra fetal kan düzeyi, maternal kan düzeylerinin %70-95'i kadar olur. Doğumdan hemen önce, verildiklerinde, albumine bağlanarak, bilirubinle yer değiştirmekte ve bu suretlede yenidoğan hiperbilirubine-

misine ve kernikterusa yol açabileceği bildirilmektedir. Buna karşılık, yapılan bir çalışmada, intrauterin sulfodiazine maruz kalmış fetuslarda bu riskin artmadığına dair kanıtlar vardır (33). Homozigot, Glikoz 6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan ve gebelikte sulfisokzole almış olan anne bebeklerinde, hemolitik anemi gelişebileceğine dair raporlar vardır (34). Bir folat antagonist olan, trimetoprimin (C kategori), gebelikte kullanımı önerilmemektedir. Buna karşılık, gebelikte kullanımı söz konusu olmuş olgularda, herhangi bir fetal teratojenik etki tesbit edilmemiştir. Trimetoprim ve sulfoksazol kombinasyonları, HIV infekte gebelerin pnömosistis karini pnömonisi profilaksisinde kullanım endikasyonu vardır.

Nitrofurantoin

Nitrofurantoin, gebelik esnasındaki üriner enfeksiyonların tedavisinde primer olarak kullanılmaktadır. Olumsuz fetal etkisi veya teratojenitesi konusunda bilgi yoktur (35). FDA, 'B kategori' içinde değerlendirmektedir. Plasental geçişi minimal düzeydedir. Glikoz 6-fostaf dehidrogenaz eksikliği olan annede, hemolitik anemiye neden olabilirken, bu yan etkisi fetusta izlenmemiştir. İlk trimesterde kullanımı bakımından, yapılan bir meta-analiz sonunda, konjenital malformasyonu arttırmadığı bildirilmiştir (36).

Tetrasiklin'ler

Bakteriostatik ajanlar olup, ribozomal 30S proteinlerine reversibl olarak bağlanıp, bakteri protein sentezini bozarlar. Gram pozitif ve gram negatif aeroblara, ayrıca, klamidia, mykoplazma ve spiroket gibi anaeroblara etkilidirler. Plasentadan geçişleri olup, fetal diş yapısında birikerek, sarı-kahverengi renk değişikliklerine yol açmaktadır (37). FDA, 'D kategori' olarak değerlendirmektedir. Penisillin allerjik olup, desensitize edilememiş olgularda sifilis tedavisinde alternatif olarak kullanımı söz konusu olabilir.

Kloramfenikol

Termde verildiğinde, plasentadan geçer ve kord kan düzeyi, maternal düzeyin %30-106'sı kadar olur Yapılan

çalışmalarda, fetus için non toksik olmasına karşılık, termde kullanılması önerilmemektedir. Etki mekanizması, 50S ribozom proteinlerine bağlanıp, bakteri protein sentezini bloke ederek olur. Karaciğerde metabolize olur ve glukronil transferaz aktivitesi düşük olgularda, toksik seviyelere ulaşabilir. Enterobakterlere ve özellikle, B.frajilise etkili, geniş spektrumlu bir ajandır. Gebelikte tetrasiklin uygulanamayan, tifoid ateş veya riketsial enfeksiyonlarda uygulanabilir. FDA, 'C katagori' içinde değerlendirmektedir.

Anti-Tüberküloz Antibiyotikler

Gebelikle birlikte tüberküloz görülme sıklığı artmaktadır. Gebelikte tüberküloz olgularında, tedavi edilmeyen olgulardaki sonuçlar nedeni ile, antitüberküloz ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır (38). Bu grup içinde kullanılan ilaçlardan yalnızca Etambutol 'B katagori' içindedir. Bu grup içindeki antibiyotikler, Tablo 5'de gösterilmiştir. Aktif tüberküloz olgularında, isoniazid ve rifampisin başlangıç tedavisi olarak önerilmektedir (39).

Etambutol, ancak isoniazid resistans olgularda ilave edilmelidir. Sayılan bu üç ajanın hepsi, plasentadan geçer. Yapılan 15 çalışmayı kapsayan, bir meta-analizde; Rifampisin alan 400 gebe, Etambutol alan 600 gebe ve Isoniazide maruz kalmış 1500 gebede konjenital malformasyon oranı, normal popülasyondan fazla bulunmamıştır (40). Pyrazinamid ile ilgili yeterli veri olmadığından ilave edilmemelidir. Pridoksin (vit B6), isoniazide bağlı gelişebilecek nörotoksositeye karşı, koruyucu amaçlı verilebilir. Bir aminoglikozit olan, Streptomisin, 8. Kranial sinir üze-rine olan etkisi nedeniyle, ve maruziyet durumunda %15 fetusta gelişebileceği bildirilen bu komplikasyon nedeniyle kullanımı uygun değildir. Diğer anti-tüberküloz ajanlar; Etionamid, sikloserin hakkında yeterli veri olmadığından, bugün için kullanılan, klasik protokollerde kullanımı uygun değildir (39,41).

Anti-Fungal Ajanlar

Amfoterasin B, (B katagori), sistemik fungal enfeksiyonlarda, Ketakanazol, Flukonazol ve İtrakanzol gibi, Azol grubu olan antifungal ajanların yanısıra seçilebilecek bir ajandır. Nefrotoksosite ve elektrolit bozuklukları, nadir olan yan etkiler olmasına karşın, bu komplikasyonlar gebelikte, gebe olmayanlara göre artmaz. Teratojenik etki izlenmemiştir (42).

Ketokanzol, Flukanazol ve İtrakanzolün, gebelikte emniyetle kullanımları konusunda yeterli çalışma yoktur. Flusitozin, fareler üzerindeki teratojen etkisi nedeniyle, gebelikte kullanılmamalıdır. Üretici firma önermemekle beraber, bazı araştırmacılar laktasyonda, flukonazolün kullanılabileceğini bildirmektedirler (43).

Antiviral Ajanlar

Herpes simpleks enfeksiyon tedavisinde ve varisella zoster enfeksiyonlarında, Asiklovir (Cm katagori), özellikle dissemine hastalık formlarında olmak üzere, kullanılmaktadır (44). Bu preparatın yan etki ve teratojenitesi değerlendirildiğinde, belirgin bir olumsuzluk saptanmamıştır (45).

Valasiklovir (C katagori), bir asiklovir analogudur ve karaciğerde hızla asiklovire dönüşür. Absorbsiyonu, asiklovirden daha iyidir. Fetal potansiyel etkisinin asiklovir gibi olduğu sanılmaktadır. Famsiklovir (B katagori), pensiklovir'in bir ön ürünü olup, aktivitesi asiklovir gibidir. Gebelikte kullanım emniyeti tam açık değildir. Gansiklovir ve foskarnet (her ikisinde C katagori), sitomegalovirus enfeksiyonlarında önerilmektedir. Ancak kuvvetli yan etkileri ve yeterli çalışmaların olmaması nedeniyle, gebelikte kullanımları bugün için önerilmemektedir.

Anti-HIV Ajanlar

Zidovudin,(AZT), Didanozin (ddI), Zalsitabin (ddc), Stavudin (d4T) ve Lamivudin (3TC), revers transkriptaz enzimini bloke ederek etkili olabilen, bu grup içinde sayılabilecek ajanlardır. Zidovudin kullanılan olgularda, herhangi bir artmış prematürite veya malformasyon rapor edilmemiştir. Buna karşılık HIV virüsünün, fetusa geçişi-%67,5 oranında azalttığı bildirilmektedir (46).

Didanozin ve Saquinavir, 'B katagori' olarak bilinmektedir. Saquinavir'in hayvanlarda insanlar için önerilen dozun beş kat fazlasında bile teratojen olmadığı gösterilmiştir (47). Zalsitabine için, teratojenite bildirildiğinden, halen kullanımı uygun değildir.

Sıklıkla Kullanılan Antibiyotikler ve FDA Risk Skorlamaları

AMİNOGLİKOZİT	ANTİ-TUBERKÜLOZ
Amikasin (C)	Para-aminosalisilik asit (C)
Gentamisin (C)	Cycloserine (C)
Kanamisin (C)	Etambutol (B)
Neomisin (C)	Isoniazid (C)
Streptomisin (D)	Pyrazinamid (C)
Tobramisin (Dm)	Rifampin (C)
ANTİVİRAL	SEFALOSPORİNLER
Acyclovir (Cm)	Cefaclor (Bm)
Amantadin (Cm)	Cefadroxil (Bm)
Idoxuridine (C)	Cefamandole (Bm)
Ribavirin (Xm)	Cefatrizine (B)
Vidarabin (Cm)	Cefazoline (Bm)
Zidovuline (Cm)	Cefonicid (Bm)
FLUOROQUINOLON	Cefoperazone (Bm)
Ciprofloxacin (Cm)	Ceforanide (Bm)
ANTİ-İNFEKTİFLER	Cefotaxime (Bm)
Bacitracin (C)	Cefotetan (Bm)
Choloramphenicol (C)	Cefoxitin (B)

Clavulanate potassium (Bm)	Ceftazidime (Bm)
Clindamycin (B)	Ceftizoxime (Bm)
Clofazimine (Cm)	Ceftriaxone (Bm)
Colistimethate (B)	Cefuroxime (B)
Erythromycin (B)	Cephalexin (Bm)
Furozolidone (C)	Cephalothin (Bm)
Hexachlorophene (Cm)	Cephapirin (Bm)
Lincomycin (B)	Cepharidine (Bm)
Novobiocin (C)	Moxalactam (Cm)
Oleandomycin (C)	ÜRİNER GERMİSİTLER
Paromomycin (C)	Cinoxacin (Bm)
Pentamidine (m)	Maldelic asid (C)
Polymyxin B (B)	Methenamine (Cm)
Spectinomycin (B)	Nalidixic asid (B)
Spiramycin (C)	Nitrofurantoin (B)
Trimethoprim (Cm)	TRİCHOMONASİD
Troleandomycin (Cm)	Metronidazole (Bm)
Vancomycin (Cm)	

PENİSİLLİN

Amoxicillin (B)
Ampicillin (B)
Bacampicillin (Bm)
Carbenicillin (B)
Cloxacillin (Bm)
Cyclacillin (Bm)
Dicloxacillin (Bm)
Hetacillin (B)
Methicillin (Bm)
Nafcillin (B)
Oxacillin (Bm)
Penicillin G (B)
Penicillin G, Benzathine (B)
Penicillin G, Procaine (B)
Penicillin V (B)
Piperacillin (Bm)
Ticarcillin (B)

SÜLFONAMİD

Sulfasalazine (B/D)
Sulfonamides (B/D)

TETRASİKİLİN

Chlortetracycline (D)
Clomocycline (D)
Demeclocycline (D)
Doxycycline (D)
Methacycline (D)
Minocycline (D)
Oxytetracycline (D)
Tetracycline (D)

KAYNAKLAR

- Lucas MJ, Cunningham FG: Urinary tract infections complicating pregnancy. In Williams Obstetrics, 19th ed. Norwalk, CT, Appleton & Lange (suppl 5), 1994.
- Shepard TH. Human teratogenicity. Adv Pediatr 1986; 33:225.
- Pampfer S, Streffer C. Prenatal death and malformation after irradiation of mouse zygotes with neutrons or X-Rays. Teratology 1988; 37:599.
- Dombrowski MP, Welch RA, Sokal RJ. Therapeutic drugs. In: Evans MI, ed. Reproductive risks and prenatal diagnosis. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange 1992: 71.
- Crister ES. Preimplantation genetics. Arch Pathol Lab Med 1992; 116:383.
- Perucca E, Crema A. Plasma protein binding of drugs in pregnancy. Clin Pharmacokinet 1982; 7:336.
- Dvornchik BH. Drug disposition during pregnancy. Biol Res Preg 1982; 3:129.
- Dombrowski MP, Welch RA, Sokal RJ. Therapeutic drugs. In: Evans MI(ed). Reproductive risks and prenatal diagnosis. Norwalk, Connecticut: Appleton and Lange, 1992: 71.
- Friedman JM, Little BB, Brent RL, Cordero JF, Hanson JW, Shepard TH. Potential human teratogenicity of frequently prescribed drugs. Obstet Gynecol 1990; 75:594.
- Gilstrap LC, Bawdon RE, Burris J. Antibiotic concentration in maternal blood, cord blood and placental membranes in chorioamnionitis. Obstet Gynecol 1988; 72:124.
- Nathan L, Bawdon RE, Sidavi JE, Stetler RW. Penicillin levels following the administration of benzathine penicillin G in pregnancy. Obstet Gynecol 1993; 82:338-42.
- Heikkila AM, Erkkola RU. The need for adjustment of dosage regimen of penicillin V during pregnancy. Obstet Gynecol 1993; 81:919-21.
- Gilstrap LC, Bawdon RE, Burris J. Antibiotic concentration in maternal blood, cord blood and placental membranes in chorioamnionitis. Obstet Gynecol 1988; 72:124.
- Martens MG. Cephalosporins. Obstet Gynecol Clin North Am 1989; 16:291.
- Gonik B, Feldman S, Pickering LK, et al. Pharmacokinetics of cefoperazone in the parturient. Antimicrob Agents Chemother 1986; 30:874.
- Turgeon P, Turgeon V, Gordeau M, et al. Longitudinal study of susceptibilities of species of the Bacteroides fragilis group to fine antimicrobial agents in three medical centers. Antimicrob Agents Chemother 1994; 38:2276.
- Bush MR, Rosa C. Azithromycin and erythromycin in the treatment of cervical chlamydial infection during pregnancy. Obstet Gynecol 1994; 84:61.
- Reisner DP. Uses of macrolide antibiotics in obstetrics and gynecology. Prim Care Update Ob/Gyn 1996; 3:122.
- Weinstein AJ, Gibbs RS, Gallagher M. Placental transfer of clindamycin and gentamycin in term pregnancy. Obstet Gynecol 1976; 124:688.
- Gilstrap LC, Bawdon RE, Burris J. Antibiotic concentration in maternal blood, cord blood and placental membranes in chorioamnionitis. Obstet Gynecol 1988; 72:124.
- Graham JM, Blanco JD, Oshior BT, et al. Gentamicin levels in pregnant women with pyelonephritis. Am J Perinatol 1994; 11:40.
- Kropp H, Gerckens L, Sundelof JG, et al. Antibacterial activity of imipenem: The first thienamycin antibiotic. Reviews of Infectious Diseases 1984; 7(suppl):389.
- Heikkila A, Renkonen O, Erkkola R. Pharmacokinetics and transplacental passage of imipenem during pregnancy. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:2652.
- Reyes MP, Ostrea EM, Cabinian AE, et al. Vancomycin during pregnancy: Does it cause hearing loss or nephrotoxicity in the infant?. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:977.
- Alexander MR. Review of vancomycin after 15 years of use. Drug Intell Clin Pharm 1974; 8:520.
- Chaim W, Mazor M, Leiberman JR. The relationship between bacterial vaginosis and preterm birth. A review. Arch Gynecol Obstet 1997; 259:51-8.
- Chaim W, Maymon E, Mazor M. A review of the role of trials of the use of antibiotics in women with preterm labor and intact membranes. Arch Gynecol Obstet 1998; 261:167-72.
- Akyol D, Mungan T, Baltaci V. A comparative study of genotoxic effects in the treatment of trichomonas vaginalis infection: metronidazole or nalidixic acid. Arch Gynecol Obstet 2000; 264:20-3.
- Simms-Cendan Js. Metronidazole. Prim Care Update Ob/Gyn 1996; 3:153.
- Christian JS. The quinolone antibiotics. Prim Care Update in Obstetrics and Gynecology 1996; 3:87.
- Rodondi LC. Quinolones, an update. The bulletin of the hospital Pharmacy and Drug Information Analysis Service. Pharmacy and Therapeutic Forum, University of California, San Francisco 1987; 35:4.
- Webster A, Gaya H. Quinolones in the treatment of serious infec-

- tion. *Rev Infect Dis* 1988; 10:225-33.
33. Baskin CG, Law S, Wenger NK. Sulfadiazin rheumatic fever prophylaxis during pregnancy: Does it increase the risk of kernicterus in the newborn?. *Cardiology* 1980; 65:222.
 34. Hawkins DF. Teratogenesis and other adverse effects on the fetus of antimicrobial drugs used in pregnancy. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1986; 13:113-24.
 35. Hailey FJ, Fort H, Williams JC. Fetal safety of nitrofurantoin macrocrystals therapy during pregnancy: a retrospective analysis. *J Int Med Res* 1993; 11:364-9.
 36. Ben Davis S, Einarson T, Ben David Y, et al. The safety of nitrofurantoin during the first trimester of pregnancy: Meta-analysis. *Fundam Clin Pharmacol* 1995; 9:503.
 37. Rendle-Short TJ. Tetracycline and teeth and bone. *Lancet* 1962; 1:1188.
 38. Snider DE, Layde RM, Johnson MW, et al. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:65-79.
 39. American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculous infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1359-74.
 40. Snider DE, Layde PM, Johnson MW, et al. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:65.
 41. Fleischman JK, Greenberg HE, Kanengiser LC, et al. Tuberculosis. *Prim Care Update Ob/Gyn* 1994; 1:227.
 42. Dean JL, Wolf Je, Ranzini AC, et al. Use of amphoterecin B during pregnancy: case report and review. *Clin Infect Dis* 1994; 18:364-8.
 43. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SF. *Drugs in pregnancy and Lactation*, 4th ed. Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1994: 370-1.
 44. Watts DH. Antiviral agents. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1992; 19:563-85.
 45. Andrews EB, Uankaskas BC, Cordero JF, et al. Acyclovir in pregnancy registry: six year's experience. *Obstet Gynecol* 1992; 79:7-13.
 46. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the US Public Health Service task force on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 1994; 43:1-19.