

Gebelikte



Farmakovijilans

Yrd. Doç. Dr. Hasan Büyükaslan
H.Ü.T.F. Acil ABD.

Sunu planı

- Tanım

- Teratojenite

- Hamilelikte ilaç kategorileri

- Acil serviste en sık başvuru şekli

Farmakovijilans

- Farmakon (ilaç)
- Vigilans (uyanık olmak)

Beşeri tıbbi ürünlere bağılı advers etkilerin;

- Belirlemesi
- Değerlendirilmesi
- Tanımlanması
- Önlenmesi

ile ilgili bilimsel çalışmalar.

Önemli Olay	Konu	Sonuçta meydana gelen gelişmeler	Diğer gelişmeler
Sulfanilamid eliksiri (1937)	Dietilen glikol içeren hatalı formülasyonun zehirlenmelere yol açması	Farmasötik regülasyonlarda yapılan iyileştirmeler	
Talidomid (1961)	"Güvenli" olarak kabul edilen ilacı kullanan gebelerin çocuklarında fokomeli görülmesi	Ulusal ve uluslararası düzeyde advers etkilerin toplanmaya başlanması	İngiltere'de sarı kart sisteminin kullanılmaya başlanması (1964) DSÖ Uluslararası İlaç İzleme Programının başlaması (1968)
Kliokinol (1969)	Japonya'dan bildirilen SMON (Sub-acute myelo-optic neuropathy) vakaları	Etnik duyarlılık konusunun gündeme gelmesi	Farmakogenetik ile ilgili ilk çalışmaların başlaması
Uppsala DSÖ İlaç İzleme İşbirliği Merkezi'nin (UMC) kurulması (1978)	Sinyal üretimi için bir çözümün bulunamaması	WHO-ART, WHO-DD	DSÖ programının ulusal katılımlarla genişletilmesi
NSAİ'lar (~1980-)	Kan diskrazileri ve GI kanamalara zemin hazırlayan durumlarda sıklık, ciddi halk sağlığı problemi	Farmakoepidemiolojinin gelişimi	Bayes'çi yöntemler
Avrupa Birliği ve ICH (~1990-)	ABD, AB, ve Japonya'nın harmonize ilaç regülasyonları üzerinde	Sinyallerle ilgili olarak uluslararası kararlar Hızlı alarm sistemi	Harmonize yöntemlerin (ICH), projelerin geliştirilmesi

Ülkemizde

Tarih	Meydana gelen gelişme
1985	Türk İlaç Advers Etkilerini İzleme ve Değerlendirme Merkezi'nin (TADMER) kuruluşu
1987	DSÖ Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezine Üye Olunması
30 Haziran 2005	"Beşeri Tıbbi Ürünlerin Güvenliliğinin İzlenmesi ve Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik" in yürürlüğe girmesi TADMER'in adının TÜFAM olarak değiştirilmesi
6 Temmuz 2005	"Beşeri Tıbbi Ürün Ruhsatı Sahipleri için Farmakovijilans Kılavuzu" nun oluşturulması

- Kurum Bilgileri
- Mevzuat
- Birimler
- İlaç Takip Sistemi
- Bilgi Edinme
- Duyurular
- İhaleler
- Bağlantılar
- Bize Ulaşın
- Toplantı Takvimi
- ETİK KURUL

- ### Dokümanlar
- İlaç ve Sanayi Firmaları için Firma ve Kullanıcı Kayıt Kılavuzu
 - Doktor Bilgilendirme Mektubu
 - Endikasyon Dışı İlaç
 - İEGM Bürokrasinin

Duyurular [Bütün Duyuruları Göster >](#)

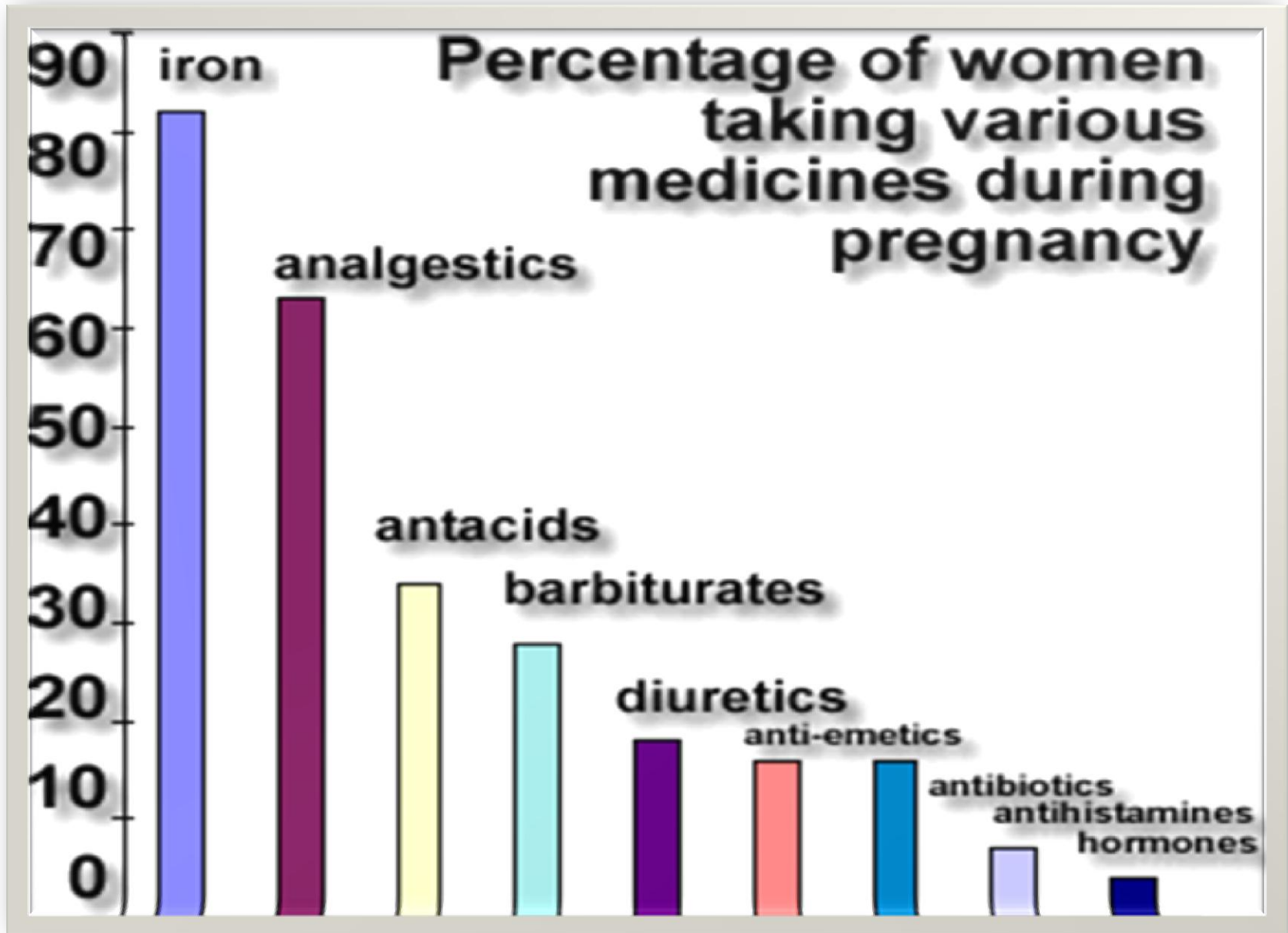
- TİTUBB SİSTEMİNE ERİŞİM SAATLERİNİN DÜZENLENMESİ HAKKINDA DUYURU** 12 Şubat 2013
TİTUBB SİSTEMİNE ERİŞİM SAATLERİNİN DÜZENLENMESİ HAKKINDA D U Y U R U
Tib. Cih. Deger. ve Kay. [Devamı...](#)
- Kurumumuz Hesabına Yatırılan Makbuzlar Hakkında Duyuru** 7 Şubat 2013
Maliye Veznesine yatırılması gerekirken Kurumumuz hesabına yatırılan makbuzların iade işlemleri hakkında duyurudur.
IEGM [Devamı...](#)
- Bakanlığımız İlaç Fiyat Listesi Hakkında** 6 Şubat 2013
Yunanistan kaynaklı fiyat düşüşleri Bakanlığımız İlaç Fiyat Listesinde 01.02.2013 tarihli listenin günlük olarak güncellenmesi şeklinde gerçekleştirilecektir.
Fiyat Şb. Müd. [Devamı...](#)
- Endikasyon Dışı İlaç Kullanımı Hakkında Duyuru** 6 Şubat 2013
Akla İlaç Şb.Md. [Devamı...](#)

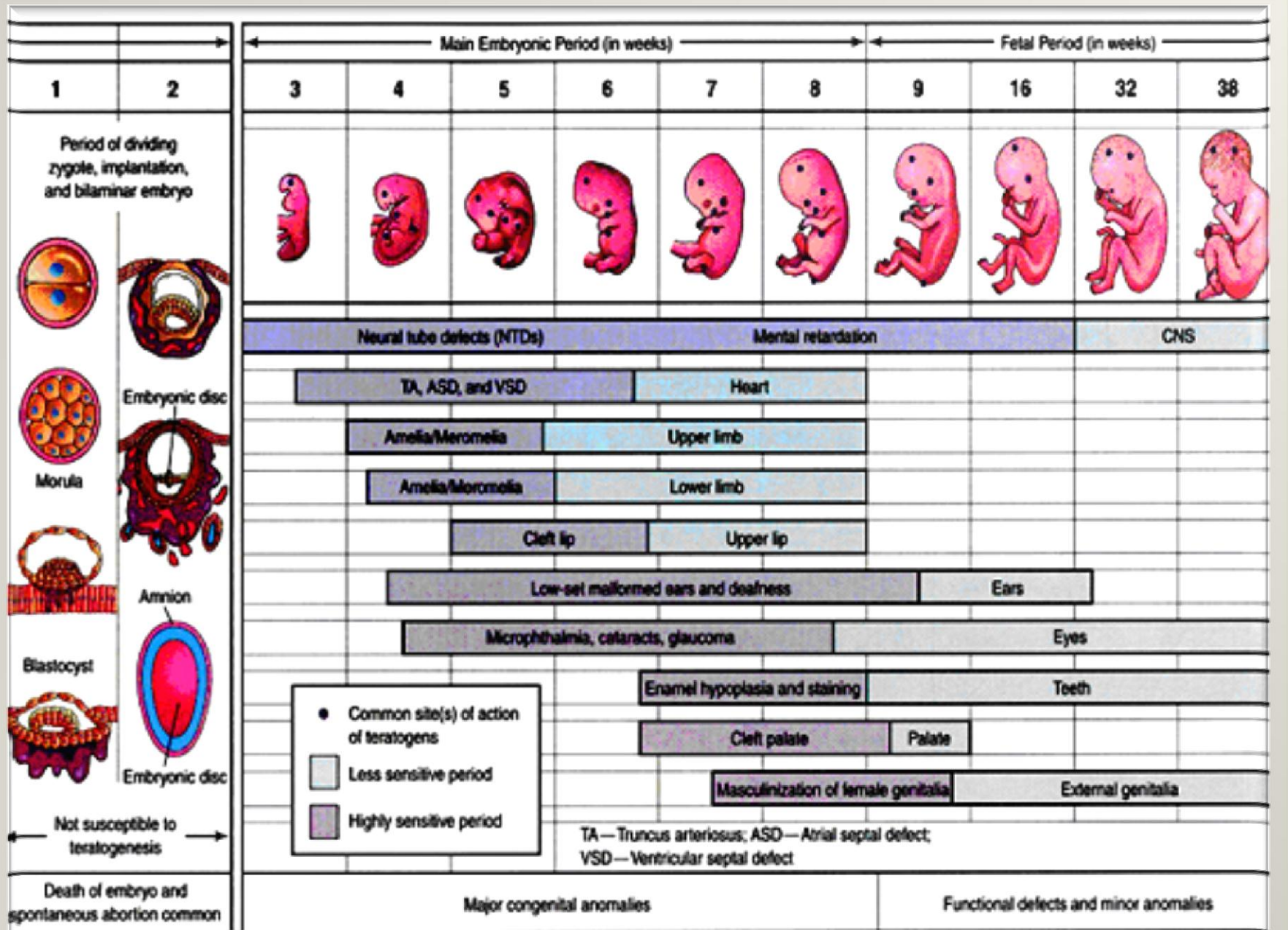
- Fiyat Listesi**
- Skrs3 E-Reçete İlaç Listesi**
- KÜB-KT**
- Akılcı İlaç Kullanımı**
- Kozmetik Ürünler**
- Kozmetik İstenmeyen Etki**
- TÜFAM**
- İlaç Yan Etki Bildirimi**
- Ürün Geri Ç...**

Hamilelikte neden ilaç kullanılır

- Hamile olduğunu bilmeyerek kullanılması
- Hamilelikte alınması gereken ilaçlar
- Hipertansiyon, Diyabet, Epilepsi gibi müzmin hastalıklar için kullanılan ilaçlar
- Akut hastalık oluşması sebebiyle kullanılan ilaçlar.

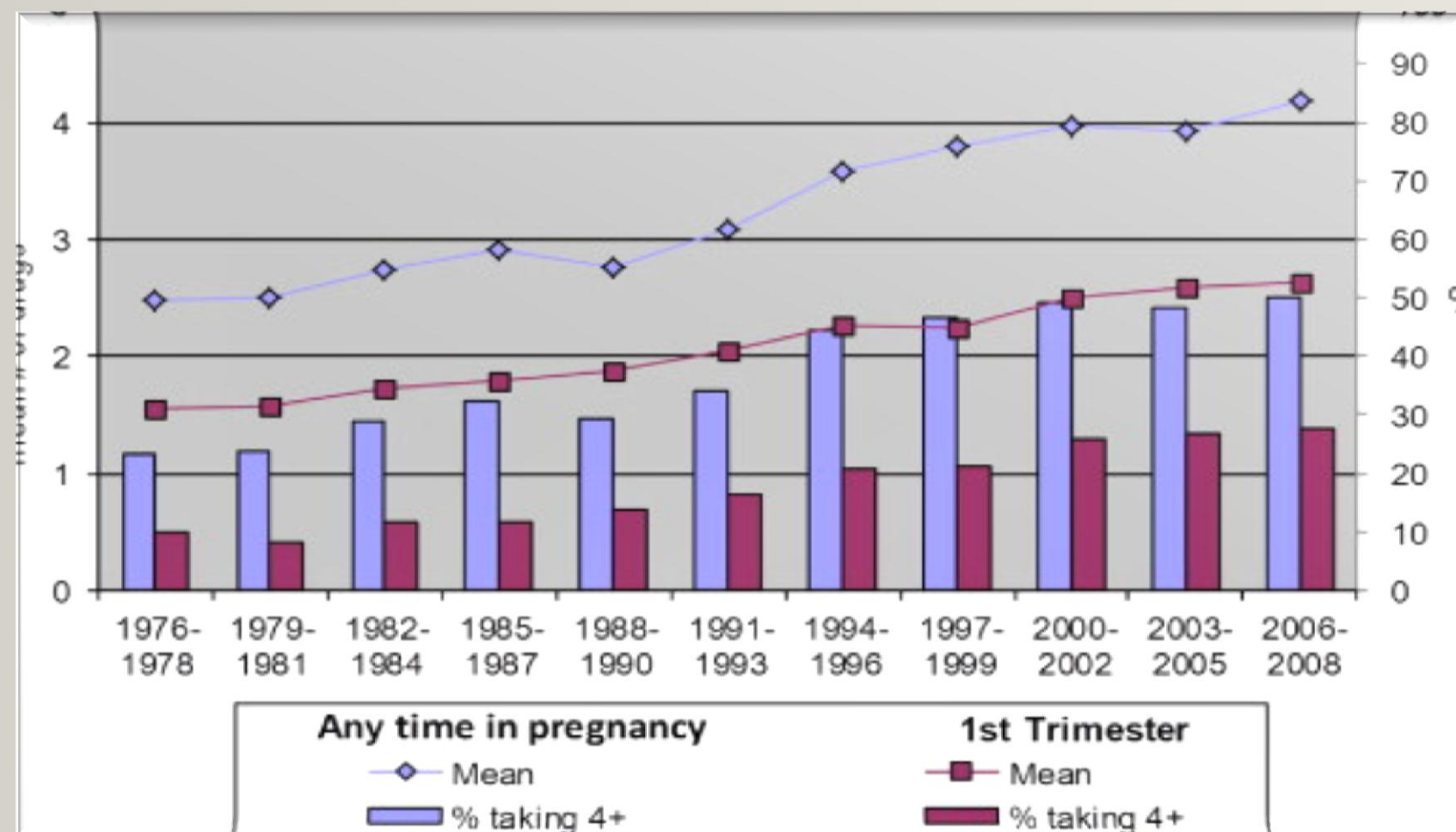
Gebelikte İlaç Kullanımı





Medication Use During Pregnancy, With Particular Focus On Prescription Drugs: 1976-2008

Allen A. Mitchell, M.D.,^a Suzanne M. Gilboa, Ph.D.,^b Martha M. Werler, Sc.D.,^a Katherine E. Kelley, MPH, RPh.,^a Carol Louik, Sc.D.,^a Sonia Hernández-Díaz, M.D., Dr.P.H.,^c and the National Birth Defects Prevention Study



Teratojenite

Teratojen:

- Gelişen fetüs veya embriyoda malformasyon yapan ajan

Teratojenik etki:

- Hamilelikte ilaç veya kimyevi maddelere maruziyet ile fetüste yapısal bozukluk oluşması

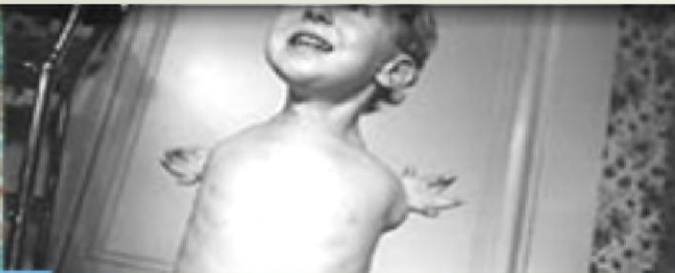
Yapısal bozukluklu bebek oranı %3-10

ilaçlar: Yapısal bozuklukluların doğumların <%1 sorumlu.

Teratojen

Androjenler ve androjenik progestatifler	%0.3-18
Antiepileptikler	
Tümünün ortalaması	% 6
Fenitoin	%10
Valproik asit	% 1
Trimetadion	%60
Antineoplastikler	
Folik asit antagonistleri	%30
Diğer antineoplastikler	%17
Sentetik retinoidler	%20
Talidomid	% 20
Varfarin ve diğer oral antikoagülanlar	% 7





FDA gebelikte ilaç kategorileri

- **Kategori A**

- İnsanda, hayvanda güvenli

- **Kategori B**

- Örneğin Folik asit, Magnezyum sülfat,

- Hayvanda teratojen özelliği yok

-

- İnsanda yeterli kontrollü çalışma yok, güvenli

- Örneğin Sulbaktam, Penisilin

- **Kategori C**

- İnsanda, hayvanda kontrollü çalışma yok.

- Kar/zarar oranına göre kullanılabilir

- Örneğin Ketokonazol, Griseofulvin,

- **Kategori D**

- İnsan ve hayvanlarda teratojendir.

- Hastaya yararına göre kullanılabilir.

- Örneğin Fenitoin

- **Kategori X**

- Hamilelikte kullanılması yasak.

Anne yaşamının tehlikesi söz konusu ise

Örneğin Antiprogesteronlar

Safety of medications prescribed before and during early pregnancy in a cohort of 81,975 mothers from the UK General Practice Research Database.

Hardy JR, Leaderer BP, Holford TR, Hall GC, Bracken MB.

Division of Preventive and Behavioral Medicine, University of Massachusetts School of Medicine, Worcester, MA 01655, USA. janet.hardy@umassmed.edu

Erken gebelikte her 164 kadından biri X Grup ilaç almış.

- Hastanın ilk gelişi ilaç değerlendirmesi açısından önemli.
 - %4 A Grubu,
 - 34% B Grubu,
 - 49% C Grubu ve D Grubu,
 - En sık kullanılan ilaçlar **analjezik ve antipretiklerdir.**
 - Bu grubu **antimikrobiyal ve antiemetikler** izlemektedir
 - Pensilinler, aminoglikozidler, aspirin, betametazon, digoksin, mgSO₄, progesteron, terbutalin sık kullanılan ilaçlar arasında tespit edilmiştir

GEBELERDE İLAÇ KULLANIMI: SON BİR YILLIK DENEYİM

Murat OLUKMAN, Ayşe PARLAR, Cahide Elif ORHAN, Ayşe EROL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji Anabilim Dalı, İzmir

- Ülkemizde ilk ve tek yapıldığı için ilaç değerlendirmesi açısından önemli.
- %1,4 A,
- %42.9 B,
- % 42,4 C,
- % 6,7 (63) D,
- % 3,3 (33) X .
- Gebelerin % 83.6 sı bu ilaçları ilk trimestırda kullanmıştı.
- En sık kullanılan **antimikrobiyaller**.
- Bunu **analjezikler antidepresanlar ve anti gribal** izlemektedir

Tablo II: Gebelik döneminde en sık kullanılan ilaçlar (N= 999)

Kliniğe başvuran gebe sayısı N= 345

Kullanılan İlaç	Sayı (n)	%
1. Ampisilin ve Ampisilin- sulbaktam	15	1,5
2. Amoksisilin ve Amoksisilin-klavunat	26	2,6
3. Penisilin G ve V	4	0,4
4. Sefalosporinler	16	1,6
5. Fluorokinolonlar	39	3,9
6. Metronidazol ve Omidazol	36	3,6
7. Makrolitler	19	1,9
8. Flukonazol	14	1,4
9. Mikonazol	14	1,4
10. Doksisisiklin	16	1,6
11. Sitalopram	11	1,1
12. Sertralın	14	1,4
13. Venlafaksin	13	1,3
14. Karbamazepin	5	0,5
15. Valproik asit	6	0,6
16. Klorfeniramin	31	3,1
17. Hidroksizin	12	1,2
18. Ergotamin	7	0,7
19. Diüretikler	13	1,3
20. OKS ve ovulasyon stimilatörleri	31	3,1
21. Naproksen	28	2,8
22. Diklofenak	30	3,0
23. Flurbiprofen	12	1,2
24. Aspirin	15	1,5
25. Parasetamol	66	6,6

Antibiyotikler

Penisilinler	B
Klavulanik asid	B
Sulbaktam	B
Sefalosporinler	B
Tazobaktam	B
Metronidazol	B
Makrolidler	B
Linkozamidler	B
Vankomisin	B

Trimetoprim	C
Kinolonlar	C
Rifampin	C
İzoniazid	C
Kloramfenikol	C
Aminoglikozidler	C/D
Sulfonamidler	C (D)
Tetrasiklinler	D

Antifungaller

Amfoterisin B B

Klotrimazol B

Nistatin B

Ketokonazol C

Griseofulvin C

Antineoplastikler D

Analjezikler

Morfin vb opioid analjezikler

I. trimester B/C

III. trimester D

Analjezik-antipiretik

Parasetamol B

Analjezik-antipiretik-antiinflamatuvar (NSAii)

I. trimester B/C

III. trimester D

Antiemetikler

Antihistaminikler

Klasik antihistaminikler B/C

Sedasyon yapmayanlar B/C

Skopolamin C

5-HT₃ antagonistleri B

Antidopaminerjikler C

Metoklopramid B

Gastrointestinal ilaçlar

H ₂ reseptör antagonistleri	B
Antasidler, MgSO ₄	B
Proton pompa inhibitörleri	B/C
Laksatif-purgatifler	C
Mizoprostol	X

Antihipertansifler

ACE inhibitörleri	D
Kalsiyum kanal blokerleri	C
β -blokerler	
I. ve II. trimester	B/C
III. trimester	D
α -blokerler	C
Diüretikler	D
Klonidin, metildopa, rezerpin	C
Vazodilatörler	C

Antidepresanlar

Amitriptilin, nortriptilin	D
İmipramin, klomipramin, desipramin	C
Serotonin re-uptake inhibitörleri	C
(Fluoksetin, fluvoksamin, sertralin , paroksetin)	

Psikotropolar

Benzodiazepinler	D/X
Barbituratlar	C/D
Buspiron	B
Klasik antipsikotikler	C
Atipik antipsikotikler (Klozapin)	B
Lityum	D

Antiepileptikler

Fenitoin	D
Valproik asit	D
Karbamazepin	D
Trimetadion	D
Fenobarbital	D
Lamotrigine	C
Oxycarbazepine	C
Gabapentin	C
Topiramamat	C

Hormonlar

Kortikosteroidler	B/C
Antitiroidal ilaçlar	D
Radyoaktif iyod	X
Tiroid hormonları	A
İnsülin	B
Oral hipoglisemikler	C

Hormonlar

Antiöstrojenler	D
Progesteronlar	D/X
Östrojenler	X
Oral kontraseptifler	X
Androjenler	X
Antiprogesteronlar	X

Acil serviste gebe hasta

- Kusma
- Enfeksiyon (Üsye, Bakteriyal enf)
- Ağrı
- GİS Şikayetleri
- Hipertansiyon
- İye
- Nefes darlığı (Astım)
- Çarpıntı (SVT)
- Epilepsi
- Depresyon

Hiperemezis Gravidorum

- Zofran ondansetron
- Metoklopramid
- Antihistaminikler
(Doksilamin)
- Grup B
- Fenotiyazinler
(Proklorperazin)

Drug Class Review Newer Antiemetics

Final Report Update 1

January 2009



Grip

- Serum Fizyolojik
 - Güvenilir
- Pseudoefedrin preparatları
 - Grup C
 - İntrauterin kan akışını azaltır ancak sağlıklı gebelerde sorun olmaz
 - Gastroşizis, ince barsak atrezisi yapabilir.
- Parasetamol
 - Güvenilir
 - Grup B

Bakteriyel Enfeksiyon

- Penisilinler
 - Grup B
 - Plasentayı kolay geçer, süte az geçer
- Sefalosporinler (Seftriakson, Sefiksim, Sefotaksim)
 - Grup B
 - Plasentayı geçer, süte az geçer
 - Cefaclor, cephalexin anomali riskini arttırmakta
 - Kardiyak ve oral kapanma defektler
- Makrolidler (Eritromisin)
 - Grup B
 - Plasentayı az miktarda geçer

- Florokinolonlar (Siprofloksasin)
 - Grup C
 - Kıkırdak hasarı yapar.
- Aminoglikozidler(Amikasin, Gentamisin,vs)
 - Ototoksik
- Tetrasiklinler (Doksisiklin, Minosiklin,)
 - Diş ve kemik toksisitesi
 - Grup D
- Yeni makrolidler (Azitromisin , Eritromisin grup B, Klaritromisin Grup C)
- Vankomisin,Klindamisin, Metronidazol Grup B,
- Kloramfenikol Grup C,

Ağrı

- Parasetamol
 - Grup B
 - En sık kullanılan, en güvenilir ilaç.
- Aspirin
 - Grup D
 - Terotojenik. PDA erken kapanma, intrauterin gelişme geriliği, perinatal mortalite, peripatrum hemoraji.
- NSAİİ
 - I, II. Trimesterde Grup B, III. Trimesterde Grup D
 - I. trimesterde Abortus riski
 - III. Trimesterde ise Duktus arteriozus erken kapanması, Oligohidroamnios, perinatal ölüm ve preeklampsi riski artar

Şiddetli Ağrı

- Morfin
 - Düşük dozlarda, kısa süreli (B)
 - Yüksek dozlarda, uzun süreli (D)
 - Son dönemlerde kullanıldığında solunum depresyonu, sedasyon, konstipasyon
- Meperidin
 - Grup B
- Fentanil, Alfentanil
 - Grup C

Sedo-analjezi

- Etomidat C Grup
- Ketamin C Grup
- Tiopental C Grup
- Propofol B Grup
- Midazolam, Diazepam D / X Grup
 - Solunum depresyonu, hipotonisite, hipotermi

Hipertansiyon

Nitratlar

- Grup B,C
- Bebekte bradikardi, hipoglisemi,

- Beta blokerler
(Labetalol, Propranolol, Metoprolol)
- Grup C
- Teratojen değil.

Ca kanal blokerleri

- Grup D
- Gelişme geriliği

ACEİ (captopril, lisinopril)

- Grup D

Table 2. Drugs for Gestational or Chronic Hypertension in Pregnancy

Drug (FDA Risk)*	Dose	Concerns or Comments
Preferred agent		
Methyldopa (B)	0.5 to 3.0 g/d in 2 divided doses	Drug of choice according to NHBEP; safety after first trimester well documented, including 7 years follow-up of offspring
Second-line agents†		
Labetalol (C)	200 to 1200 mg/d in 2 to 3 divided doses	May be associated with fetal growth restriction
Nifedipine (C)	30 to 120 mg/d of a slow-release preparation	May inhibit labor and have synergistic action with magnesium sulfate in BP lowering; little experience with other calcium entry blockers
Hydralazine (C)	50 to 300 mg/d in 2 to 4 divided doses	Few controlled trials, long experience with few adverse events documented; useful in combination with sympatholytic agent; may cause neonatal thrombocytopenia
β -Receptor blockers (C)	Depends on specific agent	May decrease uteroplacental blood flow; may impair fetal response to hypoxic stress; risk of growth restriction when started in first or second trimester (atenolol); may be associated with neonatal hypoglycemia at higher doses
Hydrochlorothiazide (C)‡	12.5 to 25.0 mg/d	Majority of controlled studies in normotensive pregnant women rather than hypertensive patients; can cause volume contraction and electrolyte disorders; may be useful in combination with methyldopa and vasodilator to mitigate compensatory fluid retention
Contraindicated ACE-Is and angiotensin type 1 receptor antagonists (D)§		Leads to fetal loss in animals; human use associated with cardiac defects, fetopathy, oligohydramnios, growth restriction, renal agenesis and neonatal anuric renal failure, which may be fatal

No antihypertensive has been proven safe for use during the first trimester. Drug therapy was indicated for uncomplicated chronic hypertension when diastolic BP was ≥ 100 mm Hg (Korotkoff V). Treatment at lower levels may be indicated for patients with diabetes mellitus, renal target organ damage. NHBEP indicates National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure

Astım (Nefes Darlığı)

- **B Grubunda Bulunanlar**

Terbutalin, İpratropium, kromolin, budesonid,

- **C Grubunda Bulunanlar**

Uzun Ve Kısa Etkili B- Agonistler, Albuterol, Salbutamol,
, Flutikazon, Triamsinolon, Flunisolid Gibi İnhalen
Steroidler ,

Ritim bozukluğu, Çarpıntı

- Adenozin
 - Grup C
 - SVT de diğer ilaçlara göre tercih edilmeli
- Amiodaron
 - Grup D
 - Hipotiroidi,
- Digoksin
 - Teratojenite (-).
- Kardiyoversiyon
 - Güvenli

DVT, Trombüs

- Heparin
 - Grup C
 - Plasentayı aşamaz.
- Enoksaparin
 - Grup B
- Aspirin
 - Grup D
 - Teratojenik (+). (intrauterin gelişme geriliği, maternal kanama)
- Kumadin
 - Grup X
 - Teratojenik (+)
- Trombolitikler
 - Grup C

Allerji

- 1. Kuşak Antihistaminikler
 - Klorfeniramin, Siproheptadin Grup B
 - Prometazin, Hidroksizin Grup C
- 2. Kuşak Antihistaminikler
 - Setirizin, Loratidin Grup B
 - Feksofenadin Grup C

Gastrit, P.Ulcus

- H2 blokerler (Famotidin, Ranitidin)
- Grup B
- Proton Pompa İnhibitörleri
 - Esomeprazol, Lansoprazol
 - Grup B
 - Omeprazol
 - Grup C
- Antiasitler (Magnezyum, alüminyum vs)
- Grup B



Depresyon

- Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)
- Fluoksetin, Sertralin,
 - C Grubu
 - Teratojenik etkisi yok
- Paroksetin
 - D Grup
 - Doğumsal anomali.
- Trisiklik Antidepresan (TCA)
- Klomipramin, İmipramin,
 - C Grubu
 - Teratojenik etkisi yok
 - Son trimesterde çekilme sendromu yapabilir.
- Amitriptilin, Nortriptilin Grup C
- Bupropion, Mirtazepin, Venlafaksin Grup C



Epilepsi

- Lamotrigine
- Gabapentin
- Topiramamat
 - Grup C
 - Daha güvenli
- Fenitoin
- Karbamazepin
- Fenobarbital
 - Grup D
 - Gelişme geriliği, yarık damak-dudak, nöral tüp defektleri

Gebelik ve aşılar

- Canlı attenue viral aşılar hamilelikte kullanılmamalıdır. (kızamık,kızamıkçık,çicek,kabakulak).
- İnaktif virus aşıları (oral polio,kuduz), bakteri aşıları ve toksoidlerin (difteri, boğmaca, tetanoz) gebelerde ve fetusüzerinde zararlı etkisi bildirilmemiştir.

Sonuç

- Hamilelik esnasında **hiçbir ilaç tamamen güvenilir** değildir. Tedavi dozlarında ve klinik gözlem altında uygulandıklarında minimum risk oluşturur.
- İlk trimesterde ilaç kullanımından mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.
- **En düşük dozda** ve **en kısa süre** içerisinde ilaç kullanımı sağlanmalıdır.

- **Gereksiz durumlarda ilaç** kullanımından kaçınılmalıdır. (Soğuk algınlığı, akne) İlaç tedavisi **mutlak gerekli** olduğunda verilmelidir.
- Teratogenik etki potansiyeli yüksek olanlar **yerine non-teratojenik** olanların seçilmesi (erken gebelik döneminde kumadin türevleri yerine heparin tercih edilmeli)

- Oral, I.M, İV uygulamalar yerine **lokal uygulanan ilaçların** tercih edilmesi. Örn: Astım tedavisinde inhale kortikosteroidlerin tercih edilmesi.
- **Yarılanma ömrü kısa, proteine bağlanma oranı yüksek, oral absorpsiyonu daha düşük olan** ilaç grupları tercih edilmelidir.
- **Polifarmasiden** kaçınılmalıdır.



Sabırlarınız İçin Teşekkürler.