

17. Gebelik ve Emzirme Döneminde İlaç Etkileşimleri (Teratojen ve Süte Geçen)

Uzm. Dr. Musa Gürel KUKUL

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Gebelikte ilaç reçeteleme, hem ilacın gebe anneye etkileri diğer hastalara etkilerine göre çok daha az bilindiğinden hem de olası bir advers etki çok daha yıkıcı olacağından hekimler için zor kararlar içerir. Bu bölümde zorluğa sebep olan bilinmezlikler göğüs hastalıklarında sık kullanılan ilaçlardan örnekler verilerek anlatılmış, bu kapsamda ruhsat öncesi embriyo ve fetal gelişime etki testlerinden tarihsel gelişim süreci içinde bahsedilerek neden ruhsat anında çoğunlukla belirsizliğin sürdüğü açıklanmış, ruhsat sonrası izlem biçimlerinden ve öneminden bahsedilmiş, gebe hastada ilaçların gebe olmayan birinden farklı olan farmakokinetik noktalar vurgulanmış ve son olarak ilaçların süte geçiş ve bebeği etkileme değerlendirmeleri paylaşılmıştır.

I. Giriş

Gebe veya emzirme döneminde bir hastaya bir ilacın reçete edilmesi, fetüse ya da bebeğe verilebilecek olası zararlar nedeniyle hekimler için zorlu kararlar olagelmıştır. Geçmiş deneyimlerin getirdiği bu haklı güvenlik endişesi, ilaçların kullanımından kaçınmaya ve dolayısıyla olası faydası yüksek bir ilacın kullanımına engel oluşturacak bir kısır döngü içinde veri eksikliğine yol açmaktadır. Bu açıdan kliniğin sürekli beslediği ve beslendiği etkin bir farmakovijilans sistemi, gebe ve emzirme dönemindeki hastalar için diğer hasta gruplarından daha fazla önemlidir.

Akılcı ilaç kullanımında güvenlik kadar önemli bir diğer ayak da etkililiktir. Gebe ve emzirme dönemindeki hastalara ilaç reçete edilirken zihindeki güvenlik endişesi, hekimde maruziyeti azaltmak için dozları düşük tarafta tutma eğilimi oluşturabilir. Halbuki,

gebelikteki fizyolojik değişimlerin getirdiği farmakokinetik farklar, önemli sayıda ilaç için doz artırımını gerektirir. Bu nedenle, gebelik ve emzirme dönemi, terapötik ilaç monitörizasyonunun ayrıca önemli olduğu bir aralıktır ve güncel tartışma konularından model tabanlı hassas dozajlama uygulamaları için gebeler ve emziren anneler önemli bir hedef topluluk olarak göze çarpmaktadır.

Göğüs hastalıklarında kullanılan ilaçlar için bu alandaki verilerin, diğer branş ilaçlarına kıyasla, örnek olarak ilaç kesiminin veya değişikliğinin hasta için çok daha yıkıcı olabileceği nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda kullanılan ilaçlara kıyasla az olduğu söylenebilir. Bu bölümde, dikkat edilmesi gereken temel ilkeler, araştırma boşluk alanları da vurgulanarak göğüs hastalıklarında sık kullanılması daha muhtemel ilaçlar üzerinden örneklerle açıklanmıştır.

II. EMBRİYO VE FETUS GELİŞİMİNE OLAN ETKİYE YAKLAŞIM

Gebelere reçete kararındaki en sık tereddütlerden biri, gebelerde de görece sık gelişen bir hastalık için yeni ve etkili bir ilacın kullanımıdır. Örnek olarak; direkt etkili oral antikoagülanlar, venöz tromboz tedavisinin standartlarını değiştirmiştir (1). Bilinen protrombotik durumlardan biri olan gebelikte de derin ven trombozu ve pulmoner tromboemboli için artmış risk bulunmaktadır (2). Mevcut klinik kılavuzlar, gebelerde direkt etkili oral antikoagülanların kullanılmayacağını bildirmektedir (3). Mevcut kısa ürün bilgilerine bakacak olursak, örnek olarak apiksaban kategori B olarak, rivaroksaban ve dabigatran ise kategori C olarak kaydedilmiş, apiksabanın gebelikte kullanımından kaçınılması gerektiği, dabigatranın kullanılmaması gerektiği, rivaroksabanın kontrendike olduğu yazılmıştır (4). Genel bir ilke olarak, somut bir vaka değerlendirildiğinde kategori B'yi muhtemelen güvenli kabul etmek, C'yi ise kontrollü yakın izlemle kullanmak mümkünken bu kadar keskin ifadeler neden kullanılmış olabilir?

Ruhsatlı ilaçların kısa ürün bilgileri incelenecek olursa, kategori B olarak değerlendirilmiş olsalar bile büyük kısmında gebelikte kullanımla ilgili olarak "kullanılmaktan kaçınılmalıdır, kullanılması önerilmez," ifadelerinin bulunduğu görülebilir. Bu konuda unutulmaması gereken temel ilke, bir ilacın gebelikte kullanımı konusunda sert bir dile sahip olarak nitelebilecek bu uyarıların, çoğunlukla teratojenite kanıtı bulunduğundan değil, teratojenite olmadığı kanıtı bulunmadığından konulduğudur. Bu durumun talidomid faciası ilişkili tarihi bir sebebi bulunmaktadır. Bu noktada, bir ilacın ruhsat almadan hangi güvenlik testlerinden geçtiğini özetlemek faydalı olacaktır.

Her ilaç adayı için geliştirme sürecinde çeşitli güvenlik testleri uygulanmak zorundadır. Bu güvenlik testlerinin bir alanı da özgül olarak ilacın üreme işlevleri ve intrauterin gelişim üzerine etkilerini incelemek. Bu testler üç kısımdır, birincisi fertilitate ve erken embriyonal dönem testleri olarak ifade edilir. Hem erkek hem dişi hayvanların çiftleşme davranışına, dişilerin östrus döngüsüne, erkeklerin spermatogenez niteliğine, implantasyona ve implantasyon öncesi embriyo gelişimine etkiler taranır ve düşük yaşanıp yaşanmadığı izlenir (5). İkinci kısım, embriyo-fetal gelişim testleri olarak ifade edilir. Bu tetkikler ilacın gebe dışının kendisine ve organogeneze etkisi olup olmadığı inceler (5). İlaç insan dışında bir türde kullanıldığından, öngörülemeyen farmakodinamik bir

hedefe bağlı etkinin gözlemden kaçmasının mümkün olduğunca yüksek olasılıkla önüne geçmek için, bu testler ilke olarak iki ayrı sınıf hayvanda yürütülür (5). Üçüncü kısım ise prenatal ve postnatal gelişim testleri olarak ifade edilir. İlacın geç gebelik fetal büyüme üzerine etkisi yanı sıra gebe dişi ve emziren dışının kendisinde bir etki olup olmadığı ve ayrıca doğum sonrası erişkin döneme ulaşana kadar yavrularda gelişimsel bir anomali ortaya çıkıp çıkmadığını inceler (5). Gebelikte ilacın güvenli olup olmadığına ilişkin bu değerlendirme günlük kullanımda yaygın olarak teratojenite değerlendirmesi olarak anılsa da kavramsal olarak teratojenite değerlendirmesi yalnız ikinci kısım testle ilgilidir. Bir ilacın gebelikte güvenli olup olmadığı kararı tüm üreme dönemi testlerinin sonucunda bileşik bir karar olarak verilir. Tahmin edilebileceği gibi, farklı ilaç gruplarında farklı hedef popülasyonlar varlığında çok farklı test biçimleri vardır ve ayrıntıların anlatımı bu bölümün amacının ötesinde kalacaktır. Bir ilacın bir klinik çalışmada gebelere verilebilmesi için tüm testlerinin tamamlanmış olması şarttır (6). Tüm testleri tamamlanmamış bir ilacın bir klinik çalışmada gebe kalabilecek kadınlara verilebilmesi için çalışmaya alınan kadınlara doğum kontrolü uygulanması ya da embriyo/fetusun ilaca maruziyetinin ilacın sınıfının iyi bilinen insan verisi ışığında çok iyi öngörülebilir düzeyde düşük olması gerekir (6).

Günümüz rutini olan bu test sistemi, talidomid olgusundan sonra yapılan değerlendirmeler ardından oturtulmuştur (7). Talidomid, Avrupa'da günümüz standartlarına göre oldukça gevşek olan bir toksisite değerlendirmesi ardından ruhsat almıştır. ABD'de ruhsat başvurusu sırasında Avrupa'da anomaliler bildirilmeye başlanmıştır ancak bu bildirimlerden değil periferik nöropati yaptığı şüphesiyle izin çıkmamıştır. Avrupa'daki anomalilerin yaygın bildirimi sonrası hem Avrupa toksisite değerlendirme standartları hem de Avrupa'dakine benzer biçimde günümüz standartlarının çok altında olan ABD toksisite değerlendirme standartları yeniden biçimlendirilmiştir (8). Bu noktada, Türkiye'de bu faciadan etkilenmemiş olmamızı sağlayan AÜTF Tıbbi Farmakoloji Kürsüsünün öğretim üyesi Prof. Dr. Şükrü Kaymakçalan'ı saygıyla anmak gerekir. Prof. Dr. Kaymakçalan, Avrupa ve ABD'nin kabul ettiği gebe insanda kullanım için test verilerini yetersiz bularak, Türkiye'de kullanım için yapılan ruhsat başvurusunda mevcut hayvan verileriyle gebe insanda kullanıma izin verilmemesi yönünde T.C. Sağlık Bakanlığına görüş vermiş ve Türkiye'de talidomid kullanıma girmemiştir (9).

Tüm ilaçların ruhsat alabilmesi için insan verisi bulunması gerekir ve bu amaçla ilaçlar klinik faz çalışmalarına girer. Ancak klinik öncesi üreme ve intra-uterin gelişim toksisitesi testleri tamamlanmış ve herhangi bir soruna rastlanmamış olsa bile, şu anda endüstrinin yaygın uygulaması klinik araştırmalarda gebeliği dışlanma ölçütleri arasında saymak ve çalışma sırasında kontrasepsiyon istemektir. Aslında, incelenen ilacın gebelerde de sık bir kullanımı olabileceği öngörülebiliyorsa, klinik çalışmaya gebelerin de alınması teşvik edilmektedir (10). İlaçlar gebelerin klinik çalışmaya alınma şartlarını sağlasa bile endüstri, muhtemelen geçmişteki talidomid olgusunun Batı toplumlarındaki trauması nedeniyle gebelerde klinik çalışma yapmaya gönülsüzdür. Burada, tekrar hatırlatmak gerekir ki talidomid aslında teratojenite testleriyle hayvan deneylerinde gösterilebilecek ve bu anlamda insan kullanımı öncesi öngörülebilir bir toksisiteye sahiptir (11). Endüstrinin bu tutumunun gebelikte sık görülen endikasyonlar için fayda sağlayabilecek ilaçlara erişimi geciktirdiği söylenebilir.

Bu uygulama, ruhsat sırasında fiilen hiçbir yeni ilaç için gebelikte güvenli kullanım hakkında daha rahat yorum yapmayı sağlayacak insan verisinin olmamasına neden olmaktadır. İnsan verisi olmadığı için gebelerde kullanımdan çekinilmekte, bu da bir kısır döngüye neden olmaktadır. Apiksaban, rivaroksaban ve dabigatrandan örneğe devam edecek olursak, kısa ürün bilgilerinden anlaşıldığı kadarıyla, apiksabanın ruhsat sahibinin regülatör kuruma (ülkemiz için TİTCK) sunmakla yükümlü olduğu yukarıda anılan prelinik güvenlik testlerinin hiçbirinde toksisite göstermediği, dabigatranın ise her üç sınıf testte de olumsuz etki gösterdiği ancak etkilerin gebe dışının kendisi için de toksik olan dozlarla çıktığında gözlemlendiği görülmektedir (4). Rivaroksabanın ise ikinci grup güvenlik testlerinde klinik kullanım dozlarının karşılığı dozlarda teratojen etkilere rastlandığı bildirilmiştir (4). Dolayısıyla hayvan verisi temiz olan ama insan verisi olmayan apiksaban B sınıfı iken, hayvan verisi şüpheli olup insan verisi olmayan dabigatran da hayvan verisi riskli olan ama insan verisi olmayan rivaroksaban da C sınıfına alınmıştır. Bununla birlikte, klinik çalışma ile alınmış insan verisi olmadığı için, daha güvenli duran apiksaban için bile yaygın kitle kullanımı hiçbir biçimde önerilememektedir.

Bu durum, teratojenite değerlendirmesi için ikinci ana kaynak olan iyi bir farmakovijilans sisteminin önemini göz önüne koymaktadır. Farmakovijilans sistemi, ilaçların klinik faz çalışmalarında kuşkuyla karşılaşılan herhangi bir advers etkisinin gerçek yaşam ve

rilerinin sürekli analizi ile ruhsat sonrası saptanması içindir. Dolayısıyla ruhsat öncesi gebelik verisinin çoğunlukla yokluğu göz önüne alındığında teratojenite değerlendirmesi açısından ayrıca çok değerlidir. Gebelerde ilaçların rutin kullanım önerisi bulunmadığı hallerde, gebelikte karşılaşılan advers etkiler sistemlere iki biçimde düşebilir. Bunların birincisi, ilaç kullanılırken gelişen tasarlanmamış gebeliklerde görülenlerdir. Diğeri ise, annenin hayati riskleri göz önüne alındığında seçenek kısıtlılığı nedeniyle yapılan zorunlu uygulamalar sonrası görülenlerdir.

Tüm Dünyada ilaçların ruhsat sonrası güvenlik takibinin önemi talidomid faciası ile kabul edilmiş ve 1963'teki 16. Dünya Sağlık Asamblesinde tüm ülkelere farmakovijilans sistemi kurması çağrısı yapılmıştır (12). Advers etkiler, sağlık çalışanları tarafından ulusal regülatör kuruluşun farmakovijilans sistemine bildirilebileceği gibi, bazı ilaçlar için ruhsat sonrasında ilgili farmasötik kimya şirketinin aktif takip ve bildirimi istenenler de olur. Zaman zaman literatüre vaka bildirimi olarak da yazıldığı görülmektedir. Tüm Dünyadan gelen verinin değerlendirilmesi ve olası bir sinyalin erken yakalanması için de Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası İlaç İzlem Programı bünyesinde faaliyet yürüten Uppsala İzlem Merkezi tüm Dünya verisini birleştirip yorumlamakla görevlidir (13). Türkiye, programın tam üyesi olup, TİTCK aracılığıyla farmakovijilans verilerini paylaşmaktadır.

Ülkemizde, kliniklerin farmakovijilansın önemi hakkında yüksek farkındalığa sahip olduğu ne yazık ki söylenemez. İlaçların güvenlik değerlendirmesinin ruhsat almakla bitmediği aksine bu yolla ruhsat sonrası sürdüğü çoğunlukla atlanmaktadır. Kuşkusuz, bunda ağır çalışma koşullarında ve yüksek iş yoğunluğu altında yapılan advers etki bildirimlerinin geri bildiriminin olmaması ve buna bağlı olarak "Yapsak da bir şey olmuyor." düşüncesinin yerleşmesi ve ayrıca güncel koşullardan kaynaklı malpraktis yönünden hukuki endişeler etkilidir. Sebep ne olursa olsun, hekim bildiriminin çok az olduğu mevcut durumda, ulusal sistemimizin ilaçların gebelikte güvenliliği hakkında kendi verimizle kapsamlı tavsiye vermeye yetecek derinlikte olduğunu savunmak güçtür.

Genel farmakovijilans sistemine ek olarak, gebelik sırasında kullanılan ilaçların etkilerini prospektif izleme kayıt altına alarak bir veri tabanı oluşturmaya ve teratojenik etkiye özgül değerlendirme yapmaya özelleşmiş teratojenite danışma servisleri ile konjenital anomali ile doğmuş bebeklerin gebelik sırasında maruz kaldığı etkenleri kayıt altına alarak retrospek-

tif olarak risk değerlendirmesi yapmak için kurulmuş anomali veri tabanları bulunmaktadır. Önemli bir kısmı veri derinliğini artırmak ve daha nitelikli yorum yapmak için uluslararası çeşitli ağlara dahildir. Ülkemizde her iki biçim çalışmayı da tek merkez olarak yürüten klinikler olmakla birlikte, özellikle çeşitli kuzey Avrupa ülkelerinin sahip olduğu tüm nüfusu yüksek nitelikte kayıt altına alan ulusal bir veri tabanı sistemimiz bulunmamaktadır. Somut bir olguda risk değerlendirmesinde, bu sistemlerin verilerini paylaşanlarından da ayrıca yararlanılabilir.

Bu açıdan, apiksaban, dabigatran ve rivaroksaban örneklerine geri döndüğümüzde, farmakovijilans verilerinden elde edilen bilginin oldukça az olduğu görülmektedir. Almanya'nın ulusal verisini literatür olgu bildirimleri ile birlikte analiz eden 2016 yılından bir çalışmada, ezici çoğunluğu venöz tromboemboli endikasyonu ile doğrudan etkili oral antikoagülan kullanmış 233 gebe kadının verileri incelenmiştir (14). İlaçlar ayrı ayrı değerlendirilmemiştir. Toplam 137 kadının gebelik sonucu kaydı bulunmaktadır, %22 düşük oranı vardır, bu oran vitamin K antagonistlerinden düşüktür ve birinci trimesterde tüm gebelerde düşük görülme oranına yakındır (14). Saptanan 7 anatomik anomalide ise tekrarlayan bir örüntüye rastlanmamıştır (14). Aynı ekibin 2020 yılında yaptığı tekrar çalışmasında, 614 kadından gebelik sonucu kaydı bulunan 366'sının verileri incelenmiş, maruziyet bildirimlerinin %82'sinin rivaroksaban kullanımından geldiği bu çalışmada, düşük oranı yine %22 saptanmış, vitamin K antagonistlerinden az ve tüm gebelerdeki orana yakın görülmüştür (15). Tam bilgi olmayan anomalilerin en kötü olasılıkla majör anomali sayıldığı senaryoda bile, anomali oranı %4 ile vitamin K antagonistlerinden azdır, tüm gebeliklerde tüm anomali oranlarına yakındır ve bir anomali örüntüsüne rastlanmamıştır (15). Sonuç olarak kayıtlardaki kayıp bilgi nedeniyle kesin çıkarımlar yapılamasa da yazarlar, sık ve ağır embriyopatik bir etkiye rastlanmadığının söylenebileceği sonucuna varmışlardır. Bu çalışmaları değerlendirirken akılda tutulması gereken önemli noktalar, düşük ve anomalilerin hayatın doğal akışı içerisinde toplumda belli bir düzeyde hep var olduğu, bu açıdan nitelikleri denk gruplarla karşılaştırma ile karar verilmesi gerektiği, etkisi incelenen ilacın endikasyonunun kendisinin düşüklüğü artırabileceği, anomalilerin ise bu çeşit çalışmalarda sinyal oluşturabilecek bir etkiyi daha rahat fark etmek için özellikle yapılan tanısal taramalarla saptanan minör ve şüpheli prenatal tanıları da içerdiği hususlarıdır.

2019 yılında bir çalışmada Uppsala Takip Merkezi'ne bildirilmiş tüm Dünya kayıtları analiz edilmiştir. Toplam 764 bildirim 60 tanesinde zamansal ilişki varlığında nedensellik olabileceği değerlendirilmiştir (16). Bildirimlerin yarısından çoğu Almanya'dandır, nedensellik ilişkisi düşünülen Türkiye'den bir bildirim vardır. En fazla bildirim rivaroksaban için yapılmış olup, onu apiksaban izlemiştir. Karıştırıcı etkenler düzeltildikten sonra yapılan orantısızlık analizlerinde, rivaroksaban için artmış bir düşük riski gözlenmemiştir (16). Apiksaban için ise aynı analizlerde artmış düşük riski gözükmemektedir (16). Yine de bildirim sayısının azlığı kesin bir sonuç çıkarmaya engeldir.

Gebelik ilişkili verileri prospektif biçimde kaydetme avantajına sahip olan teratojenite danışma merkezlerinin bildirimlerine bakıldığında da direkt etkili oral antikoagülanlar için belirgin bir embriyopati sinyali gözlenmemektedir. Örnek olarak, Fransa Ulusal Teratojenik Etkenler için Referans Merkezi, 2011-2024 yılları arasında birinci trimesterde doğrudan etkili antikoagülan almış (144 rivaroksaban, 78 apiksaban ve 6 dabigatran) toplam 228 gebenin verilerini paylaşmış, genel gebeliklerden farklı bir örüntü olmaksızın %4,6 anomali olduğu ve %10,9 düşük, %13,2 elektif terminasyon, %1,3 anomali varlığıyla terminasyon yapıldığını bildirmiş, mevcut verilerin böylelikle maruz kalmamış gebelerle karşılaştırıldığında artışa işaret etmediğini ifade etmiştir (17). ENTIS (Avrupa Teratoloji Bilgi Servisleri Ağı), direkt etkili antikoagülanların erken trimesterde kullanımına ilişkin yeni çok merkezli bir veri yayınlamıştır (18). Bu ağ, ülkemizden teratoloji danışma hizmeti veren Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve Karadeniz Teknik Üniversitesi Farabi Hastanesi bünyesindeki üç merkezin de üyesi olduğu bir ağıdır (19). Türkiye'den verinin olmadığı bu çalışmada, direkt etkili oral antikoagülanlara maruz kalmış (227 rivaroksaban, 94 apiksaban, 13 edoksaban ve 9 dabigatran) gebeler, gebelikte güvenli olduğu bilinen düşük molekül ağırlıklı heparin almış gebelerle karşılaştırılmıştır. Direkt etkili antikoagülanlara maruz kalmış gebelerde anomali oranı %2,9, düşük molekül ağırlıklı heparin almış gebelerde ise %4,6 olarak görülmüş, genel gebeliklerden farklı bir örüntü izlenmeksizin beklenen tüm gebeliklerde anomali görülme oranına yakın oldukları gözlenmiştir (18). Herhangi bir şüpheli tekrarlı anomali olmasa da bu anomalilerin çoğunluğunun daha az gebe maruz kalmasına karşın apiksaban alan gebe

alt grubunda olduğuna dikkat edilmelidir. Düşük ve ölü doğum oranı, doğrudan etkili oral antikoagülan alanlarda %13, düşük molekül ağırlıklı heparin alanlarda %20, terminasyon ise %14 ve %5 oranında görülmüştür ve direkt etkili oral antikoagülanların artmış düşük riski taşıdığına ilişkin bir sinyal görülmektedir (18).

Sonuçlarda, eski ilaçlarla karşılaştırma yapıldığında aslında düşük oranlarında düşüklük değil terminasyon oranlarında yükseklik olduğu unutulmamalıdır. Yeni ilaçlara maruziyet hem plansız gebeliklerde daha sık görüldüğünden terminasyon oranlarının daha yüksek olması beklenir hem de yeni ilaçlardaki veri belirsizliğinin gerek hekim gerek aileyi daha hızlı terminasyon kararına ittiği düşünülebilir. Bu nedenle bu çalışmalarda terminasyonların anomali açısından incelenmesi de büyük önem taşır.

Bir diğer önemli nokta da hayvan güvenlik verilerinin çok önemli göstergeler olmakla birlikte insan güvenlik verileriyle birebir uyumlayabileceğinin her zaman akılda tutulması gerekmesidir. Doğrudan etkili oral antikoagülanlar göz önüne alındığında, rivaksoraban için şu ana kadar elde edilen veriler -kesin yargıda bulunmak halen mümkün olmasa da- hayvan verilerinin işaret ettiğinden daha güvenli olabileceğini düşündürmekteyken, apiksaban için ise daha dikkatli davranmak gerektiğini akla getirmektedir.

Sonuç olarak, ilaçların gebelikte kullanımının klinik çalışma verisi büyük ihtimalle bulunmaz. İlaçların embriyo ve fetusa etkileri yönünden bir karar vermek için farmakovijilans yöntemleri ile oluşturulmuş ruhsat sonrası güvenlik verileri bu nedenle büyük öneme sahiptir ve klinik karar verilmesi gerektiğinde yakından incelenmelidir.

III. GEBELİKTE FARMAKOKİNETİK DEĞİŞİMLER VE TERAPÖTİK İLAÇ MONİTÖRİZASYONUNUN YERİ

Gebeler, bir önceki bölümde anlatıldığı üzere klinik çalışmalara dahil edilmedikleri için ilaçlar ruhsat aldıklarında aslında gebe hastada ilaç farmakokinetiğine yönelik çoğunlukla hiçbir insan verisi olmaz. Bu durumun önemi şudur: Gebelikteki farmakokinetik değişiklikler, klinik olarak belirgin anlama karşılık gelecek büyük popülasyon farmakokinetik varyasyonu oluşturabilirler. Ruhsat anında bilinmeyen varyasyonun ihmal edilemeyecek kadar büyük olması ihtimali vardır. Bu durum, gebe olmayan kadınların kan konsantrasyonu ile korele edilerek öngörülen embriyo/fetus ilaç maruziyet miktarının değişmesi sonucunu doğurabilir. Ancak esas önemli etki güvenlikten çok etkililikle ilgilidir. Kullanılan ilaçların çok

büyük bir kısmının, gebelik ilişkili farmakokinetik değişikliklerden ötürü plazma konsantrasyonlarının düşmesi beklenir. Embriyo/fetus gelişimine olası etki göz önüne alındığında da doz değişikliklerinin kontrollü yapılması gerektiği de açıktır. Bu yönden gebeler, terapötik ilaç monitörizasyonu için tipik bir hedef kitledir. Kararlı durum konsantrasyonuna bakılarak aralıklı doz değişikliği yapılan klasik uygulamadan model tabanlı hassas dozajlama uygulamalarına geçen günümüzde, gebeliğe özgül ilaç farmakokinetik modelleri geliştirme çalışmaları sıcak araştırma konularındandır.

Göğüs hastalıklarında kullanılan çeşitli ilaçlara yönelik uygulama örnekleri vermeden önce gebelikte beklenen değişiklikleri kısaca özetlemek yerinde olacaktır.

Gebelikte peristalsizm yavaşlar, gastrik boşalma %50'ye varan sürelerde gecikir (20). Gastrik asid üretimi de %40'a yakın düşer ve mukus salgısı artar (21). Mide pH'sının yükselmesi, zayıf asidik ilaçların iyonize miktarının artmasına yol açar. Bu nedenlerle, gebelikte zayıf asit ilaçlarda daha belirgin olmak üzere emilim hızı azalır. Bu nedenle gebelikte, oral alınan ilaçların etkisinin daha geç ortaya çıkması beklenir.

Gebelikte plazma hacmi yaklaşık %50 genişler (22). Ekstraselüler sıvı miktarı 0,155 L/kg'dan 0,255L/kg düzeylerine çıkar (23). Bu artışın %60'ı plasenta, fetus ve amniyon sıvısı kaynaklı olup, %40'ı annenin dokularındaki artıştır (22). Albumin aynı oranda yükselmediği için görece hipoalbuminemi oluşur, artan steroid hormonlar azalan albüminde daha da fazla yer işgal eder (24). α 1 asit glikoprotein miktarları da azalır (25). Glomerüler filtrasyon hızı %50'ye yakın artar (26). Renal tübüler p-glikoprotein etkinliği artar (27). Renal organik anyon ve katyon taşıyıcılarının etkinliği artar (28,29). Hepatik portal kan akımı %50 artar (30). Hepatik metabolizma enzimlerinin çoğunluğunun etkinliği artar. İlaç metabolizmasının büyük kısmından sorumlu faz I enzimleri CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 etkinliği artanlar arasındadır (31-37). CYP1A2, CYP2C19'da etkinlikte bir miktar azalma gözlenir (32, 38). UGT1A1, UGT1A4 gibi faz II enzimlerinin de etkinliği artar (39,40).

Bu etkiler toplamda genellikle, ilaçların renal klirensinin de hepatik metabolizmasının da artmasına, hipoalbuminemiye bağlı serbest protein fraksiyonu artmasına rağmen artan metabolizma ve eliminasyon nedeniyle toplam serbest ilaç konsantrasyonunun yine de düşmesine neden olur. Bu düşüşte daha

büyük pay hepatik metabolizma artışınıdır. Plazma hacmindeki genişleme ile hidrofilik polar ilaçlar için (küçük dağılım hacimli ilaçlar için) dağılım hacmi çok büyük oranda artar. Gebelikte toplam vücut yağ miktarı artsa da bu artış lipofilik ilaçlar için belirgin bir dağılım hacmi farkı oluşturmaz, plazma hacim değişikliği bazal dağılım hacmine oranla büyük bir fark da yapmaz.

Bu durumda, her biri ilacı metabolize eden baskın hepatik enzime ve dolayısıyla toplumdaki farmakogenomik varyasyona göre değişebilmekle birlikte, gebelikte hidrofilik ilaçların kan konsantrasyonlarında hem metabolizma ve eliminasyon artışı hem dağılım hacmi genişlemesine bağlı belirgin miktarda, lipofilik ilaçlarda ise daha çok metabolizma ve eliminasyon artışına bağlı daha az miktarda düşüş beklenir. Bütün bu değişikliklerin gebeliğin farklı evrelerinde farklı miktarlarda gözlemlendiği ve terapötik ilaç monitörizasyonunda kullanılan iyi modellerde tüm bu gebelik haftası değişikliklerinin de göz önüne alınması gerektiği unutulmamalıdır.

Bu noktada, anne kan konsantrasyon ölçümünün güvenlik yönünden embryo/fetus maruziyetini birebir öngörmeyeceği de akılda tutulmalıdır. Bir ilacın ne kadar yüksek oranda plasentadan fetal kana geçeceğini biyolojik membrandan kolay difüzyon becerisi belirler. Bu açıdan, lipofilik, iyonize olmayan, küçük ve protein bağlanması düşük ilaçlar fetal dolaşıma daha rahat geçer. Bunun dışında, fetal kandaki taşıyıcı protein düzeylerindeki farklar anneden daha yüksek oranda serbest ilaç oranına yol açabilir, düşük fetal kan pH'sının getirdiği iyonizasyon fetal kanda iyon tuzaklanmasına neden olabilir ve ayrıca fetal metabolizmadaki farklar fetal ilaç konsantrasyonunu ayrı yükseltici bir etki oluşturabilir (41-43).

Öyleyse, gebelikte etkililikte düşüş yaşamamak için terapötik ilaç monitörizasyonu farmakokinetik bilinmezliği ortadan kaldırmaya çalışmak önemlidir. Bu yaklaşım, nöropsikiyatrik ilaçlar ile antibiyotik ve antiviraller için daha fazla çalışılmıştır. Göğüs hastalıkları alanında ise, özellikle HIV enfeksiyonu ile artan tüberküloz hastalığı varlığında, antiretrovirallerle etkileşimin de bir değişken olarak hesaba katıldığı tüberküloz tedavisini konu alan çalışmalar dikkat çekmektedir. Çalışmalar bu koenfeksiyonun görece sık olduğu Afrika'dandır ve rifampinden maliyet ve erişilebilirlik açısından vazgeçilemediğinden CYP3A4 indüksiyonundan etkilenmeyen efavirenz tabanlı ART rejimleriyle çalışmalar olduğu görülmektedir.

İzoniyaizid düzeyinin gebelikte farklılaşmasını inceleyen çalışmalara bakıldığında, literatürdeki verilerin tutarsız olduğu görülmektedir. Neredeyse tamamı efavirenz temelli HAART almakta olan ve eşlik eden tüberküloz hastalığına yönelik standart birinci basamak tedavi alan HIV enfeksiyonlu 29 gebe kadının alındığı bir çalışmada, 36. gebelik haftasında izoniyaizid düzeyleriyle postpartum yedinci hafta düzeyleri arasında herhangi bir fark bulunamamıştır (44). İzoniyaizid düzeylerinin çok uzun süredir bilinen biçimde N-Asetil transferaz 2 (NAT2) enzim etkinliği-ne göre (hastanın yavaş/hızlı asetilleyici olup olmasına göre) farklılaştığı görülmüştür (44). Tamamı efavirenz temelli HAART almakta olan ve eşlik eden tüberküloz hastalığına yönelik standart birinci basamak tedavi alan HIV enfeksiyonlu 22 gebe kadının alındığı başka bir çalışmada, 2. trimester, 3. trimester ve post partum kan düzeyleri arasında herhangi bir fark bulunamamıştır (45). Yirmisinde HIV enfeksiyonu olan 50 gebe kadının alındığı izoniyaizid-rifapentin koruyucu tedavisinin etkililiğini değerlendiren bir başka çalışmada da, 2.trimester, 3.trimester ve post partum izoniyaizid düzey ölçümleri arasında bir fark bulunamamış, hem HIV enfeksiyonu olmayan hem efavirenz temelli HAART alan HIV enfeksiyonlu kadınlarda durum benzer saptanmıştır (46).

Bununla birlikte, literatürde gebelikte izoniyaizid düzeylerinin düştüğünü bildiren çalışmalar da vardır. HIV enfeksiyonu olmayan standart dördüncü basamakta tüberküloz tedavisi verilen 27 gebe kadının alındığı bir çalışmada, üçüncü trimester kan düzeyleri post partum kan düzeylerinden %25 düşüş bulunmuştur (47). HIV enfeksiyonu olan gebe kadınlarda izoniyaizid koruyucu tedavisini değerlendiren literatürdeki en geniş izoniyaizid çalışmasında ise koruyucu izoniyaizid tedavisi değerlendirilmiştir. İzoniyaizid profilaksisi verilen 847 HIV enfeksiyonlu gebeden, efavirenz tabanlı HAART alan 786'sında değerlendirme yapıldığında, izoniyaizid düzeylerinin hastaların NAT2 etkinlik düzeyine göre, efavirenz düzeylerinin hastaların CYP2B6 etkinlik düzeylerine göre gruplandırıldığı görülmektedir (48). İzoniyaizidin CYP2A6 inhibisyonu yapması nedeniyle efavirenz klirensini azalttığı, yavaş-hızlı metabolize edenlerin arasında düzeltmeler yapıldığında, izoniyaizid klirensinin gebeliğe bağlı olarak %26, efavirenz klirensinin de yaklaşık %16 arttığı gözlenmiştir (48). Literatürde antiretroviral tedaviyi değerlendiren çalışmalar, efavirenzin gebelik etkisiyle düzeyinin düştüğünü de izoniyaizidin CYP2A6 inhibisyonu ile düzeyini yükselttiğini de doğrulamaktadır (49).

İzoniyaazid için dikkat edilmesi gereken nokta, gebelikte kan düzeyleri düşüyorsa bile saptanan düşüş oranlarının yavaş-hızlı asetilleyiciler arasında bilinen farkların çok altında kaldığıdır. Bu açıdan, izoniyaazid hızlı asetilleyicilerin daha da düşük ilaç düzeylerine inmemesi için terapötik ilaç monitörizasyonu yapılması önerilebilir ancak her halükârda daha kesin doz önerisi verebilmek için, farklı ART rejimleri ve farklı tüberküloz tedavisi alan gebelerde klinik sonuçlarla da korele çalışmalar yapılması gerektiği görülmektedir.

Rifampine bakıldığında, HIV enfeksiyonu olmayan standart dördüncü basamakta tüberküloz tedavisi verilen 27 gebe kadının alındığı bir çalışmada, gebelik kan düzeyleri ile post partum kan düzeyleri arasında fark yoktur (47). Efavirenz temelli HAART almakta olan ve eşlik eden tüberküloz hastalığına yönelik standart birinci basamak tedavi alan HIV enfeksiyonlu 22 gebe kadının alındığı başka bir çalışmada, gebelik ve post partum kan düzeyleri arasında yine herhangi bir fark bulunamamıştır (45). En ilginç veri ise, neredeyse tamamı efavirenz temelli HAART almakta olan ve eşlik eden tüberküloz hastalığına yönelik standart birinci basamak tedavi alan HIV enfeksiyonlu 48 gebe kadının alındığı bir çalışmada rifampin düzeyinin gebelikte düşmek bir yana, klirensinin yaklaşık %15 daha az bulunmasıdır (50). Yüksek protein bağlanma oranı nedeniyle rifampin düzeylerinin gebelikte düşmesi beklenebilir ancak bu etkinin gözlenmemesi, rifampinin çoğu ilaçtan farklı olarak CYP tarafından metabolize edilmeden safraya bilirubinle yarışarak salgılanması ilişkili olabilir (51). Gebelik, estrogen etkisiyle bu salgılanmayı fizyolojik olarak yavaşlatarak kolestaza neden olan bir durumdur ve bu özellik sayesinde gebelikte düzeyleri düşmüyebilir.

Yirmisinde HIV enfeksiyonu olan 50 gebe kadının alındığı izoniyaazid-rifapentin koruyucu tedavisinin etkililiğini değerlendiren çalışmada, rifapentin düzeylerinde 2. ve 3. trimester arasında farklı gözlenmemiş ancak klirensin efavirenz temelli HAART alan HIV enfeksiyonlu kadınlarda HIV enfeksiyonu olmayan kadınlardan %30 yüksek seyrettiği, HIV enfeksiyonu olmayan kadınlarda kan düzeylerinin gebelikte %28 düştüğü gözlenmiştir (46). Bu farmakokinetik değişimler çalışmada klinik bir karşılığa sahip değildir.

Neredeyse tamamı efavirenz temelli HAART almakta olan ve eşlik eden tüberküloz hastalığına yönelik standart birinci basamak tedavi alan HIV enfeksiyonlu 29 gebe kadının alındığı bir çalışmada, 36. gebelik

haftası ve postpartum yedinci hafta arasında pirazinamid ve etambutol düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir (44). Tamamı efavirenz temelli HAART almakta olan ve eşlik eden tüberküloz hastalığına yönelik standart birinci basamak tedavi alan HIV enfeksiyonlu 22 gebe kadının alındığı başka bir çalışmada, 2. trimester, 3. trimester ve post partum pirazinamid ve etambutol kan düzeyleri arasında herhangi bir fark bulunamamıştır (45). HIV enfeksiyonu olmayan standart dördüncü basamak tüberküloz tedavisi verilen 27 gebe kadının alındığı bir çalışmada, üçüncü trimester pirazinamid kan düzeyleri post partum kan düzeyleriyle benzerken, etambutol düzeyleri gebelikte yaklaşık %40 düşük bulunmuştur, ancak örneklem sayısının az olduğu akıldaki tutulmalıdır (47).

Kuşkusuz, tedavi başarısızlığının daha da kritik olduğu dirençli tüberküloz olguları için ilk basamak sonrası ilaçların kan düzeylerini tam isabetle tutturmak daha da önemlidir. Bu konudaki veriler daha da azdır. Çok az sayıda hastayla bedakilin ve klofazimin için bakılmış ölçümlerden bir sonuca varmak zordur (52,53).

Sonuç olarak, gebeliğin kendisinin getirdiği fizyolojik değişimlerin ilaç düzeylerini düşürebileceği göz önüne alınarak, saptanan düşüşlerin klinik olarak anlamlı bir değişiklik oluşturup oluşturmadığını inceleyen çalışmalar yapmak ve bunlar çerçevesinde terapötik ilaç monitörizasyonu önerileri oluşturmak, uygulamada mükemmeli yakalamak için gereklidir.

Romatolojik hastalıkların genç kadınlarda daha sık görüldüğü göz önüne alındığında, biyolojik ajanların gebelikteki farmakokinetik özelliklerinden de kısaca bahsetmek yerinde olur. Biyolojik ajanlar, büyük protein molekülleri olduklarından, küçük molekül sınıfı ilaçlar için yukarıda değinilen genellemelere uymaz. Çok büyük protein yapıları olduklarından biyolojik membranları difüzyonla geçemezler, eliminasyonları endotel ve retikuloendotel hücrelerin endositozu ardından lizozomlarda yıkılmaları ile gerçekleşir (54). Plasentayı da difüzyonla geçemez ve fetal dolaşıma transplasental yolla hücre içi taşınarak ilerlerler (55). Bu nedenle, biyolojik ajanlar büyük ölçüde dolaşım içine sıkışmış vaziyette dururlar, gebelikte dağılım hacimleri plazma hacmi artışını yansıtmakla görece az bir artış yaşar. Klirensleri ise küçük moleküllerden farklı olarak önemli bir değişiklik yaşamaz (56). Bu durum, neredeyse aynı dozla aynı kan konsantrasyonlarına ulaşmalarına sebep olur. Kilo artışına paralel bir doz artışı orantısız kan konsantrasyon artışına sebep olacaktır. Bu durumun istisnası

anti-TNF ilaçlar ve özgül olarak infliksimabtır (57). Gebelikte aynı doz uygulandığında kan konsantrasyonunun daha da yüksek düzeylere ulaştığı görülür (57). Bunun sebebinin gebelikte fizyolojik olarak artan endojen çözünür TNF reseptörleri sebebiyle daha az oranda TNF bağlayan ilacın dolaşımından daha az oranda çekilmesi olduğu düşünülür (58). Bu nedenle anti TNF ilaçlar için doz artırımı hiç düşünülmez, gebelik öncesi ağırlığa göre uygulanan miktar ne ise onun yapılması önerilir. Sonuç olarak akılda tutulması gereken nokta, biyolojik ajanların, genel ilaçların kan düzeyindeki azalmayı yaşamıyor olduklarıdır. Antikorların transplasental taşınma genel ilkelerine çoğunlukla uyarlar, gebelik ilerledikçe giderek daha yüksek miktar taşınırlar ve fetusta da etki verebilecekleri unutulmamalıdır.

IV. İLAÇ UYUNCU İLİŞKİLİ SORUNLAR

Ayaktan izlenmekte olan bir hastada kullanılan ilaç altında büyük bir etki farkı gözlenmeye başlanmışsa, akla ilk getirilmesi gereken şey farmakokinetik farklardan kaynaklı etkili dozun altına düşülüp düşülmediğinden çok, güvenlik kaygısıyla gebenin ilacı kesmediğidir. Bu durum, özellikle astım hastalarının inhaler tedavilerini kullanırken daha sık gözükmetedir. Gebe astım hastalarının %40'ının ilaçlarına gebelik sırasında ara verdiği ve önemli bir kısmının motivasyonunun bir biçimde bebeğe zarar verdiği inanıcı olduğu bilinmektedir (59).

Gebelikte tidal volüm artışı kaynaklı olarak inhaler ilaçların sistemik geçişi artabilir ancak sık kullanılan astım ilaçları için embriyo ve fetus gelişimine olumsuz etki verdiğine ilişkin kuvvetli sinyal bulunmamaktadır. Gebelik sırasında kullanılan ilaçların embriyo ve fetusun gelişimini bozup bozmadığı konusunda takip ilkesi yukarıda anlatılmıştır ve yeni ilaçlar için aynı ilke geçerlidir. Bununla birlikte, uzun süredir kullanımda olan kısa etkili β agonistler, özellikle salbutamol, uzun etkili β agonistler, özellikle salmeterol ve inhale kortikosteroidler, özetle budesonidin uzun süreli kalabalık gözlemleri embriyo ve fetus gelişimine herhangi bir olumsuz etkiden bahsetmemektedir ve genel olarak artık güvenli kabul edilmektedirler (60-64). Yüksek doz inhale kortikostereoid kullanımında doğum ağırlığında düşüklükler yapabileceğine ilişkin bildirimler vardır (65). Bu nedenle inhale kortikostereoidi mümkün olan en düşük dozda tutmak önerilir.

V. EMZİREN ANNENİN İLAÇ KULLANIMI

Kronik hastalık nedeniyle düzenli ilaç kullanması gereken annelerin yaşadığı en önemli tereddütlerden biri de bebeğini emzirmeye devam edip etmemektir.

Aslında annenin kullandığı ilacın bebekte etkili bir konsantrasyona çıkması ilaçların çoğunda beklenen bir şey değildir. Emzirmekten en sık vazgeçme meylinin astımlı annelerde olduğu göz önüne alınarak, sık kullanılan astım ilaçları için birkaç veri sunmadan önce, ilaçların süte geçiş değerlendirmesini kısaca özetlemek yerinde olur.

İlaçlar, süte büyük oranda difüzyonla geçer, bir kısmı da aktif taşıma ile sokulur (66). Membrandan daha kolay difüze olabilen ilaçların süte geçme oranları da yüksek beklenir. Bir başka deyişle daha küçük, lipofilik, iyonize olmayan ve protein bağlanması düşük moleküllerin süte teorik olarak daha yüksek miktarda geçmesi beklenir. Ek olarak anne sütü zayıf asittir, bu nedenle zayıf bazik moleküllerin süte daha fazla konsantre olması da beklenir (67). Bir ilacın bebekte etkili konsantrasyonlara ulaşması riski olup olmadığını değerlendirmek amacıyla bakılan göstergelerden ilki ilacın sütteki konsantrasyonunun annenin plazma konsantrasyonuna oranıdır. Bu oranın 1'den düşük olması halinde bebekte ilacın etkili konsantrasyona çıkabilmesi çok zordur. Bu göstergeden daha değerli ikinci bir gösterge ise görece infant dozudur. Görece infant dozu, bebeğin gün boyu emdiği toplam süt üzerinden yapılan hesaplama aldığı değerlendirilen mg/kg/gün ilaç dozunun, annenin aldığı mg/kg/gün ilaç dozuna oranıdır. Bu oranın %10'dan küçük olması halinde fiilen ilacın bebekte etkili doza ulaşamayacağı kabul edilir. Ayrıca, ilacın biyoyararlanımının da yüksek olması gerekir, çünkü emilen süten bebeğin kanına geçmesi gerekir.

Bu değerleri ilaç insanda kullanmadan önce hayvan deneylerinde hesaplamak mümkünse de hayvan sütü üzerinden deneyler çoğunlukla teknik olarak uygulanması zorluğundan yapılamaz. Bu nedenle insan kullanımı öncesi nadiren bilgi olur. İnsan kullanımının başlaması ardından da bebekte etki çıkıp çıkmadığının değerlendirmesi, yeni ilaçların embriyo/fetus gelişimine etkisi olup olmadığına benzer biçimde izlenir. İlke olarak görece infant dozu hesaplanması için çalışmalar yapılmalıdır. En sık çalışılmış ilaç grubu bu açıdan antiepileptiklerdir. Görece infant dozu bebeğin emzirmesine devam edilip edilmemesi kararında somut bir dayanak olabileceği için önemlidir ancak yüksek oluşu mutlak olarak emzirmenin kesilmesi gerektirmez. Görece infant dozu hesaplı olsa da olmasa da ilaç alırken emzirmenin devam etmesine karar verildiğinde, emzirilen bebeklerin belirti ve bulgularını değerlendiren vijilans verisi değerlendirme benzeri retrospektif bildirimler yapıldıkça ilacın emen bebeğe etkisi üzerine bilgi birikimi gerçekleşir.

Bu bildirimleri toplayan çeşitli veri tabanları bulunmaktadır.

İnhaler astım ilaçlarından örnek verecek olursak, terbutalinin süt-plazma oranı 1'den yüksektir, ancak anne plazma düzeyi son derece düşük olup, biyoyararlanımı da düşük olması nedeniyle bebeğe geçen miktarın sistemik sempatik bir etki oluşturmaya yetmeyen bir düzeye olduğu değerlendirilir (68). Salmetrol, formoterol gibi diğer bronkodilatörler için süt ölçümleri olmasa da anne kan düzeyi ve biyoyararlanım bilgileri bilindiğinden, benzer biçimde risk taşımadıkları kabul edilir. Üç ay boyunca düzenli inhale budesonid kullanmış anne ve bebeklerinden yapılan ölçümlerle budesonidin görece infant dozu %0,3 olarak bulunmuş, oral biyoyararlanımı da %9 olduğu göz önüne alındığında bebeklerde sistemik etki edebilecek bir konsantrasyona yükselmediği görülmüştür (69).

Herhangi bir yeni karar verileceğinde, veri tabanları üzerinden bildirilmiş veri olup olmadığına bakılmalı, bilgi yoksa ilacın özellikleri teorik olarak tartışılarak somut olguda bebeği en az riske sokacak karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

- Ortel TL, Neumann I, Ageno W, Betyh R. et al. American Society of Hematology 2020 guidelines for management of venous thromboembolism: treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Blood Adv* 2020;4:4693-738.
- Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
- 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) The Task Force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC)
- T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. <https://titck.gov.tr/kubkt> (Erişim 21.09.2026)
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). (2020). ICH harmonised guideline: S5(R3): Detection of reproductive and developmental toxicity for human pharmaceuticals (Step 4 version). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-s5-r3-guideline-detection-reproductive-developmental-toxicity-human-pharmaceuticals-scientific-guideline> (Erişim 21.09.2026)
- International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use [ICH]. (2009). M3(R2) Guidance on nonclinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorization for pharmaceuticals (Current Step 4 version). <https://www.ema.europa.eu/en/ich-m3-r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-pharmaceuticals-scientific-guideline>. (Erişim 21.09.2026)
- Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015 Jun; 105(2):140-56.
- Kelsey FO. Thalidomide update: regulatory aspects. *Teratology*. 1988 Sep;38(3):221-6.
- Özdemir O. (2012). Türkiye'de Talidomid Gerçeği. *Türk Farmakoloji Derneği E-Bülteni*, (114), 10-12. <https://www.tfd.org.tr/E-Bultenler>
- World Health Organization. International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans: Prepared by the Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS) in collaboration with the World Health Organization (WHO). 4th ed. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2016.
- Drobeck Hp, Coulston F, Cornelius D. Effects Of Thalidomide On Fetal Development In Rabbits And On Establishment Of Pregnancy In Monkeys. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1965 Mar; 7:165-78.
- WHO, <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/networks/pidm>
- Uppsala monitoring Center <https://who-umc.org/about-uppsala-monitoring-centre/>
- Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittel L, Middeldorp S, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost*. 2016 Sep 27;116(4):651-8.
- Beyer-Westendorf J, Tittel L, Bistervels I, Middeldorp S, et al. Safety of direct oral anticoagulant exposure during pregnancy: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol*. 2020 Dec;7(12):e884-e891.
- Sessa M, Mascolo A, Callréus T, Capuano A, et al. Direct-acting oral anticoagulants (DOACs) in pregnancy: new insight from VigiBase®. *Sci Rep*. 2019 May 10;9(1):7236.
- Coulm B, Beghin D, Monier I, LeLong N et al. Pregnancy outcomes associated with first trimester exposure to direct oral anticoagulants: a cohort study The 36th ENTIS (European Network of Teratology Information Services) conference abstracts, September 11th-14th, 2025, Thessaloniki, Greece, Neurotoxicology and Teratology, Volume 109, Supplement 2, 2025,
- Dao K, Beck E, Pizzoglio-Billaudaz V, Cottin J, et al. Reproductive safety of direct oral anticoagulants after maternal exposure in early pregnancy: a comparative ENTIS cohort study. *J Thromb Haemost*. 2026 Sep 15:S1538-7836(26)00572-6.
- European Network of Teratology Information Services. <https://www.ents-org.eu/centers> Erişim 21.09.2026
- Parry E, Shields R, Turnbull A. Transit time in the small intestine in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970; 77:900-1.
- Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol*. 2014;5:65.
- Pizani BBK, Campbell DM, McGillivray T. Plasma volume in normal pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1973; 80: 884-7.
- Frederiksen MC, Ruo TI, Chow MJ, et al. Theophylline pharmacokinetics in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40(3):321-8.

24. Dean M, Stock B, Patterson RJ, et al. Serum protein binding of drugs during and after pregnancy in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 28: 253-60.
25. Bardy AH, Hiilesmaa VK, Teramo K, et al. Protein binding of antiepileptic drugs during pregnancy, labor, and puerperium. *Ther Drug Monit* 1990;12(1):40-6.
26. Davidson JM, Hytten FE. Glomerular filtration during and after pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 1974; 81: 588-95.
27. Hebert MF, Easterling TR, Kirby B, et al. Effects of pregnancy on CYP3A and P-glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84:248-53.
28. Bergagnini-Kolev MC, Hebert MF, Easterling TR, Lin YS. Pregnancy increases the renal secretion of N1-methylnicotinamide, an endogenous probe for renal cation transporters, in patients prescribed metformin. *Drug Metab Dispos*. 2017;45(3):325-9.
29. Andrew MA, Easterling TR, Carr DB, Shen D, et al. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: modeling and simulations of dosage strategies. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81(4):547-56.
30. Nakai A, Sekiya I, Oya A, et al. Assessment of the hepatic arterial and portalvenous blood flows during pregnancy with Doppler ultrasonography. *Arch Gynecol Obstet* 2002;266(1):25-9.
31. Hebert MF, Easterling TR, Kirby B, et al. Effects of pregnancy on CYP3A and P-glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin: a University of Washington specialized center of research study. *Clin Pharmacol Ther* 2008;84(2):248-53.
32. Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, et al. Human development network of maternal-fetal-medicine U. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192(2):633-9.
33. Koh KH, Jurkovic S, Yang K, et al. Estradiol induces cytochrome P450 2B6 expression at high concentrations: implication in estrogen-mediated gene regulation in pregnancy. *Biochem Pharmacol* 2012;84(1):93-103.
34. Hebert MF, Ma X, Naraharisetti SB, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(6):607-
35. Rytting E, Nanovskaya TN, Wang X, et al. Pharmacokinetics of indomethacin in pregnancy. *Clin Pharmacokinet* 2014;53(6):545-51.
36. Tomson T, Lindbom U, Ekqvist B, et al. Disposition of carbamazepine and phenytoin in pregnancy. *Epilepsia* 1994;35(1):131-5.
37. Yerby MS, Friel PN, McCormick K, et al. Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding. *Epilepsy Res* 1990;5(3):223-8.
38. Mwinyi J, Cavaco I, Pedersen RS, et al. Regulation of CYP2C19 expression by estrogen receptor alpha: implications for estrogen-dependent inhibition of drug metabolism. *Mol Pharmacol* 2010;78(5):886-94.
39. Jeong H, Choi S, Song JW, et al. Regulation of UDP-glucuronosyltransferase (UGT)1A1 by progesterone and its impact on labetalol elimination. *Xenobiotica* 2008;38:62-75.
40. Chen H, Yang K, Choi S, et al. Up-regulation of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A4 by 17beta-estradiol: a potential mechanism of increased lamotrigine elimination in pregnancy. *Drug Metab Dispos* 2009;37(9):1841-7.
41. Levy G, Procknal JA, Garrettson LK. Distribution of salicylate neonatal and maternal serum at diffusion equilibrium. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18 (2): 210-4.
42. Dancis J, Braverman N, Lind J. Plasma protein synthesis in the human fetus and placenta. *J Clin Invest* 1957; 36: 398-404.
43. Pelkonen O, Karki NT. Demonstration of cytochrome P-450 in human foetal liver microsomes in early pregnancy. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh h)* 1971 ; 30 (1): 158-60.
44. Abdelwahab MT, Leisegang R, Dooley KE, et al. Population Pharmacokinetics of Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol in Pregnant South African Women with Tuberculosis and HIV. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(3):e01978-19. Published 2020 Feb 21.
45. Van Schalkwyk M, Bekker A, Decloedt E, et al. Pharmacokinetics of first-line tuberculosis drugs rifampin, isoniazid, ethambutol, and pyrazinamide during pregnancy and postpartum with and without efavirenz-based antiretroviral treatment: IMPAACT P1026s study. *Antimicrob Agents Chemother*. 2025;69(9):e0005225.
46. Mathad JS, Savic R, Britto P, et al. Pharmacokinetics and Safety of 3 Months of Weekly Rifapentine and Isoniazid for Tuberculosis Prevention in Pregnant Women. *Clin Infect Dis*. 2022;74(9):1604-1613.
47. Van Schalkwyk M, Bekker A, Decloedt E, et al. Pharmacokinetics and safety of first-line tuberculosis drugs rifampin, isoniazid, ethambutol, and pyrazinamide during pregnancy and postpartum: results from IMPAACT P1026s. *Antimicrob Agents Chemother*. 2023;67(11):e0073723.
48. Gausi K, Wiesner L, Norman J, et al. Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Isoniazid and Efavirenz in Pregnant Women Living With HIV in High TB Incidence Settings: Importance of Genotyping. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(4):1034-1044.
49. Dooley KE, Denti P, Martinson N, et al. Pharmacokinetics of efavirenz and treatment of HIV-1 among pregnant women with and without tuberculosis coinfection. *J Infect Dis*. 2015;211(2):197-205.
50. Denti P, Martinson N, Cohn S, et al. Population Pharmacokinetics of Rifampin in Pregnant Women with Tuberculosis and HIV Coinfection in Soweto, South Africa. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;60(3):1234-1241.
51. Harrison U, Gibaldi M. Influence of cholestasis on drug elimination: pharmacokinetics. *J Pharm Sci* 1976; 65: 1246-348.
52. Hughes JA, McMorro F, Brooks KM, et al. Pharmacokinetics and Safety of Clofazimine in Women With Rifampicin-resistant Tuberculosis During Pregnancy and the Postpartum Period: Results From IMPAACT P1026s. *J Infect Dis*. 2026;233(1):16-26.

53. Court R, Gausi K, Mkhize B, et al. Bedaquiline exposure in pregnancy and breastfeeding in women with rifampicin-resistant tuberculosis. *Br J Clin Pharmacol* 2022;88:3548-58.
54. Ryman JT, Meibohm B. Pharmacokinetics of monoclonal antibodies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2017; 6: 576-88.
55. Porter C, et al. Certolizumab pegol does not bind the neonatal Fc receptor (FcRn): consequences for FcRn-mediated in vitro transcytosis and ex vivo human placental transfer
56. Widen EM, Gallagher D. Body composition changes in pregnancy: measurement, predictors and outcomes. *Eur J Clin Nutr*. 2014;68(6):643-52. <https>
57. C. Seow, Y. Leung, N. Vande Castele, E. et al, The effects of pregnancy on the pharmacokinetics of infliximab and adalimumab in inflammatory bowel disease, *Aliment. Pharmacol. Ther.* 45 (10) (2017) 1329-1338.
58. M. Oestensen, F. Foerger, J.L. Nelson, A. Schuhmacher, et al, Pregnancy in patients with rheumatic disease: anti-inflammatory cytokines increase in pregnancy and decrease post partum, *Ann. Rheum. Dis.* 64 (6) (2005) 839-844.
59. Murphy VE, Robijn AL, Metcalfe TB, et al. Beliefs about medicines and adherence to asthma medications during pregnancy. *J Asthma*. 2023;60(7):1446-1454.
60. Eltonsy S, Forget A, Blais L. Beta2-agonists use during pregnancy and the risk of congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91: 937-947.
61. Garne E, Vinkel Hansen A, Morris J, et al. Risk of congenital anomalies after exposure to asthma medication in the first trimester of pregnancy - a cohort linkage study. *Br J Obstet Gynaecol* 2016; 123: 1609-1618.
62. Murphy VE, Wang G, Namazy JA, et al. The risk of congenital malformations, perinatal mortality and neonatal hospitalisation among pregnant women with asthma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 2013; 120: 812-822.
63. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 736-742.
64. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Meta-analysis finds use of inhaled corticosteroids during pregnancy safe: asystematic meta-analysis review. *Hum Exp Toxicol* 2006; 25: 447-452.
65. Blais L, Beauchesne MF, Lemiere C, Elftouh N. High doses of inhaled corticosteroids during the first trimester of pregnancy and congenital malformations. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1229-34.e4.
66. Wilson JT. Determinants and consequences of drug excretion in breast milk. *Drug Metab Rev* 1983; 14: 619-52.
67. Atkinson HC, Begg EJ. Prediction of drug concentrations in human milk from plasma protein binding and acid-base characteristics *Br J Clin Pharmacol* 1988; 25: 495-503.
68. Boréus LO, de Château PU. Terbutaline in breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;13(5):731-732.
69. Fält A, Bengtsson T, Kennedy BM, Gyllenberg A, Lindberg B, Thorsson L, Stråndgarden K. of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers. *J Allergy Clin Immunol.* 2007 Oct;120(4):798-802.

