

Gebelikte İlaç Kullanımının Akılcı Yönetilmesine Serbest Eczacının Katkısı: Pratik Öneriler

The Contribution of Community Pharmacists to the Rational Management of Drug Use in Pregnancy: Practical Recommendations

İpek KIRMIZI,^a
Dilara BAYRAM,^a
Mevhibe TAMİRCİ,^b
Ahmet AKICI^a

^aTıbbi Farmakoloji AD,
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İstanbul, TÜRKİYE

^bLefke Avrupa Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi,
Lefke, KKTC

Received: 08.08.2018

Accepted: 27.08.2018

Available online: 28.11.2018

Correspondence:

Ahmet AKICI
Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Farmakoloji AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
aakici@marmara.edu.tr

ÖZET Gebelik, akılcı ilaç kullanımı ilkelerinin hassasiyetle uygulanması gereken klinik durumların başında gelmektedir. Doğru işleyen bir sağlık sisteminde eczacı, ilaçla ilgili bilgiye ulaşma konusunda başvurulacak birincil kaynaklardan biridir. Eczacıların bu misyonu, gebeler gibi özel popülasyonlarda daha kritik önemdedir. Çok sayıda anne adayının gebeliği sırasında farkında olmadan/bilinçsiz ilaç kullanabildiği tahmin edilmektedir. Üstelik gebeliklerin yarıya yakınının planlı olmadığı dikkate alındığında; gelişigüzel ilaç kullanımından sakınılması, olası ilaca bağlı teratojenitelerden kaçınılması gibi konularda eczacının kilit rolünün daha da arttığı düşünülebilmektedir. Planlı olsun ya da olmasın gebelik sırasında ilaç maruziyetinden tamamen uzak kalınması çoğu zaman mümkün olamamaktadır. Diyabet, astım, hipertansiyon gibi kronik hastalığı olanlar, gebelikleri sırasında çoğunlukla ilaç tedavisine devam etmek zorundadır. Ayrıca; üriner enfeksiyon, bulantı/kusma, ağrı gibi annenin bazı akut hastalıkları ya da semptomları da ilaç tedavisi gerektirebilmektedir. Erken dönemde folik asit ve diğer bazı vitamin/minerallerin kontrollü biçimde alınması önerilmektedir. Özel koşullarda induksiyon/düşük tehditten korunmak amaçlı birtakım ilaçlar da gebelik öncesi ve sırasında kullanılabilir. Gebelikte risk-yarar değerlendirmesi yapılmaksızın doğrudan farmakoterapiden kaçınılması da kendi başına çok daha önemli sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Dolayısıyla gebelik, anne adaylarının ilaç kullanımından tümüyle arındırılabilceği bir dönem olmadığından, bu kritik sürecin akılcı yönetiminde eczacı ve diğer sağlık çalışanlarına önemli sorumluluklar düşmektedir. Bu çalışmada, gebelikte oluşan farmakokinetik/farmakodinamik değişiklikler, bunların ilaç kullanımına yansımaları ve ilaca bağlı risklerin gebelik yaşıyla olan ilişkisi üzerinde durulmuştur. Gebelikte sıkça kullanılan ilaçlara ve farkında olmadan kullanılan/kontrendike olduğu bilinen ilaçların risklerine yer verilmiştir. Böylece eczacıya yönelik temel bilgiler vermesi amaçlanan bu çalışmayla gebelikte gereksinim duyulan durumlarda ilacın daha akılcı kullanımının yaygınlaştırılmasına katkı sağlanması beklenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik; ilaç kullanma; teratojenler; reçeteler

ABSTRACT Pregnancy is one of the main clinical situations where principles of rational use of drugs need to be practiced precisely. In a properly functioning healthcare system, pharmacist constitutes a primary source to reach information on drugs. This mission becomes more critical in special populations like pregnant women. Many pregnant women are estimated to use drugs unintentionally/unconsciously. Moreover, as half of the pregnancies are not planned, the key role of the pharmacist is increased considering avoidance of arbitrary drug use or possible drug-related teratogenicity. Whether planned or not, it may not be possible to thoroughly avoid drug exposure during pregnancy. People with chronic conditions such as diabetes, asthma, hypertension often have to continue medical treatment despite pregnancy. In addition, certain acute diseases or symptoms of the mother, such as urinary infection, nausea/vomiting, pain may require pharmacological therapy. In early periods, folic acid and some other vitamins/minerals are recommended to be administered under supervision. In special conditions, drugs for induction/threatened abortion may also be used before and during pregnancy. Avoiding pharmacotherapy without a risk-benefit assessment in pregnancy can lead to more dramatic health problems. This review focuses on the pharmacokinetic/pharmacodynamic changes in pregnancy, their implications on drug use, and the relationship between drug-related risks and gestational age. Drugs that are commonly used in pregnancy and risks of drugs known to be contraindicated or unintentionally used are also discussed. Therefore, aiming to introduce basic background knowledge to pharmacists, this paper is expected to contribute to dissemination of rational use of drug in pregnancy.

Keywords: Pregnancy; drug utilization; teratogens; prescriptions

Gebelik, akılcı ilaç kullanımı (AİK) ilkelerine sıkı sıkıya bağlı kalınmasını gerektiren klinik durumların başında gelmektedir. Gebelere sağlık hizmeti sunan tüm muhatapların bu doğrultuda hareket etmesi beklenmektedir.^{1,2} Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), AİK'yi "Hastaların ilaçları klinik ihtiyaçlarına uygun şekilde, kişisel gereksinimlerini karşılayacak dozlarda, yeterli zaman diliminde, kendilerine ve topluma en düşük maliyette almalarını gerektiren kurallar bütünü" olarak tanımlamıştır.³ Dünya genelinde ilaçların %50'sinin akılcı olmayan şekillerde kullanıldığına dair kaygılar bildirilmekte ve sorunun çözümüne yönelik pek çok faaliyet yürütülmektedir.^{2,3} Bu bakımdan Türkiye'de de somut adımlar atılmış ve sorunlularını ilgilendiren girişimler yoğunlaştırılmış ve tüm bunlar son 10 yılda ivme kazanmıştır. Serbest eczacılar, AİK'in ana paydaşlarından biridir ve gerek gebelikte gerekse diğer tüm popülasyonlarda AİK'nin yaygınlaştırılmasında önemli sorumlulukları bulunmaktadır.^{2,4}

Eczacının temel görevleri; ilacın sağlanması ve belirli koşullarda önerilmesi, ilacın izlenmesi/hastanın takibi, hekimle iş birliği, hastanın uyuncu ve eğitimi ve toplumdaki genel ilaç kullanım alışkanlıklarının belirlenmesi olarak sıralanabilmektedir.^{5,6} Doğru işleyen bir sağlık sisteminde eczacı, ilaçla ilgili bilgiye ulaşma konusunda başvurulacak birincil kaynaklardan biridir. Eczacıların bu misyonu gebeler, emziren kadınlar ve çocuklar gibi özel popülasyonlarda hem mesleki hem de halk sağlığının korunması açısından çok daha kritik önem taşımaktadır.⁵⁻⁷

Araştırmalara göre gebeliklerin yarıya yakınının planlı olmadığı bildirilmektedir. Bu doğrultuda çok sayıda anne adayının gebeliği sırasında farkında olmadan/bilinçsiz ilaç kullanabildiği tahmin edilmektedir.^{8,9} Öte yandan, planlı olsun ya da olmasın gebelik sırasında ilaç maruziyetinden tamamen uzak kalınması çoğu zaman mümkün olamamaktadır. Diyabet, astım, hipertansiyon, epilepsi, inflamatuvar bağırsak hastalığı, hiper/hipotiroidi gibi kronik hastalığı olan kadınlar, gebelikleri sırasında çoğunlukla ilaç tedavisine devam etmek zorundadır. Ayrıca, gebelik ile ilişkili olan veya olmayan üriner enfeksiyon, bulantı-kusma, ağrı gibi

annenin bazı akut hastalıkları ya da semptomları da ilaç tedavisi gerektirebilmektedir. Öte yandan, erken dönemde folik asit ve diğer bazı vitamin/minerallerin kontrollü biçimde alınması önerilmektedir. Özel koşullarda induksiyon/düşük tehditten korunmak amaçlı birtakım ilaçlar da gebelik öncesi ve sırasında kullanılabilir. Dolayısıyla gebelik, anne adaylarının ilaç kullanımından tümüyle arındırılabilir bir dönem kesinlikle değildir.¹⁰⁻¹³ Ancak, olası ilaca bağlı teratojenite riskleri ve yakın geçmişte bununla ilgili ciddi sorunların yaşandığı göz önünde bulundurulmalıdır. Doğumsal anomalilerin sadece %2-3'ünün ilaca bağlı sebeplerle gerçekleştiği bilinmektedir.¹⁴ Teratojenite başta olmak üzere; ilaç kullanımına bağlı sorunların farkında olduğu, koruyucu tedbirlere titizlikle uyulduğu akılcı bir anlayışla gebelerin ilaç tedavilerinin yapılması esastır. Eczacı, çoğu durumda ulaşması en kolay sağlık profesyoneli olduğundan, ebeveyn adaylarının da konu ile ilgili ilk başvurduğu kişilerdendir.⁸ Gebelikte ilaç kullanımının başarısında bu bakımdan kilit rolü bulunmaktadır. Ancak araştırmalar, pek çok serbest eczacının gebelikte ilaç kullanımına dair ayakları yere basan bilgilerinin tam olmadığını ve anne adayına yeterli bilgi vermeden bu kişileri hekime yönlendirdiği rapor edilmektedir.^{7,15,16}

Bu çalışmada, eczacıların gebelikte ilaç kullanımını daha akılcı yönetebilmelerine yardımcı olacak pratik bilgilere yer verilmiş ve bu yolla eczacıların gebelikte AİK'yi yaygınlaştırmalarına katkı sağlanması amaçlanmıştır.

GEBELİKTE OLUŞAN FARMAKOKİNETİK/FARMAKODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER VE BUNLARIN İLAÇ KULLANIMINA YANSIMALARI

Son âdet tarihi (SAT) ile başlayan gebelik süreci yaklaşık 280 gün, yani 40 haftadır. Bu süreçte ilaçların emilimi, dağılımı, metabolizması ve itrahi ile ilgili farmakokinetik özelliklerinin her birini etkileyen pek çok fizyolojik değişiklik gerçekleşmektedir. Bunlara örnek olarak; gastrointestinal motilite azalması, gastrik pH artışı, plazma albumin düzeylerinin azalması, plazma ve ekstraselüler sıvı hacmi artışı, karaciğer enzimlerinin aktiviteleri ile

ilgili değişiklikler ve renal kan akımı-glomerüler filtrasyon hızında artış vb. gösterilebilmektedir. Gastrik pH artışı ile zayıf asit ilaçların iyonizasyonu artacağından, ilacın tek doz kullanıldığı durumlarda (analjezik/antiemetik vb.) emilimi azalabilmektedir. Plazma proteini oranının düşmesi, bazı ilaçlarda serbest (etkin) ilaç konsantrasyonunu göreceli artırarak advers etkilere yol açabilmektedir. Bu bakımdan, valproik asit gibi teratojenik etkisi doz bağımlı ilaçların kan düzeylerinin ve tedavi sürecinin sıkı takip edilmesi gerekmektedir. Gebelikteki söz konusu fizyolojik değişikliklerin haricinde ilaçların farmakokinetiğini etkileyen başka özel durumlar da bulunmaktadır. Örneğin; bulantı-kusma (hiperemesis gravidarum), gebelikte sıkça karşılaşılan, gebede sıvı elektrolit dengesizliğine yol açabilen ve bilhassa o sırada kullanılmakta olan oral ilaçların emilim ve dağılımını olumsuz etkileyen bir durumdur. Gebeliğin özellikle ilk trimesterinde bu sorunun daha sık yaşanması; gebelerin reçetesini karşılayan eczacıların konuya ilişkin daha dikkatli olmasını, bazı ilave uyarı ve önlemlerde bulunmasını gerektirmektedir. Gebelerin gelişmiş antiemetik kullanma talebinin doğru yönetilmesi, kanıta dayalı olması koşuluyla ilaç dışı bazı yaşam biçimi değişikliklerinin önerilmesi (yeterli sıvı alımı, beslenme düzeni vb.) ve ilaç uygulama zamanında ayarlamaya gidilmesi bunlardan bazılarıdır. Örneğin; gebenin mide bulantısının daha az olduğu saatlerde ilaç kullanımını gerçekleştirmesi bir alternatif olarak sunulabilmektedir.¹⁷⁻²⁰

Plasenta her ne kadar bir biyolojik bariyer olarak düşünülse de pek çok ilacın anneden fetüse doğru geçişinde etkin bir bariyer değildir. Bu geçiş aşağıda örnekleri sunulan birçok unsur artma ya da azaltma yönünde değiştirebilmektedir. İlacın fizikokimyasal özellikleri, plasental kan akım hızı ve fetüse ulaşan ilaç miktarı, ilaca maruziyet süresi, fetüsün dokularına dağılım özellikleri ve kombinasyon şeklinde kullanılan ilaçların her birinin tek tek ya da ortak/etkileşimli etkileri bu değişimin belirleyicileri arasında sayılabilmektedir. İlaçların plasentayı geçişleri genelde basit difüzyon yolu ile gerçekleştiğinden, ilacın lipofilik ve küçük moleküllü olması plasentayı geçme ihtimalini artıran faktörlerdendir. Nitekim ilaçların söz konusu bu fi-

zikokimyasal özelliklerinin farklılıklarından, kritik kimi hastalıkların tedavisinde ilaç değişikliğine gidilerek yararlanılmaktadır. Örneğin; diyabetli bir kadının kan şekeri çoğu kez oral hipoglisemik ilaç tedavisi ile dengelenebilir iken; kadın, gebe kaldıktan sonra tedavisi hekimi tarafından değiştirilmekte ve parenteral bir uygulama olan insülin tedavisine geçilmektedir. Bu bakımdan molekül ağırlığı 5.000 daltonun üzerinde olan insülin, gebelerde oral hipoglisemiklere göre çok daha güvenlidir. Oral antikoagülan yerine gebelikte heparine geçilmesi, benzer bir gerekçe ile ilaç değişimine gidilmesinin diğer bir örneğidir.^{18,20,21} Bununla birlikte ilacın “büyük moleküllü olması”, her koşulda gebelikte güvenle kullanılabileceğini garanti etmemektedir. İlacın aktif transportla geçişi, konsantrasyonu, metabolitlerinin etkisi vb. unsurlar büyük moleküllü bazı ilaçların geçişini etkileyebilmektedir. Günümüzde tamamına yakını büyük molekül ağırlıklı olan “biyoteknolojik ilaçların” kullanımı, çoğu kronik hastalıklar olmak üzere çeşitli endikasyonlarda yaygınlaşmıştır. Bu ilaçların teratojen olduklarına dair kesin bir bilgi olmasa da uzun dönemde etkileri tam olarak bilinmemektedir. Enfeksiyona meyil yaptığı da bilinen bu ilaçların kullanılması gereken durumlarda eczacının daha dikkatli olması gerekmektedir.²²

Gebelikte ilacın embriyo ve fetüs üzerine etkisi, maruz kalınan madde kadar gestasyon yaşı ile de ilişkilidir.¹⁹ Örneğin; blastogenezis döneminde (fertilizasyondan yaklaşık 15-21 gün sonrası) ilacın etkisi “hep ya da hiç prensibi”ne göre gerçekleşmekte; bir başka deyişle embriyo ölmekte ya da etkilenmeden yaşamaya devam etmektedir. Fertilizasyondan üç-sekiz hafta sonrasına denk gelen süreç ise **organogenez** olarak adlandırılmaktadır. Fetüsün organlarının oluştuğu bu süreç, **ilaca bağlı etkilere de en açık olduğu dönemdir.**^{17,21,23,24} Gebelik yaşı ile ilgili hekimler tarafından yapılan hesaplamalar genelde SAT üzerinden yapılmakta ve iletişimde daha çok bu kullanılmaktadır. Bu durum göz önüne alındığında, yukarıda sözü edilen teratojenite ile ilgili kritik günleri kapsayan dönemin gestasyon süresini ortalama 10-15 gün geriden takip edebileceği göz ardı edilmemelidir. Örneğin; “hep ya da hiç prensibi”, SAT’ye göre gebeliğin üç

ve dördüncü haftasına kadar, organogenez dönemi ise yaklaşık olarak 10. haftanın sonuna kadar geçerlidir (Şekil 1).²³ Dolayısıyla eczacının bu pratik bilgilere sahip olması, gebelere hizmet sunarken bilhassa planlı olmayan gebeliklerin başlangıç döneminde ilaca maruz kalma-teratojenite endişesi yaşama sorunları gibi durumlarda danışmanlık yaparken süreci daha başarılı yönetmesine ciddi katkı sağlamaktadır. Bu yolla ebeveynlerin gereksiz/abartılı endişelerinin giderilmesi, uyuncun artırılması ve gereken durumlarda vakit kaybının önüne geçilerek gebenin zamanında ve doğru yönlendirilmesi bu katkılardan bazılarıdır.

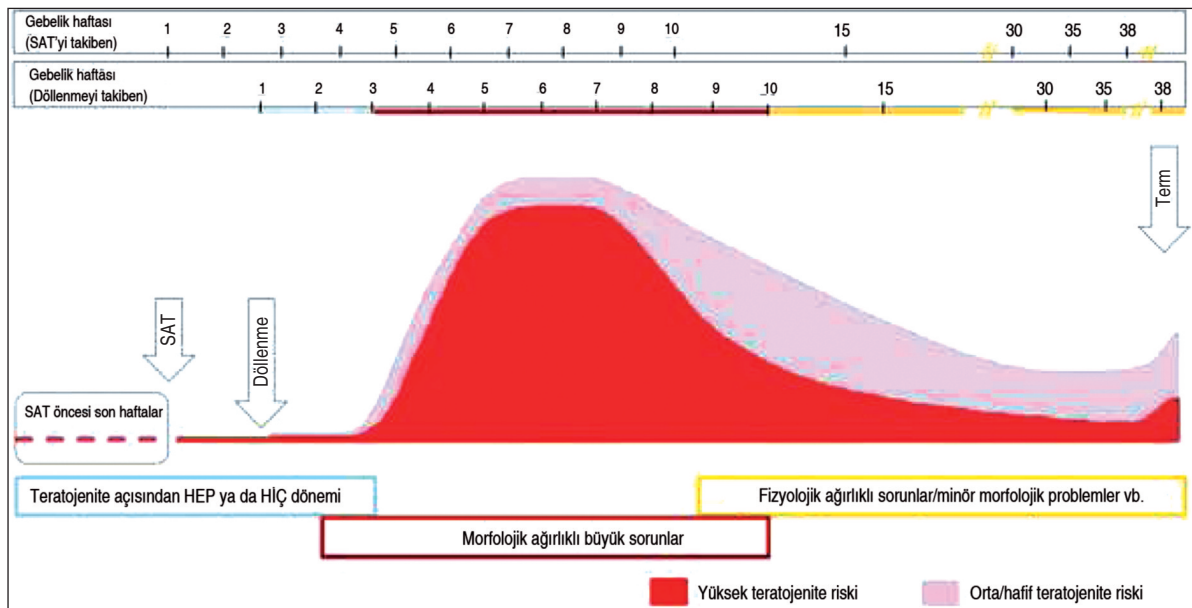
TERATOJENİTE KAVRAMI VE GEÇMİŞTEN ÇIKARTILAN DERSLER

Gebenin aldığı ilaç ve diğer maddeler plasentadan fetüse geçerek fetüste malformasyona ya da ölüme sebebiyet veriyor ise, bu maddelere teratojen veya teratojenik madde; maruziyet sonucu bebekte yapısal bozuklukların olmasına ise **teratojenite** denmektedir.^{19,23} Gebelikte ilaç kullanımına bağlı teratojenite konusunun önemi, 1960'lı yılların başında talidomide bağlı fokomeli trajedisinin ortaya çıkartılmasıyla artmış ve bu önemli konuyu evren-

sel düzeyde başka bir boyuta taşımıştır.¹⁹ Dünyada ilaç güvenliği/farmakovijilans sistemleri kurulmaya başlanmış ve bunun için ulusal ve uluslararası yapılar oluşturulmuştur.^{7,8} Konuya ilişkin somut gelişmelerden biri 1979 yılında Amerikan İlaç ve Gıda İdaresi [Food and Drug Administration-(FDA)]'nin gebelikte ilaç teratojenite risk sınıflandırma sistemini oluşturmasıdır. FDA bu sistemin potansiyel aksaklıklarını da gerekçe göstererek, 2015 yılında sistemin işleyişi ile ilgili aktif desteğini çekmiştir. Her ne kadar son yıllarda farklı alternatifler üretilmeye çalışılsa da Türkiye de dâhil pek çok ülke hâlen bu risk sınıflandırma sistemini yaygın olarak kullanmayı sürdürmektedir.^{21,25,26} Bu sınıflandırmaya göre gebelikte ilaç kullanımına bağlı risk "A, B, C, D ve X" kategorilerine ("A" en düşük, "X" ise en yüksek) ayrılarak değerlendirilmektedir (Tablo 1).^{17,19,25,26}

İLAÇLARIN GEBELİKTE RİSK KATEGORİSİ ÖRNEKLERİ

Gebelikte en sık reçete edilen ilaçların genellikle gastrointestinal sistem ilaçları, antibakteriyeller, oral demir preparatları, folik asit preparatları ve analjezikler olduğu görülmektedir. Reçeteli kulla-



ŞEKİL 1: Gebelikte teratojenlere maruz kalmaya bağlı risklerin son adet tarihine ve döllenmeye göre embriyo ve fetüsün gelişim sürecine yansımaları.¹⁷ SAT: Son adet tarihi.

TABLO 1: İlaç ve Gıda Dairesi'nin "Gebelikte ilaç kullanımı risk faktörü" sınıflandırması.^{17,19,33}

Risk faktörü	Açıklama
A	- Gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda gebeliğin ilk trimesterinde zararlı olduğuna dair kanıt yoktur (sonraki trimesterlerde de risk olduğuna dair kanıt yoktur) • En güvenli grubu oluşturur
B	- Hayvan çalışmalarında fetüste herhangi bir riske neden olduğu ortaya konulmamıştır, ancak gebelerde yapılmış yeterli kontrollü çalışma olduğuna dair herhangi bir veri bulunmamaktadır - Hayvan çalışmalarında risk saptanmış, ancak bu fototoksik risk insan çalışmalarında doğrulanmamıştır • Bu gruptaki ilaçlar gerek duyuluyorsa, gebelerde genel ilkeler çerçevesinde rahatlıkla kullanılabilir
C	- Hayvan çalışmalarında fetüs üzerinde risk bulunmuştur, ancak insanda bu bakımdan yapılan yeterli kontrollü çalışma bulunmamaktadır. - Hem hayvan hem de insan çalışmalarında ilacın gebelikteki risklerine dair çalışma bulunmamaktadır • Risk olmadığı söylenemez. Eğer ilacın gebeye sağlayacağı yarar fetüse olası riske göre daha ağır basıyorsa hekimin kanaati doğrultusunda kullanılabilir
D	- İnsan çalışmalarında veya toplanan veriler sonucunda fetüs üzerinde advers etkiye neden olduğuna dair pozitif kanıtlar bulunmamaktadır • Kanıtlanmış risk nedeni ile gebelikte bu grup ilaçlardan mümkün olduğunca uzak durulmalıdır. Kullanılması istenen durumlarda gebelikte kullanılmasının mutlak yararının, fetüse zararına göre kabul edilebilir fazlalığı şartı aranmaktadır
X	- Hayvanlar ve insanlar üzerindeki çalışmalar fetüs üzerinde anormaliye sebep olduğunu göstermektedir Bu grup ilaçlar gebelerde ve gebe kalma olasılığı bulunanlarda kontrendikedir • Gebelerde kullanılması çok ciddi teratojenitelere yol açabileceği için kesinlikle kaçınılmalıdır

nımlarının yanı sıra antiasitler ve analjezikler gibi bazı ürünler reçetesiz satılan ilaçlar [over the counter (OTC)] olarak da gebeler tarafından sıkça kullanılabilir. ^{27,28} Avrupa, Amerika ve Avustralya kıtalarındaki çeşitli ülkeleri kapsayan çok uluslu bir çalışmada, gebelerde OTC ilaç kullanımının %70'e yakın olduğu bildirilmiştir. ²⁹ Bu durum, serbest eczacının söz konusu süreci nasıl yönettiğinin önemini daha da anlamlı kılmaktadır.

Gebeliğin ilk trimesterinde annenin folik asit kullanımı, fetüste nöral tüp defekti oluşma riskini azaltmaktadır (folik asidin gebelik risk kategorisi "A"). ^{17,27,30} Benzer şekilde B₁, B₆, E vitaminleri ile bazı demir preparatlarının [demir (ferro) sülfat, demir fumarat ve demir glukonat] gebelik risk kategorisi "A"dır. B₁₂ ve C vitaminlerinin risk kategorileri ise "C"dir. ¹⁷ Vitamin A; hücre bölünmesi, immün sistem, göz sağlığı ve diğer fonksiyonlara olan katkılarından dolayı gebelikte ihtiyacı belirginleşen, ancak kontrolsüz/aşırı alımı hâlinde ciddi sorunlara yol açabilen, bu nedenle de kullanımı özel dikkat gerektiren vitaminlerdendir. Gebelikte anne adayının 800 µg/gün retinol türevi alması DSÖ tarafından önerilmektedir. Yüksek dozlarının

teratojen olması nedeni ile 2.600 İÜ/gün'den fazla miktarda alınması tavsiye edilmemektedir. Bununla birlikte, A vitaminin tanımlanmış teratojen yüksek dozları, günlük doz 10.000 İÜ ve üzeri veya haftalık doz 25.000 İÜ ve üzeridir. Yüksek dozlarının ve sentetik türevlerinin (izotretinoin, etrenit, asitretin) gebelikte kullanımı kontrendikedir ve risk kategorisi "X"dir. ^{17,31,32}

Parasetamol, teratojenite bakımından gebelikte nispeten daha güvenli sayılabilecek bir analjezik/antipiretikdir (gebelik risk kategorisi "B"). Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ın tamamının duktus arteriozusun erken kapanmasına yol açabildikleri bilinmektedir. Bu sebeple bazı ülkelerde OTC olarak da çok sık kullanılan ilaçlardan olan ibuprofen, asetil salisilik asit ve diklofenak gibi NSAİİ'lerin gebelik risk kategorisi bir ve ikinci trimesterde "C", üçüncü trimesterde "D"dir. Ayrıca, asetil salisilik asitin gestasyonun ve doğum eyleminin süresini az da olsa uzattığı, komplike doğumların, antepartum ve postpartum kanamaların insidansını ve perinatal mortalite riskini artırdığı bildirilmiştir. ^{17,27,32,33} Bununla birlikte, prostetik kalp kapağı olan kadınlarda trombozun önlenmesi

ve antifosfolipid sendromundan kaynaklanan komplikasyonların tedavisi gibi durumlarda düşük doz aspirinin bazı gebelerde kullanımı hekim kontrolünde risk-yarar değerlendirilmesi iyice yapıldıktan sonra ve dikkatle takibi hâlinde söz konusu olabilmektedir.³²

Soğuk algınlığı ve gribal enfeksiyonlar, gebelerde analjezik kullanımını gerektiren durumların başında gelmektedir.³⁴ Bu ilaçlar semptomimetik bir ilaç ile kombine olarak "antigribal" ilaçlar adı altında hastalara sunulmaktadır. Antigribal ilaçlar, genellikle içerdiği NSAİİ ile ateş, ağrı ve inflamasyonu; semptomimetik ilaçlarla ise genelde burun tıkanıklığını gidermek amacıyla kullanılmaktadır. Gebelikte NSAİİ kullanımı yukarıda da belirtildiği gibi dikkatle ele alınmalıdır. Bazı NSAİİ'lerin gestasyonel yaşa bağlı risk kategorisinin değiştiği göz önünde bulundurulmalı, bu nedenle kullanılacak antigribal preparatın hangi NSAİİ'yi ne miktarda içerdiğine ve ne zaman kullanılacağına azami dikkat edilmelidir. Bu tür ilaçların içerisinde burun tıkanıklığını gidermek için sıklıkla kullanılan ilaç, efedrin türevi olan psödoefedrin ("C" kategorisi). Bu ilacın kullanımının annede ventriküler aritmi gibi kardiyak problemlere, fetüste ise vazokonstriktör etkisine bağlı olarak gastrointestinal yapılarda ve yüzde anomalilere neden olabileceği bildirilmiştir.^{17,35} Öte yandan, söz konusu kombinasyonların önemli bir kısmında analjezik/antiipiretik olarak parasetamol de bulunabilmektedir. Parasetamolün varlığı ("B" kategorisinde), bu tür kombine preparatların doğrudan "B" kategorisinde değerlendirilmesi için yeterli değildir. Kombinasyonlarda ürün, beraberinde kullanılan ve risk kategorisi daha yüksek sayılabilen bileşimlerinin taşıdığı riske göre (çoğu "C/D" kategorisinde olabilmektedir) değerlendirilmelidir.

Gastrointestinal problemler, özellikle reflü gebelerde çok sık rastlanan bir durumdur.³⁶ Bu sebeple gebelerin sıkça kullandığı ilaç grupları arasında selektif H2 reseptör antagonistleri, proton pompası inhibitörleri ve anti-asit ilaçlar bulunmaktadır. Sıklıkla kullanılan selektif H2 reseptör antagonistleri (famotidin, nizatidin ve ranitidin) "B" kategorisinde yer almaktadır. Proton pompa inhibitörlerinden lansoprazol ve pantoprazol "B",

omeprazol ile esomeprazol ise "C" kategorisinde bulunmaktadır.¹⁷ Antiasitlerden alüminyum hidroksit ve magnezyum hidroksitin gebelik kategorisi "B" iken, kalsiyum karbonatın kategorisi "C"dir.³⁷ Mizoprostol (sentetik prostaglandin E1 analogu) antisekretuar ve koruyucu özellikleri sayesinde NSAİİ'lere bağlı ülserlerde kullanılabilir. Ancak uterus kasılması, doğum işlemini başlatma gibi etkilerinden dolayı gebelerde ve gebe olma ihtimali bulunan kadınlarda kullanılmamalıdır. Bu ilaç medikal abortusa yardımcı olarak değerlendirilebilmektedir.^{32,38} Gebelik kategorisi ise "X"dir.¹⁷ Ülkemizde ilacın suistimal ihtimaline karşı tedbir alınmış ve 2012 yılında serbest eczanelerden satışı engellenerek piyasadan çekme işlemi uygulanmıştır.³⁹ Bulantı ve kusma gebeliklerin %70-80'inde görülmektedir, bu sebeple antiemetik olarak kullanılan ilaçların gebelikteki durumları ile ilgili eczacının donanımlı olması şarttır.⁴⁰ H1 reseptör antagonistleri (difenhidramin), vitaminler (B₆ ve B₁₂), dopamin reseptör antagonistleri (metoklopramid, trimetobenzamid) ve serotonin reseptör antagonistleri (ondansetron ve diğer setronlar) antiemetik olarak kullanılan ilaç gruplarıdır. Ayrıca, kortikosteroidler de bazı ağır kusma vakalarında kullanılabilir. Gebelik risk kategorileri incelendiğinde; vitaminlerinkine yukarıda değinilmiş olup, sözü edilen diğer bulantı-kusma tedavisi ilaçlarının ki ise şu şekildedir; kortikosteroidler ve trimetobenzamid "C", difenhidramin, metoklopramid ve ondansetron ise "B" kategorisindedir.^{17,40}

Antibiyotikler, gebelikte sık kullanılan ilaç grupları arasında yer almaktadır.^{41,42} Penisilin ve türevleri, klindamisin, makrolidlerden azitromisin ve eritromisin ve metronizadolün gebelikte kullanımı "B" kategorisinde değerlendirilmektedir. Bununla birlikte, gebelikte kullanımı en güvenli antibiyotik grubu penisilin ve türevleridir. Klaritromisin, kinolonlar ve sülfonamidlerin gebelik kategorisi "C", tetrasiklin ve aminoglikozidlerin ise "D" olarak belirlenmiştir. Bu grup antibiyotiklerin gebelikte kullanımı kontrendikedir. Metronizadolün ise gebelik kategorisi "B" olmasına karşın, ilk trimesterde kullanımı kontrendikedir.^{17,32} Gebelik kategorisi dışında başka hassas değerlendirmelere de ihtiyaç duy-

ması gibi koşullar, antibiyotiklerin gebelikte kullanımının klinik güçlüklerini yansıtmaktadır ve taraflarca tedavi sürecinin her aşamasının akılcı yönetilmesinin zorunluluğuna işaret etmektedir. Antibiyotik kullanımı ile ilgili eczacının bilmesi gereken bir diğer konu ise bu ilaçların oral kontraseptifler ile ilaç-ilaç etkileşimine sık neden olması ve bu yolla istenmeyen gebeliklere ortam yaratmasıdır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada, istenmeyen gebelik sebebiyle kadın hastalıkları ve doğum kliniklerine başvuran hastaların %20'sinin oral kontraseptif ile birlikte antibiyotik kullandığı saptanmıştır.⁴³ Bu durum, anne adayının gebeliği fark edinceye kadar, yani ilk trimester içinde (organogenezin de bulunduğu dönem) gebelik kategorisi "X" olan oral kontraseptiflere maruz kalması sonucunu doğurmaktadır.²⁷ Eczacının konu ile ilgili oral kontraseptif kullanacak ya da bu ürünleri kullandığını bildiği doğurganlık çağındaki kadınları hem fark edilmeyen/ plansız gebeliklerde bu teratojen ilaca maruziyetin sakıncalarına karşı dikkatli olmaya hem de antibiyotikle bu ilacın etkileşiminin söz konusu olumsuzluğun ortaya çıkmasını kolaylaştırdığına yönelik uyarması gerekmektedir.

Gebelikte risk yarar değerlendirmesi yapılmaksızın farmakoterapiden kaçınılması fetüste önemli sağlık sorunlarına yol açabilmektedir. Bu doğrultuda her ne kadar gebelik sürecinde güvenilirliği bilinen ilaçların kullanımı önerilse de özellikle kronik rahatsızlıklarda bazen "D" kategorisinde yer alan ilaçların da kullanılması gerekebilmektedir. Literatürde, gebelerin %2 ile %59'unun "D" kategorisindeki ilaçlara maruz kaldığı saptanmıştır.^{44,45} Bu yöndeki kullanımların çok iyi irdelenmesi ve çok iyi sorgulanması gerekirken birlikte, bunların bir kısmının sağlam gerekçelerle uzman hekimlerin risk-yarar değerlendirmesi neticesinde gebelikte kullanımının kararlaştırıldığı ilaçlar olabileceği de eczacı tarafından göz ardı edilmemelidir. Örneğin; gebelik sırasında nöbet geçirmenin fetüse zararlı etkileri bilinmektedir. Bu sebeple epilepsi, gebelikte de ilaç kullanımını gerektiren önemli bir nörolojik hastalıktır. Epilepsi tedavisinde kullanılan lamotrijin ve levetirasetam gibi "C" kategorisindeki

ilaçların yanı sıra, karbamazepin ve topiramet gibi "D" kategorisindeki ilaçlar da risk değerlendirmelerini takiben ve gebeye özgü özel tedavi rejimleri doğrultusunda bazı hastalarda kullanılabilir. Bunun yanı sıra "D" kategorisi olduğu hâlde fetal hidantoin sendromu vb. sorunlara yol açtığı için fenitoinin gebelikte kullanımından kaçınılması önerilmektedir. Son yıllarda "D" kategorisi diğer bir ilaç olan valproik asidin kullanımından da teratojenite risk artışı nedeni ile kaçınılmaya çalışılmaktadır.^{17,26,46} Teratojenite ile sıkça ilişkilendirilen valproik asidin risk kategorisi endikasyon özelinde de değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin; valproik asidin gebelikte risk kategorisinin epilepsi ve mani nöbetlerinde kullanılması durumunda "D", migrende kullanılması durumunda ise "X" olarak değiştirilmesine FDA tarafından 2013 yılında karar verilmiştir.⁴⁷ Gestasyonel hipertiroidizm de gebelik sırasında "D" kategorisi ilaç (propiltiourasil ve metimazol) kullanımını gerektiren bir hastalıktır. Bununla birlikte, tedavi edilmeyen hipertiroidizmin sebep olduğu malformasyon riskinin söz konusu ilaçların kullanılmasına göre daha yüksek olduğu da bilinmektedir.¹⁷ Hipertansiyon, gebeliklerin %5 ile %7'sinde görülmekte olup, pek çok morbidite ile ilişkilendirilmektedir. Her ne kadar gebelikte hipertansiyonun tedavisinde metildopa gibi güvenli (B kategorisi) alternatifler olsa da kan basıncının kontrol altına alınmadığı durumlar ya da bu ilaçların kullanımının uygun olmadığı klinik durumlar olabilmektedir. Bu gibi durumlarda alternatif diğer antihipertansif ilaç seçeneklerinin (çoğu "C" kategorisi) tercih edilmesi gerekebilmektedir. Öte yandan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokörleri (ARB) gibi "D" kategorisi antihipertansif ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Bu ilaçların iki ve üçüncü trimesterde kullanılmaları fetotoksisite ile ilişkilidir ve kontrendikedir.⁴⁸ Dikkat edilmesi gereken bir diğer konu ise istenmeyen gebeliği önlemek için cinsel ilişki sonrası acil kontrasepsiyon amacıyla kullanılan ertesi gün haplarıdır. Bu ilaçlar, ilişki sonrası spermilerin hayatta kalma süresi olan birkaç gün içinde etki gösterebilmektedir. Bunlar ilişki sonrası genelde ilk 72-120 saate kadar

etkilidirler. Yöntemin başarısız olması durumunda fetüs için teratojenik bir risk oluşturmadığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Bununla birlikte, gebelik sırasında kullanımı kontrendikedir (Örneğin; ulipristal asetatın gebelik kategorisi "X"). Bu nedenle ürüne özgü etkililik süresi olan üç ya da beş gün sonrasında, fetüste risk oluşturabileceği için kesinlikle kullanılmamalıdır.^{49,50} Gebelere sıkça reçetelenen bir diğer ilaç ise normal koşullarda gebelikte kontrendike olduğu bilinen progesterondur (gebelik kategorisi "D").⁵¹ Bununla birlikte, progesteron gebeliğin sağlıklı ilerlemesi için gerekli bir hormondur. Bu sebeple düşük riski taşıyan gebelere reçete edilebilmektedir (bu endikasyon özelinde kullanılabilen progesteronun gebelik kategorisi çeşitli kaynaklarda değişebilmekle birlikte "B" kabul edilmektedir).⁵²

Eczacının bahsi geçen gebelikte risk sınıflandırma sistemine hâkim olması, gebelikte AİK sürecini akılcı yönetmesi için zorunludur. "A" kategorisinden "X" kategorisine giderken artması gereken dikkat seviyesi ile birlikte, risk-yarar dengesi iyi gözetilmelidir. Özellikle "D ve X" kategorilerinde yer alan ilaçlar konusunda aşırı hassasiyet gösterilmeli, herhangi bir hatalı durum olup olmadığı anlaşılmeden ilaç verilmemeli, hasta doğru yönlendirilmeli, gerekli uyarılar eksiksiz yapılmalıdır. Bunlar kadar olmasa da "C" kategorisindeki için de uygunluk sorgulaması çok iyi yapılmalı, risk lehine değerlendirilebilecek durumlara karşı tüm tedbirler alınmalıdır. Öte yandan nadir de olsa bazı özel durumlarda gerekçelerine binaen hekimlerin teratojenite riski yüksek bazı ilaçları da reçete edilebileceği dikkatlerden kaçırılmamalıdır. Bu çalışmada, hem gebelikte risk sınıflandırma sistemi üzerinde durulmuş hem de pratikte eczacının gebelik reçetelerini karşılar dikkat etmesi gereken durumlarla ilgili bilgi verilmeye çalışılmıştır.

Teratojenite denilince akla anne adayının maruz kaldığı maddeler/ilaçlar gelse de baba adayının kullandığı ilaçlar da teratojenite sorununa yol açabilmektedir. Örneğin; sitotoksik bir ajan olan metotreksat kullanan baba adaylarının, gebelik planlaması için tedavinin sonlanması takiben üç ay beklemesi önerilmektedir.⁵³

GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMININ AKILCI YÖNETİLMESİNDE ECZACIYA YÖNELİK TEMEL BİLGİLER

Gebelikte ilaç kullanımının anneye ve fetüse potansiyel zararları olabilse de gebelik, ilaç kullanımından soyutlanabilecek bir süreç değildir. Literatüre yansıyan çalışmalarda, gebelerin %27-99'unun ilaç kullandığı bildirilmiştir.⁵⁴ Reçete karşılama ve danışmanlık hizmetleri sundukları hastaların azımsanmayacak bir oranının gebeler olduğu gerçeğinden hareketle, eczacıların gebelikte ilaç kullanımını akılcı şekilde yönetmeleri ve bunun için de aşağıda özetlenen bazı kilit noktalara özellikle dikkat etmeleri beklenmektedir.

Eczacı **AİK ilkeleri** doğrultusunda hastasına ilaç sağlarken takip etmesi gereken basamakları, söz konusu bir gebe hasta ise daha titizlikle izlemelidir. Bu basamaklar; reçete/talimatların kontrol edilmesi, şayet çelişkili bir durum varsa hekim ile irtibata geçilmesi, verilecek ilacın kontrolünün sağlanması (saklanma koşulları, son kullanma tarihi, ürünün adı/dozu/dozaj formu/kullanım süresi), ilacın hastaya sunuma hazırlanması, hastaya doğru kullanım şeklinin açık bir dille anlatılması ve hastayla paylaşılan bilgilerin anlaşıldığından emin olunması, düzenli kayıt tutup hasta takibi yapılmasıdır.^{6,55} Bu ilkelere sadık kalarak reçete karşılayan ve gebeye ilaç sağlayan eczacı, uygulamada hata yapma ihtimalini düşürmekte, ilaca bağlı riskle karşılaşma sorununu en aza indirmekte, gebenin uyuncunu artırmakta ve ilacın gebede akılcı kullanılmasına katkı sağlamış olmaktadır.

Eczacı ilacı gebe hastaya sunarken **teratojenite risk sınıflandırma sisteminin** farkında olmalı ve dikkat derecesini "A"dan "X"e doğru artırmalıdır. Gebelik kategorisi "D" olan az da olsa bazı ilaçların risk-yarar dengesi gözetilerek istisnai hâllerde kullanılmaları söz konusu olabilmektedir. Eczacının bu gibi riskli gördüğü durumlarda süreci serinkanlı biçimde, hem iletişim kazasına yol açmadan hem de güvenlik açığı oluşturmadan başarıyla yönetmesi beklenmektedir. Böylesi durumlarda gerekli sorgulamayı, uygunluk değerlendirmesini yapmadan ve konuyla ilişkili hekimle iletişime geçmeden, doğrudan hastaya caydırıcı bilgiler verilmesi, onu

gereğinden fazla endişeye sürükleyecek yorumlar yapılması, hekim/eczacı/hasta iletişimini zayıflatabilmektedir. Bu gibi durumlar için eczacının kriz yönetim planı olmalı, konu ile ilgili güncel bilgilere sahip olmalı, bu bilgileri edinebileceği güvenilir bilgi kaynaklarına kolay erişimi olmalı, bunlar için önceden bir hazırlık yapılmalıdır. Teratojen ilaç örnekleri ve gebelikte sık kullanılabilen bazı ilaçların gebelik risk kategorisi, bu çalışmada, "İlaçların Gebelikte Risk Kategorisi Örnekleri" başlıklı bölümde sunulmuştur.

Reçetesiz de satılan ilaçlar (OTC olarak da adlandırılmaktadır); yaygın tüketilmeleri nedeni ile kullanımı gebelikte dikkat edilmesi gereken diğer bir konudur. Bu durumun en iyi örneklerinden biri vitamin ve minerallerin kullanımınıdır. Vitamin ve mineraller hem annenin sağlığı hem de fetüsün büyümesi ve gelişmesi için elzemdir. Buna karşın OTC olarak da kolayca erişilebilen bir vitamin olan vitamin A'nın yüksek dozlarının veya sentetik türevlerinin kullanılması teratojendir.^{30,56} Bu ilaçlara erişimin görece kolay olması, hekimin kontrolünden bağımsız kullanılabilmesi ve internet/medya aracılığıyla sağlık profesyonelinin kontrolü dışında erişilebilmesi gibi nedenlerden dolayı bu ilaçların gebelerde/gebe olma ihtimali bulunan kadınlarda kullanılmaları konusunda eczacılara ciddi sorumluluklar düşmektedir. Benzeri sorumluluk geleneksel/bitkisel tıbbi ürünler, takviye edici gıdalar ve diğer reçetesiz kullanılabilen sağlıkla ilgili ürünler için de geçerlidir. Bu gibi ürünler konusunda eczacının toplumu bilinçlendirme, kontrollü tüketime yönlendirme görevi sürecin doğru yönetilmesinde oldukça belirleyici bir unsurdur.

Etkileşimler, eczacının gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili danışmanlık hizmeti verirken üstünde durması gereken önemli bir konudur. Bu etkileşimler, ilaç-ilaç olabileceği gibi ilaçlarla birlikte gıda, sigara, alkol, bitkisel ürünler, vitamin-mineral, gıda takviyeleri ile de olabilmektedir. Etkileşimlere bağlı olarak kullanılan ilaçların etkililiği ve yan etki profili değişebilmektedir.⁵⁷ Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler, gebeyi ilaç etkileşimlerine daha yatkın/kırılgan hâle getirilebilmektedir. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda,

özellikle gebelikteki çoklu ilaç kullanımında eczacının konuya daha dikkatli yaklaşması, bilhassa reçete karşılama sırasında konuya ilişkin gerekli uyarıları eksiksiz yapması gerekmektedir.

Eczacının hastalara ilaç sağlarken, kullanılacak ilaç ile ilgili **uyarılardan** bahsetmesi AİK açısından önemlidir. Söz konusu gebe ise bu konu daha da hassasiyet gerektirmektedir. Örneğin; gebelikte kullanımı diğer analjeziklere göre görece daha güvenli olan parasetamol, yüksek dozlarda hem anne adayı hem de fetüs için hepatotoksiktir. Eczacının gebe hastaya bu gibi bilgileri iletmesi ve anlaşıldığından emin olması AİK'nin temel unsurlarından biri olan güvenlilik için elzemdir.⁵⁸

Gestasyon yaşı, gebelikte ilaç kullanılırken mutlaka dikkat edilmesi gereken bir noktadır. Eczacı bazı ilaçların risk sınıfının gestasyon yaşı ile değiştiğini bilmelidir. Bu ilaçların içinde NSAİİ'ler, ADE inhibitörleri ve ARB gibi gruplar da bulunmaktadır.¹⁷

Gebelikte ilaç kullanımı konusunda eczacının dikkat etmesi gereken bir diğer konu riskin **doza bağımlı** olarak değişebileceğidir. Örneğin; aspirinin yüksek dozda (analjezik amaçlı) ve gebeliğin son döneminde kullanılması sakıncalı iken, özel durumlarda ihtiyaç hâlinde ilk iki trimesterde ve düşük dozlarda (antiagregan amaçlı) kullanımı görece güvenli kabul edilmektedir.^{59,60} Eczacının, farklı dozlarda kullanılabilen ilaçların bazılarının, gebelikte kullanım riskinin değişebileceğini göz önünde bulundurması gerekmektedir.

Yeni ilaç geliştirme çalışmalarında gebeler genellikle yer almadığından, bu ilaçların gebelerdeki risk yarar profiline ilişkin bilgiler oldukça sınırlıdır. Bu sebeple eczacılar, gebelerin reçetelerini karşılarken ya da danışmanlık hizmeti verirken yeni piyasaya çıkmış ilaçlar ile ilgili olarak ilave özen göstermelidirler.⁶¹

Eczacı konu ile ilgili güncel ve güvenilir **bilgi kaynaklarından** mutlaka yararlanmalıdır. Bu bakımdan hızlı erişim olanağı sunan resmî ve özel güvenilir ve güncel bilgi kaynaklarından haberdar olunmalı ve bunlar etkin biçimde kullanılmalıdır. Sağlık otoritesinin ve geri ödeme kurumlarının ilgili internet sayfaları yakından takip edilmelidir.

İlaçların kısa ürün bilgilerinde yer alan bilgi ve yönlendirmelere uyulmalı, bunlara paralel biçimde hastalar da birincil bilgi kaynağı olarak kullanma talimatlarından yararlanmaya yönlendirilmelidir.

Gebelerin kendilerine bildirdiği **advers etkiler** mutlaka ve hızla Türkiye Farmakovijilans Merkezi'ne (TÜFAM) ya da ilgili ruhsat sahibine uygun biçimde raporlanmalıdır.

Eczacı, **ilaç değişimi** yapacağı durumlarda gerekli diğer koşulları sağlaması halinde bile etken madde (ATC-5) düzeyine sadık kalmalıdır.

Sonuç olarak gebelik, ilaç kullanımında kendine özgü koşulları bulunan ve tedavi sürecinin paydaşlarına önemli sorumluluklar yükleyen özel durumların başında gelmektedir. Yeterince akılcı davranılmaması halinde anne adayını, gebeliği ve fetüsü yakından ilgilendiren olası riskleri barındırması, gebelikte ilaç kullanımının hassasiyetlerini çoğaltmaktadır. Üstelik ilaçların ruhsat alırken bu bakımdan yeterli klinik bilgiden henüz yoksun olmaları, işleri daha da güçleştirmektedir. Bu ve benzeri güçlükleri en aza indirmeye ve süreci doğru yönetmeye yönelik tedbirlerin başında “gebelikte ilaç kullanımının risk kategorileri”nden etkin biçimde yararlanma gelmektedir. Gebelikte ilaç kullanımında eczacıların görevlerini başarıyla yürütmeleri için risk-yarar dengesini iyi gözeten ve yukarıda sıralanan akılcı kullanım ilkelerini içeren yaklaşımları sergilemeleri beklenir. Bu sayede hem

gebelerin gereksiz endişelerinin ve bunlara bağlı tedavi başarısızlıklarının önüne geçilebilecek hem de ilaca bağlı olası teratojenite sorunlarına engel olunabilecektir. Böylece gebelikte gereksinim duyulan durumlarda ilacın daha akılcı kullanımının yaygınlaştırılmasına katkı sağlanması beklenmektedir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Fikir/Kavram: İpek Kırmızı, Dilara Bayram, Mevhibe Tamirci, Ahmet Akıcı; **Tasarım:** Ahmet Akıcı; **Denetleme/Danışmanlık:** Ahmet Akıcı; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** İpek Kırmızı, Dilara Bayram, Mevhibe Tamirci; **Analiz ve/veya Yorum:** Ahmet Akıcı; **Kaynak Taraması:** Dilara Bayram, İpek Kırmızı, Mevhibe Tamirci; **Makalenin Yazımı:** Dilara Bayram, İpek Kırmızı, Mevhibe Tamirci; **Eleştirel İnceleme:** Ahmet Akıcı; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Ahmet Akıcı.

KAYNAKLAR

- Widnes SF, Schjøtt J. Risk perception regarding drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(4):375-8.
- Akıcı A. [General principles of rational use of medicine and current situation in Turkey]. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics* 2015;3(1):1-10.
- World Health Organization (WHO). Promoting rational use of medicines: core components. *WHO Policy Perspect Med* 2002;1-6.
- Aksoy M, Alkan A, İşli F. [Rational drug use promotional activities of Ministry of Health]. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics* 2015; 3(1):19-26.
- Toklu HZ. [Rational use of medicine in pharmacy practice]. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics* 2015;3(1):74-83.
- Akıcı A, Toklu HZ. [Eczacılıkta akılcı ilaç kullanımı]. Akıcı A, editör. *Eczacılar İçin Akılcı İlaç Kullanımı*. SGK Yayın No: 107. Ankara: T.C. Sosyal Güvenlik Kurumu Başkanlığı; 2013. p.14-23.
- Grzeskowiak LE. Role of pharmacists in optimizing medication management during pregnancy and lactation. *J Pharm Pract Res* 2015;45:64-71.
- Samuel N, Einarson A. Medication management during pregnancy: role of the pharmacist. *Int J Clin Pharm* 2011;33(6):882-5.
- Finer LB, Henshaw SK. Disparities in rates of unintended pregnancy in the United States, 1994 and 2001. *Perspect Sex Reprod Health* 2006;38(2):90-6.
- Wiebe S. Managing women with epilepsy. Guideline producers now need to pay attention to implementation. *BMJ* 2000;320(7226): 3-4.
- Moore TR. Diabetes in pregnancy. In: Creasy RK, Resnik R, eds. *Maternal-Fetal Medicine*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 1999. p.964-95.
- Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obs Gynecol* 2011;205(1):51.e1-8.
- Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(2):398-407.

14. Burkey BW, Holmes AP. Evaluating medication use in pregnancy and lactation: what every pharmacist should know. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013;18(3):247-58.
15. Lyszkiewicz DA, Gerichhausen S, Björnsdóttir I, Einarson TR, Koren G, Einarson A. Evidence based information on drug use during pregnancy: a survey of community pharmacists in three countries. *Pharm World Sci* 2001;23(2):76-81.
16. Damase-Michel C, Vié C, Lacroix I, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Drug counselling in pregnancy: an opinion survey of French community pharmacists. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004;13(10):711-5.
17. Akıcı A, Tamirci M, Gören MZ. [Gebelikte Akılcı İlaç Kullanımı ve Sağlık Çalışanlarının Etkin Rolü.] Akıcı, A editör. Lefkoşa: 2017. ISBN:33820.
18. Akıcı A, Tamirci M, Goren MZ. [The impacts of the physiological changes occurring during pregnancy on pharmacokinetic mechanisms]. *Clin Exp Heal Sci* 2017;7:71-7.
19. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Basic and clinical pharmacology. 12th ed. Development & Regulation of Drugs. New York: McGraw-Hill; 2012. p.69-77.
20. Dawes M, Chowieniczky PJ. Drugs in pregnancy. *Pharmacokinetics in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(6): 819-26.
21. Griffin BL, Stone RH, El-Ibiary SY, Westberg S, Shealy K, Forinash A, et al. Guide for drug selection during pregnancy and lactation: what pharmacists need to know for current practice. *Ann Pharmacother* 2018;52(8):810-8.
22. Soh MC, MacKillop L. Biologics in pregnancy-for the obstetrician. *Obstet Gynaecol* 2016;18: 25-32.
23. Kayaalp SO, Akıcı A. [Toxic effects of drugs and basic concepts of toxicology]. Kayaalp SO, editör. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı. Ankara: Pelikan Yayınevi; 2012. p.114-22.
24. Opitz JM, Zanni G, Reynolds JF Jr, Gilbert-Barness E. Defects of blastogenesis. *Am J Med Genet* 2002;115(4):269-86.
25. Brucker MC, King TL. The 2015 US Food and Drug Administration Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *J Midwifery Womens Health* 2017;62(3):308-16.
26. Chisolm MS, Payne JL. Management of psychotropic drugs during pregnancy. *BMJ* 2016;532:h5918.
27. Irvine L, Flynn RW, Libby G, Crombie IK, Evans JM. Drugs dispensed in primary care during pregnancy: a record-linkage analysis in Tayside, Scotland. *Drug Saf* 2010;33(7):593-604.
28. Başgül A, Akıcı A, Uzuner A, Kalaça S, Kavak ZN, Tural A, et al. [Drug utilization and teratogenicity risk categories during pregnancy.] *Adv Ther* 2007;24(1):68-80.
29. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, Zagrodnikova K, Mårdby AC, Moretti ME, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open* 2014;4(2):e004365.
30. Hovdenak N, Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;164(2):127-32.
31. World Health Organization (WHO). Guideline: vitamin A supplementation in pregnant women. Geneva: World Press; 2011. p.2-5.
32. Lexicomp. Drug Information Handbook. 26th ed. Hudson, Ohio: Lexicomp, Inc; 2017. p.100-200.
33. Servey J, Chang J. Over-the-counter medications in pregnancy. *Am Fam Physician* 2014;90(8): 548-55.
34. Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J Clin Pharm Ther* 2006;31(4):309-19.
35. Werler MM. Teratogen update: pseudoephedrine. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76(6): 445-52.
36. Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32(1):235-61.
37. Black RA, Hill DA. Over-the-counter medications in pregnancy. *Am Fam Physician* 2003;67(12): 2517-24.
38. Allen R, O'Brien BM. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology. *Rev Obstet Gynecol* 2009;2(3):159-68.
39. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. "Misoprostol" etken maddesini içeren ilaçlar konulu yazısı; 2012. No: 0087119 (Kurum yazısı).
40. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2011;40(2): 309-34.
41. Palmsten K, Hernández-Díaz S, Chambers CD, Mogun H, Lai S, Gilmer TP, et al. The most commonly dispensed prescription medications among pregnant women enrolled in the united states medicaid program. *Obstet Gynecol* 2015;126(3): 465-73.
42. Sá del Fiol F, Gerenutti M, Groppo FC. Antibiotics and pregnancy. *Pharmazie* 2005;60(7):483-93.
43. Dickinson BD, Altman RD, Nielsen NH, Sterling ML. Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol* 2001;98(5 Pt 1):853-60.
44. Gagne JJ, Maio V, Berghella V, Louis DZ, Gonnella JS. Prescription drug use during pregnancy: a population-based study in Regione Emilia-Romagna, Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64(11):1125-32.
45. Lacroix I, Damase-Michel C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet* 2000;356(9243):1735-6.
46. Meador KJ. Epilepsy: pregnancy in women with epilepsy--risks and management. *Nat Rev Neurol* 2014;10(11):614-6.
47. FDA Drug Safety Communication: Valproate Anti-seizure Products Contraindicated for Migraine Prevention in Pregnant Women due to Decreased IQ Scores in Exposed Children. Food & Drug Administration; 2013. p.1.
48. Lindheimer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 2008;2(6):484-94.
49. Gemzell-Danielsson K, Rabe T, Cheng L. Emergency contraception. *Gynecol Endocrinol* 2013;29 Suppl 1:1-14.
50. Martinez AM, Thomas MA. Ulipristal acetate as an emergency contraceptive agent. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13(13):1937-42.
51. Kao LT, Chen YH, Lin HC, Chung SD. Prescriptions for category D and X drugs during pregnancy in Taiwan: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;23(10):1029-34.
52. Haas DM, Ramsey PS. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(10):CD003511.
53. Gutierrez JC, Hwang K. The toxicity of methotrexate in male fertility and paternal teratogenicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017;13(1):51-8.
54. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;20(9):895-902.
55. De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guide to Good Prescribing.. Geneva: WHO/Action Programme on Essential Drugs; 1994. p.64.
56. Khayat S, Fanaei H, Ghanbarzahi A. Minerals in pregnancy and lactation: a review article. *J Clin Diagn Res* 2017;11(9):QE01-5.
57. Uluoğlu C. [The rational approach on drug interactions]. *Türkiye Klinikleri J Pharmacol-Special Topics* 2015;3(1):65-73.
58. Yoon E, Babar A, Choudhary M, Kutner M, Prysopoulos N. Acetaminophen-induced hepatotoxicity: a comprehensive update. *J Clin Transl Hepatol* 2016;4(2):131-42.
59. Shah S, Banh ET, Koury K, Bhatia G, Nandi R, Gulur P. Pain management in pregnancy: multimodal approaches. *Pain Res Treat* 2015;2015: 987483.
60. Källén B, Reis M. Ongoing pharmacological management of chronic pain in pregnancy. *Drugs* 2016;76(9):915-24.
61. Thomas SH, Yates LM. Prescribing without evidence-pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 2012;74(4):691-7.