



TÜRK DÜNYASI KADIN ARAŞTIRMALARI DERGİSİ JOURNAL OF TURKIC WORLD WOMEN STUDIES

Dergi web sayfası: <https://turkicworldwomen.com/index.php/pub>
Journal homepage: <https://turkicworldwomen.com/index.php/pub>



Doi: 10.5281/zenodo.15108848

Araştırma Makalesi • Research Article

HAMİLELİKTE BAZI İLAÇ KULLANIMLARI İLE TERATOJENİTE İLİŞKİSİ

The Relationship Between Teratogenicity and the Use of Certain Drugs in Pregnancy

Ahmet Hakan TÜRK¹,

Emine ARTAR²,

İsmet YILMAZ³

Özet

Gebelikte ilaç kullanım oranı son yıllarda artış göstermekte olup, her geçen gün bilinçsizce artmaktadır. Mitchell ve ark. gebeliğin ilk üç ayında kadınların %70'inden fazlasının en az 1 reçetesiz (OTC) ilaç kullandığını, yaklaşık %50'sinin ise 1 veya daha fazla ilaç kullandığını bildirmiştir. Özellikle hamileliğin ilk üç ayında ilaç kullanımı son 30 yılda paket bazlı olarak 4 veya daha fazla katlara çıkmış olup, hamilelerde ilaç kullanım oranı ise 3 katına kadar çıkmıştır. Aynı zamanda son 30 yıl içerisinde reçeteli olarak kullanılan ilaç oranı ise %60'ın üzerinde bir artış göstermiştir. Gebelik genel anlamı ile kadınların yaşamlarındaki geçici ve uzun süreli bir sürecin tanımlanmasıdır. Gebeliğin erken dönemlerinden doğum sürecine hatta daha sonraki süreçlerde dâhil anne vücudunda belli başlı fizyolojik ve anatomik farklılıklar gözlenmektedir. Bu fizyolojik farklılıklarla birlikte piyasadaki birçok ilacın teratojenik etkileri tam anlamıyla çözülemediği için ilaç kullanımı anne adayları ve fetus için büyük önem arz etmektedir. İlaçların teratojenik etkilerinin göz ardı edilmesi durumunda fetus için zararlı etkiler gözlenirken; teratojenik etki baz alındığında ise anne adayının tedavi edilememesi ve istenmemesine rağmen gebeliğe son verme gibi sonuçlara sebep olabilmektedir. Bu nedenle eczacı, doktor ve hemşire gibi sağlık personellerinin bu konuda biraz daha dikkatli olması gerekir.

Anahtar Kelime: Teratojenite, Gebelik, İlaç Kullanımı, Fetus.

Abstract

The rate of drug use during pregnancy has been increasing in recent years and it is increasing unconsciously day by day. Mitchell et al. reported that more than 70% of women used at least 1 over-the-counter (OTC) drug in the first trimester of pregnancy and approximately 50% used 1 or more drugs. Especially in the first trimester of pregnancy, drug use has increased 4 or more times in the last 30 years on a package basis, and the rate of drug use in pregnant women has increased up to 3 times. At the same time, the rate of prescription drug use has increased by more than 60 per cent in the last 30 years. Pregnancy is generally defined as a temporary and long-term process in women's lives. Certain physiological and anatomical differences are observed in the mother's body from the early stages of pregnancy to the birth process and even in later processes. With these physiological differences, the use of drugs is of great importance for the expectant mother and fetus, as the teratogenic effects of many drugs on the market have not been fully resolved. If the teratogenic effects of drugs are ignored, harmful effects are observed for the foetus, whereas if the teratogenic effect is taken as a basis, it may lead to consequences such as inability to treat the expectant mother and termination of pregnancy even if it is not desired. For this reason, health personnel such as pharmacists, doctors and nurses should be more careful in this regard.

Keywords: Teratogenicity, Pregnancy, Drug Use, Fetus

¹ Yüksek Lisans Öğrencisi, Malatya İnönü Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı, Battalgazi/Malatya, e-posta: a.hakanturk02@gmail.com, ORCID ID: 0009-0004-0541-121X

² Malatya Turgut Özal Tıp Merkezi, Battalgazi/ Malatya, e-posta: emineartar8@gmail.com, ORCID ID: 0009-0005-9049-9064

³ Dr. Öğr. Üyesi İnönü Üniversitesi, Eczacılık fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, Battalgazi/Malatya, e-posta: yilmaz.ismet@inonu.edu.tr, ORCID ID:0000-0001-8680-3098

Giriş

Hamilelikte ilaç kullanım oranı son yıllarda artış göstermekte olup, her geçen gün bilinçsizce artmaktadır. Mitchell ve arkadaşlarının (1) yaptığı bir çalışmada kadınların %70'inden fazlasının hamileliğin ilk üç ayında en az 1 reçetesiz (OTC) ilaç kullandığı, yaklaşık olarak %50'sinin ise 1 reçeteli ilaç kullandığı gözlemlenmiştir. Özellikle hamileliğin ilk üç ayındaki ilaç kullanımını son 30 yılda paket bazlı olarak 4 veya daha fazla katlara çıkmış olup, hamilelikte ilaç kullanım oranı ise 3 katına kadar çıkmıştır. Aynı zamanda son 30 yıl içerisinde reçeteli olarak kullanılan ilaç oranı ise %60'ın üzerinde bir artış göstermektedir (1,2). İlaç kullanımını sonucu gözlenebilecek fetal risk oranları karmaşık bir yapıya sahiptir. İlaçların vaka raporları, pazarlama sonrası yapılan gözlemler, insan veya hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar ve gönüllü raporlama sistemlerinden elde edilen veriler hamilelerde ilaç kullanımını konusunda yeterli değildir. Adam ve arkadaşları (3) tarafından yapılan çalışmada son 10 yıllık süreçte onay alan reçeteli veya reçetesiz ilaçların ortalama %95'inin hamilelerde fetal risk konusunda 'belirsiz' olduğu gözlemlenmiştir (4). Reçeteli veya reçetesiz olarak satışa sunulan ilaçların genel güvenlik açısından yapılan testlerine, gebeliğe özgü tedavi uygulamaları hariç hamileler dâhil edilmeyip, çalışma esnasında gönüllü olan kadınlar arasında hamilelik söz konusu ise çalışmadan çıkarılmaktadır (5). Fetal riskin önüne geçebilmek için gebe hayvanlar üzerinde yapılan deneyler, bazı fizyolojik farklılıklar sebebiyle insan ile tam olarak ilişkilendirilmemektedir (6). Özellikle piyasaya yeni sürülen ürünler için hamilelerin kullanımı konusunda yeterli bilgi ve birikim mevcut değildir. 104 hamile kadın üzerinde yapılan bir çalışmada: %91,2'sinin en az 1 ilaç kullandığı ve %83,7'sinin vitamin-mineral takviyesi kullandıkları gözlemlenmiştir. %62,5'u folik asit, %17,3'ü D vitamini ve %48'i ise demir kullandıklarını belirtmiştir. Bunun dışında ise %3,8'i antitrombotik ilaçları, %2,9'u antihistaminik ilaçları, %3,8'i antitiroid ilaçları, %4,8'i progesteron hormonunu ve %4,8'nin ise antikoagülanları kullandığı gözlemlenmiştir. %86,81'i ilacın kullanım koşullarını bilmektedir. Aynı zamanda %80,8'i hamilelerde ilaç kullanımının güvenli olmayabileceğini belirtmektedir. %10,6'sı ise tüm ilaçların gebelik sürecinde zararlı olabileceğini, %33,7'si ise gebelik sürecinde kullanılan ilacın bırakılması durumunda fetüse olumlu bir faydası olabileceğini belirtmiştir. Bu çalışmadaki hamilelerin %49'u doğal tedavi yöntemlerini tercih etmektedir. %9,6'sı ise reçetesiz ilaç kullandığını belirtmiştir ve bunun %8,7'si parasetamol olmak üzere %1'lik kısmı ise ibuprofendir. Hamilelerin %91,3'ü kullandıkları ilaçların prospektüsünü incelediklerini %99'u kullandığı ilaçları doktora bildirdiklerini belirtmiştir. Bunlar arasında %94,2'si doktora ilacı neden reçete ettiğini sorup, %56,7'si ise kadın doğum uzmanına, %42,3'ü ise ilacı kullanma konusunda eczacıya danıştıkları anketler sonucu gözlemlendi (7).

1.Hamilelikte Akılcı İlaç Kullanımı ve Önemi

Tedaviyi sağlayabilmek adına ilaç temini ve ilacın doğru bir şekilde kullanımı, insanlığın en temel ihtiyaçlarından biridir (8). Dünya genelinde ilaçların temin edilememesinin yanı sıra, özellikle gelişmekte olan ülkelerde ilaçların temin edilememesinden dolayı hasta akılcı olmayan ilaç kullanımını tercih etmektedir. Bu etkenle birlikte sağlık sektöründe ekonomik sorunlar, tıbbi sorunlar ve tedavi sürecinde uzama, doğru sonuçlar elde edememe gibi sorunlar doğmaktadır (9,10). Hamilelik sürecinde, anne adaylarının kronik hastalıkları, hamilelik süreci ile birlikte gözlenen rahatsızlıklar ile ilaç kullanımı yaygınlaşmaktadır (11). Piyasadaki birçok ilacın teratojenik etkileri tam anlamıyla çözümlenemediği için hamilelikte ilaç kullanımını anne adayları ve fetüs için büyük bir önem arz eder. İlaçların teratojenik etkilerinin göz ardı edilmesi durumunda fetüs için zararlı etkiler gözlenirken; teratojenik etki baz alındığında ise anne adayının tedavi edilememesi ve istenmemesine rağmen gebeliğe son verme gibi sonuçlara sebep olabilmektedir. Bu nedenle eczacı, doktor ve hemşire gibi sağlık personellerinin bu konuda biraz daha dikkatli olması gerekmektedir (12). İlaçlar doğru zamanda, doğru dozda ve doğru uygulamalarla kullanılmalıdır. Aksi takdirde bunlar sağlanmazsa beklenmeyen yan etkiler gözlenmektedir (13). Gebelik sürecinde Akılcı İlaç Kullanım disiplini, fetüse ve anneyi karşı oluşabilecek zararı en aza indirmek, uyumsuz ve etkisiz ilaç kullanımlarını tercih etmemek, ilaç-ilaç etkileşimleri ve ilaç-besin etkileşimlerini gözetmek, bilinçsiz Takviye Edici Gıda veya Bitkisel Tedavi yöntemlerinin önüne geçmek ve gereksiz ilaç kombinasyonlarını kullanmamayı sağlamak gibi disiplinleri içerisinde barındırır (12,14). Bu konuda aileye danışmanlık hizmeti ile sağlamak ve onay alınması durumunda heim ve eczacı eşliğinde tedavi yöntemini izlemek amaçlar arasındadır.

2.Hamilelikte Teratojenik Etkilere Maruz Kalma Durumu

Hamilelerdeki kronik rahatsızlıklar, hamilelik süreci ile başlayan rahatsızlıklar veya gebeliğin farkında olmama gibi durumlardan dolayı ilaç kullanımı ile teratojenik etkiler gözlenmektedir (15).

Teratojenite:

- ✓ Anne rahmindeki bebeğin gelişim ve büyüme sürecindeki anomalilere sebep olan ilaç veya çevresel ajanların geneline Teratojen denir (16). Hamilelik sürecinde anne ve bebekte gözlenebilecek teratojenik etkilerin önüne geçebilmek için kullanılan ilacın teratojen potansiyeli, fetal büyümeye olan etkisi, fetal organlar üzerindeki etkisi, yeni doğan ya da uzun vadeli çocuklarda gözlenebilecek teratojenik etkiler göz önünde bulundurulmalıdır (17).
- ✓ Gebeliğin herhangi bir döneminde gözlenen zararlı bir etkilenme sonucu, doğum sırasında veya doğum sonrasında oluşan biyokimyasal, morfolojik ya da davranışsal stillerdeki bozukluğa teratojenite denir (18). Bu risk kullanılan ilaç türüne, dozuna, uygulanma şekline, bebeğe, anneye veya gebelik sürecine bağlı olarak değişim gösterebilmektedir. Bu etkiyi değerlendirebilmek adına öncelikli olarak anne adayının gebeliğin hangi sürecinde olduğuna dikkat edilmelidir. Çoğu ilacın hamilelerde teratojenik etkileri tam olarak bilinmemekle beraber ilaç kullanımı konusunda özellikle hamileliğin ilk üç ayı büyük bir önem arz eder. Gebeliğin diğer aylarında da bu durum göz önünde bulundurulmalıdır.
- ✓ Başka bir ifadeyle Teratojenite: Daha doğmamış bir bebekte toksik etki oluşumu olarak tanımlanabilir (19). Bu toksik etkiler genel itibarı ile nöral tüp defekti, yarı damak veya dudak, konjenital kalp yetmezliği olarak sayılabilir. Bu gibi etkilerin oluşması her gebe için aynı ölçüde olmayıp yaş, kilo, sosyo-ekonomik durum, etnik köken, beslenme biçimi gibi etkenlere bağlı olarak farklılıklar gösterebilir (20).

Her dönemde ilacın teratojenik etki oluşturabileceği bilinmektedir. Ancak bu durum bazı dönemlerde daha etkili sonuçlar doğurur. Hamilelik sürecini bölecek olursak:

-Preembriyonik Dönem: Fertilizasyon sonrasındaki 18 günlük dönemin genel adıdır. Bu süreçteki kullanılan ilaç çok zıt etkiler oluşturabilir. İlaç kullanımının fetüs üzerinde hiçbir etkinin gözlenmemesi ile beraber gebeliğin sonlanması gibi ciddi etkiler de gözlenir (21,22).

-Embriyonik Dönem (Organogenez Dönem): Gebeliğin 18 ile 21. gününden başlayıp, 55 ile 60. güne kadar olan kısmı kapsayan dönemdir. Gebeliğin bu sürecinde hücre bölünmeleri hızlı olup organ ve doku yapılarında farklılıklar oluşur. Bu sebepten dolayı en riskli olan dönemdir. Bu dönemdeki ilaç kullanımları bebeklerde organ definitesi, anomalileri ve deformasyonu ile sonuçlanabilir (19,23).

-Fetal Dönem: Embriyonik dönem ile doğum arasındaki dönemdir. Bebeğin ilaca maruz kalması durumunda organ ve dokularda gelişim ve fonksiyon bozuklukları gözlenebilir (22).

-Doğum ve Doğuma Yaklaştıkça: Bu süreç genel itibarı ile ilaç kullanımı söz konusu olduğunda fetüs üzerinde olumsuz etkiler gözlenmemektedir.

Hamilelik sürecinde teratojenik etkilerin önüne geçebilmek için planlı gebeliği yaygınlaştırma, ilaç konusunda toplumu bilgilendirme ve akılcı ilaç kullanımı konusunda yönlendirmeleri sağlama, ilaç kullanımına başlanacak olan kadınlarda gebelik kontrollerini sağlama gibi önlemler, zararlı etkileri azaltabilmek için yararlı olacağı düşünülür (24).

2.1.Talidomit İhmal ve Faciası

1953 yılında Alman bir ilaç firması tarafından Contergan ticari ismiyle Talidomit adlı etkin madde piyasaya sürüldü (25). Kıta Avrupası ile birlikte, Kanada, Avustralya ve İngiltere başta olmak üzere birçok ülkede piyasaya girdi. O dönemde sedatif etkinliği gözlenen laboratuvar hayvanları üzerinde tek bir çalışması bulunan Talidomit'in aynı zamanda bağımlılık potansiyeli ve ölüm potansiyelinin düşük olduğu düşünülmekteydi. Bu gibi etkiler ve başarılı satış teknikleri sayesinde çok kısa bir sürede reçetesiz olarak Almanya'da en çok tercih edilen "Uyku Hapı" haline geldi. 1957 yılında üretimi 33.000 gram iken 1961 yılında üretim oranı 11.060.000 grama çıktı. Sedatif etkisinin yanı sıra aynı zamanda hamilelikte gözlenen bulantı ve kusmalarda faydalı olduğu düşünülen Talidomit çok kısa bir süre sonra gebelerde de kullanılmaya başlandı (26,27). Hamilelikte kullanımı sonucu fokomelili bebeklere ait ilk vaka raporları ortaya çıkmaya başladığında üzerindeki çalışmalar ve incelemeler artmıştır. Dr. Lenz, bir kongre sırasında hamilelikte Talidomite maruz kalan 52 bebeğin verileri sunarak talidomit ile bebeklerde

gözlenen konjenital malformasyonun korelasyonunu bir gazetede yayınladı. Bu yayının ardından yapılan incelemeler ve çalışmalara birçok bilim adamı dahil olup, çeşitli kaynaklarda paylaşımlarda bulunuldu (28,29). İhmal ve üzerinde yeterli bir çalışma bulunmayan talidomidin hamilelikte kullanımı sonucu kayıtlara göre Almanya'da 5000, İngiltere'de ise 349 bebek deformiteyle doğup, bu bebeklerin 2000 kadarı hayatına gözlenen deformiteler ile devam etmiştir (30).

3.Gebelikte Risk Kategorilerinin Sınıflandırılma Sistemleri

Hızla gelişen ve farklılaşan bir bilim yapısı ile birlikte, bilgi karışıklığının gözlenmemesi sebebiyle bilim insanları, ilaçların hamileler üzerindeki etkilerini, elde edilen bilgiler doğrultusunda kategorize bir hale getirmiştir (31). Bu kategorize sistemlerinde ilk söz konusu olan FASS (Farmaceutiska Specialiteter I Sverige)'dir. Bu kategorize sistemi İsviçre'de tanımlanmıştır. Bu sistem genel itibarı ile 4 ana gruptan oluşup, bu gruplar A, B, C, D şeklinde isimlendirilir. A grubundan D grubuna doğru riskin artış gösterdiği bu sistemde aynı zamanda B grubu da kendi içinde B1, B2, B3 şeklinde 3 alt gruba ayrılır. Bu kategorize sisteminin ardından 1979 yılında FDA tarafından Amerika Bileşik Devletleri bir kategorize sistem kurmuştur. Günümüzde sıkça tercih edilen bu sistem FASS'den farklı olarak X grubunu da içeriğinde barındırır. X grubu hamilelerde kesinlikle risk oluşturur şeklinde olan ilaçları ve etkenleri kapsar. Bu iki gelişmenin ardından 1989 yılında ADEC (Australian Drug Evaluation Committee's) sistemi kurulup bu kategorize sistem de kendi arasında A, B1, B2, B3, C, D, X şeklinde gruplara ayrılmıştır (32). Klinik Toksikoloji alanında gelişmiş bilim adamları tarafından bir sistem daha oluşturulmuştur. TERIS (Teratogen Information System) olarak adlandırılan bu kategorize sistem ise üç basamaktan oluşur:

1)Minimum risk gösterimi veya artan bir risk oluşturmama

2) Orta, düşük veya yüksek risk ilişkili grup ve

3) Risk belirsiz şekilde oluşturulmuştur (33).

KATEGORİ	FDA Gebelikte İlaç Risk Faktörleri
A	Gebelik sırasında kullanımı söz konusu olduğunda fetüs üzerinde zararlı bir etkisinin olmadığı bilimsel olarak kanıtlanmış ilaçlar.
B	Hayvan çalışmalarında teratojen (doğumsal anomaliye neden olabilecek) etkileri gözlenmemiş ancak insan verileri yetersiz olan ilaçlar.
C	Hayvan çalışmalarında fetal gelişimi olumsuz etkileyebileceği gözlenmiş ancak insan verileri yetersiz veya bulunmayan ilaçlar.
D	İnsan çalışmalarında doğum kusurlarına veya fetal gelişim bozukluklarına yol açtığı kanıtlanmış, ancak bazı zorunlu durumlarda kullanılabilir ilaçlar.
X	Hem hayvan hem de insan çalışmalarında fetüse ciddi zararlar verdiği kanıtlanmış ve kesinlikle gebelikte kullanılmaması gereken ilaçlar.

Tablo.1.FDA Onaylı İlaç Risk Faktörler Grupları

Kategori	FASS(İsveç Onaylı İlaç Kategorisi) Risk Sınıflandırılması	ADEC(Avustralya İlaç Değerlendirme Komitesi) Risk Sınıflandırılması
A	Gebe kadınlar tarafından yaygın olarak kullanılmış ve fetüse zarar vermediği belirlenmiş ilaçlar.	Gebe kadınlar tarafından yaygın olarak kullanılmış ve fetüse zarar vermediği belirlenmiş ilaçlar.
B	İnsan çalışmalarında gözlenen yetersizlikler nedeniyle hayvan çalışmalarının sonuçları gözetiminde üç (B1, B2, B3) gruba ayrılmıştır.	İnsan çalışmalarında gözlenen yetersizlikler nedeniyle hayvan çalışmalarının sonuçları gözetiminde üç (B1, B2, B3) gruba ayrılmıştır.
B1	Hayvan deneylerde fetal gelişim üzerinde olumsuz bir etki gözlenmemiş ancak insan verileri sınırlıdır.	Hayvan deneylerde fetal gelişim üzerinde olumsuz bir etki gözlenmemiş ancak insan verileri sınırlıdır.
B2	Hayvan deneyleri yetersiz olup, insan verileri de bulunmamaktadır.	Hayvan deneyleri yetersiz olup, insan verileri de bulunmamaktadır.
B3	Hayvan çalışmalarında fetal anomali artışı gözlenmiş ancak insan üzerindeki etkileri kesin olarak bilinmemektedir.	Hayvan çalışmalarında fetal anomali artışı gözlenmiş ancak insan üzerindeki etkileri kesin olarak bilinmemektedir.
C	Kullanımı söz konusu olduğunda fetüse veya üreme süreci bozukluklarına neden olan veya olabilecek ilaçlar.	Fetüse genel anlamı ile geri dönüşümlü zararlı etkilere neden olabilecek veya olan ilaçlar.
D	Yapılan insan ve hayvan çalışmaları sonucunda insanda fetal hasar insidansını artırdığı gözlemlenmiş veya fetal malformasyona neden olan ilaçlar.	İnsan fetüsünde kalıcı fetal insidansını artıran ve fetal malformasyona neden olabilen veya olabileceği düşünülen ilaçlar.
X	Bu kategori bulunmamaktadır.	Gebelikte kullanılmaması gereken ve fetüse kalıcı olarak hasar verme riski çok yüksek olan ilaçlardır.

Tablo.2.FASS ve ADEC Onaylı İlaç Risk Faktör Grupları

4.Gebelikte Kullanılan İlaçların Farmakokinetik ve Farmakodinamiğinin incelenmesi

Farmakokinetik, vücudun ilaca verdiği genel tepkilerdir (34). Organizmaya ilaç uygulamanın ardından, ilaç belirli aşamalardan geçer. Bu aşamalar emilim, dağılım, metabolizma ve atılım işlemleridir. Bu aşamaların hepsi Farmakokinetiği oluşturur (35). Alınan ilacın farmakokinetik etkisi birçok etmene bağlıdır. Normal fizyolojik bir bedeni sınıflayan farmakokinetik kimi zaman kişiye özgü özel durumlarda da söz konusu olur. Bu özellikler arasında yaş, kronik veya kronik olmayan metabolik rahatsızlıklar barındırma, yenidoğan bir çocuk olma ve gebelik yer alır.

Gebelik, kadınların yaşamlarındaki geçici ve uzun süreli bir sürecin tanımlanmasıdır (36). Gebeliğin erken dönemlerinden doğum sürecine ve daha sonraki süreçlerde anne vücudunda belli başlı fizyolojik ve anatomik farklılıklar gözlenir. Bu konuya örnek olarak; anne adayında albümin ve diğer plazma konsantrasyonları ve gastrointestinal sistem peristalizminde azalış gözlenir. Bununla birlikte kardiyak outputunda, kan hacminde, maternal yağ oranında, total vücut suyunda, utero-pleental üniteye ve böbreklere kan akımında artışlar gözlenir. Bu değişimler ilaç klerensini etkilediği için ilacın farmakokinetiğinde değişimler gözlenir. Hamilelik ile anne adayında gözlenen hormonal değişimler sonucu enzim indüksiyonu ve inhibisyonu ile ilaçların farmakokinetiği değişir (34). Progesteron/östrojen hormon seviyelerindeki değişimler ile karaciğer enzimlerinde indüksiyon veya inhibisyon şeklinde etki gösteren ilaçların eliminasyon süreleri değişkenlik gösterir. Bundan dolayı ilaçların doz ayarlamasına dikkat edilmelidir. Değişimlerle birlikte ilaçlarda teratojenik etkiler gözlenebilir ve bu bağlamda plesentaya geçen moleküllerin teratojenik etki oluşturmaları daha yüksek oranlarda gerçekleşir. Non-iyonize veya lipofilik ilaç gruplarının plesentaya geçme ihtimalleri yüksek ve teratojenik etki oluşturma riskleri daha fazladır. Ancak heparin gibi yüksek molekül ağırlıklı maddelerin plesentaya geçişi gerçekleşmediği için teratojenik etkinin gözlenebilmesi söz konusu değildir (35, 36). Hamilelik ile toplam vücut sıvısındaki artış ve fetüsün kapladığı hacim sebebi ile anne adayında yeni bir dağılım hacmi gözlenir. Bu dağılım hacmi sonucu lipofilik ilaçların fetüste birikimi gözlenip, teratojenik etki oluşturabilir. Bu ve benzeri konuların önüne geçebilmek adına kullanılan ilacın cinsi, uygulama şekli ve dozajı hamilelik sürecinde büyük bir önem arz eder.

5.Hamilelerde Ağrı Tedavileri İçin Kullanılan Bazı İlaçlar ve Grupları

5.1.Parasetamol

Yaygın olarak kullanılan bu ağrı kesicinin aynı zamanda ateş düşürücü özelliği de bulunur (37). Parasetamol hamilelik sürecindeki ağrıyı tedavi etmek için en çok kullanılan ağrı kesici türüdür. İçeriğinde bulunan serbest formları plasentaya geçebilmektedir ancak bu geçişin anne veya fetüs üzerinde olumsuz bir etki oluşturduğu gözlenmemiştir. Yapılan çalışmada hamilelik sürecinde parasetamol kullanımı sonucu çocukluk çağında astımın oluşabileceği gözlemlendi (38, 39) fakat bu kanı henüz kesinleşmemiş olup farklı raporlar ile desteklenmelidir. Bir farklı rapor ise hamilelikte parasetamol kullanımı sonucu kriptorşidizm (inmemiş testis) gözlenebileceğini öne sürer (40, 41). Bu ve benzeri raporlar ve çalışmalar sonucunda parasetamolün antiandrojenik etkilerinin olabileceği düşünülür. Hamile sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada parasetamol kullanımı sonucu yavru sıçanlarda anogenital mesafede kısalma gözlemlendi. 2016 yılında Fisher ve arkadaşları sıçanlar üzerinde gözlemlendiği anogenital mesafe kısalmasını, insanlarda gözlenmesi durumunda hamilelikteki parasetamol kullanımına bağlamıştır. Bu sonuçla birlikte doğan çocuklardaki penis uzunluğunda veya testis inişinde bir problem gözlemlenmemiştir (42). Genel anlamı ile son yıllarda parasetamol üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda hamilelik sürecinde kullanımı sonucu çocuklarda, hiperaktivite/dikkat eksikliği, sinir sisteminin gelişimi defekte etme hatta otizme neden olma gibi etkilerinin oluşabileceği öne sürülür. Bu gibi çalışmalar kanıt niteliğinde olmayıp daha fazla rapor ve çalışmaya ihtiyaç duyulan ön çalışmalardır (43, 44).

5.2.Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar(NSAİİ)

Aralarında en eski olanı daha çok bilinen adıyla aspirin yani asetilsalisilik asittir. 300 mg dozundaki kullanımı ağrıyı tedavi etme ve ateşi düşürmek içindir. Hamilelik sürecinde, günlük 100 mg altındaki

kullanımı ise intrauterin gelişim geriliğini engelleme, preeklampsi ve pıhtılaşmayı engellemedir (45). Düşük dozlardaki kullanımının gebelikte bir kusura yol açmayacağı düşünülmekle birlikte, yüksek dozlardaki tedaviler sonucu düşük riskinde artış, kanamaya sebep olma gibi etmenlerin oluşabileceği düşünülmür. Yüksek dozlardaki tedavi yöntemlerinde, fetal duktus arteriozusun erken kapanmasına sebep olarak dolaşım bozukluklara sebep olabileceği düşünülmür.

NSAİ ilaç gruplarında sık kullanılan başka bir madde ise metamizol yani diğer adıyla dipirondur. Hamilelik sürecindeki kullanımı sonucu doğacak çocukta akut lösemisinin gelişebileceğine dair epidemiyolojik çalışmalar bulunmaktadır (46). 1996 yılında yapılan bir çalışmada hamilelik sürecindeki dipiron kullanımı sonucu Wils Tümörü oluşumuna dair bir ilişkinin gözlemlendiği öne sürüldü (47). Bu gibi etkiler defalarca kez hamileler üzerinde denenmesine rağmen doğrulanamadı (48).

İbuprofen, Naproksen ve Diklofenak gibi NSAİ ilaçların hamilelik sürecinde kullanımı aspirinde olduğu gibi doğumsal kusur risklerinde bir artışa sebep olmayacağı ancak ilk trimesterde kullanımı sonucu düşük riski oluşturabileceği düşünülmür (49). Bu düşünce ile birlikte düşük riskinin ilaca mı bağlı olduğu veya yaşanan hastalıktan ötürü mü olduğu tartışılmalıdır. Kısacası hamilelik sürecinde NSAİ ilaç kullanımı ikinci ve üçüncü trimesterde fetal duktus arteriozusunun erken kapanmasına sebep olma ve persistan pulmoner hipertansiyon gibi dolaşım ve solunumsal rahatsızlıklarla doğan çocuklara yol açabileceği düşünülmür. Yüksek dozlarda NSAİ ilaç kullanımının ise doğacak çocukta fetal böbrek perfüzyonuna ve amnion sıvısında azalmaya neden olabileceği düşünülmektedir (50).

5.3. Opioidler

Bir başka ifade ile Narkotik Analjezikler olarak da bilinen bu grup morfin başta olmak üzere kodein, hidrokodon, oksikodon ve hidromorfon gibi etkin madde gruplarını içerir. Şiddetli ağrı tedavilerinde tercih edilen opioidler aynı zamanda kodein gibi üyeleri ile öksürük ve soğuk algınlığı ilaçlarının içeriğinde de bulunabilir. Hamilelik sürecinde mümkün olduğunca kaçınılması gerekli olan bu grubun, gerekli olduğu durumlarda tedavi uygulanacaksa düşük dozlarda kullanımı tercih edilmelidir. Hamilelik sürecindeki opioid kullanımı söz konusu ise tedavinin aniden kesilmesi sonucu yoksunluk sendromu ve beraberinde erken doğum veya düşük riski ortaya çıkmaktadır (51). Bu nedenden tedavinin bırakılması durumunda, tedavi planlaması ve ilacın dozu azaltılarak bırakılması tavsiye edilir. Hamileliğin ilk üç aylık sürecindeki opioid kullanımı çocuklarda kalp defektleri, spina bifida ve gastroşizis riskinde artışa sebep olabilir. Bu konuda ilaç dozunun veya kombine kullanımının hangisinin neden olduğu tartışılması gereken konular arasındadır (52). Yeni doğanda yoksunluk sendromu ve bağımlılığın yanı sıra hamilelik sürecindeki kullanımı sonucu anne adayında bulantı ve kabızlık gibi yan etkiler gözlenebilir. Genetik bir varyasyon olan CYP2D6 gen polimorfizmi olan bireylerde opioid metabolizmasının etkilenmesinden dolayı ciddi toksik etkiler gözlenebilir (53). Bu gibi etkiler sebebi ile hamilelik sürecinde opioid kullanımı söz konusu olduğunda mutlaka hekim veya eczacıya danışılmalı ve bu konuda tedavi planlaması hamileler üzerinde uygulanmalı ve takip edilmelidir.

5.4. Antiepileptikler

Nöropatik ağrı tedavisinde tercih edilen ilaçların genel grup adıdır. Gaba aminobütirik asit (GABA) reseptörleri üzerinde bir etki oluşturan ve anksiyolitik özelliğini içerisinde barındıran Pregabalın ve Gabapentin gibi ilaçlar nöropatik ağrılarda çok sık tercih edilip, hamilelik sürecinde kullanımı sonucu olası yan etkiler konusunda yeterli bir bilgi bulunmamaktadır. Valproik asit gibi klasik antiepileptiklerin hamilelik esnasında kullanımı doğumsal kusur riskini önemli ölçüde artırdığı yapılan çalışmalarda gözlemlenmiştir. Bununla beraber hamilelik sürecinde Karbamazepin kullanımı söz konusu olduğunda spina bifida riskinde artış gözlemlenmiştir (54). Bu konuya örnek verecek olursak hamilelik sürecinde kullanılan Valproik asidin günlük tedavi dozunun 1,1 mg olması durumunda doğumsal kusur riskinin %30 oranında olduğu saptanmıştır. Ancak günlük tedavi dozunun 1,1 mg'dan düşük olması durumunda doğumsal kusur riski %3,2 olarak bildirilmiştir (54). Bu gibi örnekler tedavi dozlarının önemi hakkında bir bilgi olmakla beraber antiepileptik ilaç gruplarının epilepsi hastalarındaki nöbet durumunun tedavisinde kullanımı söz konusu iken, ağrı tedavisinde birincil tercih olmaması gerektiği ve tercih edilmediği bildirilmelidir.

5.5. Antidepresanlar

Ağrı tedavilerinde Amitriptilin gibi tirisklik antidepresanlar tercih edilmektedir. Hamileler üzerindeki kullanımı konusunda elde edilen ilk raporlamalar sonucu ekstremit ve kalp anomalilerine neden olabileceği saptanmıştır. Bununla beraber hamileler arasında yapılan birçok çalışmada bu anomali riskinde bir artış saptanmamıştır (55). Fibromiyalji, bazı nöropatik ağrılar ve stresle ilişkilendirilebilecek ağrıların tedavisinde etkinliğinin yüksekliği saptanmış olsa da hamilelik sürecindeki ağrıların tedavisinde tercih edilebilecek güvenilir ilaçlar arasında değildir.

5.6. Kas Gevşeticiler

Bu grupta en sık tercih edilenler Tiyokolşikosid ve Feniramidol içeren ilaç gruplarıdır. Hamilelik sürecinde kullanımı konusunda yeterli bir risk değerlendirmesi bulunmamakla beraber, uzun ve sistematik bir tedavi yönteminin tercih edilmemesi önerilir. Çok gerekli olduğu durumlar söz konusu olduğunda ise lokal olarak kısa süreli tedavi planlaması tercih edilmelidir. Avrupa İlaç Ajansı EMA, tiyokolşikosidin deneysel olarak genotoksik bir etki gösterdiğini ileriye sürüp, yetişkinlerdeki kullanımı konusunda bir kısıtlama getirmiştir. Hamilelikteki tiyokolşikosidin kullanımı konusundaki etki verileri ilk olarak Türkiye’de yayınlanmış olup; vaka serilerinde bir erken doğum vakası ve bir düşük vakasının saptandığı belirtilmiştir. Bu vaka serisinde herhangi bir doğumsal kusur hamilelik sürecinde tiyokolşikosid kullanımı sonucu rastlanmamıştır (56).

5.7. Kolşisin

Ailesel Akdeniz Ateşi, Gut ve Behçet hastalıklarının tedavilerinde tercih edilen bir ilaçtır. Ailesel Akdeniz Ateşi olan hasta bireylerin diğer tedavi yöntemlerine yanıt vermemesi durumunda ağrıyı ortadan kaldırmak adına özellikle tercih edilen bir ilaçtır. Deneysel çalışmaları sonucu organizmada kromozom hasarı yarattığı gözlemlenmiş olup, sitogenetik çalışmalar sonucu bu hasara neden olmadığı gözlemlenmiştir (57). Hamilelik sürecindeki kullanımı sonucu elde edilen ilk raporlar gözetiminde vertebra anomalileri, trizomi 23 ve Down Sendromu gibi rahatsızlıklara neden olabileceği belirtilmiştir. Bu rapor sonuçları ve elde edilen veriler kanıt konusunda oldukça düşük değerlere sahiptir. Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda ise elde edilen veriler incelendiğinde ise hamilelik sürecindeki kolşisin kullanımı sonucu doğumsal bir riskin oluşabileceği gözlemlenmemiştir (58). Antiromatizmal ilaç kullanımı ile ilgili 2016 yılında yayınlanan EULAR raporunda, remisyon idamesi ve hastalık alevlenmesi durumlarında hamilelerde günlük 1 mg dozlarında kullanılabileceği önerildi (59).

5.8. Triptanlar, Ergotamin ve Diğer Bazı Migren İlaçlarının Kullanımı

Uterotonik ve vazokonstrüktif etkileri sebebiyle Ergotamin hamilelik sürecinde kullanılmaması gereken ilaç grupları arasındadır. Litaratür incelemelerinde hamilelik sürecinde Ergotamine maruz kalan bireylerde Möbius Sendromunun gözlemlendiği bildirilmiştir (60). Yeni doğan bebeklerde fasial paralizisi ve horizontal oftalmopleji şeklinde gözlemlendiği bildirilmiştir. Bununla birlikte hamileler üzerinde yapılan çalışmalar sonucu, Ergotamine maruz kalınması durumunda doğumsal kusur riskinde bir artışın gözlenmediği bildirilmiştir (61). Hamilelik sürecinde Ergotamin kullanımı sonucu elde edilen olgu raporlarında ise beyin atrofisi, eklem ankilozu, parapleji ve üretral agenezi gibi doğumsal kusurların gözlenebildiği bildirilmiştir. Ancak olgu raporları kanıtlanabilirlik konusunda yeterli bir etkinliğe sahip değildir (62). Kesin olmamaları ile birlikte yukarıda belirtilen doğumsal kusurların gözlenmemesi için hamilelik sürecinde Ergotamine maruz kalınmaması önerilir. Triptanların da tıpkı Ergotaminler gibi vazokonstrüktif bir etkisinin olması sebebiyle hamilelik sürecinde kullanımı tavsiye edilmez. Bunun yanında yapılan çalışmalar sonucu doğumsal kusur riski oluşturmadığı gözlemlenmiş olup (63), hamilelik sürecinde maruz kalınması halinde spontan düşük risklerinde bir artışa neden olabileceği bildirilmiştir (64). Hamilelik sürecinde, anne adayın migren ağrılarının ilaç kullanımı ile tedavi edilmesi gerektiğinde diklofenak, ibuprofen ve parasetamol gibi ağrı kesici özellikteki ilaçların tercih edilmelidir. Bununla

birlikte ağır migren hastalıklarında gözlenen kusmaların Metoklopramid kullanımı ile tedavi edilebileceği yönünde uygunlukta söz konusudur.

6.Hamilelik Sürecinde Kullanılan Bazı Bitkisel Preparatların Güvenlik ve Etkinliği Hakkında

6.1.Mentha (Nane)

Hamilelerde hafif ve orta derecede gözlenen bulantı ve kusmalara karşı nane kullanımı söz konusu olduğunda yararlı etkilerin gözlenebileceği belirtilir. Anksiyete durumunu değiştirmedeği gözlenmiştir (65).

6.2.Almond oil (Badem Yağı)

Hamilelik sürecinin özellikle 3. Trimesterinde gözlenen derisel çatlaklıkları önlemek amacıyla kullanımı söz konusudur. Ancak kullanımı sonucu erken doğumların gözlenebileceği belirtilmektedir (66).

6.3.Allium sativum (Sarımsak)

Hamilelerde kullanımı konusunda yapılan çalışmalarda, kadınlardaki total kolesterol seviyelerinde düşüşe sebep olurken, preeklampsi ve hipertansiyonda azaltıcı bir etkisinin gözlenmesi söz konusu olmamıştır (67).

6.4.Glycyrrhiza globra (Meyan Kökü)

Kullanımı konusunda çok eski tarihlere dayanan bu bitki kökünün genotoksik, sitotoksik, karsinojenik ve mutajenik etkilerinden dolayı hamilelik sürecinde kullanımına dikkat edilmelidir (68).

6.5.Zingiber officinale (Zencefil)

Zengin içeriği sebebi ile günümüzde üzerinde en fazla analizi gerçekleştirilen bitki türlerinden biridir. Şiddetli bulantı ve kusmanın engellenmesinde bir tedavi yöntemi olarak Zencefil kullanımı tartışmalı konular içerisinde olsa da, günlük 2 gram dozuna kadar hamilelerde kullanımının güvenilirliği açıklanmıştır (69, 70, 71, 72). Antiserotonerjik ve periferik antikolinerjik etkileri ile midedeki hareketliliği artırarak boşaltmayı iyileştirdiği konusunda bilgiler bulunur. Bunun yanında aynı zamanda midedeki kasılmaları azaltıcı etki göstererek kusma eylemini önlemeye yardımcıdır (73). NSAİ veya Antikoagülan(varfarin ve heparin) ilaçlar kullanan hamile bayanlarda Antikoagülan etkisi sebebiyle de tercih edilebilir. Kullanımı söz konusu olduğunda mide tahrişinin gözlenebilmesi ve safra üretimde artışa neden olabilmesi sebepleri ile gastrik irritasyonu ve safra taşı olan kadınlarda kullanımı uygun görülmez (74).

6.6.Rubus idoeus (Ahududu)

Yapılan gözlemler sonucunda hamilelerde kullanımı söz konusu olduğunda, birincil doğumu etkilememekle birlikte ikincil doğumu kısalttığı ve forseps doğum oranını azalttığı gözlemlenmiştir. Aynı zamanda kullanımı sonucu maternal-fetal advers olaylarında etkisinin söz konusu olmadığı gözlemlenmiştir (75).

6.7.Valeriana officinalis (Kedi Otu)

Hamilelerdeki tüketimi sonucu fetal beyindeki çinko seviyesinde gözlenen düşüş sebebiyle beyinsel gelişimi kötü yönde etkilediği gözlemlenmiştir. Bu gibi etkileri sebebiyle hamilelik sürecinde kullanımına sınırlandırmanın gerekliliği düşünülür (76).

6.8.St. John's Wort (Sarı Kantaron Otu)

Sezeryanla doğumu gerçekleştiren annelerde gözlenen yaraların iyileştirilmesi ve yara izinin azaltılması için kullanımı söz konusu olmaktadır. Aynı zamanda gebelik ve emzirme dönemlerinde hafif ve orta dereceli depresyon tedavilerinde kullanılması iyi tolere edilebilmesinden ötürü tavsiye edilir. Ancak yapılan deneysel çalışmalar sonucunda gözlenen embriyotoksik ve teratojenik etkileri sebebiyle hamilelik sürecinde kullanımına dikkat edilmelidir (77).

6.9. *Curcuma longa* (Zerdeçal)

Ana bileşeni kurkumin olan bu bitkinin antikarsinojenik, antiinflamatuvar ve antioksidan etkinliği söz konusudur. Preeklampsi ve gestasyonel diyabet üzerinde kullanımı sonucu olumlu etkiler gösteren kurkumin aynı zamanda sitotoksik ve teratojenik ajanlara karşı da bir savunma mekanizması oluşturduğuna dair bilgiler mevcuttur (78). Düşük dozlarda kullanımında biyoyararlanımında bir dezavantaj gözlenmemesi ile birlikte yüksek dozlarda tercih edilen tedavi yöntemlerinde gözlenen teratojenite ve sitotoksite etkileri olumsuz niteliktedir (78). Son yıllarda özellikle hamilelerde ve genel anlamda kullanımındaki artış sonucu bu bitki hakkında daha fazla in vivo çalışmalar ve hayvan deneyleri yapılması gerektiği söz konusudur (78).

7. Sonuç

İlaç kullanımı gün geçtikçe artış gösteren bir konu olup toplumsal bilgisizlik, farklı kaynaklardan edinilen bilgiler (komşu, internet veya ilacı kullanan kişi) ve yeterli bilginin sağlanamadığı sağlık sektörü sebebiyle ekonomik ve tıbbi bir yük oluşturmaktadır. Her birey özel olmakla birlikte anne karnındaki bebek çok hassas ve en ufak bir etkene karşı bile yukarıda belirtildiği gibi tepkiler oluşturabilmektedir. Bu tarz tepkiler sonucu anamolili çocuklar, zihinsel ve/veya bedensel becerisi zayıf bebekler dünyaya gelir. Bu gibi olayların önüne geçebilmek adına mutlaka ilaç kullanımı söz konusu olduğunda yetkili bir sağlık personeline danışılması gerekir. Hamilelik öncesi ilaç kullanımı söz konusu ise tekrardan sağlık personeline danışılıp uygun olan tedavi programı hazırlanmalıdır. Belirtildiği üzere doğru doz ve doğru ilaç ile tedavi olunabilir aksi takdirde herhangi yanlış bir kullanım istenmeyen yan etkilere veya tedavi edilememeye neden olur. Özetleyecek olursak:

- Ağrı kesici özellikteki ilaçlar doğru doz ve doğru tedavi yöntemleri ile kullanılmalıdır (38, 39, 40, 41).
- Teratojenik etkilerden kaçınabilmek için doğru tedavi planlaması uygulanmalıdır (16, 17, 18, 19, 20).
- Akılcı ve kişiye özgü ilaç kullanımı ve temini sağlanmalıdır (8).
- Şüphe duyulması veya ağır bir ilaca başlanması durumunda mutlaka hamilelik testi yapılmalıdır (15).
- Yeni ve güncel tedavi yöntemleri tercih edilmelidir (68).
- Bitkisel tedavi yöntemleri uygulanırken mutlaka uzman sağlık personeline danışılmalıdır (66, 68, 74, 76, 77, 78).
- İlaç kullanımı söz konusu olduğunda gebe ilaç kategorisi göz önüne alınarak uygulanmalıdır (31, 32, 33).
- Uzman sağlık personelinin önerdiği doz ve dozaj şekilleri haricinde başka uygulama biçimleri tercih edilmemelidir (59, 78).
- İlaçlar konusundaki yapılan deneysel çalışmalar artırılmalı ve literatüre hızlı bir şekilde aktarılmalıdır.
- Çocuk ve anne menfaati gözetilip, hamilelik süreci boyunca aile üyeleri daima bilgilendirilmelidir (78).
- Hamilelik sürecindeki trimesterler ilaç kullanımında göz önünde bulundurulmalıdır (19, 21, 22, 23). Bu ve daha birçok şartın sağlanması durumunda istenmeyen teratojenik etkilerin önüne geçilmesi konusunda büyük başarılar elde edilecektir.

Kaynaklar

- 1-Mitcell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al.; National Birth Defects Prevention Study. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol.* 205:51, 2011.
- 2-Centers For Disease Control and Prevention. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs. 1976-2008, 2013.
- 3-Adam MP, Polifka JE, Friedman JM. Evolving knowledge of the teratogenicity of medications in human pregnancy. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 157:175-182, 2011.
- 4-Schimmer BP, Parker KL. Contraception and pharmacotherapy of obstetrical and gynecological disorders. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, eds. *Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 12th ed. New York: McGraw-Hill;2011.
- 5-FDA, Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry. Pharmacokinetics in pregnancy –study design, data analysis and impact on dosing and labeling March 4,2013.
- 6-Centers for Disease Control and Prevention. Medications and pregnancy. March 13,2013.
- 7-Albayrak A, Demir A & Sezik M. Gebe kadınların gebelik sürecinde ilaç kullanımı hakkında bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University,* 48(1):109-117,2024. 7
- 8-World Health Organization (WHO). Erişim tarihi: 10 Nisan 2018.
- 9-Holloway K, van Dijk L. *The World Medicines Situation 2011-Rational use of medicines.* WHO, Geneva. 2011.
- 10-Öztürk Z. Gebelikte İlaç Kullanımı ve Risk Değerlendirmesi: Beni kategorize etme. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 49:109-12, 2018.
- 11-Kamuhabwa A, Jalal R. Drug use in pregnancy: Knowledge of drug dispensers and pregnant women in Dar es Salaam, Tanzania. *Indian J Pharmacol.* 43:345-9, 2011.
- 12-Duman M. Different Risk Categorizations Related to the Use of Drugs During Pregnancy. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics.* 6:12-7, 2013.
- 13-Saygılı M, Özer Ö. Hekimlerin akılcı ilaç kullanımına yönelik bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Hacettepe Sağlık İdaresi Dergisi.* 18:35-46, 2015.
- 14-Miral M, K.Beji N. Gebelikte ilaç kullanımı ve danışmanlık. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi.* 4:142-8, 2017.
- 15-Sirakov M, Mircheva J. Are herbs safe during pregnancy and breastfeeding. *Suvr Med (Sofia).* 51:33-8, 2012.
- 16-Sel G, Küçük H, Harma M İ, et al. Teratojenite Riskli İlaç Kullanan İlk Trimester Gebelerin, Gebeliklerinin Devamı Konusundaki Tercihleri. *Tıp Araştırmaları Arşivi.* 2:17-20, 2017.

- 17-Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 13. Baskı. Ankara; Pelikan Yayınevi. 2012.
- 18-Nagi AH. Placenta examination and pathology. *Biomedica*. 27:81-9, 2011.
- 19-Öztürk Z. Approaching Pregnant Women using Medicine: Risk of Teratogenicity and Counselling Services. *Sted*. 24:201-5, 2014.
- 20-Özbudak, H, Ünal Z, Sabuncuoğlu, S. Gebelikte Non-Steroidall Antiinflatuvar İlaçların Kullanımının Değerlendirilmesi, *Marmara Pharmaceutical Journal*. 20:72-9, 2016.
- 21-Kaplan YC, Can H, Demir Ö, et al. A new era begins in risk communication regarding drug use in pregnancy: Changes in FDA pregnancy risk categories. *Turkish Journal of Family Practice*.18:195-8, 2014.
- 22-Orer HS. Teratojen Ajanlar. In *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 3. Baskı (Ed Günalp S): 1706-1709. Ankara, Güneş Tıp Kitapevi, 2014.
- 23-Tel E, Sabuncuğlu S. Gebelikte Tiroid Fonksiyon Bozukluğunda Kullanılan İlaçlar ve Toksisiteleri. *FABAD Journal Pharmaceutical Sciences*. 42:239-48, 2017.
- 24-Costa DB, Coelho HL, Santos DB. Use of medicines before and during pregnancy: prevalence and associated factors. *Cad Saude Publica*. 33:1-14, 2017.
- 25-James HK, Anthony RS. Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Tox Sci* 122(1); 1–6, 2011.
- 26-Schumacher HA. Comparison of the teratogenic activity of thalidomide in rabbits and rats. *J Pharmacol Exp Ther* 160; 189–199, 1968.
- 27-Smithells RW, Newman CHG. Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet* 29:716-723, 1992.
- 28-Lenz W, Knapp K. Foetal malformations due to Thalidomide. *German Med* 7:253–8, 1962.
- 29-McBride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*. ii:1358, 1961.
- 30-Curran, W. The thalidomide tragedy in Germany: The end of a historic medicolegal trial. *New Engl J Med*, 284: 481-482, 1971.
- 31-Frederiksen, MC. The New FDA Pregnancy Labeling Requirements for Drugs. *J Midwifery Womens Health* 56:303–7,2011.
- 32-Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk Classification systems for drug use during pregnancy, are they a reliable source of information? *Drug Saf* 23(3):245–253, 2000.
- 33-Lo WY, Friedman JM. Teratogenicity of recently introduced medications in human pregnancy. *Obstet Gynecol* 100(3):465–473, 2002.
- 34-Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Frontiers in pharmacology* 5:65, 2014.
- 35-Dawes M, Chowienczyk PJ. Drugs in pregnancy. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 15(6):819-26, 2001.
- 36-Akici A, Tamirci M, Gören MZ. The Impacts of the physiological changes occurring during pregnancy

on pharmacokinetic mechanisms. *Clinical and Experimental Health Sciences*; 2017.

37-Kayaalp SO, Akici A. 12. Konu: İlaçların Toksik Tesirleri ve Toksikolojinin Temel Kavramları. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji1. Ankara: 117-8.5,2012.

38-Klotz U. Paracetamol (acetaminophen) - a popular and widely used nonopioid analgesic. *Arzneimittelforschung*. 62(8):355-9, 2012.

39-Rebordosa C, Kogevinas M, Sorensen HT, et al. Prenatal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol* 37:583–90, 2008.

40-Liew Z, Yuan Y, Meng Q, et al. Prenatal exposure to acetaminophen and childhood asthmatic symptoms in a population-based cohort in Los Angeles, California. *Int J Environ Res Public Health*. 18(19):10107, 2021.

41-Kristensen DM, Hass U, Lesne L, et al. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod*. 26(1):235-44, 2011.

42-Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, et al. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology* 21:779-85, 2010.

43-Fisher BG, Thankamony A, Hughes IA, et al. Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants. *Hum Reprod*. 31(11):2642-50, 2016.

44-Stergiakouli E, Thapar A, Smith GD. Association of acetaminophen use during pregnancy with behavioral problems in childhood. *JAMA Pediatrics* 170(10):964-70, 2016.

45-Henderson JT, Whitlock EP, O'Connor E, et al. Low-dose aspirin for prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*.160(10):695-703,2014.

46-Couto AC, Ferreira JD, Pombo-de-Oliveira MS, et al. Collaborative Study Group of Infant Acute Leukemia. Pregnancy, maternal exposure to analgesic medicines, and leukemia in Brazilian children below 2 years of age. *Eur J Cancer Prev*. 24(3):245-52, 2015.

47-Sharpe CR, Franco EL. Use of dipyrrone during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Epidemiology* 7:533-5,1996.

48-da Silva Dal Pizzol T, Schüler-Faccini L, Mengue SS, et al. Dipyrrone use during pregnancy and adverse perinatal events. *Arch Gynecol Obstet*. 279(3):293-7, 2009.

49-Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidalanti-inflammatory drugs during pregnancy and riskof miscarriage: Population based cohort study. *BMJ* 327(7411):368,2003.

50-Campbell S, Clohessy A, O'Brien C, et al. Fetal anhydramnios following maternal non-steroidal anti-inflammatory drug use in pregnancy. *Obstet Med*. 10(2):93-5, 2017.

51-Committee Opinion No. 711: Opioid use and opioid use disorder in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 130(2):e81-e94, 2017.

52-Baldacchino A, Arbuckle K, Petrie DJ, et al. Neurobehavioral consequences of chronic intrauterine opioid exposure in infants and preschool children: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 8:14-104, 2014.

53-Dean L, Kane M. Codeine Therapy and CYP2D6 Genotype. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, Esquivel B, Kattman BL, Malheiro AJ, eds. *Medical Genetics Summaries*. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); September 20, 2012.

54-Jentink J, Loane MA, Dolk H, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 362:2185–93, 2010.

55-Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*. 370(25):2397-407, 2014.

56-Ozturk Z, Olmez E, Gurpinar T, et al. Pregnancy outcomes following the use of thiocolchicoside. *Reprod Toxicol* 60:129-32, 2016.

57-Cohen MM, Levy, Eliakim M. A cytogenetic evaluation of long-term therapy in the treatment of Familial Mediterranean fever (FMF). *Am J Med Sci* 274:147-52, 1977.

58-Yasar O, Iskender C, Kaymak O, et al. Retrospective evaluation of pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever. *J Matern Fetal Neonatal Med* 27(7):733-6, 2014.

59-Götestam SC, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 75:795–810, 2016.

60-Smets K, Zecic A, Willems J. Ergotamine as a possible cause of Mobius sequence: Additional clinical observation. *J Child Neurol* 19(5):398, 2004.

61-Bérard A, Kori S. Dihydroergotamine (DHE) use during gestation and the risk of adverse pregnancy outcomes. *Headache*. 52(7):1085-93, 2012.

62-Demirel G, Oguz SS, Erdeve O, et al. Unilateral renal agenesis and urethral atresia associated with ergotamine intake during pregnancy. *Ren Fail*. 34(5):643-4, 2012.

63-Evans EW, Lorber KC. Use of 5-HT1 agonists in pregnancy. *Ann Pharmacother*. 42(4):543-9, 2008.

64-Marchenko A, Etwel F, Olutunfese O, et al. Pregnancy outcome following prenatal exposure to triptan medications: a meta-analysis. *Headache* 55(4):490-501, 2015.

65-Amzajerdi, A. Keshavarz, M. Montazeri, A. et al. Effect of mint aroma on nausea, vomiting and anxiety in pregnant women. *J. Fam. Med. Prim. Care*. 8:2597–2601, 2019.

66-Muñoz Balbontín Y, Stewart D, Shetty A, et al. *Complementary and Alternative Medicine: Review Herbal Medicinal Product Use During Pregnancy and the Postnatal Period: A Systematic Review*. *Obstet Gynecol* 133:920–32, 2019.

67-Ziaei S, Hantoshzadeh S, Rezasoltani P, et al. The effect of garlic tablet on plasma lipids and platelet aggregation in nulliparous pregnant at high risk of preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 99:201-6, 2001.

68-Nazari S, Rameshrad M, Hosseinzadeh H. Toxicological Effects of *Glycyrrhiza glabra* (Licorice): A Review *Phytother Res* 31:1635-50, 2017.

69-Dante G, Bellei G, Neri I, et al. Herbal therapies in pregnancy: what works? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 26:83-91, 2014.

70-Kennedy DA, Lupattelli A, Koren G, et al. Herbal medicine use in pregnancy: results of a multinational

study. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 13:355-45, 2013.

71-Dante G, Pedrielli G, Annessi E, et al. Herb remedies during pregnancy: a systematic review of controlled clinical trials. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 26:306-12, 2013.

72-Sarecka-Hujar B, Szulc-Musioł B. Herbal Medicines Are They Effective and Safe during Pregnancy? *Pharmaceutics.* 14:171, 2022.

73-Ozgoli G, Goli M, Simbar M. Effects of ginger capsules on pregnancy, nausea, and vomiting. *J Altern Complement Med.* 15:243-46, 2009.

74-Belica AL, Ćetković NB, Milić NB, et al. Herbal Therapy in Pregnancy-What to Expect When You Expect? *Natural Product Communications.* 12:1957-69, 2017.

75-Simpson M, Parsons M, Greenwood J, et al. Raspberry leaf in pregnancy: its safety and efficacy in labor. *J Midwifery Womens Health.* 46:51-9, 2001.

76-Mahmoudian A, Rajaei Z, Haghiri H, et al. Effects of valerian consumption during pregnancy on cortical volume and the levels of zinc and copper in the brain tissue of mouse fetus. *Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.* 10:424-9, 2012.

77-Kahyaoğlu F, Gökçimen A, Demirci B. Investigation of the embryotoxic and teratogenic effect of *Hypericum perforatum* in pregnant rats. *Journal of Turkish Society of Obstetric and Gynecology.* 15:87-90, 2018.

78-Magan P, Pratten M, Magan et al. Effects of the Herbal Product Curcumin on Cardiomyocytes in Micromass Culture and the Potential Role It May Play in Pregnancy and Development. *Cureus* 15:51132, 2023.