

COVID-19 Enfeksiyonu Olan Gebelerde İlaç Kullanımı

Drug Use in Pregnant Women Infected with COVID-19

Öz

Coronavirus ailesi, basit soğuk algınlığından ciddi solunum yolu sendromlarına kadar çeşitli hastalıklara neden olabilen bir virüs ailesidir. Gebelikte Coronavirus enfeksiyonlarını takiben normal ve anormal sonuçlar bildirilmiş olup bebeklerde herhangi bir malformasyon tanımlanmamıştır. 2019 yılında Coronaviruse bağlı yeni bir solunum yolu enfeksiyonu tanımlanmış ve COVID-19 adı verilmiştir. COVID-19'a neden olan virüs ise 2019- nCoV olarak isimlendirilmiştir. COVID-19'un spesifik bir tedavisi bulunmamakla birlikte semptomatik hastaların tedavisinde oseltamivir ve hidroksiklorokin kullanılmaktadır. Pnömonili olgularda antiviral tedaviye azitromisin de eklenebilmektedir. Oseltamivir ve hidroksiklorokine yanıt vermeyen hastalarda, ikinci seçenek tedavi olarak lopinavir/ ritonavir kullanılabilir. Bugüne kadar gebe kadınların COVID-19 enfeksiyonuna daha duyarlı oldukları veya COVID-19 enfeksiyonu olanların daha şiddetli pnömoni geliştirmeye yatkın olduğuna dair bir kanıt yoktur. Pek çok gebe kadın, tedavinin bebeği için zararlı olabileceğini düşünebilir. COVID-19 tedavisinde kullanılan ilaçlar teratojenik riskleri açısından doğru değerlendirilmelidir. Bu literatür derlemesi, COVID-19 tedavisi için uygulanmakta olan ilaçların gebelikte kullanımını ve gebelik sonuçlarını sunmaktadır. Olası teratojenik etkilerin değerlendirilmesinden sonra, semptomu olan gebe hastalar da diğer yetişkin bireylere uygulanan ilaçlarla tedavi edilebilir. Enfeksiyonun gebelikte seyri ve kullanılan ilaçların gebelik ve fetus üzerine etkilerinin değerlendirileceği geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır.

Anahtar Sözcükler: gebelik, COVID-19, teratojen, ilaç

Abstract

Coronaviruses include some of the agents that produce the common cold and some viruses that produce more severe respiratory syndromes. There have been case reports of normal and abnormal pregnancy outcomes after infection with Coronaviruses. Malformations have not been described. A new respiratory tract infection caused by coronaviruses was identified in 2019 and called COVID-19. The virus causing COVID-19 has been named 2019- nCoV. There is no specific antiviral treatment for COVID-19. Oseltamivir and hydroxychloroquine have been used in the treatment of COVID-19. In patients with pneumonia, azithromycin has also been used in combination with antiviral treatment. Lopinavir/ ritonavir can be used as second-line treatment for patients not responding to oseltamivir and hydroxychloroquine therapy. As yet, there is no evidence that pregnant women who get COVID-19 are more at risk of serious complications than any other healthy individuals. Many pregnant women think the treatment may be harmful to the baby. Drugs used for COVID-19 should be accurately evaluated for teratogenic risks. This paper presents a literature review regarding pregnancy outcomes after the use of therapeutic agents in COVID-19 treatment. After evaluation possible teratogenic effects, symptomatic pregnant patients with COVID-19 can also be treated with drugs used for other adult patients. There is a need for large-scale epidemiological studies in which the course of the infection during pregnancy and the effects of the drugs used on pregnancy and the fetus will be evaluated.

Keywords: pregnancy, COVID-19, teratogen, drug

Zeynep Tirmikçioğlu

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi

Geliş/Received : 28.03.2020

Kabul/Accepted: 03.04.2020

DOI: 10.21673/anadoluklin.710736

Yazışma yazarı/Corresponding author

Zeynep Tirmikçioğlu

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Farmakoloji ve Toksikoloji Birimi, Basın Sitesi Karabağlar, İzmir
E-posta: dr.zeyneb@hotmail.com

ORCID

Zeynep Tirmikçioğlu: 0000-0002-5639-4665

GİRİŞ

Coronavirüsler (CoV), büyük bir virüs ailesidir. Bazıları basit soğuk algınlıklarına yol açarken bazı virüsler Orta Doğu Solunum Sendromu (Middle East Respiratory Syndrome, MERS-CoV) ve Ağır Akut Solunum Sendromu (Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS-CoV) gibi daha ciddi hastalıklara ve salgınlara neden olurlar. Bu virüslerle enfekte insan ve hayvanlarda çeşitli derecelerde solunum sistemi, gastrointestinal sistem, karaciğer, böbrek hasarı ve nörolojik tutulumlarla seyreden klinik tablolar görülmektedir (1).

31 Aralık 2019'da Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Çin Ülke Ofisi'nin, Çin'in Hubei eyaletinin Wuhan şehrinde etiyojisi bilinmeyen pnömoni vakalarını bildirmesiyle başlayan son salgın süreci, yeni bir Coronavirus (2019-nCoV) tanımlanmasıyla devam etmiş ve bu yeni virüs hızla yayılarak küresel bir sorun haline gelmiştir. Yeni virüse bağlı hastalık COVID-19, virüs ise SARS CoV'e yakın benzerliğinden dolayı SARS-CoV-2 olarak isimlendirilmiştir.

COVID-19 enfeksiyonunun yaygın belirtileri solunum semptomları, ateş, öksürük ve dispnedir. Daha ciddi vakalarda, pnömoni, ağır akut solunum yolu enfeksiyonu, böbrek yetmezliği ve hatta ölüm gelişebilir. Bağışıklık ve kardiyopulmoner sistemlerdeki fizyolojik değişikliklere bağlı olarak gebe kadınların solunum yolu virüsleri ile enfekte olmaları, daha şiddetli hastalık geliştirme riskini beraberinde getirir. Ancak bugüne kadar gebe kadınların COVID-19 enfeksiyonuna daha duyarlı oldukları veya COVID-19 enfeksiyonu olanların daha şiddetli pnömoni geliştirmeye yatkın olduğuna dair bir kanıt yoktur (2).

Coronavirus enfeksiyonu olan gebelerden doğan bebeklerde malformasyon bildirilmemiştir. SARS ve MERS enfeksiyonlarıyla ilişkili olabilecek bazı neonatal komplikasyonlar bildirmiş olsa da COVID-19 enfeksiyonuyla ilgili veriler henüz sınırlıdır. COVID-19 enfeksiyonu olan 29- 36. gebelik haftalarında doğum yapmış 9 gebenin bildirilen raporlarına göre bebeklerde bir sağlık sorunu oluşmamış, amniyotik sıvıda ve süt örneklerinde coronavirus tespit edilmemiştir (3). Tüm kadınlar sezeryanla doğum yapmış olmalarına rağmen enfeksiyon varlığı dışında sezeryan gerekliliği için bir neden sunul-

mamıştır. Doğan bebeklerden üç tanesinin ağırlığı 2500 gramın altında olup bu durum prematürite ve preeklampsi ile ilişkilendirilmiştir. Bir başka olgu raporunda COVID-19 pnömonisi olan 9 kadından dünyaya gelen 10 bebek gözlemlenmiş, ikiz bebekler dahil olmak üzere 6 bebeğin preterm doğduğu ve respiratuar semptomlarının olduğu bildirilmiştir (4). 35 haftalık doğan bir bebek, çoklu organ yetmezliği ile ölmüş; test edilen 9 bebeğin coronavirus testleri negatif çıkmıştır.

Günümüzde COVID-19 için güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmış spesifik bir antiviral tedavi bulunmamaktadır. COVID-19 tanısı kesinleşen hastalarda, ek bakteriyel bir patojenin varlığına ilişkin klinik veya laboratuvar bulgusu olmadığı sürece, varsa azitromisin dışındaki antibakteriyeller kesilmektedir. Viral pnömoni düşünülen hastalarda oseltamivir ve hidroksiklorokin de tedaviye eklenmektedir (1). İlk tedaviye yanıt vermeyen ağır pnömonili olgularda tedavi seçenekleri lopinavir-ritonavir ve ribavirin olarak tanımlanmıştır (Tablo 1). Gebelikte antiviral tedavi, olası riskler açısından dikkatli değerlendirilmeli ve hasta gebe bu konuda bilgilendirilmelidir (2).

Gebelikte Oseltamivir Kullanımı

Gebeliğinde oseltamivir maruziyeti olan 61 kadının gebelik sonuçlarının sunulduğu olgu raporlarında, gebeliklerin 10'unun sonlandırıldığı, doğan bebeklerden birinde Trizomi 21 ve bir bebekte anensefali görüldüğü bildirilmiştir (5). Bir başka olgu serisinde, ilk trimesterde oseltamivir kullanımı (150 mg/gün, 5 güne kadar) olan 90 gebelik incelenmiş, doğan bebeklerden sadece birinde ventriküler septal defekt gözlenmiştir; diğer bebeklerde malformasyon bulgusu yoktur (6). Olgu raporları doğumsal anomaliler açısından herhangi bir nedensellik sunmamaktadır. Gönüllü bildirimeye dayanan gebelik kayıtlarının değerlendirildiği, üretici firmaya ait 2018 raporuna göre oseltamivirin gebelik üzerinde advers etkisinin olmadığı düşünülmektedir (7). Ancak gönüllü bildirimler de ilacın gebelikteki etkisini ölçmede yeterli değildir; çünkü bildirim yapılmayan oseltamivir maruziyetleri hakkında bilgi vermemektedir.

Gebelerde nöroaminidaz inhibitörlerinin reçetelenmesini inceleyen bir başka çalışmada, 3'ü zana-

Tablo 1: Olası/Kesin COVID-19 Olgularında Antiviral Tedavi Önerileri

İlaç Adı	Günlük Erişkin Dozu, Verilme Yolu	Tedavi Süresi (gün)
Hastalığın Klinik Şiddetine Bakılmaksızın Birincil Tedavi		
Ateşi Olan Kesin Tanılı COVID 19 Olgularında Tedavi		
Osetamivir tb 75 mg +	2x75 mg, oral	5 gün
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet	2x400 mg yükleme dozunu takiben, 2x200 mg tablet, oral	5 gün
PNömonisi olan Olası /Kesin COVID 19 Olgularında Tedavi		
Osetamivir tb 75 mg +	2x75 mg, oral	5 gün
Hidroksiklorokin, 200 mg tablet	2x400 mg yükleme dozunu takiben 2x200mg tablet, oral	5 gün
Hekimin kararına göre;		
Yukarıdakilere ilaveten ± Azitromisin ¹	Birinci Gün 500 mg tablet, oral Takip eden 4 gün 250 mg / gün	5 gün
İlk Tedaviye Yanıt Vermeyen Ağır Seyirli² Olgularda Tedavi		
Favipravir ³ 200 mg tablet	2 x 1600 mg yükleme, 2 x 600 mg idame	5 gün
VEYA		
Lopinavir 200 mg/ ritonavir 50 mg tablet	2x2 tablet, oral	10-14 gün
Yoğun Bakım Ünitesinde Yatan, Destek Tedavilerine Rağmen Organ Fonksiyonları Bozulmaya Devam Eden Kesin COVID-19 Tanısı Konulmuş Hastalarda Antiviral Tedaviye Ek Öneriler; Makrofaj Aktivasyon Sendromu (MAS) ya da hemofagositoz sendromu gelişen hastalarda yoğun bakım tedavi rehberine başvurunuz.		

¹ Hem azitromisin, hem de hidroksiklorokin Q-T aralığını uzatıp, ventriküler taşikardiye eğilim yaratabilir. Bu nedenle özellikle QT'yi uzatan başka bir klinik durumu olan hastalarda azitromisin kullanılmamalıdır. Diğer durumlarda hasta bu açıdan, günlük EKG çekilerek yakından izlenmeli, kardiyotoksik istenmeyen etki görülenlerde öncelikle azitromisin kesilmeli, daha sonra hidroksiklorokinin önce dozu azaltılmalı, sorun yine devam ederse kesilmesi düşünülmelidir. Hastaya azitromisin eklenme kararı bu bilgiler ışığında hekimin inisiyatifine bırakılmalıdır.

² Ağır Seyirli Olgular: Takipnesi olup (≥ 30 /dakika), oda havasında SpO₂ düzeyi % 90 altında olan, akciğer grafisinde veya tomografisinde bilateral yaygın pnömoni bulgusu saptanan veya akut organ disfonksiyonu gelişen hasta.

³ Gebelerde, lohusa veya emziren annelerde kullanılmamalıdır.

mirle kombine olmak üzere, oseltamivir kullanımı olan 84 gebeye ulaşılmıştır (8). Gebelik sonuçlarına göre, 3 bebekte doğumsal defekte rastlanmış ve bu bebeklerin annelerine oseltamivirin ikinci trimester öncesinde reçetelendiği tespit edilmiştir. Saptanan defektler, ventriküler septal defekt, dil bağı ve testiküler retansiyon olup bir patern göstermemektedir. Doğan bebeklerin hiçbirinde düşük doğum ağırlığı kaydedilmemiş; ancak geçici hipoglisemi ve düşük APGAR skoru açısından uyarılar kaydedilmiştir.

Gebelikte oseltamivir maruziyeti ile ilgili daha geniş çaplı araştırmalarda preterm doğum, düşük doğum ağırlığı ve diğer neonatal komplikasyonlar açısından genel popülasyona göre artmış bir risk tanımlanmamıştır (9,10). Oseltamivir kullanımı olan, 159'u ilk trimester, 619 gebenin gözlemlendiği bir çalışmada doğumsal anomaliye sahip 14 bebekten 2'sinin ilk trimester maruziyeti olduğu ve bu bebeklerde atrial septal defekt ve pulmoner stenoz görüldüğü bildirilmiştir. Doğumsal anomali oranı, genel popülasyona benzer kaydedilmiştir.

İngiltere'de oseltamivir kullanımı olan 27 gebenin sonuçları incelenmiş ve düşük, erken doğum ve doğumsal kusur açısından risk artışı saptanmamıştır. Bu gebelerden 8'i ilacı ilk trimesterde kullanmış olup hiç birinin bebeğinde doğumsal kusur görülmemiştir (11). Fransa'da oseltamivir kullanımı olan 337 gebeliğin (49'u ilk trimester) incelendiği bir başka çalışmada da doğumsal defektler açısından anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (12).

2017 yılında yapılan çok uluslu bir çalışmada, 5824 nöraminidaz inhibitörüne maruz kalan gebeler kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve konjenital malformasyon ve diğer advers gebelik sonuçları ile ilgili artmış bir risk ortaya konmamıştır. Analizler ilk trimester maruziyetiyle sınırlandırıldığında veya tek başına oseltamivir kullanımıyla sınırlı olduğunda artmış risk gözlenmemiştir (13).

Danimarka'da 449'u ilk trimester, 1449'u ikinci ve üçüncü trimesterde oseltamivir kullanımı olan gebelikler incelenmiş major konjenital malformasyon, fetal ölüm, preterm doğum, fetal gelişim bozuklukları ya da düşük APGAR skoru açısından artmış bir risk görülmediği bildirilmiştir (14). Amerika ve Kanada'da yapılan iki ayrı çalışmada da oseltamivir kullanımı olan 112 ve 121 gebelik izlenmiş

doğumsal defekt riskinde artış açısından bir kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır (15,16).

Gebelikte Hidroksiklorokin Kullanımı

Hidroksiklorokinle ilgili yapılan farklı çalışmalar ve olgu raporlarının sonuçları, bu ilacın gebelikte kullanımının doğumsal anomali riskinde artışa neden olmadığı yönündedir (17,18,19). Gebelikte hidroksiklorokin kullanımının doğan bebeklerde görme ve duyma fonksiyonlarında sorun oluşturabileceğine dair bazı deneysel çalışmalar ve olgu raporlarına istinaden bu defektler üzerine geniş çaplı araştırmalar yapılmıştır (20). Anne karnında hidroksiklorokin maruziyeti olan çocuklar izlenmiş ve yapılan muayenelerinde herhangi bir görme ve duyma sorununa rastlanmamıştır (21,22). 2011 yılında yapılan bir sistematik derlemede, gebelikte klorokin ya da hidroksiklorokin kullanımının oküler toksisiteye yol açtığına dair bir kanıt olmadığı sonucuna varılmıştır (23).

1980- 2007 yılları arası yapılmış klinik çalışmaların derlendiği bir başka araştırmada, otoimmün hastalığı olan gebelerde hidroksiklorokin kullanımının doğumsal defektler, düşük, ölü doğum ya da preterm doğumla ilişkili olmadığı bildirilmiştir (24). 2015 yılında yayınlanan bir başka metaanaliz de benzer sonuçlara varmış; ancak spontan düşük riskinde bir miktar artış olduğu bildirilmiştir. Düşük riskinde tespit edilen anlamlı artışın hidroksiklorokinden ziyade annenin otoimmün hastalığına bağlı olduğu düşünülmüştür (25). Literatür otoimmün hastalıkların alevlenmemesi için gebelik sırasında ve sonrasında hidroksiklorokin kesilmesini önermektedir. 2016 yılında gebelikte antiromatizmal ilaç kullanımı ile ilgili yayınlanan EULAR raporunda, hidroksiklorokin tedavisinin, var olan kanıtlara göre konjenital malformasyon riskini arttırmadığı belirtilmiş, gebelik sırasında hastalık alevlenmesi ya da remisyon idamesi için devam edilebileceği önerilmiştir (26).

Hidroksiklorokin, endemik bölgelere seyahat etme zorunluluğu olan gebelerde sıtma profilaksisinde de önerilmektedir. Gebelikte hücresel yanıtın azalmasına bağlı olarak kötü seyreden sıtmanın gebeliğe çok daha fazla zarar vereceği düşünüldüğünden, zorunlu hallerde hidroksiklorokin kullanımı güvenli olarak kabul edilmiştir (27).

Gebelikte Azitromisin Kullanımı

Deneysel hayvan çalışmaları ve insan raporlarına dayanarak, gebelikte azitromisin kullanımının doğum defekti riskini arttırması beklenmemektedir. Transplental geçişin değerlendirildiği 21 insan plasentasında, maternal azitromisin dozunun %3'ünden azının fetal kompartmana geçtiği bildirilmiştir (28).

Klamidy enfeksiyonu tedavisi için azitromisin almış binden fazla gebenin sonuçlarını bildiren olgu raporları ve retrospektif çalışmalarda gebelik komplikasyonları ve doğumsal defektler açısından bir risk bildirilmemiştir (29,30,31). 2012'de yayınlanan İsrail Teratojenite Bilgi Servisi'nin verilerine göre, 119'u ilk trimester olmak üzere, azitromisin maruziyeti olan 156 gebede major konjenital malformasyon ya da kardiyovasküler defekt riskinde bir artış tespit edilmemiştir (32). Anneleri gebeliğinde azitromisin kullanmış olan 1459 çocuğun incelendiği çalışmada doğumsal defektler açısından bir artış tanımlanmamıştır (33). 2017'de gebelikte antibiyotik kullanımının spontan düşük ile ilişkisini araştıran bir çalışmada azitromisin kullanımının düşüklerle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (34).

Gebelikte Lopinavir- Ritonavir Kullanımı

Proteaz inhibitörlerine gebelikte maruziyetin konjenital anomali riskinde artışa neden olmadığı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda advers gebelik sonuçları bildirilmiş olsa da bunlar sayıca az ve daha çok prematür dünyaya gelen bebeklerde gözlenmiştir.

Proteaz inhibitörlerinin maternal ve kordon kanındaki konsantrasyonlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada bu ilaçların termde plasentayı geçmediği bildirilmiştir (35). 2009 yılında HIV enfekte 26 gebeden alınan örneklerde lopinavirin kordon kanında ölçülebilir konsantrasyonlarda olmadığı tespit edilmiştir (36). Bazı ilaç solüsyonlarının propilen glikol içermesi ve prematür bebeklerin bu maddeyi elimine edememesi neticesinde bazı prematür bebeklerde böbrek ve solunum problemleri oluşmuştur. 2011'de Fransadan bildirilen bir araştırmada, doğumda ve ortalama 30 gün lopinavir- ritonavir alan HIV enfekte annelerin bebeklerinde adrenal disfonksiyon geliştiği gözlemlenmiştir (37). Zamanında doğan tüm term bebeklerin asemptomatik

olduğu; ancak prematür doğan 3 bebeğin hiponatremi, hiperkalemi gibi tehlikeli adrenal yetmezlik bulguları ile bir bebekte kardiyojenik şok geliştiği bildirilmiştir. Tüm bulgular, lopinavir- ritonavir maruziyetinin kesilmesinin ardından düzelmiştir. Araştırmacılar prematür bebeklerdeki bu bulguların propilen glikol toksisitesine bağlı oluşmuş olabileceğini de belirtmişlerdir.

2019 yılına dek alınan binlerce gebelik verisine göre, HIV tedavisi için lopinavir alan gebelerde konjenital malformasyon oranı yaklaşık %2,1 civarında olup bu genel popülasyon ile benzerdir (38). 1333'ü ilk trimester, 2371'i ikinci trimester olmak üzere lopinavir kullanımı olan gebeliklerde doğumsal defekt riskinde artış gözlemlenmemiştir (39). İngiltere ve İrlanda ulusal verilerine göre, lopinavir kullanımı olan 4864 gebelikten doğumsal defekti olan 134 bebek dünyaya gelmiştir; konjenital anomali oranı %2,9 'dur (40). İlaç ilk trimesterde başlayanlarla sonrasında başlayanlar arasında anomali oranlarında bir fark olmadığını belirten araştırmacıların bildirdiği defektler arasında ekstremitte eksiklikleri, kalp defektleri, kas iskelet defektleri, kromozom anomalileri ve üriner sistem defektleri yer almaktadır. Ancak bu çalışmada bildirilen konjenital anomali oranı da genel popülasyonda beklenen orandan yüksek değildir. Lopinavir- ritonavirin gebelikte farklı dönemlerdeki etkilerini araştıran bir başka çalışma ise ilk trimester ilaç maruziyetinin geç dönem kullanımlara kıyasla preterm doğumla ilişkili olabileceği sonucuna varmıştır (41).

Gebelikte Ribavirin Kullanımı

Ribavirinin gebelikte kullanımıyla ilgili yapılan deneysel çalışmalar embriyo gelişimi üzerinde olumsuz etkisi olabileceğine işaret ettiğinden üreme çağındaki kadınlarda dikkatli kullanımı ve ilacın gebelikten dört hafta önce kesilmesi yönünde uyarılar bulunmaktadır (42). Ribavirin kullanımı olan ve canlı doğum yapan 85 gebenin bebeklerinden 7'sinde doğumsal defekt görüldüğü ve bu defektlerin benzer özelliklerde olmadığı tespit edilmiştir (43). Maternal ve paternal ribavirin kullanımı tanımlanan farklı olgu raporlarında başarılı gebelikler bildirilmiştir (44,45,46) . Bunlardan bir tanesinde gebeler, gebeliklerinin ikinci yarısında ağır kızamık tedavisi için ribavirin almış ve gözlemlenen 9 gebe-

likte anomali insidansında artış tanımlanmamıştır. Ribavirinle ilgili olarak bildirilen olgularda belirli bir konjenital anomali paterni bulunmamaktadır.

Gebelikte Metilprednizolon Kullanımı

Kortikosteroid maruz kalım ile oral kleft arasındaki ilişki bazı epidemiyolojik çalışmalarda tanımlanmıştır (47,48,49,50). Kortikosteroidler ile ilgili teratoloji çalışmalarını derleyen bir çalışmada bu ajanlar ile malformasyon riskinin arttığına dair herhangi bir kanıt olmadığını ancak oral klefler ile olası bir ilişkinin de dışlanamayacağını bildirmiştir (51). 2014 yılında yayınlanan 1449 gebenin verilerinin incelendiği 2014'te Danimarka'da yapılan bir çalışmada, erken dönemde oral ya da inhale kortikosteroid maruziyetinin konjenital anomali riskini arttırmadığı bildirilmiştir (52). 2017'de gebelikte sistemik kortikosteroid kullanımıyla ilgili klinik çalışmaların sonuçlarının verildiği derlemede oral kleft oluşumu açısından bahsi geçen ilişkinin alta yatan hastalıklar ve diğer faktörler nedeniyle oluşmuş olabileceğine, ve bu ilişkiyi bildiren çalışmaların istatistiksel eksiklikleri bulunduğu dikkat çekmiştir (53).

Metilprednizolona prenatal maruziyetin fetal gelişme geriliğine ve düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olabileceğini bildiren deneysel çalışmalar ve klinik gözlemler bulunmaktadır (54,55); ancak bazı olgularda fetal geriliğin, sıklıkla alta yatan bir kollajen vasküler hastalığa bağlı olduğu da düşünülmektedir (56). Metil prednizolon ve diğer glukokortikoidler prematür doğum nedeniyle oluşan neonatal respiratuar distres sendromu tedavisinde de endikedir, başarıyla kullanılmaktadır (57,58).

SONUÇ

Gebelikte meydana gelen fizyolojik değişiklikler, solunum yolu enfeksiyonu yatkınlığına neden olabilir. Hızla yayılan ve küresel bir sorun haline gelen COVID-19'un kesin tedavisi olmamakla birlikte uygulamada olan ilaçların gebe hastalarda dikkatli değerlendirilmesi ve hastanın bu konuda bilgilendirilmesi gereklidir. Bulaşı önlemeye yönelik tedbirlere rağmen enfekte olan gebelerde, diğer yetişkin bireylere uygulanan ilaçlar bu değerlendirme ve bilgilendirme sonucunda gebe hastanın tedavisinde de tercih

edilebilir. Enfeksiyonun gebelikte seyri ve kullanılan ilaçların gebelik ve fetus üzerine etkilerinin yarar-zarar kıyası yapılarak değerlendirileceği geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. COVID-19 Erişkin Hasta Yönetimi ve Tedavisi, 2020. https://covid19.saglik.gov.tr/depo/tedavi/COVID19_Hasta_Yonetimi_ve_Tedavisi.pdf (Erişim Tarihi: 27.03.2020)
2. Gebelik, Doğum ve Lohusalık döneminde "Yeni Koronavirüs Enfeksiyonu 2019" (COVID-19) Hakkında Türk Perinatoloji Derneği Görüşü, 2020. <http://www.perinatoloji.org.tr/tr-TR/post/gebelik-dogum-ve-lohusalik-doneminde-yeni-kor> (Erişim Tarihi: 27.03.2020)
3. Chen H, Guo J, Wang C, et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in none pregnant women: A retrospective review of medical records. *Lancet* 2020; 395: 809- 815.
4. Zhu H, Wang L, Fang C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl Pediatr* 2020; 9: 51-60.
5. Ward P, Small I, Smith J, et al. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(Suppl 1): i5-i21.
6. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, et al. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009; 181: 55-58.
7. Wollenhaupt M, Chandrasekaran A, Tomianovic D. The safety of oseltamivir in pregnancy: An updated review of post-marketing data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014; 23: 1035- 1042.
8. Svensson T, Granath F, Stephansson O, et al. Birth outcomes among women exposed to neuraminidase inhibitors during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011; 20: 1030-1034.
9. Saito S, Minakami H, Nakai A, et al. Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 130.e1-9.
10. Xie H-y, Yasseen AS, Xie R-h, et al. Infant outcomes among pregnant women who used oseltamivir for treatment of influenza during the H1N1 epidemic. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208: 293.e1-7.
11. Dunstan HJ, Mill AC, Stephens S, et al. Pregnancy outcome following maternal use of zanamivir or oseltamivir

- during the 2009 influenza A/H1N1 pandemic: a national perspective surveillance study. *BJOG* 2014; 121: 901-906.
12. Beau AB, Hurault-Delarue C, Vial T, et al. Safety of oseltamivir during pregnancy: a comparative study using the EFEMERIS database. *BJOG* 2014; 121: 895-900.
 13. Graner S, Svensson T, Beau AB, et al. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. *BMJ* 2017; 356: j629.
 14. Ehrenstein V, Kristensen NR, Monz BU, et al. Oseltamivir in pregnancy and birth outcomes. *BMC Infect Dis* 2018; 18: 519.
 15. Chambers CD, Johnson D, Xu Ret al. Oseltamivir use in pregnancy: Risk of birth defects, preterm delivery, and small for gestational age infants. *Birth Defects Res.* 2019; 111: 1487-1493.
 16. Van Bennekom CM, Kerr SM, Mitchell AA. Oseltamivir exposure in pregnancy and the risk of specific birth defects. *Birth Defects Res* 2019; 111:1479-1486.
 17. Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: a study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 3207-3211.
 18. Motta M, Tincani A, Faden D et al. Follow-up of infants exposed to hydroxychloroquine given to mothers during pregnancy and lactation. *J Perinatol* 2005; 25: 86-89.
 19. Parke A, West B. Hydroxychloroquine in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1996; 23: 1715-1718.
 20. Hart CW, Nauton RF. The ototoxicity of chloroquine phosphate. *Arch Otolaryngol* 1964;80: 407-412.
 21. Cimaz R, Brucato A, Meregalli E, et al. Electroretinograms of children born from mothers treated with hydroxychloroquine (HCQ) during pregnancy and breast-feeding. *Lupus* 2004; 13: 755.
 22. Klinger G, Morad Y, Westall CA et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet* 2001; 358: 813-814.
 23. Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *J Rheumatol* 2011; 38: 2504-2508.
 24. Sperber K, Hom C, Caho CP, et al. Systematic review of hydroxychloroquine use in pregnant patients with autoimmune diseases. *Pediatr Rheumatol Online J* 2009; 7: 9.
 25. Kaplan YC, Ozarfati J, Nickel C, et al. Reproductive outcomes following hydroxychloroquine use for autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 173: 1132-1141.
 26. Gotestam Skorpen C, 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.* 2016; 75: 795-810.
 27. Centers for Disease Control and Prevention. *CDC Yellow Book 2020: Health Information for International Travel.* New York: Oxford University Press. 2019. <https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/table-of-contents>
 28. Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, et al. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *BJOG* 2000; 107:770-775.
 29. Savitcheva AM, Tchkhartishvili MG, Arzhanova ON et al. The course and outcome of pregnancy in women with chlamydial infection. *J Perinat Med* 2001; 29(Suppl 1): 372.
 30. Rahangdale L, Guerry S, Bauer HM, et al. An observational cohort study of Chlamydia trachomatis treatment in pregnancy. *Sex Transm Dis* 2006; 33: 106-110.
 31. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and major congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15(Suppl 1): S6- S7.
 32. Bar-Oz B, Weber-Schoendorfe C, Berlin M, et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to the new macrolides in the first trimester: a prospective, multi-centre, observational study. *Drug Saf.* 2012; 35: 589-98.
 33. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; 23: 18-28.
 34. Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ* 2017; 189: E625- E633.
 35. Marzolini C, Rudin C, Decosterd LA, et al. The Swiss Mother + Child HIV Cohort Study. Transplacental passage of protease inhibitors at delivery. *AIDS* 2002; 16: 889-893.
 36. Ivanovic J, Nicastrì E, Anceschi MM et al. Pregnancy And Newborn Clinical Outcome Group in HIV Infection (PANCOH). Transplacental transfer of antiretroviral drugs and newborn birth weight in HIVinfected pregnant women. *Curr HIV Res* 2009; 7: 620-625.
 37. Simon A, Warszawski J, Kariyawasam D, et al. Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers. *JAMA* 2011; 306: 70-78.

38. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2019. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center; 2019. http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf
39. Sibuide, J, Mandelbrot L, Bianche S, et al. Association between prenatal exposure to antiretroviral therapy and birth defects; and analysis of the French perinatal cohort study (ANRS CO1/CO11). *PLoS Med* 2014; 11: e1001635.
40. Tookey PA, Thorne C, van Wyk J, et al. Maternal and foetal outcomes among 4118 women with HIV infection treated with lopinavir/ritonavir during pregnancy: analysis of population-based surveillance data from the national study of HIV in pregnancy and childhood in the United Kingdom and Ireland. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 65.
41. Wang L, Zhao H, Cai W, et al. Risk factors associated with preterm delivery and low delivery weight among HIV-exposed neonates in China. *Int J Gynaecol Obstet* 2018; 142:300-307.
42. Ribavirin aerosol approved for severe cases of RSV in infants and young children. *FDA Drug Bulletin* 1986; 16:7.
43. Sinclair SM, Jones JK, Miller RK, et al. The Ribavirin pregnancy registry: an interim analysis of potential teratogenicity at the mid-point of enrollment. *Drug Saf* 2017; 40: 1205-1218.
44. Kirshon B, Faro S, Zurawin RK, et al. Favorable outcome after treatment with amantadine and ribavirin in a pregnancy complicated by influenza pneumonia: a case report. *J Reprod Med* 1988; 33:399-401.
45. Rezvani M, Koren G. Pregnancy outcome after exposure to injectable ribavirin during embryogenesis. *Reprod Toxicol* 2006; 21: 113-115.
46. Bianco S, Ettore G. Male periconceptional ribavirin-interferon alpha-2B exposure with no adverse fetal effects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67: 77-78.
47. Czeizel AE, Rockenbauer M. Population-based case-control study of teratogenic potential of corticosteroids. *Teratology* 1997;56: 335-340.
48. Carmichael SL; Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet* 1999;86:242-4.
49. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000; 62: 385-392.
50. Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, et al. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Research (Part A)* 2003; 67: 968-970.
51. Fraser FC, Sajoo A. Teratogenic potential of corticosteroids in humans. *Teratology* 1995; 51: 45-46.
52. Bay Bjorn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, et al. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther* 2014; 21: 73-80.
53. Bandoli G, Palmsten K, Forbess Smith CJ, et al. A Review of Systemic Corticosteroid Use in Pregnancy and the Risk of Select Pregnancy and Birth Outcomes. *Rheum Dis Clin North Am.* 2017; 43: 489-502.
54. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, et al. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science* 1978; 202: 436-438.
55. Scott JR. Fetal growth retardation associated with maternal administration of immunosuppressive drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 128: 668-676.
56. Fine LG, EV Barnett, GM Danovitch, et al. Systemic lupus erythematosus in pregnancy. *Ann Intern Med* 1981; 94: 667-677.
57. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50: 515-525.
58. Szabo I, Csaba I, Novak P, et al. Single-dose glucocorticoid for prevention of respiratory distress syndrome. *Lancet* 1977; 2: 243.