

**T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GEBELİKTE KİNOLONLARA MARUZİYETİ TAKİBEN
GEBELİK SONUÇLARI:
SİSTEMATİK DERLEME VE META-ANALİZ**

**SELİN ACAR
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. TİJEN KAYA TEMİZ**

İZMİR – 2017

**T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI**

**GEBELİKTE KİNOLONLARA MARUZİYETİ TAKİBEN
GEBELİK SONUÇLARI:
SİSTEMATİK DERLEME VE META-ANALİZ**

**SELİN ACAR
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. TİJEN KAYA TEMİZ**

Bu tez İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2016-TYL-SABE-0034 Proje numarası ile desteklenmiştir.

İZMİR – 2017

KABUL VE ONAY

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı** çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 14.07.2017


Tez Danışmanı: Prof. Dr. Tijen KAYA TEMİZ
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı



Üye: Doç. Dr. Yusuf Cem KAPLAN
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı



Üye: Prof. Dr. Nergiz DURMUŞ
9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı



ONAY: Bu yüksek lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Ahmet KOYU
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Yüksek lisans eğitimim boyunca her zaman yanımda olan, akademik bilgi ve deneyimleriyle bana ışık tutan saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Tijen KAYA TEMİZ'e şükran ve saygılarımı sunarım.

Bana meta-analiz tekniğini ayrıntılarıyla öğreten, çalışma ve tez yazım sürecinde desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Yusuf Cem KAPLAN'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Yüksek lisans eğitimimi en donanımlı şekilde almamı sağlayan tüm anabilim dalı hocalarım; Prof. Dr. Tijen KAYA TEMİZ, Doç. Dr. Yusuf Cem KAPLAN ve Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Tezimi daha iyi hale getirmem için değerli görüş ve önerilerini benimle paylaşan saygıdeğer jüri üyeleri; Prof. Dr. Tijen KAYA TEMİZ, Doç. Dr. Yusuf Cem KAPLAN, Prof. Dr. Nergiz DURMUŞ, Yrd. Doç. Dr. Barış KARADAŞ ve Doç. Dr. Aylin ARICI'ya şükran ve saygılarımı sunarım.

Tezim İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi tarafından 2016-TYL-SABE-0034 Proje numarası ile desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne teşekkür ederim.

Hem güzel arkadaşlıkları hem de çalışmayı yürütmede gösterdikleri emekler için değerli arkadaşlarım Elif KESKİN-ARSLAN ve Hilal EROL-COŞKUN'a çok teşekkür ederim.

Her anımda yanımda oldukları, destekleri ve içimi ısıtan sonsuz sevgileri için annem Songül ACAR ve babam Durak ACAR'a çok teşekkür ederim.

Bu çalışmanın, gebelikte ilaç maruziyeti konusundaki literatüre katkıda bulunması ve olası yanlış yüksek risk algısı konusunda farkındalık yaratması dileğiyle...

Selin ACAR

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	viii
Şekiller Dizini	x
Tablolar Dizini	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİ	3
2.1. Kinolonların Tarihçesi	3
2.2. Kinolonların Farmakolojisi	5
2.2.1. Fluorokinolonların Etki Mekanizması	5
2.2.2. Kinolonların Farmakokinetikleri	6
2.2.2.1. Emilim	6
2.2.2.2. Dağılım	7
2.2.2.3. Metabolizma	8
2.2.2.4. Atılım	8
2.2.3. Fluorokinolonların Advers Etkileri	10
2.2.4. İlaç-İlaç Etkileşimleri	11
2.2.4.1. Fluorokinolonlar-Teofilin/metilksantinler	11
2.2.4.2. Enoksasin-Fenbufen	11
2.2.4.3. Fluorokinolonlar-Antiasitler ve asit baskılayıcı ajanlar	12
2.2.4.4. Fluorokinolonlar-Siklosporin	12
2.2.4.5. Siprofloksasin-Antineoplastikler	12
2.2.4.6. Norfloksasin-İdrar pH'sını alkaliye çeviren ilaçlar	12
2.2.4.7. Siprofloksasin/norfloksasin-Azlosilin/simetidin/probenesid	13
2.2.4.8. Pefloksasin ve siprofloksasin-Penisilinler ve aminofilin	13
2.2.4.9. Kinolonlar-Varfarin	13
2.2.5. Temel Klinik Endikasyonları ve Kullanım Prevalansı	13
2.2.6. Diğer Ajanlarla Kombinasyonları	18

2.3. Gebelikte İlaç Kullanımı	18
2.3.1. Gebelik Döneminde Görülen Fizyolojik ve Farmakokinetik Değişiklikler	21
2.3.2. Talidomid Faciası ve Sonuçları	23
2.3.3. İlaçların Gebelik Risk Kategorileri	24
2.3.4. Gebelikte İlaç Kullanımı İle İlgili Risk Karakterizasyonu ve İletişimi- Klinik Uygulamada Yararlanılan Çalışmaların Özellikleri	28
2.3.4.1. Hayvan çalışmaları	28
2.3.4.2. Epidemiyolojik çalışmalar	28
2.3.4.2.1. Vaka raporları	28
2.3.4.2.2. Gözlemsel kontrollü çalışmalar	29
2.3.4.2.3. Meta-analizler	29
2.3.5. Bilgi Kaynakları	30
2.3.6. Gebelikte Fluorokinolon Kullanımı ve Majör Konjenital Malformasyonlar Konusunda Yanlış Yüksek Risk Algısı	31
2.4. Meta-Analiz	32
2.4.1. Meta-Analiz Yapılırken İzlenmesi Gereken Çalışma Metodjisi	33
2.4.1.1. Araştırma sorusunun ve spesifik hipotezin belirlenmesi	33
2.4.1.2. Çalışmaları dahil etme ve hariç tutma kriterlerinin belirlenmesi	33
2.4.1.3. Tarama stratejisinin belirlenmesi	33
2.4.1.4. Taramanın yapılması	34
2.4.1.5. Akış diyagramı oluşturulması	35
2.4.1.6. Önemli çalışma karakteristiklerinin sınıflanması	37
2.4.1.7. Kalite puanlaması	37
2.4.1.8. İstatistiksel meta-analizin yapılması	38
2.4.2. Meta-Analizde Kullanılan İstatistiksel Metodlar	39
2.4.3. Sensitivite Analizi	41
2.5. Gebelikte Kinolonlara Maruziyet ile İlgili Sistemik Derleme ve Meta-analiz Çalışmasının Önemi	42
2.6. Kinolonlar ile İlgili Yapılmış Çalışmalar	44
2.6.1. Kinolonlar ile İlgili Yapılmış Hayvan Çalışmaları	44
2.6.2. Kinolon Kullanımı Sonucu İnsanlarda Bildirilen Advers Etkiler	45
2.6.3. Fluorokinolonların Plasentadan Geçişi	46

2.6.4. Kinolonlara Gebelikte Maruziyet ile İlgili İnsanlarda Yapılan Gözlemsel Çalışmalar	47
2.6.4.1. Vaka raporları	47
2.6.4.2. Vaka serileri	47
2.6.5. Kinolonlara Gebelikte Maruziyet ile İlgili İnsanlarda Yapılmış Olan Gözlemsel Kontrollü Çalışmalar	50
2.6.5.1. Kohort çalışmaları	50
2.6.5.2. Vaka-kontrol çalışmaları	55
2.6.6. Meta-Analizler	56
3. GEREÇ ve YÖNTEM	58
3.1. Tarama Stratejisi	58
3.2. Çalışmaları Dâhil Etme ve Dışlama Kriterleri	59
3.2.1. Çalışmaya Dâhil Etme Kriterleri	59
3.2.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri	59
3.3. Çıktıların Ölçümleri	60
3.3.1. Gebeliğin Herhangi Bir Döneminde Fluorokinolonlara Maruziyeti Takiben Kohort Çalışmalarının Meta-Analizinde Araştırılan Çıktılar	60
3.3.2. Gebeliğin İlk Trimesterinde Fluorokinolonlara Maruziyeti Takiben Kohort Çalışmalarının Meta-Analizinde Araştırılan Çıktılar	60
3.3.3. Gebeliğin İlk Trimesterinde Siprofloksasine Maruziyeti Takiben Kohort Çalışmalarının Meta-Analizinde Araştırılan Çıktılar	60
3.3.4. Gebeliğin İlk Trimesterinde Kinolonlara Maruziyeti Takiben Vaka-Kontrol Çalışmalarının Meta-Analizinde Araştırılan Çıktılar	61
3.4. Verilerin Ekstraksiyonu	61
3.5. Meta-Analitik Metodlar	62
4. BULGULAR	69
4.1. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Majör Konjenital Malformasyon Oranlarının Meta-Analizi	72
4.2. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Konjenital Kalp Malformasyonu Oranlarının Meta-Analizi	73
4.3. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Genitoüriner Malformasyon Oranlarının Meta-Analizi	73

4.4. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Sinir Sistemi Malformasyonları Oranlarının Meta-Analizi	74
4.5. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Sindirim Sistemi Malformasyonları Oranlarının Meta-Analizi	74
4.6. Kohort Çalışmalarında Siprofloksasin Maruziyeti Sonrası Majör Konjenital Malformasyon Oranlarının Meta-Analizi	75
4.7. Kohort Çalışmalarında Siprofloksasin Maruziyeti Sonrası Konjenital Kalp Malformasyonu Oranlarının Meta-Analizi	75
4.8. Kohort Çalışmalarında Siprofloksasin Maruziyeti Sonrası Genitoüriner Malformasyon Oranlarının Meta-Analizi	76
4.9. Kohort Çalışmalarında Siprofloksasin Maruziyeti Sonrası Sindirim Sistemi Malformasyonları Oranlarının Meta-Analizi	76
4.10. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası Majör Konjenital Malformasyon Oranlarının Meta-Analizi	77
4.11. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası Konjenital Kalp Malformasyonları Oranlarının Meta-Analizi	77
4.12. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası Oral Kleft Oranlarının Meta-Analizi	78
4.13. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası İzole Yarık Damak Oranlarının Meta-Analizi	78
4.14. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası Yarık Damak Varlığında ya da Yokluğunda Yarık Dudak Oranlarının Meta-Analizi	79
4.15. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası Uzuv Eksiklikleri Oranlarının Meta-Analizi	79
4.16. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası Hipospadias Oranlarının Meta-Analizi	80
4.17. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası Hidrosefali Oranlarının Meta-Analizi	80
4.18. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası Nöral Tüp Defektleri Oranlarının Meta-Analizi	81
4.19. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Canlı Doğum Oranlarının Meta-Analizi	81

4.20. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Spontan Abortus Oranlarının Meta-Analizi	82
4.21. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Gebeliğin Elektif Terminasyon Oranının Meta-Analizi	83
4.22. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Ölü Doğum Oranının Meta-Analizi	84
4.23. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Prematüre Doğum Oranının Meta-Analizi	84
4.24. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Düşük Doğum Ağırlığı Oranının Meta-Analizi	85
5. TARTIŞMA	86
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	93
ÖZET	94
ABSTRACT	95
KAYNAKLAR	96
EKLER	110
EK-1 Vaka-Kontrol Çalışmaları İçin Newcastle-Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği	110
EK-2 Kohort Çalışmaları İçin Newcastle-Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği	112
EK-3 Etik Kurul İzni	114
ÖZGEÇMİŞ	116

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACEİ	: Anjiyotensin Dönüştücü Enzim İnhibitörleri
ADEC	: The Australian Drug Evaluation Committee
ARB	: Anjiyotensin Reseptör Blokörleri
CI	: Güven Aralığı
Cmax	: Maksimum ilaç konsantrasyonu
DNA	: Deoksiribo Nükleik asit
EKG	: Elektrokardiyografi
ENTIS	: European Network Teratology Information Services
FASS	: The European Farmaceutiska Specialiteter i Sverige ya da Swedish Catalogue of Approved Drugs
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GFR	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
GYN	: Jinekolojik
HR	: Tehlike Oranı
ICD	: The International Classification of Diseases
MINORS	: Methodological index for non-randomized studies
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
NGU	: Non-Gonokokal Üretrit
NOS	: Newcastle Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği
NSAİ	: Non-Steroidal Antiinflamatuvar İlaç
OR	: Olasılıklar Oranı
OTIS	: Organization of Teratology Information Specialists
PID	: Pelvik Enflamatuvar Hastalık
PRISMA	: Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses
QUOROM	: QUality Of Reporting Of Meta-analysis
RD	: Risk farkı
RevMan	: Review Manager
RR	: Göreli Risk

SAQOR	: Systematic Assessment of Quality in Observational Research
SAT	: Son Adet Tarihi
SSRI	: Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü
SSS	: Santral Sinir Sistemi
T3	: Triiyodotironin
T4	: Tiroksin
TERIS	: Teratogenic Effects of Drugs in Resource for Clinicians
TKP	: Toplum Kökenli Pnömoni
Tmax	: Maksimum ilaç konsantrasyonuna ulaşma süresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Kinolonlar: Dekatlardaki keşfi ve kullanımı. *, geri çekilenler	4
Şekil 2.2.	PRISMA Akış Şeması	36
Şekil 3.1.	PRISMA Akış Şeması	63
Şekil 4.1.	Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyon oranlarının meta-analizinin orman grafiği	72
Şekil 4.2.	Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası konjenital kalp malformasyonu oranlarının meta-analizinin orman grafiği	73
Şekil 4.3.	Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası genitoüriner malformasyon oranlarının meta-analizinin orman grafiği	73
Şekil 4.4.	Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası sinir sistemi malformasyonları oranlarının meta-analizinin orman grafiği	74
Şekil 4.5.	Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası sindirim sistemi malformasyonları oranlarının meta-analizinin orman grafiği	74
Şekil 4.6.	Kohort çalışmalarında siprofloksasin maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyon oranlarının meta-analizinin orman grafiği	75
Şekil 4.7.	Kohort çalışmalarında siprofloksasin maruziyeti sonrası konjenital kalp malformasyonu oranlarının meta-analizinin orman grafiği	75
Şekil 4.8.	Kohort çalışmalarında siprofloksasin maruziyeti sonrası genitoüriner malformasyon oranlarının meta-analizinin orman grafiği	76
Şekil 4.9.	Kohort çalışmalarında siprofloksasin maruziyeti sonrası sindirim sistemi malformasyonları oranlarının meta-analizinin orman grafiği	76
Şekil 4.10.	Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyon oranlarının meta-analizinin orman grafiği	77
Şekil 4.11.	Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası konjenital kalp malformasyonları oranlarının meta-analizinin orman grafiği	77
Şekil 4.12.	Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası oral kleft oranlarının meta-analizinin orman grafiği	78
Şekil 4.13.	Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası izole yarıklık damak oranlarının meta-analizinin orman grafiği	78

Şekil 4.14.	Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası yarı damak varlığında ya da yokluğunda yarı dudak oranlarının meta-analizinin orman grafiği	79
Şekil 4.15.	Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası uzun eksiklikleri oranlarının meta-analizinin orman grafiği	79
Şekil 4.16.	Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası hipospadias oranlarının meta-analizinin orman grafiği	80
Şekil 4.17.	Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası hidrosefali oranlarının meta-analizinin orman grafiği	80
Şekil 4.18.	Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası nöral tüp defektleri oranlarının meta-analizinin orman grafiği	81
Şekil 4.19a.	Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası canlı doğum oranının meta-analizinin orman grafiği	81
Şekil 4.19b.-4.19c.	Yapılan sensitivite analizi sonucunda kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası canlı doğum oranının meta-analizinin orman grafikleri	82
Şekil 4.20.	Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası spontan abortus oranlarının meta-analizinin orman grafiği	83
Şekil 4.21a.- Şekil 4.21b.	Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası gebeliğin elektif terminasyon oranının meta-analizinin orman grafikleri	83
Şekil 4.22.	Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası ölü doğum oranının meta-analizinin orman grafiği	84
Şekil 4.23.	Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası prematüre doğum oranının meta-analizinin orman grafiği	85
Şekil 4.24.	Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası düşük doğum ağırlığı oranının meta-analizinin orman grafiği	85

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Bazı fluorokinolonların farmakokinetik özellikleri	9
Tablo 2.2. Çeşitli fluorokinolonların kullanımı için FDA tarafından onaylanan endikasyonlar ^{*,†}	16
Tablo 2.3. Yetişkinlerde ve 12 yaşından büyük çocuklarda fluorokinolonlar ve etkili olduğu en yaygın enfeksiyonlar	17
Tablo 2.4. Teratojenik etkileri insanlarda kanıtlanmış ilaçlar*	23-24
Tablo 2.5. FDA Gebelik Risk Kategorileri	25
Tablo 2.6. Gebelikte ilaç maruziyetine dair FDA tarafından kabul edilen yeni anlatım modeli	27
Tablo 2.7. İyi bir araştırma sorusu için FINER kriterleri	33
Tablo 2.8. PICO	33
Tablo 2.9. Vaka serileri	48-49
Tablo 3.1. Kohort çalışmaları	64-66
Tablo 3.2. Vaka-kontrol çalışmaları	67-68
Tablo 4.1. “Newcastle Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği”ne göre çalışma puanları	70

1. GİRİŞ

Kinolon grubu antibiyotiklerin ilki yaklaşık 50 yıl önce keşfedilmiştir. Günümüze kadar yaklaşık 10 000'den fazla bileşik sentezlenmiş olmasına rağmen bunların yaklaşık 20 tanesi klinik kullanıma girmiştir (1, 2). Klinikte kullanılan ilk yararlı kinolon nalidiksik asittir ancak proteinlere yüksek oranda bağlanması, kısa yarı ömrü ve bakterilerin kolayca direnç geliştirmesi (2, 3, 4) nedeniyle nalidiksik asitten sonra yeni bileşikler sentezlenmiştir (siprofloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, ofloksasin...).

Kinolonların kemik dokusuna özellikle de kırıkdağa yüksek afiniteleri olması ve juvenil hayvanların fluorokinolonlarla tedavisinin artropati ve kırıkdağ hasarı oluşturduğunun gösterilmesi, bu antibiyotiklerin fetüs üzerinde olumsuz etkileri olabileceğini konusunda endişeler uyandırmış ve gebelikte kontrendike olarak değerlendirilmelerine neden olmuştur. Üriner sistem enfeksiyonları gebelikte yaygın olarak görülür ve kinolonlar, idrar yolları enfeksiyonunda sıkça reçete edilen antibiyotiklerdir. Gebelerde tedavi edilmemiş üriner sistem enfeksiyonları anne ve bebek açısından advers gebelik sonuçlarına sebep olabilmektedir. Bu nedenle gebelikte üriner sistem enfeksiyonlarının tedavi edilmesi gerekmektedir. Üreme çağındaki kadınlarda idrar yolu enfeksiyonunun göreceli olarak sık olması, özellikle planlı olmayan gebeliklerde, bilmeden fluorokinolonlara maruz kalma ihtimalini arttırmaktadır.

Gebelik aslında kadınların tamamen sağlıklı ve hiç ilaç kullanmaması gereken bir dönem olarak düşünülse de gebe kadınların çok büyük çoğunluğu bu dönemde en az bir reçeteli ya da tezgâh üstü satılan ilaç kullanmakta, aynı zamanda gebelik döneminde kullanılan ilaç çeşidi de gün geçtikçe artmaktadır. Etik nedenler dolayısıyla piyasaya çıkacak ilaçların etkilerinin gebelerde denenememesi ve bu nedenle gebelikte kullanımının onay alamaması, sadece çok az ilacın fetüs üzerinde potansiyel risklerinin tam olarak bilinmesi çeşitli endişelere yol açmaktadır. Bu endişeler de, fetüs üzerinde riskleri bilinmeyen ilaçlara maruziyette yanlış yüksek risk algısına ve gebelerin çok istedikleri bir gebeliği sonlandırmalarına yol açabilir. Bununla birlikte

gebeliklerin yaklaşık %50 sinin plansız olması, gebelikte istenmeden ilaç maruziyeti olasılığını yükseltmekte ve durumu daha da karmaşık hale getirmektedir.

Meta-analiz; aynı spesifik araştırma sorusunu cevaplamak için yapılmış bağımsız çalışmalardan elde edilen verileri birleştiren istatistiksel bir yöntemdir ve epidemiyolojik çalışmaların verilerini havuzlamak için kullanılmaktadır. Meta-analiz, kanıta dayalı tıpta kullanılan kanıt değeri en yüksek çalışma tipidir ve amacı; örneklem boyutunu artırarak bireysel çalışmalara göre kesinliği ve kanıt gücünü yükseltmek, çalışma sonuçlarını istatistiksel olarak daha anlamlı hale getirmektir.

Şimdiye kadar gebelikte kinolonlara maruziyet ile ilgili yapılmış çeşitli kohort, vaka-kontrol ve meta-analiz çalışmaları vardır. Ancak şimdiye kadar yapılmış meta-analizlerden sonra yayınlanmış çeşitli kohort ve vaka kontrol çalışmaları bulunmaktadır. Literatürdeki bu yeni çalışmalar da dâhil edilerek yapılacak bir meta-analiz, bugüne kadar yayınlanmış tüm çalışmalarla birlikte örneklem boyutunun artırılarak ortak bir etki büyüklüğüne ulaşılmasını ve kanıt gücünün yükseltilmesini sağlayacaktır.

Bu sistematik derleme ve meta-analizin amacı; bugüne kadar insanlarda yapılmış çalışmaları değerlendirerek, gebelikte kinolonlara ve spesifik olarak siprofloksasine maruziyetin, advers gebelik sonuçları (majör konjenital malformasyonlar, konjenital kalp malformasyonları, genitoüriner malformasyonlar, sinir sistemi malformasyonları, sindirim sistemi malformasyonları, oral kleftler, izole yarık damak, yarık damak varlığında ya da yokluğunda yarık dudak, uzuv eksiklikleri defekleri, hipospadias, hidrosefali, nöral tüp defektleri, canlı doğum oranı, spontan abortus, gebeliğin elektif terminasyonu, ölü doğum, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı oranları) ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİ

2.1. Kinolonların Tarihçesi

Kinolon sınıfına ait ajanlardan ilki yaklaşık 50 yıl önce keşfedilmiştir. Şu ana kadar dünyada 10 000'den fazla bileşik sentezlenmiş olmasına rağmen bunun sadece %2'si klinik çalışmalarda denenmiş ve yaklaşık 20 tanesi klinik kullanıma girebilmiştir. Yeni ajanlarla ilgili çalışmalar devam etmektedir (1, 2).

İlk kinolon, 1960'lı yılların başında, ticari olarak hazırlanan klorokinin bir yan ürünü olan 7-kloro-1-etil-1,4-dihidro-4-oksokinolin-3-karboksilik asid'in izole edilmesi ile ortaya çıkmıştır ve bu bileşiğin anti-bakteriyel etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur (1). Klinikte kullanılan ilk yararlı kinolon ise 1962'de Lesher ve arkadaşları tarafından keşfedilen ve 1967'de klinik kullanıma giren nalidiksik asit olmuştur (2, 3, 4). Nalidiksik asit bazı gram negatif bakterilere karşı etkili bulunmuş, ancak proteinlere yüksek oranda bağlanması ve yaklaşık 1,5 saat olan kısa yarı ömrü nedeniyle faydaları sınırlı olmuştur (3). Ayrıca, bakterilerin bu ajana hızlı bir şekilde direnç geliştirebildiği tespit edilmiştir (3).

Kaminsky ve Melfezer adlı araştırmacılar tarafından, 1968 yılında oksolinik asidin keşfedilmesinden sonra bu sınıfın önemli ölçüde aktif ajanlarının geliştirilmesi için büyük bir çaba gösterilmiştir (3). Biyoizosterik değişiklikler, yan zincirin homologasyonu ya da dallanması, stereokimya ya da fluorokinolon analoglarının dizaynı ve geliştirilmesi için diğer faydalı teknikler, fluorokinolonların minimum toksik ya da yan etkiye sahip geniş spektrumlu analoglarının ortaya çıkmasını sağlamıştır (3).

Nalidiksik asidin enterik bakterilerin neden olduğu komplike olmayan idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaya başlanmasından 1970 ve 1980'lerde fluorokinolonların keşfedilmesine kadar kinolonlar ihmal edilmiş bir antibiyotik grubu haline gelmiştir (4).

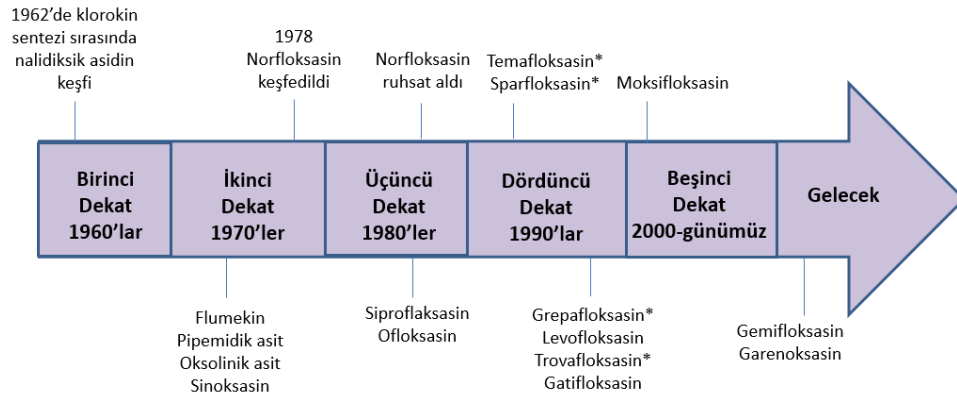
1976'da ilk monofluorokinolon olan flumekinin geliştirilmesine kadar hiçbir bileşik, nalidiksik asidin üzerine anlamlı bir gelişme gösterememiştir. Flumekin, 6 konumunda bir fluoro grubunu içeren geliştirilmiş ilk fluorlu bileşiktir. Temel

kimyasal yapıda yapılacak modifikasyonlarla gram-pozitif aktivitenin geliştirilebileceğini göstermiştir (5). Flumekin, komplike olmayan gonoreye karşı ve nalidiksik aside dirençli bazı Enterobacteriaceae suşlarına karşı etkili bulunmuştur (4).

1978'de, 7 konumunda bir piperazinil yan zincirine sahip bir 6-fluorlu kinolon olan norfloksasin geliştirilmiştir (2, 4). 1986'da norfloksasin, genitoüriner infeksiyonlarda kullanılmak üzere Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde ruhsatlandırılmıştır. Norfloksasin, önceki bileşiklerden daha uzun bir yarılanma ömrüne, daha az protein bağlanmasına ve iyileşmiş gram-negatif etkinliğe sahiptir (4, 6). Norfloksasin'in keşfiyle potens artmış ve etki spektrumu genişlemiştir. Norfloksasinin keşfinden sonra molekülün C-6 konumunda fluor ve C-7 konumunda halkalı aminlerin oluşu standart hale gelmiştir (7).

Norfloksasinden sonra, artan çalışmalarla birçok fluorokinolon türevi ilaç geliştirilmiştir. Kinolonlardan sonra geliştirilen fluorokinolonların, önceki bileşiklerle karşılaştırıldığında daha geniş bir etki spektrumu ve iyileşmiş farmakokinetik özelliklere sahip olduğu görülmüştür (3, 4).

Geliştirilen kinolonların kronolojik sıralaması Şekil 2.1'de gösterilmiştir (4).



Şekil 2.1. Kinolonlar: Dekatlardaki keşfi ve kullanımı. *, geri çekilenler. (4)

Florokinolonların içinde en başarılı ve yaygın olarak kullanılan ajan 1986 yılında piyasaya sürülen siprofloksasin olmuştur. Siprofloksasinin piyasaya sürülmesinin ardından fluorokinolonların geniş yelpazedeki enfeksiyonların tedavisi için ne kadar değerli ajanlar oldukları fark edilmiştir. Bu bileşik sınıfı, mevcut bakterisidal ilaçlara

kıyasla, dirençli suşlar da dâhil olmak üzere, çeşitli parazitler, bakteriler ve mikobakterilere karşı geniş ve güçlü etkinliklerinin yanı sıra, gelişmiş farmakokinetik özellikleri de sahiptirler (3). Siprofloksasin ve ofloksasinin keşfinden sonraki gelişmelerde, streptokokal enfeksiyonların (örneğin levofloksasin, gatifloksasin, klinafloksasin ve moksifloksasin), anaerobik enfeksiyonların (örneğin trovafloksasin, gatifloksasin, moksifloksasin, klinafloksasin ve sitafloksasin) ve dirençli mikroorganizmaların tedavisine yönelik moleküller geliştirilmiştir (7). Siprofloksasin bugün de hala grubun en yaygın kullanılan ajanı olma özelliğini korumaktadır (4).

Geliştirilip klinik kullanıma sunulduktan sonra piyasadan çekilen fluorokinolonlar da mevcuttur. Grepafloksasin, advers kardiyak olaylar nedeniyle 1999 yılında, Trovafloksasin ise yine aynı yıllarda (1999-2000) hepatik toksisite riski nedeniyle üretici firma tarafından dünya çapında geri çekilmiştir. Gatifloksasin, diğer fluorokinolonlarla karşılaştırıldığında hipoglisemi ve hiperglisemi sıklığını artırdığı için 2006 yılı ve sonrasında yine çoğu ülkede sistemik kullanımından geri çekilmiştir (Hala oftalmik göz damlaları mevcuttur). Sparfloksasin ticari sebeplerden dolayı (8) 2001 yılında çoğu ülkeden norfloksasin ise yine benzer sebepten 2014 yılında Amerika'da geri çekilmiştir (8).

Son zamanlarda, yeni kinolon antibakteriyeller, antibakteriyel terapi alanının son derece başarılı bir sınıfıdır; bununla birlikte, kinolona dirençli bakterilerin sayısı artmıştır. Çoklu ilaç direnci ile ilgili sorunlar yeni kinolonların gelişimi için itici güç olmuştur. Bir sonraki kinolon antibakteriyel ajanların, Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) gibi bakterilere karşı güçlü etkisi olması ve daha düşük direnç profili oluşturması planlanmaktadır. Ayrıca, advers etkileri azaltmak için uygun güvenlik profillerine sahip olmaları gerekmektedir (2).

2.2. Kinolonların Farmakolojisi

2.2.1. Fluorokinolonların Etki Mekanizması

Fluorokinolonlar bakteriyel DNA (Deoksiribo Nükleik asit) sentezinin direkt inhibitörleri olan tek antimikrobiyal ajan sınıfıdır (9). Fluorokinolonlar bakterilerin sitoplazması içine girerler ve DNA'yı negatif supersarmal durumuna getiren DNA

jirazı (bakteriyel topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV'ü inhibe ederler; böylece bakteri DNA çift-ipliklerindeki ipliklerin (zincirlerin) birbirinden ayrılmasını, DNA replikasyonunu ve DNA transkripsiyonunu bozarlar ve ayrıca DNA'yı zedelerler (3, 10, 11, 12). Bakterilerin çoğunda primer etki yerleri topoizomeraz IV (gram pozitif mikroorganizmalarda tercih edilir) iken, gram negatif bakterilerde fluorokinolonların primer etki yerleri DNA jirazıdır (11, 13, 14). Bakteri DNA jirazı memelilerin topoizomerazlarından oldukça farklı olduğu için fluorokinolonlar bakteri jirazına bin kat seçicilik gösterirler (3). Memelilerde fluorokinolonların metal iyonlarına olan afinitesi, antibakteriyel aktiviteleri için bir ön koşuldur ve muhtemelen kinolonlar bir magnezyum iyonu aracılığıyla DNA jiraz kompleksine bağlanmaktadır (12, 13, 15). Sonuç olarak enzimlerin inhibe edilmesiyle bakteri büyümesi durur ve hücre ölümü gerçekleşir (3, 12).

2.2.2. Kinolonların Farmakokinetikleri

Farklı bileşiklerin farmakokinetik özellikleri patojenleri öldürmek için gerekli olan doza ve dozaj formuna bağlı olarak değişiklik gösterir (3). Yeni fluorokinolonların daha uzun serum yarı ömrü, daha yüksek pik konsantrasyonu, daha iyi biyoyararlanımı ve daha geniş doku penetrasyonu vardır (16, 17). Bazı fluorokinolonların farmakokinetik özellikleri Tablo 2.1.'de gösterilmiştir.

2.2.2.1. Emilim

Fluorokinolonlar lipofilik bileşiklerdir ve biyoyararlanımları %80-95'tir. Oral alındığında iyi emilirler ve etkin doku penetrasyonu gösterirler. Bu nedenle genellikle oral yoldan kullanılırlar (10, 11, 18). Ancak oral uygulamada tam emilim her zaman sağlanamaz (3, 19). Oral biyoyararlanım farklı fluorokinolonlarda değişiklik göstermektedir (3). Örneğin oral kullanımdan sonra yeni fluorokinolonların biyoyararlanımı en az % 70 ile siprofloksasine eşit ya da %99 ile levofloksasin arasında değişen orandadır (3, 20). Fluorokinolonların besinlerle birlikte alınmaları

ilacın maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma süresini uzatabilir ama biyoyararlanımını anlamlı şekilde değiştirmez (3, 21). Siprofloksasin, ofloksasin ve levofloksasin intravenöz olarak da kullanılır ve serum konsantrasyonları, oral alınanlara benzerdir (10, 11). Fluorokinolonlar patojenleri konsantrasyona bağlı olarak öldürdüklerinden, pik konsantrasyonları önemlidir. Genel olarak yeni fluorokinolon analoglarının farmakokinetik profilleri eski ajanlara göre daha iyidir (3). Bazı hastalık koşullarında fluorokinolonların farmakokinetiğinde bazı değişiklikler meydana gelebilir (3, 19), ancak insanda ishal veya kutanöz enfeksiyonlar fluorokinolonların oral absorpsiyonunu değiştirmez (3). Bakteriemi durumunda değişik fluorokinolon analoglarında farklılıklar meydana gelebilmesine rağmen, gram negatif enfeksiyonların efektif tedavisi için serum konsantrasyonları yeterliliğini sürdürmeye devam eder (3). Gatifloksasin infant ve çocuklarda hızla emilir ve günde tek doz uygulama imkanı sağlar (17, 22).

2.2.2.2. Dağılım

Fluorokinolonlar plazma proteinlerine az oranda bağlandıklarından vücutta yaygın olarak dağılırlar (11). Ancak beyindeki dağılım hızı diğer dokularla karşılaştırıldığında daha düşüktür ve santral sinir sistemi (SSS)'ne penetrasyonu iyi değildir (3, 23). Bu etkiden kan beyin bariyerinde bulunan P glikoproteininin sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (23). Plazma proteinlerine %14 - %51 oranında bağlanırlar. Vücut sıvılarında az iyonizedirler ve bu nedenle rahat dağılırlar. Amfoter bileşikler olduklarından hem asidik hem de bazik pH'da toplanabilirler. Sanal dağılım hacimlerinin büyük ve genellikle 2 L/kg'ın üzerinde olması doku penetrasyonlarını artırır (3, 11).

Fluorokinolonlar dokulara iyi penetre oldukları için; böbrek, akciğer, bronş mukozası, çizgili kas, kalp kası, safra kesesi, prostat ve genital kanalda plazmadakinden daha yüksek konsantrasyonlarda bulunurlar (3, 11). Üriner ilaç konsantrasyonları minimum inhibitör konsantrasyondan daha yüksek olduğu için fluorokinolonlar temel olarak üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılırlar (3, 24). Fluorokinolonların kemik dokusu, granülosit ve makrofajların içindeki

konsantrasyonları yüksektir. Pefloksasinin serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu serumdakinin %40'ı kadardır ve pefloksasin haricindeki fluorokinolonlar meninkslerin enflamasyonlu olduğu durumlar haricinde serebrospinal sıvıda düşük konsantrasyonda bulunurlar (3, 11).

2.2.2.3. Metabolizma

Serum yarı ömürleri 3-13 saattir (10, 20). Levofloksasin, gemifloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasinin yarı ömürleri uzundur ve günde tek doz kullanılır (10). Metabolizmaları primer olarak 3-karboksilik grubundan glukronid konjugasyonu ile olur (3). Piperazin halkası kolayca metabolize olur ve bu da antimikrobiyal aktivitenin azalmasına yol açar (3). Pefloksasinin %85'i, Norfloksasinin %15'inden azı, siprofloksasin ve enoksasinin ise yarıdan azı karaciğerde metabolize edilirken; ofloksasin, levofloksasin, lomefloksasin ve norfloksasin karaciğerde fazla bir değişime uğramaz. Ofloksasin ve levofloksasin vücutta en az metabolize edilen fluorokinolonlardır (11). Hepatik sirozda siprofloksasinin oksosiprofloksasine metabolizmasında azalma meydana gelir (3).

2.2.2.4. Atılım

Fluorokinolonlar büyük şekilde değişen oranda karaciğer ve böbreklerden elimine edilir ancak çoğu fluorokinolonun primer eliminasyon yolu böbreklerden glomeruler filtrasyon ve tübüler salgılamayla olur (3). Siprofloksasin ve norfloksasinin eliminasyonu P450 enzimleri ile kısmen hepatik kısmen de renal atılım ile olur (25). Siprofloksasin ve enoksasinin değişmemiş kısımları kısmen safra içinde atılır. Norfloksasin, ofloksasin ve levofloksasinin büyük bir kısmı idrarla değişmeden atılır ve idrardaki konsantrasyonu plazmadakinin 300-400 katı ya da daha fazladır; bu nedenle bu fluorokinolonlar idrar yolları enfeksiyonlarında tercih edilen antibiyotiklerdir (11, 25). Fluorokinolonların atılımı renal ve renal olmayan yollarla olabildiğinden, toksisiteden kaçınmak için renal ve hepatik bozukluğu olan ve geriatrik

hastalarda doz ayarlanmasının ilgili fluorokinolonlar için yapılması gerekir (3, 26). Bununla birlikte çoğu fluorokinolon için primer atılım yolu böbrekler olduğundan renal rahatsızlığı olan ve geriatric hastalarda doz ayarlanması önemlidir (3). Kreatinin klerensi 50ml/dk'dan düşük hastalar için doz ayarlanması gerekir ve tam doz ayarlanması böbrek yetmezliğinin derecesine ve kullanılacak olan fluorokinolonun cinsine göre değişir (27). Moksifloksasin için temel eliminasyon yolu hepatik metabolizma ve safra olduğundan böbrek yetmezliğinde moksifloksasin için doz ayarlanmasına gerek yoktur (10, 27). Böbreklerden atılmayan fluorokinolonlar, karaciğer yetmezliği olan hastalarda genellikle kontrendikedir (10). Çocuklarda sistemik eliminasyon daha hızlı olduğundan daha yüksek fluorokinolon dozları gerekmektedir (17, 29).

Tablo 2.1. Bazı fluorokinolonların farmakokinetik özellikleri

Fluorokinolonlar	Yarı-Ömür (saat)	Oral biyoyararlanım (%)	Serum doruk konsantrasyonu (mcg/ml)	Primer atılım yolu
Siprofloksasin (10)	3-5	70	2,4	Böbrek
Gatifloksasin (10)	8	98	3,4	Böbrek
Gemifloksasin (10)	8	70	1,6	Böbrek ve böbrek dışı
Levofloksasin (10)	5-7	95	5,7	Böbrek
Lomefloksasin (10)	8	95	2,8	Böbrek
Moksifloksasin (10)	9-10	>85	3,1	Böbrek dışı
Norfloksasin (10)	3,5-5	80	1,5	Böbrek
Ofloksasin (10)	5-7	95	2,9	Böbrek
Enoksasin	4-6 (20)	89 (30)	2-3 (30)	Böbrek (30)
Grepafloksasin	12 (31)	70 (20)	0,93 (31)	Feçes (31)
Trovafloksasin	9,1-12,7 (20)	88 (20)	2,3 (32)	Böbrek dışı (32)
Pefloksasin	12 (20)	100 (33)	10* (20)	Böbrek ve safra (20)

*9. Dozdan sonra

2.2.3. Fluorokinolonların Advers Etkileri

Fluorokinolonlar; mide bulantısı, anoreksiya, kusma, abdominal ağrı, diyare ve tat bozukluğu gibi yan etkilere sebep olabilir (26, 34). Bu yan etkilerin insidansı %2-20 arasındadır. Fluorokinolonlar, bu yan etkilere neden olma olasılığı en yüksek olandan en düşük olana doğru sıralanacak olursa; fleroksasin, grepafloksasin, trovafloksasin, sparfloksasin, pefloksasin, siprofloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin, levofloksasin, moksifloksasin, norfloksasin, enoksasin ve ofloksasin şeklinde söylenebilir (34). Kinolon kullanımı sonrasında çeşitli SSS yan etkileri görülebilir. Bu yan etkiler, tüm yan etki insidansının 1%–2%'sini oluşturur ve en sık görülenleri; baş dönmesi, baş ağrısı, ve somnolanstr (35). Daha nadir görülen yan etkiler; ajitasyon, delirium, konfüzyon, akut organik psikoz, ve anormal görmedir (26, 34). Kinolonlar, SSS yan etkisi riskine en fazla sahip olandan en az sahip olana doğru sıralanacak olursa; fleroksasin, trovafloksasin, grepafloksasin, norfloksasin, sparfloksasin, siprofloksasin, enoksasin, ofloksasin, pefloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin, levofloksasin ve moksifloksasin şeklinde söylenebilir (34). Sparfloksasin ve grepafloksasinin elektrokardiyografi (EKG)'de QT intervalini uzattığı bildirilmiştir ancak levofloksasin ve trovafloksasinde bu etki görülmemiştir (3). Fluorokinolonlar hayatı tehdit edici olabilen disglisemik reaksiyonlarla ilişkilendirilmiştir (3). Gatifloksasinin diyabetik hastalarda hiperglisemi ve oral hipoglisemik ilaç kullanan hastalarda hipoglisemi ile ilişkilendirilmesi nedeniyle, gatifloksasin 2006'da ABD'de geri çekilmiştir (3, 10, 12, 36). Fluorokinolon kullanımıyla nadiren, anafilaksi ve agranulositoz raporlanmıştır (3, 24). Fluorokinolon antibiyotikler ciltte fotosensitivite reaksiyonlarına neden olabilir. Bu reaksiyonların insidansı ve ciddiyeti farklı fluorokinolon antibiyotiklere göre değişiklik gösterir (3). Fluorokinolon kullanımıyla döküntü, pruritis ve hepatotoksisite de bildirilmiştir (26). Geçici ve geri dönüşümlü olarak eozinofili, nütropeni ve yüksek transaminaz düzeyleri görülebilir (17). Fluorokinolonların çocuklarda çoklu ilaca rezistan tüberkülozda kullanılması, invaziv pnömokokal hastalıkların ortaya çıkmasına yol açabilir (3, 37). Fluorokinolon kullanımı sonrası tendonit ve tendon rupturu nadir olarak görülebilir (11, 12, 26). Tendonla ilgili yan etkiler tedavinin ilk günlerinde ortaya çıkabildiği gibi, tedavi kesildikten aylar sonra da ortaya çıkabilir. Tendonit için risk faktörleri; ilerlemiş

yaş, böbrek yetmezliği ve steroid kullanımıdır. (10, 11, 12). Kinolonların kemik dokusuna özellikle de kıkırdağa yüksek afiniteleri vardır ve juvenil hayvanların fluorokinolonlarla tedavisinin artropati ve kıkırdak hasarı oluşturduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (38, 39, 40). Kinolonlara maruziyet ile Beagle türü köpeklerin ağırlık taşıyan eklemlerinde ve yürümelerinde zorluk olduğu bildirilmiştir (41). Fluorokinolonlar olgunlaşmamış hayvanlarda artropati ve kondrotoksisite ile ilişkilendirildiği için, bazı özel durumlar haricinde (42) 18 yaşından küçük çocuklar ve adolesanlar, gebeler, emziren annelerde kullanımı önerilmemektedir (26). Ancak fluorokinolon kullanımı sonucunda olası olarak oluşan artropati geri dönüşümlüdür (10). Ayrıca fluorokinolonların bağışıklık ile ilişkili idiosenkratik reaksiyonlara ve *Clostridium difficile* ile ilişkili diyareye neden olabileceği belirtilmektedir. Bağırsak mikroflorasını da etkileyebilir (34).

2.2.4. İlaç-İlaç Etkileşimleri

2.2.4.1. Fluorokinolonlar-Teofilin/metilksantinler

Fluorokinolonlar ve teofilin ya da kafein gibi diğer metilksantinler arasında etkileşim görülür. Fluorokinolonlar, özellikle siprofloksasin, norfloksasin ve grepafloksasin, sitokrom P450 1A2 enzim inhibisyonu yaparak serum teofilin konsantrasyonunu arttırabilir (3, 26, 43). Bu etkileşimin klinik sonucu olarak ksantinlerin dozu düşürülmeli ya da serum konsantrasyonları takip edilmelidir. Etkileşim teofilin ve sparfloksasin, trovafloksasin, levofloksasin ya da üçüncü jenerasyon fluorokinolonlar arasında olduğunda klinik olarak anlamlı değildir (3).

2.2.4.2. Enoksasin-Fenbufen

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİ)'lerden fenbufenin enoksasin ile birlikte verilmesinin insanda nöbet gelişimi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Fenbufen dışındaki NSAİ'lerle birlikte diğer fluorokinolonlardan birinin verildiği durumlarda hastalarda nöbet gelişimi gözlenmemiştir (3, 19).

2.2.4.3. Fluorokinolonlar-Antiasitler ve asit baskılayıcı ajanlar

Oral yolla alınan fluorokinolonların absorpsiyonları; magnezyum, alüminyum ve sukralfat gibi diğer ajanları içeren antasidlerle şiddetli şekilde azalır bu nedenle oral fluorokinolonlar, bu katyonları içeren herhangi bir üründen 2-4 saat önce veya dört saat sonra alınmalıdır (3, 10, 19, 26, 44). Mide pH'ının değişimi bazı fluorokinolonların oral absorpsiyonunu muhtemelen dissolusyondaki değişim yoluyla etkiler (3).

2.2.4.4. Fluorokinolonlar-Siklosporin

Fluorokinolonlarla siklosporin birlikte kullanıldığında siklosporin düzeylerinde yükselme olduğu görülmüştür (3).

2.2.4.5. Siprofloksasin-Antineoplastikler

Siprofloksasin antineoplastik ilaçların serum konsantrasyonunda azalma meydana getirir (3).

2.2.4.6. Norfloksasin-İdrar pH'sını alkaliye çeviren ilaçlar

Sodyum bikarbonat, karbonik anhidraz inhibitörleri ve sitratlar gibi idrar pH'sını alkaliye çeviren ilaçlar, norfloksasin çözünürlüğünü azaltırlar ve kristalüri olasılığında artışa sebep olabilirler (3).

2.2.4.7. Siprofloksasin/norfloksasin-Azlosilin/simetidin/probenesid

Azlosilin, simetidin ve probenesid ile siprofloksasin ve norfloksasinin serum konsantrasyonlarında artış ve klerenslerinde azalış görülür (3).

2.2.4.8. Pefloksasin ve siprofloksasin-Penisilinler ve aminofilin

Bu ilaçların çözeltileri karıştırılırsa farmasötik geçimsizlik gözlenir ve çökme meydana gelebilir (11).

2.2.4.9. Kinolonlar-Varfarin

Birlikte kullanıldıklarında kumarinlerin antikoagülan etkisinde artma meydana gelebilir. Bunun nedeni, genel olarak antibakteriyel ajanların normal barsak florasını tahrip etmesi ve K vitamini sentezini bozması olabilir. Bunun yanında etkileşimde rol oynayan diğer faktörler, varfarin metabolizmasının kinolonlar tarafından inhibisyonu ve plazma proteinlerine bağlanmada varfarin ile kinolonların yer değiştirmesidir. Varfarin ve kinolonların potansiyel etkileşimiyle ilgili çok sayıda rapor bildirilmiştir, bu raporlardan büyük kısmı siprofloksasin ile bildirilmiştir (20, 45).

2.2.5. Temel Klinik Endikasyonları ve Kullanım Prevalansı

33 Avrupa ülkesinin antibiyotik kullanımını yansıtan bir raporda 2009 yılında günde her 1000 kişi başına düşen antibiyotik sayısı 10,2-38,64 arasında değişmektedir. Tüm bu antibiyotiklerin içinde kinolon kullanım oranı %3 ile %16 arasında değişmektedir. En az kinolon kullanımının olduğu ülkeler İngiltere, İzlanda, Danimarka ve Norveçtir. En fazla kinolon kullanımının olduğu ülke ise Rusya'dır (46). 25 ülkede kinolon kullanımını yansıtan bir raporda 2003 yılında en fazla kinolon

kullanımının Portekiz’de (günde her 1000 kişi başına 3,10) olduğu saptanmış ve bu kinolonların büyük bir kısmının 2. Jenerasyon kinolonlar olduğu belirlenmiştir. En az kinolon kullanımının ise Danimarka’da (günde her 1000 kişi başına 0,25) olduğu ve bu kinolonların hepsinin 2. Jenerasyon kinolonlar sınıfına girdiği tespit edilmiştir (47). ABD’de günümüzde en fazla siprofloksasin, levofloksasin, gatifloksasin ve moksifloksasin kullanılmaktadır (48). Ülkemizde ise bugüne kadar en fazla siprofloksasin kullanılmıştır (48). Gemifloksasin 2008 yılında ülkemizde kullanılmaya başlanmıştır (48). Fluorokinolonlardan norfloksasin, pefloksasin ve enoksasinin ülkemizde kullanımı yaygın değildir (48).

Kinolonlar antibakteriyeller içinde en fazla endikasyona sahip ilaçların başında gelmektedir ve SSS enfeksiyonları gibi bazı enfeksiyonlar haricinde neredeyse tüm enfeksiyonlarda etkilidir (44, 48). Kinolonlar; genitoüriner enfeksiyonlar, prostatit, solunum ile ilgili hastalıklar, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, gastroenterit, deri ve yumuşak doku hastalıklarında kullanılır (Tablo 2.2.) (26). Fluorokinolonlar klinik olarak en iyi fakültatif ve aerobik gram negatif basil ve kok enfeksiyonlarında kullanılırlar (Tablo 2.3.). Ancak zaman içinde *S. aureus* ve *P. aeruginosa*’nın rezistan türleri ortaya çıkmıştır (25, 44, 48, 49).

E. coli nedenli komplike olmayan üriner sistem enfeksiyonlarında 3-10 gün arası verildiklerinde çoğu kinolon trimetoprim-sulfametoksazol kadar etkilidir (26). Siprofloksasin, ofloksasin, lomefloksasin, enoksasin, levofloksasin ve gatifloksasinin yüksek renal klerensi ve renal konsantrasyonları olduğundan komplike üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde optimal seçenektir (26).

Kinolonların prostat dokusuna penetrasyonları iyi olduğundan prostatit tedavisinde etkilidirler. Norfloksasin, siprofloksasin, levofloksasin ve ofloksasin 4-6 hafta süreyle alındığında eradikasyon oranı 67-91% arasında değişmektedir (26, 50).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA); gatifloksasin, moksifloksasin, sparfloksasin ve levofloksasini akut bakteriyel sinüzit tedavisinde onaylamıştır. Ancak bakteriyel rezistans gelişme potansiyeli nedeniyle akut bakteriyel sinüzitte ilk seçenek olarak kullanılmamalıdır (26). Fluorokinolonlar, kistik fibrozlu hastalarda *Pseudomonas aeruginosa*’nın neden olduğu solunum yolları enfeksiyonlarında, *P. aeruginosa*’nın neden olduğu invazif eksternal otitis’te, Gram-negatif basillerin neden olduğu kronik osteomyelitte de endikedirler (25, 42, 49). Bununla birlikte

fluorokinolonların deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisindeki yeri, sınırlı veri nedeniyle, belirsizliğini korumaktadır ve bu tip enfeksiyonlarda ilk seçenek olarak tercih edilmezler (26). Diyabetik ayak enfeksiyonlarında diğer antibiyotiklerle kombine olarak kullanılabilirler (26, 51).

Fluorokinolonların kullanımı, ilk seçenek anti-tüberküloz ilaçlara direnç geliştiğinde ya da bu ilaçlar tolere edilemediğinde tüberkülozda etkili bulunmuştur. Ancak yine de özellikle monoterapi şeklinde uygulandıklarında ya da çoklu ilaç rejimi başarısızlığında tek aktif ajan olarak kullanıldıklarında *Mycobacterium tuberculosis*'te fluorokinolon direnci gelişmesi hakkında endişeler vardır (3, 52).

Penisilin alerjisi olan hastalarda, komplike olmayan *Neisseria gonorrhoeae* üretrit ya da servisitinde tek doz siprofloksasin ya da ofloksasin alternatif tedavi olarak düşünülebilir (26, 53).

Norfloksasin veya siprofloksasin; *Shigella* türlerinin, enterotoksijenik *E. Coli* ya da *Campylobacter jejuni*'nin neden olduğu turist diyaresinin tedavisinde trimetoprim-sulfametoksazol ile karşılaştırılabilir dercede etkinliğe sahiptir. Siprofloksasin ve ofloksasin; enterik tifoid ateşin tedavi seçeneklerindedir. *Vibrio cholerae* enfeksiyonunun tedavisinde norfloksasin; hem trimetoprim-sulfametoksazol hem de doksisisiklinden daha üstün bulunmuştur (26).

Fluorokinolonlar, oküler enfeksiyonların profilaksi ve tedavisinde kullanılabilirler (3, 54).

Yüksek riskli nötropenik kanser hastalarında kinolon profilaksisinin, febril atağı azaltmada etkili olduğuna dair kanıt I düzeyinde bulgular vardır (55).

Tablo 2.2. Çeşitli fluorokinolonların kullanımı için FDA tarafından onaylanan endikasyonlar*[†] (56)

Endikasyon	Norfloksasin	Siprofloksasin	Ofloksasin	Levofloksasin	Enoksasin	Lomefloksasin	Sparfloksasin	Grepafloksasin	Trovafloksasin [‡]
Üriner sistem enfeksiyonu	X	X	X	X	X	X			
Prostatit	X	X	X						
Komplike olmayan gonore	X	X	X		X			X	
Klamidya NGU			X [§]					X	
PID ve diğer GYN enfeksiyonları			X [¶]						
Enterik ateşi içeren bakteriyel gastro-enterit		X							
Karın içi enfeksiyon		X ^{**}							X
Sinüziti içeren solunum sistemi enfeksiyonları, TKP		X ^{††}	X	X		X ^{‡‡}	X	X	X
Kemik ve eklem enfeksiyonları		X	X	X					X
Cilt ve cilt yapısı enfeksiyonları		X	X	X					

*TKP=Toplum kökenli pnömoni; GYN= jinekolojik; NGU=non-gonokokal üretrit; PID=pelvik enflamatuvar hastalık.

[†]Duyarlı bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlar için.

[‡]FDA kullanımını, nazokomiyal pnömoni veya komplike intra-abdominal enfeksiyonlar gibi ciddi; tedavi eden doktorun kararıyla ciddi ve yaşamı ya da uzvu tehdit edici; enfeksiyonlarla sınırlamayı önermektedir

[§]Doksisiklinden daha az etkili

[¶]Akut PID

^{**}Metronidazole

^{††}*Streptococcus pneumoniae* başarısızlığı ortaya çıktığında

^{‡‡}Yalnızca duyarlı gram (-) bakteriyeye bağlı bronşitte

Tablo 2.3. Yetişkinlerde ve 12 yaşından büyük çocuklarda fluorokinolonlar ve etkili olduğu en yaygın enfeksiyonlar (42)

Enfeksiyon	Primer patojen(ler)*	Fluorokinolon
Sistemik antibiyotik gerekliliği [†]		
Üriner sistem enfeksiyonları	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enterobacter türleri Citrobacter türleri Serratia türleri	Siprofloksasin [‡]
Akut otitis media; sinüzit	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	Levofloksasin [§]
Pnömoni	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (Mikoplazma enfeksiyonları için makrolitler tercih edilir)	Levofloksasin
Gastrointestinal enfeksiyonlar	Salmonella türleri Shigella türleri	Siprofloksasin [‡]
Topikal antibiyotik gerekliliği ^{¶,**}		
Konjonktivit	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	Besifloksasin Levofloksasin Gatifloksasin Siprofloksasin Moksifloksasin Ofloksasin
Akut otitis eksterna; timpanostomi tübüyle ilişkili otore	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Karışık gram +/-gram - organizmalar	Siprofloksasin ^{††} Ofloksasin

*Patojenin, fluorokinolonlara karşı duyarlı olduğunun belgelendirildiğini ya da duyarlı olduğunun düşünüldüğünü varsayarsak

[†]Eğer oral terapi uygunsa ve organizmalar duyarlıysa diğer oral antibiyotik sınıflarını kullanın

[‡]Siprofloksasin dozu: oral uygulama, günde 20-40 mg / kg, her doz maksimum 750 mg olacak şekilde her 12 saatte bir bölünür; İntravenöz uygulama, günde 20-30 mg / kg, her doz maksimum 400 mg olacak şekilde her 8-12 saatte bölünür.

[§]Levofloksasin dozu: oral veya intravenöz uygulama, günde 16-20 mg / kg 12 saatte bir bölünür (6 aylık-5 yaş çocuklar için) ya da günde bir kez 10 mg / kg (5 yaşında ve daha büyük çocuklar için) (her doz için maksimum doz: 750 mg).

[¶]Fluorokinolonların sistemik toksisitesi topikal tedavide endişe edilmesi gereken bir durum değildir; topikal ajanların kullanımı, şüphelenilen patojenler, mukozal enfeksiyon için etkililik, tolere edilebilirlik ve maliyete göre belirlenmelidir.

^{**}Daha ciddi enfeksiyon için diğer sistemik tedavi gerekebilir.

^{††}Kortikosteroid ile veya olmadan uygulanabilir.

2.2.6. Diğer Ajanlarla Kombinasyonları

Fluorokinolonların diğer antimikrobik ilaçlarla kombinasyonları ile ilgili kapsamlı araştırmalar vardır. Fluorokinolonların aminoglikozitler, beta laktamlar, imidazoller, makrolidler ve klindamisin ile kombinasyonları nadiren Enterobacteriaceae'ye ve gram pozitif bakterilere karşı sinerjik etki gösterir. Sipprofloksasin ve ofloksasinin antitüberküloz ajanlarla kombinasyonu, *Mycobacterium tuberculosis* ve atipik mikobakterilere karşı aktivite göstermiştir (57). Antipsödomonal penisilin-sipprofloksasin kombinasyonunun ve sipprofloksasin-fosfomisin kombinasyonunun *Pseudomonas aeruginosa* üzerinde sinerjik etkiye neden olabileceği, ancak tam tersine kinolonların aminoglikozitlerle kombinasyonlarının *P. aeruginosa*'ya karşı nadiren sinerji gösterdiği bildirilmiştir (58). Nötropenik enfeksiyonun fare modelinde sipprofloksasin ve antipsödomonal penisilinlerin sinerjik etki gösterdiği bildirilmiştir. Sipprofloksasin ve rifampin kombinasyonu deneysel *Staphylococcus aureus* osteomyelitinde tek başına kullanılan ajanlara üstünlük gösterir. En dikkatle incelenen flurokinolon sipprofloksasindir ve bu nedenle diğer kinolonların diğer antimikrobiyel ajanlarla kombinasyonları hakkındaki veriler azdır (58). Genel olarak bu şekilde çalışmalar olsa da in-vitro ve hayvan modellerinden elde edilen verilerin klinik önemini gösteren çalışmalar yoktur (58). Fluorokinolonlar genellikle sinerjik etki elde etmek için değil, kendilerinin tek başlarına yeterli inhibitör aktiviteyi sağlayamadığı durumlarda diğer grup ajanlarla kombine edilirler (57).

2.3. Gebelikte İlaç Kullanımı

Gebelik aslında kadınların tamamen sağlıklı ve hiç ilaç kullanmaması gereken bir dönem olarak düşünülse de kadınların yaklaşık %80-90'ı gebelik döneminde en az bir reçeteli ya da tezgâh üstü satılan ilaç kullanmaktadır (59, 60, 61). Bununla birlikte gebelik süresince kullanılan ortalama ilaç çeşidi; 1976- 1978 yılları arasında 2,5 iken 2006 – 2008 yılları arasında 4,2'ye yükselerek %68 oranında artmıştır (59). Bu noktada endişe edilen durum, etik nedenler dolayısıyla piyasaya çıkacak ilaçların

etkilerinin gebelerde denenememesi ve bu nedenle gebelikte kullanımının onay alamamasıdır. Sadece çok az ilacın fetüs üzerinde potansiyel riskleri tam olarak bilindiği için, hekimler, ilaçların kullanımıyla ilgili gebelere güvenle öneride bulunamamaktadırlar. Gebelerin gebelikte hiç ilaç kullanılmaması gerektiğini düşünmeleri gibi bir yanlış algı, gebelerin çok istedikleri bir gebeliği sonlandırmalarına yol açabilir. Bu algı yanlıştır ve bir ilacın gebelikte kullanımı ile ilgili bir bilgi olmaması o ilacın her zaman gebelikte kullanılmaması gerektiği anlamına gelmeyebilir (62).

Gebeliklerin yaklaşık %50 si plansızdır (63, 64) ve bu nedenle gebelikte istenmeden ilaç maruziyeti olasılığı yüksektir. Bunun yanında çok büyük sayıda gebenin de kronik hastalıkları nedeniyle gebeliğinde düzenli olarak ilaç kullanması gerekmektedir (65). Bu durum, ilaçların gebelikte kullanımının test edilememesi ve gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili klinik çalışma yapılamamasıyla daha da komplike hale gelmektedir. Bununla birlikte anne ile ilgili durumlar ve çevresel faktörler birlikte fetusun normal gelişimini bozabilir ve maternal morbidite ve mortalite oranlarını artırabilir (65). Örneğin alkol en sık kullanılan teratojenik maddedir (66, 67, 68, 69). Gebelikte sigara içimi ise düşük doğum ağırlığı, prematürite, spontan abortus, perinatal mortalite riskinin artmasına neden olur (70, 71).

Gebelikte ilaçlar, çeşitli maddeler ya da çevresel etkenlere maruziyette zaman önemlidir. Menstruasyonun kesilmesi hamile olduğunu anlamamanın en genel yolu olduğu için gebeliğin ilk 6 haftalık periyodu ilaçlara istenmeden maruz kalım ile ilişkilendirilebilir. Konsepsiyondan implantasyona kadar olan süre “hep ya da hiç” periyodudur ve genel olarak embriyoya gelecek zararın düşük ile sonuçlanacağı düşünülür (65).

Embriyonik periyodda, yani konsepsiyondan sonra implantasyondan 54-60. güne kadar, organogenezisin temel evreleri gerçekleşir. Bu dönem teratojeniteye maksimum duyarlılığın olduğu dönemdir çünkü bu dönemde dokular hızla değişmektedir ve dokulara bu dönemde gelecek zarar onarılamaz. Teratojenik ajanlara bu dönemde maruz kalımın yapısal anomaliye yol açma ihtimali çok yüksektir. Son olarak fetal fazda, embriyonik evreden term döneme kadar olan dönemde, büyüme ve fonksiyonel olgunlaşması tamamlanan organ ve sistemler ortaya çıkar. Bu periyoddaki teratojenik maruziyet; büyük yapısal anomalilerden ziyade; fetal büyümeyi, spesifik

organların boyutlarını ya da organların fonksiyonlarını etkileyebilir. Çoğu ilaç için riskli periyod gebeliğin ilk trimesterindeki maruziyettir (65). Genel olarak gebe kalmak isteyen kadınlara, gereksiz ilaçlarını, konsepsiyondan 3-6 ay önce bırakmaları önerilir (74).

Teratojenez; fetal organların yapısal ya da fonksiyonel açıdan anormal gelişimi olarak tanımlanır (62). Teratojenezin tipik bulguları, fetüsün kısıtlı büyümesi, karsinojenez, organ yapısı veya fonksiyonlarındaki malformasyonlardır (62). Majör malformasyonların; yaşamı tehdit edici, majör cerrahi müdahale gerektirici, ciddi kozmetik ya da fonksiyonel etkileri olabilir (62).

Doğum defektlerinin nedenleri temel olarak 3'e ayrılabilir; birincisi genetik ve nedenlerin %25'ini oluşturur. İkincisi; enfeksiyon hastalıkları, annenin hastalığı, teratojenik ilaçlar, alkol, sigara ve çevresel kirliliği içine alan çevresel faktörlerdir ve doğum defektlerinin %15'i bu nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (72). Doğum defektlerinin %0,07'si ilaçlar nedeniyle meydana gelir (73). Üçüncü neden ise multifaktöryeldir ve doğum defektlerinin nedenlerinin %60'ını oluşturur (72).

Gebelikte kullanılan ilaçların fetüse etkileri, fetusun maruz kaldığı doza bağlı olarak değişir (74). İlacın plasentadan geçiş özelliği, gebelikteki bazı fizyolojik ve farmakokinetik değişiklikler bebeğin ilaç maruziyetini değiştirebilir (74, 75). Bu değişiklikler başlıca kardiyovasküler sistem, solunum sistemi, renal sistem, gastrointestinal sistem, hematolojik ve koagülasyon sistemi, endokrin sistem üzerindeki değişikliklerdir (75).

İlaçlar az ya da çok olmak üzere plasentadan geçerler. İlacın plasentadan geçişini etkileyen faktörler; ilacın lipofilitesi ve iyonizasyon durumu, molekül ağırlığı, taşıyıcılar (p-glikoprotein), proteine bağlanma oranı ve plasental ilaç metabolizmasıdır. Lipofilitesi yüksek ve iyonizasyonu düşük ilaçlar plasentayı yüksek oranda geçerler (76). Maternal kan pH'ı 7,4, fetal kan pH'ı 7,3'tür. Buna göre hafif bazik ilaçlar iyon tuzağı nedeni ile fetal kompartmanda daha fazla toplanmaya meyillidir. İlacın plasentadan geçişini etkileyen bir diğer faktör molekül ağırlığıdır. İlacın molekül ağırlığı büyüdükçe plasentadan geçişi azalır. Molekül ağırlığı 250 – 500 Da arası olan ilaçlar lipofiliklik ve iyonizasyon derecesine de bağlı olarak plasentadan kolay geçerler. Molekül ağırlığı 500 Da'dan büyük olan ilaçlar

plasentadan daha az oranda (77), 1000 Da'dan büyük olan ilaçlar ise çok az geçerler (76).

2.3.1. Gebelik Döneminde Görülen Fizyolojik ve Farmakokinetik Değişiklikler

Gebelikte görülen fizyolojik ve farmakokinetik değişiklikler, fetusun ilaç maruziyetini etkiler ve ilaçların etkililiği değiştirebilir (78). İlaçların etkililiğinden emin olmak için gebelikte doz ayarlaması yapmak gerekebilir (65).

Gebelikte kardiyovasküler sistemin anatomi ve fizyolojisinde anlamlı derecede yeniden yapılanma olur. Ventriküler duvar kitlesi, miyokart kontraktilesi, kardiyak uyum, kalp hızı ve atım hacmi artar (79, 80). Kalp hızı ve atım hacminin artışıyla maternal kardiyak output %30-50 artışla 4 L/dk'dan 6 L/dk'ya yükselir (80). Artan kalp debisi ve bağırsak kan akışı genel olarak artan ilaç absorpsiyonuna neden olabilir (81). Progesteron, nitrik oksit ve prostaglandinlerin vazodilatör etkilerine sekonder olarak sistemik vasküler rezistans ve kan basıncı erken gebelikte düşer ve 20-24. haftalarda en düşük noktasına ulaşır, bu da fizyolojik hipotansiyona yol açar. Bu düşüşü takiben vasküler rezistans ve buna sekonder olarak kan basıncı tekrar yükselmeye başlar ve term döneme kadar gebelik öncesi değerlere yaklaşır (80, 82). Annenin kan hacmi, 6-8. gestasyonel haftalardan başlayarak 32. haftada pik yapar ve gebe olmayan kadınların kan hacminin %40-50'si oranında artar (83). Total vücut suyundaki, kan hacmindeki ve kapiler hidrostatik basınçtaki artış, hidrofilik maddelerin dağılım hacmini anlamlı şekilde artırır. Serum albümin konsantrasyonu ve diğer ilaç bağlayan proteinlerin konsantrasyonu düşer ve bu da primer olarak albümine bağlanan digoksin, midazolam ve fenitoin gibi ilaçlarda proteine bağlanmayı azaltıp serbest ilaç seviyesini artırabileceği için biyoaktiviteyi artırabilir (75).

Gebelikte östrojen konsantrasyonlarının artışına bağlı olarak solunum sistemi de anatomik değişimlere uğrar. Bu anatomik değişimler de vaskularitede artışa ve üst respiratuvar mukozanın ödemeine yol açar (84). Gebelikte ilk trimesterin erken evrelerinden başlayarak, tidal volümde %30-50 oranında bir artış görülür. Solunum hızı gebelikte değişmez ama dakikadaki ventilasyon %30-50 kadar anlamlı şekilde

artar (75). Ekspiratuvar rezerv volüm azalır ve inspratuvar rezerv volüm artarken vital kapasite değişmez (75). Maternal arteriyel kan pH'sı hafifçe 7,4–7,45'e yükselir (75).

Gebelikte, böbreklerin fonksiyonel kapasitesi artar ve renal kan akımı 35–60% kadar yükselir (85, 86), buna bağlı olarak bazı ilaçların klerensi artar. 14. gestasyonel haftanın başında böbrek kan akımı ve glomeruler filtrasyon hızı (GFR) %50 yükselir (87). GFR'deki artış, serum kreatinin konsantrasyonlarında azalmaya yol açar. Renal klerensteki artış, böbrekle atılan ilaçların eliminasyon hızını %20-%65 artırır ve ilaçların yarı ömrünün kısalmasına neden olur (75).

Gebelikte progesteronun artışı gastrik boşalmayı geciktirir ve ince barsaktan geçiş süresini yaklaşık %30-50 kadar uzatır (75). Gebelikte, oral uygulanan ilaçların maksimum ilaç konsantrasyonu (Cmax) ve maksimum ilaç konsantrasyonuna ulaşma süresi (Tmax) gibi biyoyararlanım parametreleri değişebilir (88). Gebeliğin erken dönemindeki bulantı ve kusma nedeniyle ilaç absorpsiyonu düşer. Gastrik pH'daki yükselme, zayıf asitlerin iyonizasyonunu artırabilir ve absorpsiyonlarını azaltabilir. Gebelikte ilaç metabolizması, değişen seks hormonları ve ilaç metabolize eden Faz I (redüksiyon, oksidasyon veya hidroliz) ve Faz II enzimlerindeki (glukronidasyon, asetilasyon, metilasyon ve sülfasyon) değişmelere bağlı olarak değişir (89).

Gebelikte beyaz ve kırmızı kan hücrelerinin sayısı artar. Kırmızı kan hücrelerinin sayısı gebelikte artmasına rağmen plazma volumu anlamlı şekilde yaklaşık %45 kadar artığı için fizyolojik anemi ortaya çıkar (75). Gebelikte; pıhtılaşma faktörlerinin (VII, VIII, IX, X, XII), fibrinojen ve von Willebrand faktörün plazma seviyesi yükselir. Platelet fonksiyonu ve rutin koagulasyon paneli değişmez (75). Gebelikte, iyodürün ve maternal klerensi artığı ve iyodürü fetüs de kullandığı için plazma iyodür konsantrasyonu gebelikte azalır. Tiroksin (T4) ve triiyodotironin (T3) hormonlarının düzeyi gebelikte artar. Toplam T4 ve T3 düzeyi artsa da bu hormonların serbest formları göreceli olarak sabit kalır ya da hafifçe düşer ama normal değerler arasında kalmayı sürdürür (75).

2.3.2. Talidomid Faciası ve Sonuçları

Yıllarca plasentanın fetüsü, ilaçların zararlı etkilerinden koruduğu düşünülmüş, ama 1957 yılında piyasaya sürülen ve gebelikte; sedatif ve antiemetik etkileri nedeni ile kullanılmış olan talidomidin neden olduğu facia ile bu algı değişmiştir (62, 90).

Talidomid; aralarında İngiltere ve Kanada gibi ülkelerin de bulunduğu 50'den fazla ülkede gebeler tarafından yaygın şekilde kullanılmış ve 10 000'den fazla bebeğin şiddetli uzuv defektleri, organ disgenезisi ve fokomeli ile doğmasına neden olmuştur (62, 90, 91). Ancak talidomide kritik zamanda maruziyetle malformasyon oranı %20-30 olmasına ve karakteristik malformasyonlar yapmasına rağmen görülen defeklerden birkaç yıl talidomid sorumlu tutulmamıştır (62).

Talidomid faciası, ilaçların teratojenik potansiyelleri hakkında toplumda ve sağlık çalışanları arasında ilgi ve farkındalık ortaya çıkarmış ve ilaçların güvenliliğine dair düzenlemelerin daha da ciddileşmesine neden olmuştur (90). Ancak aynı zamanda toplumun ve sağlık çalışanlarının ilaçların olası teratojenik etkisi hakkındaki risk algısını önemli derecede arttırmış ve "Her ilaç aksi ispatlanmadıkça teratojendir" düşüncesinin hakim olmasına neden olmuştur (Tablo 2.4).

Tablo 2.4. Teratojenik etkileri insanlarda kanıtlanmış ilaçlar* (62)

İlaçlar	Teratojenik etki
Aminopteridin [†] , metotreksat	SSS ve uzuv malformasyonları
Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ)	Yeni doğanlarda uzamış böbrek yetmezliği, kafatası osifikasyonunda azalma, renal tübüler disgenезi
Antikolinergik ilaçlar	Neonatal mekonyum ileus
Antitiroid ilaçlar (propiltiourasil ve metimazol)	Fetal ve neonatal guatr ve hipotiroidi, aplazia kutis (metimazolle)
Karbamazepin	Nöral tüp defektleri
Siklofosfamid	SSS malformasyonları, sekonder kanser
Danazol ve diğer androjenik ilaçlar	Dişi fetüslerde maskülinizasyon
Dietilstilbestrol [†]	Dişi ve erkek çocuklarda vajinal karsinom ve diğer genitoüriner defektler
Hipoglisemik ilaçlar	Neonatal hipoglisemi
Lityum	Ebstein anomalisi
Mizoprostol	Mobius sekansı
NSAİ'ler	Duktus arteriosus konstrüksiyonu [‡] , nekrotizan enterokolit

Tablo 2.4. Teratojenik etkileri insanlarda kanıtlanmış ilaçlar* (62) (Devam)

İlaçlar	Teratojenik etki
Parametadion [†]	Yüz ve SSS defektleri
Fenitoin	Büyüme geriliği, SSS eksiklikleri
Psikoaktif ilaçlar (örneğin; barbitüratlar, opioidler ve benzodiazepinler)	Gebeliğin geç dönemlerinde alındığında neonatal çekilme sendromu
Sistemik retinoidler (izotretinoin ve etretinat)	SSS, kraniyofasiyal, kardiyovasküler ve diğer defektler
Tetrasiklin	Dişlerde ve kemiklerde anomaliler
Talidomid	Uzuv kısalığı defektleri, iç organ defektleri
Trimetadion [†]	Yüz ve SSS defektleri
Valproik asit	Nöral tüp defektleri
Varfarin	İskelet ve SSS defektleri, Dandy-Walker sendromu

*Sadece klinik tavsiye edilen dozunda teratojenik etki görülen ilaçlar listelenmiştir. Liste yenidoğanın morfolojisini veya beyin gelişimini etkilediği kanıtlanan tüm ilaçları ve ilaçların farmakolojik etkilerini temel alarak göstermeleri beklenen bazı toksik etkileri kapsar.

[†]güncel olarak klinik kullanımı olmayan ilaç

[‡]sulundakın olasılıkla böyle bir etkisi yoktur.

2.3.3. İlaçların Gebelik Risk Kategorileri

Talidomid faciasından sonra ortaya çıkan önemli bir gelişme de ilaçların gebelik risk kategorileridir. Talidomidden önemli ölçüde etkilenen ülkelerde ortaya çıkmış olan 3 temel uluslararası sınıflandırma sistemi vardır (92). Bunlar; “the US Food and Drug Administration (FDA)”, “the European Farmaceutiska Specialiteter i Sverige (FASS ya da Swedish Catalogue of Approved Drugs)” ve “the Australian Drug Evaluation Committee (ADEC) systems”dır (93). Ancak yıllar içinde yapılan çalışmalar bu risk kategorilerinin genel olarak birbiriyle pek uyumlu olmadığını göstermiştir. Örneğin, risk kategorileri arasındaki uyumun araştırıldığı bir çalışmada 3 kategori tarafından sınıflandırılan 261 ilacın sadece 61’inin (% 26) her 3 sınıfta da aynı risk derecelendirmesine girdiği görülmüştür (94).

Şimdiye kadar bu sınıflandırma sistemlerinden ülkemizde en çok rağbet görmüş ve en sık kullanılmış olan FDA gebelik risk kategorileridir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. FDA Gebelik Risk Kategorileri (92)

A	İnsanlarda yapılan iyi-kontrollü çalışmalar fetüste teratojenik risk göstermemiştir.
B	Hayvan çalışmaları fetal risk göstermiş ancak bu insan çalışmalarıyla doğrulanamamıştır ya da hayvan çalışmaları fetal risk göstermemiş ve iyi-kontrollü insan çalışmaları bulunmamaktadır.
C	İyi-kontrollü insan çalışmaları yetersizdir ve hayvan çalışmaları yoktur ya da fetüs üzerinde advers etki göstermiştir.
D	İnsan çalışmaları veya araştırılan veya piyasa sonrası veriler fetal risk göstermiştir; potansiyel risklerine rağmen faydaları kabul edilebilir.
X	Hayvan/insan çalışmaları ya da araştırılan ya da piyasa sonrası veriler fetal risk göstermiştir ve bu veriler herhangi olası faydaya karşı ağır basmaktadır.

FDA gebelik risk kategorilerinin önemli eksiklikleri olduğu 1990'lı yılların ortalarına doğru vurgulanmaya başlamış ve bu eksikliklerin tartışılması için 1997 yılında FDA yetkilileri bir forum düzenlemiştir. Bu forumda aşağıdaki eleştiri ve değerlendirmeler yapılmıştır (67,69,78, 90):

- Kategoriler, fazlasıyla basitleştirilmiş bir risk anlatımı nedeni ile riski iletmede yetersiz kalmaktadır.
- Kategoriler A'dan X'e gidildikçe riskin arttığı gibi bir algı ortaya çıkarmaktadır.
- Kategoriler aynı kategoride yer alan ilaçların teratojenik etki potansiyellerinin benzer olduğuna dair yanlış bir algıya neden olmaktadır.
- Kategoriler; olası istenmeyen etkiler, etkinin şiddeti, insidansı, ilacın maruziyet dozu, süresi, sıklığı, kullanım yolu, maruziyet zamanı ya da etki tipi açısından ayırt ettirici değildir.
- Kategoriler; planlanmış gebeliklerde kullanılacak ilaçların seçimine odaklanmaktadır ve gebelikte farkında olmadan ilaç kullanımına dair riskleri tanımlamakta yetersizdir.
- Kategoriler; hayvan ve insan verileri arasında ayırt ettirici bir vurgu yapmakta yetersizdir.

Forum sonucundaki değerlendirmeler dikkate alınarak FDA tarafından multi-disipliner bir çalışma grubu oluşturulmuştur. Bu alışma grubu, gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili riskleri karakterize etmek ve iletmek için mevcut hayvan ve insan çalışmalarından yararlanılarak hazırlanan “ykleştirilmiş” şekilde yazılmış bir anlatımın daha uygun olduğuna karar vermiştir. Buna göre, risk karakterizasyonu ve iletişiminde; risk zeti, klinik yönetim ve verilerin anlatıldığı 3 temel bölüm olacaktır. Bu fikirler temel alınarak üç bölümlü bir anlatım erevesi oluşturulmuş ve aralarında kadın hastalıkları ve doğum hekimleri, aile hekimleri ve ebelerin olduğu odak grupları ile ayrıntılı şekilde çalışılarak sonuçlandırılmıştır. Yeni anlatım modeli, Amerikan resmi gazetesinde 29 Mayıs 2008 tarihinde yayınlanan yazıyla duyurulmuş ve 30 Haziran 2015 yılında geçerli hale gelen bir kuralla FDA Gebelik Risk kategorileri kaldırılmış ve bunun yerine ilaç etiketlerinde bu yeni anlatım modelinin yer almasına karar verilmiştir (Tablo 2.6) (69, 78, 90, 95).

Tablo 2.6. Gebelikte ilaç maruziyetine dair FDA tarafından kabul edilen yeni anlatım modeli (90)

Başlıklar	Kapsam
Gebelik kayıt sistemi ifadesi	İlacın gebelikteki maruz kalımına dair mevcut bir kayıt sistemi ya da çalışma var ise kaydolmak isteyen gebeler için iletişim bilgileri
Gebeliğe dair bazal risk ifadesi	“Tüm gebeliklerde ilaç kullanımından bağımsız olarak belirli bir oranda doğum defekti, kayıp ya da diğer istenmeyen sonuç riskleri bulunmaktadır. Aşağıdaki fetal risk özeti A ilacının gelişimsel anormallikleri bu bazal riskin ne kadar üzerine çıkarma potansiyeli olduğunu tanımlamaktadır.” gibi bir ifade yer alacaktır.
Fetal risk özeti	Bu bölümde mevcut veriler üzerinden ilacın insanlarda gelişimsel anormallikleri ne ölçüde arttırabileceği karakterize edilecektir. İlaçların hangi yol (sistemik, topikal vb.) ile kullanıldıkları da göz önüne alınacaktır.
Klinik değerlendirmeler	Bu bölümde aşağıdaki konularda bilgiler olacaktır. <ul style="list-style-type: none">• İstemedi maruz kalım (gebelik henüz öğrenilmeden önceki maruz kalımlar)• Gebelere yönelik reçeteleme kararları<ul style="list-style-type: none">- İlacın kullanılacağı hastalığın gebe ve fetüs üzerindeki riskleri- Gebelikte doz ayarlanmasına dair bilgiler- Gebelikte sıklığı artan ya da gebeliğe özgü anneye ait istenmeyen etkiler- İlaça maruz kalım dozu, zamanı ve süresinin etkileri- Olası yenidoğan komplikasyonları ve müdahale yöntemleri• İlacın doğum esnasındaki etkileri
Veriler	İnsan ve hayvan verileri, insan verileri önce olacak şekilde gösterilecektir. <ul style="list-style-type: none">• Çalışmanın tipi, maruz kalıma dair bilgiler (doz, süre, zaman) ve fetüste tanımlanmış herhangi bir gelişimsel anormallik ya da diğer istenmeyen etkiler• Pozitif ve negatif tecrübeleri kapsayan insan verileri, çalışmaya alınan olgu sayısı ve çalışmanın süresi• Çalışılan türleri ve çalışılan dozu insan dozu eşdeğerinde tanımlayan hayvan verileri

2.3.4. Gebelikte İlaç Kullanımı İle İlgili Risk Karakterizasyonu ve İletişimi-Klinik Uygulamada Yararlanılan Çalışmaların Özellikleri

2.3.4.1. Hayvan çalışmaları

Talidomidin insanlarda ortaya çıkardığı teratojenik etkinin hayvanlarda yapılan çalışmalarda farkedilememiş olması bilim camiasında büyük bir kaygı ortaya çıkarmıştır. Ancak, insanlarda teratojenik olduğu bulunan her ilaç, insanlarda moebius sekansı olarak bilinen çeşitli morfolojik paternlere neden olan mizoprostol hariç, benzer teratojenik etkiyi hayvan çalışmalarında da göstermiştir (62). Bununla birlikte insan ve hayvanlar arasındaki tür farklılığından ileri gelen farmakokinetik farklılıklar da unutulmamalı (96) ve hayvan çalışmalarının sonuçları yorumlanırken akılda bulundurulmalıdır. Bu nedenle hayvan çalışmalarından genellikle insan çalışmaları olmadığı zaman faydalanılır. Hayvanlara yüksek dozda uygulandığında teratojenik etki görülen ancak klinikte insanlarda kullanılan dozlarla ilişkisi olmayan ilaçlar da vardır. Bu ilaç dozlarıyla yapılan hayvan çalışmaları gebede ve doktorda yanlış yüksek risk algısına ve istenen gebeliklerin terminasyonuna neden olabilir (62). Bu nedenle hayvan çalışmalarının sonuçları yorumlanırken, çalışmada kullanılan ilaç dozlarının klinikte kullanılan dozlarla ilişkisine bakılmalı ve sonuçlar doğru yorumlanmalıdır.

2.3.4.2. Epidemiyolojik çalışmalar

2.3.4.2.1. Vaka raporları

Eğer araştırılan ilacı göreceli olarak az sayıda gebe kullanıyor ve ilaç nadir malformasyonlara yol açıyorsa az sayıda vaka, güçlü bir ilişki belirtebilir. Eğer ilaç çok sayıda gebe tarafından kullanılıyorsa da az sayıda vaka bile bu anomalinin toplumda görülme oranını yansıtabilir (62). Bununla birlikte, vaka raporları ile nedensellik ilişkisi kurmak genellikle zordur bu nedenle gözlemsel çalışmaların varlığı araştırılmalıdır.

2.3.4.2.2. Gözlemsel kontrollü çalışmalar

Gebelikte ilaç kullanımıyla ilgili risk değerlendirmesi yapılırken randomize olmayan gözlemsel çalışmalar olan kohort ve vaka-kontrol çalışmalarından yararlanır. Prospektif gözlemsel çalışmalarda tedavi kararları, veriyi toplayan araştırmacılar tarafından verilmediği için tedavi endikasyonu ve eşzamanlı olarak başka ilaç maruziyetleri standardize edilemez. Bu nedenle tedavi alan grupla almayan karşılaştırılırken kafa karıştırıcı faktörlerin 2 grup arasında rastgele olarak dağıtılması mümkün olmaz (62). İlacın malformasyon riskinin doğru saptanabilmesi için gebelerin araştırılan ilaca maruziyetleri dışındaki demografik bilgileri, obstetrik öyküsü, tıbbi öyküsü, bağımlılıkları, radyasyon maruziyeti, folik asit kullanma durumu, ilaç öyküsü, ilacın endikasyonu, süresi, dozu ve farmasötik şekli gibi özelliklerinin eşleştirilmesi ya da gerekli ayarlamalar yapılarak kafa karıştırıcı faktörlerin sonuca etkisinin engellenmesi çok önemlidir. Gebelikte ilaç maruziyetinin nörodavranışsal gelişim üzerine etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar, diğer anomalilerin araştırıldığı çalışmalara göre daha uzun takip zamanı gerektirir (62).

2.3.4.2.3. Meta-analizler

Meta-analiz yaparken temel endişe metodolojileri ve kaliteleri birbirine uymayan çalışmalardan elde edilen verilerin uygunsuz kombinasyonu riskidir. Ayrıca negatif sonuçlu çalışmaların yayınlanma olasılığının düşük olması, meta-analize dahil edilecek çalışmalar konusunda yayın yanlılığına neden olabilir (62).

Gebelikte ilaç kullanımı konusunda risk değerlendirmesi yaparken yararlanılan çalışmalara aşağıdaki bilgi kaynaklarından ulaşılabilir.

2.3.5. Bilgi Kaynakları (97)

- Pubmed ve diğer kanıta dayalı veri tabanları
- Derleme kaynaklar
 - Micromedex
 - Reprotox (<http://reprotox.org>)
 - Catalog of teratogenic agents (13th ed). Shepard TH, Lemire RJ, Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 2010.
 - Teratogenic Effects of Drugs in Resource for Clinicians (TERIS), Friedman JM, Polifka J. Second edition. The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 2000.
- Referans kitaplar
 - Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in Pregnancy and Lactation. Ninth edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011.
 - Schaefer C, Peters P, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation. Second edition. Elsevier, Amsterdam, 2007.
 - Koren G. Medication safety in pregnancy and breastfeeding: the evidence-based A-to-Z clinician's pocket guide. New York: McGraw-Hill Medical; 2007.
 - Koren G. Medication safety in pregnancy and breastfeeding. New York: McGraw-Hill, Health Professions Division; 2007.
- İlgili toplulukların web siteleri ve mail grupları ile internet ortamında bilgi alış-verişi
 - Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) in the United States and Canada, <http://www.otispregnancy.org> ya da <http://www.mothersbaby.org>
 - ENTIS (European Network Teratology Information Services), <http://www.entis-org.com>

İlaç kullanımından önce de % 1-5 arası ortalama %3 oranında bazal bir malformasyon riski bulunmaktadır. Önemli olan kullanılmış olan ilacın var olan bu bazal risk üzerine risk ekleyip eklemediği ve eklediyse ne kadar eklediğini

değerlendirmektir. İlacın kullanıldığı dönem, doz ve ilaçla ilgili gebelikte yapılmış olan epidemiyolojik çalışmalar risk değerlendirmesinin en önemli unsurlardır.

Sonuç olarak risk değerlendirmesi, ilacın var olan ya da olası teratojenik riski ve gebede kronik hastalıkların neden olabileceği riskler karşılaştırılarak en doğru şekilde yapılmalıdır.

2.3.6. Gebelikte Fluorokinolon Kullanımı ve Majör Konjenital Malformasyonlar Konusunda Yanlış Yüksek Risk Algısı

Gebelikte alt üriner sistem enfeksiyonları yaklaşık 1-4% ve üst üriner sistem enfeksiyonları 0,5-2% oranında görülür (98, 99). Tedavi edilmeyen üriner sistem enfeksiyonları preterm doğum, sepsis, yetişkin respiratuvar distres sendromu ve hatta ölüme neden olabilir (99). Üriner sistem enfeksiyonlarında reçete edilen kinolonların kıkırdağa yüksek afinitelerini vardır ve juvenil hayvanlara verildiklerinde artropati ve hayvanların ağırlık binen eklemlerinde yürümede zorluk olduğu görülmüştür (41, 100, 101, 102). Bunun yanı sıra çocuklara kinolon uygulanmasının, sonradan iyileşen artraljiye neden olabileceği belirtilmektedir (103). Fluorokinolonlar çeşitli hayvan ve insan çalışmalarında teratojenik olarak bulunmamasına rağmen (104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121) fluorokinolonların gebelikte kullanımları konusunda halen endişeler bulunmaktadır ve tedavi için başka bir seçenek var ise fluorokinolonların gebelikte ilk seçenek olarak reçete edilmeleri istenmez. Üriner sistem enfeksiyonları üreme çağındaki kadınlarda yüksek oranda görüldüğü ve gebeliklerin de yaklaşık yarısı plansız olduğu için komplike olmayan idrar yolları enfeksiyonlarında ve üst solunum yolları enfeksiyonlarında da ilk seçenek olarak reçete edilmeleri önerilmez (101, 116). Bununla birlikte şimdiye kadar yapılmış kohort ve vaka-kontrol çalışmalarının sonuçları genel olarak gebelikte istenmeden maruz kalımının gebeliğin sonlandırılması için bir endikasyon olmadığını önermektedir (116).

2.4. Meta-Analiz

Meta-analiz; aynı spesifik araştırma sorusunu cevaplamak için yapılmış bağımsız çalışmalardan elde edilen verileri birleştiren istatistiksel bir yöntemdir (122). Çoğunlukla sağlık müdahalelerinin klinik etkililiğini saptamak için kullanılır ve iki ya da daha fazla randomize kontrollü çalışmanın verisi birleştirilerek yapılabildiği gibi epidemiyolojik çalışmaların verilerini havuzlamak için de yapılabilir (123, 124). Meta-analizin kalitesini, içerdiği çalışmalar ve sistematik derleme protokolünün kalitesi belirler. İyi bir meta-analiz, araştırma sorusu ile ilgili yayınlanmış ya da yayınlanmamış tüm çalışmaları içermeyi hedefler. Meta analizin amacı; örneklem boyutunu artırarak bireysel çalışmalara göre kesinliği ve kanıt gücünü yükseltmek, çalışma sonuçlarını istatistiksel olarak daha anlamlı hale getirmektir. Meta-analiz, çalışmalar arasındaki tutarlılık ve farklılıkları görmemizi sağlar ve bireysel çalışmaların çelişkili sonuçlar verdiği durumlarda tartışmaları çözmeye yardımcı olur (122). Yeni hipotezler üretilmesini sağlar (125).

Kanıtla dayalı tıpta yararlanılan çalışma tipleri, kanıt piramidinin en alt basamağından en üste doğru sırasıyla in vitro çalışmalar, hayvan deneyleri, fikir, editör görüşü, kanaat, olgu sunumları, olgu serileri, vaka-kontrol çalışmaları, kohort çalışmaları, randomize kontrollü çalışmalar, sistematik derleme ve meta-analizlerdir. Meta-analiz, kanıtla dayalı tıpta kullanılan kanıt değeri en yüksek çalışma tipidir ve kanıt piramidinin en üst basamağında yer alır. Sistematik derleme ve meta-analizlerin nasıl yürütülmesi ve raporlanması gerektiğine dair çeşitli kılavuzlar mevcuttur. Sistematik derleme ve meta-analizlerin raporlanmasına ilişkin ilk kılavuzlar 1999 yılına “QUOROM (Quality Of Reporting Of Meta-analysis) Statement” adı altında yayınlanmıştır (122, 126). 2009 yılında bu guidelineler daha da geliştirilerek, çalışmayı planlama ve raporlama konusunda araştırmacıya yardımcı olan 27-maddelik bir kontrol listesinden oluşan PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) haline gelmiştir (122, 127, 128).

2.4.1. Meta-Analiz Yapılırken İzlenmesi Gereken Çalışma Metodolojisi (125):

2.4.1.1. Araştırma sorusunun ve spesifik hipotezin belirlenmesi: Kaliteli bir meta-analiz çalışmasının yapılabilmesi için araştırma sorusu ve spesifik hipotezin FINER kriterine uygun olarak belirlenmesi gerekir (122, 129) (Tablo 2.7).

Tablo 2.7. İyi bir araştırma sorusu için FINER kriterleri (129)

Uygulanabilir (feasible=F)	Yeterli sayıda denek Yeterli teknik uzmanlık Zaman ve para açısından tasarruflu Kapsam dahilinde yönetilebilir.
İlgi çekici (interesting=I)	Cevabı almak; araştırmacının, görevdeşlerinin ve toplumun ilgisini çeker.
Yeni (novel=N)	Önceki bulguları onaylar, reddeder veya genişletir.
Etik (ethical=E)	Kurumsal değerlendirme kurulunun onaylayacağı çalışmaya uygun
Konu ile ilgili (relevant=R)	Bilimsel bilgi Klinik ve sağlık politikası İleriki araştırmalar

2.4.1.2. Çalışmaları dahil etme ve hariç tutma kriterlerinin belirlenmesi:

Çalışmaların uygunluğu, dahil etme ve hariç tutma kriterleri PICO ile belirlenir. PICO aynı zamanda; iyi bir klinik sorunun oluşturulabilmesi için gerekli komponentleri içerir (130) (Tablo 2.8).

Tablo 2.8. PICO (130)

'P' Patient/Problem-Hasta/Sorun	Sizinkine benzer bir hasta grubunu nasıl tanımlarsınız?
'I' Intervention-Müdahale, Test/Maruziyet	Hangi inceleme, girişim ya da tedavi düşünülmektedir?
'C' Comparison-Karşılaştırma	Planladığınız müdahalenin alternatifi nedir?
'O' Outcome-Sonuç	Sonuçta neyi amaçlıyorsunuz?

2.4.1.3. Tarama stratejisinin belirlenmesi: Hangi elektronik veri tabanlarından hangi anahtar kelimeler ile tarama yapılacağı belirlenir (122). Bu çalışmada literatür tarama desteği alındığı için tarama stratejisi araştırmacılar tarafından belirlenmemiştir ancak örnek verilmesi gerekirse; gebelikte Selektif Serotonin Reuptake İnhibitörü (SSRI) kullanımı ve otizm riskinin ilişkisinin araştırıldığı önceki meta-analizimizde

(131) Pubmed veri tabanından taramayı yaparken aşağıdaki tarama stratejisini geliştirmiştik:

“(serotonin uptake inhibitors OR SSRI OR antidepressive agents OR antidepressants OR antidepressant drugs) AND (pregnancy) AND (autism OR autistic disorder OR pervasive child development disorders OR asperger syndrome OR rett syndrome)”

Cochrane grubu, en az Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) ve MEDLINE veritabanlarının taranmasını; mümkünse birlikte EMBASE’in de taranmasını önerir (122). Ulusal ve bölgesel veritabanları da taranmalıdır. Gri literatürlere de ulaşılmalıdır (araştırma grupları/komitelerin raporları, konferans özetleri, diğer derleme ya da kılavuzlar vb.) (122).

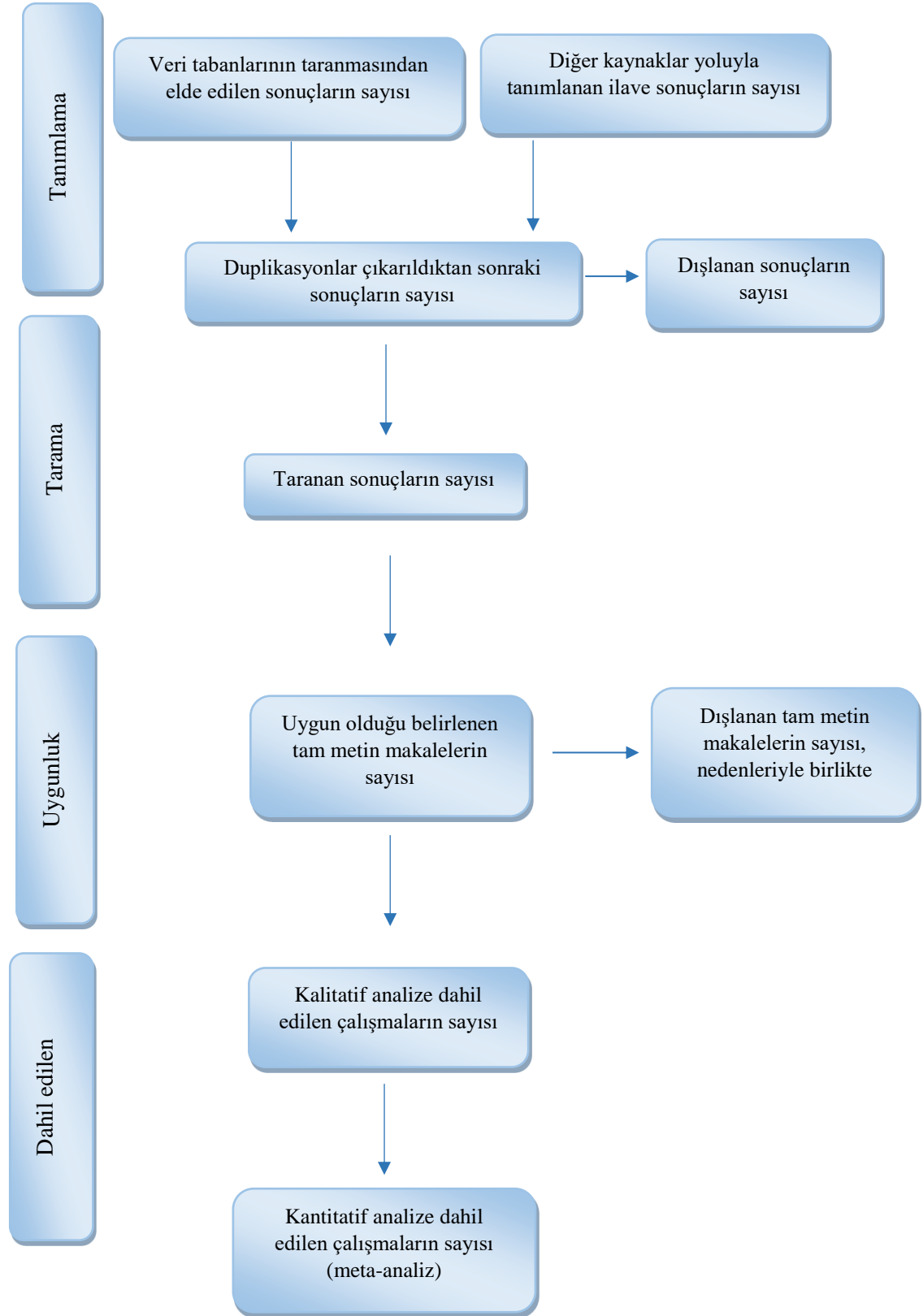
2.4.1.4. Taramanın yapılması: Meta-analiz yaparken tarama olabildiğince geniş yapılmalıdır. Uygun çalışmalar, dahil etme ve hariç tutma kriterlerine göre belirlenir. Yayın yanlılığını engellemek için yayınlanmış çalışmalar kadar yayınlanmamışlara da ulaşılmalıdır. Yapılan çalışmalar, bilgisayarlı veri tabanından yapılan taramaların, ilgili çalışmaları %33’e kadar kaçırabileceğini belirtmektedir. Eğer meta-analizde kullanılan çalışmalar, çalışma alanındaki tüm çalışmaları temsil etmiyorsa meta-analizin sonucu yanlı olur. Yayınlanmış çalışmalar tüm çalışmaları temsil etmiyorsa o zaman sadece yayınlanmış çalışmaları kullanmak yanlılığa yol açacaktır (132).

Yayın yanlılığını önlemek için; yayınlanmamış çalışmaları da meta-analize dahil etmek için çaba sarf edilmelidir. Sonucun anlamlılığına bakılmaksızın geniş popülasyonu içeren çalışmaların yayınlanması daha olası olduğu için küçük çalışmalar meta-analizden dışlanarak yayın yanlılığı önenebilir. Ancak bu da meta-analize dahil edilecek çalışmaların sayısını kısıtlar ve anlamlı bir etki tespit edilememesine neden olabilir (132).

Yayın yanlılığını hesaplamak için genellikle huni saçılım grafiği kullanılır (122). Yayın yanlılığının meta-analize etkisi huni saçılım grafiği ile anlaşılır (132). Huni saçılım grafiği, çalışmanın etki büyüklüğünü ve örneklem büyüklüğünü aynı grafikte gösterir (123, 132). Eğer grafik simetrik ise yayın yanlılığı azdır (132). Küçük çalışmalarda, geniş çalışmalara göre variabilite şansı yüksek olduğundan; beklenen huni saçılım grafiği simetrik ters huni şeklindedir (123). Genelde küçük çalışmalarda

büyük bir etki görülmez; ancak eğer ki küçük çalışmalar büyük etki büyüklüğüne sahipse huni saçılım grafiğinde asimetri görülebilir (123). Bu durumda yayın yanlılığı için sonucu yorumlarken çok dikkat edilmelidir (123). Huni saçılım grafiğinin bazı sınırlılıkları vardır. Yayın yanlılığını gözle belirlemek zordur (123).

2.4.1.5. Akış diyagramı oluşturulması: Meta-analizde tarama sonuçları akış diyagramında gösterilmelidir. Elenen çalışmaların basamak-basamak elenme nedenleri ve dahil edilen çalışmaların sayıları belirtilmelidir (Şekil 2.2) (128).



Şekil 2.2. PRISMA Akış Şeması (128)

2.4.1.6. Önemli çalışma karakteristiklerinin sınıflanması: Dâhil edilen ve hariç tutulan çalışmaların karakteristik özellikleri (çalışmanın örnek boyutu, maruziyet ve kontrol grubunun takip zamanı, kullanılan ilaçlar, ilaçların dozları dozları vb.) tablolarda verilmelidir. Böylece okuyucu, dâhil edilen çalışmalar arasındaki temel ortak yönleri/farklılıkları ve hariç tutulan çalışmaların özelliklerini görür. 2 bağımsız araştırmacı tarafından sınıflandırılan çalışma karakteristiklerine ait veriler çıkarılır.

2.4.1.7. Kalite puanlaması: Çalışmalardaki örneklem seçimi, tedavinin uygulanması/maruziyetin belirlenmesi, sonuçların hesaplanması, istatistiksel analizde bazı kusurlar nedeniyle meta-analize dâhil edilen çalışmaların metodolojileri ve kaliteleri aynı olmayabilir. Farklı çalışmaların sonuçlarını havuzlarken düşük kaliteli çalışmaların verileri alınmak istenilmeyebilir ya da bu çalışmaların, meta-analizin sonucuna etkisi daha düşük tutulabilir. Bunun yapılabilmesi için çalışmaların kalitelerine göre puanlandırılmaları gerekir. Kalite puanlaması en iyi kör şekilde yapılır. Kör değerlendirmede, çalışmayı değerlendiren kişi çalışmayı kimin yaptığını ve çalışmanın sonucunu bilmez. Sadece “yöntem” kısmını değerlendirir. Değerlendirmenin kör yapılması, sonuçtaki toplam etki değeri için anlamlı sonucu olan çalışmalara daha fazla ağırlık verilmesini önler. Kalite puanlaması yapıldıktan sonra, düşük kalite puanı olan çalışmalar çalışmadan çıkartılabilir ya da yüksek kalite puanı olanlara göre toplam etki büyüklüğü’ne daha az katkı verecek şekilde ayarlanabilir. Örneğin; küçük örneklemler bir çalışmanın kalite puanı düşükse “sabit etki” uygulanarak sonuçtaki etki değerine az katkıda bulunması sağlanabilir. Meta-analizde düşük ve yüksek kalite puanı olan çalışmaların hepsi verilmelidir ve bu düşük kalite puanı olan çalışmaların neden meta-analizden dışlandığı açıklanmalıdır. Kalite değerlendirme ölçekleri olarak; Systematic Assessment of Quality in Observational Research (SAQOR), Downs and Black, Newcastle-Ottawa ve Methodological index for non-randomized studies (MINORS) (133, 134, 135) kullanılmaktadır. Gözlemsel çalışmalarda genellikle Newcastle-Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği (NOS)’ni kullanılır. Bu ölçeğin, kohort ve vaka-kontrol çalışmaları değerlendirmek için 2 ayrı türü vardır (EK 1 ve EK 2) (134).

Puanlamada; “Selection”, “Comparability”, “Outcome“ bölümlerinden sırasıyla 4, 2, 3 puan olmak üzere toplamda en fazla 9 puan alınabilmektedir. Eğer bir çalışma NOS’tan 9 puan aldıysa düşük derecede yanlılık riski taşıdığı söylenebilir. Eğer çalışma; “Selection” bölümünden 2/3, “Comparability” bölümünden 1 ve “Outcome“ bölümünden 2 puan, toplamda 5/6 yıldız almışsa orta derecede yanlılık riski taşıdığı söylenebilir. “selection” ya da “outcome”dan “1 yıldız” ya da 3 bölümden herhangi birinden “0” alan çalışmaların yüksek derecede yanlılık riski taşıdığı söylenebilir (136).

2.4.1.8. İstatistiksel meta-analizin yapılması: Bu aşamada; önce çalışmaların tek tek etki büyüklükleri, daha sonra genel etki hesaplanır. En sonunda çalışmaların geçerli ve güvenilir olduğundan emin olmak için araştırmacılar tarafından, heterojenite ve yayın yanlılığı test edilir ve sensitivite analizi yapılır (122).

Veri analizinde ilk aşama hangi özet ölçümünün kullanılacağına karar vermek ve her çalışma için uygun özet ölçümünü hesaplamaktır. Verilere en uygun olan özet ölçümünün seçilmesi, klinik duruma tedavinin etkisi üzerine doğru bir sonuç alınabilmesi açısından önemlidir (137). Özet ölçümünün seçimi klinik soruya ve veri tipine göre değişir. Örneğin, dikotom ya da “evet/hayır” verileri için görel risk (RR) veya olasılıklar oranı (OR) kullanılabilir. Hayatta kalma oranı ya da hastalığın ortaya çıkma süresine bakılacak ise tehlike oranı (HR) kullanılabilir en iyi özet ölçümüdür. Etki büyüklüğünü ölçmek için eskiden en sık olarak OR kullanılmakla beraber şimdi RR de kullanılmaktadır (123). Prevalansı %10’dan küçük olaylar için OR ve RR birbirine neredeyse eşittir ve ikisi de kullanılabilir (138). Kohort çalışmalar için genellikle RR kullanılırken, vaka-kontrol çalışmalar için genellikle OR kullanılır. Etki büyüklükleri her çalışma için ayrı ayrı hesaplandıktan sonra sonuç etki büyüklüğü (toplam etki büyüklüğü) hesaplanır.

OR: Bir etkinin; maruziyet grubunda ortaya çıkma riskinin çıkmama riskine oranının, kontrol grubunda ortaya çıkma riskinin çıkmama riskine oranına oranıdır. Prevalansın %10’dan düşük olduğu durumlarda RR ile aynı şekilde yorumlanır (138).

RR: Prevalans oranıdır. Bir riskin maruziyet grubunda ortaya çıkma oranının, kontrol grubunda ortaya çıkma oranına oranıdır.

Risk farkı (RD): Prevalans farkı, yani bir etkinin ortaya çıkma oranının farkıdır.

2.4.2. Meta-Analizde Kullanılan İstatistiksel Metodlar

Verileri havuzlamak için genellikle 2 yaklaşım kullanılır. Bunlar sabit etki modeli ve random etki modelidir. Sabit etki modeli, sadece çalışma içi değişkenliği hesaba katar. Random etki modeli ise, hem çalışma içi hem de çalışmalar arası değişkenliği hesaba katar ve genellikle çalışmalar arasındaki heterojenite büyükse uygulanmasının daha uygun olacağı düşünülür (132). Sabit etki modelinde, tüm çalışmaların ortak ve aynı bir etki büyüklüğüne sahip olduğu ve çalışmalar arasındaki farklılıkların sadece tesadüfen olabileceği kabul edilir. Havuzlanan ortak etki; bireysel çalışmalardan hesaplanan etkilerin ortalamasıdır. Random etki modeli ise çalışmaların etki büyüklüklerinin farklı olduğunu önerir. Gerçek etki çalışmadan çalışmaya değişir. Bu farklılığın nedeni, çalışılan popülasyonlardaki küçük farklılıklardır. Bu analiz tipi, çalışmalar arasındaki küçük farklılıkları hesaba katmak için önerilen bir yöntemdir (132). Random etki modelinde küçük çalışmaların daha fazla “göreceli ağırlık” sahibi olma eğilimi vardır. Bu da meta-analizin sonucunda yanlışlık yaratabilir çünkü küçük çalışmalarda anlamlılığın ortaya çıkma olasılığı daha düşüktür ve random etki modelinde küçük çalışmalara göreceli olarak büyük etki değeri verilerek sonucun anlamlı olma olasılığı düşmektedir. Ancak sabit etki modeli de çalışmalar arasındaki değişkenliği yeterli derecede hesaba katmamaktadır. Sonuç olarak analizde genel olarak random etki modeli tercih edilir (132).

Meta-analizde sonuçlar tipik olarak orman grafiğinde sunulur. Bu sayede çalışmalar arasındaki değişkenliğin büyüklüğü de görsel olarak sunulmuş olur ve havuzlanmış hesaplama görülür (139).

Dâhil edilen çalışmalardaki değişkenliğin hesaplanması için heterojenite testi kullanılır. Bu test; çalışmalardaki etki büyüklüklerindeki değişmelere dayanarak heterojeniteyi hesaplar. Eğer çalışmaların etki büyüklükleri büyük bir değişim gösteriyorsa heterojenite vardır. Eğer çalışmaların etki büyüklükleri benzer olursa heterojenite yoktur (132). Heterojenite testi, yanlılığın kaynağını hesaplamak ve sonuçların tutarlılığını test etmek için yapılır (122). Heterojenite var ise bunun nedeni; tesadüf, çalışma popülasyonlarının farklılığı, müdahale/tedavi farklılığı, araştırılmak istenen sonuçların farklılığı, çalışma dizaynı, kullanılan istatistiksel metodun farklılığından kaynaklanabilir (122). Meta analize dâhil edilen çalışmaların farklı yapıda olması istenmeyen bir durumdur ve heterojenite testi; meta-analize dâhil edilen çalışmaların farklı yapılarda, farklı özelliklere sahip olup olmadığını anlamayı sağlar. Çalışmaların yapısı birbirinden farklı ise -heterojenite yüksekse- bu çalışmalar kombine edilemez, heterojenitenin nereden geldiğinin bulunması gerekir. Şüphelenilen çalışmalar eklenip çıkarılarak heterojenitenin nereden geldiği bulunur ve o çalışma araştırılan o sonuç için analize dâhil edilmez (123). En sık kullanılan heterojenite testi Cochran'ın Q testidir ve bu test ki-kare (χ^2) testini temel alan bir istatistiktir (123). Bu testin gücü, heterojeniteyi belirlemede biraz düşük kaldığı için I^2 testi geliştirilmiştir (123). I^2 değerinin 25–50% olması düşük heterojenite, 50–75% orta ve >75% yüksek heterojenite olarak sınıflandırılır (123). Az sayıda çalışma için heterojeniteye bakılıyor ise I^2 istatistiği kesin olmayabilir bu nedenle dikkatle yorumlanmalıdır (122). Heterojenitenin varlığı ya da yokluğu sonraki analizi etkiler (123). Heterojenite testi toplam etki büyüklüğünü belirlemek için hangi istatistiksel yöntemin (sabit/random) kullanılması gerektiği konusunda fikir verir.

Heterojenite testinin bazı sınırlılıkları vardır. Heterojenitenin saptanması için testin gücü genellikle düşüktür. Bu nedenle sıfır hipotezinin reddedilmesindeki başarısızlık çalışmaların kesin homojen olduğunu göstermez, bu yüzden meta-analizlerde varsayılan analiz olarak random etki modeli kullanılır. Ama yine de havuzlanan çalışmaların benzerliğini/farklılığını ortaya koymak için heterojenite testi yapılmalı ve raporlanmalıdır (132).

Meta-analiz sonuçları pek çok noktada yanlılık içerebilir. Yayınlanmamış çalışmaların seçimi ve yayınlanmamış çalışmalar bulunması halinde buna yeteri kadar değinilmemiş olması yanlılığa neden olabilir. Bazı çalışmalar farklı sonlanım

noktaları, popülasyon ya da tedavi yolu kullanmış olabilir ve buna meta-analizde yeteri kadar değinilmemiş olması, ayrıca bazı çalışmalardan bazı sonuçların, farklı araştırmacılar tarafından farklı şekilde çekilmiş olması da yanlılığa neden olabilir.

2.4.3. Sensitivite Analizi

Sensitivite analizinde amaç, kullanılan spesifik metodların meta-analizin sonucunu etkilemediğini kanıtlamaktır. Bir yanlılığın meta-analizin sonucuna etkisini araştırmak için yapılır. Meta-analizin sonuç etki büyüklüğünün, meta-analizde kullanılan spesifik metodlardan, meta-analize dahil edilen farklı çalışmalardan nasıl etkilendiğini anlamak için yapılır. Örneğin; kalite puanı yüksek ya da düşük olan çalışmaları meta-analize ekleyip çıkararak sensitivite analizi yapıldığında, kalite puanının meta-analiz sonucuna etkisi görülür. Meta-analize sadece daha büyük çalışmaları alarak yayın yanlılığının sonuç etki büyüklüğüne etkisi ölçülebilir. Yayın yanlılığının sonuç etki büyüklüğüne etkisi; random/sabit etki modeli kullanılarak sensitivite analizi ile de bulunabilir. Random etki modelinde küçük çalışmaların etki büyüklükleri göreceli olarak fazla iken, sabit etki modelinde küçük çalışmaların etki büyüklükleri düşüktür. Her araştırmacının meta-analize dâhil edilen çalışmalardan çıkardığı sonuçlarda farklılık olabilir ve araştırmacının farklılığının meta-analizin sonucuna etkisini ölçmek için de sensitivite analizi yapılabilir. Meta-analizde yapılan tüm sensitivite analizlerini raporlamak gerekir (122).

Sensitivite analizi, dâhil etme yaklaşımını değiştirerek ana bulguların nasıl değiştiğini araştırır. Örneğin, çakışan veri içeren 2 çalışma için de ayrı ayrı dâhil edilerek sensitivite analizi yapılır ve sonuçların değişmediği gösterilir ama metodolojisi daha iyi olan meta-analize alınır. Sensitivite analizi, sonuçların tutarlılığını anlamaya yardımcı olur. İyi bir sensitivite analizinin, dışlanan bazı çalışmaların da meta-analize etkisini araştırması gerekir. Sensitivite analizi yapılmazsa, okuyucu önemli faktörlerin önemli anahtar noktaları nasıl etkilediği konusunda tahmin yürütmek zorunda kalır (123).

Meta-analiz tekniğinin bazı limitasyonları vardır. Eğer bireysel çalışmalar yanlılık içeriyorsa, çalışmalar arasında anlamlı heterojenite varsa ya da uygun şekilde

ele alınmamış yayın yanlılığı ya da raporlama yanlılığı varsa meta-analiz sonuçları yanıltıcı olabilir. Heterojeniteye neden olduğu belirlenen yayınların, eğer var ise diğerlerinden daha güçlü kanıtı sahip olan alt gruplarının belirtilmesi ve daha sonra net sonuçlara ulaşmak için yeterli kanıt varsa karar verilmesi, yazarlar açısından çok önemlidir (122).

2.5. Gebelikte Kinolonlara Maruziyet ile İlgili Sistematik Derleme ve Meta-analiz Çalışmasının Önemi

Üriner sistem enfeksiyonları gebeliğin yaygın bir komplikasyonudur. Semptomatik üriner sistem enfeksiyonları gebeliklerin %1-2'sinde görülürken asemptomatik bakteriüri gebe kadınların %2-13'ünde bildirilmiştir (140). Gebelerde tedavi edilmemiş üriner sistem enfeksiyonları piyelonefrit, infantlarda düşük doğum ağırlığı, prematüre doğum, bazen ölü doğuma sebep olabilmektedir bu nedenle gebelikte semptomatik ya da asemptomatik üriner sistem enfeksiyonlarının tedavi edilmesi gerekmektedir (101, 141).

Fluorokinolonlara gebelikte maruziyetin sonuçları ile ilgili olarak bugüne kadar yapılmış 2 adet meta-analiz bulunmaktadır (142, 143). Bu meta-analizlerden Bar-Oz ve ark.'ı majör malformasyonlar, ölü doğum, preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı çıktıklarına bakmış; Yefet ve ark.'ı ise majör malformasyonlar, preterm doğum, fetal ölüm ve spontan abortus çıktıklarına bakmıştır. Ancak hemen vurgulanmalıdır ki, her iki meta-analizden de sonra yayınlanmış yeni gözlemsel çalışmalar vardır (117, 118, 119, 120, 121, 144, 145). Bar-Oz ve ark.'nın meta-analizinden sonra yayınlanmış olan Yefet ve ark.'nın da meta-analizlerine dâhil etmedikleri 3 adet güncel kohort çalışması vardır (119, 120, 121).

Bu sistematik derleme ve meta-analizde; bugüne kadar insanlarda yapılmış tüm gözlemsel çalışmalar değerlendirilerek, gebelikte kinolonlara ve spesifik olarak da siprofloksasine maruziyetin olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkili olup olmadığı araştırılacaktır. Bu çalışmada, daha önceki yayınlanmış olan sistematik derleme ve meta-analizlerin kapsamadığı güncel çalışmalar ve yine daha önceki meta-analizler tarafından değerlendirilmemiş çıktılar değerlendirilecektir. Değerlendirilmesi

planlanan çıktılar kinolon ve fluorokinolonlar için; majör konjenital malformasyonlar, konjenital kalp malformasyonları, genitoüriner malformasyonlar, sinir sistemi malformasyonları, sindirim sistemi malformasyonları, oral kleftler, izole yarık damak, yarık damak varlığında ya da yokluğunda yarık dudak, uzuv eksiklikleri defekleri, hipospadias, hidrosefali, nöral tüp defektleri, canlı doğum oranı, spontan abortus, gebeliğın elektif terminasyonu, ölü doğum oranı, prematüre doğum oranı, düşük doğum ağırlığı oranı; siprofloksasin için majör konjenital malformasyonlar, konjenital kalp malformasyonları, genitoüriner malformasyonlar ve sindirim sistemi malformasyonlarıdır.

Bu çıktılardan konjenital kalp malformasyonları, genitoüriner malformasyonlar, sinir sistemi malformasyonları, sindirim sistemi malformasyonları, oral kleftler, izole yarık damak, yarık damak varlığında ya da yokluğunda yarık dudak, uzuv eksiklikleri defekleri, hipospadias, hidrosefali, nöral tüp defektleri, canlı doğum oranı ve gebeliğın elektif terminasyonu daha önceki meta-analizlerde ölçülmemiş çıktılardır. Bu ıktıların meta-analizimize ilk defa ölçülecek olması literatüre önemli bir katkı yapacaktır. Ayrıca şu ana kadar yayınlanmış meta-analizlerde fluorokinolonlar farmakolojik grup olarak incelenmiş ve bu grubun altında sınıflanmış olan spesifik ajanlardan hiçbirine dair çıktılar ayrı olarak değerlendirilmemiştir. Bu meta-analizde siprofloksasine özgü yapılacak analizler de literatürde bir ilk olma özelliğı taşıyarak literatürde ilk kez spesifik bir fluorokinolonun olası etkileri de değerlendirilmiş olacaktır.

Bu çalışmada; gebelikte kinolon kullanımının majör konjenital malformasyonlar, konjenital kalp malformasyonları, genitoüriner malformasyonlar, sinir sistemi malformasyonları, sindirim sistemi malformasyonları, oral kleftler, izole yarık damak, yarık damak varlığında ya da yokluğunda yarık dudak, uzuv eksiklikleri defekleri, hipospadias, hidrosefali, nöral tüp defektleri, canlı doğum oranı, spontan abortus, gebeliğın elektif terminasyonu, ölü doğum, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı; siprofloksasin kullanımının ise majör konjenital malformasyonlar, konjenital kalp malformasyonları, genitoüriner malformasyonlar ve sindirim sistemi malformasyonları ile ilişkili olup olmadığının araştırılması planlanmıştır.

2.6. Kinolonlar ile İlgili Yapılmış Çalışmalar

2.6.1. Kinolonlar ile İlgili Yapılmış Hayvan Çalışmaları

Nalidiksik asidin, oral insan dozunun 6 katında sıçanlarda embriyosidal ve teratojenik olduğu bildirilmektedir (146). Bununla birlikte fetal kinolon maruziyeti ile hayvanlarda önemli bir teratojenik risk tespit etmeyen çalışmalar vardır (104, 105, 106, 107, 108). Takayama ve ark.'nın 1986 yılında yaptığı çalışmada, ofloksasin organogenezis periyodunda gebe sıçanlara 810 mg/kg'a kadar ya da gebe tavşanlara 160 mg/kg'a kadar oral olarak verildiğinde teratojenik etki görülmemiş ancak tavşanlara 160mg/kg dozunda verildikten sonra kontrol grubuyla karşılaştırıldığında maruziyet grubunda fetal mortalitenin anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. 50mg/kg dozlarında gebe sıçanlara verildiğinde vücut ağırlığında hafif bir azalmaya ve canlı fetüste osifikasyonun gerilemesine neden olmuştur. En yüksek doz seviyesinde (Sıçanlarda 1600 mg/kg ve tavşanlarda 160 mg/kg) iki türde de maternal ve fetal toksisite oluşturmuştur (107, 147). Cukierski ve ark.'nın 1989 yılında maymunlarda yaptığı bir çalışmada, prenatal norfloksasin maruziyetiyle ilişkilendirilen artmış konjenital malformasyon riski bulunmamıştır. Ancak yüksek doz norfloksasin (300 mg/kg) alımı ile gebe maymunlarda toksik semptomlar görülmüş, aynı zamanda embriyonik kayıp oranı da artmıştır; bununla birlikte daha düşük dozlardaki norfloksasinin (50 mg/kg) maternal toksisite ya da embriyotoksisite göstermediği bulunmuştur. Ancak yüksek dozda görülen fetal kayıp, ilaçla indüklenen maternal toksisite insidansı ile aşağı yukarı korele olduğu için bu deneyde, norfloksasinin direk olarak embriyo üzerine toksik ya da embriyonik etkilerinin maternal toksisiteye bağlı olup olmadığı anlaşılamamıştır (106, 148). Norfloksasinin fetal gelişim üzerine etkilerinin gebe sıçanlarda araştırıldığı bir çalışmada 72 ve 144 mg/kg.b.wt/gün dozlarından norfloksasin verilen gebelerin yavrularında, distile su verilen kontrol grubuna göre canlı fetüs sayısı anlamlı derecede azalmıştır, canlı fetüslerde gelişme geriliği, bazı iskelet ve viseral defektler görülmüştür ve bu etkilerin doza bağımlı olduğu saptanmıştır. Gebe sıçanların iç organları histopatolojik olarak incelendiğinde karaciğer, böbrek, beyin ve plasentada çok sayıda patolojik değişim gözlenmiştir (149). Norfloksasinin olası gelişimsel teratojenitesinin sıçanlarda araştırıldığı bir başka çalışmada gebe sıçanlara 500, 1000 ve 2000 mg/kg.b.wt/gün dozlarında

norfloksasin verilmiş ve yavrularının morfolojik, viseral, ve iskelet muayeneleri yapılmıştır. Norfloksasin canlı fetüs sayısını, distile su verilen kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşürmüş, rezorbe fetüslerin sayısını arttırmış ve canlı fetüslerde gelişim geriliğini indüklemiştir. Bu canlı fetüslerde doza bağımlı bazı viseral defektler ve iskelet defektleri görülmüştür (150).

Kinolonların kemik dokusuna özellikle de kıkırdağa yüksek afiniteleri vardır ve juvenil hayvanların fluorokinolonlarla tedavisinin artropati ve kıkırdak hasarı oluşturduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (38, 39, 40). Pipemidik, nalidiksik ve oksolonik asidi 200-350 ve 1000 mg/kg dozlarında alan Beagle türü köpeklerin ağırlık taşıyan eklemlerinde ve yürümelerinde zorluk olduğu bildirilmiştir (41). Kinolonlarla tedavi edilen immature köpeklerde veya gine domuzlarında ağırlık taşıyan sinoviyal eklemlerde artropati, non-inflamatuvar eklem efüzyonları ve sıvı dolu kabarcıklar, fissürler, erozyonlar ve kontrosit kümeleri görülmüştür (102). Daha yeni fluorokinolonlarla genç Beagle cinsi köpeklerde yapılan çalışmalarda postnatal tedavi sonrası geri dönüşümsüz kıkırdak hasarları tespit edilmiştir (151). Stahlmann ve ark.'nın çalışmasında 3 aylık köpeklerin 20mg/kg ve 5 haftalık sıçanların 600 mg/kg ofloksasin ve diğer kinolonlara direkt postnatal maruziyetiyle hayvanlarda kondrotoksik etkiler ve ağırlık binen eklemlerinde kıkırdak erozyonları görülmüştür. Yürüyüş değişiklikleri sadece juvenil köpeklerde tespit edilmiştir. Bu etkilerin olası mekanizmasının ise, kinolonların divalan katyonlarla şelat yapabilirliği böylece bu katyonların gastrointestinal sistemden emilimini azaltmak ve kıkırdakta fonksiyonel olarak varolan magnezyumun eksikliğine yol açmak olabileceğini belirtmişlerdir (152).

2.6.2. Kinolon Kullanımı Sonucu İnsanlarda Bildirilen Advers Etkiler

Fluorokinolon grubu antibiyotiklerin kullanımını takiben, aşıl tendiniti, tendinit ve tendon rupturu vakaları bildirilmiştir (153). Yetişkinlerde ve çocuklarda kinolon tedavisinin artralji ve kondropati yaptığına dair bazı raporlar vardır (103, 154). Bununla birlikte, çocuklarda yapılan bazı çalışmalarda kıkırdak toksisitesi görülmemiştir (42, 155).

Fluorokinolonlar yetişkinlerde en sık reçete edilen antibiyotikler olmasına rağmen çocuklarda en az reçete edilen antibiyotiklerdir (156). Bunun nedeni, büyük ölçüde 1970'lerde yapılmış hayvan çalışmalarına dayanarak, kinolonların gelişen kıkırdak doku üzerinde toksik etki gösterme olasılığıdır (42).

Fluorokinolonlar çocuk ya da adolesanlarda aşağıdaki bazı özel durumlarda tercih edilebilirler;

- Çoklu ilaç direnci olan patojene bağlı enfeksiyonlarda daha güvenli ve etkili tedavi seçeneği yok ise,
- Konjonktivit, otitis eksterna, timpanostomi tübüyle ilişkili otore, akut otitis media, sinüzit, alt solunum yolları enfeksiyonları, akut bakteriyel otitis media, pnömoni, gastrointestinal enfeksiyonlar, üriner sistem enfeksiyonları, mikobakteriyel enfeksiyonlar gibi enfeksiyon durumlarında antimikrobiyal rezistans, toksisite veya doku penetrasyon karakteristikleri bakımından tercih edilebilir (42).

2.6.3. Fluorokinolonların Plasentadan Geçişi

Siprofloksasin, pefloksasin, ve ofloksasinin farmakokinetiklerinin araştırıldığı bir çalışmada, fetüsleri beta-talasemiden etkilenen gebe kadınlarda, fluorokinolonların plasentadan geçtiği ve amniyotik sıvıda düşük konsantrasyonlarda bulunduğu gösterilmiştir (157). Başka bir çalışmada; moksifloksasin ve levofloksasinin amniyotik sıvıya geçiş oranları sırasıyla 7,83% ve 15,67% olarak bulunmuştur (158).

2.6.4. Kinolonlara Gebelikte Maruziyet ile İlgili İnsanlarda Yapılan Gözlemsel Çalışmalar

2.6.4.1. Vaka raporları

1996 yılında Schaefer ve ark. tarafından yapılan çok merkezli prospektif takip çalışmasında yer alan, çeşitli teratojenite bilgi servislerinden bildirilen malformasyonlu çocuklara ait 25 retrospektif vaka vardır (113). Bu vakalarda spesifik bir malformasyon paterni görülmemiştir. Bach ve ark. daha önce fluorokinolon tedavisi ile 2 adet büyük abdominal duvar defekti bildirmiştir (159). Bu çalışmalardaki retrospektif verilerde de Bilthoven Teratojenite Bilgi Servisi'nden bildirilen bir majör abdominal duvar defekti vardır. Yine bu çalışmanın prospektif kohortunda 2 minör abdominal duvar defekti vardır ve bu nedenle ilerideki araştırmalarda özellikle majör abdominal duvar malformasyonlarına, bunun dışında bir de minör ürogenital anormalliklere ve uzuv redüksiyon defektlerine odaklanılması gerektiği belirtilmiştir (113). 1991 yılında Peled ve ark. tarafından İsrail'de gerçekleştirilen ve sadece özetine ulaşılabilen vaka raporunda, 19. Gestasyonel haftada 6 gün boyunca günde 2 kere 200 mg ofloksasin almış olan 36 yaşındaki gebe kadının bebeğinin uzun kemiklerinin yapısında ve ölçümlerinde, anne karnında ultrasonla yapılan muayenede, yapısal bir anormallik görülmemiştir. Doğumdan sonraki muayenede de göğüs kafesi ve uzun kemiklerinin yapısının normal olduğu bildirilmiştir (160).

2.6.4.2. Vaka serileri

Kinolonlar ile ilgili bugüne kadar yapılmış toplam 2402 sayıda gebeyi içeren 12 tane vaka serisi vardır (Tablo 2.9). Sadece Schaefer ve ark.'nın 1996 yılında yaptığı vaka serisinde ofloksasin grubunda artmış bir malformasyon oranı (%11,5) görülmüştür (113). Bunun dışında hiçbir çalışmada konjenital malformasyonlar ya da diğer advers gebelik sonuçları için artmış bir risk ya da spesifik bir patern bulunamamıştır.

Tablo 2.9. Vaka serileri

Vaka serisi/yıl/ Ülke	Kinolon tipi (sayısı)	Maruz kalan vaka sayısı	Maruziyet zamanı	Advers gebelik sonuçları	Notlar
Merck Frosst/ Kanada (109, 161)	Norfloksasin	20	Mevcut değil	1 minör kalp murmuru, majör malformasyon yok, 6 spontan abortus 4 elektif abortus 1 fetal ölüm	4 elektif abortus ve 1 fetal ölüm ilaçla ilişkili değildir.
Murray/ 1981/İngiltere (162)	Nalidiksik asit	63	6'sı 1. Trimester 26'sı 2. Trimester 30'u 3. Trimester 1'i term dönemde (doğumdan 48 saat öncesinden başlayarak)	2 neonatal ölüm Konjenital anomali yok	Neonatal ölümü olan 1 bebekte hyalin membran hastalığı, 1 bebekte ciddi konjenital kalp rahatsızlığı vardır ancak bunlar ilaç maruziyeti ile ilişkilendirilmemiştir.
Bomford ve ark. /1993 /İngiltere-uluslararası (163)	Siprofloksasin (87)	103	87'si siprofloksasine 1. Trimesterde	63 canlı ve konjenital anomalisiz, 18 terapötik abortus, 10 gebelik spontan abortus, 4 fetal ölüm 8 adet konjenital anomali (%11,3) (Rubinstein-Taybi Sendromu, orta derecede işitme kaybına neden olan sağ kulak deformasyonu, hipoplastik sol serebral ventrikül, şiddetli mental retardasyon, spastisite, olası körlük, minör hipospadias, sağ femurun aplazisi, önkol yokluğu, sol kulakta küçük girinti, hafif kalça displazisi, femur-fibula-ulna kompleksi) görülmüştür.	Konjenital anomali görülen 8 bebekten 3'ü anne kamında başka ilaçlara da maruz kalmıştır. Geri kalan 5 bebek sadece siprofloksasine maruz kalmıştır. Konjenital anomali görülen 8 bebekten 7'sinin annesi siprofloksasini postmenstrüel dönemde 2-12. Haftalar arasında almıştır. 1 tanesi son menstruel periyodunda tek gün kullanmıştır. Rubinstein-Taybi Sendromu, orta derecede işitme kaybına neden olan sağ kulak deformasyonu, hipoplastik sol serebral ventrikül, şiddetli mental retardasyon, spastisite ve olası körlüğü olan 3 bebek anne kamında başka ilaçlara da maruz kalmıştır.
Leung/ 1995 (164)	Siprofloksasin	130	Çoğunlukla 1. Trimester	Konjenital anomali görülmemiştir	-
Baroncini /1996 /İtalya (165)	Siprofloksasin	6 (gebeliklerin 1'i ikiz)	1. Trimester	Konjenital anomali ve perinatal patolojik olay görülmemiştir	1 gebenin yalnızca siprofloksasin maruziyeti var iken diğer 5 gebenin çoklu ilaç maruziyeti vardı
Schaefer ve ark. /1996/Çok merkezli (113)	Siprofloksasin (70) Norfloksasin (318) Ofloksasin (93) Pefloksasin (57) Enoksasin (1) Sinoksasin (2) Norfloksasin+pefl oksasin (5) Norfloksasin+ofloksasin (1) Norfloksasin+siprofloksasin (2)	549	509'u 1. Trimester	415 canlı doğum (%75,6), 56 spontan abortus/fetal ölüm (%10,2), 79 gebeliğin elektif terminasyonu (%14,4) (4'ünde malformasyon tespit edilmiş ve medikal nedenlerden dolayı termine edilmiştir), prematürite (%3,6), intrauterin gelişme geriliği (%1,4), postnatal hastalıklar (%4,3), 20 konjenital anomali (%4,8) (canlı doğanlar içinde) 5 konjenital anomali (spontan abortus olanlar içinde) (%6)	Ofloksasin grubunda artmış bir malformasyon oranı (%11,5) görülmüştür.

Tablo 2.9. Vaka serileri (Devam)

Vaka serisi/yıl/ Ülke	Kinolon tipi (sayısı)	Maruz kalan vaka sayısı	Maruziyet zamanı	Advers gebelik sonuçları	Notlar
Schaefer ve ark. /1996 (113)	Mevcut değil	116	63'ü 1. Trimester (%69,2) (91 canlı doğan bebek arasında)	91 canlı doğum (%78,4), 15 elektif terminasyon (%12,9), 10 spontan abortus (%8,6) Canlı doğan bebekler arasında; 1 premature (%1,1), 4 gestasyonel yaşa göre küçük bebek (%4,4), 6 konjenital anomali (%6,6) (1 bebekte hipospadias, 1 bebekte Aurikul çıkıntısı ve kalça displazisi, 1 bebekte serebellum hipoplazisi, okulomotor palsi ve gelişme geriliği, 1 bebekte uzun sünnet derisi, 1 bebekte sağ önkolun amputasyonu, 1 bebekte 1. derece hipospadias ve bilateral kasık fitiği)	Malformasyon görülen bebeklerin hepsinin maruziyeti 1. Trimesterdedir. 10 spontan abortus içinde 1 embriyoda akardia mevcuttur.
Wilton ve ark. /1998*/İngiltere (114)	Siprofloksasin (9) Enoksasin (1) Norfloksasin (13) Ofloksasin (10)	33	1. Trimester	22 canlı doğum (%66,7), canlı doğan bebeklerde konjenital malformasyon görülmemiştir	-
Galea ve ark. /2004 /İngiltere (167)	Norfloksasin	436	1. Trimester	12 konjenital anomali (%2,8)	-
Galea ve ark. /2004 /İsveç (167)	Norfloksasin	730	1. Trimester	25 konjenital anomali (%3,4)	-
Yarış ve ark. /2009/ Türkiye (168)	Ofloksasin (21) Siprofloksasin (49) [†]	21	1. Trimester	Sadece ofloksasin kullanmış 9 gebeden 8 tanesi sağlıklı bebek dünyaya getirmiş, 1 gebelik spontan abortusla sonuçlanmıştır. Ofloksasin + metanamin kombinasyonu kullanmış olan 2 gebeden 1 sağlıklı bebek dünyaya gelmiştir, 1 gebelik spontan abortusla sonuçlanmıştır.	-
Çavuşoğlu ve ark. /2016/ Türkiye (169)	Siprofloksasin (195)	195	1. Trimester	Sonucu bilinen 146 gebelik içinde; 125 canlı doğum, 10 spontan abortus, 8 elektif terminasyon, 3 intra-uterin ölüm, 1 postnatal ölüm (konjenital hidronefrozu var), 2 preterm doğum (sağlıklı) Canlı doğan bebekler içinde; 1 hipotiroidizm, 1 hipospadias, 1 polidaktili, 1 konjenital lakrimal kanal obstrüksiyonu	İntra-uterin ölüm olanların aynı anda başka ilaç maruziyeti de vardır. Konjenital hidronefrozu olan ve postnatal ölen bebeğin aynı anda gentamisin maruziyeti de vardır.

*1996 yılında yine Wilton ve ark.'ı tarafından İngiltere'den bildirilmiş bir vaka serisi vardır (166). Ancak 1998 yılında Wilton ve ark.'nın bildirdiği vaka serisi (114), bu vaka serisinin verilerini kapsamaktadır. Bu nedenle 1996 yılında yine Wilton ve ark.'ı tarafından vaka serisi tabloda incelenmemiştir.

[†]Çavuşoğlu ve ark.'nın çalışmasındaki siprofloksasine ait vaka serisi, Yarış ve ark.'nın çalışmasındaki siprofloksasine ait vaka serisini kapsadığı için Tablo 2.1'de Yarış ve ark.'nın çalışmasındaki siprofloksasine ait vaka serisi incelenmemiştir.

2.6.5. Kinolonlarla Gebelikte Maruziyet ile İlgili İnsanlarda Yapılmış Olan Gözlemsel Kontrollü Çalışmalar

2.6.5.1. Kohort çalışmaları

Bugüne kadar kinolonlara dair gebelikte maruziyet ile ilgili değişik ülkelerde (Kanada, Danimarka, ABD, Japonya, Almanya, İsrail) yapılmış çok sayıda kohort çalışması bulunmaktadır.

Berkovitch ve ark.'nın 1994 yılında Kanada'da gerçekleştirdiği kohort çalışmasında, kinolonlara maruziyet sonrasında 1989-1992 yılları arasında Motherisk/Toronto'ya danışmış olan 38 gebe; perinatal komplikasyonlar, doğum ağırlığı, doğum defektleri ve gelişim basamakları -özellikle iskelet kas sistemine odaklanarak- maternal yaş ve antibakteriyel terapi endikasyonu bakımından eşleşen kontrolleriyle karşılaştırılarak incelenmiştir. Çalışmaya dâhil edilen 35 kadın (%92) ilk trimesterde norfloksasin ya da siprofloksasin tedavisi almıştır ve en yaygın maruz kalma nedeni üriner sistem enfeksiyonlarıdır (%92). Kontrollerle karşılaştırıldığında, fetal distrese bağlı olarak kinolon grubunda daha fazla sezeryan doğum olmuştur. Kinolonlarla tedavi edilen annelerin çocukları, kontrol infantlarına göre anlamlı derecede daha ağırdır. Bunun nedeninin, maruziyet grubunda idrar yolları enfeksiyonlarının tedavi edilmesi olabileceği belirtilmiştir. Kontrol grubunda 1 tane ventriküler septal defekt varken kinolon grubunda hiç malformasyon görülmemiştir. Gelişim basamakları ya da iskelet kas sistemi ile ilgili olarak iki grup arasında fark görülmemiştir. Bu çalışmanın sonunda, yeni kinolonların ilk trimesterde kullanılmasının majör malformasyon riskini artırması ya da iskelet kas sistemi problemlerine yol açmasının beklenmediği, ancak kinolonlara fetal maruziyet durumunda infantların daha uzun süreli takip edilmesi ve eklemlerinin manyetik rezonansla görüntülenmesi ve zor algılanan kırık ve kemik hasarlarının dışlanması gerektiği sonucuna varılmıştır (109).

1995 yılında Pastuzak ve ark.'ı tarafından Kanada'da gerçekleştirilen çok merkezli gözlemsel kohort çalışmasında maruziyet grubu verileri çeşitli teratojenite bilgi servislerinden, kontrol grubu verileri ise Motherisk/Kanada'dan alınmıştır. Maruziyet grubunda, Ekim 1994-Nisan 1995 arasında fluorokinolonlara maruz kalmış ve gebelik sonuçları bilinen 134 gebe vardır. Bu gebelerden 68 (%51)'i siprofloksasin,

61 (%46)'i norfloksasin ve 5'i hem siprofloksasin hem de norfloksasine aynı anda maruz kalmıştır. Gebelerin %90'ı fluorokinolonlara postkonsepsiyonel ilk 13 hafta içinde maruz kalmıştır. Gruplar arasında gebelik sonuçları (canlı doğum, düşük, elektif abortus, raporlanan anormal sonuçlar, gebelikte kilo alımı, sezaryen oranı, fetal distres tanısı) açısından istatistiksel ve klinik bir farklılık görülmemiştir. Maruziyet grubunda doğan infantlar kontrol grubundakilere göre daha ağırdır ve ortalama 1 hafta daha geç doğmuşlardır. Bu çalışmanın sonucunda, fluorokinolonların bazal majör yapısal anomali riskinde artış ile ya da ağırlık taşıyan eklemlerde toksik bulgular ile ilişkili olmadığı düşünülmüştür. Ayrıca bu çalışmanın bulguları, önceden artmış bulunan fetal distres bulgusunu desteklememiştir (170).

Loebstein ve ark.'nın 1998 yılında Kanada'da gerçekleştirdiği çok merkezli prospektif kontrollü kohort çalışmasında; norfloksasin, siprofloksasin ve ofloksasine maruz kalmış 200 gebe takip edilmiş ve gebelerin sonuçları; yaş, sigara içimi ve alkol tüketimi bakımından maruziyet grubuyla uyumlu olan 200 kontrolle karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu da tedavi endikasyonları, süresi ve kullanım trimesteri maruziyet grubuyla uyumlu olan non teratojenik, non embriyotoksik antimikrobiyal ajanlar kullanmıştır. Kinolonlarla tedavi edilen kadınlarda, non-teratojenlere maruz kalan kadınlarla karşılaştırıldığında terapötik abortus oranlarında artışa bir eğilim tespit edilmiştir (RR: 4,50; 95% CI, 0,98-20,57) ve bu da maruziyet grubunda daha düşük canlı doğum oranı görülmesine neden olmuştur (%86 vs 94%; P= 0,02). Spontan abortus, fetal distres, prematurite, doğum ağırlığı ve çocukların kaba motor becerileri, gruplar arasında farklı olarak bulunmamış ve klinik olarak anlamlı iskelet kas disfonksiyonları görülmemiştir. Majör konjenital malformasyon oranları birinci trimesterde kinolonlara maruz kalanlarda %2,2, kontrol grubunda %2,6 (RR: 0,85; 95% CI, 0,21-3,49) olmak üzere gruplar arasında farklı değildir. Bu çalışmada sonuç olarak, embriyogenez döneminde fluorokinolon kullanımının çocuklarda artmış majör malformasyon riskiyle ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Ayrıca, kinolon maruziyeti olan kadınlarda, kontrol grubuna göre daha yüksek oranda terapötik abortus görülmesinin nedeninin, gebelikte kinolonlara maruziyeti ile ilişkili yanlış yüksek risk algısı olabileceği düşünülmüştür (116).

Larsen ve ark.'ı tarafından 2001 yılında Danimarka'da gerçekleştirilen bir kohort çalışması vardır (112). Ancak bu çalışmanın örneklemini ile Wogelius ve ark.'ı

tarafından 2005 yılında Danimarka’da gerçekleştirilen kohort çalışmasının örnekleme çakışmaktadır (112, 115). Wogelius ve ark.’ı tarafından 2005 yılında Danimarka’da gerçekleştirilen kohort çalışmasında gebeliğinde fluorokinolon (hangi fluorokinolonlar olduğu belirtilmemiş) reçete edilmiş olan Danimarkalı kadınların advers doğum sonuçları, konsepsiyondan 30 gün öncesine kadar ya da gebelikte fluorokinolon reçete edilmeyen kadınlardan oluşan kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Gebeliğinin herhangi bir döneminde fluorokinolonlara maruz kalmış 87 kadın arasında preterm doğum oranı 1,4 (95% CI, 0,6–3,2), bir gebelik ölü doğumla sonuçlanmış ve perinatal periyotta çocuk ölümü olmamıştır. Fluorokinolonları 1. Trimesterde ya da konsepsiyondan 30 gün önceye kadar alan 130 kadın arasında konjenital malformasyon prevalansı 0,7 (95% CI, 0,3–2,0) ve kemik malformasyonları prevalansı 2,2 (95% CI, 0,7–6,7)’dir. Çalışmalarının, prenatal fluorokinolon maruziyetinin kemik malformasyonları riskinde artışla ilişkilendirilebileceği konusunda endişeleri arttırdığını belirtmişlerdir. Çünkü maruziyet grubunda görülen 4 malformasyondan 3’ünü kemik malformasyonları adı altında toplamışlardır. Bu malformasyonlar; kranial suturların asimetrik kapanması, ekstra parmak ve clubfoottur (115), ancak bu çalışmada yapılan kemik malformasyonları gibi bir sınıflandırmanın EUROCAT’te olmaması çalışmanın eleştirilecek bir yönüdür (171). Örneğin EUROCAT’e göre clubfoot kemik malformasyonu olarak değil uzuv defektlerinin içinde yer almaktadır. Ekstra parmak da EUROCAT’te yine kemik malformasyonu olarak değil uzuv defektlerinin içinde yer almaktadır. Yine kranial suturların asimetrik kapanması EUROCAT Majör Malformasyon Kılavuzu’nda tanımlı bir malformasyon değildir (171). Bu nedenle bu 3 malformasyonun “kemik malformasyonları” olarak nitelendirilmesi doğru bir yaklaşım değildir.

2009 yılında ABD’de yapılan ve biyoterörizm atağında kullanılması tavsiye edilen antibiyotiklere gebelikte maruziyet ile majör konjenital anomali ilişkisini belirlemeyi amaçlayan bir retrospektif kohort çalışmasında, Tennessee Medicaid veri tabanından, 1985–2000 yılları arasındaki 30049 infanta ait veriler çekilmiş ve siprofloksasin, azitromisin, doksisisiklin ve amoksisilin (biyoterörizm atağı durumunda tavsiye edilen antibiyotikler) ve eritromisine (pozitif kontrol) maruz kalan infantlar, hiçbir antibiyotiğe maruz kalmamış olan infantlarla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada gebeliğin ilk 4 ayında spesifik olarak siprofloksasine maruz kalmış 439

infant, gebeliğin herhangi bir döneminde siprofloksasine maruz kalmış 588 infant vardır. Bu antibiyotiklere gebeliğin ilk 4 ayında ya da gebeliğin herhangi bir döneminde ayrı ayrı ya da çoklu maruz kalımın, doğum defektlerini ve çeşitli organ ve sistemlere spesifik majör konjenital malformasyonları arttırmadığı bulunmuştur. Gebeliğin ilk 4 ayında siprofloksasine maruziyetle majör malformasyon riski; düzeltilmiş RR: 0,64 (95% CI; 0,31-1,30), gebeliğin herhangi bir döneminde siprofloksasine maruziyetle majör malformasyon riski; düzeltilmiş RR: 0,97 (95% CI; 0,58-1,63) olarak bulunmuştur (118).

Yamane ve ark.'nın 2010 yılında Japonya'da yaptığı ve özet olarak yayınlanan kohort çalışmasında, yeni kinolon grubu antibiyotikleri (hangileri olduğu mevcut değil) gebeliğinin erken döneminde kullanmış gebelerin, doğumdaki gestasyonel haftası, çocuğun doğum ağırlığı ve konjenital anomalilerin varlığı/yokluğu araştırılmıştır. Beta-laktam grubu antibiyotikleri kullanan gebeler kontrol grubu olarak alınmıştır. Sonuçta, organogenez döneminde 498 gebe yeni kinolon grubu antibiyotikleri kullanmıştır. 474 kadın doğum yapmış, 8 kadının gebeliği spontan abortusla, 3 kadının gebeliği ise elektif terminasyonla sonlanmıştır. Konjenital anomali insidansı 2,27% (11/485), ve OR: 0,94 (95% CI; 0,42-2,03) olarak bulunmuştur ve kontrol grubundan anlamlı şekilde farklı değildir. Sonuç olarak yeni fluorokinolon grubu antibiyotiklere maruziyetin fetal konjenital anomali riskinde artış ile ilişkili olmadığını ve gebeliğin erken döneminde maruz kalımın elektif terminasyon için endikasyon olmadığını belirtmişlerdir (121).

Matok ve ark.'nın 2010 yılında İsrail'de yaptığı ve özet olarak yayınlanan bir çalışmada, 1998-2007 yılları arasında bir "sağlık bakım organizasyonu"nın veritabanından elde edilen veriler ve anne/bebeğe ait hastane kayıtları eşleştirilmiştir. Gebeliğinde ofloksasin, siprofloksasin veya nalidiksik aside maruz kalanlar ile kontrol grubu (özellikleri mevcut değil) majör malformasyonlar ve diğer advers gebelik sonuçları bakımından karşılaştırılmıştır. Kinolonlara birinci, ikinci, üçüncü trimesterlerde maruziyet; düşük doğum ağırlığı, mortalite, düşük Apgar skoru ve preterm doğum gibi diğer advers gebelik sonuçları için artmış risk ile ilişkilendirilmemiştir. Kinolonlara 1. trimesterde maruziyet, artmış konjenital malformasyon riskiyle ilişkilendirilmemiştir (düzeltilmiş OR: 1,05; 95% CI, 0,69-1,60). Aynı zamanda analiz yapılırken terapötik gebelik terminasyonu da analize dâhil

edildiğinde, kinolonlara 1. trimesterde maruziyet ile artmış konjenital malformasyon riski arasında bir ilişki bulunmamıştır (düzeltilmiş OR: 1,01; 95% CI: 0,67-1,53) (119).

Watanabe ve ark.'nın 2013 yılında Japonya'da yaptığı ve özet olarak yayınlanan bir kohort çalışmasında kinolonlara (levofloksasin, garenoksasin, tosufloksasin ve diğer kinolonlar) embriyogenezis döneminde maruziyetle majör konjenital doğum defektleri ilişkisi araştırılmıştır. 4-11. haftalık gebeliklerinde kinolonlara maruz kalmış ve teratojenite bilgi servisine başvurmuş gebeler çalışma grubuna dahil edilmiştir. Penisilinlere ve sefalosporinlere aynı gebelik periyodunda maruz kalmış kadınlar kontrol grubu olarak alınmıştır. Anne öyküsü ve maruziyetlerle ilgili bilgiler ilk görüşme anında alınmış ve gebelik sonuçları iki grupta da prospektif olarak tespit edilmiştir. Fluorokinolonlara maruz kalmış 194 gebeliğin sonuçları ve 217 kontrolün sonuçları alınmıştır. En sık kullanılmış olan kinolon levofloksasin (n=100, %51,5), garenoksasin (n=39, %20,1) ve tosufloksasindir (n=16, %8,2). Kinolon grubunda %89,2 (n=172) canlı doğum, %0,5 (n=1) ölü doğum, %7,2 (n=14) spontan abortus, %3,1 (n=6) elektif abortus görülmüştür. Gruplar arasında görülen canlı doğum, ölü doğum, spontan abortus ve elektif abortus oranlarında anlamlı bir farklılık yoktur. Majör konjenital malformasyon oranları kinolonlara maruz kalan grup (%1,2) ve sefalosporin ya da penisilinlere maruz kalan grup (%1) arasında farklı değildir (RR: 1,11; %95 CI, 0,16-7,79). Kinolon grubunda 2 majör konjenital malformasyon görülmüştür, bunlardan biri ventriküler septal defekt, diğeri de sağ koroner arterden sol ventriküle doğru fistül gelişmesidir. Sonuçta embriyogenez döneminde fluorokinolon kullanılmasının majör malformasyon riskini anlamlı şekilde arttırmasının beklenmediği sonucuna varılmıştır (120).

Padberg ve ark.'ının 2014 yılında Berlin'de yaptığı gözlemsel prospektif bir kohort çalışmasında amaç, intrauterin fluorokinolon maruziyetinden sonra fetal riski belirlemektir. Gebeliğinin ilk trimesterinde fluorokinolon maruziyeti olan gebeler alınmış ve sonuçları, gebeliğinde non-teratojenik non-embriyotoksik ilaçlara maruz kalmış gebelerin sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Majör doğum defektleri, spontan abortus ve gebeliğin elektif terminasyonu değerlendirilmiştir. Fluorokinolon tedavisi almış olan 949 kadının gebelik sonuçları 3796 kadından oluşan kontrol grubundaki gebelik sonuçlarıyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada doğumdaki gestasyonel yaşlar ve

doğum ağırlıkları gruplar arasında farklı değildir. spontan abortus için artmış bir risk tespit edilmemiştir (düzeltilmiş HR: 1,01; 95% CI, 0,8-1,3). Fluorokinolon maruziyeti olan kadınlarda gebeliğin elektif terminasyon oranı yükselmiştir (düzeltilmiş HR: 1,32; 95% CI, 1,03-1,7). Bu çalışmada majör doğum defekti için artmış risk bulunamamıştır (2,4%; düzeltilmiş OR: 0,91; 95% CI, 0,6-1,5). Ancak moksifloksasine maruziyetle majör doğum defektlerinde (6,5%; kaba OR: 2,40; 95% CI, 0,8-5,6) anlamlı olmayan bir artış bulunmuştur. Bununla birlikte bu çalışmada moksifloksasine maruz kalan kadınların sayısı hala sınırlı olduğu için, bu ilacın potansiyel risklerini belirlemek için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. 1. Trimester içinde herhangi bir fluorokinolon maruziyeti için kritik maruziyet zaman penceresi ya da doğum defektlerinin spesifik bir paterni belirlenememiştir. Bu çalışmanın sonunda, gebeliğin erken dönemlerinde, seçilen vakalarda, fluorokinolon kullanımına izin verilmesi konusunda güven verici bulgular elde edilmiş ancak moksifloksasin kullanımından sonra detaylı ultrason muayenesi yapılması önerilmiştir (117).

2.6.5.2. Vaka-kontrol çalışmaları

Czeizel ve ark.'nın 2000 yılında Macaristan'da gerçekleştirdiği bir vaka-kontrol çalışmasında Macaristan konjenital anomali vaka-kontrol gözlem merkezinden alınan, gebeliğinde oral nalidiksik asit kullanan annelerin konjenital anomalili bebeklerinin ve konjenital anomalisi olmayan eşleştirilen kontrollerinin 1980-1996 yılları arasına ait verileri analiz edilmiştir. Vaka grubunda 22865 adet konjenital anomalili bebeği olan anne, kontrol grubunda ise 38151 adet herhangi bir defekti olmayan bebeği olan anneler yer almaktadır. Vaka grubunda 242 (% 1,1), kontrol grubunda 377 (% 1,0) gebe kadın nalidiksik asitle tedavi edilmiştir (kaba OR: 1,1; 95% CI; 0,9-1,3). 17 farklı konjenital anomali grubu belirlenmiş ve sadece pilor stenozu için artmış bir prevalans bulunmuştur. Pilor stenozu, anneleri gebeliğinin son aylarında nalidiksik asit almış olan 7 çocukta görülmüştür (düzeltilmiş OR: 11,0; 95% CI; 1,3-91,4). Sonuç olarak bu çalışmada, gebelikte nalidiksik asit tedavisinin pilor stenozu riskini artırabileceği

ancak bunun şans eseri görülmüş olma ihtimalinin de dışlanamayacağı belirtilmiştir (111).

Crider ve ark.'nın 2009 yılında yaptığı popülasyon tabanlı, çok merkezli bir vaka-kontrol çalışmasında; 1 Ekim 1997 ile 31 Aralık 2003 tarihleri arasında 10 eyaletten alınan 13155 konjenital malformasyonu olan vaka ve onlarla aynı bölgelerden seçilen 4941 kontrolü karşılaştırılmıştır. Bu vaka ve kontroller arasında sınırlı sayıda kinolon maruziyeti olan anne yer almaktadır (42 vaka ve 14 kontrol) ve vaka grubunda toplamda yer alan 30'dan fazla defekt arasından 1 defekt, konotrunkal defektlerden fallot tetralojisi, kinolon kullanımıyla ilişkilendirilmiştir; düzeltilmiş OR: 3,7 (1,3-10,5). Dolayısıyla gebelikte fluorokinolon maruziyetinin olası kalp defektleriyle ilişkili olabileceği belirtilmiştir (144). Bu konuda yapılmış olan başka iki çalışma daha vardır ancak Czeizel ve ark.'nın çalışmasıyla çakışan veriler içermektedir. Bu çalışmalardan ilkinde oksolinik asite gebelikte maruziyetle teratojenik ya da fetotoksik etki riskinde herhangi bir artış bildirilmemiştir (110) diğerinde ise gebelikte oral nalidiksik asit tedavisinin, çocuklarda artmış infantil hipertrofik pilor stenozu riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (OR: 6,53; 95% CI, 3,03–14,06) (145).

2.6.6. Meta-Analizler

Gebelikte kinolonlara maruziyetle advers gebelik sonuçları konusunda bugüne kadar 2009 ve 2015 yıllarında yapılmış iki adet meta-analiz bulunmaktadır (142, 143). Bunlardan ilki 2009 yılında Bar-Oz ve ark. tarafından yapılmış ve yukarıda bahsedilen 10 adet kohort ve 4 adet vaka-kontrol çalışmasından sadece 5'i (4 kohort, 1 vaka-kontrol) dahil edilmiştir (109, 111, 115, 116, 166). Bu meta-analizde kinolonlara gebelikte maruziyetin majör malformasyonlar, ölü-doğumlar, prematurite ve düşük doğum ağırlığı ilişkili olup olmadığı araştırılmış ve major malformasyonlar için OR 1,05 (95% CI 0,90–1,22), ölü doğum için 2,6 (95% CI 0,36–18,67), preterm doğum için 1,15 (95% CI 0,69–1,91), düşük doğum ağırlığı için 0,73 (95% CI 0,30–1,79) olarak tespit edilmiş ve istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Ayrıca yalnızca fluorokinolonların dahil edildiği analizde (nalidiksik asit çıkarılmış), majör

malformasyonlar için OR istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (OR: 1,11; 95% CI, 0,57–2,15). Araştırmacılar 1. trimesterde kinolon maruziyetinin; majör malformasyon, ölü doğum, preterm doğum ya da düşük doğum ağırlığı riskinde anlamlı artışa neden olmadığı sonucuna varmışlardır (142).

Meta-analizlerden ikincisi Yefet ve ark. tarafından 2015 yılında İsrail’de gerçekleştirilen ve kinolonların gebelikte kullanımının güvenliğinin araştırıldığı çalışmadır. Bu çalışmaya 6 kohort ve 2 vaka kontrol çalışması dahil edilmiş (109, 110, 115, 116, 117, 118, 144, 166) ve gebelikte kinolonlara maruziyet ile fetal malformasyonlar (OR: 1,00; %95 CI, 0,88-1,13), preterm doğum (OR: 1,03; %95 CI, 0,80-1,33), fetal ölüm (OR: 0,91; %95 CI, 0,28-2,94); gebeliğin 1. Trimesterinde kinolonlara maruziyet ile fetal malformasyonlar (OR: 1,15; %95 CI, 0,88-1,50), düşük (OR: 0,79; %95 CI, 0,63-1,0) sonuçları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (143).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Tarama Stratejisi

Konu ile ilgili literatür Medline, Pubmed ve Embase veritabanlarından, University Health Network-Health Search/Kanada'daki profesyonel bir kütüphaneciye ücreti ödenerek taratıldı. Medline veritabanında 1946 yılı ile 30 Kasım 2016 arasında yayınlanmış olan makaleler, Embase veritabanında 1974 yılı ile 29 Kasım 2016 arasında yayınlanmış olan makaleler, Pubmed veri tabanında ise başlangıç tarihi ile 29 Kasım 2016 arasında yayınlanmış olan makaleler taratıldı. Dil ve makalelerin yayınlanma yılı konusunda hiçbir sınırlılık bulunmamaktaydı. Tüm kinolonlar ve fluorokinolonlar taramaya dahil edildi. Çalışmanın ilgilenilen birincil sonuçlarının; majör konjenital malformasyonlar, ikincil sonuçlarının ise organ spesifik malformasyonlar, spontan abortus (düşük), ölü doğum, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, gebeliğin elektif terminasyonu olduğu göz önüne alınarak tarama hizmeti alındı. Makale türüne göre ilgilenilen asıl makaleler prospektif ve retrospektif kohort ve vaka-kontrol çalışması olacak şekilde belirlendi. Ancak çalışmanın daha kapsamlı olması açısından, tez metnini oluştururken yararlanılabilecek vaka raporları, vaka serileri ve meta-analiz çalışmalarının da tarama yapılırken göz önünde bulundurulması istendi. Ayrıca çalışma ekibinde yer alan 2 ayrı araştırmacı (Selin Acar, Elif Keskin-Arslan) tarafından birbirinden bağımsız olarak Reprotox'tan "nalidiksik asit, oksolinik asit, siprofloksasin, norfloksasin, ofloksasin, enoksasin, fleroksasin, levofloksasin, lomefloksasin, pefloksasin, gatifloksasin, grepafloksasin, sparfloksasin, gemifloksasin, moksifloksasin, trovafloksasin, sitafloksasin, finafloksasin ve amifloksasin"e ait referanslar el ile tarandı. Yine çalışma ekibinde yer alan 2 ayrı araştırmacı (Selin Acar, Elif Keskin-Arslan) tarafından birbirinden bağımsız olarak; tarama sonuçlarından elde edilen ilgili kohort çalışmaları, vaka-kontrol çalışmaları, meta-analizler ve vaka serilerinin referansları elle tarandı.

Profesyonel kütüphaneci tarafından Pubmed, Embase ve Medline'dan; çalışma ekibi tarafından ise Reprotox'tan ve tarama sonucundan elde edilen ilgili çalışmaların referanslarından elde edilen sonuçlar birleştirildi ve duplikasyonlar elendi.

3.2. Çalışmaları Dâhil Etme ve Dışlama Kriterleri

Kinolonlara prenatal maruziyetin bulunduğu gözlemsel kohort ve vaka kontrol çalışmaları meta-analize dâhil edildi.

3.2.1. Çalışmaya Dâhil Etme Kriterleri

- Çalışmalardaki gebelerin, gebeliklerinin herhangi bir döneminde kinolonlara maruz kalmış olması
- Çalışmalarda maruz kalan grubunun yanında bir de kontrol grubunun (kinolon ya da fluorokinolonlara maruz kalmayan grup) olması
- Çalışmalardaki verilerin, aynı yazarlar tarafından daha önce ya da daha sonra yapılan başka bir çalışmadaki veriler ile çakışmaması
- Çalışmanın örneklem büyüklüğünün >10 olması

3.2.2. Çalışmadan Dışlama Kriterleri

- Vaka raporları, vaka serileri, hayvan çalışmaları, meta-analizler ve editoryaller (vaka raporları, vaka serileri ve meta-analizler kalitatif olarak değerlendirildi).

3.3. Çıktıların Ölçümleri

3.3.1. Gebeliğin Herhangi Bir Döneminde Fluorokinolonlara Maruziyeti Takiben Kohort Çalışmalarının Meta-Analizinde Araştırılan Çıktılar

- Canlı doğum
- Spontan abortus
- Gebeliğin elektif terminasyonu
- Ölü doğum
- Preterm doğum
- Düşük doğum ağırlığı

3.3.2. Gebeliğin İlk Trimesterinde Fluorokinolonlara Maruziyeti Takiben Kohort Çalışmalarının Meta-Analizinde Araştırılan Çıktılar

- Majör konjenital malformasyonlar
- Konjenital kalp malformasyonları
- Genitoüriner malformasyonlar
- Sinir sistemi malformasyonları
- Sindirim sistemi malformasyonları

3.3.3. Gebeliğin İlk Trimesterinde Siprofloksasine Maruziyeti Takiben Kohort Çalışmalarının Meta-Analizinde Araştırılan Çıktılar

- Majör konjenital malformasyonlar
- Konjenital kalp malformasyonları
- Genitoüriner malformasyonlar
- Sindirim sistemi malformasyonları

3.3.4. Gebeliğin İlk Trimesterinde Kinolonlara Maruziyeti Takiben Vaka-Kontrol Çalışmalarının Meta-Analizinde Araştırılan Çıktılar

- Majör konjenital malformasyonlar
- Oral kleftler
- İzole yarı damak
- Yarı damak varlığında ya da yokluğunda yarı dudak
- Uzun eksikliği defektleri
- Nöral tüp defektleri
- Konjenital kalp malformasyonları
- Hipospadias
- Hidrosefali

Çalışmanın ilgilenilen birincil sonuçları majör konjenital malformasyonlar; ikincil sonuçları ise organ spesifik malformasyonlar, spontan abortus (düşük), ölü doğum, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı, gebeliğin elektif terminasyonu idi.

3.4. Verilerin Ekstraksiyonu

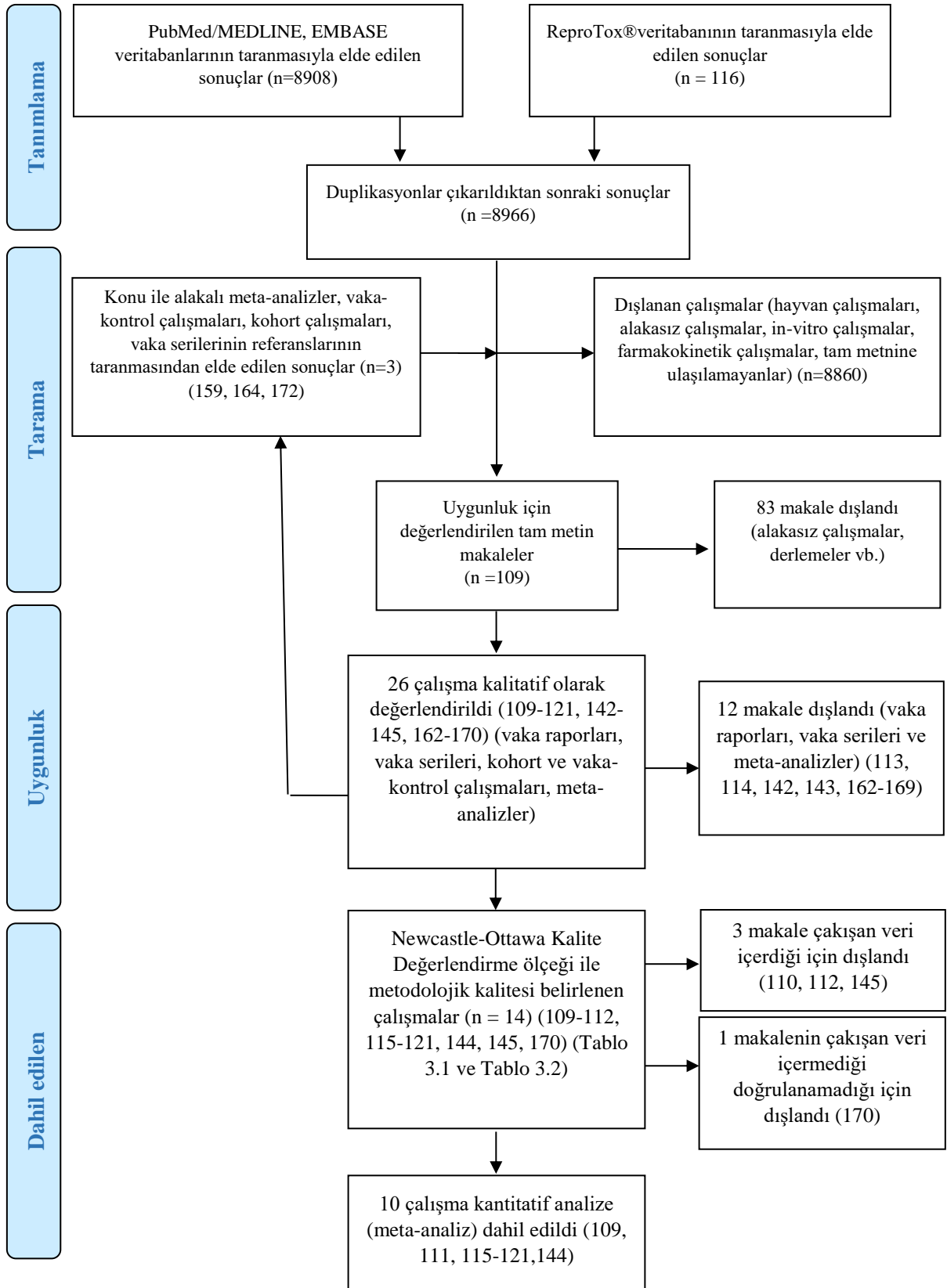
Birleştirilen sonuçlar için duplikasyonlar elendikten sonra çalışma ekibindeki birbirinden bağımsız iki araştırmacı tarafından yukarıda belirtilmiş olan dahil etme ve dışlama kriterleri göz önüne alınarak çalışma için uygun makaleler belirlendi, yine bu aşamada aralarından kullanılmayacak olanlar basamak basamak elenerek bir akış şeması oluşturuldu (Şekil 3.1). İki bağımsız araştırmacı tarafından, çalışmaların başlık ve özet kısımlarına bakılarak 1. elemde, önce hayvan çalışmaları, farmakokinetik çalışmalar, hücre kültürü çalışmaları ve konu ile alakası olmayan çalışmalar çıkarıldı. 2. elemde konu ile alakalı olan çalışmaların tam metnine bakılarak bu çalışmaların tipi belirlendi ve alakasız çalışmalar, derleme, sistematik derleme ve editoryallar elendi. Geriye kalitatif analizi yapılacak makaleler kaldı. Kalitatif analizi yapılan makalelerin referansları da elle taranarak meta-analize dahil edilebilecek ilave bir çalışma olup olmadığı kontrol edildi. Daha sonra kalitatif analizi yapılan çalışmaların

içinden de vaka raporları, vaka serileri ve meta-analizler elendi. Bu aşamadan sonra geriye meta-analize dahil edilmesi düşünülen prospektif ve retrospektif kohort çalışmaları ve vaka-kontrol çalışmaları kaldı. Bu çalışmaların kalite değerlendirmeleri, projede yer alan bağımsız 2 araştırmacı tarafından, kohort ve vaka kontrol çalışmaları için ayrı ayrı mevcut olan “Newcastle Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği”ne göre yapıldı (EK-1 ve EK-2). İki araştırmacının belirlediği makaleler, oluşturdukları akış şemaları ya da makalelerin kalite değerlendirme puanları arasındaki farklılıklar konusunda uzlaşamadıkları noktalar bu konuda projede yer alan üçüncü araştırmacıya (Yusuf Cem Kaplan) danışılarak sonuca bağlandı. Puanlama bittikten sonra çakışan veri içeren makaleler meta-analizden dışlandı ve geriye meta-analize dahile edilecek 10 çalışma (8 kohort, 2 vaka-kontrol çalışması) kaldı.

Daha sonra, proje araştırmacıları tarafından, meta-analize dâhil edilecek her makalede bulunan advers gebelik sonuçları ile ilgili ortak parametreler belirlendi ve bu parametrelerin havuzlanmak istenen verileri kaydedildi. Makaleler ile ilgili akıllara takılan sorular, makale yazarları ile e-posta yolu ile iletişim kurularak giderildi.

3.5. Meta-Analitik Metodlar

Proje araştırmacıları tarafından, ilgili çalışmalardan organ spesifik malformasyonlar ve diğer advers gebelik sonuçları ile ilgili elde edilen ham veriler 2x2 tabloya geçirildi ve dikotom sonuçlar için OR, RR, RD ve %95 güven aralığı (CI) Mantel-Haenzsel metodu kullanarak hesaplandı. İlgili çalışmaların hali hazırda hesaplamış oldukları majör konjenital malformasyonlar ile ilgili OR ya da RR'nin meta-analizi için ise invers varyans metodu kullanıldı. Verilerin analizi için Review Manager (RevMan) 5.3 (Cochrane Collaboration, Oxford, U.K.) programı ve random etki modeli kullanıldı. Heterojenite; Q ve I² istatistiğinden faydalanarak hesaplandı. I² değerinin 25–50% olması düşük heterojenite, 50–75% orta ve >75% yüksek heterojenite olarak sınıflandırıldı, P<0.05 için anlamlı kabul edildi. Heterojenitesi yüksek çıkan sonuçlar için daha ileri duyarlılık analizleri yapıldı.



Şekil 3.1. PRISMA Akış Şeması

Tablo 3.1. Kohort çalışmaları

Çalışma Adı/Yılı	Berkovitch 1994 (109)	Pastuzak 1995 (170)	Loebstein 1998 (116)	Larsen 2001 (112)	Wogelius 2005 (115)	Cooper 2009 (118)	Yamane 2010 (121)	Matok 2010 (119)	Padberg 2014 (117)	Watanabe 2013 (120)
Çalışma Tipi	Kohort	Çok merkezli kohort	Çok merkezli, prospektif kohort	Veri tabanı kayıtlarına dayalı Kohort	Veri tabanı kayıtlarına dayalı Kohort	Retrospektif kohort	Kohort	Kohort	Prospektif kohort	Kohort
Çalışma Periyodu	1989-1992	Ekim 1994-Nisan 1995	Mevcut değil	1991-1998	1991-2003	1985-2000	Mevcut değil	1998-2007	1995-2012	Ekim 2005-Mart 2012
NOS Puanı	8 ****/**/___**	6 ****/**/___	5 **/**/___	8 ****/**/*_*	8 ****/**/*_*	8 ****/**/*_*	4 **/**/___	6 **/**/*_*	8 ****/**/*_*	5 **/**/___
Ülke	Kanada	Kanada (katılım çok merkezli)	Kanada, Amerika Birleşik Devletleri, İtalya	Danimarka	Danimarka	Amerika Birleşik Devletleri	Japonya	İsrail	Almanya	Japonya
Örnek Boyutu	Mevcut değil	Mevcut değil	Mevcut değil	47313	152028	30049	Mevcut değil	81703	146489	Mevcut değil
Maruz Kalan										
Maruz Kalmayan	38	134	200	57	87	588	498	656	949	194
	38	Mevcut değil	200	17 259	151941	3400	Mevcut değil	Mevcut değil	3796	217
Kritik Maruziyet Zamanı	Majör konjenital malformasyonlar ve diğer advers gebelik sonuçları için son adet tarihi (SAT)'nden doğuma kadar	Major konjenital malformasyonlar ve diğer advers gebelik sonuçları için konsepsiyon sonrası gebeliğin herhangi bir dönemi	Majör konjenital malformasyonlar için organogenez periyodu (4-13. Gestasyonel haftalar arası), diğer advers gebelik sonuçları için gebeliğin herhangi bir dönemi	Majör konjenital malformasyonlar için birinci trimester, diğer advers gebelik sonuçları için gebeliğin herhangi bir dönemi	Majör konjenital malformasyonlar için konsepsiyondan 30 gün öncesinden 1. Trimesterin sonuna kadar, diğer advers gebelik sonuçları için gebeliğin herhangi bir dönemi	Majör konjenital malformasyonlar için gebeliğin ilk 4 ayı (SAT'tan sonraki 112 gün)	Majör konjenital malformasyonlar ve diğer advers gebelik sonuçları için organogenez periyodu	Majör konjenital malformasyonlar için birinci trimester, diğer advers gebelik sonuçları için gebeliğin herhangi bir dönemi	Major konjenital malformasyonlar ve diğer advers gebelik sonuçları için SAT'tan 2 hafta+0 gün sonra ile 12 hafta+6 gün sonra arasındaki gestasyonel haftada maruz kalım	Majör konjenital malformasyonlar ve diğer advers gebelik sonuçları için 4-11. gestasyonel haftalar
Kafa Karıştırıcı Faktörler/Maternal Karakteristikler	Düzeltilmiş analiz yok. Maternal yaş, tedavi endikasyonu, obstetrik öykü, sigara ve alkol kullanımı ve çocuk yaşı	Düzeltilmiş analiz yok.	Düzeltilmiş analiz yok. Anne yaşı, gravite, parite, geçmiş spontan ve terapötik abortuslarının sayısı, sigara ve alkol tüketim alışkanlıkları, tedavi endikasyonu, tedavi süresi, maruz kalınan trimester	Düzeltilmiş analiz yok. Maternal yaş, doğum sayısı, sigara kullanımı, gestasyonel yaş	Düzeltilmiş analiz yok. Anne yaşı, parite, annenin sigara içme durumu	Düzeltilmiş analiz var. Anne yaşı, ırkı, annede kronik hastalık varlığı, kırsal ikamet, gelir, bilinen diğer teratojen ajanların reçete edilmesi	Düzeltilmiş analiz yok. Mevcut değil	Düzeltilmiş analiz var.	Düzeltilmiş analiz var. Anne yaşı, sigara ve alkol kullanımı, daha önceki spontan abortus sayısı, önceki doğumlarının sayısı ve önceki konjenital anomalili çocuklarının sayısı	Düzeltilmiş analiz yok. Maternal öykü ve maruziyetler

Tablo 3.1. Kohort çalışmaları (Devam)

Çalışma Adı/Yılı	Berkovitch 1994 (109)	Pastuzak 1995 (170)	Loebstein 1998 (116)	Larsen 2001 (112)	Wogelius 2005 (115)	Cooper 2009 (118)	Yamane 2010 (121)	Matok 2010 (119)	Padberg 2014 (117)	Watanabe 2013 (120)
Maruz Kalınan Kinolonlar (n)	Siprofloksasin (10), norfloksasin (28)	Siprofloksasin (73), norfloksasin (66)	Norfloksasin (105), siprofloksasin (93), ofloksasin (2)	Fluorokinolonlar	Mevcut değil	Siprofloksasin (588)	Yeni kinolon antibiyotikler	Ofloksasin, siprofloksasin, nalidiksik asit	Siprofloksasin (407), Ofloksasin (170), Levofloksasin (136), Moksifloksasin (108), Norfloksasin (97), Enoksasin (20), Gatifloksasin (12), Fleroksasin (5), Grepfloksasin (5), Trovafloksasin (5), Pefloksasin (2), Lomefloksasin (1)	Levofloksasin (100), garenoxasin (39), tosufloksasin (16) ve diğer kinolonlar
Sonuçlar	Sayılar (sırasıyla maruziyet ve kontrol grubu); Malformasyonlar: 0/31, 1/30 P=0,5 Canlı doğumlar: 31/38, 30/38 P=0,8 Prematurite: 6/31, 3/30 P=0,3 Düşük: 3/38, 5/38 P=0,5 Elektif abortus: 4/38, 3/38 P=0,7	Yüzdeler (sırasıyla maruziyet ve kontrol grubu); Anormal sonuçlar: 7%, 4% Canlı doğumlar: 87%, 86% Düşük: 10%, 9% Elektif abortus: 3%, 5% (bu sonuçlardan hiçbirini için maruziyet ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur)	RR; Majör malformasyonlar: 0,85 (0,21-3,49) Canlı doğumlar: 0,92 (0,86-0,98) Spontan abortus: 1,80 (0,85-3,80) Terapötik abortus: 4,50 (0,98-20,57) Preterm doğum: 0,92 (0,42-2,00) Düşük doğum ağırlığı: 0,85 (0,32-2,22)	Prevalans hızı oranı; Majör konjenital malformasyonlar: 1,30 (0,30-5,30), Preterm doğum: 1,53 (0,62-3,80), Düşük doğum ağırlığı: 1,17 (0,15-8,90)	Prevalans oranı; Konjenital malformasyonlar : 0,7 (0,3-2,0), Kemik malformasyonlar ı: 2,2 (0,7-6,7), Preterm doğum: 1,4 (0,6-3,2)	Düzeltilmiş OR; Konjenital malformasyonlar : 0,64 (0,31-1,30), Kardiyak malformasyonlar : 0,70 (0,22-2,26), Genitüriner malformasyonlar : 0,80 (0,19-3,40), Gastrointestinal malformasyonlar : 0,78 (0,18-3,48), Oro-fasial malformasyonlar : 1,72 (0,18-16,55)	OR; Majör konjenital malformasyonlar : 0,94 (0,42-2,03)	OR; Majör konjenital malformasyonlar: 1,05 (0,69-1,60) Terapötik gebelik terminasyonu hesaba katıldığında majör konjenital malformasyonlar: 1,01 (0,67-1,53)	Düzeltilmiş OR; Majör konjenital malformasyonlar: 0,91 (0,6-1,5) Düzeltilmiş HR; Spontanabortus: 1,01 (0,8-1,3) Gebeliğin elektif terminasyonu: 1,32 (1,03-1,7) Kaba OR; Moksifloksasin maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyonlar: 2,40 (0,8-5,6)	RR; Majör konjenital malformasyonlar: 1,11 (0,16-7,79)

Tablo 3.1. Kohort çalışmaları (Devam)

Çalışma Adı/Yılı	Berkovitch 1994 (109)	Pastuzak 1995 (170)	Loebstein 1998 (116)	Larsen 2001 (112)	Wogelius 2005 (115)	Cooper 2009 (118)	Yamane 2010 (121)	Matok 2010 (119)	Padberg 2014 (117)	Watanabe 2013 (120)
Araştırılacak Çıktılar	Malformasyon, canlı doğum, spontan abortus, gebeliğin elektif terminasyonu, preterm doğum	Majör yapısal anomaliler, canlı doğum, spontan abortus, gebeliğin elektif terminasyonu	Majör konjenital malformasyonlar, canlı doğum, spontan abortus, gebeliğin elektif terminasyonu, düşük doğum ağırlığı (<2500g), preterm doğum	Konjenital malformasyon, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı (<2500g), ölü doğum	Konjenital malformasyonlar, kemik malformasyonları, ölü doğum, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı (<2500g)	Konjenital malformasyonlar, Kalp malformasyonları, genitüriner malformasyonlar, gastrointestinal malformasyonlar, orofasial kleft	Konjenital malformasyonlar, spontan abortus, gebeliğin elektif terminasyonu	Majör konjenital malformasyonlar, düşük doğum ağırlığı, mortalite, preterm doğum, gebeliğin elektif terminasyonu	Majör konjenital malformasyonlar, spesifik doğum defektleri, Spontan abortus, Gebeliğin elektif terminasyonu, ölü doğum, canlı doğum, preterm doğum	Majör konjenital malformasyonlar, canlı doğum, ölüdoğum, spontanabortus, gebeliğin elektif terminasyonu
Malformasyon Tanı Metodu	Doğum sonrası anneler ile telefon görüşmesi yapılmış. Konfirme etmek için çocuğun doğum ve sağlık durumu ile ilgili doktoru ile iletişime geçilmiş ve yazılı bir rapor alınmıştır.	Mevcut değil	Bilgiler telefon görüşmesi ile anneden ve/veya doktordan alınmıştır. Tüm majör malformasyonlar doktor tarafından konfirme edilmiştir. Majör malformasyonlar <i>Marden et al.</i> 'a göre belirlenmiş (173).	International Classification Of Diseases(ICD)'in Danimarka versiyonu (1993 yılının sonuna kadar 8. revizyona (ICD-8) göre, sonrasında 10. revizyona (ICD-10) göre)	ICD (1993 yılının sonuna kadar 8. revizyona (ICD-8) göre, sonrasında 10. revizyona (ICD-10) göre)	ICD – 9.revizyon	Mevcut değil	Mevcut değil	Tahmini doğum tarihinden 8 hafta sonra yapılandırılmış görüşmeler ile bilgiler alınmıştır. Konjenital malformasyonların sınıflandırılması iki uzman tarafından bağımsız ve kör olarak önceden belirlenmiş standartlara göre yapılmış (174, 175, 176).	Mevcut değil
Kontrol grubunun özellikleri	Maternal yaş, tedavi endikasyonu, non-teratojenik antibiyotik kullanımı, obstetrik öykü, sigara ve alkol kullanımı ve çocuk yaşı açısından eşlenen kadınlar.	Yaş ve hastalık bakımından maruziyet grubuyla eşleştirilmiş kontroller	Non-teratojenik ve non-embriyotoksik olduğu bilinen ilaç kullanımı nedeniyle Motherisk' ekonsulte edilen kadınlar. Maternal yaş, sigara ve alkol kullanımı, endikasyon, tedavi süresi ve maruz kalınan trimester açısından eşlenen kadınlar.	Eczaneden gebelikleri sırasında herhangi bir reçeteli ilaç almamış olan kadınlar	Konsepsiyondan 30 gün öncesine kadar ya da gebelikte fluorokinolon reçete edilmeyen kadınlar	Gebeliğinde antibiyotik reçete edilmeyen kadınlarla 1/5 oranında eşleştirilmiştir.	Beta-laktam grubu antibiyotiklere maruz kalmış gebe kadınlar	Mevcut değil	Fluorokinolonlara, teratojen ya da fetotoksik ilaçlara (asetretin, karbamazepin, isotretinoin, lenalidomid, metotreksat, mikofenolat, fenobarbital, fenprokumon, fenitoin, talidomid, valproat, varfarin, ARB, ACEI) maruz kalmayan, herhangi bir malignensi durumu olmayan ve antiplateptik tedavi almayan kadınlar	Maruziyet grubu ile aynı dönemde sefalosporinler ya da penisilinlere maruz kalmış olan gebe kadınlar

Tablo 3.2. Vaka-kontrol çalışmaları

Çalışma Adı/Yılı	Czeizel 2001 (111)	Crider 2009 (144)	Dudas 2006 (110)	Vermes 2016 (145)
Çalışma Tipi	Veri tabanı kayıtlarına dayalı Vaka-kontrol	Çok merkezli vaka-kontrol	Veri tabanı kayıtlarına dayalı Vaka-kontrol	Veri tabanı kayıtlarına dayalı Vaka-kontrol
Çalışma periyodu	1980-1996	1 Ekim 1997-31 Aralık 2003	1980-1996	1980-1996
NOS Puanı	7 *****/**/_*_	7 **_*/**/_**	7 *****/**/_*_	8 *****/**/_**_
Ülke	Macaristan	Amerika Birleşik Devletleri	Macaristan	Macaristan
Örnek Boyutu	61016	18096	60994	38392
Vakalar	22865	13155	22843	241
Maruz Kalan	256	42	5	7
Maruz Kalmayan	22609	13113	22838	234
Kontroller	38151	4941	38151	38151
Maruz Kalan	410	14	13	357
Maruz Kalmayan	37741	4927	38138	37794
Kritik Maruziyet Zamanı	Majör konjenital malformasyonlar için gebeliğin herhangi bir dönemi ve organ spesifik malformasyonlar için gebeliğin 2. ve 3. ayı	Konsepsiyon öncesi 1 ay ile gebeliğin ilk 3 ayı	Gebeliğin herhangi bir dönemi	Gebeliğin herhangi bir dönemi
Kafa Karıştırıcı Faktörler/Maternal Karakteristikler	Düzeltilmiş analiz var. Anne yaşı, doğum sırası, akut enfeksiyon hastalıkları, annenin kronik hastalıkları, annenin kullandığı diğer ilaçlar	Düzeltilmiş analiz var. anne yaşı, ırk, eğitim süresi, gebelikteki beden-kitle indeksi, hesaplanan doğum tarihinden sonra görüşme zamanı, folik asit/multivitamin kullanımı, sigara, alkol kullanımı	Preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı için düzeltilmiş analiz var. Majör malformasyon için yok. Anne yaşı, doğum sırası, medeni hali ve çalışma durumu, akut ve kronik maternal hastalıklar ve diğer kullanılan ilaçlar ile besin takviyeleri	Düzeltilmiş analiz var. Anne yaşı, parite, çalışma durumu
Maruz Kalınan Kinolonlar	Nalidiksik asit, oksolinik asit, siprofloksasin, norfloksasin, pefloksasin	Kinolonlar	Oksolinik asit	Nalidiksik asit

Tablo 3.2. Vaka-kontrol çalışmaları (Devam)

Çalışma Adı/Yılı	Czeizel 2001 (111)	Crider 2009 (144)	Dudas 2006 (110)	Vermes 2016 (145)
Sonuçlar(%95 güven aralığı)	<p>Majör malformasyon riski kaba OR;</p> <p>Nalidiksik aside maruziyetle: 1,1(0,9-1,3),</p> <p>Oksolinik aside maruziyetle: 0,6(0,2-1,8),</p> <p>Siprofloksasine maruziyetle: 0,6 (0,1-3,8),</p> <p>Norfloksasine maruziyetle: 0,6 (0,2-1,6),</p> <p>Pefloksasine maruziyetle:3,3 (0,4-25,3)</p> <p>Nalidiksik aside maruziyetle düzeltilmiş OR;</p> <p>Nöral tüp defektleri riski: 7,0 (0,4-135,5),</p> <p>Yarı damak varlığında ya da yokluğunda yarı damak:0,2 (0,0-2,0),</p> <p>Yarı damak:7,0 (0,4-135,5),</p> <p>Uzuv eksiklikleri: 3,0 (0,1—73,7),</p> <p>Hidrosefali: 1,6 (0,1-19,0),</p> <p>Kardiyovasküler anomaliler: 1,6 (0,4-5,7),</p> <p>Hipospadias: 0,5 (0,1-2,4)</p>	<p>Kinolonlara maruziyetle düzeltilmiş OR;</p> <p>Kalp malformasyonları:1,5(0,8-3,0),</p> <p>Fallot tetralojisi: 3,7 (1,3-10,5),</p> <p>Oral kleftler: 1,1(0,4-2,8),</p> <p>Yarı damak varlığında ya da yokluğunda yarı damak:1,0(0,3-3,0)</p>	<p>Oksolinik aside maruziyetle prevalans OR;</p> <p>Majör konjenital malformasyonlar: 0,6 (0,2–1,8)</p> <p>Preterm doğum: 1,9 (0,4–8,5)</p>	<p>Nalidiksik aside maruziyetle düzeltilmiş OR;</p> <p>İnfanal hipertrofik pilor stenozu riski (anneden alınan bilgilere göre):3,08 (1,44-6,59),</p> <p>İnfanal hipertrofik pilor stenozu riski (medikal kayıtlara göre): 6,53 (3,03-14,06)</p>
Araştırılan Çıktılar	Majör konjenital malformasyonlar, izole konjenital anomaliler: nöral tüp defektleri, yarı damak varlığında ya da yokluğunda yarı damak, yarı damak, uzuv eksiklikleri, hidrosefali, kardiyovasküler anomaliler, hipospadias	Majör konjenital malformasyon alttıpleri: oral kleftler, izole yarı damak, yarı damak varlığında ya da yokluğunda yarı damak, uzuv eksikliği defektleri, nöral tüp defektleri, kalp defektleri, hipospadias, hidrosefali	Majör konjenital malformasyonlar, preterm doğum, düşük doğum ağırlığı	İnfanal hipertrofik pilor stenozu
Malformasyon Tanı Metodu	Macaristan Konjenital Anomali Kayıtlarına göre kadın doğum uzmanları ve yenidoğan bölümlerinde çalışan pediatrişterler başta olmak üzere klinisyenler ve çalışma periyodunda meydana gelen tüm ölüdoğumların ve infanl ölümlerinin otopsisini yapan patolojistler tarafından konjenitalanomali tanıları konmuştur.	Majör malformasyonlar, doğum defektlerisürveys sistemi yoluyla tanımlanmış ve genetik uzmanı klinisyenler tarafından genetik problemler dışlanmıştır.	Macaristan Konjenital Anomali Kayıtlarına göre çoğu kadın doğum uzmanıvepediatrişterler olan hekimler tarafından tanı konulmuştur. Ölü doğum ve infanl ölümlerindeki malformasyonlar, yapılan otopsi sonucu patolojistler tarafından belirlenmiştir.	Macaristan Konjenital Anomali Kayıtlarına göre kadın doğum uzmanları ve yenidoğan bölümlerinde çalışan pediatrişterler başta olmak üzere klinisyenler ve çalışma periyodunda meydana gelen tüm ölüdoğumların ve infanl ölümlerinin otopsisini yapan patolojistler tarafından konjenitalanomali tanıları konmuştur.
Kontrol Grubunun Özellikleri	Macaristan ulusal doğum kayıtları ve merkez istatistik ofisinden cinsiyet, vakanın doğduğu yıldaki doğum haftası ve ebeveynlerinin yaşadığı bölgelere göre, her bir vakaya konjenital anomalisi olmayan 2 (1986-1992 yılların arasında 3) infanl kontrol grubu oluşturacak şekilde eşleştirilmiştir.	Kontrol grubu vakalarla aynı coğrafik bölgelerdeki majör doğum defekti olmayan infanlardan random olarak seçilmiştir. Kontrol grubu annelerde beta laktam, kloramfenikol, ya da antimikobakteriyel kullanımı yok. Kontrol grubundaki annelerin ırk /etnik grup, yaş ve gebelik öncesi beden kitle indeksleri vaka grubuyla aynı özellikte. gebelik öncesi 3 aydan gebelik sonuna kadar antibakteriyel kullanımı vaka grubuyla aynı	Macaristan ulusal doğum kayıtları ve Merkez istatistik ofisinden cinsiyet, vakanın doğduğu yıldaki doğum haftası ve ebeveynlerinin yaşadığı bölgelere göre, Her bir vakaya konjenital anomalisi olmayan 2 infanl kontrol grubu oluşturacak şekilde eşleştirilmiştir.	Konjenital anomalisi olmayan yenidoğanlar Macaristan ulusal doğum kayıtları ve merkez istatistik ofisinden cinsiyet, vakanın doğduğu yıldaki doğum haftası ve ebeveynlerinin yaşadığı bölgelere göre seçilmiştir. İkizler varsa ikizlerden birirandom olarak biri seçilmiştir.

4. BULGULAR

Medline'dan 1946 yılı ile 30 Kasım 2016 arası 1356 sonuç, Embase'den 1974 yılı ile 29 Kasım 2016 arası 8695 sonuç, Pubmed'den başlangıç tarihi ile 29 Kasım 2016 arası konu ile ilgili 91 yayınlanmış makale bulundu. Bu sonuçların hepsi Mendeley'de birleştirildiğinde 9073 adet sonuç elde edildi.

On gözlemsel kohort çalışması ve 4 vaka-kontrol çalışması meta-analizimizin dahil edilme kriterlerine uymaktaydı (109-112, 115-121, 144, 145, 170). Bu çalışmalardan Larsen ve ark.'nın kohort çalışmasının örnekleme, meta-analize dâhil edilen Wogelius ve ark.'nın kohort çalışmasının örnekleme ile çakışmaktaydı. Wogelius ve ark.'nın örnekleme boyutu daha geniş olduğu için Larsen ve ark.'nın kohort çalışması meta-analizden dışlandı. Pastuzak ve ark.'nın kohort çalışmasının çalışma popülasyonunun, Loebstein ve ark.'nın kohort çalışmasının popülasyonu ile yüksek ihtimal çakıştığı düşünüldü ve bu çakışma ihtimali dışlanamadığından Pastuzak ve ark.'nın çalışması meta-analize dâhil edilmedi. Vaka-kontrol çalışmalarından Vermes ve ark.'nın ve Dudás ve ark.'nın çalışmaları Czeizel ve ark.'nın vaka-kontrol çalışması ile aynı örnekleme içeriyordu. Meta-analizde araştırılan advers gebelik sonuçlarıyla ilgili sonuçlar Czeizel ve ark.'nın vaka-kontrol çalışmasında olduğu için Vermes ve ark.'nın ve Dudás ve ark.'nın vaka-kontrol çalışmaları da meta-analizden dışlandı. Kohort çalışmaları ve vaka-kontrol çalışmaları ayrı ayrı analiz edildi. Kohort çalışmalarının meta-analizine 8 kohort çalışması (109, 115-121), vaka-kontrol çalışmalarının meta-analizine de 2 vaka-kontrol çalışması (111, 144) dâhil edildi.

Makalelerin kalite değerlendirmeleri "Newcastle Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği"ne göre yapıldı ve kohort ve vaka kontrol çalışmalarının puanları 9 üzerinden belirlendi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. “Newcastle Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği”ne göre çalışma puanları

Çalışma	NOS Puanı
Berkovitch ve ark. 1994	8
Pastuzak ve ark. 1995	6
Loebstein ve ark. 1998	5
Larsen ve ark. 2001	8
Czeizel ve ark. 2001	7
Wogelius ve ark. 2005	8
Dudas ve ark. 2006	7
Crider ve ark. 2009	7
Cooper ve ark. 2009	8
Yamane ve ark. 2010	4
Matok ve ark. 2010	6
Watanabe ve ark. 2013	5
Padberg ve ark. 2014	8
Vermes ve ark. 2016	8

Meta-analize dahil edilen 8 kohort çalışmasında 1. Trimesterde fluorokinolonlara maruz kalan 2821 ve maruz kalmayan 159592 gebe vardı (kontrol grubunun sayısı; Yamane ve ark. ve Matok ve ark.’nın çalışmalarında kontrol grubunun sayısının bilinmemesinden dolayı 6 kohort çalışması (109, 115-118, 120) üzerinden hesaplandı) ve bu çalışmalardan canlı doğum analizine dahil edilebilen 5 kohort çalışmasından maruziyet ve kontrol grubunda sırasıyla 1468 maruz kalan ve 156192 maruz kalmayan gebenin olduğu ve sırasıyla 1231 ve 155162 bebeğin dünyaya geldiği saptandı (109, 115-117, 120). Meta-analize dâhil edilen bazı çalışmalarda anne karakteristiklerinin maruziyet ve kontrol grubunda farklı olduğu belirlendi (115, 116, 118). Örneğin Loebstein ve ark.’nın çalışmasında fluorokinolonlara maruz kalmayan annelerin önceki spontan abortus sayısı, maruz kalan annelere göre anlamlı şekilde daha yüksekti. Wogelius ve ark.’nın yaptığı kohort çalışmasında ise sigara içen annelerin oranı fluorokinolonlara maruz kalan annelerde anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştı. Cooper ve ark.’nın çalışmasında siprofloksasine maruz kalan ve kalmayan gruptaki anneler arasında; kronik hastalık, sigara kullanımı açısından farklılıklar olduğunu belirtilmişti. Padberg ve ark.’nın çalışmasında ise anne karakteristiklerinin maruziyet ve kontrol grubunda farklı olmadığı vurgulanmıştı. Watanabe ve ark., Yamane ve ark. ve Matok ve ark.’nın çalışmaları için tam metin makale bulunmadığı için anne karakteristikleri ile ilgili yalnızca maruziyet ve kontrol grubunda yer alan annelerin ilaçları hakkında bilgi vardı.

Çalışmalardan ikisinde fluorokinolonlarla tedavide en sık tedavi endikasyonu olarak üriner sistem enfeksiyonları belirtilmişti (116, 117), bununla birlikte Wogelius ve ark., Cooper ve ark., Watanabe ve ark., Yamane ve ark. ve Matok ve ark.'nın çalışmalarında bu konuda bir bilgiye rastlanmadı. Çalışmaların kontrol grubunda yer alan gebelerin genellikle non-teratojenik ilaçlara maruz kalan gebelerden seçildiği görüldü (109, 116-118, 120, 121) ancak Wogelius ve ark.'nın, Matok ve ark.'nın kohort çalışmasında kontrol grubundaki gebelerin ilaç kullanımı hakkında bir bilgiye yer verilmemişti.

Kohort çalışmalarında majör konjenital malformasyonlar için dikkate alınan maruziyet zamanları genel olarak benzer gibi görünse de birbiriyle tam anlamıyla örtüşmemektedir. Wogelius ve ark., 1. trimester ya da 30 gün öncesi, Cooper ve ark. gebeliğin ilk 4 ayı, Loebstein ve ark. gestasyonel 4-13. haftalar arası, Padberg ve ark. ise son menstrüasyon periyodundan sonraki 2. hafta+0. gün-12. hafta+6. gün arasındaki süreyi, Watanabe ve ark. 4-11. Gestasyonel haftaları, Yamane ve ark. organogenez periyodunu, Matok ve ark. 1. Trimesteri, Pastuzak ve ark. ise konsepsiyondan sonra gebeliğin herhangi bir dönemini dikkate almışlardır. Ancak genel olarak majör konjenital malformasyonlar için maruziyetin fazla olduğu ve dikkate alınan gebelik dönemi birinci trimesterdi.

Vaka-kontrol çalışmalarının majör konjenital malformasyonlar için meta-analizinde dikkate alınan maruziyet zamanı Czeizel ve ark.'nın çalışmasında gebeliğin herhangi bir döneminde kinolon kullanımı, majör konjenital malformasyonların alttipleri için gebeliğin 2.-3. ayında nalidiksik asit kullanımıydı. Crider ve ark.'nın çalışmasında majör konjenital malformasyonlar ve alttipleri için meta-analizinde dikkate alınan maruziyet zamanı perikonsepsiyonel dönem (gebelik oluşmadan 1 ay öncesi ve gebeliğin ilk 6-8. haftaları) idi.

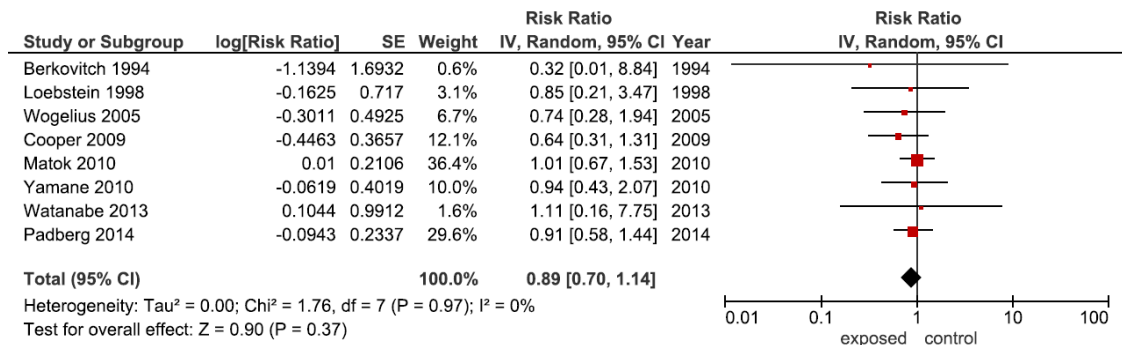
Gebelikte fluorokinolonlara maruziyet süresi Berkovitch ve ark.'nın çalışmasında ortalama $7,7 \pm 5,4$ gün olarak, gebelikte siprofloksasine maruziyet süresi Cooper ve ark.'nın çalışmasında ortalama ve medyan süre olarak sırasıyla 8,4 ve 7 gün olarak verilmişti. Diğer çalışmalarda belirtilmemiştir.

Spontan abortus, düşük doğum ağırlığı, gebeliğin elektif terminasyonu, ölü doğum, prematüre doğum, canlı doğum gibi advers gebelik sonuçları için Loebstein ve ark., Wogelius ve ark., Matok ve ark. kritik maruziyet zamanını gebeliğin herhangi

bir dönemde maruziyet olarak belirtirken Padberg ve ark. 1. Trimesterdeki maruziyet sonuçlarını incelemiş, Watanabe ve ark. 4-11. gestasyonel haftaları, Yamane ve ark. organogenez periyodunu dikkate almış, Cooper ve ark. ise bu advers gebelik sonuçlarını araştırmamıştı.

4.1. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Majör Konjenital Malformasyon Oranlarının Meta-Analizi

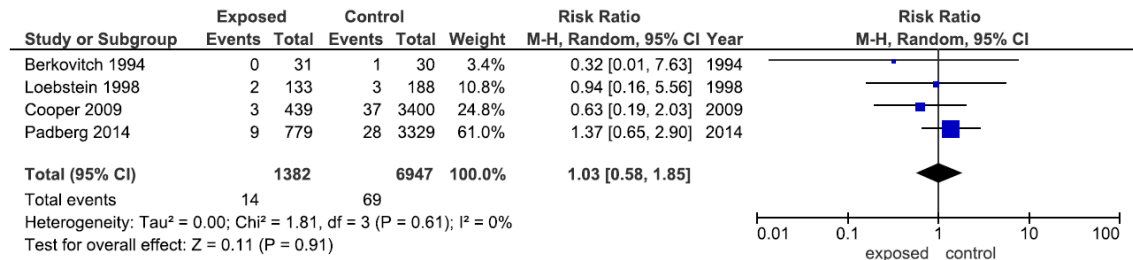
Meta-analize dâhil edilen sekiz kohort çalışmasında 2609 maruz kalan infant (109, 115-121) ve sayılarına ulaşılabilen 6 çalışma için 158629 kontrol infantı (maruz kalmayan) vardı (109, 115-118, 120). Çalışmalarda ulaşılamayan sayılar olmakla beraber etki büyüklükleri yer almaktaydı. RR'leri mevcut olan çalışmalardan RR değerleri alındı. RR değerleri mevcut olmayan ancak OR değerleri olan çalışmalarda da prevalans %10'dan düşük olduğu için bu değerler RR'ye eşit kabul edilerek alındı. Geri kalan çalışmalardaki maruziyet ve kontrol grubunun sayıları kullanılarak RevMan 5.3 programında RR değerleri hesaplandı ve sonuçta invers varyans metodu ile majör konjenital malformasyonlar sekiz kohort çalışması dâhil edilerek hesaplandı (109, 115-121). Majör konjenital malformasyon oranı açısından fluorokinolonlara maruz kalan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (RR: 0,89; 95% CI, 0,70-1,14). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi ($P=0,97$, $I^2=0\%$) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyon oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.2. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Konjenital Kalp Malformasyonu Oranlarının Meta-Analizi

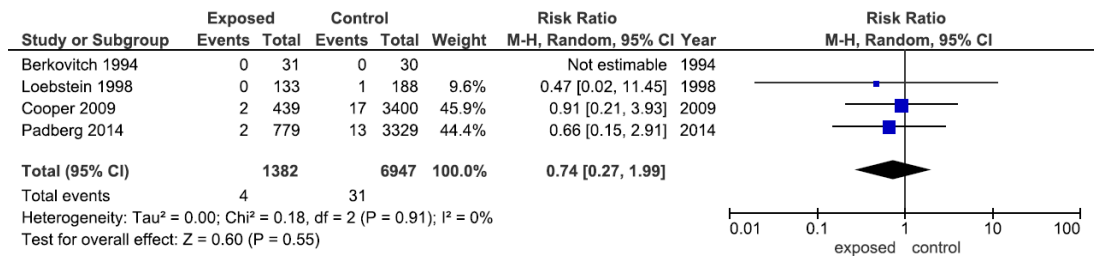
Dört kohort çalışmasından 1382 maruz kalan infant ve 6947 kontrol infantı (maruz kalmayan) dâhil edildi (109, 116-118). Fluorokinolonlara maruz kalan gruptaki konjenital kalp malformasyonu oranı, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmadı (RR: 1,03; %95 CI 0,58-1,85). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi ($P=0,61$, $I^2=0\%$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası konjenital kalp malformasyonu oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.3. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Genitoüriner Malformasyon Oranlarının Meta-Analizi

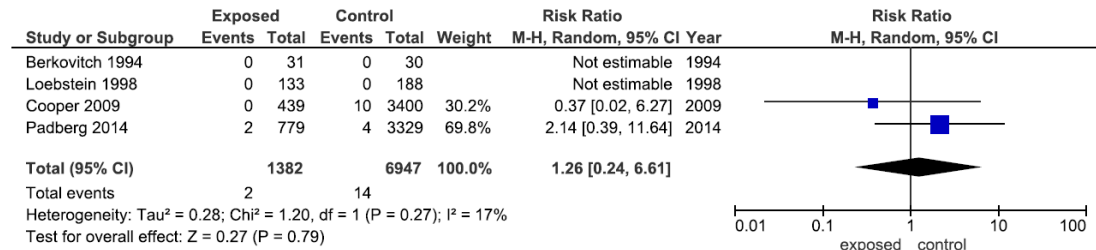
Dört kohort çalışmasından 1382 maruz kalan infant ve 6947 kontrol infantı (maruz kalmayan) dâhil edildi (109, 116-118). Genitoüriner malformasyon oranı açısından fluorokinolonlara maruz kalan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (RR: 0,74; %95 CI 0,27-1,99). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi ($P=0,91$, $I^2=0\%$) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası genitoüriner malformasyon oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.4. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Sinir Sistemi Malformasyonları Oranlarının Meta-Analizi

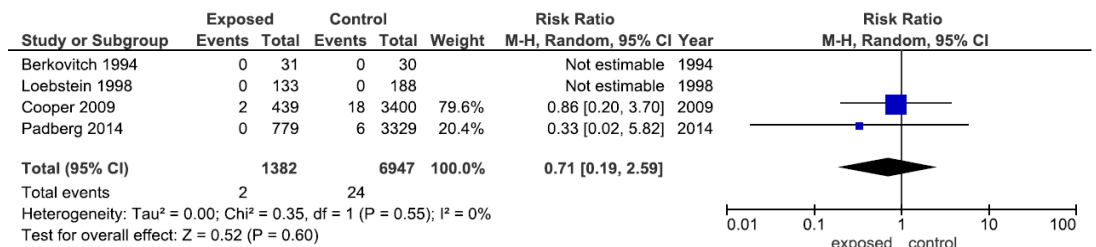
Dört kohort çalışmasından 1382 maruz kalan infant ve 6947 kontrol infantı (maruz kalmayan) dâhil edildi (109, 116-118). Fluorokinolonlara maruz kalan gruptaki sinir sistemi malformasyon oranı, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmadı (RR: 1,26; %95 CI 0,24-6,61). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi ($P=0,27$, $I^2=17\%$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası sinir sistemi malformasyonları oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.5. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Sindirim Sistemi Malformasyonları Oranlarının Meta-Analizi

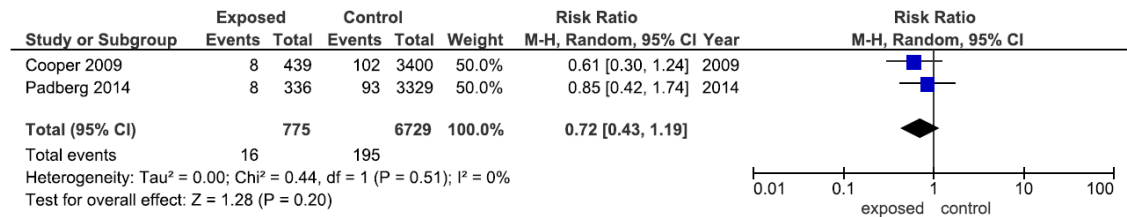
Dört kohort çalışmasından 1382 maruz kalan infant ve 6947 kontrol infantı (maruz kalmayan) dâhil edildi (109, 116-118). Sindirim sistemi malformasyon oranı açısından fluorokinolonlara maruz kalan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. (RR: 0,71; %95 CI 0,19-2,59). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi ($P=0,55$, $I^2=0\%$) (Şekil 4.5).



Şekil 4.5. Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası sindirim sistemi malformasyonları oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.6. Kohort Çalışmalarında Siprofloksasin Maruziyeti Sonrası Majör Konjenital Malformasyon Oranlarının Meta-Analizi

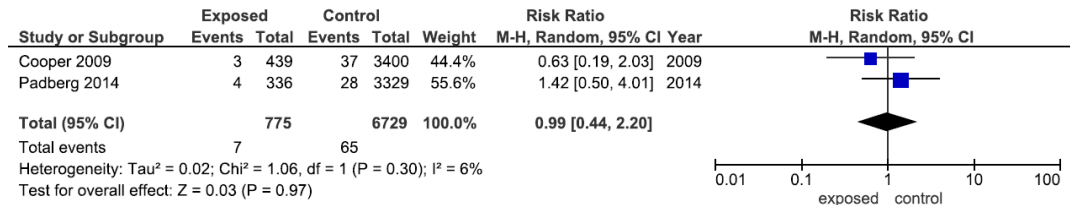
İki kohort çalışmasından 775 maruz kalan infant ve 6729 kontrol infantı (maruz kalmayan) dâhil edildi (117, 118). Majör konjenital malformasyon oranı açısından siprofloksasine maruz kalan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (RR: 0,72; %95 CI 0,43-1,19). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi ($P=0,51$, $I^2=0\%$) (Şekil 4.6).



Şekil 4.6. Kohort çalışmalarında siprofloksasin maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyon oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.7. Kohort Çalışmalarında Siprofloksasin Maruziyeti Sonrası Konjenital Kalp Malformasyonu Oranlarının Meta-Analizi

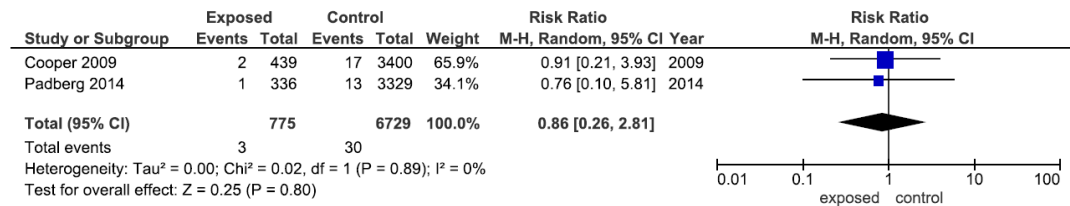
İki kohort çalışmasından 775 maruz kalan infant ve 6729 kontrol infantı (maruz kalmayan) dâhil edildi (117, 118). Konjenital kalp malformasyonu oranı açısından siprofloksasine maruz kalan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (RR: 0,99; %95 CI 0,44-2,20). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi ($P=0,30$, $I^2=6\%$) (Şekil 4.7).



Şekil 4.7. Kohort çalışmalarında siprofloksasin maruziyeti sonrası konjenital kalp malformasyonu oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.8. Kohort Çalışmalarında Siprofloksasin Maruziyeti Sonrası Genitoüriner Malformasyon Oranlarının Meta-Analizi

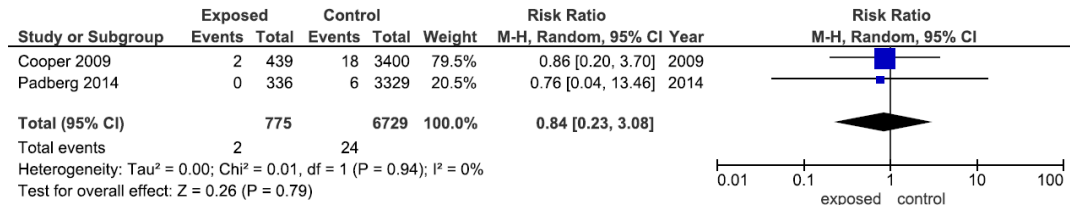
İki kohort çalışmasından 775 maruz kalan infant ve 6729 kontrol infantı (maruz kalmayan) dâhil edildi (117, 118). Genitoüriner malformasyon oranı açısından siprofloksasine maruz kalan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (RR: 0,86; %95 CI 0,26-2,81). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi ($P=0,89$, $I^2=0\%$) (Şekil 4.8).



Şekil 4.8. Kohort çalışmalarında siprofloksasin maruziyeti sonrası genitoüriner malformasyon oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.9. Kohort Çalışmalarında Siprofloksasin Maruziyeti Sonrası Sindirim Sistemi Malformasyonları Oranlarının Meta-Analizi

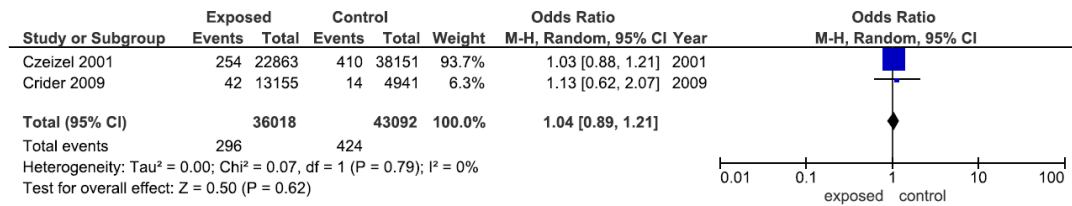
İki kohort çalışmasından 775 maruz kalan infant ve 6729 kontrol infantı (maruz kalmayan) dâhil edildi (117, 118). Sindirim sistemi malformasyon oranı açısından siprofloksasine maruz kalan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (RR: 0,84; %95 CI 0,23-3,08). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi ($P=0,94$, $I^2=0\%$) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Kohort çalışmalarında siprofloksasin maruziyeti sonrası sindirim sistemi malformasyonları oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.10. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası Majör Konjenital Malformasyon Oranlarının Meta-Analizi

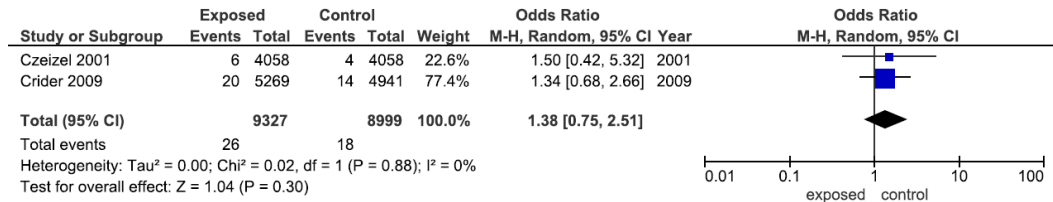
İki vaka-kontrol çalışmasının (111, 144) dâhil edildiği analizde vaka grubunda 36018, kontrol grubunda 43092 infant yer almaktaydı. Kinolonlara 1. Trimesterde maruz kalım oranı açısından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR: 1,04; %95 CI 0,89-1,21). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi ($P=0,79$, $I^2=0\%$) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyon oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.11. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası Konjenital Kalp Malformasyonları Oranlarının Meta-Analizi

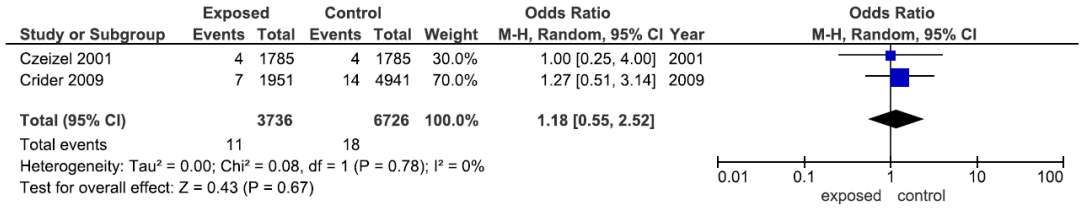
İki vaka-kontrol çalışmasının (111, 144) dâhil edildiği analizde vaka grubunda 9327, kontrol grubunda 8999 infant yer almaktaydı. Kinolonlara 1. Trimesterde maruz kalım oranı açısından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR: 1,38; %95 CI 0,75-2,51). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi ($P=0,88$, $I^2=0\%$) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası konjenital kalp malformasyonları oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.12. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası Oral Kleft Oranlarının Meta-Analizi

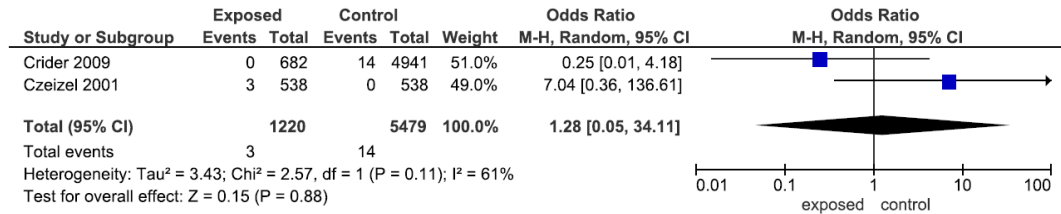
İki vaka-kontrol çalışmasının (111, 144) dâhil edildiği analizde vaka grubunda 3736, kontrol grubunda 6726 infant yer almaktaydı. Kinolonlara 1. Trimesterde maruz kalım oranı açısından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR: 1,18; %95 CI 0,55-2,52). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi ($P=0,78$, $I^2=0\%$) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası oral kleft oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.13. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası İzole Yarık Damak Oranlarının Meta-Analizi

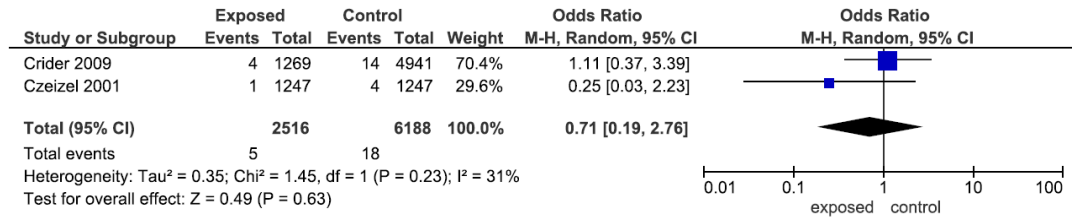
İki vaka-kontrol çalışmasının (111, 144) dâhil edildiği analizde vaka grubunda 1220, kontrol grubunda 5479 infant yer almaktaydı. Kinolonlara 1. Trimesterde maruz kalım oranı açısından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR: 1,28; %95 CI 0,05-34,11). Gruplar arasında anlamlı olmayan ancak orta derecede bir heterojenite belirlendi ($P=0,11$, $I^2=61\%$) (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası izole yarık damak oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.14. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası Yarık Damak Varlığında ya da Yokluğunda Yarık Dudak Oranlarının Meta-Analizi

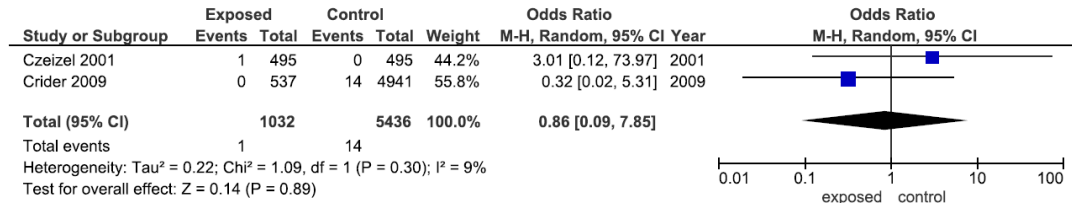
İki vaka-kontrol çalışmasının (111, 144) dâhil edildiği analizde vaka grubunda 2516, kontrol grubunda 6188 infant yer almaktaydı. Kinolonlara 1. Trimesterde maruz kalım oranı açısından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR: 0,71; %95 CI 0,19-2,76). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi ($P=0,23$, $I^2=31\%$) (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası yarık damak varlığında ya da yokluğunda yarık dudak oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.15. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası Uzun Eksiklikleri Oranlarının Meta-Analizi

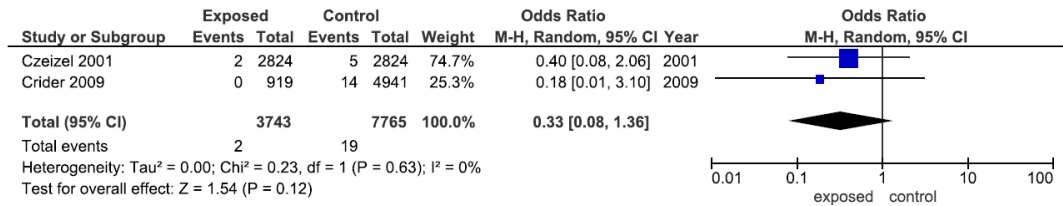
İki vaka-kontrol çalışmasının (111, 144) dâhil edildiği analizde vaka grubunda 1032, kontrol grubunda 5436 infant yer almaktaydı. Kinolonlara 1. Trimesterde maruz kalım oranı açısından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR: 0,86; %95 CI 0,09-7,85). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi ($P=0,30$, $I^2=9\%$) (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası uzun eksiklikleri oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.16. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası Hipospadias Oranlarının Meta-Analizi

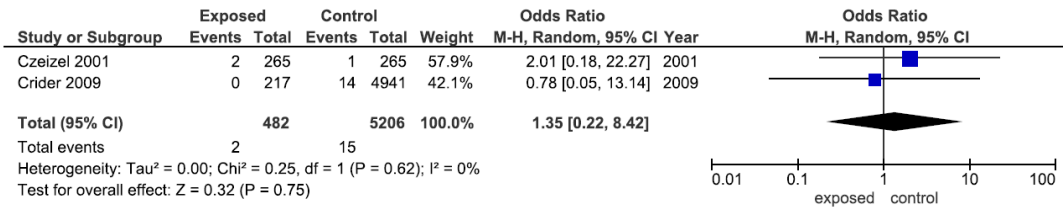
İki vaka-kontrol çalışmasının (111, 144) dâhil edildiği analizde vaka grubunda 3743, kontrol grubunda 7765 infant yer almaktaydı. Kinolonlara 1. Trimesterde maruz kalım oranı açısından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR: 0,33; %95 CI 0,08-1,36). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi ($P=0,63$, $I^2=0\%$) (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası hipospadias oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.17. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası Hidrosefali Oranlarının Meta-Analizi

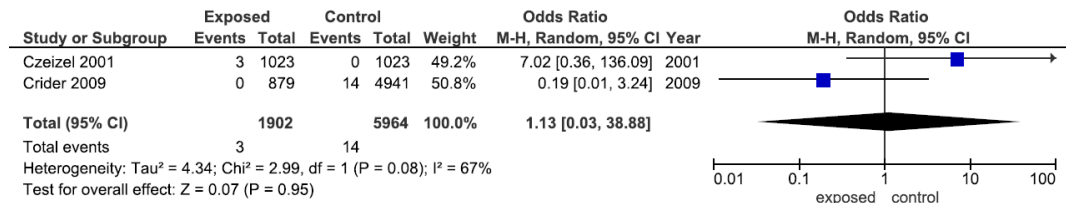
İki vaka-kontrol çalışmasının (111, 144) dâhil edildiği analizde vaka grubunda 482, kontrol grubunda 5206 infant yer almaktaydı. Kinolonlara 1. Trimesterde maruz kalım oranı açısından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR: 1,35; %95 CI 0,22-8,42). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi ($P=0,62$, $I^2=0\%$) (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası hidrosefali oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.18. Vaka-Kontrol Çalışmalarında Kinolon Maruziyeti Sonrası Nöral Tüp Defektleri Oranlarının Meta-Analizi

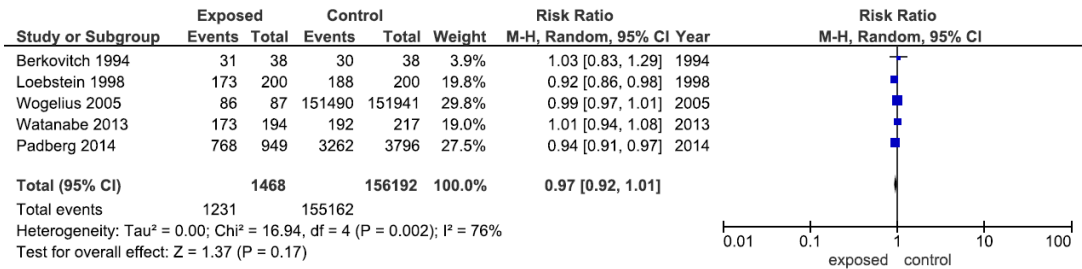
İki vaka-kontrol çalışmasının (111, 144) dâhil edildiği analizde vaka grubunda 1902, kontrol grubunda 5964 infant yer almaktaydı. Kinolonlara 1. Trimesterde maruz kalım oranı açısından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (OR: 1,13; %95 CI 0,03-38,88). Gruplar arasında anlamlı olmayan ancak orta derecede bir heterojenite belirlendi ($P=0,08$, $I^2=67\%$) (Şekil 4.18).



Şekil 4.18. Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası nöral tüp defektleri oranlarının meta-analizinin orman grafiği

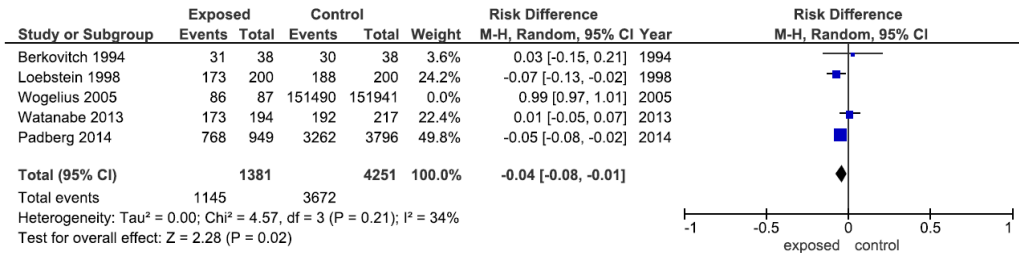
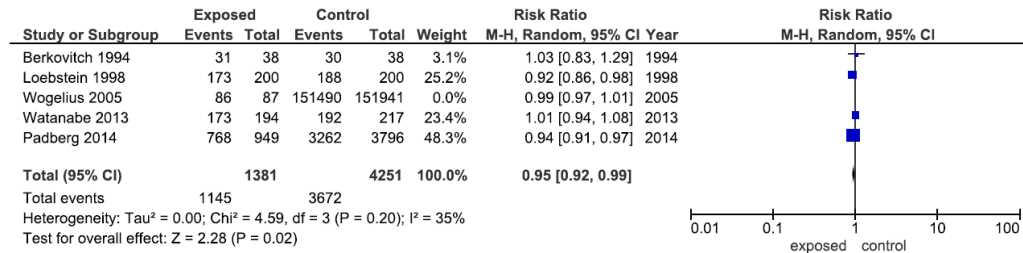
4.19. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Canlı Doğum Oranının Meta-Analizi

Beş kohort çalışmasından 1468 maruz kalan infant ve 156192 kontrol infantı (maruz kalmayan) dâhil edildi (109, 115-117, 120). Canlı doğum oranı açısından fluorokinolonlara maruz kalan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (RR: 0,97; %95 CI 0,92-1,01). Ancak, gruplar arasında anlamlı olarak yüksek düzeyde bir heterojenite belirlendi ($P=0,002$, $I^2=76\%$) (Şekil 4.19a).



Şekil 4.19a. Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası canlı doğum oranının meta-analizinin orman grafiği

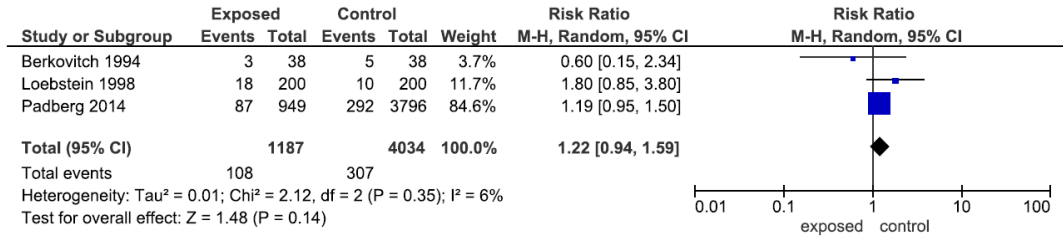
Wogelius ve ark.'nın çalışmasındaki canlı doğum prevalansının, Danimarka popülasyonunda görülen canlı doğum prevalansından fazla olduğu tespit edildi ve bu çalışmanın popülasyona dair gerçek oranı yansıtmaması üzerine (115, 177, 178) sensitivite analizi, Wogelius ve ark.'nın çalışması analizden dışlanarak yapıldı. Yapılan sensitivite analizinin sonucunda canlı doğum oranı açısından fluorokinolonlara maruz kalan grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma tespit edildi (RR: 0,95; %95 CI 0,92-0,99, RD: -0,04; %95 CI -0,08, -0,01) (Şekil 4.19b. ve Şekil 4.19c).



Şekil 4.19b.-Şekil 4.19c. Yapılan sensitivite analizi sonucunda kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası canlı doğum oranının meta-analizinin orman grafikleri

4.20. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Spontan Abortus Oranlarının Meta-Analizi

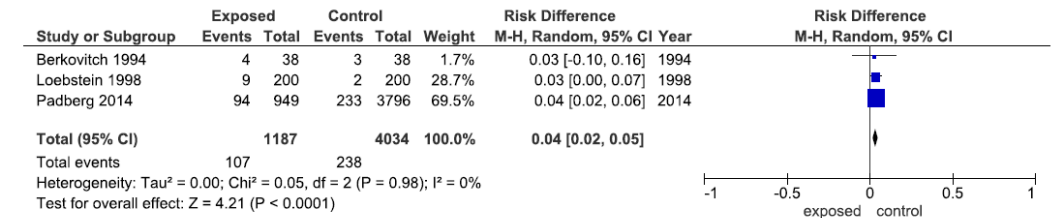
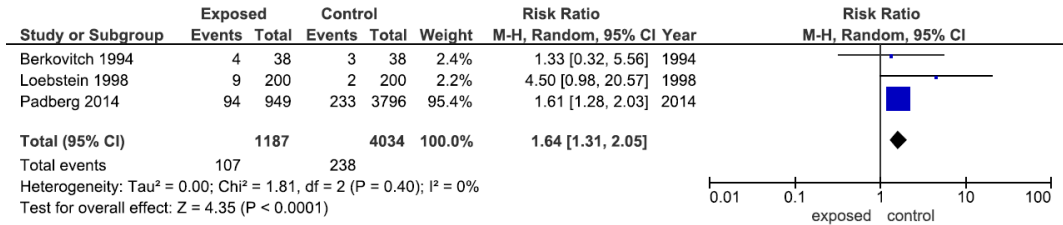
Üç kohort çalışmasından 1187 maruz kalan infant ve 4034 kontrol infantı (maruz kalmayan) dâhil edildi (109, 116, 117). Fluorokinolonlara maruz kalan gruptaki spontan abortus oranı, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmadı (RR: 1,22; %95 CI 0,94-1,59). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi (P=0,35, I²=6%) (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası spontan abortus oranlarının meta-analizinin orman grafiği

4.21. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Gebeliğin Elektif Terminasyon Oranının Meta-Analizi

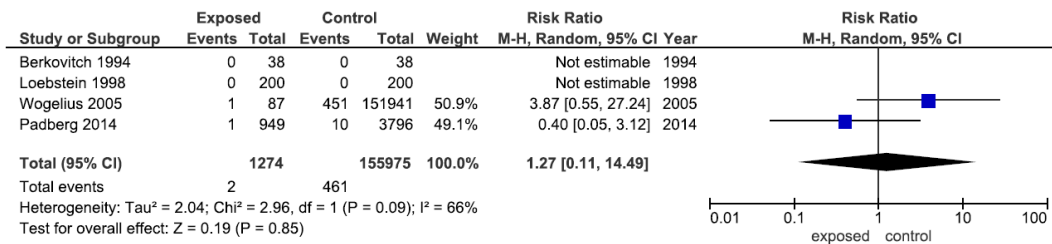
Üç kohort çalışmasından 1187 maruz kalan infant ve 4034 kontrol infantı (maruz kalmayan) dâhil edildi (109, 116, 117). Gebeliğin elektif terminasyon oranı açısından fluorokinolonlara maruz kalan grupta kontrol grubuna göre anlamlı bir artış tespit edildi (RR: 1,64; %95 CI 1,31-2,05, RD: 0,04; %95 CI 0,02, 0,05). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi (P=0,40, I²=0%; P=0,98, I²=0%) (Şekil 4.21a. ve Şekil 4.21b).



Şekil 4.21a.- Şekil 4.21b. Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası gebeliğin elektif terminasyon oranının meta-analizinin orman grafikleri

4.22. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Ölü Doğum Oranının Meta-Analizi

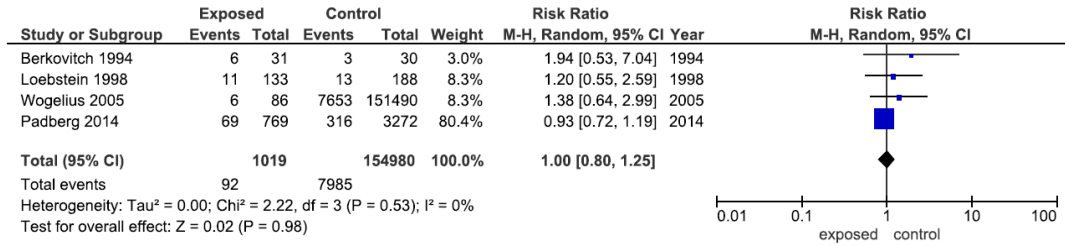
Dört kohort çalışmasından 1274 maruz kalan infant ve 155975 kontrol infantı (maruz kalmayan) dâhil edildi (109, 115-117). Fluorokinolonlara maruz kalan gruptaki ölü doğum oranı, kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmadı (RR: 1,27; %95 CI 0,11-14,49). Gruplar arasında anlamlı olmayan ancak orta derecede bir heterojenite belirlendi (P=0,09, I²=66%) (Şekil 4.22).



Şekil 4.22. Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası ölü doğum oranının meta-analizinin orman grafiği

4.23. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Prematüre Doğum Oranının Meta-Analizi

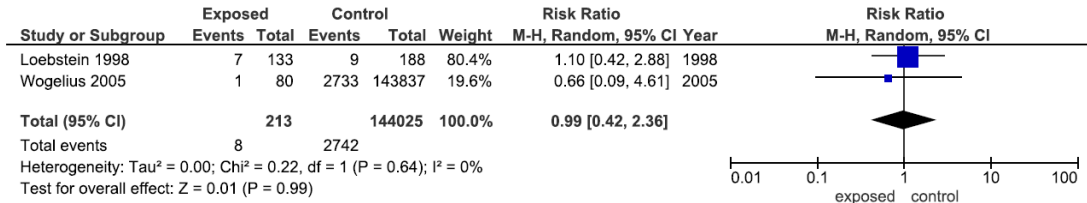
Dört kohort çalışmasından 1019 maruz kalan infant ve 154980 kontrol infantı (maruz kalmayan) dâhil edildi (109, 115-117). Premature doğum oranı açısından fluorokinolonlara maruz kalan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (RR: 1,00; %95 CI 0,80-1,25). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi (P=0,53, I²=0%) (Şekil 4.23).



Şekil 4.23. Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası prematüre doğum oranının meta-analizinin orman grafiği

4.24. Kohort Çalışmalarında Fluorokinolon Maruziyeti Sonrası Düşük Doğum Ağırlığı Oranının Meta-Analizi

İki kohort çalışmasından 213 maruz kalan infant ve 144025 kontrol infantı (maruz kalmayan) dâhil edildi (115, 116). Düşük doğum ağırlığı oranı açısından fluorokinolonlara maruz kalan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (RR: 0,99; %95 CI 0,42-2,36). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite belirlenmedi (P=0,64, I²=0%) (Şekil 4.24).



Şekil 4.24. Kohort çalışmalarında fluorokinolon maruziyeti sonrası düşük doğum ağırlığı oranının meta-analizinin orman grafiği

5. TARTIŞMA

Meta-analizimizde kohort çalışmalarının değerlendirilmesinde 1. Trimesterde fluorokinolon ve spesifik olarak siprofloksasin maruziyetine bağlı olarak artmış majör konjenital malformasyon riski ve majör malformasyonların altgrupları için anlamlı olarak artmış risk belirlenmedi. Vaka-kontrol çalışmaları için kinolonlara 1. Trimesterde maruz kalım oranı açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi.

Kohort çalışmalarının değerlendirilmesinde gebeliğin herhangi bir döneminde fluorokinolonlara maruziyet sonrasında spontan abortus, ölü doğum, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı için artmış risk tespit edilmedi. Primer analizde fluorokinolonlara maruz kalan grupta canlı doğum oranlarında fark saptanmadı ancak anlamlı heterojenite tespit edilmesi üzerine yapılan ileri analizde, maruz kalan grupta canlı doğum oranı anlamlı şekilde daha düşük bulundu. Elektif terminasyon oranları maruz kalan grupta anlamlı olarak daha yüksekti.

Kinolon grubu antibiyotiklerin ilki yaklaşık 50 yıl önce keşfedilmiştir. Günümüze kadar yaklaşık 10 000'den fazla bileşik sentezlenmiş olmasına rağmen bunların yaklaşık 20 tanesi klinik kullanıma girmiştir (1, 2). Fetal kinolon maruziyeti ile hayvanlarda önemli bir teratojenik risk tespit etmeyen çalışmalar vardır (104-108). Bazı çalışmalarda ise maternal toksisitenin olduğu dozda fetal mortalite görülmüştür bu nedenle fetal kayıplar maternal toksisiteye bağlı olabilir (106, 107). Meta-analizimizde kohort ve vaka-kontrol çalışmalar için majör malformasyonlarda anlamlı olarak risk artışı bulunmaması hayvan çalışmaları ile uyumludur. Juvenil hayvanların fluorokinolonlarla tedavisinin artropati ve kıkırdak hasarı oluşturduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur (38-40). İnsan vaka raporlarına bakıldığında yetişkinlerde ve çocuklarda kinolon tedavisinin artralji ve kondropati yaptığına dair bazı raporlar vardır (103, 154). Chysky ve ark.'nın 1991 yılında yaptığı çalışmada, siprofloksasinle tedavi edilmiş yaşları 3 günden 17 yıllığa değişen 634 çocuktan 8'inde (hepsi kız) siprofloksasin tedavisiyle ilişkilendirilen artralji görülmüştür ancak tüm çocukların artraljisi sonradan geriye dönmüştür (103). Bununla birlikte, çeşitli ülkelerde çocuklarda yapılan prospektif, randomize, çift kör çalışmalarda kıkırdak ve tendon

toksisitesi açısından maruz kalan ve kalmayan gruplar arasında anlamlı bir fark görülmemiştir (42). Danisovikova ve arkadaşlarının 1994 yılında yaptığı çok merkezli bir çalışmada, ofloksasin ya da siprofloksasin ile tedavi edilmiş olan 14 çocuğun manyetik rezonans görüntüleri ile kinolonlarla tedavi edilmemiş 10 çocuğun manyetik rezonans görüntüleri karşılaştırılmış ve iki grup arasında farklılık görülmemiştir (155). Meta-analizimize dâhil edilen çalışmalarda kıkırdak hasarı ile ilgili bir ölçüm ya da inceleme yapılmadığı için, bu çıktı değerlendirilemedi. Vaka-kontrol çalışmaları için uzuv eksikliği malformasyonları incelendi ve kinolonlara 1. Trimesterde maruz kalım oranı açısından vaka ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ancak bu sonuç bize artropati ve kıkırdak hasarı hakkında tam olarak fikir vermemektedir. Bununla birlikte meta-analizimize dâhil edilen iki kohort çalışması; gebeliğinde fluorokinolon kullanmış gebelerin çocukları ile non-teratojenik ilaçları kullanmış olan gebelerin çocuklarının gelişim becerilerini karşılaştırmıştır (109, 116). Berkovitch ve ark.'nın yaptığı kohort çalışmasında gebeliğinde siprofloksasin ve norfloksasin kullanmış annelerin çocukları ile non-teratojenik antibiyotik kullanmış annelerin çocukları arasında gelişim basamakları becerileri ve iskelet kas fonksiyonları açısından bir fark görülmemiştir (109). Loebstein ve ark.'nın yaptığı çok merkezli prospektif kohort çalışmasında gebeliğinde norfloksasin, siprofloksasin ve ofloksasin kullanmış annelerin çocukları ile non-teratojenik ve non-embriyotoksik olduğu bilinen ilaçları kullanmış annelerin çocukları arasında kaba motor gelişim basamakları becerileri ve iskelet kas fonksiyonları açısından bir fark görülmemiştir (116).

Fluorokinolonlara gebelikte maruziyet sonucu bebeklerde abdominal duvar defekti bildiren bir iki rapor bulunmaktadır. Bach ve ark. fluorokinolon tedavisi ile 2 adet büyük abdominal duvar defekti bildirmiştir (159). Schaefer ve ark.'nın çalışmasında yer alan 25 retrospektif vaka içinde de bir majör abdominal duvar defekti vardır. Yine aynı çalışmanın prospektif kohortunda 2 minör abdominal duvar defekti vardır. Schaefer ve ark. yaptıkları vaka serisi çalışmasında, fluorokinolonlara gebelikte maruziyetle doğum defektleri ilişkisini araştırmak amacıyla yapılacak ileriki çalışmalarda abdominal duvar defekti, minör ürogenital anomaliler ve uzuv eksikliği malformasyonlarına odaklanılması gerektiğini belirtmiştir (113). Meta-analizimizde abdominal duvar defektleri analiz edilmek istendi, ancak abdominal duvar defektleri için Wogelius ve ark.'nın kohort çalışmasında kontrol grubunun vakaları bilinmediği

ve Cooper ve ark.'nın çalışmasında da abdominal duvar defektleri ayrı olarak analiz edilmeyip gastrointestinal malformasyonlar altına dâhil edildiği için incelenemedi.

İnsanlarda yapılan vaka serilerinde kinolonlara maruziyetle spesifik bir malformasyon paterni bildirilmemiştir. Spontan abortus ve preterm doğum açısından artmış bir risk bulunmamıştır (113). Bu sonuçlar da meta-analizimizin bulguları ile uyumludur. Meta-analizimizde kohort çalışmalarının değerlendirilmesinde 1. Trimesterde fluorokinolon ve spesifik olarak siprofloksasin maruziyetine bağlı olarak artmış majör ya da altgrup konjenital malformasyon riski için anlamlı olarak artmış risk belirlenmedi. Kohort ve vaka kontrol çalışmalarına ayrı ayrı bakıldığında da, bizim sonucumuzla uyumlu olarak, majör malformasyonlar ve meta-analizimizde incelenen malformasyon altgrupları için hiçbir çalışmada artmış risk bildirilmemiştir. Yalnızca Padberg ve ark.'ı çalışmalarında, moksifloksasine maruziyeti takiben majör malformasyonlarda anlamlı olmayan bir risk artışı tespit etmiştir (kaba OR: 2,40; 95% CI, 0,8-5,6). Meta-analizimizde bu bulguya yönelik analiz yapılmak istenmiş ancak diğer çalışmalarda moksifloksasine maruz kalan vakalara dair ayrıntılı bilgi olmadığı için moksifloksasine spesifik olarak maruziyeti takiben majör malformasyonlar analiz edilememiştir. Ancak Padberg ve ark.'nın çalışmalarında belirttiğine göre, moksifloksasin maruziyetinden sonra bebeklerin detaylı ultrasonla takibi gereklidir (117).

Vaka kontrol çalışmalarında izole yarık damak malformasyonu ve nöral tüp defektleri görülen vakalarda kontrol grubuna göre 1. Trimesterde kinolon kullanımında anlamlı artış görülmedi. Ancak bu analizlerdeki güven aralıkları çok geniş olduğu için bu sonuçların kesinliğinin artması için daha fazla sayıda vaka olması gereklidir. Bununla birlikte kohort ve vaka kontrol çalışmalarına ayrı ayrı bakıldığında da bu malformasyon altgrupları için hiçbir çalışmada artmış risk bildirilmemiştir.

Czeizel ve ark. vaka- kontrol çalışmalarında, gebeliğin son aylarında nalidiksik asit kullanımının pilor stenozu riskini artırabileceğini belirtmekle beraber (düzeltilmiş OR: 11,0; 95% CI, 1,3-91,4), bunun şans eseri görülmüş olma ihtimalinin de dışlanamayacağı söylemişlerdir (111). Etki büyüklüğünün güven aralığı çok geniş olmasına rağmen (düzeltilmiş OR: 11,0; 95% CI, 1,3-91,4), bu çalışma uyarı niteliğindedir. Bununla birlikte Czeizel ve ark.'nın çalışmasında pilor stenozu riskinin artmış bulunması yanlışlık içerebilir. Çünkü pilor stenozu konjenital olabileceği gibi

doğumdan hemen sonra ortaya çıkabilir ve bunun konjenital olup olmadığını tanılamak zordur (111). Biz çalışmamızda diğer çalışmalarda bir çıktı olarak ele alınmaması nedeniyle pilor stenozu riskini analiz edemedik ancak Czeizel ve ark.'nın çalışmasında pilor stenozu riskinin artmış bulunmasından dolayı, gebelikte kinolonlara maruziyet durumunda pilor stenozu riski açısından surveyans önerilir.

Crider ve ark. vaka-kontrol çalışmalarında; konotrunkal defektlerden fallot tetralojisini, kinolon kullanımıyla ilişkilendirmişlerdir; düzeltilmiş OR: 3,7 (1,3-10,5) (144). Biz de meta-analizimizde fallot tetralojisini analiz etmek istedik, ancak çalışmalardan bununla ilgili yeterli veri elde edemediğimiz için inceleyemedik.

Meta-analizimizde kohort çalışmalarının değerlendirilmesinde gebeliğin herhangi bir döneminde fluorokinolon maruziyetine bağlı olarak anlamlı olarak artmış spontan abortus, ölü doğum, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı riski tespit edilmedi. Ancak maruziyet grubunda canlı doğum oranı anlamlı derecede düşük ve elektif terminasyon oranı anlamlı derecede yüksek bulundu. Canlı doğumların maruziyet grubunda daha az olmasının sebebinin, maruziyet grubunda gebeliğin elektif terminasyonunun anlamlı olarak daha yüksek olmasının olabileceği düşünüldü. Bunu düşünmemizde en önemli etken, maruziyet grubunda canlı doğum sayısındaki azalmayla gebeliğin elektif terminasyonundaki artış oranının birbirine eşit olması idi, sırasıyla RD: -0,04; %95 CI -0,08, -0,01 ve RD: 0,04; %95 CI 0,02, 0,05. Elektif terminasyonların anlamlı olarak daha yüksek olmasının maruz kalan grupta plansız gebeliklerin daha fazla ve risk algısının daha yüksek olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü (117). Padberg ve ark.'nın kohort çalışmasında da işaret ettiği bu sonuç, bu çalışmadan gelen örneklem sayısının göreceli olarak yüksek olması ile ilişkili olabilir (117).

Kohort çalışmalarının sonuçları ayrı ayrı incelendiğinde; Loebstein ve ark.'nın çalışmasında kinolonlarla tedavi edilen kadınların terapötik abortusa eğilimi olduğu (RR: 4,50; 95% CI, 0,98-20,57) ve bu nedenle maruziyet grubunda anlamlı şekilde daha az canlı doğum olduğu bildirilmiştir (%86 / %94, P=0,02) (116). Padberg ve ark.'nın çalışmasında fluorokinolon maruziyeti olan grupta anlamlı olarak artmış elektif terminasyon oranı bildirilmiştir (düzeltilmiş HR: 1,32; 95% CI, 1,03 -1,7) ve nedeninin maruziyet grubundaki malformasyon korkusu ve daha fazla plansız gebelik olabileceği belirtilmiştir (117).

Bizim meta-analiz çalışmamızdan önce yapılmış olan 2 adet meta-analiz mevcuttur. Bunlardan ilki Bar-Oz ve ark. tarafından 2009 yılında yapılmıştır ve majör malformasyonlar, ölü doğum oranı, prematürite oranı, düşük doğum ağırlığı oranını incelemiştir ve fluorokinolonlara maruziyetle bunlardan hiçbiri için anlamlı olarak artmış risk bildirmemiştir (142). İkinci çalışma Yefet ve ark. tarafından 2015 yılında yapılmıştır ve majör malformasyonlar, preterm doğum, fetal ölüm, düşük oranları analiz edilmiştir ve hiçbiri için artmış risk belirlenmemiştir (143). Sonuçlar bizim meta-analizimizin sonuçları ile uyumludur.

Bizim çalışmamızın güçlü tarafları ve bazı sınırlılıkları vardır. Güçlü taraflarından bahsetmek gerekirse; tezin amacına uygun olarak; bugüne kadar insanlarda yapılmış çalışmaları değerlendirdik ve gebelikte kinolonlara maruziyetin çeşitli advers gebelik sonuçları ile ilişkili olup olmadığını araştırdık. Böylece çalışmamızın başlangıcında belirlediğimiz amacı tam anlamıyla gerçekleştirdik. Bar-Oz ve ark.'nın 2009 yılında yaptığı meta-analizden sonra 5 kohort (117, 118, 119, 120, 121) ve bir tanesi Czeizel ve ark.'ı ile aynı popülasyonu içeren 2 tane vaka-kontrol çalışması (144, 145) yayınlanmıştır. Yefet ve ark.'nın meta-analizinden sonra ise Dudas ve Czeizel ile aynı popülasyonu içeren 1 vaka kontrol çalışması (145) yayınlanmıştır, ancak bununla birlikte Yefet ve ark.'nın meta-analizlerine dâhil etmedikleri ve Bar-oz ve ark.'nın meta-analizinden sonra yayınlanan 3 tane daha kohort çalışması vardır (119, 120, 121). Bizim meta-analizimiz şimdiye kadar gebelikte kinolonlara maruziyeti takiben advers gebelik sonuçları ile ilgili yayınlanmış tüm kohort ve vaka-kontrol çalışmalarını içermektedir (109, 111, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 144). Meta-analiz çalışmalarının kalitesini, en yüksek oranda, içerdiği çalışmaların kalitesi belirler. Bizim meta-analizimize dahil ettiğimiz çalışmaların NOS puanları; Yamane ve ark., Matok ve ark., Watanabe ve ark., Loebstein ve ark.'nın çalışması haricinde 7 puan ve üzeridir. Dolayısıyla meta-analizimizin kalitesi yüksektir. Avrupa İlaç Ajansı, “Gebelik ve Laktasyon İçin Risk Değerlendirme” kılavuzunda, en az 1000 ilk trimester maruziyeti olan prospektif olarak takip edilmiş gebede artmış malformasyon riski bulunamamışsa, o medikal ürün için 2 ya da daha fazla kat malformasyon riski artışının ekarte edilebileceği belirtilmektedir (179). Bizim meta-analizimiz, fluorokinolonlara maruziyetle konjenital malformasyonların

meta-analizinde kohort çalışmalar için 2821 gebeyi içermektedir. Bu nedenle kanıt gücü yüksek bir çalışmadır. Bunlar meta-analizimizin güçlü yönleridir.

Bununla birlikte çalışmamızın içerdiği çalışmalardan kaynaklanan bazı sınırlılıkları vardır. Meta-analizimize dâhil edilen 4 kohort çalışmasının NOS puanları 7'den düşüktür (116, 119, 120, 121), ancak bu çalışmaların 3'ü özet olarak yayınlanmıştır (119, 120, 121). Tam metni bulunan ve meta-analize dâhil edilmiş olan çalışmalardan Loebstein 5 puan almıştır. Bu çalışmada, kontrol grubu, maruz kalmış olan kohortla tamamen aynı popülasyondan seçilmemiştir ve doğan bebeklerin takip süreleri belirtilmemiştir. Pastuzak ve ark.'nın kohort çalışması, verilerinin yüksek ihtimalle Loebstein ve ark.'nın kohort çalışmasının verileriyle çakıştığı düşünüldüğü ve bu ihtimal dışlanamadığı için meta-analize dahil edilememiş ve kalitatif olarak analiz edilmiştir. Kohort çalışmalarında; majör malformasyonlar, majör malformasyonların alttipleri, spontan abortus, düşük doğum ağırlığı, gebeliğin elektif terminasyonu, ölü doğum, prematüre doğum, canlı doğum sonuçları için kritik maruziyet zamanlarının çalışmalar arasında farklılık göstermesi sınırlılık olarak kabul edilebilir. Vaka-kontrol çalışmalarında, majör malformasyonlar ve majör malformasyonların alttipleri için kritik maruziyet zamanlarının çalışmalar arasında farklılık göstermesi sınırlılık olarak kabul edilebilir.

Vaka-kontrol çalışmalarında kinolonlara maruziyetle majör konjenital malformasyonların alt gruplarının meta-analizinde, Czeizel ve ark.'nın çalışması için sadece nalidiksik asit maruziyetinin verileri mevcuttur. Crider ve ark.'nın çalışmasında ise kinolon maruziyetinin verilerinden bahsedilmekte ancak bu kinolonların hangileri olduğu belirtilmemektedir. Bu da majör konjenital malformasyonların alt grupları için riskin yorumlanmasında sorun yaratabileceğinden sınırlılık olarak kabul edilebilir. Ancak toplamda 256 vakadan 242'si nalidiksik asit ile tedavi edildiği için nalidiksik asit dışındaki bir kinolonla tedavi edilmiş vakaların sonucu değiştirmesi beklenmemektedir.

Düşük doğum ağırlığı analizinde Wogelius ve ark.'nın çalışmasında preterm olan doğumlar dışlanmış, ancak Loebstein ve ark.'nın çalışmasında dışlanmamıştır. Bu da çalışmamızın sınırlılığı olarak gösterilebilir.

Biz meta-analizimizde malformasyon alt tiplerini belirlerken EUROCAT Malformasyon kılavuzunda yer alan majör ve minör malformasyon sınıflandırmalarını

dikkate aldık (171). Ancak dâhil ettiğimiz çalışmalarda malformasyon sınıflamalarındaki bazı farklılıklar bazı analizleri standardize şekilde yapmamızı güçleştirdi. Örneğin; EUROCAT Malformasyon Kılavuzu'nda, Patent Duktus Arteriosus 37. Gestasyonel haftadan önce görülüyor ise minör anomali olarak kabul edilmiş, “konjenital-olmayan anomali” olarak belirtilmiş ve konjenital kalp malformasyonlarının altında incelenmemiştir. Ancak Cooper ve ark., kohort çalışmalarında, gestasyonel 36. haftadan sonra görülen Patent Duktus Arteriosus anomalilerini kalp defektlerinin içerisine dâhil etmiştir. Bir başka örnek olarak; EUROCAT Malformasyon Kılavuzu'nda üriner ve genital malformasyonlar ayrı başlıklar altında gruplandırılmıştır ancak Cooper ve ark. bu verileri genitoüriner malformasyonlar adı altında aynı başlıkta incelediği için bizim çalışmamızda da, yayın yanlılığından kaçınmak adına, üriner ve genital malformasyonlar, genitoüriner malformasyonlar olarak birlikte analiz edilmek durumunda kaldı.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu meta-analizde, fluorokinolonlara ve spesifik olarak siprofloksasine gebeliğin ilk trimesterinde maruziyet sonrasında, majör konjenital malformasyon ve majör malformasyonların alt grupları için anlamlı bir artış saptanmadı. Ancak canlı doğum oranı ve gebeliğin elektif terminasyonu oranlarındaki sayısal olarak eşit artış ve azalış, canlı doğum oranındaki anlamlı azalmanın maruziyet grubundaki artmış elektif terminasyonlara bağlı olduğunu düşündürmektedir. Maruziyet grubundaki anlamlı olarak artmış elektif gebelik terminasyonu oranı ise olasılıkla maruziyet grubunda daha fazla plansız gebelik görülmesine ve büyük ihtimalle fluorokinolonlara maruziyet sonrasındaki yüksek teratojenik risk algısına bağlıdır (117).

1000 gebeyi aşan sayıda örneklemeden oluşan bu meta-analizde olumsuz bir sonuçla karşılaşılması, gebelikte fluorokinolonların güvenle kullanılabileceği anlamına gelmemektedir. Bununla birlikte bu çalışma, gebelikte fluorokinolonlara bilmeden maruziyetin elektif terminasyon için endikasyon olmadığını anlaşılması açısından güven arz etmektedir. Bu meta-analiz, gebeliğinde bilmeden kinolonlara maruz kalmış olan gebeleri aydınlatmak açısından önemlidir. Ancak spesifik fluorokinolonların etkilerini daha iyi anlayabilmemiz şu ana kadar yapılmış çalışmalar ile mümkün görülmemektedir. Fluorokinolonlara gebelikte maruziyeti incelemek üzere ileride yapılacak çalışmaların spesifik fluorokinolonların etkilerinin değerlendirilmesine izin verecek şekilde tasarlanması bu konuda daha ayrıntılı bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır.

Kinolonlara maruziyette çalışmaların dikkate aldıkları kritik maruziyet zamanlarının farklı olması, meta-analiz çalışmalarında analizlerin standardizasyonunu zorlaştırmakta ve sınırlılık yaratmaktadır. Bu nedenle kritik maruziyet zamanlarının çalışmalarda standart hale getirilmesi gerekmektedir.

Meta-analize dâhil edilen çalışmalarda malformasyon sınıflamalarındaki farklılıklar bazı analizlerin yapılmasını mümkün kılmamakta ya da zorlaştırmaktadır. Bu nedenle, daha spesifik analizlerin yapılabilmesi için, gözlemsel çalışmalarda kullanılan malformasyon sınıflamalarının standardize edilmesi gerekmektedir.

ÖZET

Gebelikte Kinolonlara Maruziyeti Takiben Gebelik Sonuçları: Sistemik Derleme ve Meta-Analiz

Sistemik derleme ve meta-analizimizin amacı; bugüne kadar insanlarda yapılmış çalışmalarını değerlendirerek, gebelikte kinolonlara maruziyetin çeşitli advers gebelik sonuçları ile ilişkili olup olmadığını araştırmaktır.

Yapılan literatür taraması sonucunda meta-analize dahil edilmesi uygun bulunan 8 kohort ve 2 vaka-kontrol çalışması çeşitli advers gebelik sonuçları açısından RevMan 5.3’da analiz edildi.

Fluorokinolonlara maruz kalan grup ile kontrol grubu arasında çeşitli advers gebelik sonuçları açısından (majör konjenital, konjenital kalp, genitoüriner, sinir sistemi, sindirim sistemi malformasyonları; spontan abortus, ölü doğum, prematüre doğum, düşük doğum ağırlığı) anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Spesifik olarak siprofloksasine maruz kalan grup ile kontrol grubu arasında çeşitli advers gebelik sonuçları açısından (majör konjenital, konjenital kalp, genitoüriner, sindirim sistemi malformasyonları) anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Vaka-kontrol çalışmalarında kinolon maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyonlar, konjenital kalp malformasyonları, oral kleft, izole yarı damak, yarı damak varlığında ya da yokluğunda yarı dudak, uzuv eksiklikleri, hipospadias, hidrosefali, nöral tüp defektleri oranlarının meta-analizinde kinolonlara 1. Trimesterde maruz kalım oranı açısından vaka ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi. Kohort çalışmalarının meta-analizinde fluorokinolonlara maruz kalan grupta canlı doğum oranı kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük, elektif terminasyon oranı ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Bizim meta-analizimiz, gebelikte kinolonlara maruziyet sonrasında artmış teratojenik etki riski tespit etmedi. Canlı doğum oranındaki anlamlı düşüş, maruziyet grubunda daha fazla elektif gebelik terminasyonu görülmesine bağlı olabilir. Bu da büyük ihtimalle fluorokinolonlara maruziyet sonrasındaki yüksek teratojenik risk algısını yansıtmaktadır.

Anahtar sözcükler: Gebelikte ilaç kullanımı, advers gebelik sonuçları, majör konjenital malformasyonlar, kinolonlar, siprofloksasin

ABSTRACT

Pregnancy Outcomes Following Quinolone Exposure During Pregnancy: Systematic Review and Meta-Analysis

The objective of our systematic review and meta-analysis was to determine whether the exposure to quinolones is associated with an increased risk of various adverse pregnancy outcomes.

After literature searching, 8 cohort and 2 case-control studies found appropriate for meta-analysis, were analysed in RevMan 5.3 in terms of adverse pregnancy outcomes.

No significant differences in rates of various adverse pregnancy outcomes (major congenital, congenital heart, genitourinary, nervous system, digestive system malformations; spontaneous abortion, stillbirth, premature birth, low birth weight) were detected between fluoroquinolone exposure and control groups. No significant differences in rates of adverse pregnancy outcomes (Major congenital, congenital heart, genitourinary, digestive system malformations) were detected between specifically ciprofloxacin exposure and control groups. In meta-analysis of major congenital malformations, congenital heart malformations, oral clefts, isolated cleft palate, cleft lip with or without cleft palate, limb deficiencies, hypospadias, hydrocephalus, neural tube defects rates from case control studies; no significant differences were detected between case and control groups in terms of quinolone exposure rates in first trimester. Significant decrease in rate of live births and significant increase in rate of elective termination of pregnancy was found in fluoroquinolone exposure group in meta-analysis of results from cohort studies.

Our meta-analysis did not detect an increased risk of teratogenic effects following quinolone exposure in pregnancy. A significant decrease in the live birth rate may be due to the presence of more elective pregnancy termination in the exposed group. This probably reflects a high teratogenic risk perception after exposure to fluoroquinolones.

Key words: Drug use in pregnancy, adverse pregnancy outcomes, major congenital malformations, quinolones, ciprofloxacin

KAYNAKLAR

1. Sheehan G, Chew NSY. The history of quinolones. In: Ronald AR, Low DE (eds), Fluoroquinolone Antibiotics. Springer Basel AG, 2003: p 1
2. Takahashi H, Hayakawa I, Akimoto T. The history of the development and changes of quinolone antibacterial agents. Yakushigaku Zasshi 2003; 38: 161-179
3. Sharma PC, Jain A, Jain S. Fluoroquinolone antibacterials: a review on chemistry, microbiology and therapeutic prospects. Acta Pol Pharm 2009; 66: 587-604
4. Emmerson AM, Jones AM. The quinolones: decades of development and use. J Antimicrob Chemother 2003; 51 Suppl 1: 13-20
5. Appelbaum PC, Hunter PA. The fluoroquinolone antibacterials: past, present and future perspectives. Int J Antimicrob Agents 2000; 16:5-15
6. Wise R. Norfloxacin – a review of pharmacology and tissue penetration. J Antimicrob Chemother 1984; 13 Suppl B: 59-64
7. Mitscher LA, Ma Z. Structure-activity relationships of quinolones. In: Ronald AR, Low DE (eds), Fluoroquinolone Antibiotics. Springer Basel AG, 2003: p 11-12
8. WEB_1.(2017).Uptodate®-Fluoroquinolones. <https://www.uptodate.com/contents/fluoroquinolones> (15.06.2017)
9. Dalhoff A. Global Fluoroquinolone Resistance Epidemiology and Implications for Clinical Use. Interdiscip Perspect Infect Dis 2012; 2012: 976273
10. Deck DH, Winston LG. Sülfonamidler, Trimetoprim ve Kinolonlar. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ (eds), Temel ve Klinik Farmakoloji. Onikinci Baskı. İstanbul, No-bel Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti, 2014: p 834-836
11. Kayaalp O. Akılcıl Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji (13. Baskı), Pelikan Yayıncılık Ltd. Şti, Ankara, 2012: 250-255
12. Soni K. Fluoroquinolones: Chemistry & Action – A Review. Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences 2012; 2: 43-53

13. Redgrave LS, Sutton SB, Webber MA, Piddock LJ. Fluoroquinolone resistance: mechanisms, impact on bacteria, and role in evolutionary success. *Trends Microbiol* 2014; 22: 438-445
14. Drlica K, Malik M, Kerns RJ, Zhao X. Quinolone-mediated bacterial death. *Antimicrob Agents Chemother* 2008; 52: 385-392
15. De Sarro A, De Sarro G. Adverse reactions to fluoroquinolones. an overview on mechanistic aspects. *Curr Med Chem* 2001; 8: 371-384
16. Leibovitz E. The use of fluoroquinolones in children. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 64-70
17. Fluoroquinolones in children. Second Meeting of the Subcommittee of the Expert Committee on the Selection and Use of Essential Medicines Geneva (2008).
18. Sarıbaşı Z, Tüberküloz tedavisinde yeni ilaç geliştirme çalışmaları. *Hacettepe Tıp Dergisi* 2006; 37: 159-163
19. Sárközy G. Quinolones: a class of antimicrobial agents. *Veterinary Medicine* 2001; 46: 257-274
20. RxMediaPharma® İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı (15.06.2017)
21. Blondeau JM. Expanded activity and utility of the new fluoroquinolones: a review. *Clin Ther* 1999; 21: 3-40
22. Capparelli EV, Reed MD, Bradley JS, et al. Pharmacokinetics of gatifloxacin in infants and children. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1106-1112
23. Cheng D, Xu WR, Liu CX. Relationship of quantitative structure and pharmacokinetics in fluoroquinolone antibacterials. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2496-2503
24. Scholar E.M. Fluoroquinolones: Past, present and future of a novel group of antibacterial agents. *Am J Pharm Educ* 2002; 66: 164-172
25. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Rang and Dale's Pharmacology (7 th ed), Elsevier Churchill Livingstone, Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sydney, Toronto, 2012: 632-633
26. Oliphant CM, Green GM. Quinolones: A Comprehensive Review. *Am Fam Physician* 2002; 65: 455-464

27. Deck DH, Winston LG. Sulfonamides, Trimethoprim & Quinolones. In: Katzung BG, Trevor AJ (eds), Basic & Clinical Pharmacology. 13 rd ed. Mc Graw Hill Education LANGE®, 2015: p 812
28. Günal E, Erdem H. Kinolonlar. İç Hastalıkları Dergisi 2014; 21: 69-85
29. Velissariou IM, The use of fluoroquinolones in children: recent advances. Expert Rev Anti Infect Ther 2006; 4: 853-860
30. Özsüt H. Enoksasin ve Klinik Kullanımı. Klimik Dergisi 1992; 5: 33-34
31. Efthymiopoulos C. Pharmacokinetics of grepafloxacin. J Antimicrob Chemother 1997; 40 Suppl A: 35-43
32. Vincent J, Venitz J, Teng R, et al. Pharmacokinetics and safety of trovafloxacin in healthy male volunteers following administration of single intravenous doses of the prodrug, alatrofloxacin. J Antimicrob Chemother 1997; 39 Suppl B: 75-80
33. Frydman AM, Le Roux Y, Lefebvre MA, et al. Pharmacokinetics of pefloxacin after repeated intravenous and oral administration (400 mg bid) in young healthy volunteers. J Antimicrob Chemother 1986; 17 (suppl_B): 65-79.
34. Owens RC Jr, Ambrose PG. Antimicrobial safety: focus on fluoroquinolones. Clin Infect Dis 2005; 41 Suppl 2: S144-S157
35. Lipsky BA, Baker CA. Fluoroquinolone toxicity profiles: a review focusing on newer agents. Clin Infect Dis 1999; 28: 352–364
36. Çekiç O, Taka Aydın Ü. Florokinolon Kullanımı ve Retina Dekolmanı Riski. Journal of Retina Vitreous 2014; 22: 324-327
37. von Gottberg A, Klugman KP, Cohen C, et al. Emergence of levofloxacin-non-susceptible Streptococcus pneumoniae and treatment for multidrug-resistant tuberculosis in children in South Africa: a cohort observational surveillance study. Lancet 2008; 371: 1108-1113
38. Linseman DA, Hampton LA, Branstetter DG. Quinolone-induced arthropathy in the neonatal mouse. Morphological analysis of articular lesions produced by pipemidic acid and ciprofloxacin. Fundam Appl Toxicol 1995; 28: 59–64
39. Yabe K, Satoh H, Ishii Y, et al. Early pathophysiologic feature of arthropathy in juvenile dogs induced by ofloxacin, a quinolone antimicrobial agent. Vet Pathol 2004; 41: 673–681

40. von Keutz E, Ruhl-Fehlert C, Drommer W, Rosenbruch M. Effects of ciprofloxacin on joint cartilage in immature dogs immediately after dosing and after a 5-month treatment-free period. *Arch Toxicol* 2004; 78: 418–424.
41. Ingham B, Brentnall DW, Dale EA, McFadzean JA. Arthropathy induced by antibacterial fused N-alkyl-4-pyridone-3-carboxylic acids. *Toxicol Lett* 1977; 1: 21-26
42. Bradley JS, Jackson MA, Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. The use of systemic and topical fluoroquinolones. *Pediatrics* 2011; 128: e1034-e1045
43. WEB_2. (2007). Get to Know an Enzyme: CYP1A2. <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2007/2007-11/2007-11-8279> (15.06.2017)
44. Bhopale GM. Importance of fluoroquinolones in human healthcare: a comprehensive review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* 2014; 5: 5097-5103
45. Brouwers JR. Drug interactions with quinolone antibacterials. *Drug Saf* 1992; 7:268-281
46. Adriaenssens N, Coenen S, Versporten A, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient antibiotic use in Europe (1997-2009). *J Antimicrob Chemother* 2011;66 Suppl 6: vi3-vi12
47. Ferech M, Coenen S, Malhotra-Kumar S, et al. European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): outpatient quinolone use in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58:423-427
48. Ulusoy S. 1986'dan 2010'a kinolonlar. *ANKEM Dergisi* 2010;24(Ek 2): 96-100
49. Şenol E. Siprofloksasin. *ANKEM Dergisi* 2002; 16 (No.3): 382-384
50. Sabbaj J, Hoagland VL, Cook T. Norfloxacin versus co-trimoxazole in the treatment of recurring urinary tract infections in men. *Scand J Infect Dis Suppl* 1986; 48: 48-53
51. Hooper DC. New uses for new and old quinolones and the challenge of resistance. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 243-254.
52. Ginsburg AS, Grosset JH, Bishai WR. Fluoroquinolones, tuberculosis, and resistance. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 432-442

53. WEB_3. (1998). 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00050909.htm> (15.06.2017)
54. Scoper SV. Review of third-and fourth-generation fluoroquinolones in ophthalmology: in-vitro and in-vivo efficacy. *Adv Ther* 2008; 25: 979-994
55. Saba R, Hematolojik Olgularda Proflaksi. *Türk Hematoloji Derneği-Hematolojide Destek Tedavileri ve İnfeksiyonlar kursu*: 14-15
56. Walker RC. The fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc* 1999; 74: 1030-1037
57. Neu HC. Synergy and antagonism of combinations with quinolones. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1991; 10: 255-261
58. Neu HC. Synergy of fluoroquinolones with other antimicrobial agents. *Rev Infect Dis* 1989; 11 Suppl 5: S1025-S1035
59. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 51. e1-e8
60. Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ, et al. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open* 2014; 17: e004365
61. Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Louik C, Werler MM. Medication use in pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001; 10: S146
62. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998; 338: 1128-1137
63. Henshaw SK. Unintended pregnancy in the United States. *Fam Plann Perspect* 1998; 30: 24–29, 46.
64. Han JY, Nava-Ocampo AA, Koren G. Unintended pregnancies and exposure to potential human teratogens. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2005; 73: 245–248
65. Nava-Ocampo AA, Koren G. Human teratogens and evidence-based teratogen risk counseling: the Motherisk approach. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 123-131
66. Welch-Carre E. The neurodevelopmental consequences of prenatal alcohol exposure. *Adv Neonatal Care* 2005; 5: 217–229
67. Sulik KK. Genesis of alcohol-induced craniofacial dysmorphism. *Exp Biol Med (Maywood)* 2005; 230: 366–375

68. Martínez-Frías ML, Bermejo E, Rodríguez-Pinilla E, Frías JL. Risk for congenital anomalies associated with different sporadic and daily doses of alcohol consumption during pregnancy: a case-control study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004; 70: 194–200
69. McNamara TK, Orav EJ, Wilkins-Haug L, Chang G. Risk during pregnancy—self-report versus medical record. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 1981–1985
70. Abel EL. Smoking and pregnancy. *J Psychoactive Drugs* 1984; 16: 327–338
71. Martin TR, Bracken MB. Association of low birth weight with passive smoke exposure in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 633–642
72. Czeizel AE. Birth Defects Are Preventable. *Int J Med Sci* 2005; 2:91-92
73. Feldkamp ML, Carey JC, Byrne JLB, Krikov S, Botto LD. Etiology and clinical presentation of birth defects: population based study. *BMJ* 2017; 357: j2249
74. Sachdeva P, Patel BG, Patel BK. Drug use in pregnancy; a point to ponder! *Indian J Pharm Sci* 2009; 71: 1–7
75. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol* 2014; 5: 65
76. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 487-514
77. Ward RM. Drug therapy of the fetus. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 780-789
78. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 989–1008
79. Rubler S, Damani PM, Pinto ER. Cardiac size and performance during pregnancy estimated with echocardiography. *Am J Cardiol* 1977; 40: 534–540
80. Clark SL, Cotton DB, Lee W, et al. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1439-1442
81. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol* 2015; 39: 512–519
82. Seely EW, Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2011; 365: 439–446
83. Hytten FE, Paintin DB. Increase in plasma volume during normal pregnancy. *BJOG* 1963; 70: 402–407

84. Taylor M. An experimental study of the influence of the endocrine system on the nasal respiratory mucosa. *J Laryngol Otol* 1961; 75: 972–977
85. Davison JM, Hytten FE. The effect of pregnancy on the renal handling of glucose. *BJOG* 1975; 82: 374–381
86. Carlin A, Alfirovic Z. Physiological changes of pregnancy and monitoring. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22: 801–823
87. Davison JM, Dunlop W. Changes in renal hemodynamics and tubular function induced by normal human pregnancy. *Semin Nephrol* 1984; 4: 198-207
88. Parry E, Shields R, Turnbull AC. Transit time in the small intestine in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1970; 77: 900–901
89. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999; 286: 487–491
90. Kaplan YC, Can H, Demir Ö, ve ark. İlaçların gebelikte kullanımlarına dair risk iletişiminde yeni dönem: FDA gebelik risk kategorileri değişiyor. *Türkiye Aile Hekimliği Dergisi* 2014; 18: 195-198
91. Taussig HB. Thalidomide and phocomelia. *Pediatrics* 1962; 30
92. Wilmer E, Chai S, Kroupouzou G. Drug safety: Pregnancy rating classifications and controversies. *Clin Dermatol* 2016; 34: 401–409
93. Millsop JW, Heller MM, Murase JE. Safety classification systems used in dermatological medication risk counseling of pregnant and lactating patients: a case for an evidence-based approach. *Dermatol Ther* 2013; 26: 347-353
94. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf* 2000; 23: 245-253
95. WEB_4. (2014). Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. <https://s3.amazonaws.com/public-inspection.federalregister.gov/2014-28241.pdf> (15.06.2017)
96. Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2002; 19: 261-268

97. Holmes LB. Human teratogens: update 2010. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91: 1-7
98. Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyszko J, Wieliczko M. Urinary tract infections in pregnancy: old and new unresolved diagnostic and therapeutic problems. *Arch Med Sci* 2015; 11: 67-77
99. Johnston CL, Johnston MJ, Corke A, Davies MC. A likely urinary tract infection in a pregnant woman. *BMJ* 2017; 357: j1777
100. WEB_5. (2016). Diseases and Conditions-Urinary tract infection. <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/urinary-tract-infection/basics/treatment/con-20037892> (15.06.2017)
101. Lee M, Bozzo P, Einarson A, Koren G. Urinary tract infections in pregnancy. *Can Fam Physician* 2008; 54: 853–854
102. Schluter G. Ciprofloxacin: toxicologic evaluation of additional safety data. *Am J Med* 1989; 87: 37S-39S
103. Chyský V, Kapila K, Hullmann R, et al. Safety of ciprofloxacin in children: worldwide clinical experience based on compassionate use. Emphasis on joint evaluation. *Infection* 1991; 19: 289-296
104. Hummler H, Richter WF, Hendrick AG. Developmental toxicity of fleroxacin and comparative pharmacokinetics of four fluoroquinolones in the cynomolgus macaque (*macaca fascicularis*). *Toxicol Appl Pharmacol* 1993; 122: 34-45
105. Sato T, Kobayashi F. Teratological study on cinoxacin in rabbits. *Chemotherapy* 1980; 28: 508-575
106. Cukierski MA, Prahallada S, Zacchei AG. Embryotoxicity studies of norfloxacin in cynomolgus monkeys: I. Teratology studies and norfloxacin plasma concentration in pregnant and nonpregnant monkeys. *Teratology* 1989; 39: 39-52
107. Takayama S, Watanabe T, Akiyama Y, et al. Reproductive toxicity of ofloxacin. *Arzneimittelforschung* 1986; 36: 1244-1248
108. Corrado ML, Struble WE, Peter C, Hoagland V, Sabbaj J. Norfloxacin: review of safety studies. *Am J Med* 1987; 82: 22-26
109. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G. Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 535–538

110. Dudás I, Puhó E, Czeizel AE. Population-based case-control study of oxoline acid use during pregnancy for birth outcomes. *Congenit Anom (Kyoto)* 2006; 46: 39-42
111. Czeizel AE, Sørensen HT, Rockenbauer M, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of nalidixic acid. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73: 221–228
112. Larsen H, Nielsen GL, Schonheyder HC, Olesen C, Sorensen HT. Birth outcome following maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2001;18: 259–262.
113. Schaefer C, Amoura-Elefant E, Vial T, et al. Pregnancy outcome after prenatal quinolone exposure. Evaluation of a case registry of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 69: 83–89
114. Wilton LV, Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 882-889
115. Wogelius P, Norgaard M, Gislum M, et al. Further analysis of the risk of adverse birth outcome after maternal use of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26: 323–326
116. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 1336–1339
117. Padberg S, Wacker E, Meister R, et al. Observational cohort study of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58: 4392-4398
118. 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
119. Matok I, Koren G, Gorodischer R, Levy A. Exposure to quinolones during pregnancy: Lack of association with an increased risk for birth defects and other adverse pregnancy outcomes. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 19: S245

120. Watanabe O, Nakajima K, Ishii M, Yakuwa N, Murashima A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to quinolones, 26th International Conference of the Organization of Teratology Information Specialists (OTIS), s 367, June 21-25 2013, Loews Ventana Canyon Resort, Arizona
121. Yamane R, Hayashi M, Tanaka M, et al. Survey of pregnancy outcomes in women who used newquinolone antibiotics, The Japanese Teratology Society 50th Annual Meeting Abstracts, s A9, July 8-10 2010, Awaji Yumebutai International Conference Center, Awaji
122. Abuabara K, Freeman EE, Dellavalle R. The role of systematic reviews and meta-analysis in dermatology. *J Invest Dermatol.* 2012; 132:e2.
123. Crombie IK, Davies HT. What is meta-analysis? What is...? series Evidence-based medicine 2009; NPR09/1112: 1-8
124. Colditz GA, Burdick E, Mosteller F: Heterogeneity in meta-analysis of data from epidemiologic studies: a commentary. *Am J Epidemiol* 1995; 142:371-382
125. WEB_6.(2013). Meta-analysis-An overview. <https://www.slideshare.net/tulasiraman/meta-analysis-an-overview> (15.06.2017)
126. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, et al. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Metaanalyses.* *Lancet* 1999; 354:1896–1900
127. WEB_7. (2015). PRISMA-Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-analyses. <http://www.prisma-statement.org> (15.06.2017)
128. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and metaanalyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009; 6:e1000100
129. Farrugia P, Petrisor BA, Farrokhyar F, Bhandari M. Practical tips for surgical research: Research questions, hypotheses and objectives. *Can J Surg* 2010; 53: 278-281
130. Yılmaz E, Çöl M. Kanıta Dayalı Tıp. *J Clin Anal Med* 2014; 5: 537-542
131. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Sozmen K. Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol* 2016 ;66:31-43

132. LaValley M. A consumer's guide to meta-analysis. *Arthritis Care Res* 1997; 10:208-213
133. Slim K, Nini E, Forestier D, et al. Methodological index for nonrandomized studies (MINORS): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg* 2003; 73: 712–716
134. WEB_8. (2014). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp (15.06.2017)
135. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, et al. Quality assessment of observational studies in psychiatry: an example from perinatal psychiatric research. *Int J Methods Psychiatr Res* 2011; 20:224-234
136. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2015; 386:1845-1852
137. Deeks JJ. Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Stat Med* 2002; 21:1575–1600
138. Viera AJ. Odds ratios and risk ratios: what's the difference and why does it matter? *South Med J* 2008; 101:730-734
139. Lewis S, Clarke M. Forest plots: trying to see the wood and the trees. *BMJ* 2001; 322:1479–1480
140. Dwyer PL, O'Reilly M. Recurrent urinary tract infection in the female. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002; 14: 537–543
141. Christensen B. Which antibiotics are appropriate for treating bacteriuria in pregnancy? *J Antimicrob Chemother* 2000; 46: 29–34
142. Bar-Oz B, Moretti ME, Boskovic R, O'Brien L, Koren G. The safety of quinolones—A meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 143: 75-78
143. Yefet E, Schwartz N, SalimR, Nachum Z. The safety of quinolones in pregnancy-a meta - analysis, *American Journal of Obstetrics & Gynecology Supplement*, s S314, January 2015
144. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, et al. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163:978-985

145. Vermes G, László D, Czeizel AE, Ács N. Maternal factors in the origin of infantile hypertrophic pyloric stenosis: A population-based case-control study. *Congenit Anom (Kyoto)* 2016; 56:65-72
146. Product information. NegGram. Sanofi Winthrop Pharmaceuticals, 1997.
147. WEB_9. (2016). Ofloksasin.<https://reprotox.org/> (15.06.2017)
148. WEB_10. (2017). Norfloksasin.<https://reprotox.org/> (15.06.2017)
149. El Komy A, El-Meleh A, Elzoghby R, Salem A. Effect of norfloxacin on fetal developments in pregnant female albino rats. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2017; 6: 46-59
150. Aboubakr M, Elbadawy M, Soliman A, El-Hewaity M. Embryotoxic and teratogenic effects of norfloxacin in pregnant female albino rats. *Advances in Pharmacological Sciences* 2014; 2014: 1-6
151. Gough AW, Kasali OB, Sigler RE, Baragi V. Quinolone arthropathy— acute toxicity to immature articular cartilage. *Toxicol Pathol* 1992; 20: 436–449.
152. Stahlmann R, Chahoud I, Thiel R, Klug S, Förster C. The developmental toxicity of three antimicrobial agents observed only in nonroutine animal studies. *Reprod Toxicol* 1997; 11: 1–7
153. Meyboom RHB, Olsson S, Knol A, Dekens-Konter JAM, De Koning GHP. Achilles tendinitis induced by pefloxacin and other fluoroquinolone derivatives. *Pharmacoepidemiology & Drug Safety* 1994; 3: 185–189
154. Stahlmann R, Forster C, Van Sickle D. Quinolones in children. *Drug Saf* 1993; 9: 397-403
155. Danisovicova A, Brezina M, Belan S, et al. Magnetic resonance imaging in children receiving quinolones: no evidence of quinolone-induced arthropathy. A multicenter survey. *Chemotherapy* 1994; 40: 209–214
156. Shapiro DJ, Hicks LA, Pavia AT, Hersh AL. Antibiotic prescribing for adults in ambulatory care in the USA, 2007–09. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 234–240.
157. Giamarellou H, Kolokythas E, Petrikkos G, et al. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med* 1989; 87: 49S-51S

158. Ozyüncü O, Beksac MS, Nemutlu E, Katlan D, Kir S. Maternal blood and amniotic fluid levels of moxifloxacin, levofloxacin and cefixime. *J Obstet Gynaecol Res* 2010; 36: 484–487
159. Bach C, Lopez E, Sabria J. Defectos congenitos de la pared abdominal poco frecuentes. A proposito de dos casos en los que se constata la exposicion embrionaria precoz a las quinolonas (english abstract). *Progresos Diagnostico Prenatal* 1993; 5: 13-17
160. Peled Y, Friedman S, Hod M, Merlob P. Ofloxacin during the second trimester of pregnancy. *Ann Pharmacother* 1991; 25: 1181-1182
161. Merck Frosst Canada Inc., Quebec
162. Murray EDS. Nalidixic acid in pregnancy. *BMJ* 1981; 282: 224
163. Bomford JAL, Ledger JC, O’Keeffe BJ, Reiter CH. Ciprofloxacin use during pregnancy. *Drugs* 1993; 45: 461–462
164. Leung D, Venkatesan P, Boswell T, Innes JA, Wood MJ. Treatment of typhoid in pregnancy. *Lancet* 1995; 346: 648
165. Baroncini A, Calzolari E, Calabrese O, Zanetti A. First-trimester exposure to ciprofloxacin, *European Teratology Abstracts*, s 24A
166. Wilton LV, Pearce GL, Mann RD. A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 41: 277–284
167. Galea SA, Sweet AR, Shields KE, et al. An evaluation of norfloxacin use during pregnancy, *Abstracts of the 20th ICPE, Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, s S206, 2004
168. Yaris F, Kadioglu M, Kesim M, et al. Urinary tract infections in unplanned pregnancies and fetal outcome. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004; 9: 141-146
169. Cavusoglu I, Kadioglu M, Erkoseoglu I, et al. Evaluation of teratogenic effects of ciprofloxacin in pregnant women exposed due to urinary tract infections, 27th ENTIS Meeting, Reproductive Toxicology, s 178, June 2-3 2016, Charite University, Berlin

170. Pastuszak A, Andreou R, Schick B. New postmarketing surveillance data supports a lack of association between quinolone use in pregnancy and fetal and neonatal complications. *Reprod Toxicol* 1995; 9: 584
171. WEB_11. (2014). EUROCAT-Malformation Coding Guides. <http://www.eurocat-network.eu/aboutus/datacollection/guidelinesforregistration/malformationcodingguides> (15.06.2017)
172. Santolaria N, Vial T, Bellemin B, Evreux IC. Pregnancy outcome after first trimester fluoroquinolone exposure. *Therapie* 1998; 53:179
173. Marden PM, SmithDW, McDonald MJ. Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. *J Pediatr* 1964; 64: 357–371
174. WEB_12. (2005). EUROCAT guide 1.3 and reference documents: instructions for the registration and surveillance of congenital anomalies. <http://www.eurocat-network.eu/content/EUROCAT-Guide-1.3.pdf>. (15.06.2017)
175. Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, et al. Guidelines for case classification for the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 193–201
176. Merks JHM, van Karnebeek CDM, Caron HN, Hennekam RCM. Phenotypic abnormalities: terminology and classification. *Am J Med Genet* 2003; 123A: 211–230
177. Pasternak B, Svanström H, Hviid A. Ondansetron in pregnancy and risk of adverse fetal outcomes. *N Engl J Med* 2013; 368:814-823
178. Nørgård B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sørensen HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut* 2003; 52:243–247
179. WEB_13. (2008). Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003307.pdf (15.06.2017)

EKLER

EK-1

Vaka-Kontrol Çalışmaları İçin Newcastle-Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale Case Control Studies

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

1) Is the case definition adequate?

- a) yes, with independent validation
- b) yes, eg record linkage or based on self reports
- c) no description

2) Representativeness of the cases

- a) consecutive or obviously representative series of cases
- b) potential for selection biases or not stated

3) Selection of Controls

- a) community controls
- b) hospital controls
- c) no description

4) Definition of Controls

- a) no history of disease (endpoint)
- b) no description of source

Comparability

1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (Select the most important factor.)
- b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

1) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview where blind to case/control status
- c) interview not blinded to case/control status
- d) written self report or medical record only
- e) no description

2) Same method of ascertainment for cases and controls

- a) yes
- b) no

3) Non-Response rate

- a) same rate for both groups
- b) non respondents described
- c) rate different and no designation

EK-2

Kohort Çalışmaları İçin Newcastle-Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği

Newcastle - Ottawa Quality Assessment Scale

Cohort Studies

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

1) Representativeness of the exposed cohort

- a) truly representative of the average _____ (describe) in the community
- b) somewhat representative of the average _____ in the community
- c) selected group of users eg nurses, volunteers
- d) no description of the derivation of the cohort

2) Selection of the non exposed cohort

- a) drawn from the same community as the exposed cohort
- b) drawn from a different source
- c) no description of the derivation of the non exposed cohort

3) Ascertainment of exposure

- a) secure record (eg surgical records)
- b) structured interview
- c) written self report
- d) no description

4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study

- a) yes
- b) no

Comparability

1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis

- a) study controls for _____ (select the most important factor)
- b) study controls for any additional factor (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

1) Assessment of outcome

- a) independent blind assessment
- b) record linkage
- c) self report
- d) no description

2) Was follow-up long enough for outcomes to occur

- a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest)
- b) no

3) Adequacy of follow up of cohorts

- a) complete follow up - all subjects accounted for
- b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > _____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost)
- c) follow up rate < _____ % (select an adequate %) and no description of those lost
- d) no statement

EK-3 Etik Kurul İzni



İZMİR KATİP ÇELEBİ
ÜNİVERSİTESİ

İZMİR KATİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU
(İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR
Tel:0 232 245 04 38 --- 0 232 244 44 44 / 1234 Fax: 0 232 245 04 38 E-posta ikcetik2@gmail.com)

Doç. Dr. Yusuf Cem KAPLAN
İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Karar No: 158
Tarih : 02.06.2016

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı hekimlerinden **Doç. Dr. Yusuf Cem KAPLAN** sorumluluğunda yapılması planlanan “**Gebelikte Fluorokinolonlara Maruziyeti Takiben Gebelik Sonuçları: Sistemik Derleme ve Meta-Analiz**” adlı araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca **bulunmadığına** toplantıya katılan etik kurul üyelerinin **oy birliği** ile karar verilmiştir.

Uzm. Dr. D. Barış KILIÇÇIOĞLU
İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Raporörü



İZMİR KÂTİP ÇELEBİ
ÜNİVERSİTESİ

(İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 35360 Karabağlar / İZMİR / TÜRKİYE
Tel:0 232 245 04 38 - 0 232 244 44 44 / 1234Fax: 0 232 245 04 38 E-posta ikcetik2@gmail.com)

**İZMİR KÂTİP ÇELEBİ UNIVERSITY
NON-INTERVENTIONAL CLINICAL STUDIES
INSTITUTIONEL REVIEW BOARD**

To _____ : Yusuf Cem KAPLAN, MD

From _____ : Prof. Recep SÜTÇÜ, MD, Chair

Date _____ : 02.06.2016

IRB # _____ : 158

Study Title : Pregnancy outcomes following exposure to fluoroquinolones during pregnancy: a systematic review and meta-analysis.

At its board meeting on **02.06.2016** your submission for the above referenced research study has received review and approval from İzmir Kâtip Celebi Non-Interventional Clinical Studies Institutional Review Board.

D. Barış KILIÇÇIOĞLU, MD,
Rapporteur

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Selin ACAR

Doğum Tarihi: 05.05.1991

Medeni Durumu: Bekâr

E-mail adresi: selinacar.91@gmail.com

Eğitim Bilgileri

1997-2000: Petkim İlköğretim Okulu, (gpa: 5.00/5.00)

2000-2002: TED Aliğa Koleji, (gpa: 5.00/5.00)

2002-2005: Petkim İlköğretim Okulu, (gpa:5.00/5.00)

2005-2009: Atakent Anadolu Lisesi

(Okul İkincisi), (gpa: 95.36/100)

2009-2014: Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

(Bölüm Birincisi), (gpa: 97.37/100)

2015-devam etmekte: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji
Anabilim Dalı Yüksek Lisans

İş Deneyimleri

2010 Güz Dönemi–Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Uygulama Eczanesi Stajı

2011 Bahar Dönemi–Ümran Göksal Eczanesi’nde (Karşıyaka/İZMİR) yaz stajı

2012 Bahar Dönemi–Karşıyaka Park Eczanesi’nde (Karşıyaka/İZMİR) yaz stajı

2013 Bahar Dönemi-Roma La Sapienza Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik
Botanik Laboratuvarı’nda yaz stajı (ERASMUS): HPTLC Metodunu kullandım ve
bitirme tezimi yazdım.

2014 Bahar Dönemi-Gizem Eczanesi’nde (Karşıyaka/İZMİR) 17.02.2014-28.05.2014
tarihleri arasında serbest eczane stajı

2015-devam etmekte: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji
Anabilim Dalı-Araştırma Görevlisi

Uluslararası Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler (SCI & SSCI & ARTS and HUMANITIES)

1. Kaya Temiz T, Demir O, Keskin-Arslan E, Acar S, Karadas B, Koyluoglu G. Effect of varenicline on colonic motility in a rat model of experimental irritable bowel. *Biomedical Research* 2017; 28 (6): 2743-2748.
2. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Erol-Coskun H. Teicoplanin Use During Breastfeeding. *Breastfeed Med.* 2017 Mar; 12: 124.
3. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Sozmen K. Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2016 Sep 22; 66:31-43.
4. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S. Prenatal Antidepressant Use and Risk of Autism Spectrum Disorders in Children. *JAMA Pediatr.* 2016 Jul 1; 170(7): 712.
5. Keskin-Arslan E, Acar S, Kaplan Y. Comment on the case report “Limb deformity in a newborn. Is rifampicin just an innocent bystander?” by Kalayci et al. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Jan; 20(1): 1-2.

Uluslararası Kongrelerde Sunulan Bildiriler

1. Acar S, Keskin-Arslan E, Kaya Temiz T, Kaplan YC. Gebelikte fluorokinolonlara maruziyet majör konjenital malformasyon riskini artırır mı? Bir meta-analizin ön bulguları. Poster Bildirisi. 3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi 26-29 Nisan 2017, WOW İstanbul Hotel & Convention Center, İstanbul, Bildiri kitapçığı; s: 736
2. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Erol-Coskun H. Emzirme Döneminde Teikoplanin Kullanımı. Sözlü Bildiri. 3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi 26-29 Nisan 2017, WOW İstanbul Hotel & Convention Center, İstanbul, Bildiri kitapçığı; s: 136
3. Acar S, Kaplan YC, Aydın Akfirat S, Aydemir N, Karadas B. False Positive Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine, MDMA) urine test results with bupropion in EMIT II® immunoassay: A case report. Oral Presentation at 2nd Regional TIAFT Meeting, 30th October-2nd November, 2016, Antalya, Turkey
4. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Sozmen K. Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and risk of autism spectrum disorder in the children: A systematic review and meta-analysis. Oral Presentations at 27th ENTIS Conference, 4-5 June, 2016, Berlin, Germany.

5. Acar S, Kaplan YC, Küçüksolak G, Karadaş B, Kaya-Temiz T. Betahistine exposure during pregnancy: A case series. ENTIS Meeting, Poster Presentation, 4-5th of June, 2016, Berlin, Germany.

6. Keskin-Arslan E, Acar S, Turan S, Karadaş B, Can H, Kaplan Y. The awareness of serotonin syndrome regarding combinations of serotonergic agents in the comprehensive palliative care center. Oral Presentation at 21th WONCA Europe Conference, 15 -18 June, 2016, Copenhagen, Denmark.

Ulusal Dergilerde Yayımlanan Makaleler

1. Kaya-Temiz T, Acar S. Türkiye’de eczacılık mesleği ve eğitiminde gelişmeler. İlaç Haber Aktüel. 2016; sayı: 42, sayfa: 18-19.

Ulusal Kongrelerde Sunulan Bildiriler

1. Kaya Temiz T, Demir Ö, Keskin-Arslan E, Acar S, Karadaş B, Köylüoğlu G. İrritabl barsak sendromunun sıçan modelinde kolonik motilite üzerine vareniklinin etkisi. Sözlü Poster Bildirisi. 13. Türkiye Eczacılık Kongresi 21-24 Aralık 2016, Hilton İstanbul Bomonti Otel & Conference Center, İstanbul. Bildiri Özetleri Kitabı, s83.

2. Acar S, Kaplan YC, Karadaş B, Kaya-Temiz T. TERAFAFAR’ın emzirme döneminde ilaç kullanımı ile ilgili yaptığı konsültasyonların retrospektif değerlendirilmesi. 23. Ulusal Farmakoloji Kongresi’nde Poster Sunumu, 7-10 Eylül, 2015, Ankara, Türkiye.

Başarılar

2009 Atakent Anadolu Lisesi: Okul İkinciliği Ödülü

2009 Atakent Anadolu Lisesi: Yılın Öğrencisi Ödülü

2014 Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dönem Birinciliği Ödülü

2017 13. Türkiye Eczacılık Kongresi: Poster Birincilik Ödülü

Mesleki Eğitimler/Seminerler

1. Uluslararası Öngörüşel ve Bireye Özgü Tedavinin Günümüz Modern Tıp ve Eczacılık Pratiğinde Uygulamaları Sertifika Programı: Sertifika programında katılımcı olarak 22 kredimi tamamladım ve sertifikamı aldım.

“Geleceğini Seç” konulu etkinlik: Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğrenci topluluğunun düzenlediği etkinliğe 20 Nisan 2013 tarihinde katıldım ve katılım belgemi aldım.

XI. Ege Diyabet Günleri Kursu: Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi'nin düzenlediği XI. Ege Diyabet Günleri Kursu'na 14-15 Kasım 2013 tarihleri arasında katıldım ve katılım belgemi aldım.

Türk Farmakoloji Derneği, XXI. Eğitim Toplantısı: Farmakolojide Yeni Hedefler: Tanı ve Tedavide mikroRNA'ların Potansiyel Değeri ve Araştırma Yöntemleri konulu eğitim toplantısına 30 Mayıs 2014 tarihinde katıldım.

Hücrel, Moleküler ve Analitik Teknikleri Öğrenmeye Dayalı Sertifika Programı: 9 Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarı'nda (ARLAB) 30.06.2014-25.07.2014 tarihleri arasında bu sertifika programına katıldım ve sertifikamı aldım.

İyon Kanalları ve Kalsiyum Sinyali Çalıştayı: Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nın düzenlediği çalıştaya 15-16 Eylül 2014 tarihleri arasında katıldım ve sertifikamı aldım.

İVEK: 1. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi'ne 28-30 Kasım 2014 tarihleri arasında katıldım ve sertifikamı aldım.

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Akreditasyon ve Kalite Kurulu Etkinliği kapsamında 16 Şubat 2015 tarihinde İzmir'de düzenlenen "KURUMSAL LİDERLİK" konulu eğitime katıldım ve katılım belgemi aldım.

İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıp Eğitimi Akreditasyon ve Kalite Kurulu etkinliği olarak 01 Nisan 2015 tarihinde İzmir'de düzenlenen "Eğitici Eğitimi Programı" kapsamında yatay-dikey-sarmal entegrasyon ve klinik eğitimde ölçme, değerlendirme konulu kursa katıldım ve katılım belgemi aldım.

İVEK: 2. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi'ne 27-29 Kasım 2015 tarihleri arasında katıldım ve sertifikamı aldım.

İVEK: 3. Uluslararası İlaç ve Eczacılık Kongresi'ne 26-29 Nisan 2017 tarihleri arasında katıldım ve sertifikamı aldım.

Üyelikler

-Avrupa Teratoloji Bilgi Servisleri Ağı (ENTIS), 2015- (Tam üyelik)

-Türk Farmakoloji Derneği, 2015-Devam ediyor.