

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**PRENATAL DÖNEMDE MAKROLİD
ANTİBİYOTİKLERE MARUZİYET SONRASI GEBELİK
SONUÇLARI: SİSTEMATİK DERLEME VE
META-ANALİZ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Elif Keskin Arslan**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yusuf Cem Kaplan**

**İZMİR
Şubat-2020**

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**PRENATAL DÖNEMDE MAKROLİD
ANTİBİYOTİKLERE MARUZİYET SONRASI GEBELİK
SONUÇLARI: SİSTEMATİK DERLEME VE
META-ANALİZ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif Keskin Arslan

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Yusuf Cem Kaplan

İZMİR

Şubat-2020

TEZ ONAY SAYFASI



T.C.
Sağlık Bakanlığı İzmir Katip Çelebi Üniversitesi
Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Farmakoloji
Anabilim Dalı / Kliniği



TEZ SINAV TUTANAĞI

I-UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN

Adı Soyadı	: Elif KESKİN ARSLAN	Tarih	26.02.2020
Anabilim / Bilim Dalı	: Tıbbi Farmakoloji		
Tez Danışmanı	: Prof.Dr. Yusuf Cem KAPLAN		

II-TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Tezin Başlığı:	"Prenatal dönemde makrolid antibiyotikler maruziyet sonrası gebelik sonuçları: Sistematik derleme ve Meta-analiz"		
Tezin Niteliği:	<input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi	<input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi	
Kaçıncı tez sınavı olduğu:	<input checked="" type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3
1- Sayfa Sayısı	:	120	
2- Tablo Sayısı	:	13	
3- Şekil Sayısı	:	16	
4- İstatistik Sayısı	:	20	
5- Literatür Sayısı ve Faydalanma Durumu	:	176	Yeterli
6- Yazı Tertibi	:	Yeterli	
7- Konuyu Anlatma ve Konuya Hakimiyet	:	Yeterli	
8- İncelemenin Bilimsel Bakımdan Tutumu	:	Yeterli	
9- Orijinal Olup Olmadığı	:	Yeterli, Orjinal çalışma	

III-KARAR

Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak	<input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne	<input type="checkbox"/> Reddine	<input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine.
Oy birliği / oy çokluğu ile karar verilmiştir.			

IV-AÇIKLAMALAR

Lütfen tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız
--

TEZ DEĞERLENDİRME JÜRİSİ

Jüri Üyesi	Jüri Üyesi	Jüri Üyesi
 Prof.Dr. Tijen TEMİZ	 Prof.Dr. Yusuf Cem KAPLAN	 Prof.Dr. Süleyman KALKAN
İzmir Katip Çelebi Üniv. Tıp Fak. T. Farmakoloji A.D. Başk.	İzmir Katip Çelebi Üniv. Tıp Fak. T. Farmakoloji A.D. Öğr. Üyesi	Dokuz Eylül Üniv. Tıp Fak. T. Farmakoloji A.D. Başk.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana daima yol gösteren, değerli bilgilerini benden esirgemeyen, akademik alanda bana hep destek olan, hayata bakış açımı değiştiren ve tez çalışmama önemli destek ve katkıları olan saygıdeğer danışman hocam *Prof. Dr. Yusuf Cem Kaplan'a*,

Kıymetli deneyimlerini ve bilgilerini benimle paylaşan, ufkumu genişleten, hayatıma ve hekimliğime katkı sağlayan çok değerli anabilim dalı hocalarım; *Prof. Dr. Tijen KAYA TEMİZ, Prof. Dr. Yusuf Cem KAPLAN ve Doç. Dr. Barış KARADAŞ'a*,

Tezimin ön bulgularının ENTIS 2019 yurtdışı kongresinde sunulmasına destek olan TÜBİTAK Bilim İnsanı Destekleme Programları Başkanlığına,

Yayınlanmamış verilerini benimle paylaşarak tezime katkı sağlayan Per Damkier ve Anne Broe'ya,

Dostlukları, destekleri ve bilgi paylaşımları ile eğitim sürecime dahil olan sevgili arkadaşlarım *Ec. Selin Acar'a ve Dr. Hilal Erol'a*,

Tanışma fırsatı yakaladığım, kısa sürede olsa hayatıma dokunan ve hiç unutmayacağım *Dr. Elerki Kalkan'a*,

Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalışma fırsatı bulduğum asistan arkadaşlarım *Dr. Nusret Uysal'a ve Dr. Pelin Söylemez'e*,

Her zaman yanımda olan, bana hep güvenen, hayatımı güzelleştiren *canım annem ve babama*,

Eğitimim boyunca beni hep destekleyen, tez hazırlama sürecinde oğluma eksikliğimi hissettirmeyen, sevgisi ve arkadaşlığı ile hayatıma ortak olan eşim ve meslektaşım *Dr. Mehmet Arslan'a*,

Varlığı ile bana bütün dünyayı kucaklama şansı tanıyan biricik oğlum *Toprak Arslan'a* teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Elif Keskin Arslan

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEZ ONAY SAYFASI.....	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
SİMGELER VE KISALTMALAR	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	XI
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1. Makrolid Antibiyotikler.....	3
2. 1. 1. Makrolidlerin keşfi ve kimyasal yapısı.....	3
2. 1. 2. Makrolidlerin farmakokinetik özellikleri.....	4
2. 1. 3. Makrolidlerin farmakodinamik özellikleri.....	6
2. 1. 4. Makrolidlerin antibakteriyel etki spektrumu.....	7
2. 1. 5. Makrolidlere direnç gelişim mekanizması.....	8
2. 1. 6. Makrolid reçete etme prevalansı.....	9
2. 1. 7. Makrolidlerin klinik kullanım endikasyonları.....	9
2. 1. 8. Makrolidlere advers etkileri.....	11
2. 2. Gebelikte İlaç Kullanımı.....	12
2.2.1. Teratoloji ile ilgili önemli olaylar ve temel kavramlar.....	14
2.2.2. Embriyogenez.....	16
2.2.3. Teratojenite risk değerlendirmesi nedir?.....	18
2.2.3. Makrolid antibiyotiklerin gebelikte kullanımı	25

2.2.4. Makrolid antibiyotikler ve teratojenite riski	26
2.3 Sistematik Derleme ve Meta-analiz Nedir?.....	34
2.3.1 Meta-analiz nasıl yapılır?.....	35
2.4. Gebelikte Makrolid Antibiyotik Maruziyeti Sonrası Konjenital Malformasyon Riski ile İlgili Sistemik Derleme ve Meta-analizin Önemi...	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	42
3.1. Literatür Taraması	42
3.1.1. Çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterleri.....	43
3.1.2. PRISMA akış diyagramı oluşturularak sistemik derleme ve meta-analizde kullanılacak makalelerin belirlenmesi.....	43
3.2. Çalışmanın Çıktılarının Belirlenmesi.....	44
3.2.1. Çalışmanın birincil çıktıları.....	44
3.2.2. Çalışmanın ikincil çıktıları.....	45
3.3. Meta-analize Dahil Edilen Çalışmaların Kalite Skorlaması.....	45
3.4. Kontrol Grubunun Belirlenmesi.....	46
3.5. Meta-analitik Yöntem.....	46
4. BULGULAR.....	48
4.1. Kohort Çalışmalarında Makrolid Maruziyeti Sonrası Major Konjenital Malformasyonlar.....	55
4.1.1. Gebeliğin ilk trimesterinde tüm makrolid maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyonların meta-analizi.....	55
4.1.2. Azitromisin maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyonların meta-analizi.....	70
4.1.3. Klaritromisin maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyonların meta-analizi.....	71

4.1.4. Roksitromisin maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyonların meta-analizi.....	72
4.1.5. Eritromisin maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyonların meta-analizi.....	73
4.2. Kohort Çalışmalarında Makrolid Maruziyeti Sonrası Kardiak Malformasyonlar.....	74
4.2.1. Tüm makrolid maruziyeti sonrası kardiak malformasyonların meta-analizi.....	74
4.2.2. Azitromisin maruziyeti sonrası kardiak malformasyonların meta-analizi.....	75
4.2.3. Klaritromisin maruziyeti sonrası kardiak malformasyonların meta-analizi.....	76
4.2.4. Roksitromisin maruziyeti sonrası kardiak malformasyonların meta-analizi.....	77
4.2.5. Eritromisin maruziyeti sonrası kardiak malformasyonların meta-analizi..	78
4.3. Kohort Çalışmalarında Makrolid Maruziyeti Sonrası Organ Spesifik Malformasyonlar.....	80
4.3.1. Tüm makrolid maruziyeti sonrası organ spesifik malformasyonların meta-analizi.....	80
4.3.2. Azitromisin maruziyeti sonrası organ spesifik malformasyonların meta-analizi.....	80
4.3.3. Klaritromisin maruziyeti sonrası organ spesifik malformasyonların meta-analizi.....	82
4.3.4. Eritromisin maruziyeti sonrası organ spesifik defektin meta-analizi.....	82
4.4. Makrolid Maruziyeti Sonrası Diğer Gebelik Sonuçları.....	84
4.5. Vaka-kontrol Çalışmalarında Makrolid Maruziyeti Sonrası Sonuçlar.....	85

4.5.1. Vaka-kontrol çalışmalarında tüm makrolid maruziyeti sonrası kardiyak malformasyonların meta-analizi	85
4.5.2. Vaka-kontrol çalışmalarında eritromisin maruziyeti sonrası kardiyak malformasyonların meta-analizi.....	85
4.5.3. Vaka-kontrol çalışmalarında eritromisin maruziyeti sonrası oral kleft meta-analizi.....	86
4.5.4. Vaka-kontrol çalışmalarında eritromisin maruziyeti sonrası yarık damak meta-analizi.....	86
4.5.5. Vaka-kontrol çalışmalarında eritromisin maruziyeti sonrası hipospadias meta-analizi.....	86
4.6. Sistemik Derleme.....	88
4.6.1. Kohort çalışmaları.....	88
4.6.2. Vaka-kontrol çalışmaları.....	97
4.6.2. Nested vaka-kontrol çalışmaları.....	99
4.6.3. Meta-analizler.....	100
5. TARTIŞMA.....	105
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	116
7. ÖZET.....	118
8. KAYNAKLAR.....	122
9. EKLER.....	136

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ADEC	: Avusturalya İlaç Değerlendirme Komitesi
aOR/aRR /aHR	: Maternal kafa karıştırıcı faktörlerin hesaba katıldığı veriler
ARB	: Anjiotensin reseptör blokerleri
ARHQ	: Agency for Healthcare Research and Quality
ASD/VSD	: Atrial septal defekt ve/veya ventriküler septal defekt
CDC	: Centers of Disease Control and Prevention
Cmaks	: Maksimum ilaç konsantrasyonu
CYP	: Sitokrom P450
EAA _{24h}	: 24 saatlik plazma konsantrasyon-zaman grafiğinde eğri altında kalan alan
ECDC	: European Centre for Disease Prevention and Control
ENTIS	: European Network Teratology Information Services
EUROCAT	: European Surveillance of Congenital Anomalies
FASS	: İsveç Onaylanmış İlaçlar Kataloğu
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
HR	: Tehlike farkı
ICD	: International Classification of Diseases
IQ	: Zeka katsayısı
log OR	: Logaritmik odds oranı
log SE	: Logaritmik standard hata
MBRN	: The Medical Birth Registry of Norway
MİK	: Minimum inhibitör konsantrasyon
MINORS	: Methodological Index for Non-Randomized Studies

MLS	: Makrolid-linkozamid-streptogramin B
MOOSE	: Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology checklist
NICE	: National Institute for Health and Care Excellence
NOS	: Newcastle-Ottawa Skale
OR	: Odds oranı
OTIS	: The Organization of Teratology Information Specialists
PRISMA	: The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RevMan	:Review Manager Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014
RD	: Risk farkı
RR	: Risk oranı
SAT	: Son adet tarihinin ilk günü
TBS	: Teratojenite bilgi servisi
Tmaks	: Maksimum ilaç konsantrasyonuna ulaşma süresi
T>MİK	: 24 saatte antibiyotik konsantrasyonunun MİK değeri üzerinde kaldığı toplam sürenin yüzde oranı
%95 CI	: %95 güven aralıkları

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Çeşitli morfolojik anomalilerin şematik gösterimi.....	16
Şekil 2. Fertilizasyona göre ve SAT'a göre gebelik haftalarının şematik gösterimi.....	18
Şekil 3. Kanıt piramidi.....	24
Şekil 4. PRISMA akış diyagramı.....	51
Şekil 5. Kohort çalışmalarda ilk trimesterde tüm makrolidlere maruziyet sonrası major konjenital malformasyonların meta-analizi.....	56
Şekil 6. Tüm makrolid maruziyeti sonrası major konjenital malformasyonlar huni saçılım grafiği.....	56
Şekil 7. Kohort çalışmalarında gebeliğin herhangi bir döneminde azitromisine maruziyet sonrası major konjenital malformasyonların meta-analizi.....	70
Şekil 8. Kohort çalışmalarında prenatal klaritromisin maruziyet sonrası major konjenital malformasyonların meta-analizi.....	71
Şekil 9. Kohort çalışmalarında ilk trimester roksitromisin maruziyeti sonrası major konjenital malformasyonların meta-analizi.....	73
Şekil 10. Kohort çalışmalarında ilk trimester eritromisin maruziyeti sonrası major konjenital malformasyonların meta-analizi.....	74
Şekil 11. Kohort çalışmalarında ilk trimester tüm makrolid maruziyeti sonrası kardiyak malformasyon meta-analizi.....	75
Şekil 12. Kohort çalışmalarında gebeliğin herhangi bir döneminde azitromisine maruz kalım sonrası kardiyak malformasyon meta-analizi.....	76
Şekil 13. Kohort çalışmalarında prenatal klaritromisine maruz kalım sonrası kardiyak malformasyon meta-analizi.....	77

Şekil 14. Kohort çalışmalarında ilk trimester roksitromisine maruz kalım sonrası kardiyak malformasyon meta-analizi.....	78
Şekil 15. kohort çalışmalarında ilk trimester eritromisine maruz kalım sonrası kardiyak malformasyon meta-analizi.....	79
Şekil 16. Vaka-kontrol çalışmalarında makrolid maruziyeti sonrası meta-analiz sonuçları ve orman grafikleri.....	87



TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. Kimyasal yapı ve jenerasyonlarına göre makrolid antibiyotiklerin sınıflandırılması.....	4
Tablo 2. Gebelik döneminde ilaç kullanımını sonrası fetal risk değerlendirilmesinde kullanılan bilgi kaynakları.....	20
Tablo 3. FDA gebelik risk kategorileri.....	21
Tablo 4. Heterojenitenin I ² istatistiğine göre değerlendirilmesi.....	39
Tablo 5. “Newcastle Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği” uygulanan kohort çalışmalarının kalite skorları.....	49
Tablo 6. “Newcastle Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği” uygulanan vaka-kontrol çalışmalarının kalite skorları.....	50
Tablo 7. Meta-analize dahil edilen ve dışlanan çalışmalar.....	52
Tablo 8. Meta-analize dahil edilen kohort çalışmalarının karakteristik özellikleri.....	57
Tablo 9. Meta-analize dahil edilen vaka-kontrol çalışmalarının karakteristik özellikleri.....	61
Tablo 10. Meta-analize dahil edilen kohort çalışmalarında yer alan major konjenital malformasyon ve kardiyak malformasyon verileri.....	64
Tablo 11. Meta-analize dahil edilen kohort çalışmalarında yer alan diğer spesifik organ malformasyonları verileri.....	66
Tablo 12. Meta-analize dahil edilen çalışmalarda yer alan diğer gebelik sonuçları.....	68
Tablo 13. Kohort ve vaka-kontrol çalışmalarının toplu halde meta-analiz sonuçları.....	101

1. GİRİŞ

Gebelik sırasında ilaç reçetelenme sıklığı (%27-93) (1) toplumdaki topluma değişmekle birlikte vitamin ve mineral takviyeleri dışlandığında genel olarak en sık maruz kalınan ilaç gruplarının başında antibiyotikler (%27-42) gelmektedir (1-3). Makrolid antibiyotikler ise penisilin ve sefalosporinlerden sonra gebelikte en sık reçete edilen antibiyotik gruplarından (3,4).

Etki mekanizması bakteride protein sentez inhibisyonu olan makrolidler, gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının, yumuşak doku enfeksiyonlarının ve helikobakter piloriye bağlı peptik ülser tedavisinde kullanılır (5). Ayrıca penisilin alerjisinde de ilk seçenektir. Gebelikte özellikle alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarında ve klamidya enfeksiyonlarında sıklıkla reçete edilmektedirler (6).

Makrolidler plasentadan geçerler ve term plasentayı geçiş oranları benzerdir (7,8). Azitromisin, klaritromisin, roksitromisin gibi yeni makrolidler, bu grubun prototip ajanı eritromisine nazaran daha güvenli bir profile sahiptir.

Ülkemizde yılda yaklaşık 1.300.000 canlı doğum gerçekleşmektedir ve bu gebeliklerin yaklaşık yarısı planlanmadan gerçekleşen gebeliklerdir. Makrolid antibiyotiklerin kullanım endikasyonlarından olan klamidya (özellikle 20-24 yaş; %3.6) ve gonore enfeksiyonları (özellikle 20-24 yaş; %0.53) doğurgan yaştaki kadınlarda göreceli olarak sıktır (9). Bu oranlar ülkemiz bazında değerlendirildiğinde, her yıl binlerce anne adayının makrolidlere maruz kalma ihtimalinin olduğu görülmektedir. Bu sebeple maternal makrolid maruziyeti sonrası major konjenital malformasyon ve diğer gebelik sonuçları ile ilgili risk değerlendirilmesinin kanıta dayalı bir şekilde yapılması oldukça önemlidir.

Literatürdeki pek çok epidemiyolojik gözlemsel çalışma, gebelikte makrolid antibiyotiklere maruz kalım ve major konjenital malformasyonlar arasında anlamlı bir ilişki tespit etmemiştir (4,10-18)(19). Bununla birlikte, Muanda ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında, ilk trimester makrolid maruziyeti ile sindirim sistemi malformasyonlarında hafifçe artmış risk bulunmuştur (20). Ayrıca tüm makrolid maruziyeti sonrası kardiyak malformasyon (21), azitromisin maruziyeti sonrası major

konjenital malformasyon (12), eritromisine maruziyet sonrası konjenital anomali (22), kardiak malformasyon (21–23), üriner sistem malformasyonları (20), anensefali (24) ve transvers uzuv defekti (24) ile anlamlı ilişki bildiren çalışmalar ve spontan abortus riskinde artış bulan çalışmalar mevcuttur (17,25). Bizim çalışmamız öncesinde, literatürde, makrolidlere maruziyet ve gebelik sonuçlarını inceleyen biri özet şeklinde olmak üzere üç meta-analiz yayınlanmıştır (26–28). Prenatal makrolid maruziyeti ve konjenital malformasyonlar arasında zayıf ilişki öneren bir meta-analiz (28) dışında diğerlerinde anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Ancak bu meta-analizler ayrıntılı incelendiğinde, literatürdeki bazı önemli çalışmaların yapılan analizlere dahil edilmemiş olduğu görülmektedir. Ayrıca yine bu meta-analizlere dahil edilmeyen büyük ölçekli ve güncel bir kohort çalışması da bulunmaktadır (12).

Literatürde spesifik makrolid maruziyeti sonrası major konjenital malformasyon, kardiak malformasyon ve diğer gebelik sonuçları ile ilgili var olan tüm gözlemsel çalışmaları sistematik bir şekilde inceleyip, makrolidlere maruz kalmayan ya da non-teratojen ilaçlara maruz kalan kontroller ile karşılaştırıp, havuzlayan ve verilerin kanıt değerini yükselten bir meta-analiz çalışması bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız ile gebelikte sıkça reçete edilen antibiyotiklerden olan makrolidlere maruziyet sonrası major konjenital malformasyonlar, organ spesifik malformasyonlar ve diğer advers gebelik sonuçları ile ilgili kanıt değeri yüksek verilerin elde edilmesi planlanmıştır. Sonuçlarımız hem gebeliğinin farkında olmadan kazara makrolid kullanan gebeyi takip eden hekim için hem de makrolidler ile tedavi edilmesi gereken bir enfeksiyonu olan gebenin hekimi için yol gösterici olacaktır.

Bu çalışmanın amacı hem grup olarak hem de spesifik makrolid antibiyotiklere maruziyet sonrası major konjenital malformasyon, kardiak malformasyon, diğer organ spesifik doğum defektleri ve advers gebelik sonuçları arasında bir ilişki olup olmadığını var olan literatürün sistematik incelenmesi ve meta-analiz ile ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Makrolid Antibiyotikler

2. 1. 1. Makrolidlerin keşfi ve kimyasal yapısı

Brockmann ve Hekel 1950 yılında ilk makrolid olan pikromisini *Streptomyces* türünden elde etmiştir (29). Makrolid yapısındaki moleküller sadece antibiyotik olmayıp antifungal, prokinetik ve immunsupresan etkide olanları da vardır (amfoterisin B, rapamisin, siklosporin, FK506 gibi) (30,31). Makrosiklik lakton halkasına sahip bu moleküllerin atom uzunlukları 8 ile 62 arasında değişir (31). Genel olarak 14, 15 ve 16 atomlu makrolid bileşikler bakteride protein sentezini inhibe eden antimikrobik ajanlardır (30). Makrolid antibiyotiklerin ortak kimyasal yapısı 12-16 atom uzunluğunda makrosiklik lakton halkası ve bu halkaya glikozid bağları ile bağlanmış bir ya da daha fazla şekerdir (29,32).

1952 yılında ise *Streptomyces erythreus*'tan klinikte ilk kullanılan makrolid olan eritromisin izole edilmiştir (32,33). Eritromisin, makrolid antibiyotiklerin prototip ajanıdır ve klinik kullanıma giren ilk makrolidtir (30). 14 atomlu eritromisin bir amino ve bir nötral şeker içerir (34). Amino grubunun kazandırdığı bazı özellik nedeniyle mide asidine karşı dayanıksızdır. Asit pH'da ve 20°C'de stabilizasyonunu kaybeder ve oral biyoyararlanımı düşüktür (33). Eritromisin bu özellikleri nedeniyle farmakokinetik olarak daha stabil olan semi-sentetik deriveleri olan fluritromisin, roksitromisin, azitromisin, diritromisin ve klaritromisin üretilmiştir (29,31). Klaritromisin, eritromisinin 6.karbonunun metilasyonu ile sentezlenmiştir (5,35). Semi-sentetik eritromisin derivelerinden klaritromisin ve roksitromisin 14 atomlu iken azitromisin 15 atomludur (32). Azitromisin kimyasal yapısındaki bir diğer farklılık, nitrojen atomu makrosiklik halkanın içinde yer alır. Bu kimyasal yapının keşfi sonrasında geliştirilen pek çok ajana ışık tutmuştur (31). Kimyasal yapı ve jenerasyonlarına göre makrolid antibiyotiklerin sınıflandırılması tablo 1'de verilmiştir. Bakterilerde giderek artan makrolid direnci, üçüncü jenerasyon makrolidlerin sentezlenmesi gerekliliğini ortaya çıkarmıştır. Telitromisin ilaç pazarına giren ilk ketolid ajandır (29).

Tablo 1. Kimyasal yapı ve jenerasyonlarına göre makrolid antibiyotiklerin sınıflandırılması ((29,34) nolu referanslardan elde edilen bilgiler ışığında tablo yazarlar tarafından hazırlanmıştır)

	12 üyeli	14 üyeli	15 üyeli	16 üyeli
1.jenerasyon	Metimisin	Pikromisin Eritromisin Oleandomisin Lankamisin		Taylomisin Niddamisin Karbomisin Lökomisinler (Josamisin) Spiramisin
2.jenerasyon		Klaritromisin Roksitromisin Diritromisin Fluritromisin	Azitromisin	Miokamisin Rokitamisin Tilmikosin
3.jenerasyon		Telitromisin Setromisin Solitromisin		

Makrolid dirençli suşların artması nedeniyle yeni makrolidlerin sentezlenmesi gündeme gelmiş ve 2016 yılında bir platform oluşturulmuştur. Bu platformda içlerinde telitromisin ve klinik kullanıma aday solitromisinin de olduğu şimdiye kadar sentezlenen 300'den fazla makrolidin kimyasal yapıları ve sentez yolları paylaşılmıştır (36).

2. 1. 2. Makrolidlerin farmakokinetik özellikleri

Eritromisin

Eritromisinin oral, intravenöz ve topikal uygulanan formları mevcuttur. İntravenöz uygulama sonrası tromboflebit gelişebilir (37). Sadece suda çözünebilen eritromisin bazik yapısı ($pK_a= 8.8$) nedeniyle mide asidine karşı dayanıksızdır (38). Bu nedenle baz eritromisin; film veya enterik kaplı tablet ya da kapsül formunda kullanılır. Ayrıca eritromisinin mide asidine dirençli ester ya da tuzları (sterat, estolat, etilsüksinat, laktobiyonat gibi) üretilmiştir (5). Ancak yine de mikrobiyolojik olarak etkinlik gösteren baz eritromisindir (33,39). Günlük doz dörde bölünmüş halde 6 saatte bir alınmalıdır (39). Baz formun 500 mg oral yol ile alınması ile pik plazma

konsantrasyonları 0,3-1.9 µg/ml'dir. İntravenöz yol ile 500mg eritromisin laktobiyonatayı takiben pik plazma konsantrasyonları 10 µg/ml'dir (5,33). Besin alımı emilimini etkileyebileceği için aç alımı önerilir (5,39). Eritromisinin biyoyararlanımı %30-65 olarak bildirilmiştir (31). Santral sinir sistemi hariç dokulara iyi dağılır, hücre içine kolay girer (39) ve plazma proteinine %70-90 oranında bağlanır (31). Kısmi karaciğer metabolizasyonu sonrası büyük ölçüde safra ile atılır. Az bir kısmı (%2-15) böbrek ile vücuttan uzaklaştırılır (39). Eliminasyon yarı ömrü 1.4-2 saattir (31).

Klaritromisin

Eritromisine göre daha iyi bir farmakokinetik profile ve daha az gastrointestinal yan etkilere sahiptir (35). Oral alımı takiben hızlı bir şekilde emilir. Yapılan çalışmalarda yiyecekler ile birlikte alındığında absorpsiyon hızı artmasına rağmen, aç ya da tok alımda biyoyararlanım ve maksimum ilaç konsantrasyonuna ulaşma süresi (Tmaks) değerlerinde belirgin değişim gözlenmemiştir. Bu yüzden tok ya da aç iken alınabilir (5,35). Klaritromisin ilk geçiş etkisine uğradığı için biyoyararlanımı %50-55'e düşer (5). Tmaks 1.8-2.8 saattir (35). Karaciğerde ana bileşik ile benzer antibakteriyel etkiye sahip metaboliti 14-hidroksiklaritromisine metabolize olur (33). Özellikle albümin ve alfa-1-asit glikoprotein başta olmak üzere plazma proteinlerine %40-50 oranında bağlanır. Geniş dağılım hacmine sahiptir. Yapılan çalışmalarda klaritromisinin doku konsantrasyonlarının serum konsantrasyonlarından fazla olduğu gösterilmiştir (40). Non-lineer farmakokinetiğe sahip olduğu için eliminasyon yarı ömrü doza bağımlı olarak değişir (40,41). Klaritromisinin ve 14-hidroksiklaritromisinin sırasıyla yarı ömrü 100 mg dozunda 2.2 saat ile 2.4 saat iken 1200 mg dozunda ise 5.9 ile 9.1 saat olarak bulunmuştur (35).

Azitromisin

Azitromisinin oral yol ile emilimi iyidir. Yiyecekler emilimini etkilediği için yemeklerden 1 saat önce ya da 2 saat sonra alınmalıdır. Emilimi alüminyum ve magnezyum içeren antiasidler ile gecikir ancak biyoyararlanım etkilenmez (5,33). Günde tek doz kullanımı ve tedavi süresinin kısa olması önemli avantaj sağlar. Proteinlere bağlanma oranı %50'dir (5) ve düşük serum konsantrasyonlarına rağmen pek çok dokuda (özellikle fagositer hücrelerde) intraselüler konsantrasyonları serumun 10-100 katıdır (33). Ayrıca oldukça uzun eliminasyon yarı ömrüne sahiptir (40-68

saat) (5). Eritromisin ve klaritromisin P450 enzimleri ile metabolize ya da inaktive edildiğinden ilaç etkileşimleri ortaya çıkabilir. Yapıca farklı olan azitromisinde böyle bir durum söz konusu değildir (33,37).

Roksitromisin

Roksitromisin günlük dozu, bir defada ya da 12 saat ara ile yemeklerden 30 dakika önce olacak şekilde alınabilir. Oral yol ile alınan baz eritromisinin (%22) biyoyararlanımı roksitromisinin yarısı kadardır (%45). Roksitromisin plazma proteinlerine yüksek oranda (%90-95) bağlanır ve özellikle alfa-1-asit glikoproteine bağlı olarak taşınır (39). Bu durum diğer ajanlara nazaran daha düşük doku, daha yüksek serum konsantrasyonları gösteren bir farmakokinetiğe sahip olmasına katkıda bulunur (34). Roksitromisinin de klaritromisin gibi non-lineer farmakokinetiğe sahiptir. Eliminasyon yarı ömrü 150 mg roksitromisini takiben 10.5 saat iken, 450 mg roksitromisini takiben 13.8 saattir. Bununla birlikte T_{maks} doz arttıkça azalır (41).

2.1.3. Makrolidlerin farmakodinamik özellikleri

Makrolid antibiyotikler, bakteriyel 50S ribozomal RNA'ya bağlanarak transpeptidasyonu dolayısıyla protein sentezini inhibe ederler (33). Bu inhibisyon, peptidil transferaz bölgesine yakın, 23S rRNA'nın V bölgesindeki bir grup nükleotid rezidüsü ile etkileşime girerek meydana gelir (31,33,34). Makrolidlerin kimyasal yapılarına bağlı olarak etkileşime girdikleri nükleotidler ve onların ribozomdaki lokalizasyonuna (ki bu bölge yeni oluşan peptidin çıkış tüneline yakındır) göre protein sentez inhibisyon mekanizmaları farklılık gösterebilir. Şimdiye kadar 4 mekanizma tarif edilmiştir. Bu mekanizmalar, yeni oluşan peptid zincirini ilerlemesini durdurmak, ribozomdan peptidil tRNA ayrılması, peptid bağ oluşumunu inhibe etmek ve/veya 50S ribozomal alt ünitenin oluşumunu engellemektir (34). Makrolid antibiyotikler genel olarak bakteriyostatik etki göstermelerine rağmen yüksek konsantrasyonlarda ya da mikroorganizma tipine göre bakterisidal etkide gösterebilirler (31).

Antibiyotikler, mikroorganizmalar üzerinde ya doza bağlı öldürme ya da zamana bağlı olarak öldürme meydana getirmektedir. Örneğin fluorokinolonlar ve aminoglikozidler doza bağlı öldürme oluşturmaktadır. Bu durumda maksimum ilaç konsantrasyonu (C_{maks})/minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) ve eğri altında

kalan alan (EAA_{24h})/MİK oranları efikasiteyi değerlendirmek için kullanılır. Penisilinler, sefalosporinler ise zamana bağlı öldürme meydana getirirler. Efikasiteyi değerlendirmek için burada kullanılan parametre ise 24 saatte antibiyotik konsantrasyonunun MİK değeri üzerinde kaldığı toplam sürenin yüzde oranıdır ($T > MİK$). Makrolid antibiyotiklerin ise muhtemelen farmakokinetik özelliklerinden kaynaklanan sebepler ile bu sınıflama daha farklıdır. Eritromisin için en önemli parametre $T > MİK$ iken klaritromisin ve azitromisin için hem $T > MİK$ hem de $EAA_{24h}/MİK$ 'tir (42).

Makrolidlerin intraselüler akümülyasyonu ya pasif diffüzyon ya da enerji bağımlı nükleozid transport sistemi ile gerçekleşmektedir. İntraselüler alım ve geri salınım ajanlar arasında farklılık göstermektedir. Örneğin eritromisinin intraselüler alımı ilk 30 dakika içinde tamamlanır, 3 saat sonunda tamamen elimine edilirken, azitromisin hücre içine girişi 24 saat devam eder. Ekstraselüler alanda azitromisin kalmadıktan sonra 24 saat sürecek yavaşça geri salınım başlar (34). Azitromisinin dokulara yüksek akümülyasyonu ve dokulardan yavaş geri salınımı, uzun süren post-antibiyotik etkisine katkıda bulunur (42). Makrolid ajanların postantibiyotik etkilerine baktığımızda eritromisin kısa, klaritromisin orta ve azitromisin uzun bir postantibiyotik etkiye sahiptir (35,43).

2.1.4. Makrolidlerin antibakteriyel etki spektrumu

Eritromisin, gram pozitif koklardan *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* ve diğer beta-hemolitik streptokoklara karşı oldukça etkili. Stafilokoklardan ise penisilin duyarlı *Staphylococcus aureus* ve metisilin duyarlı *Staphylococcus aureus*'a etkilidir. Eğer stafilokok eritromisin A'ya dirençli ise diğer makrolidlere de duyarlı değildir. Enterokoklara karşı etki ise biraz daha zayıftır. Gram pozitif basillerden *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium minutissimum*, *Listeria monocytogenes*, gram negatif koklardan *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae*, gram negatif basillerden *Bordetella pertussis*, *Pasteurellae multocidae*, *Haemophilus*'a etkilidir. Ancak *Haemophilus influenzae*'ya etkinliği zayıftır. Eritromisine duyarlı olan intraselüler patojenler arasında *Brucellae*, *Legionella pneumophila*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma pneumoniae*, klamidya türleri ve

bazı riketsiya türleri bulunur. Ayrıca *Campylobacter jejuni*, *Treponema pallidum*, *Entamoeba histolytica*'ya da etki gösterilmiştir (31,34). Klaritromisin de bu spektrum bazı mikobakterileri, *Helicobacter pylori* ve *Moraxella catarrhalis*'i içerecek şekilde biraz daha genişler ve *H. influenzae*'ya karşı etkililik artar (34). Azitromisin de benzer bir etki spektrumu vardır. *H. İnfluenzae*'ya etki daha artmış iken stafilokok ve streptokoklara etki azalır (33). *Moraxella catarrhalis*, *Branhamella catarrhalis*, *Campylobacter*, *Legionella* ve *Enterobacteriaceae* ailesine de etkilidir (31). Ayrıca *Toxoplasma gondii* ye karşı iyi bir etkinliğe sahip olduğu gösterilmiştir (37). Roksitromisin, diğer makrolidlere benzer etki spektrumuna sahiptir. Ayrıca anaerob etkinlik de gösterir. *B.fragilis* roksitromisine duyarlı, *Fusobacterium* türleri dirençli iken bazı *C.difficile* suşları duyarlı bazıları dirençlidir (44).

2.1.5. Makrolidlere direnç gelişim mekanizması

Eritromisinin keşfinden kısa süre sonra makrolid ajanlara dirençli streptokok ve stafilokoklar bildirilmiştir (45,46). Makrolidlere direnç gelişiminde birden fazla mekanizma tanımlanmıştır. En başta gelen direnç mekanizmalarından biri ilacın bakteri hücrelerinden eflüks ile atılması ya da hücre geçirgenliğinin azalmasıdır (29,39,45). Eflüks proteinleri, Mef ve Msr ailesine üye protein yapıda moleküllerdir. Mef genleri özellikle gram pozitif bakterilerde kodlanmaktadır bununla birlikte bazı gram negatiflerde de gösterilmiştir. Makrolid molekülünü bir proton ile değiştirerek hücre dışına atar. Msr proteinlerinin etki mekanizması ile ilgili verilere baktığımızda eski çalışmalarda eflüks proteini olarak yer almakta iken bazı yeni çalışmalarda makrolidi ribozomda bağlandığı yerden çıkarttığını önerilmektedir (29). Her iki aile de 14-15 üyeli makrolidlere karşı direnç sağlarken Msr genleri ketolidlere karşı da az miktarda direnç yaratmaktadır (29). Bir diğer önemli direnç mekanizması ribozomal bağlanma bölgesinin modifikasyonudur (33). Bakteri tarafından bu modifikasyon farklı şekillerde meydana getirilir. En sık karşılaşılanı, 23S rRNA'da kodlanan metilaz enzimi ile makrolid ajanın bağlanma bölgesindeki adeninin metillenmesi ve bağlanmanın engellenmesidir (29,45). Aynı bölgeye linkosamin ve streptogramin B'de bağlandığı için bu direnç tipine makrolid-linkozamid-streptogramin B (MLS) tipi direnç denir. MLS direnci, yapısal ya da indüklenebilir olabilir. Yapısal form üç ajana

da dirençli iken indüklenabilir olan makrolidlere dirençli, linkozamid ve streptogramin B'ye duyarlıdır (33). Ribozomal rRNA'nın A2058 bölgesinde mutasyon ya da L4 ve L22 ribozomal proteinlerinde mutasyon ile de ribozomal bağlanma bölgesinde modifikasyon meydana gelmektedir (29). Makrolid ajanların esteraz ya da fosfodiesteraz enzimi ile inaktivasyonu ise bir başka direnç mekanizmasıdır (29,33). Genel olarak direnç gelişimi plazmid aracılı aktarılır. Eğer bakteri eritromisine dirençli ise diğer makrolidlere de dirençlidir (33).

Stafilokoklarda ilk tanımlanan makrolid direnci; metilaz enzimi ile ribozomal bağlanma bölgesinin modifikasyonu ile eritromisin direncidir (46). Pnömonokoklarda direnç gelişiminde ise öncelikli iki mekanizma rol oynamaktadır. İlki; mefA geninin kodladığı eflüks proteini ile ilacın hücre dışına atılması ve ikincisi ermB geninin kodladığı metilaz enzimi ile ribozomal modifikasyondur (47).

2.1.6. Makrolid reçete etme prevalansı

2011-2015 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, yetişkinlerde en sık reçete edilen antibiyotik grubu makrolidler iken 2016'da penisilinler ilk sırayı almıştır (48). Centers of Disease Control and Prevention (CDC) 2017 raporuna göre; en sık reçete edilen antibiyotik ilaç grubu penisilinlerden (%19.4) sonra makrolidlerdir (%14.6). Ajan bazında bakıldığında ise azitromisin 43.6 milyon reçete ile ikinci sıradadır (49). Avrupa 2002 verilerinde, genel olarak penisilinlerin en sık reçete edilen antibiyotik olduğunu ve makrolidlerin ülkeden ülkeye değişmekle birlikte ikinci ya da üçüncü sırada yer aldığı gösterilmiştir (50). 2018 European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) raporuna göre makrolidler (likozamid ve streptograminler ile birlikte sınıflandırılmıştır) penisilinlerden sonra en sık reçete edilen ilaç grubudur (51). Ülkemizde de diğer ülkelere benzer şekilde makrolidler penisilinler ve sefalosporinlerden sonra üçüncü sıklıkta reçete edilen ilaç grubudur (52).

2.1.7. Makrolidlerin klinik kullanım endikasyonları

Genel olarak makrolidler; üst ve alt solunum yolu enfeksiyonlarının tedavisinde, üriner sistem enfeksiyonlarında, cinsel yol ile bulaşan hastalıklarda, deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadırlar (53).

Solunum sistemi enfeksiyonları

Farenjit ve sinüzitte ilk seçenek ilaç grubu penisilinlerdir. Palms ve ark.'ının yaptığı çalışmada makrolidlerin alternatif tedaviler arasında bu endikasyonlarda (sırasıyla %25.5 ve %27.5) en sık tercih edilen ajan olduğu bulunmuştur (54). Yeni Zelanda 2017 immunizasyon klavuzunda boğmaca enfeksiyonunda ilk seçenek olarak makrolidler önerilmektedir (55). Akut otitis media, sinüzit gibi üst solunum yolu enfeksiyonlarında penisilin alerjisi durumunda klaritromisin ya da eritromisin kullanımı tercih edilmelidir (56). Toplum kökenli pnömonide hastanın B-laktam alerjisi varsa makrolid antibiyotikler tercih edilmelidir (47). National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2019 kılavuzunda yetişkinlerde toplum kökenli pnömoni tedavi algoritmasına göre; atipik pnömoni şüphesi durumunda klaritromisin ya da eritromisin hastalığın şiddetine göre tek başına ya da amoksisilin ile kombine bir şekilde kullanılması önerilmektedir. Penisilin alerjisi durumunda düşük şiddetli vakalarda klaritromisin ya da eritromisin, orta şiddetli vakalarda klaritromisin ya da doksisisiklin kullanılmalıdır (56,57). Akut kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve bronşektazi alevlenmesinde eğer ampirik tedavi başlamak gerekiyorsa ilk tercih ajanlardan bir klaritromisindir (56).

Cinsel yolla bulaşan hastalıklar

Cinsel yolla bulaşan hastalıklardan klamidy enfeksiyonunda ilk seçenek doksisisiklin ya da azitromisin iken alternatifler arasında eritromisin yer almaktadır. Komplike olmayan gonokok enfeksiyonlarında seftriakson ya da sefiksime ile kombine olarak azitromisin kullanılmalıdır. H.ducei'nin neden olduğu şankroid tedavisinde ve granüloma inguinale tedavisinde azitromisin ve eritromisinin yeri vardır. Ayrıca erken ve geç sifilizde penisilin alerjisi durumunda seçilebilecek ajanlar arasındadırlar (58).

Gastrointestinal sistem enfeksiyonları

Endemik bölgelere seyahat öncesi E.coli'ye bağlı turist diyaresinden korunmak için azitromisin önerilmiştir (56). Azitromisin Shigella'da ilk seçenek tedavilerden biri iken salmonella ve kolerada alternatif ajanlar arasında yer alır. Campylobacter

diyaresinde ilk seçenek tedavi ülkeler arasında farklılık göstermektedir. İngiltere’de ilk tercih doksisisiklin, alternatif tedavi klaritromisin (56) iken ABD’de azitromisin ilk seçenektir (59). Helikobakter pilori eradikasyonunda kombinasyon tedavisi ya da monoterapi şeklinde klaritromisin de yer almaktadır (56,60).

Diğer

Selülit, impetigo gibi cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde eritromisin ve klaritromisin penisilinlere alternatif tedavilerden biridir (56,61). Diyabetik gastroparezi gibi gastrik motilasyon bozukluğu ile giden bazı hastalıklarda eritromisin motilin reseptörlerini uyararak prokinetik etki sağlar (53,62). Azitromisinin de benzer etkiye sahip olduğu bildirilmiştir (53).

Ayrıca makrolidlerin anti-inflamatuar ve immunmodülatör etkisi yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalar ile gösterilmiştir (30,53).

2.1.8. Makrolidlerin advers etkileri

En sık görülen yan etkiler; bulantı, kusma, diyare, iştah kaybı, abdominal ağrı gibi gastrointesinal sistem yan etkileridir. Bu yan etkilere özellikle motilin reseptörleri üzerine belirgin etkisi olan eritromisin daha sık neden olsa da diğer ajanlar da gastrointestinal yan etkilere sahiptir (5,33). En çekinilen yan etkilerin başında ise kolestatik hepatit gelmektedir. Özellikle eritromisin estolat kullanımı sonrası 10-20 gün sonra tablo ortaya çıkar(5). Bildirilen diğer yan etkiler; kaşıntı ve döküntü, geçici işitme kaybı, tat değişikliği ve kardiyak yan etkilerdir (5). 2017 yılında makrolidlerin kardiyovasküler yan etkilerini (kardiyak mortalite, miyokart enfarktüsü ve aritmi) değerlendiren bir meta-analiz yayınlanmıştır. Gözlemsel çalışmaları içeren alt grup meta-analizinde kısa dönem kardiyovasküler yan etkilerin anlamlı olarak arttığı görülmüştür. Randomize kontrollü çalışmaların alt grup meta-analizinde ne kısa dönem ne de uzun dönem kardiyovasküler yan etkilerde anlamlı olarak artmış bir risk tespit edilmemiştir (63). Uzun QT sendromu, aritmi, hipokalemi gibi kardiyak predispozan faktörü olan hastalar kardiyak yan etki açısından daha risklidir (5,63). 2018 yılında yayınlanan bir diğer meta-analize göre grup olarak makrolid antibiyotikler aritmi ya da kardiyovasküler mortalite ile ilişkili bulunmamış, miyokart enfarktüsü

riskinde zayıf bir ilişki kurulmuştur. Makrolid ajan bazında ise eritromisin ve klaritromisin ile miyokard enfarktüsü arasında ilişki tespit edilmiştir (64).

Hansen ve ark.'nın 2019 yılında yayınlanan sistematik derlemesinde plasebo kontrollü çalışmalarda makrolid antibiyotik advers etkileri değerlendirilmiştir. Yazarlar en sık görülen advers etkilerin gastrointestinal sistem kaynaklı olduğu sonucuna ulaşmıştır (65). Plasebo grubuna göre anlamlı olarak farklı bulunan advers etkiler bulantı (OR 1.61, %95 CI 1.37-1.90; $I^2 = \%35$), kusma (OR 1.27, %95 CI 1.04-1.56; $I^2 = \%6$), abdominal ağrı (OR 1.66, %95 CI 1.22-2.26; $I^2 = \%58$), diyare (OR 1.70, %95 CI 1.34-2.16; $I^2 = \%74$) ve tat değişikliğidir (OR 4.95, %95CI 1.64-14.93; $I^2 = \%46$). Kalp rahatsızlıkları, kaşıntı, döküntü, hepatobiliyer hastalık açısından iki grup arasında fark bulunmazken iştme kaybında (OR 1.30, %95 CI 1.00-1.70) istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış trendi gözlenmiştir.

Eritromisin ve klaritromisin, sitokrom P450 (CYP) enzimlerinden CYP3A4 enzim inhibisyonuna neden olduğu için bu enzim ile metabolize olan ilaçların (varfarin, karbamazepin gibi) serum seviyelerini arttırabilir ve toksik etkilerini ortaya çıkarabilir (5). Eritromisin ya da klaritromisinin etkileşim yaşadığı bazı ilaçlar; alprazolam, midazolam, triazolam, pimozid, karbamazepin, sisaprid, simvastatin, lovastatin, loratadin, teofilin, varfarin, siklosporin (66). Kimyasal yapıca farklı olan azitromisinin, CYP3A4 enzimleri üzerinden ilaç-ilaç etkileşimine neden olması çok daha nadirdir (66). Bununla birlikte azitromisin ile varfarin kullanımı sırasında INR artışı ve lovastatin ile kullanımı sırasında akut rabdomiyoliz bildiren vaka raporları mevcuttur (66).

2.2. Gebelikte İlaç Kullanımı

Gebelik, her zaman sağlıklı annelerin yaşadığı bir deneyim değildir. Anne akut ya da kronik hastalıklar nedeniyle ilaç kullanmak zorunda kalabilir. Akut kullanımların birçoğu gebelik fark edilmeden (çoğunlukla ilk 6 hafta öncesi) önce kazara olmakla birlikte gebelik öğrenildikten sonra da annenin enfeksiyon, ağrı, bulantı, kusma gibi nedenlerle kısa süreli ilaç kullanımı gerekebilmektedir. Bakker ve ark. nadir ve kısa süreli ilaç kullanım sıklığının gebelik döneminde azaldığını

bildirmiştir ancak gebelik ilişkili semptomlarda kullanılan ilaçlar bu kapsamda değerlendirilmemiştir. Tam tersine antiemetikler, antiasidler ve jinekolojik antienfektiflerin gebelikte kullanım sıklığında artış tespit etmişlerdir (67). Fransa’da yapılan bir çalışmada gebelik öncesi ile gebelik sırasında reçete edilen ilaç grupları karşılaştırılmıştır. Gebelik ile birlikte artan gastrointestinal semptomlar sindirim sistemi ve metabolizma ilaçlarında 1.7 katlık, vitamin ihtiyacı ise kan ve kan yapan organ ilaç grubunda 3.5 katlık bir artış ortaya çıkmıştı. Antibiyotik kullanımında gebelik öncesine göre anlamlı bir değişim saptanmamıştır (68).

Bir diğer maruz kalım şekli ise annenin sahip olduğu ya da gebelikte ortaya çıkan kronik hastalıkları için ilaç kullanım durumudur. Gebelik yaşının artmasıyla birlikte kronik hastalığa sahip gebe ve gebelik sırasında tedavi gereksinimi de giderek artmaktadır. Danimarka’da yapılan bir çalışmada, 2009-2013 yıllarında kronik hastalığı olan gebe sayısının, 1989-1993 yılları ile kıyaslandığında 4 kat artarak %15.7’ye ulaştığı bulunmuştur (69). Almanya’da her beş gebelikten birinde kronik hastalık bildirilmiştir (70). Avrupa’da gebeliklerin %2-6’sında gestasyonel diyabet gelişme riski vardır (71). Gebeliklerinde gestasyonel diyabeti olan kadınların ileride diyabete sahip olma riskinin ise normoglisemik olanlara göre 7 kat arttığı bildirilmiştir (72). Yapılan bir sistematik derlemede ilk trimesterde depresyon sıklığı %7, ikinci ve üçüncü trimesterde %12 civarında bulunmuştur (73). Postpartum depresyon sıklığında düşüş olmakla birlikte 2012 yılında ABD’de doğum sonrası her on anneden bir ya da ikisini etkilemektedir (74).

Dolayısıyla gebelikte ilaç kullanım sıklığı da giderek artmaktadır. Gebelik sırasında ilaç reçetelenme sıklığı (%27-93) toplumdan topluma değişmekle birlikte (1,75), genel olarak gebelerin %60’ından fazlasına gebeliğin herhangi bir döneminde en az bir ilaç reçete edilmektedir (3,76). Bazı yıllar bu oran %90’a ulaşmaktadır (76). Vitamin ve mineral takviyeleri gebelikte en sık kullanılan preparatlar olmakla birlikte bunlar dışlandığında en sık maruz kalınan ilaç gruplarının başında antibiyotikler (%27-42) gelmektedir (1-3). İlk trimesterde (%13) antibiyotik kullanımında bir miktar azalma görülse de gebeliğin ilerleyen dönemlerinde (%18) özellikle artan idrar yolu enfeksiyonları ve bunlara bağlı fetal komplikasyonlar nedeniyle antibiyotik reçetelenmesinde tekrar artış gözlenmektedir (67,75). Gebelikte en sık antibiyotik reçete etme endikasyonları ise üriner sistem enfeksiyonları ve solunum sistemi

enfeksiyonlarıdır (75). Penisilinler, gebelikte pek çok endikasyonda ilk seçenек antibiyotiktir. Yapılan sürveyans çalışmalarında penisilinlerin ve diğер beta-laktam antibiyotiklerin gebelikte en sık reçete edilen antibiyotik grubu olduğu gösterilmiştir. Bu grubu takiben ikinci ya da üçüncü sıklıkta makrolid antibiyotikler reçete edilmektedir. Tek tek ajan bazında bakıldığında çalışmalar arasında yüzdeler değişmekle birlikte ABD’de hem ilk trimesterde %3.8 (76), tüm gebelikte %17.6 (2) sıklıkla en sık reçete edilen ilaç amoksisilin olarak bulunmuştur. Makrolidlerden eritromisin %5.4 ile dördüncü sırada iken azitromisin %2.6 sıklık ile antibiyotikler içinde sekizinci sıradadır (2).

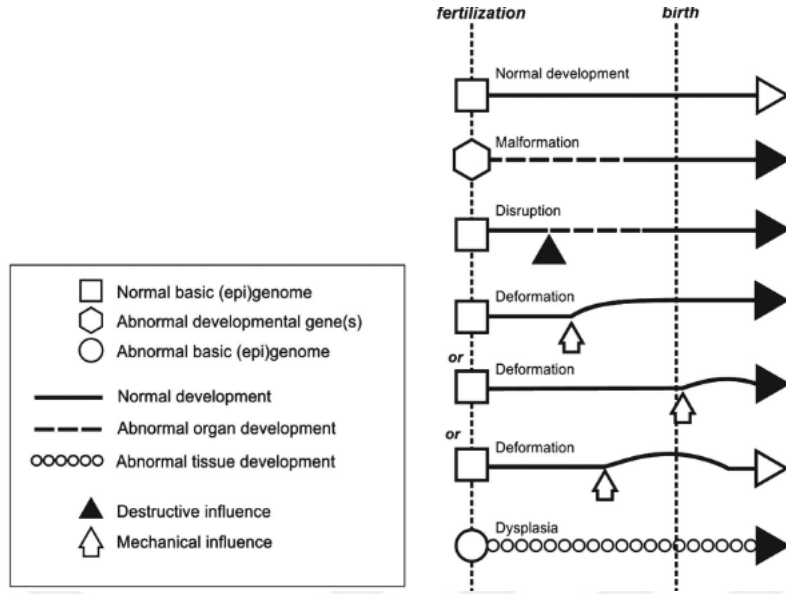
2.2.1. Teratoloji ile ilgili önemli olaylar ve temel kavramlar

1900’lerin ilk yarısında modern teratojenite kavramı şekillenmeye başlamış, deneysel çalışmalarda ilk teratojen ajanlar ile tanışılmıştır. 1929 yılında insanlarda x ışınlarının teratojen olduğu ilk kez tanımlanmıştır (77). Bu gelişmeye rağmen, anne karnındaki bebeğin dış etkenlere karşı daha korunmuş bir ortamda bulunduğu kanısı bir müddet daha hakimiyetini sürdürmüştür. 1952’de ilk kez bir ilacın insanlarda malformasyonlara neden olduğu ile ilgili rapor olmasına rağmen (77), ilaçların teratojenik etkileri ile ilgili asıl endişelerin başlaması yaklaşık 10 yıl sonrasına denk gelmiştir. 1957 yılında hipnotik ve anksiyolitik olarak Almanya’da piyasaya çıkan talidomid bu endikasyonlarda etkili bulunmuş ve yetişkinler, gebeler ve çocuklar açısından güvenli olduğu iddiasıyla kısa sürede Avrupa başta olmak üzere yaklaşık 46 ülkede hızla piyasaya sürülmüştür (78). Bu ilaç Amerika ve Türkiye’de ise yeterli veri olmadığı için onay almamıştır. 1961 yılına gelindiğinde ise fokomeli ve işitme kanalında hipoplazi ile doğan bebekler dikkati çekmiş ve talidomidin neden olduğu bu doğum defektleri, teratolojide ciddi bir dönüm noktası oluşturmuştur. Tüm dünyada talidomid faciası olarak anılan bu olay hem toplumda hem de sağlık çalışanlarında ilaçların gebelikte kullanımına karşı ciddi bir ön yargı yaratmıştır. Talidomid sonrası dönem, doğum defekti nedenlerinin, mekanizmalarının ve sinyallerinin araştırıldığı ve açıklanmaya çalışıldığı bir dönem haline gelmiş, teratoloji biliminin tanımı değişmiş ve gelişmiştir. Teratoloji, canlılarda yapısal veya işlevsel nitelikteki gelişimsel

sapmaların nedenleri, mekanizmaları ve tezahürü ile ilgili bir bilim olarak tanımlanmıştır (77).

İnsan teratojenlerinin tanımlanmasında belli kriterler vardır. Bunlar (79); i) Epidemiyoloji çalışmalarında tutarlı bir şekilde konjenital malformasyon sıklığında artışın gösterilmesi ii) Seküler eğilim analizleri ile konjenital malformasyon sıklığının popülasyon maruziyetlerinde (maruziyet öncesi, sonrası ve geri çekilmesi ile) değişim ile ilişkili olduğunun gösterilmesi iii) İnsanlardaki raporlara benzer ve farmakokinetik olarak eşdeğer maruziyetler ile bir hayvan modeli geliştirilmesi. iv) Uygun hayvan modelinde, teratogenez ve / veya embriyopatolojinin sıklığı ve şiddeti, insan maruziyeti aralığında bir doz veya maruziyet ile artması v) Teratojenik etki embriyoloji ve teratolojinin temel prensipleri ile tutarlı olması ve biyolojik prensipler veya biyolojik genel kanı ile çelişmemesidir.

Teratoloji ile ilgili bazı önemli kavramlar arasında anlam kargaşası yaşanmaktadır. “Anomali”, “malformasyon” ve “deformasyon” terimleri sıklıkla yanlış bir şekilde birbirinin yerine kullanılmaktadır. Anomali; uygun referans toplumdan önemli bir sapmayı betimleyen anatomik (mikroskopik ya da makroskopik) bir fenotiptir (80). Ayrıca fizyolojik veya fonksiyonel anormallikleri de tanımlayabilir. Anomali; malformasyon, deformasyon, displazi, disrupsiyon gibi pek çok terimi kapsayan daha genel bir tanımlamadır (Şekil 1). Anomaliler, kişinin sağlığı ve görünümü üzerine etkilerine göre major ya da minör olarak ikiye ayrılır. Major anomali, kişinin sağlığı ya da görünümü üzerine önemli bir sonucu olan anomalilerdir. Minor anomali de ise kişinin sağlığı üzerine bir etkisi olmayan ya da minimal olan ancak görünümü üzerine ılımlı bir etkisi olan anomalilerdir. Malformasyon ise, bir gen mutasyonu ya da teratojenlere bağlı organogenezin hücresel ya da moleküler yollarında, intrinsek gelişim sürecinde meydana gelen değişim nedeniyle bir organ ya da vücut parçasının progresif olmayan konjenital morfolojik anomalisidir (80). Malformasyonlar, bir gen mutasyonu ya da teratojenlere bağlı organogenezin hücresel ya da moleküler yollarında, intrinsek gelişim sürecinde meydana gelen etkilerin sonucu oluşur. Deformasyon, normal yapıyı bozan anormal mekanik kuvvetlerin vücut bölümlerinin şeklinin ya da pozisyonlarının değiştirmesidir. Genel olarak organogenezden sonra meydana gelmekle birlikte gebeliğin herhangi bir zamanında ya da doğumda ve doğum sonrasında oluşabilir (80).



Şekil 1. Çeşitli morfolojik anomalilerin şematik gösterimi (80)

Fetüste meydana gelen malformasyonların etyopatogenezine baktığımızda bilinen sebepler içerisinde (%35) genetik nedenlerin (%20-25) başta geldiği görülmektedir (77). Bunun dışında maternal enfeksiyonların (%3) (rubella, toksoplazma gibi), maternal metabolik durumların (%4) (diyabet, alkolizm gibi), ilaçların, çevresel kimyasalların (organik civa) ve radyasyonun fetüste malformasyonlara neden olduğu gösterilmiştir (81). Günümüzde teratojen etkiye sahip olduğunu bildiğimiz ilaçlardan bazıları şunlardır; talidomid, aminopterin, varfarin, valproik asit, fenitoin, retinoidler, metotreksat, mikofenolat mofetil, dietilstilbestrol (82). Doğum defekti nedenleri incelendiğinde ilaçların katkısının %1 civarında olduğu görülmüştür (77). Bir başka deyişle doğum defekti ile doğan yüz bebekten en fazla birinde sebep ilaçtır.

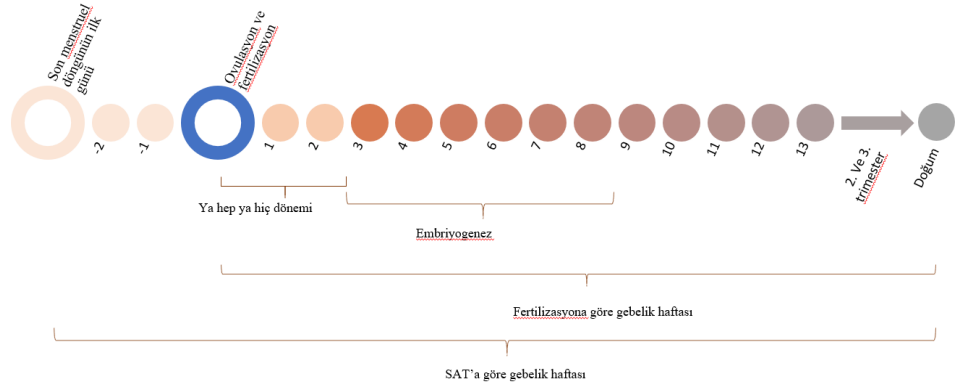
2.2.2. Embriyogenez

Teratojenite risk değerlendirmesinde önemli unsurlardan biri de ilaca gebeliğin hangi döneminde maruz kalındığıdır. Menstruel siklusu düzenli bir kadında son adet tarihinden sonraki 14.gün ovülasyon gerçekleşir. Ovum bir sperm ile döllendiği takdirde embriyolojik gelişim başlar. Döllenme sonrası zigot blastomer-morula-

blastokist evrelerinden geçer ve 5. günde endometriyuma implantasyonu başlar, tam anlamıyla tamamlanması 2.haftanın sonunu bulur. 12. Günde ilk uteroplasental kan dolaşımı başlar (83). Döllenmeden sonraki bu ilk iki hafta “ya hep ya hiç dönemi” olarak adlandırılır. Eğer zigot herhangi bir maruziyetten etkilendiyse gebelik kaybı gerçekleşir, etkilenmediyse sağlıklı bir şekilde gebeliği devam eder. Üçüncü hafta ile birlikte sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem başta olmak üzere organogenez başlar. Organ gelişimi özellikle ilk trimesterde meydana gelse de fetüs devamlı bir değişim ve gelişim içindedir. Teratojen ajanlara genel olarak en duyarlı olunan dönem ise özellikle 3.-8. haftalar arasındadır. Bu duyarlı/kritik dönemin organ sistemi ya da malformasyon tipine bağlı olarak değiştiği unutulmamalıdır. Örneğin kardiyak defektler 3. Haftanın ortasından 8.haftanın sonu arasında gelişir. Kalp gelişimi için oldukça duyarlı olan dönem ise 3.haftanın ortası-6.hafta arasındadır. Üst ekstremiteler 4.haftanın başı-8.haftanın sonu arasında gelişir. Üst ekstremitelerin major malformasyonları için ise 4-6.hafta arası kritiktir (84).

Klinik pratikte ise gebelik haftası son adet tarihinin ilk günü (SAT) ve ultrason ölçümleri ile elde edilen bilgilere dayanarak hesaplanır ve bu hesaplama göre ilk iki gebelik haftası son adet tarihi ile ovulasyon arasındaki periyodu kapsar (Şekil 2). Bu bilgi klinik pratikte ilaçların teratojenik risk değerlendirmesini yaparken gereklidir.

Aynı zamanda teratojenite alanında yürütülen insan çalışmalarının kritik okunması ve yorumlanmasında da önem arz eder. Fetus teratojenlere, organogenezi içeren ilk trimesterde diğer trimesterlere göre çok daha hassas olsa da bazı ilaçların ikinci ya da üçüncü trimesterde kullanımı durumunda fetal advers etki oluşturmasını bekleriz. Örneğin anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) ilk trimester maruziyeti sonrası konjenital malformasyon riskinde artış yarattığı bulunmamışken (85), 17-20.gebelik haftasından sonra ki ARB kullanımlarında oligo/anhidramnios riskinin %30'lara kadar arttığı gösterilmiştir (86).



Şekil 2. Fertilizasyona göre ve SAT'a göre gebelik haftalarının şematik gösterimi ((87) nolu kaynak kullanılarak yazarlar tarafından çizilmiştir)

2.2.3. Teratojenite risk değerlendirmesi nedir?

Günümüzde gebelikte ilaç maruziyeti ve/veya gereksinimi ile oldukça sık karşılaşılmaktadır. Bu durumda ilacın bebek üzerine olası riskleri nedeniyle hem anne hem de sağlık çalışanı ciddi endişe yaşamaktadır. Kıymetli ve istenen bir gebelik yanlış yüksek risk algısı nedeniyle sonlandırılabilir. Kanada'da yapılan bir çalışmada, ilaç kullanımı olan gebelerin risk algısı değerlendirilmiştir. Teratojen olmadığı bilinen ilaçlara maruz kalan gebelerin konsültasyon öncesi majör malformasyon risk tahmini %24 iken konsültasyon sonrası %14'e düşmüştür. Ve konsültasyon sonrası gebeliği sonlandırma eğiliminde düşüş olduğu saptanmıştır (88). Kaplan ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada teratojenite risk değerlendirmesi öncesi ve sonrası gebelerin risk algısı değerlendirilmiş ve görüşme sonrası risk tahminlerinde ve gebeliği sonlandırma eğilimlerinde anlamlı olarak azalma tespit edilmiştir (89). Ayrıca ilaç gereksinimi olan bir annenin yanlış yüksek risk algısı nedeniyle tedavisiz bırakılması gebelik kaybı ya da neonatal advers olaylar ile sonuçlanabilir. Örneğin replase edilmemiş maternal hipotiroidi çocukta nörokognitif gelişim geriliği ve düşük zeka katsayısı (IQ) ile ilişkili bulunmuştur (90). Maternal depresyon nedeniyle tedavi ihtiyacı olduğu halde tedavi almaktan çekinmiş ya da tedavisiz bırakılmış bir gebe, bir şekilde gebeliği tamamlasa bile postpartum dönemde çok daha şiddetli bir şekilde depresyon ile yüzleşmek zorunda kalmaktadır. Gebelik bulantı-kusması olan bir gebe tedavisiz kaldığında annenin yaşam kalitesi ve sağlığı bozulmaktadır. Tekrarlayan üriner sistem

enfeksiyonları olan bir gebede erken membran rüptürü, preterm doğum ve neonatal enfeksiyon riski artmaktadır (6). Öte yandan bazı ilaçların konjenital malformasyon riskini arttırdığı bilinmektedir. Kanıta dayalı teratojenite risk değerlendirmesi ve iletişimi, annenin/ailenin ilaçların olası malformasyon riskleri ile ilgili bilgilenmesini sağlar, gebeliğin devamı ile ilgili karara aileyi ortak eder, sağlık çalışanının doğru bilgiye ulaşmasını sağlar.

Gebelik döneminde ilaç kullanımı durumunda yaygın bir şekilde hem sağlık çalışanı hem de hasta ilk olarak gebelik kategorilerine başvurmaktadır. Oysa ki harf kategorileri fetal teratojenik risk değerlendirmesinde yetersiz kalmaktadır. Kanıta dayalı teratojenite risk değerlendirmesi gerekmektedir ve bu hizmetin sağlayıcısı teratojenite bilgi servisleridir (TBS).

TBS'ne başvuran gebenin demografik bilgilerini, kronik hastalıklarını, önceki gebeliklerini, sigara, alkol, radyasyon maruziyetini, bitkisel ürün kullanımını da içeren detaylı anamnezi kayıt altına alınır. Gebelik varlığı ya da planlanmasına göre değişen ilgili obstetrik öykü alınır (91). İlaç maruziyeti varsa kullanılan ilacın etken maddesi, kullanım yolu, dozu, süresi, kullanım haftası ve gebelikte kullanım ihtiyacı kaydedilir. Tedavi ihtiyacı varsa ya da ilaç başlanması planlanıyorsa yukarıdaki sorulara ek olarak klinisyenin alternatif tedavi önerileri sorgulanmalıdır. Bir sonraki aşamada etken maddelerin teratojenik etkileri ile ilgili ayrıntılı literatür taraması veri tabanları ve kitaplarda yapılır. Elde edilen veriler kanıta dayalı bir şekilde kritik olarak değerlendirilir. Hayvan çalışmaları, insan çalışmaları, çalışmaların tipi, örneklem sayısı, gebenin maruz kaldığı/kalacağı ilaç dozu, süresi, gebelik zamanına özel bilgiler araştırılır ve teratojenite raporu oluşturulur. Ve raporlar yüz yüze yapılan görüşmeler ile anneye/aileye aktarılır.

Bir ilacın malformasyon riskini arttırıp attırmadığını değerlendirmek için elimizde bazal bir değerimiz olmalıdır. Toplumda ilaç kullanımından bağımsız olarak bazal majör malformasyon riski %1-5 arasında değişmekle ortalama %3'tür (87). Literatür taraması sonucu bu riskin ilaç kullanımına bağlı artıp artmadığı değerlendirilir.

Gebelik döneminde ilaç kullanımı sonrası fetal risk değerlendirilmesinde kullanılan bilgi kaynakları

Gebenin maruz kaldığı ya da başlanması planlanan ilaç ile ilgili başta PubMed olmak üzere ilgili veri tabanları ve kitaplardan ayrıntılı literatür taraması yapılır (Tablo 2). Gebelikte kullanımı ile ilgili hakkında veri olmayan ilaçlar için Avrupa ya da Amerika'daki TBS topluluklarına elektronik posta ile danışılabilir ya da bu toplulukların web sitelerinden bilgi edinilebilir.

Tablo 2. Gebelik döneminde ilaç kullanımı sonrası fetal risk değerlendirilmesinde kullanılan bilgi kaynakları (91,92).

Genel literatür	-PubMed®, MEDLINE®, Embase® -Micromedex®
Gebelik ve emzirme dönemine özgü bilgi kaynakları	
Elektronik veri tabanları	-TERIS® (http://depts.washington.edu/terisdb/index.html) -Reprotox® (http://reprotox.org) -Catalog of teratogenic agents (13th ed). Shepard TH, Lemire RJ, Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 2010.
Basılı ya da elektronik kitaplar	-Drugs During Pregnancy and Lactation. Treatment Options and Risk Assessment 3rd Ed., 2014. Christof Schaefer, Paul W.J. Peters, Richard K Miller. -Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk. 10th Ed., 2014. Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman -Medication safety in pregnancy and breastfeeding: the evidence-based A-to-Z clinician's pocket guide. 2017, Koren G. -Medication safety in pregnancy and breastfeeding. 2007, Koren G.
Teratojenite bilgi servisleri toplulukları	-The Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) http://www.mothersbaby.org -European Network Teratology Information Services (ENTIS), http://www.entis-org.com

Gebelik risk kategorileri

Dünyada kullanılan çeşitli ilaç gebelik risk kategorizasyon sistemleri mevcuttur. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration; FDA) sınıflaması, Avustralya İlaç Değerlendirme Komitesi (Australian Drug Evaluation Committee; ADEC) sınıflandırması, İsveç Onaylanmış İlaçlar Kataloğu (Farmaceutiska Specialiteteri Sverige; FASS) en bilinenleri olmakla birlikte FDA kategorizasyonu en yaygın kullanılanıdır (Tablo 2).

Tablo 3. FDA gebelik risk kategorileri (93)

FDA Risk Kategorisi	FDA Açıklaması
A	Gebelerde yapılan kontrollü çalışmalarda ilacın ilk üç ayda (ilk trimesterde) fetüste teratojenik etki riskinin olmadığını göstermiştir.
B	Hayvanlarda yapılan çalışmalar ilacın fetüste teratojenik etki yapma riskinin olmadığını göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü çalışmalar yoktur ya da hayvanlarda yapılan çalışmalar fetüste teratojenik etki riskini göstermesine karşın insanlarda yapılan kontrollü araştırmalarda fetüste teratojenik etki riski bulunamamıştır.
C	Hayvanlarda yapılan araştırmalarda ilacın teratojenik etki riski saptanmasına karşın gebelerde yapılan kontrollü araştırmalar yoktur ya da hayvanlarda ya da gebelerde bu konuda yapılmış araştırmalar bulunmamaktadır.
D	Fetüste teratojenik etki yapma riskinin kesin kanıtları bulunmakla birlikte yaşamı tehdit eden hastalıklarda daha güvenli ilaçların kullanılmaması ya da etkisiz olması durumunda gebelerde kullanılacak ilaçlardır.
X	Hayvanlarda ve insanlarda yapılan araştırmalarda teratojenik etki riski kesin olarak kanıtlanmış ve teratojenite riski yararlarından daha fazla olan ilaçlardır. Gebelik sırasında kesinlikle kullanılmamalıdır.

İlk kez 1979 yılında yayınlanan bu kategorizasyon sisteminde amaç gebelik planlanan bir hastada doktor ve anneye rehberlik etmek ya da gebe olduğu bilinen bir kadına ilaç yazarken faydalanmaktır (94). Oysa gebeliklerin yaklaşık yarısının plansız

olduğu (95) göz önüne alındığında gebe olduğunu fark etmeyen kadınların ilaç maruziyeti durumunda risk değerlendirmesi yapılırken bu kategori sistemleri uygun ve yeterli bir risk danışma kaynağı olmamaktadır. Örneğin oral kontraseptiflerin X kategorisinde yer alma sebebi gebelik durumunda reçete etme endikasyonu olmaması (94) iken gebeliğin farkında olmadan bu ilaçlara maruz kalan kadınların risk değerlendirilmesinde teratojen bir ilaç olarak algılanmaktadır. Yapılan çalışmalarda FDA tarafından onay verilen ilaçların yaklaşık %90'ının onay anında teratojenik riski belirlemek için yeterli klinik veriye sahip olmadığı gösterilmiştir (91). İlaçların %65'i C kategorisindedir (94). C kategorisi “İnsanlarda ve hayvanlarda yapılmış çalışma yoktur ya da hayvanlarda teratojenik etki gösterilmiş insanlarda çalışma yoktur” u ifade eder. Yani hakkında risk kanıtı olan ve olmayan ilaçlar tek bir kategoridedir (96). Ayrıca bir ilaç piyasaya ilk çıktığında genelde C kategorisindedir. Çünkü teratojenik etkiyle ilgili hakkında yeterli ya da hiç çalışma yoktur. İlaç kategorilerinin zaman içerisinde yayınlanan çalışmaları kapsayacak şekilde güncellenmemesi nedeniyle insan verileri olsa dahi bu kategoride kalırlar. Gebelik kategorilerinin bir diğer zayıf yönü kategorizasyon sistemleri arasında ciddi farklılıklar olmasıdır. İlaçların sadece %26'sının FDA, ADEC ve FASS risk kategorilerinde ortak risk derecelerinde yer aldığı tespit edilmiştir (91). FDA'de X kategorisinde yer alan 8 ilaçtan 3'ünün diğer kategori sistemlerinde A ya da B olduğu görülmüştür (91).

1997 yılına gelindiğinde, FDA harf kategorilerinin yanlış yorumlandığı, kafa karışıklığına neden olduğu ve yanlış kullanıldığının farkına varmış, gebelik ve emzirme dönemi etiketleme ile ilgili kapsamlı bir çalışma grubu oluşturmuştur. Çalışma grubu, kategori sisteminin gebelikte ilaç kullanımında risk değerlendirmesi için yeterli olmadığı öyküsel yaklaşımın benimsenmesi gerektiği görüşünü bildirmiştir (93,94). FDA, 2008 yılında ilaç etiketleme sisteminin değişeceği duyurusunu yapmış ve 2014 yılında kapsamlı öyküsel etiketleme sisteminin son hali yayınlanmıştır.

2015 yılından itibaren geçerli hale gelen FDA Gebelik ve Emzirme Etiketleme Kuralları; “Gebelik”, “Emzirme” ve “Kadın ve erkek reproduktif potansiyeli” olmak üzere üç bölümden oluşmaktadır. Genel olarak alt başlıklarda öyküsel formata “Risk özeti” yapılmakta, “Klinik yönetim” anlatılmakta ve “Veriler” değerlendirilmektedir. Gebelik bölümünde “Gebelik kayıt sistemi” alt başlığı da vardır. Bu kısım ürün ile ilgili bir kayıt sistemi varsa gereklidir ve gebelerin nasıl kayıt olacağı ile ilgili bilgi

içermelidir. Risk özetinde; mevcut insan, hayvan ya da farmakolojik verilerden risk ile ilgili öyküsel bir özet yapılacaktır. Ayrıca toplumda var olan bazal risk belirtilmelidir. Klinik yönetim kısmında; hastalığın anne ve bebek üzerine etkileri, ilacın doz ayarlaması, anne ve bebek yan etkileri, doğum sırasında kullanım ile ilgili bilgiler yer almalıdır. Ve son olarak ilacın gebelikte kullanımı ile ilgili var olan insan ve hayvan çalışmaları (insan verileri başta olacak şekilde), çalışmanın tipi, maruziyet dozu, süresi, zamanı, pozitif ve negatif bulguları veriler bölümünde tariflenmelidir (93,96). Laktasyon bölümü de gebelik bölümüne benzerdir. Yeni eklenen kadın ve erkek üreme potansiyeli bölümünde ise eğer ilacın kullanımından önce, kullanımı sırasında ya da sonrasında gebelik testi ve/veya kontrasepsiyon yöntemi uygulanması gerekiyorsa belirtilmeli ve infertilite üzerine etkileri anlatılmalıdır (96).

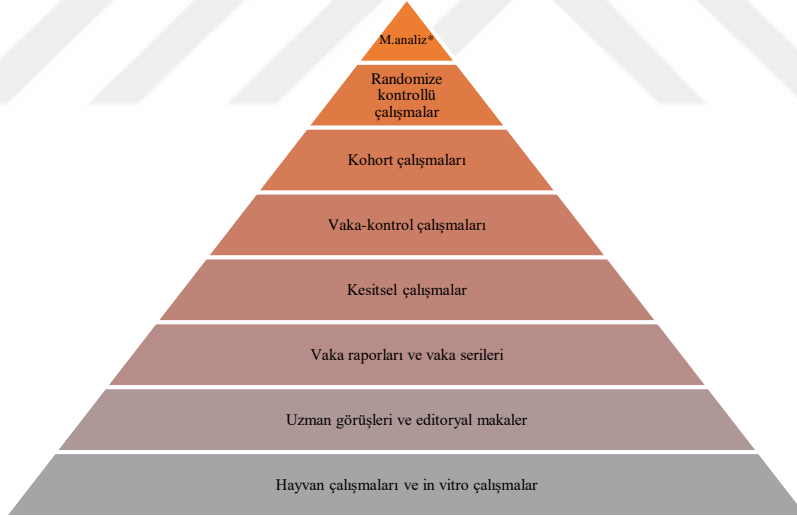
Deneyisel hayvan çalışmalarından elde edilen veriler

İlaç ya da kimyasal bir maddenin teratojenik etkileri ile ilgili ilk bilgiler deneysel hayvan çalışmalarından elde edilir. Genel olarak biri kemirgen olmamak üzere en az iki türe, farklı dozlarda, farklı uygulama yolları kullanılarak embriyonik dönemde ilaç ya da kimyasal madde uygulanır. Her doz grubunda en az 20 gebe hayvan olmalıdır ve bulgular kontrol hayvan grubu ile karşılaştırılır (97). Fareler, sıçanlar, tavşanlar en sık tercih edilen deney hayvanı türü olmakla birlikte bazı çalışmalarda insan dışı primatlarda kullanılır. Ancak hayvan türlerinde ilacın emilim, metabolizma, atılım, plasental geçiş basamakları ya da fetal gelişim süreci tam olarak insanlardaki gibi değildir (97). Hayvan çalışmalarından elde edilen verilerin insanlara ekstrapolasyonunda en önemli sorun türler arasındaki bu fizyolojik, biyokimyasal ve farmakokinetik farklılıklardır (97,98). Örneğin, gebe sıçanlara oral talidomid uygulaması sonrası teratojenik etkiler gözlenmezken dimetilsülfoksit içinde çözülüp verildiğinde malformasyonlar gözlenmiştir (91). Kemirgenlerdeki kaprofaji davranışı ilaçların emilim, metabolizma ya da atılımını değiştirebilir (98). Genellikle hayvan teratojenite çalışmalarında insan terapötik dozlarının çok daha yüksek dozlarında (10-400 kat) hayvanlara uygulanır. Bu durum yanlış negatif bulguların ekarte edilmesini mümkün kılmasına rağmen, maternal toksisitenin neden olacağı fetal advers etkilerin ilaca atfedilmesi söz konusu olabilir. Bu yüzden klinisyenler, hayvan çalışma bulgularını hayvanın türü, farmakokinetik farklılığı, ilacın dozu gibi bir dizi faktörü hesaba katıp yorumlamalıdır. Bununla birlikte deneysel hayvan çalışmalarından elde

edilen bilgiler ilaçların teratojenik etki mekanizmasını anlamak için yararlı olsa da bir ilacın teratojenik etkisine dikkat çekilmesine neden olan olay genellikle “klinisyenlerin kuşkusu” dur (98,99).

İnsan çalışmalarından elde edilen veriler

Literatürde var olan her veri aynı ölçüde değerli değildir. Çalışmanın dizaynı, örneklem boyutu, istatistiksel gücü gibi birçok parametre olsa da verilerin kanıt değerini belirleyen en önemli etmenlerin başında çalışma tipi gelmektedir. Kanıt piramidinin en altında hayvan ve in-vitro çalışmalar yer almaktadır. Piramidin tepesine doğru kanıt değeri artan çalışma tipleri sırasıyla uzman görüşleri, vaka raporları, kesitsel çalışmalar, vaka-kontrol çalışmaları, kohortlar, randomize-kontrollü çalışmalar ve en üstte sistematik derleme ve meta-analizlerdir (Şekil 3). Son zamanlarda meta-analizlerin heterojenite ve bias kısıtlılığı ile ilgili tartışmalar olsa da sistematik derleme ve meta-analizler kanıt değeri en güçlü çalışmalardır.



Şekil 3. Kanıt piramidi (*Sistematik derleme ve meta-analiz)

Gebelikte ilaç kullanımı ile ilgili insan verilerinin büyük bir kısmı vaka raporları, vaka serileri, vaka-kontrol ve kohort çalışmalarından gelmektedir. Randomize kontrollü çalışmaların gebelerde gerçekleştirilmesi etik endişeler nedeniyle sadece sınırlı alanlarda (vitaminler, bazı antibiyotikler gibi)

gerçekleştirilebilmektedir. Bu nedenle gebelikte ilaç kullanımı ve konjenital malformasyonlar ile ilgili bilgilerimiz daha çok gözlemsel epidemiyolojik çalışmalara dayanmaktadır (91).

Literatür taramasında elde edilen çalışmalar kanıt değerine göre yorumlanmalıdır. Vaka raporları, nadir malformasyonlar için sinyal özelliği taşıyabilir ve klinisyende kuşku uyandırabilir, bununla birlikte vaka raporlarına dayanarak nedensellik ilişkisi genellikle kurulamaz. Vaka raporları temel alınarak böyle bir önerme yapılabilmesi için tespit edilen malformasyonun nadir rastlanan bir malformasyon olması ve farklı vaka raporlarında tekrar tekrar tespit edilmiş olması gereklidir. Ancak bu yöntem kardiyovasküler malformasyonlar gibi göreceli olarak sık görülen malformasyonlar için kullanılamaz (99,100). İlaç maruziyeti ve fetal advers etki arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için halihazırdaki en iyi yöntemimiz; iyi dizayn edilmiş, istatistiksel olarak güçlü vaka-kontrol ve kohort çalışmalarıdır. Elektronik kayıt ve reçeteleme sistemlerinin yaygınlaşması ile birlikte ulusal veri tabanlarını analiz etme imkanı bu konudaki veri havuzunu önemli ölçüde genişletmiştir. Vaka-kontrol çalışmaları nadir malformasyonları saptama açısından üstün iken, kohortlar spontan abort, ölü doğum, canlı doğum gibi diğer gebelik sonuçlarını belirleme açısından üstündür (91).

2.2.3. Makrolid antibiyotiklerin gebelikte kullanımı

Üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni, H.pilori ve ürogenital sistem enfeksiyonları gebelikte makrolidlerin sık reçete edildiği endikasyonlardır (13,14). Sarkar ve ark. azitromisin gebelikte kullanımı ile ilgili yürüttükleri kohort çalışmasında en sık azitromisin endikasyonu olarak solunum sistemi enfeksiyonlarını (%82) (bronşit, sinüzit, pnömoni gibi) bulmuşlardır. Hastaların %18'inde üriner sistem enfeksiyonları için azitromisin kullanılmıştır (15).

2019 yılında yayınlanan gebelikte yaygın görülen enfeksiyonlar ve tedavisi ile ilgili bir sistematik derlemenin sonuçlarına göre; gebelikte pelvik inflamatuvar hastalıkta ilk seçenek seftriakson, metronidazol ve eritromisin kombinasyon tedavisidir. Alternatif tedavide sefotetan ve sefoksitin ile kombinasyon tedavisinde eritromisin ya da azitromisin önerilmektedir (6). Klamidya enfeksiyonu olan gebe

kadınlarda ilk seçenek azitromisindir (6,58). Komplike olmayan gonokok enfeksiyonlarında seftriakson ile azitromisin kombinasyonu ilk seçenektir (6,58). Penisilin alerjisi olan ve penisilin desentizasyonu yapılamayan sifilizli gebelerde, Dünya Sağlık Örgütü 2016 klavuzu eritromisin ya da seftriaksonun kullanılabileceğini belirtse de, CDC 2015 klavuzu önermemektedir (6,58). Rac ve ark. derlemesinde gebelerde toplum kökenli pnömoni tedavisinde azitromisin önerilirken (6), NICE toplum kökenli pnömoni klavuzunda; düşük şiddetli vakalarda penisilin alerjisi durumunda, orta şiddetli vakalarda tek başına, yüksek şiddetli vakalarda amoksisilin klavunat ile birlikte eritromisin kullanımı önerilmektedir (57). Üst solunum yolu enfeksiyonlarında penisilin ya da sefalosporin alerjisi durumunda azitromisin önerilmiştir. Shigella enfeksiyonuna bağlı diyarede azitromisin ilk seçenek iken salmonellada alternatif tedavidir. Vajinal ya da rektal örneklerde Grup B streptokok pozitifliğinde ise uzun süreli tedavi gerektiği için penisilin alerjisi durumunda makrolidler önerilmemiştir (6). Gebeliğin 18. haftasına kadar tespit edilen toksoplazma enfeksiyonu tedavisinde spiramisin başlanması ve belli durumlarda gebeliğin sonuna kadar kullanılması önerilmektedir (101). Ayrıca makrolid ajanların gebelikte sıtma tedavisinde kullanımı ile ilgili veriler vardır.

2.2.4. Makrolid antibiyotikler ve teratojenite riski

Plasental perfüzyon çalışmaları

Ex vivo plasental perfüzyon çalışmalarında eritromisinin, roksitromisinin, azitromisinin(8) ve klaritromisinin (7) plasentayı geçtiği gösterilmiştir. Eritromisin, roksitromisin, azitromisin ve klaritromisin transplasental geçiş oranları sırasıyla %3, %4.3, %2.6 ve %6.1 olarak bulunmuştur. Yazarlar, klaritromisin dışındakilerin görece olarak düşük oranda plasentayı geçtiğini önermiştir (7,8).

İlaçların transplasental geçişi için perfüzyon çalışmaları in vivo olarak da yapılabilmektedir. Doğumdan önce anneye ilaç uygulanmakta belli zaman aralıklarında maternal kan örnekleri toplanmakta ve doğum sonrası kord kanı ya da amnion sıvısında ilaç düzey ölçümleri yapılmaktadır. Eritromisinin ve grup B streptokoklu gebelerde yapılan bir çalışmada eritromisin umbilikal ven kanında maternal serum düzeylerinin %2.6'sı civarında bulunmuştur (102). Tek doz

eritromisin sonrası bazı çalışmalarda (103) kord kanında ilaç tespit edilemez iken çoklu doz verilen gebelerde kord kanında tespit edilebilir seviyelerde bulunmuştur (103,104). Ramsey ve ark. ise azitromisinin farmakokinetik verilerini araştırmış ve ajanın plasental dokuda 72 saate kadar yüksek seviyelerde bulunduğu, amniyotik sıvı ve umbilikal kord düzeylerinin daha düşük olduğunu tespit etmiştir. Fetal serum azitromisin değerlerinin, maternal serum düzeyinden yaklaşık %20-50 daha az olduğu gösterilmiştir (105). Azitromisinin plasental penetrasyonu eritromisinden daha iyi olmasına rağmen her iki ajanda fetal sıvılarda düşük konsantrasyonlarda bulunmuştur (105,106). Park ve ark. klaritromisinin in vivo transplasental geçiş yüzdesini %8 olarak saptamış ve gestasyonel hafta ile geçiş arasında korelasyon tespit etmiştir (107).

Hayvan çalışmaları

Ratlarda yapılan bir çalışmada eritromisinin ürogenital anomalileri arttırdığı bildirilmiştir (108). Bir başka rat çalışmasında eritromisinin, lipopolisakkarit ile indüklenen preterm doğumda doğum süresini uzattığı ve doğum ağırlığını plaseboya göre arttırdığı bulunmuştur (109).

Azitromisinin ürün prospektüsüne baktığımızda; farelerde ve sıçanlara organogenez döneminde 200 mg/kg/gün dozlarında oral uygulama sonrası yavrularda malformasyonlara neden olmadığı belirtilmiştir. Tavşanlarda 10, 20 ve 40 mg/kg/gün dozlarında oral uygulanmış ve maternal yemek ve kilo alımında azalma görülmüş ancak fetotoksisite ya da malformasyon gözlenmemiştir. Bu dozlar yetişkin bir insanın günlük dozunun 2 ila 4 katı kadardır. Pre ve postnatal gelişim için yapılan çalışmalarda ise 6.günden sonra 200 mg/kg/gün oral uygulama yapılan rat yavrularında gelişim parametrelerinde gecikme varken uygulamaya 15 günden sonra başladığında bu etkiler gözlenmemiştir (110). Ratlarda yapılan bir başka çalışmada organogenez ve erken gebelikte 200 mg/kg'a kadar uygulandığında fetal sağ kalım oranında hafif bir düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (111). Gebe maymunlara intravenöz yoldan azitromisin uygulamasının Ureaplasma parvum eradikasyonunda etkili olduğu gösterilmiştir (112).

Klaritromisinin teratojenik etkilerinin değerlendirildiği çok sayıda hayvan çalışması vardır. Ürün prospektüsüne göre klaritromisinin oral ya da intravenöz uygulandığı dört sıçan (160 mg/kg/gün'e kadar dozlarda) ve iki tavşan (125

mg/kg/gün'e kadar dozlarda / maksimum önerilen insan dozunun 2 katı) çalışmasında teratojenik etki gösterilmemiştir. Bununla birlikte iki rat çalışmasında (oral yoldan 150 mg/kg/gün / insan serum düzeyinin 2 katı kadar) kardiyovasküler anomali sıklığında hafifçe artış bulunmuştur. Ayrıca dört fare (oral 500-1000 mg/kg/gün / insan serum seviyelerinin 17 katına kadar) çalışmasında değişen sıklıkta oral kleft bildirilmiştir. Maymunlarda (oral 70mg/kg/gün dozlarında / insan serum düzeyinin 2 katı kadar) yapılan bir çalışmada ise fetal gelişimde kısıtlılık bildirilmiştir (113). Deneysel hayvan çalışmalarının bu sonuçlarına istinaden ürün prospektüsünde; klaritromisinin hiçbir alternatif tedavi olmaması dışında gebelikte kullanılmaması gerektiği ile ilgili bir uyarı yer almaktadır (113).

Roksitromisinin teratojenik etkilerini araştıran hayvan çalışması literatürde yoktur (19,114).

Rat embriyo kültüründe yapılan bir çalışmada morfolojik incelemelerde klaritromisinin deformitelere, azitromisinin malformasyonlara daha çok neden olduğu belirtilmiştir. Makrolid uygulanan dokular kontrol grupları ile karşılaştırıldığında nükleer DNA fragmantasyonu açısından bir fark bulunmamıştır (115). Eritromisinin, azitromisinin ve klaritromisinin embriyonik kalp üzerine etkileri araştırıldığı rat embriyo kültür çalışmasında eritromisin ve klaritromisin için konsantrasyona bağımlı bir şekilde, azitromisin için ise sadece en yüksek konsantrasyonda bradikardi ortaya çıktığı tespit edilmiştir (116).

İnsan çalışmaları

Vaka raporları ve vaka serileri

Çok sayıda vaka raporunda gebelikte çeşitli endikasyonlarda makrolid ajanlar kullanılmıştır. Bazı endikasyonlar; erken membran rüptürü, koryoamniyonit, tifüs, akdeniz benekli ateşi, baziler anjiomatozis, orofarengeal tularemi, legionella pnömonisi, mikoplazma pnömonisi, rosasea fulminans ve sifiliz. Var olan vaka raporlarında makrolid ajanlara maruziyet zamanı daha çok organogenezin tamamlandığı 2.ve 3. trimesterdedir ve en sık maruz kalınan makrolid ajan eritromisindir. Vaka raporları incelendiğinde tekrarlayan malformasyon paternine rastlanmamıştır. Genel olarak bebeklerde saptanan fetal advers olaylar annenin altta yatan hastalığına atfedilmiştir. Adno ve ark.'nın 1965 yılında yayınladıkları bir

raporda idiyopatik nefrozis nedeniyle gebeliğin 2.ve 3. trimesterlerinde eritromisin kullanımını olan anne sağlıklı infant dünyaya getirmiş, bebeğin 20.ay takibinde primer dişlerde diskolarasyon ve enamel hipoplazi saptanmıştır. Bu vakada annenin gebelikte klorotiazid, potasyum bikarbonat ve potasyum asid tartarat kullanımını da vardır (117). Bir başka vaka raporunda erken membran rüptürü nedeniyle gebeliğin 3.trimesterinde eritromisin kullanımını olan bir annenin bebeğinde preterm doğuma bağlı beslenme ile ilgili problemler gelişmiş olsa da takiplerinde normal gelişimini sürdürmüştür. Ancak annede postnatal gelişen psödomembranöz enterokolit eritromisin kullanımına atfedilmiştir (118). Boden ve ark. 2012 çalışmasında iki kadın Q ateşi nedeniyle gebeliklerinde makrolid ajan kullanmıştır. Bunlardan ilk trimesterde klaritromisine maruz kalan annenin bebeğinde sindaktili tespit edilmiştir. Diğer anne son trimesterde paranteral eritromisin ve klaritromisine maruz kalmış ve 35.haftada 3250 g sağlıklı infant dünyaya getirmiştir (119).

Makrolidlerin gebelikte kullanım verilerini içeren pek çok vaka serisi vardır. Bu vaka serileri tek bir endikasyona özel olabildiği gibi bir hastanede ya da TBS’de yürütülen ve endikasyon kısıtlaması olmayan şekilde de olabilir. Schick ve ark. 1996 yılında TBS’ne başvuran ve klaritromisine ilk ve erken ikinci trimesterde maruz kalan 34 gebenin sonuçlarını paylaşmıştır (120). 5 gebeliğin halen devam ettiği, 4 spontan abortus, 4 elektif terminasyon 19 term sağlıklı infant bildirilmiştir. Bir bebeğin alnında 0.5 cm kahverengi bir leke vardır. Bir infant ise 26. haftada doğmuş ve prematuriteye bağlı komplikasyonlar nedeniyle postnatal ölüm meydana gelmiştir. Tüm gebeliklerde kullanım endikasyonu solunum sistemi enfeksiyonudur. Wilton ve ark. Mart 1992-Haziran 1993 tarihleri arasında İngiltere’de azitromisine maruz kalan 29 gebelik bildirmiştir. İlk trimesterde maruz kalan 12 gebelik; 10 canlı doğum (sağlıklı), 1 ektopik gebelik ve 1 elektif terminasyon ile sonuçlanmıştır (121). Aynı yazarların 1998 yılında yayınlanan ve diğer ilaçlar açısından daha kapsamlı olan çalışmalarında azitromisine maruz kalan 29 gebelik olduğu tespit edildi. Sonuçlar incelendiğinde bu vakaların ilk çalışma ile çakıştığı düşünüldü (122).

1992-2015 yılları arasındaki Washington verilerine dayanan bir ABD çalışmasında ürogenital klamidya enfeksiyonu nedeniyle azitromisine maruz kalan ve gebe olduğu bilinen 7292 kadın belirtilmiştir. Ancak gebelik sonuçları ile ilgili veri yer almamaktadır (123). Plazmodyum falciparum parazitemisi yaşayan ve azitromisin-

klorokin tedavisi alan toplam 115 gebelik; 157 canlı doğum, 3 ölü doğum ile sonuçlanmıştır (124). Yost ve ark.'nın çalışmasında toplum kökenli pnömoni nedeniyle takip edilen 119 gebeden 99'unda eritromisin monoterapisi, 5'inde eritromisin ve sefuroksim kombinasyonu kullanılmıştır. Tüm gebeliklerin sonuçları paylaşılmış ve 3 spontan abortus bildirilmiştir. İnfantların genel durumları ile ilgili detaylı bilgi olmamakla birlikte olumsuz veri de mevcut değildir (125).

Kohort çalışmaları

Tellem ve ark. 1997-2003 yılları arasında İsrail TBS'ne başvuran gebeleri değerlendiren bir çalışmayı özet şeklinde sunmuştur (126). 2008 yılında Bar-Oz ve ark. bu İsrail verilerini de içeren ve ek olarak Hırvatistan verisinin de dahil edildiği bir kohort yayınlamıştır (13). İlk trimesterde azitromisin, klaritromisin, roksitromisine maruz kalan 118 gebe non-teratojen ilaçlara maruz kalan 740 gebe ile karşılaştırılmıştır. Major konjenital malformasyon riskinde ve kardiyovasküler malformasyon riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmez iken elektif terminasyon oranı makrolidlere maruz kalan grupta diğer gruplara göre yaklaşık beş kat daha fazla bulunmuştur (13).

Bar- Oz ve ark. 2012 yılında yayınladıkları çok uluslu, çok merkezli bir kohort çalışmasında 2005-2008 yılları arasında ilk trimesterde azitromisin, klaritromisin, roksitromisin maruziyetleri (n=511), non-teratojen ilaç kullanımı olan gebeler (n=773) ile karşılaştırılmıştır (14). Tüm makrolidlere maruziyet sonrası major konjenital malformasyon ve kardiyak malformasyon riskinde anlamlı bir fark görülmemiştir. Azitromisine maruz kalan infantlarda ise istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış eğilimi tespit edilmiştir.

1999-2009 yılları arasında İsrail Soraka Medikal Merkez ve Clalit Sağlık Hizmetleri verilerine dayanan bir kohort çalışması Bahat-Dinur ve ark. tarafından yapılmış toplam ilk trimesterde makrolidlere maruz kalan 1033 gebelik, maruz kalmayan 104,459 kontrol ile karşılaştırılmıştır (10). İlk trimesterde makrolidlere maruz kalım sonrası major konjenital malformasyon ve kardiyak malformasyon istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı tespit edilmemiştir.

Cooper ve ark. 2009 çalışmasında; ABD Tennessee Medicaid doğum verileri kullanılarak 1985-2000 yılları arasında doğan 30,049 infant değerlendirilmiştir. Major

konjenital malformasyon, kardiyak, kas-iskelet, genitouriner, santral sinir sistemi ve orofasial malformasyon riski ile azitromisin ya da eritromisin maruziyeti ilişkili bulunmamıştır (16).

2012 yılında yayınlanan ve Norveç verilerine dayanan kohort çalışmasında ilk trimesterde tüm makrolid (n=2549) ve eritromisin (n=1786) maruziyeti sonrası major konjenital malformasyon, kardiyak malformasyon ve atrial septal defekt ve/veya ventriküler septal defekt (ASD/VSD) riski araştırılmış, herhangi bir malformasyon grubunda anlamlı risk artışı tespit edilmemiştir (4).

Kanada'da Muanda ve ark. tarafından yürütülen kohort çalışmasında, ilk trimesterde eritromisin (n=697), azitromisin (n=883) ve klaritromisine (n=658) maruz kalan gebelikler antibiyotiklere maruz kalmayan gebelikler (n=124469) ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada sadece ilk trimester eritromisin maruziyeti sonrası üriner sistem malformasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı iki katlık bir risk artışı bulunmuş, diğer ajanlar ve malformasyon grupları analizlerinde bir ilişki gösterilmemiştir (20).

Sarkar ve ark. 2006 yılında yayınladıkları kohort çalışmasında tüm gebelikte azitromisine maruz kalan 123 gebe iki kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Ne major konjenital malformasyon ne de diğer gebelik sonuçlarında gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (15).

Danimarka veri tabanı kullanılarak yapılan 6 kohort çalışmasının 2'si özet (127,128), 4'ü (12,17,129,130) tam metin makale şeklinde yayınlanmıştır. 2012 yılında yayınlanan kohort çalışmasında Molgaard-Nielsen ve ark. erken gebelikte azitromisin, roksitromisin ya da eritromisin maruziyetine bağlı yarı damak ile birlikte ya da tek başına yarı dudak riski ve sadece yarı damak riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit etmemiştir (130). Lund ve ark. 2014 çalışmasında ise tüm gebelikte makrolidlere maruz kalım sonrası major konjenital malformasyon sıklığı (%2.3), tüm kohortun major konjenital malformasyon sıklığı (%2.2) ile benzer bulunmuştur (129). Son Danimarka çalışması Damkier ve ark. tarafından 2019 yılında yayınlanmıştır. Bu kohort 2000-2015 yılları arasındaki 932,731 canlı doğumu kapsamaktadır. İlk trimester eritromisin (n=5563), azitromisin (n=5037) ve roksitromisin (n=3027) maruziyeti ile major konjenital malformasyon ya da kardiyak

malformasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte azitromisine maruz kalan grup maruz kalmayanlar ile karşılaştırıldığında kardiyak defekt riskinde anlamlı olmayan artış eğilimi gözlemlenmiştir (12).

Andersen ve ark. 2013 yılında yayınladıkları Danimarka çalışmasında ise ilk trimesterde klaritromisin reçetelemesi olan 401 gebelik 253 canlı doğum, 40 spontan abortus ile sonuçlanmıştır. Hem major konjenital malformasyonlarda hem de kardiyak malformasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı bulunmamıştır. Spontan abortus riskinde ise istatistiksel olarak anlamlı 1.5 katlık risk artışı görülmüştür (17).

2017 yılında Le-Nguyen ve ark. tarafından özet bildiri şeklinde yayınlanan bir Fransa kohort çalışmasında ilk trimesterde makrolidlere maruz kalınan gebelikler, penisilinlere maruz kalan ve makrolidlere maruz kalmayan gebelikler ile ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. İlk trimesterde makrolidlere maruz kalım sonrası konjenital malformasyon riskinde ne penisilin kontrol grubuna göre ne de maruz kalmayan kontrollere göre anlamlı bir fark bulunmamıştır (131).

Chun ve ark. 1999-2004 yılları arasında erken gebelikte roksitromisin maruziyeti olan 20 kadını, teratojenik ajanlara maruz kalmayan 170 kontrol ile karşılaştırılmıştır. 17 canlı doğumda hiç anomalili vaka bildirilmemiştir. Kontrol grubunda ise üç infantta (%1.8) major malformasyon saptanmıştır (19).

Paulus ve ark. 1991-2003 yılları arasında Almanya'da bir TBS'ne ilk trimesterde roksitromisin maruziyeti ile başvuran gebelikleri (n=163) prospektif olarak takip etmiş ve maruziyeti olmayan/ciddi maruziyeti olmayan gebelikler (n=163) ile karşılaştırmıştır. Tüm konjenital anomali oranları maruziyet grubu (10/133, %7,5) ile kontrol (5/142, %3.5) arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir (132).

Son olarak eritromisinin gebelikte maruziyeti sonrası konjenital malformasyon riskini değerlendiren iki İsveç veri tabanı çalışması vardır. İlk çalışma Kallen ve ark. tarafından 2005 yılında yayınlanmıştır. Erken gebelikte eritromisine maruziyet herhangi bir konjenital anomali ile istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde ilişkili bulunurken, penisilin V'ye maruziyet ilişkili bulunmamıştır. Benzer sonuçlar kardiyak malformasyonlar için de geçerlidir (22).

Aynı veri tabanı kullanılarak gerçekleştirilen, Kallen ve ark.'nın 2014 çalışmasında ise herhangi bir konjenital malformasyonda ya da göreceli olarak ciddi malformasyonlarda anlamlı risk artışı bulunmamış iken herhangi bir kardiyovasküler malformasyon riskinde istatistiksel olarak anlamlı risk artışı tespit edilmiştir (23).

Vaka-kontrol çalışmaları

Eritromisin ile ilgili üç vaka kontrol çalışmasında (24,133,134) kardiyak malformasyonlarla istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemişken, Kallen ve ark. 2003 çalışmasında hem eritromisin hem de tüm makrolidlere maruziyet ile artmış risk bildirilmiştir (21). Crider ve ark. 2009 yılında yayınladıkları çalışmada eritromisin maruziyeti sadece anensefali ve transvers uzuv defektleri ile ilişkili bulunmuştur (24).

Czeizel ve ark. 2000 yılında yayınladıkları 1980-1996 yılları arasında Macaristan Konjenital Anomali Kayıt Sistemi verileri kullanılarak yapılan vaka-kontrol çalışmasında ilk trimester roksitromisin maruziyeti ile major konjenital malformasyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (135).

Muanda ve ark. 2017 yılında yayınladıkları nested vaka-kontrol çalışmasında tüm makrolidlere, azitromisine ve klaritromisine maruz kalım spontan abortus risk artışı ile ilişkili bulunmuşken eritromisin maruziyetinde bir risk artışı bulunmamıştır (25).

Meta-analizler

Nordeng ve ark. tarafından 2013 yılında özet bildiri şeklinde yayınlanan ilk meta-analizde Tüm makrolidlere maruziyet sonrası konjenital malformasyon ya da kardiyovasküler malformasyon riskinde bir artış tespit edilmemiştir (26).

Fan ve ark.'nın 2018 yılında özet bildiri şeklinde sunulan çalışmaları (136), 2019 yılında tam metin makale şeklinde yayınlanmıştır (27). Gebelikte makrolidlere maruz kalımın alternatif antibiyotik kullanımı ile karşılaştırıldığı bu çalışmada spontan abortus, serebral palsi/ya da epilepsi, sadece epilepsi ve gastrointestinal malformasyonlar ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. Ayrıca klaritromisin maruziyeti sonrası spontan abortus riskinde 2 katlık, eritromisin maruziyeti sonrası orofasial malformasyon riskinde 5 katlık istatistiksel olarak anlamlı artış bildirilmiştir (27).

2.3. Sistematik Derleme ve Meta-analiz Nedir?

Sistematik derlemeler, mevcut tıbbi müdahalenin yarar ve zararları hakkındaki araştırmaları karşılaştıran, birleştiren, sentezleyen ve mevcut en iyi kanıtları sunan kaynaklardır (137). Öyküsel derlemelerden farklı olarak objektif bir şekilde kritik değerlendirme ve araştırma sentezindeki yanlılığı en aza indirmeyi hedeflerler (138). Sistematik derlemeler ile birlikte mümkün ise yapılan meta-analizler, bir analist tarafından aynı araştırma sorusunu soran birkaç bağımsız klinik çalışmanın sonuçlarını birleştiren istatistiksel analizdir (137). Bu alışma tipinin metodu gereği var olan literatürdeki tüm bilgilerin kritik bir şekilde ele alınıp, değerlendirilmesi ve mümkünse sentezlenip kanıt düzeyi daha yüksek yeni bir kantitatif sonuç ortaya çıkarması gerekmektedir. Bu nedenle sistematik derleme ve meta-analizler, klinisyenlerin, araştırmacıların, tüketicilerin ve kanun koyucuların sağlık hizmetleri ile ilgili karar vermesinde önemli bilgi sağlayıcısıdır (138).

McKenzie ve ark. meta-analizi, “sistematik derlemelerin çekirdek bileşeni” olarak tanımlamıştır (138). Meta-analizlerde aynı araştırma sorusunu soran iki ya da daha fazla çalışmadan birleştirilebilir veriler elde edilir ve havuzlanır. Meta-analiz ile çalışma sonuçlarının örneklem boyutu artar, kanıt gücü ve kesinliği yükselir. Analiz edilecek çalışmalar; randomize kontrollü çalışmalar olabileceği gibi gözlemsel çalışmalar da analiz edilebilir. Meta-analizlerin sonuçları; tedavinin etkinliğinin/güvenirliğinin değerlendirilmesine, tahmini etki büyüklüğünün hassasiyetinin arttırılmasına, hangi faktörlerin müdahale etkisinin yönünde ve büyüklüğünde rol oynadığının belirlenmesine ve ileri ki çalışmalarda yeni hipotezlerin kurulmasına yol gösterir (138).

Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen verilerin gözlemsel çalışmalar ile birleştirilmesi konusunda çelişkili veriler mevcuttur. Bazı araştırmacılar heterojenitenin artacağı ve seçim yanlılığı gerekçesi ile randomize kontrollü çalışmaların meta-analizi ile gözlemsel çalışmaların meta-analizi arasında ayırım yapılması gerektiğini belirtmektedir (139).

Meta-analiz, sağlık hizmetlerinde klinik karar verme sürecine ve gelecek araştırmalara yol gösterici olmakla birlikte bazı dezavantajları da taşır. Meta-analizin

en önemli kısıtlılığı, dahil edilen çalışmalardaki başta yayın yanlılığı olmak üzere olası yanlılıklardır (138).

2.3.1. Meta-analiz nasıl yapılır?

Sistemik derleme ve meta-analizlerin raporlanmasına ilişkin çeşitli kılavuzlar ve standart protokoller mevcuttur. Bu kılavuzların en bilineni Cochrane'nin el kitabıdır (140). Standart protokoller uygulanarak derleme ve meta-analizin kalitesi artırılabilir. "PRISMA" (The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), özellikle randomize kontrollü çalışmalarda kullanılmakla birlikte diğer çalışma tiplerinde de (özellikle müdahalelerin değerlendirilmesinde) uygulanabilen 27 maddelik bir kontrol listesinden oluşan kanıta dayalı bir öge kümesidir (141). Gözlemsel çalışmalar için ise 35 maddelik "MOOSE" (Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology checklist) kontrol listesi mevcuttur (142,143).

Meta-analiz çalışma stratejisi belli basamaklardan oluşmaktadır (144).

Hipotez kurma

Meta-analizde iyi bir hipotez kurmak ve yanıtlanabilen bir soruyu çerçevelemek için bazı kriterler kullanılmaktadır. FINER kriterlerinin; Uygulanabilir (feasible=F), İlgi çekici (interesting=I), Yeni (novel=N), Etik (ethical=E) ve Konu ile ilgili (relevant=R) şeklinde öğeleri vardır. PICO ise bir diğer kriter listesidir. Hasta/sorun (patient/problem=P), Müdahale (Intervention=I), Karşılaştırma (Comparison=C), Sonuç (Outcome=O) kriterlerini içerir. PICO'dan hem hipotez kurarken hem de çalışmanın dahil etme ve dışlama kriterlerini belirler iken yararlanılabilir (144).

Veri tabanı taraması

Uygun tarama terimleri belirlenerek literatür veri tabanları taranır. Belirlenen arama terimleri farklı şekillerde organize edilerek veri tabanları taranabilir. Örneğin tarama terimleri arasında bir birleştirici (AND, OR, NOT) kullanılarak "Boolean mantığı" ile veri tabanı taranabilir. Ya da çok özel makaleleri bulabilmek için daha spesifik taramalar kullanılabilir (NEAR, WITHIN 5 WORDS of). PubMed/

MEDLINE taramalarında MeSH terimleri kullanılarak daha hedefe uygun sonuçları elde edebiliriz (137,139).

Cochrane Central Register of Controlled Trials ve MEDLINE veri tabanları mutlaka taranmalı mümkünse EMBASE'e de ulaşılmalıdır. Ayrıca ulusal ve bölgesel veri tabanları varsa aranan çalışma çıktısına özel veri tabanlar ile araştırma grupları/komitelerin raporları, konferans özetleri, diğer derleme ya da kılavuzlar vb gibi gri literatür bilgisine ulaşılmalıdır. Dahil edilen ya da ilgili olan makalelerin referansları da el ile taranmalıdır. Yayınlanmamış veriler e-posta ile yazarlardan rica edilmelidir. Yayınlanmamış çalışmalara ulaşılmaya çalışılarak yayın yanlılığının üstesinden gelinmelidir (92).

“Başlık”, “Özet” ve “Tam metin” den makalelerin seçilmesi

Tarama sonuçlarının atılıp, elemanın yapılabileceği bilgisayarda ya da internet üzerinde çeşitli uygulamalar ya da programlar mevcuttur. Bu programlara tarama sonuçları atılır. Meta analiz için makaleleri seçip reddetmeye karar veren bir düzen oluşturulmalıdır. Ve çalışmaların hangi sebep ile elendiğine dair kayıt tutulmalıdır. Bunun için bazı etiketler kullanılabilir; alakasız, hayvan çalışması, in-vitro çalışma, derleme, ilgili çıktıyı içermiyor, kontrol grubu içermiyor gibi. Meta-analizin dahil etme ve dışlama kriterleri göz önüne alınarak tarama yapılır ve PRISMA akış diyagramı oluşturulur (141,145). PRISMA akış diyagramı; arama stratejisinin tanımlama, tarama, uyguluk ve dahil etme aşamalarını akış diyagramı içinde gösteren bir araçtır.

Çalışmaya dahil edilen makalelerin kalite skorlarının belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen her çalışma için kalite değerlendirilmesi yapılması gerekmektedir. Araştırmacılar her çalışma tipi için geliştirilen kalite değerlendirme ölçeklerinden yararlanarak objektif bir puanlama yapabilir. Randomize kontrollü çalışmalar için “Cochrane Collaboration’s Tool”, kohort ve vaka-kontrol çalışmaları için “Newcastle-Ottawa Skale” (NOS), non-randomize müdahale olan çalışmalar için “Methodological Index for Non-Randomized Studies” (MINORS), kesitsel çalışmalar için “Agency for Healthcare Research and Quality” (ARHQ) önerilir (146). Birbirinden bağımsız iki araştırmacı çalışmaların kalite puanlarını belirler ve sonuçlar karşılaştırılır. İhtilaf olması durumunda üçüncü bir araştırmacıya danışılır.

Meta-analitik süreç

İlk olarak dahil edilen her çalışmadan araştırılan olayın etki büyüklüğü ve %95 güven aralıkları (%95 CI) çekilir. Genel olarak vaka-kontrol çalışmalarında etki büyüklüğü daha çok odds oranı (OR) ile hesaplanırken, kohort çalışmalarında genellikle risk oranı (RR) ile verilir. Bununla birlikte ilgili çalışma çıktısına göre etki büyüklüğü farklı şekillerde de (tehlike farkı; HR, risk farkı;RD) verilebilir. Çalışmada etki büyüklüğü yer almıyorsa, etki büyüklüğünü hesap etmek için dikotom verilerden odds oranı ya da risk oranı hesaplanır (147). Eğer çalışma nadir görülen bir çıktıyı araştırıyor ise o zaman odds oranı, risk oranına yakın olarak bulunacaktır. Genel olarak çalışma çıktısının prevalansı %10'dan küçük ise odds oranı ve risk oranı birbirine neredeyse eşit kabul edilir ve ikisi de kullanılabilir (92,148).

Sonrasında bu etki büyüklükleri meta-analitik analiz programlarında (Review Manager Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, Comprehensive Meta Analysis Software, Stata; StataCorp, College Station, TX, USA, ya da R project gibi) havuzlanır (138) ve ilgili olay için tek bir etki büyüklüğü bulunur. Bu aşamada analizin hangi etki modeli ile yapılacağı belirlenmesi gerekmektedir. Verilerin havuzlanması için kullanılan ve farklı varsayımlara dayanan iki etki modeli vardır (139). Sabit etki modelinde; çalışmaların popülasyonlarının, maruziyet ve sonuç ilişkisi hakkında çıkarım yapmayı belirleyecek kadar homojen olduğunu varsayar. Çalışma popülasyonlarında, vaka seçim kriterlerinde ya da uygulanan tedavilerde herhangi bir farklılık olmadığını varsayar. Tek varyasyon kaynağını meta-analizin kendisi olarak belirler ve dahil edilen her çalışmadan beklenen etki aynıdır (147). Rastgele etki modeli, çalışma sonuçları arasında heterojenliğe yol açan etki dağılımının mevcut olduğu varsayımına dayanır (147). Dahil edilen her çalışmadan beklenen etki aynı değildir.

Bir çalışmanın kanıt değerini, analizdeki ağırlığı yansıtır. Ve kullanılan tüm yöntemler çalışmaların ağırlıklandırılmasına izin vermelidir (147). Sabit etki modelinde çalışmaların ağırlıklandırılması varyansların tersine göre yapılır. Rastgele etki modelinde ise ağırlıklandırma varyanslarının tersine ve heterojenite parametrelerine göre yapılır. Bu yüzden daha geniş güven aralıklarının olduğu bir etki

büyüklüğü saptanır (147). Meta-analiz sonucu anlamlı bir heterojenite saptandığı durumda sabit etki modeli kullanmak uygun değildir (147).

Meta-analiz bulguları, orman grafiği kullanılarak verilir. Bu grafikte her bir çalışma için; %95 güven aralığının alt ve üst sınırlarını gösteren yatay çizgi, bu çizgilerin üzerinde çalışmanın etki tahminini temsil eden bir kutucuk vardır. Çalışmanın meta-analizdeki ağırlığı ile korele bir şekilde göre kutucuğun alanı değişir. Meta-analiz sonucu ise elmas şeklinde gösterilir. Bu elmas şeklinin genişliği, nokta tahmin değerinin %95 güven aralığını gösterir (138).

Heterojenitenin ve yayın yanlılığının değerlendirilmesi

Meta-analizde heterojenitenin kaynağını araştırmak ve saptamak oldukça önemlidir. Bu sayede önleme ve tedavi stratejilerinin daha etkin bir şekilde hedeflenmesi ve yeni araştırma konularının belirlenmesi sağlanacaktır (147). Çalışmalar arasında heterojenitenin kaynağı klinik (katılımcılarda, müdahalelerde ve sonuçlarda değişkenlik) ve/veya metodolojik çeşitlilik (çalışma tasarımı ve yanlılık riskinde değişkenlik) olabilir (147).

Çalışmalar arasındaki değişkenliğin değerlendirilmesinde heterojenite testleri kullanılır. Cochran Q istatistiği, ki-kare testi kullanılarak hesaplanan bir heterojenite testidir. Ancak bu test çalışmalar arası heterojeniteyi saptamada zayıf bir güce sahiptir (147). Daha sık tercih edilen ve daha tutarlı sonuçlar veren ise I^2 istatistiğidir (147). Çalışmalar arasındaki örnekleme hatasından ziyade heterojeniteyi total değişkenliğin yüzdesi olarak ifade eder (149). I^2 yüzdesi ile heterojenite yorumu farklı şekillerde yapılmıştır (Tablo 4). Ayrıca I^2 değerinin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı da önemlidir.

Heterojenitenin üstesinden gelmek için alt grup analizleri ya da meta-regresyon analizleri yapılabilir. Alt grup analizlerinde çalışmalar karakteristik özelliklerine göre farklı kategorilere alınıp analizler gerçekleştirilir (örneklem boyutu, kalite puanı, coğrafi bölge gibi) ve heterojenitenin nedeni araştırılır. Meta-regresyon analizlerinde ise seçilen bağımsız değişkenlerin etki büyüklüğü üzerindeki etkisini belirlemek için regresyon analizleri yapılır (144,147).

Tablo 4. Heterojenitenin I^2 istatistiğine göre değerlendirilmesi.

Higgins ve ark. göre (150)	Cochrane'e göre (151)
$I^2 < \%25$; hetrojenite yok	$I^2 \%0-40$; önemli heterojenite yok
$I^2 \%25-50$; düşük heterojenite	$I^2 \%30-60$; orta derecede heterojenite
$I^2 \%50-75$; orta derecede heterojenite	$I^2 \%50-90$; önemli heterojenite
$I^2 > \%75$; yüksek heterojenite	$I^2 \%75-100$; dikkate değer heterojenite

Büyük örneklem sayısına sahip pozitif sonuç öneren çalışmaların yayınlanma eğilimine yayınlanma yanlılığı denir. Pozitif bulguların yayınlanma ihtimali çok daha yüksek olduğu için literatür taramasında özellikle küçük örneklem sayısına sahip ve negatif bulguları öneren çalışmalar gözden kaçırılır. Yayınlanma yanlılığının üstesinden gelmek için huni saçılım grafikleri kullanılır (147). Bununla birlikte huni saçılım grafikleri sadece yayın yanlılığı hakkında bilgi vermez (144). Aynı zamanda heterojenite, çalışma dizaynı ya da analizde yanlılık, şans faktörü de huni saçılım grafiğini etkileyebilir. Huni saçılım grafiği; çalışmaların etki büyüklüklerine karşı etki tahminlerini gösterir ve meta-analizin geçerliliğini değerlendirmede yararlı olabilir (137). Çalışmaların etki büyüklüğüne karşı standart hata ya da tahmin keskinliğine göre çizilir (144). Küçük çalışmalardan elde edilen sonuçlar, grafiğin alt kısmına geniş çaplı bir şekilde yayılacak ve daha büyük çalışmalar ise grafiğin üst bölümünde dar bir alanda yayılacaktır. Eğer analizde yanlılık yok ise o zaman grafik ters dönmüş, simetrik bir huniye benzeyecektir. Yanlılık var ise asimetrik bir grafik elde edilir (137).

Duyarlılık analizleri

Meta-analizlerde başta dahil etme ve dışlama kriterleri olmak üzere metodolojide pek çok karar alınır. Bu farklı kararların, bulgular üzerine etkisini araştırmak için meta-analizlerde duyarlılık analizlerinin yapılması önemlidir (151). Duyarlılık analizlerini farklı şekillerde yapmak mümkündür. Çalışmaların örneklem büyüklüğü, kalite skoru ya da varyansları göz önüne alınarak farklı analizler yapılabilir. Ya da farklı meta-analiz metodları (dikotom-jenerik invers varyans, sabit etki modeli-rastgele etki modeli, OR-RR-HR gibi) kullanılarak yapılan analizlerin sonuçları karşılaştırılır (151). Eğer duyarlılık analizinde de benzer sonuçlar elde edildi ise bulguların tutarlı olduğu düşünülür. Eğer duyarlılık analizlerinde ilk analizden

farklı sonuçlar tespit edildi ise o zaman altta yatan kafa karıştırıcı bir neden katkı sağlamış olabilir ve bulgular dikkat ile yorumlanmalıdır.

2.4. Gebelikte Makrolid Antibiyotik Maruziyeti Sonrası Konjenital Malformasyon Riski ile İlgili Sistemik Derleme ve Meta-analizin Önemi

Gebelik sırasında ilaç reçetelenme sıklığı (%27-93) toplumdan topluma değişmekle birlikte (1,75), genel olarak gebelerin %60'ından fazlasına gebeliğin herhangi bir döneminde en az bir ilaç reçete edilmektedir (3,76). Gebelikte en sık maruz kalınan ilaç gruplarının başında antibiyotikler (%27-42) gelmektedir (1–3). İlk trimesterde (%13) antibiyotik kullanımında bir miktar azalma görülse de gebeliğin ilerleyen dönemlerinde (%18) özellikle artan idrar yolu enfeksiyonları ve bunlara bağlı fetal komplikasyonlar nedeniyle antibiyotik reçetelenmesinde tekrar artış gözlenmektedir (67,75). Gebelikte en sık antibiyotik reçete etme endikasyonları ise üriner sistem enfeksiyonları ve solunum sistemi enfeksiyonlarıdır (75). Bu endikasyonlar aynı zamanda makrolid antibiyotiklerin kullanım endikasyonlarıdır. Gebelikte penisilinlerden sonra ikinci ya da üçüncü sıklıkta reçete edilen ajanlar makrolidlerdir.

Makrolid antibiyotiklerin gebelikte kullanımı sonrası teratojenik etkileri ile ilgili bazı endişeler vardır.

Literatürdeki pek çok epidemiyolojik gözlemsel çalışma, gebelikte makrolid antibiyotiklere maruz kalım ve major konjenital malformasyon ile ilgili anlamlı bir ilişki tespit etmemiştir (4,10–18)(19). Bununla birlikte, Muanda ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında, ilk trimester makrolid maruziyeti ile sindirim sistemi malformasyonlarında hafifçe artmış risk bulunmuştur (20). Ayrıca tüm makrolid maruziyeti sonrası kardiyak malformasyon (21), azitromisin maruziyeti sonrası major konjenital malformasyon (12), eritromisine maruziyet sonrası konjenital anomali (22), kardiyak malformasyon (21–23), üriner sistem malformasyonları (20), anensefali (24) ve transvers uzuv defekti (24) ile anlamlı ilişki bildiren çalışmalar mevcuttur. Diğer gebelik sonuçları incelendiğinde bir çalışmada (25) tüm makrolid ve azitromisin maruziyeti sonrası, iki çalışmada (17,25) ise klaritromisin maruziyeti sonrası spontan

abörtusta istatistiksel olarak anlamlı risk artışı bulunmuştur. Örtüşen veri içeren iki çalışmada (13,126) ise elektif terminasyon oranlarında artış bulunmuştur.

Literatürde makrolidlere maruziyet ve gebelik sonuçlarını inceleyen biri özet şeklinde olmak üzere üç meta-analiz yayınlanmıştır (26–28). Bu meta-analizlerde prenatal makrolid maruziyeti ve konjenital malformasyonlar arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. İki meta-analiz spesifik makrolid maruziyetlerini değerlendirmiş olsa da literatürde ki bazı önemli çalışmaları analize dahil etmemişlerdir. Ayrıca bu meta-analizlerin dahil etmediği yeni yayınlanan bir kohort çalışması da bulunmaktadır (12).

Bu nedenle bize en güçlü kanıt değeri sunan meta-analiz çalışmaları ile makrolid antibiyotiklerin teratojenik ve fetal advers risklerinin belirlenerek bu konu hakkında görüş bildiren ve kural koyan sağlık otoritelerine, gebe kadınları tedavi eden klinisyenlere ve gebeliğinde makrolid ajanları kullanan kadınlara yol göstermek önemlidir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Tez çalışmasının etik kurul izni, “154” karar numarası ile İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından verildi (EK 1).

3.1. Literatür Taraması

Haziran 2019’a kadar PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Reprotox® veritabanları aşağıdaki arama terimleri ve bunların çeşitli kombinasyonları kullanılarak tarandı. Arama terimlerinde insanlarda kullanılan antibakteriyel amaçlı kullanılan tüm makrolid ajanlara yer verildi. Çalışmanın birincil çıktısı majör malformasyon ve kardiyak defektler olarak belirlendi. İkincil çıktısı diğer doğum defektleri ve gebelik sonuçları oldu.

Arama terimleri: (Macrolide OR erythromycin OR clarithromycin OR azithromycin OR roxithromycin OR ketolides OR spiramycin OR kitasamycin OR josamycin OR troleandomycin OR rokitamycin OR dirithromycin OR miocamycin OR telithromycin OR oleandomycin) AND (Pregnancy OR Maternal OR Prenatal) AND (congenital malformation OR birth defects OR congenital abnormalities OR pregnancy outcome)

Elde edilen çalışmaların özetleri elektronik veri etiketleme ve ayrıştırma programında birbirinden bağımsız üç araştırmacı (EKA, HE, NU) tarafından dahil etme ve dışlama kriterleri göz önüne alınarak tarandı. Değerlendirmede herhangi bir uyumsuzluk durumunda dördüncü bir araştırmacı tarafından (YCK) makalenin uygunluğu incelendi ve ortak bir karara varıldı. Kantitatif analize endikasyon spesifik olmayan kohort ve vaka-kontrol çalışmalarının alınması istendi. Ancak kalitatif analizin daha kapsamlı olması için vaka raporlarına, vaka serilerine ve meta-analizlere de yer verildi.

3.1.1. Çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterleri

Makrolidlerin kullanıldığı bazı endikasyonlar (toksoplazmozis, erken membran rüptürü, klamidya ve gonore enfeksiyonları), fetal advers yan etkilere (preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal ve neonatal ölüm, neonatal enfeksiyon, fetal anomali) (152–156) neden olabileceği için endikasyon spesifik çalışmalardan elde edilen verilerin genel popülasyon verileri ile birleştirilmesinin doğru olmayacağı konusunda uzlaşıldı. Randomize kontrollü çalışmalar da tek bir endikasyonda yürütüldüğü için çalışmaya sadece endikasyon spesifik olmayan gözlemsel çalışmaların alınması uygun görüldü.

Dahil edilme kriterleri

- Gebeliğin herhangi bir zamanında makrolidlere maruziyeti araştıran kohort ya da vaka-kontrol çalışmaları
- Özet ya da tam metin makaleler (yayınlanmamış veriler dahil)
- Kontrol (maruz kalmayan gebe/infant) grubu içermek
- Bir başka çalışma ile örtüşen veri içermemek (birden fazla çalışmada aynı veriler kullanılmış ise o zaman kalite puanı daha yüksek olan, daha güncel olan ya da örneklem sayısı daha fazla olan çalışma meta-analize dahil edildi)
- Çalışmanın maruziyet grubu >10 (kohort çalışmalar için)
- Dil kısıtlaması yok

Dışlama kriterleri

- Vaka raporları, vaka serileri, derlemeler, editöre mektuplar ve hayvan çalışmaları
- Endikasyon spesifik kohort çalışmaları
- Randomize kontrollü çalışmalar

3.1.2. PRISMA akış diyagramı oluşturularak sistematik derleme ve meta-analizde kullanılacak makalelerin belirlenmesi

Farklı veri tabanlarından elde edilen sonuçlar birleştirildi ve bu sonuçlar duplike verilerin dışlanması sonrasında aşamalı bir eleme yöntemine tabi tutuldu.

İlişkili olmayan sonuçlar, in vitro ve hayvan deneyleri, başlık ve özetten derleme, editöre mektuplar, endikasyon spesifik randomize kontrollü çalışma, vaka raporu, vaka serisi olduğu anlaşılan çalışmalar ilk elemde elendi. Geriye kalan çalışmalar daha detaylı değerlendirmeye alındı. Özet bilgisine göre sınıflandırılmayan çalışmaların tam metin makalelerine ulaşıldı ve metnin uygunluğuna göre ikinci eleme yapıldı. Vaka-kontrol çalışmaları ve kohortların tam metin makaleleri çalışmaların çıktılarını tam olarak karşılayıp karşılamadıklarına göre incelendi. Dahil edilme kriterlerine göre uygun görülen vaka-kontrol çalışmaları, kohort çalışmaları ve meta-analizler kalitatif değerlendirmeye alındı. Örtüşen veri içeren ya da çalışmanın çıktısını tam karşılamayan çalışmalar ve meta-analizler çıkartıldı. Kantitatif analize (meta-analiz) için geriye kalan vaka-kontrol ve kohort çalışmaları dahil edildi.

İlk taramanın ardından, konu ile ilgili elde edilen derleme, sistematik derleme, meta-analiz ve çalışmaya alınan makalelerin referansları el ile taranarak ikinci bir tarama yürütüldü ve uygun makaleler analize dahil edildi.

Ayrıca uygun vaka-kontrol ve kohort çalışmalarının yayınlanmamış verilerine ihtiyaç duyulduğu takdirde e-posta ile yazarlardan rica edildi. Eğer e-posta yolu ile veri istenen çalışmalardan cevap gelmediyse ve ilgili çalışmadan veri çekilemiyor ya da verisi birleştirilemiyor ise meta-analizden çıkarıldı ve ilgili çalışma kalitatif analize alındı. Son olarak örtüşen veri içeren çalışmalar değerlendirildi. Kalite skoru yüksek olan, daha güncel ve örneklem büyüklüğü fazla olan çalışmalar meta-analize alındı.

Sistematik derleme ve meta-analize dahil edilen çalışmalar belirlenerek PRISMA akış diyagramı (EK 2) oluşturuldu.

3.2. Çalışmanın Çıktılarının Belirlenmesi

Her makalenin advers gebelik sonuçları ile ilgili verileri incelendi ve ortak olan parametreler birleştirilmek üzere kaydedildi.

3.2.1. Çalışmanın birincil çıktıları

Gebeliğin herhangi bir döneminde makrolid ajanlara maruz kalım sonrası majör malformasyon riski ve kardiyak malformasyon riski çalışmanın birincil çıktıları olarak belirlendi. Hem grup olarak tüm makrolidler için hem de ayrı ayrı azitromisin, klaritromisin, roksitromisin ve eritromisin için bu çıktılarda veriler ekstrakte edildi. Tüm makrolidlere maruziyet analizine dahil edilmesi için çalışmada en az iki makrolid ajanının (azitromisin, klaritromisin, roksitromisin ya da eritromisinden) bulunma şartı arandı.

3.2.2. Çalışmanın ikincil çıktıları

Gebeliğin herhangi bir döneminde makrolid ajanlara maruz kalım sonrası diğer izole organ malformasyonları riski ve diğer gebelik sonuçları (spontan abortus, elektif terminasyon, canlı doğum) riski çalışmanın ikincil çıktıları olarak belirlendi. Tüm makrolidlere maruziyet sonrası; VSD/ASD, spontan abortus, elektif terminasyon, canlı doğum riski incelendi. Azitromisine maruziyet sonrası; sinir sistemi, genitoüriner sistem, kas-iskelet sistemi, solunum sistemi malformasyonu, orofasial defekt ve göz, kulak, yüz ve boyun defekti riski araştırıldı. Klaritromisine maruziyet sonrası; sinir sistemi, genital organ, üriner sistem, kas-iskelet sistemi, solunum sistemi malformasyonu, orofasial defekt ve göz, kulak, yüz ve boyun defekti riski ve spontan abortus riski incelendi. Eritromisine maruziyet sonrası sinir sistemi, genitoüriner sistem, kas-iskelet sistemi malformasyonu, orofasial defekt ve VSD/ASD verileri havuzlandı.

3.3. Meta-analize Dahil Edilen Çalışmaların Kalite Skorlaması

Çalışmaya dahil edilen kohort ve vaka-kontrol çalışmalarının kalite değerlendirmesinde “Newcastle Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği (NOS)” kullanıldı (EK 3). İki araştırmacı tarafından bağımsız şekilde çalışmaların kalite değerlendirmesi yapıldı ve karşılaştırıldı. Ortak karara varılamaması durumunda üçüncü bir araştırmacıya danışıldı ve sonuca varıldı. Çalışmaların örtüşen veri

içermesi durumunda, NOS puanı daha yüksek olan çalışma tercih edildi ve diğer çalışma meta-analizden çıkartılıp kalitatif değerlendirildi.

3.4. Kontrol Grubunun Belirlenmesi

İki kontrol grubu belirlendi.

Birincil analizde; makrolidlere maruz kalmayan ve/veya non-teratojenik ilaçlara maruz kalanlar anneleri/gebelikleri kontrol grubu olarak alan çalışmalar havuzlandı. Birincil analize bu kontrol grubunun seçilmesinin nedeni ise OR/aOR ya da RR/aRR verilerinin dahil edilen çalışmalarda bu kontrol gruplarında verilmesiydi. Kontrol grubu diğer antibiyotiklere maruz kalan anneler olan çalışmalar daha çok ham veri içermekteydi.

Çalışmanın birincil çıktılarında maternal endikasyonların olası etkilerinin üstesinden gelmek için diğer antibiyotiklere maruz kalanlar anneleri/gebelikleri kontrol grubu olarak alan çalışmalar havuzlandı ve duyarlılık analizi yapıldı.

Heterojenite saptanan analizlerde, heterojenitenin kaynağını açıklamak için mümkün ise dahil edilen çalışmalar tek tek analizden çıkartılıp elde edilen sonuç değerlendirildi.

Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı çıkan sonuçlarda sonuç ağırlığı en fazla olan ve anlamlı sonuç bildiren çalışmadan mı kaynaklandığını belirlemek için ilgili çalışmanın olmadığı alt grup analizleri yapıldı.

3.5. Meta-analitik Yöntem

Dahil edilen çalışmalarda ilgili çıktı için OR, RR ya da RD mevcut ise bu veriler %95 güven aralıkları ile birlikte çalışmadan çekildi. Eğer yok ise ham veriler kullanıldı. Elde edilen dikotom veriler için OR, RR, RD ve %95 güven aralıkları Mantel-Haenzsel metodu kullanılarak hesaplandı. Logaritmik odds oranları (log OR) ve logaritmik standard hatalar (log SE), RevMan (Review Manager Version 5.3.

Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) meta-analiz programında random effect model kullanılarak havuzlandı ve sonuçlar hesaplandı. Heterojenite; I^2 istatistiğinden faydalanarak değerlendirildi. I^2 değerinin 25–50% olması düşük heterojenite, 50–75% orta ve >75% yüksek heterojenite olarak sınıflandırıldı (150).



4. BULGULAR

İlgili tarama terimleri kullanılarak Haziran 2019 tarihine kadar yapılan taramada Pubmed/MEDLINE veri tabanında 4091, Cochrane Central Register of Controlled Trials veri tabanında 204, Reprotox veri tabanında 112 kayıt bulundu. Farklı veri tabanlarında birden çok kez bulunan kayıtlar dışlanıp veriler birleştirildiğinde toplam 4242 kayıt elde edildi ve tarandı. Çalışmaların başlıklarının ve özetlerinin incelendiği ilk aşamada 4066 sonuç dahil etme kriterlerine uygun olmadığı için elendi. Geriye kalan 181 adet çalışmanın uygunluğu tam metinlerine ulaşılarak değerlendirildi. Yine bu aşamada uygun görülmeyen 148 çalışma ikinci elemeye çıkarıldı. Konu ile alakalı meta-analizler, vaka-kontrol çalışmaları, kohort çalışmaları, vaka serilerinin referanslarının taranmasından elde edilen sonuçlar da tam metinlerine ulaşılarak incelendi ve uygun olanlar (n=5) analize alındı. Toplam 24 kohort çalışması (4,10–20,22,23,126–132,158–160), 6 vaka-kontrol çalışması (21,24,133–135,160) ve 1 nested vaka-kontrol çalışması (25) dahil etme ve dışlama kriterleri ile uyumlu bulundu. Tarama sonuçlarının PRISMA akış diyagramı şekil 4'te gösterildi. Çalışmaların kalite değerlendirmesi için NOS uygulandı (Tablo 5 ve Tablo 6).

Aynı veri tabanından örtüşen veri içeren çalışmalar varsa o zaman i) NOS puanı yüksek olan, ii) daha güncel ve örneklem sayısı fazla olan, iii) daha fazla sayıda çalışma çıktısını değerlendirmiş olan tercih edildi. 14 kohort çalışmasında (4,11-13,16,20,22,23,126-129,158,159) örtüşen veri tespit edildi ve 8 çalışma (11,22,126–129,157,158) yukarıdaki kriterler değerlendirilerek kantitatif analizden dışlandı. 3 kohort çalışmasında (130–132) makrolid kullanımı sonrası malformasyonlar ile ilgili bilgi olmasına rağmen major konjenital malformasyon verisi çekilemediği için kantitatif analize alınamadı. 1 kohort çalışmasının (159) kontrol grubu daha önce yapılan popülasyon çalışmalarına dayandığı için uygun görülmedi ve analizden çıkarıldı. Meta-analize toplam 12 kohort çalışması dahil edildi. 6 vaka-kontrol çalışması kantitatif analizde değerlendirildi. Bir çalışma kardiyovaksüler defekt riski ile ilgili öyküsel bilgi olmasına rağmen analize alınacak veri yoktu. Bir çalışmada ise

sadece roksitromisin maruziyeti ile ilgili veri içeriyordu ve diğer dört vaka kontrol çalışması eritromisin ile ilgili veri içerdiği için bu çalışmalar ile birleştirilemedi.

Tablo 5. “Newcastle Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği” uygulanan kohort çalışmalarının kalite skorları

Kohort Çalışmaları	NOS	Metin tipi
Einarson ve ark. 1998	7 ****/**/_*_	Tam metin
Drinkard ve ark. 2000	5 *_**/_/_*_*	Tam metin
Tellem ve ark. 2005	5 ****/_/_*_	Özet metin
Paulus ve ark. 2005	7 ****/**/_*_	Özet metin
Kallen ve ark. 2005	8 ****/**/_*_	Tam metin
Chun ve ark. 2006	6 **_*/**/_*_	Tam metin
Sarkar ve ark. 2006	8 ****/**/_**	Tam metin
Cooper ve ark. 2006	9 ****/**/**	Özet metin
Wogelius ve ark. 2006	7 ****/**/**_*	Özet metin
Bar-Oz ve ark. 2008	7 ****/**/_*_	Tam metin
Rookkapan ve ark. 2008	7 ****/**/**_*	Özet metin
Cooper ve ark. 2009	9 ****/**/**	Tam metin
Nordeng ve ark. 2010	7 ****/**/**_*	Özet metin
Romoren ve ark. 2011	8 ****/**/**_*	Tam metin
Moolgaard-Nielsen 2012	9 ****/**/**	Tam metin
Bar-Oz ve ark. 2012	8 ****/**/_**	Tam metin
Bahat Dinur ve ark. 2013	9 ****/**/**	Tam metin
Andersen ve ark. 2013	8 ****/**/**_*	Tam metin
Lund ve ark. 2014	8 ****/**/**_*	Tam metin
Kallen ve ark. 2014	8 ****/**/**_*	Tam metin
Berard ve ark. 2015	9 ****/**/**	Tam metin
Muanda ve ark. 2017	9 ****/**/**	Tam metin
Le Nguyen 2017	6 ****/**/_*_	Özet metin
Damkier ve ark. 2019	9 ****/**/**	Tam metin

Sonuçta dört vaka-kontrol çalışması meta-analitik analize alındı. Makrolid maruziyeti sonrası spontan abortus riski ile ilgili veri içermekte olan bir nested vaka-kontrol çalışması meta-analize alındı.

Tablo 6. “Newcastle Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği” uygulanan vaka-kontrol çalışmalarının kalite skorları

Vaka-kontrol Çalışmaları	NOS	Metin tipi
Czeizel ve ark. 1999	7 ****/**/_*_	Tam metin
Czeizel ve ark. 2000	7 ****/**/_*_	Tam metin
Kallen ve ark. 2003	8 ****/**/**_	Tam metin
Kallen ve ark. 2008	6 _****/**/_*_	Özet metin
Crider ve ark. 2009	7 ****/**/_*_	Tam metin
Lin ve ark. 2013	9 ****/**/**	Tam metin

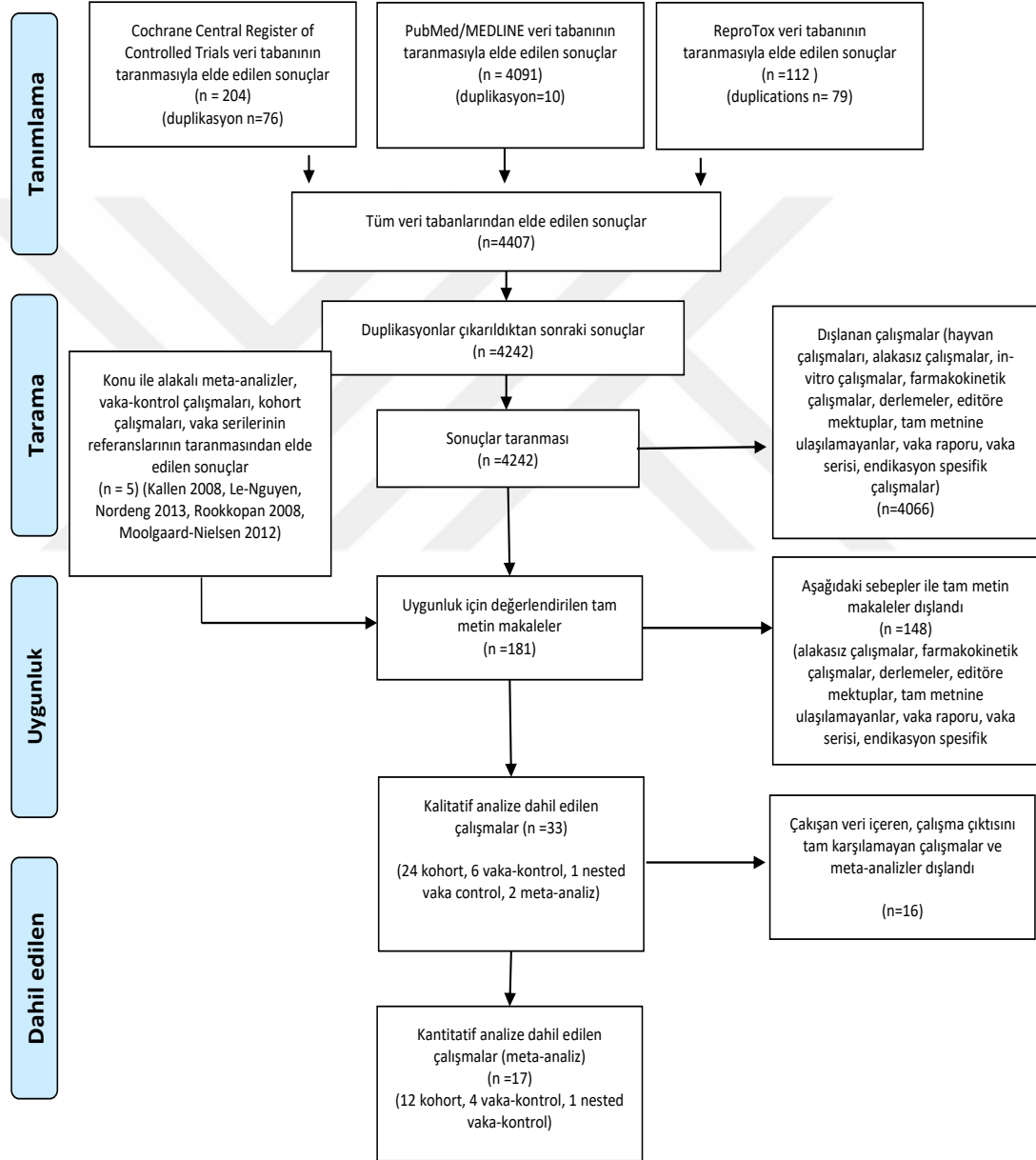
Çalışmaya dahil edilen çalışmalar ve dışlanan çalışmaların nedenleri tablo 7’de detaylı bir şekilde verilmiştir. Ayrıca gebelikte makrolid maruziyeti sonrası fetal advers etkiler ile ilgili daha önce yayınlanmış meta-analizler kalitatif incelemede değerlendirildi.

Meta-analize dahil edilen kohort çalışmalarının detaylı karakteristik özellikleri tablo 8’de verildi. Kohort çalışmalarının maternal karakteristik özellikleri incelendiğinde, bazı çalışmalarda maruziyet ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü. Bu karakteristik özelliklerden bazıları anne yaşı (10,14,17), önceki doğum sayısı (10,14), sigara kullanımı (13,14,19), alkol tüketimi (14,19), önceki düşük sayısı (13), pre-gestasyonel diyabet (10), x-ray (19), diğer ilaç kullanımı (19), eğitim seviyesi idi (17). Cooper ve ark. yaptığı çalışmada azitromisine maruz kalan infantların annelerinin daha çok siyah ırktan ve kentte yaşadığı bulunmuşken eritromisine maruz kalan infantların annelerinin daha çok sigara içimi olduğu görülmüştü (16). Romoren ve ark. ise eritromisin kullanan annelerin yaş, sigara

kullanımı, medeni hali, folik asit kullanımı, astım, kalp hastalığı ve hipertansiyon hastalıklarının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak farklı olduğunu bulmuştu (4).



PRISMA 2009 Flow Diagram



Şekil 4. PRISMA akış diyagramı

Tablo 7. Meta-analize dahil edilen ve dışlanan çalışmalar

Çalışmanın adı	Kantitatif analize dahil edildi mi?	Dışlama sebebi
Kohort Çalışmaları		
Einarson ve ark. 1998	Evet	
Drinkard ve ark. 2000	Hayır	Kontrol grubu daha önce yapılan popülasyon çalışmalarından çekilmiş
Tellem ve ark. 2005	Hayır	Bar-Oz 2008 ile örtüşen veri
Paulus ve ark. 2005	Hayır	Çalışmanın çıktılarını tam olarak karşılamıyor. Veri çekilemedi
Kallen ve ark. 2005	Hayır	Kallen 2014 ile örtüşen veri
Chun ve ark. 2006	Evet	
Sarkar ve ark. 2006	Evet	
Cooper ve ark. 2006	Hayır	Cooper 2009 ile örtüşen veri
Wogelius ve ark. 2006	Hayır	Damkier 2017, Rookkapan 2008 ve Lund 2014 ile örtüşen veri
Bar-Oz ve ark. 2008	Evet	
Rookkapan ve ark. 2008	Hayır	Wogelius 2008, Lund 2014 ve Damkier 2017 ile örtüşen veri
Cooper ve ark. 2009	Evet	
Nordeng ve ark. 2010	Hayır	Romoren 2011 ile örtüşen veri
Romoren ve ark. 2011	Evet	
Moolgaard-Nielsen 2012	Hayır	Veri çekilemedi.
Bar-Oz ve ark. 2012	Evet	
Bahat Dinur ve ark. 2013	Evet	
Andersen ve ark. 2013	Evet	
Lund ve ark. 2014	Hayır	Wogelius 2006, Rookkapan 2008 ve Damkier 2019 ile örtüşen veri
Kallen ve ark. 2014	Evet	
Berard ve ark. 2015	Hayır	Muanda 2017 ile örtüşen veri
Muanda ve ark. 2017	Evet	
Le Nguyen ve ark. 2017	Hayır	Çalışmanın çıktılarını tam karşılamaması. Veri çekilemedi
Damkier ve ark. 2019	Evet	

Tablo 7. Meta-analize dahil edilen ve dışlanan çalışmalar (devam)		
Çalışmanın adı	Kantitatif analize dahil edildi mi?	Dışlama sebebi
Vaka-kontrol Çalışmaları		
Czeizel ve ark. 1999	Evet	
Czeizel ve ark. 2000	Hayır	Veri havuzlanamadı
Kallen ve ark. 2003	Evet	
Kallen ve ark. 2008	Hayır	Veri çekilemedi
Crider ve ark. 2009	Evet	
Lin ve ark. 2013	Evet	
Nested Vaka-kontrol Çalışması		
Muanda ve ark. 2017	Evet	Spontan abortus verisi
Meta-analizler		
Nordeng ve ark. 2013		
Fan ve ark. 2018		Özet
Fan ve ark. 2019		

Kantitatif analizlere dahil edilen kohort çalışmalarından ikisi hariç (15,18) diğer hepsinde makrolid maruziyetinin gebeliğin ilk trimesterinde gerçekleşmiş olduğu görüldü. Çalışmalar arasında ilk trimester tanımı büyük ölçüde benzer olsa da bazı farklılıklar gözlemlendi. Bar-Oz ve ark.'nın 2008 çalışmasında 4-13 hafta organogenez olarak tanımlandı (13). Bahat Dinur ve ark., Damkier ve ark., Muanda ve ark. SAT'den sonra 13 haftayı alırken (10,12,20), Cooper ve ark. SAT'den sonra 16 hafta ilk trimester olarak aldı (16). Romoren ve ark. ise ilk trimesteri konsepsiyondan sonra ilk 13 hafta şeklinde tanımladı (4). Kallen ve ark, Chun ve ark., Andersen ve ark., Bar-Oz ve ark. 2012 çalışması maruziyet zamanını hafta aralığı belirtmeden ilk trimester olarak değerlendirdi (14,17,19,23).

Makrolid kullanım endikasyonunun kohort çalışmaların çoğunda belirtilmemiş olduğu görüldü. Bar-Oz ve ark. 2008 çalışmasında makrolidler H.plori, üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni ve bronşit endikasyonlarında (13), Bar-Oz ve ark. 2012

çalışmasında makrolidler H.plori, üst solunum yolu enfeksiyonları, pnömoni ve üriner sistem enfeksiyonlarında kullanılmıştı (14). Sarkar ve ark. azitromisin %82 solunum sistemi enfeksiyonlarında, %18 genitoüriner sistem enfeksiyonlarında kullanıldığını tespit etmişti (15). Einarson ve ark. ise klaritromisin endikasyonlarını solunum sistemi, üriner sistem enfeksiyonları, H.plori ve dental enfeksiyonlar olarak belirtmişti (18). Chun ve ark. roksitromisin solunum sistemi enfeksiyonları, üriner sistem enfeksiyonları ve gingival enfeksiyon tedavisinde kullanıldığını bulmuştu (19).

Makrolid ajanlara gebelikte maruz kalınan süre incelendiğinde, Bar-Oz ve ark. 2008 çalışmasında tedavi süresi 5-10 gün (13), Bar-Oz ve ark 2012 çalışmasında 3-7 gün arasında değişmektedir (14). Bir çalışmada azitromisin üst solunum yolu enfeksiyonları tedavisi için 5 gün süreyle kullanıldığı (15), bir başka kohortta roksitromisin tedavisi süresinin 1-7 gün arasında değiştiği görüldü (19).

Kantitatif analizlere dahil edilen vaka-kontrol çalışmalarında maternal ve fetal karakteristik özellikler incelendi. Lin ve ark. çalışmasında kardiyovasküler malformasyon ve hipertirofik pilor stenozu vakalarının göreceli sıklığı ikamet edilen coğrafi bölge ve takvim yılı ile ilişkilidir (133). Crider ve ark. çalışmasında vaka ve kontrol grupları arasında maternal ırk, yaş ve gebelik öncesi beden kütle indeksi benzer olduğu görüldü (24). Czeizel ve ark. çalışmasında; gebelik komplikasyonları, anne yaşı, doğum sayısı, maternal hastalıklar açısından iki grup arasında bir fark yoktur (134). İlaç kullanım sıklıkları incelendiğinde ise sadece maternal prometazin kullanımı vaka grubunda daha siktir.

Tespit edilen altı vaka-kontrol çalışmasının beşinde araştırılan makrolid ajan eritromisin (21,24,133,134,160), birinde ise roksitromisindir (135). Eritromisin maruziyetini değerlendiren ve özet bildiri şeklinde olan bir çalışmadan (160) kardiyak malformasyon riski ile ilgili bilgi alınmakla birlikte veri çekilemediği için meta-analizden dışlandı. Roksitromisin maruziyetini araştıran tek bir vaka-kontrol çalışması olduğu için kalitatif değerlendirildi. Kantitatif analize alınan çalışmalarda eritromisin maruziyet periyodunun ilk trimester/erken gebelik olarak belirtildiği görüldü. İlk trimester tanımı çalışmalar arasında ufak farklılıklar içermektedir (Tablo 9).

Kohort ve vaka-kontrol çalışmalarından elde edilen ve meta-analizde kullanılan dikotom veriler, OR/RR ve maternal kafa karıştırıcı faktörlerin hesaba katıldığı verileri (aOR/aRR /aHR) tablo 10, tablo 11 ve tablo 12’de sunuldu.

4.1. Kohort Çalışmalarında Makrolid Maruziyeti Sonrası Major Konjenital Malformasyonlar

Kohort çalışmalarının major konjenital malformasyon, kardiyak malformasyon, diğer spesifik malformasyon ve diğer gebelik sonuçları ile ilgili meta-analiz sonuçları toplu halde “Bulgular” bölümünün sonunda tablo 13’te verildi.

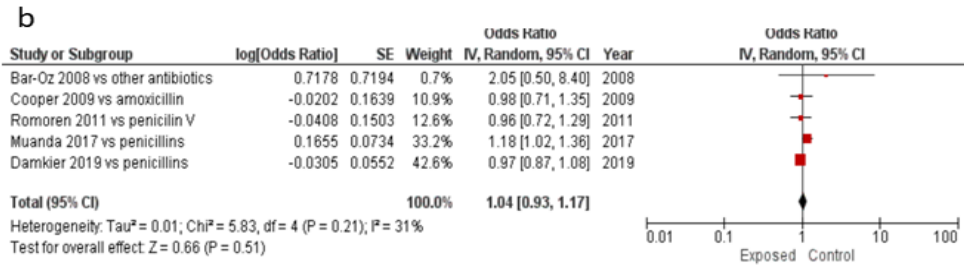
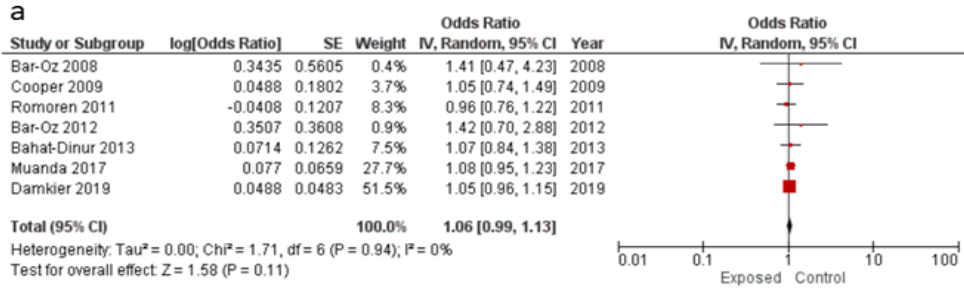
4.1.1. Gebeliğin ilk trimesterinde tüm makrolid maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyonların meta-analizi

Birincil analiz

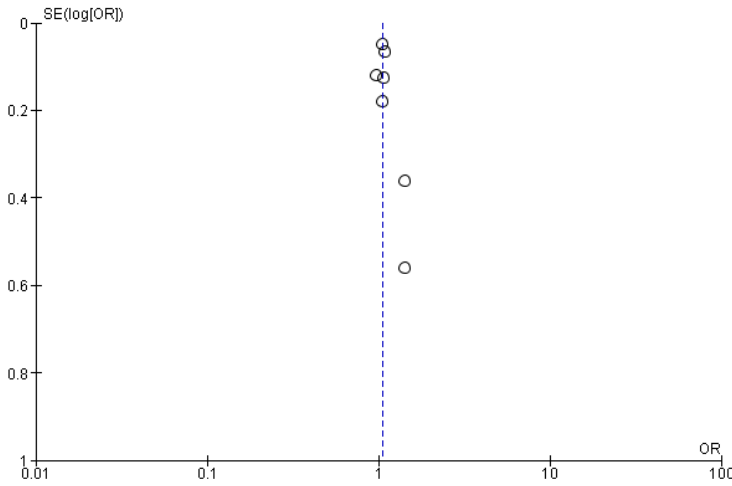
İki çalışmadan OR (13,14), üç çalışmadan aOR (4,10,20) ve iki çalışmadan (12,16) dikotom veri olmak üzere toplamda yedi çalışmadan major konjenital malformasyon verileri çekildi, uygun şekilde hesaplanıp havuzlandı. Prenatal makrolidlere maruz kalan 21,541 infant, 1,199,011 kontrol ile karşılaştırıldı. Gebeliğin ilk trimesterinde tüm makrolidlere maruziyet sonrası major konjenital malformasyon riskinde anlamlı olarak bir artış bulunmadı (OR 1.06 [%95 CI 0.99, 1.13]). Gruplar arasında anlamlı bir heterojenite saptanmadı (I^2 %0, $P=0.94$) (Şekil 5a). Yayın yanlılığı huni saçılım grafiğinde değerlendirildi (Şekil 6).

Duyarlılık analizi

İlk trimesterde tüm makrolidlere maruz kalan gebelikler, duyarlılık analizinde kontrol grubu diğer antibiyotik maruziyeti olan gebelikler ile karşılaştırıldı. Beş kohort çalışmasından (4,12,13,16,20) dikotom veriler çekildi. OR, log OR ve log SE hesaplandı ve havuzlandı. Duyarlılık analizinde, major konjenital malformasyon riskinde istatistiksel olarak anlamlı risk artışı (OR 1.04 [%95 CI 0.93, 1.17]) görülmedi. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif derecede heterojenite saptandı (I^2 %31, $P=0.21$) (Şekil 5b).



Şekil 5. Kohort çalışmalarda ilk trimesterde tüm makrolidlere maruziyet sonrası major konjenital malformasyonların meta-analizi a) Birincil analiz orman grafiği b) Duyarlılık analizi orman grafiği



Şekil 6. Tüm makrolid maruziyeti sonrası major konjenital malformasyonlar huni saçılım grafiği

Tablo 8. Meta-analize dahil edilen kohort çalışmalarının karakteristik özellikleri

	Ülke Çalışma period Çalışma dizaynı	Veri kaynağı	Örneklem büyüklüğü	Dahil etme kriterleri	Dışlama Kriterleri	Maruziyet	Maruziyet zamanları	Çalışmanın çıktısı	Kontrol grubu	Majör konjenital malformasyonu belirleme metodu	Değişkenlerin ayarlanması (hesaba katılması)	NOS puanı
Bar-Oz ve ark. 2008	İsrail, Hırvatistan - Prospektif çok merkezli kohort	İsrail Teratojenite Bilgi Servisi (Kudüs, İsrail), Assaf Harofeh Teratojenite Bilgi Servisi (Tzrifin, İsrail), ve Rebrow Üniversitesi Hastanesi Klinik Farmakoloji Bölümü (Zagreb, Hırvatistan).	1114	Yeni makrolidlerin (n=161) teratojenite riski ile ilgili bilgi almak için üç TBS'ni arayan tüm kadınlar çalışmaya dahil edildi.	Mevcut değil	Klaritromisin (n=45) Azitromisin (n=32) Roksitromisin (n=41)	Majör konjenital malformasyonlar için organogenez (4.-13. gebelik haftası) period belirlendi.	Majör konjenital malformasyon, canlı doğum, spontan abortus, elektif terminasyon, fetal ölüm (20. gebelik haftasından sonra) ve doğum ağırlığı	İsrail TBS'ne diğer antibiyotik maruziyeti (n = 213) ya da non-teratojenik ilaç (n=740) maruziyeti sebebiyle danışılan gebeler. Kontrol grubu da maruziyet grubuna benzer şekilde takip edilmiştir.	Telefon görüşmeleri ile anneden bilgi alındı.	Mevcut değil	7
Cooper ve ark. 2009	Amerika Birleşik Devletleri 1985-2000 Retrospektif kohort çalışması	Tennessee Medicaid database, Tennessee vital records, U.S. census data, Medicaid pharmacy files	30,049	1985-2000 yılları arasında Tennessee'deki Medicaid'e SAT'tan 90 gün önce ve doğum ya da fetal ölümden 30 gün sonrasına kadar kayıtlı tüm annelerin doğumları. Doğum belgesinde anahtar değişkenlerin tam olduğu ve doğumdan sonra yaşamın ilk 90 gününü ya da ölüme kadar takip edilen infantlar. İlgili antibiyotiklerden en az birine maruz kalan anneler.	Maternal diyabeti olan ya da teratojenik ilaç maruziyeti olan doğumlar dışlandı	Eritromisin (n=903) Azitromisin (n=559)	Majör konjenital malformasyon için ilk 4 ay (SAT'tan sonra ilk 112 gün)	Majör konjenital malformasyon, kardiyak, kas-iskelet, genitouriner, santral sinir sistemi ve orofasial malformasyonlar	Gebeliğinde antibiyotik reçete edilmeyen gebelikler, maruziyet grubu ile 1'e 5 oranında eşleştirildi	Metropolitan Atlanta Konjenital Defekt Program	Maternal yaş, ırk, kronik hastalık, kırsal ikamet, gelir, diğer bilinen teratojen ilaçlara maruziyet	9
Romoren ve ark. 2011	Norveç 2004-2007	The Medical Birth Registry of Norway (MBRN), Norwegian prescription database	180,120	31 Aralık 2003'ten sonra gebe olan ve 1 Ocak 2008 tarihinden önce MBRN'de gebelik sonuçları kayıtlı olan tüm kadınlar. Çalışma periyodunda birden daha çok gebeliği olan kadınlar bir çok kez kayıt edilmiştir.	Çoğul gebelik ya da kromozomal anomali ile doğan infantlar dışlandı.	Eritromisin (n=1786) Azitromisin (n=643) Klaritromisin (n=229) Sipiramisin (n=33)	Majör malformasyonlar için gebeliğin ilk trimesteri (konsepsiyon-13.hafta). Diğer gebelik sonuçları için gebeliğin herhangi bir döneminde antibiyotik maruziyeti.	Majör konjenital malformasyon, kardiyovasküler malformasyonlar	İlk kontrol grubu; gebelikte herhangi bir antibiyotige maruz kalmayan kadınlar. İkinci kontrol grubu; gebelikte penisilin V ya da amoksisilin kullanan kadınlar.	ICD (International Classification of Diseases) - 10 kodları	Yaş, doğum sayısı, medeni hali, önceki ölü doğumları, kardiyak hastalık ve diğer maternal kronik hastalıklar, tekrarlayan üriner enfeksiyon, gebelikte sigara ve folik asit kullanım durumu	8

Tablo 8. Meta-analize dahil edilen kohort çalışmalarının karakteristik özellikleri (devam)

	Ülke Çalışma period Çalışma dizaynı	Veri kaynağı	Örneklem büyüklüğü	Dahil etme kriterleri	Dışlama Kriterleri	Maruziyet	Maruziyet zamanları	Çalışmanın çıktısı	Kontrol grubu	Major konjenital malformasyonu belirleme metodu	Değişkenlerin ayarlanması (hesaba katılması)	NOS puanı
Bar-Oz ve ark. 2012	İsrail, İtalya, Çek Cumhuriyeti, Hollanda, Almanya 2005-2008 Çok uluslu, çok merkezli prospektif kohort çalışması	İsrail'den iki, İtalya'dan üç ve diğer ülkelerden birer Merkez olmak üzere teratojenite bilgi servislerinden veri alındı.	1381	Gebeliğin ilk trimesterinde ilgili makrolid ajanlara maruz kalıp teratojenite bilgi servislerine başvuran kadınlar.	Mevcut değil	Klaritromisin (n=255) Azitromisin (n=156) Roksitromisin (n=100)	Maruziyet zamanı ilk trimester olarak belirlendi ayrıca kritik periyod gebeliğin 4.-13. haftaları olarak alındı.	Major konjenital malformasyon, canlı doğum, spontan abortus, elektif terminasyon, çoğul gebelik, preterm doğum ve doğum ağırlığı, APGAR	Gebeliğin ilk trimesterinde non-teratojenik ajanlara maruz kalan kadınlar	Annelerden telefon ya da yazılı anket ile elde edilen doğum defekti bilgilerin sınıflaması için Metropolitan Atlanta Konjenital Defekt Programı (CDC) kodları kullanıldı.	Mevcut değil	8
Bahat Dinur ve ark. 2013	İsrail 1999-2009	Clalit Health Services Soroka Medical Center	106,604	1 Ocak 1999- 31 Aralık 2009 tarihleri arasında, Clalit Health Services veri tabanına kayıt olan ve Soroka Medical Center'da doğum yapan ya da medical terminasyon olan 15-49 yaş tüm kadınlar.	Kromozomal hastalıklar dışlandı.	Eritromisin (n=325) Azitromisin (n=46) Klaritromisin (n=141) Roksitromisin (n=535)	SAT'ın ilk günü gebeliğin ilk günü olarak belirlendi. İlk trimester grubu; ilgili makrolid ajanların dağıtımının gebeliğin ilk 13 haftasında yapılanlar. Üçüncü trimester grubu; ilgili makrolid ajanların dağıtımının gebeliğin son 12 haftasında yapılanlar.	Major konjenital malformasyon, pilor stenozu, intüpeşiyon	Gebeliğin ilk trimesterinde ya da son trimesterinde herhangi bir makrolid ajana maruz kalmayan infanlar ya da fetüsler.	Demog-ICD-9 veri tabanı, Metropolitan Atlanta Konjenital Defekt Programı (CDC) kodları	Maternal yaş, pregestasyonel diyabet, doğum sayısı, etnik köken, doğum ya da gebelik terminasyon yılı	9
Muanda ve ark. 2017	Kanada 1998-2008 Popülasyon tabanlı kohort çalışması	Quebec pregnancy cohort, Quebec Public Prescription Drug Insurance, "Régie de l'Assurance Maladie du Québec", Quebec hospitalization archives data-bases	139,938	SAT'tan 12 ay önce ve doğumdan 12 ay sonra sürekli ilaç reçeteleme sigortası kapsamına sahip olan ve canlı doğum ile sonuçlanan tekiz gebelikler.	Çoğul gebelikler, ilk trimesterde bilinen teratojenlere maruz kalan gebelikler, kromozomal anormallikler ve minör malformasyonlar dışlandı.	Eritromisin (n=697) Azitromisin (n=883) Klaritromisin (n=658)	SAT'ın ilk günü gebeliğin ilk günü olarak belirlendi ve ultrason ölçümleri ile doğrulandı. Maruziyet zamanı gebeliğin ilk trimester olarak belirlendi.	Major konjenital malformasyon, kardiyak malformasyon, ASD/VSD, dolaşım sistemi, kas-iskelet, santral sinir sistemi, sindirim sistemi, solunum sistemi, üriner sistem, genital organ, göz-kulak-yüz ve boyun malformasyonları, kleft palat, kraniyosinotuz	Antibiyotiklere maruz kalmayan gebelikler	ICD-9 ve ICD-10 kodları	Maternal yaş, enfeksiyonlar, komorbiditeler, medeni durum, sosyal destek, doğum yılı, infan cinsiyeti, eğitim seviyesi, ikameti, gebelik öncesi sağlık hizmetlerini kullanım durumu	9

Tablo 8. Meta-analize dahil edilen kohort çalışmalarının karakteristik özellikleri (devam)

	Ülke Çalışma periyodu Çalışma dizaynı	Veri kaynağı	Örneklem büyüklüğü	Dahil etme kriterleri	Dışlama Kriterleri	Maruziyet	Maruziyet zamanları	Çalışmanın çıktısı	Kontrol grubu	Major konjenital malformasyonu belirleme metodu	Değişkenlerin ayarlanması (hesaba katılması)	NOS puanı
Dankier ve ark. 2019	Danimarka 2000-2015 Popülasyon tabanlı kohort çalışması	Danish National Patient Registry, The Registry of Medicinal Product Statistics contains, The Danish Medicinal Birth Registry	932,731	Doğum öncesi en az 2 yıl Danimarka'da ikamet eden kadınların 1 Ocak 2000-31 Aralık 2015 tarihleri arasında Danimarka'da gerçekleşen canlı doğan tüm tekiz gebelikleri	Kromozomal anormallikler, çoğul gebelikler, gestasyonel yaş ile ilgili kayıp bilgisi olan gebelikler, teratojenik etkisi olabilecek ilaçlara (retinoidler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, K vitamini antagonistleri, valproik asit, lityum, karbamazepin, okskarbazepin, fenitoin, fenobarbital veya metotreksat) maruz kalan gebelikler dışlandı.	Eritromisin (n=5563) Azitromisin (n=5037) Roksitromisin (n=3027)	SAT'tan sonraki ilk 90 gün ilk trimester olarak belirlendi ve ultrason görüntülemesinden elde edilen ya da annenin bildiği gerçek tarihe göre doğrulandı. Eğer anne ultrason taramasında kayıtlı değil ise SAT'den sonraki 280 gün maruziyet zamanı olarak belirlendi.	Tüm konjenital malformasyonlar, major konjenital malformasyonlar, kardiyak malformasyonlar	İlk kontrol grubu; gebelik sırasında güvenli olduğu düşünülen dört penisilinden (ampisilin, pivampisilin, benzilpenisilin, fenokmetilpenisilin) herhangi birine maruz kalan gebelikler. İkinci kontrol grubu; gebelikte herhangi bir ajana maruz kalmayan gebelikler.	European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT)	Doğum sırasındaki maternal yaş, doğum sayısı, gebelik öncesi beden kütle indeksi, sigara kullanımı, eğitim seviyesi, çalışma durumu ve yıllık gelir	9
Sarkar ve ark. 2006	Kanada -	The Motherisk Program	369	Azitromisin kullanımı olan ve çalışmaya katılmaya gönüllü gebe kadınlar	Mevcut değil	Azitromisin (n=123)	Gebeliğin herhangi bir döneminde	Major konjenital malformasyon, canlı doğum, spontan abortus, doğum ağırlığı, fetal distress, gestasyonel yaş	maternal yaş, gestasyonel hafta, alkol ve sigara kullanımı açısından eşleştirilmiş iki kontrol grubu. Benzer enfeksiyonlar için gebelikte kullanımı güvenli olduğu düşünülen diğer antibiyotikleri (eritromisin, amoksisilin, klaritromisin, klindamisin) kullananlar ve enfeksiyonu olmayan ve non-teratojenik ilaç kullanımı olan gebelikler.	Major malformasyon ; çocukta fonksiyon ya da sosyal kabuledilebilirlik üzerine olumsuz etkisi olan herhangi bir anomali.	Mevcut değil	8

Tablo 8. Meta-analize dahil edilen kohort çalışmalarının karakteristik özellikleri (devam)

	Ülke Çalışma periyodu Çalışma dizaynı	Veri kaynağı	Örneklem büyüklüğü	Dahil etme kriterleri	Dışlama Kriterleri	Maruziyet	Maruziyet zamanları	Çalışmanın çıktısı	Kontrol grubu	Major konjenital malformasyonu belirleme metodu	Değişkenlerin ayarlanması (hesaba katılması)	NOS puanı
Einarson et al. 1998	Kanada, İtalya, ABD - Kohort	Üç ülkedeki Teratojenite Bilgi Servisleri. The Motherisk Program Toronto, Pregnancy Riskline Filedefriya, Mario Negri Institute Milano, Telefono Rosso Roma, F.R.A.M.E. Program, Londra	314	Klaritromisine maruz kalan ve teratojenite bilgi servislerini arayan kadınlar	Mevcut değil	Klaritromisin (n=157)	Büyük bir çoğunluğu gebeliğin ilk trimesterinde (%78) olmakla birlikte gebeliğin herhangi bir döneminde klaritromisine maruz kalan gebelikler alındı.	Major konjenital malformasyon, minör malformasyonlar, canlı doğum, ölü doğum, spontan abortus, elektif terminasyon, doğum ağırlığı ve doğumdaki gestasyonel hafta	Klaritromisine maruz kalan her kadın aynı merkezden çoğunlukla aynı endikasyon için non-teratojenik ilaç maruziyeti olan gebe ile eşleştirildi.	Yapılandırılmış anket formları ile bilgiler annelerden alındı ve mümkün olduğunca çıktılar ilk basama hekiminden doğrulandı.	Mevcut değil	7
Anderse n ve ark. 2013	Danimarka 1997-2007 Ulusal kohort çalışması	Danish Fertility Database, National Hospital Register, National Prescription Register	931,504	Konsepsiyon zamanı 1 Ocak 1997-31 Aralık 2017 tarihleri arasında Danimarka'daki tüm kayıtlı gebelikler	Kayıt sisteminde kodlama hatası olan gebelikler.	Klaritromisin (n=401)	Gebeliğin ilk trimesteri	Major konjenital malformasyon, spontan abortus, kardiyak malformasyon, ASD/VSD, dolaşım, kas-iskelet, santral sinir, sindirim, solunum, üriner sistem, genital organ, göz-kulak-yüz ve boyun malformasyonları, uzuv defekti, orofasial kleft, nöral tüp defektleri, abdominal duvar defektleri, kromozomal anormallikler ve genetik sendromlar	Klaritromisine maruz kalmayan gebelikler.	Ulusal Hastane Kayıt Sisteminden major malformasyon verileri elde edildi. EUROCAT sınıflandırması kullanıldı.	Maternal yaş, önceki düşüklükler, önceki doğumlar ve gelir	8
Chun ve ark. 2006	Güney Kore 1999-2004 Prospektif kohort çalışması	Samsung Cheil Hastanesi, Maternal-Fetal Sağlık Bölümü, Seul	190	1999-2004 yılları arasında gebelikte roksitromisin maruziyeti olan kadınlar	Mevcut değil	Roksitromisin (n=20)	Erken gebelikte	Major konjenital malformasyon, doğum ağırlığı ve doğumdaki gestasyonel hafta	Yaş ve gebelik sayısı açısından maruziyet grubu ile eşleştirilmiş ve potansiyel teratojenik ajanlara maruz kalmayan kadınlar.	Yenidoğan uzmanı tarafından muayene edildi	Mevcut değil	6

Tablo 8. Meta-analize dahil edilen kohort çalışmalarının karakteristik özellikleri (devam)

	Ülke Çalışma periyodu Çalışma dizaynı	Veri kaynağı	Örneklem büyüklüğü	Dahil etme kriterleri	Dışlama Kriterleri	Maruziyet	Maruziyet zamanları	Çalışmanın çıktısı	Kontrol grubu	Major konjenital malformasyonu belirleme metodu	Değişkenlerin ayarlanması (hesaba katılması)	NOS puanı
Kallen et al. 2014	İsveç 1996-2011	Swedish Medical Birth Register, Birth Defect Register, Hospital Discharge Register	1,575,847	1996-2011 yıllarında doğum yapan kadınlar	Düşükler ve elektif terminasyonlar dışlandı	Eritromisin (n=2531)	Erken gebelik	Tüm malformasyonlar, görece olarak ciddi olan malformasyonlar, kardiyovasküler defektler	Eritromisine maruz kalmayan gebelikler	İnfanların konjenital malformasyonları üç kaynaktan tespit edilmiştir: Medical Birth Register, Birth Defect Register, Hospital Discharge Register	Maternal yaş, doğum sayısı, sigara kullanımı, beden kütle indeksi ve doğum yılı	8

Tablo 9. Meta-analize dahil edilen vaka-kontrol çalışmalarının karakteristik özellikleri

	Ülke Çalışma periyodu Çalışma dizaynı	Veri kaynağı	Örneklem büyüklüğü	Dahil etme kriterleri	Dışlama Kriterleri	Maruziyet	Maruziyet zamanları	Çalışmanın çıktısı	Kontrol grubu	Major konjenital malformasyonu belirleme metodu	Kafa karıştırıcı faktörler	NOS puanı
Czeizel ve ark. 1999	Macaristan 1980-1996 Ulusal kayıt tabanlı vaka-kontrol çalışması	The Hungarian Congenital Abnormality Registry	89,889	Doğum ya da gebeliğin terminasyonu sonrası ilk üç ayda kaydedilen izole ya da multiple konjenital anomaliler	Ortolani manevrasına bağlı konjenital kalça çıkığı, inguinal herni ve hemanjiom. Minor varyantlar (umbilikal herni gibi) Orjini bir sendrom olan malformasyonlar (Down sendromu gibi)	Eritromisin	Major konjenital malformasyonlar için kritik periyod SAT'den sonra 4.-13. Gebelik haftaları arası	Nöral tüp defektleri, oral kleft, kleft palat, poli/sindaktili, kardiyovasküler malformasyonlar, hipospadias, inmemiş testis, club foot	Konjenital anomalisi olmayan iki yenidoğan cinsiyet, doğum tarihi ve ebeveynin ikametne göre bir vaka ile eşleştirildi.	Başta kadın doğum uzmanları ve pediatristler olmak üzere klinisyenler ve ölü doğum ya da infant ölümlerinin otopsisini yapan patolojistler tarafından konjenital anomali tanıları konmuştur	Maternal yaş, doğum sayısı, maternal ek hastalıklar ve kullandığı diğer ilaçlar	7

Tablo 9. Meta-analize dahil edilen vaka-kontrol çalışmalarının karakteristik özellikleri (devam)

	Ülke Çalışma period Çalışma dizaynı	Veri kaynağı	Örneklem büyüklüğü	Dahil etme kriterleri	Dışlama Kriterleri	Maruziyet	Maruziyet zamanları	Çalışmanın çıktısı	Kontrol grubu	Major konjenital malformasyonu belirleme metodu	Kafa karıştırıcı faktörler	NOS puanı
Kallen ve ark. 2003	İsveç 1995-2001 Vaka kontrol çalışması	Swedish Medical Birth Register, Birth Defect Register, Hospital Discharge Register	577,730	1 Temmuz 1995- 31 Aralık 2001 tarihleri arasında doğan kardiyovasküler malformasyonu olan infantlar. Ölü doğumlar hem vaka hem de kontrol grubuna dahil edildi.	Preterm infantlarda PDA, tek umbilikal arteri olanlar, kromozomal anomali olanlar ya da kardiyovasküler malformasyon dışında malformasyonu olan infantlar	Makrolidler, Eritromisin (non-makrolid çok sayıda ilaç değerlendirildi)	Erken gebelik	Herhangi bir tip kardiyovasküler anomali (ciddi, daha az ciddi ve belirtilmeyen şekilde ayrıldı)	1 Temmuz 1995- 31 Aralık 2001 tarihleri arasında İsveç'te doğan tüm infantlar	Gebelik sonuçları doğum ve pediatrik kayıtlardan elde edildi. Yanlılığı önlemek için birden fazla veri tabanında ICD kodların ile doğrulama yapıldı.	Mevcut değil	8
Crider ve ark. 2009	Amerika Birleşik Devletleri 1997-2003 Popülasyon tabanlı çok merkezli vaka-kontrol çalışması	The National Birth Defects Prevention Study	18,096	Hesaplanan doğum zamanları 1 Ekim 1997 ve 31 Aralık 2003 tarihleri arasında olan ve 30'dan fazla major malformasyon kategorisinden en az birinde olan infantlar. Canlı doğan, ölü doğan ya da indüklenmiş abortuslar.	Kormozomal anomali ya da tek gen mutasyonu olan infantlar. Görüşme kayıtları eksik olan anneler ve tip 1 ve tip 2 diyabeti olan anneler dışlandı.	Eritromisin	Tahmini konsepsiyon zamanından 1 ay önce ve 3 ay sonrasına kadar olan dönem perikonsepsiyonel dönem olarak tanımlandı	Nöral tüp defektleri, holoprosenfeali, hidrosefali, anoftalmi, mikroftalmi, katarakt, glokom, anotia, mikrotia, heterotaksi, herhangi bir kalp defekti, koanal atrezi, oral kleft, özefageal atrezi, ince bağırsak atrezisi ya da stenozu, bilier atrezi, rektal atrezi/stenoz, hipospadias, bilateral renal agenezi, mesana ya da kloakal ekstrofi, uzuv defekti, kraniosinotiz, diyafragma hernisi, sakral agenezi ve kaudal displazi, gastroşizis, omfolosel, amniotik band sendromu	Çalışma periyodunda doğum yapan ve aynı coğrafi bölgede yaşayan kadımlar randomize bir şekilde kontrol olarak seçildi	Doğum defekti surveians siteminden çekildi. Malformasyon tanıları klinik genetikçiler tarafından çalışmaya uygunluğu açısından değerlendirildi.	Maternal yaş, ırk, eğitim, hamilelik öncesi vücut kitle indeksi, tahmini doğum tarihinden görüşme tarihine kadar geçen süre, hamilelikten 1 ay öncesine kadar gebeliğin ilk ayı boyunca folik asit veya folik asit içeren multivitaminlerin kullanımı ve herhangi bir perikonsepsiyonel sigara veya alkol kullanımı	7

Tablo 9. Meta-analize dahil edilen vaka-kontrol çalışmalarının karakteristik özellikleri (devam)

	Ülke Çalışma period Çalışma dizaynı	Veri kaynağı	Örneklem büyüklüğü	Dahil etme kriterleri	Dışlama Kriterleri	Maruziyet	Maruziyet zamanları	Çalışmanın çıktısı	Kontrol grubu	Major konjenital malformasyonu belirleme metodu	Kafa karıştırıcı faktörler	NOS puanı
Lin ve ark. 2013	Amerika Birleşik Devletleri, Kanada 1994-2008	Slone Epidemiology Center Birth Defects Study from	11,819	1994-2008 yılları arasında Boston, Philadelphia, Toronto ve San Diego'nun büyük metropol alanlarındaki büyük sevk hastanelerinde ve kliniklerinde doğum yapan ya da New York (2004'ten beri) ve Massachusetts (1998'den beri) eyaletlerinde eyalet çapındaki doğum kusurlarına kayıtlı olan vakalar	İzole minör defektli infantlar. Kromozomal defektler, mendelian kalıtsal hastalıklar, sendromlar, DiGeorge sekansı, metabolik ve fonksiyonel bozukluklar	Makrolidler, Eritromisin Non-eritromisin makrolidler	Major malformasyonlar için maruziyet zamanı ilk trimester. SAT ve ultrasona göre hesaplanan tahmini konsepsiyon tarihinden 90 gün sonrası ilk trimester olarak belirlendi. 91-181 gün arası ikinci trimester, 181 günden doğuma kadar olan periyod üçüncü trimester.	Kardiyovasküler malformasyonlar, pilor stenozu, oral kleft, santral sinir sistemi, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, genital sistem, üriner sistem, kas-iskelet sistemi malformasyonları, hipospadias ve epispadias ve diğerleri	Herhangi bir malformasyonu olmayan infantlar	Hastane taburculuk kayıtları ve doğum defekti kayıt sisteminden çekildi. (tam metodu belirtilmedi)	Tespit edildiği ikamet ve yılı, anne yaşı, ırkı, eğitim düzeyi, hamilelik öncesi vücut kitle indeksi, ailede konjenital malformasyon öyküsü, şeker hastalığı, birinci trimester sigara içimi, perikonsepsiyonel folik asit takviyesi, çoklu hamilelik, idrar yolu, solunum veya vajinal / maya enfeksiyonu, cinsel yolla bulaşan hastalık ve diğer enfeksiyon türleri, ve / veya ilk üç aylık dönemde meydana gelen ateşli hastalıklar	9

Tablo 10. Meta-analize dahil edilen kohort çalışmalarında yer alan major konjenital malformasyon ve kardiyak malformasyon verileri

	Bar-Oz ve ark. 2008 n OR 95% CI	Bar-Oz ve ark. 2012 n OR 95% CI	Bahat-Dinur ve ark. 2013 n OR 95% CI	Cooper ve ark. 2009 n OR 95% CI	Romoren ve ark. 2012 n OR 95% CI	Muanda ve ark. 2017 n OR 95% CI	Damkier ve ark. 2019 n OR 95% CI	Sarkar ve ark. 2006 n OR 95% CI	Andersen ve ark. 2012 n OR 95% CI	Einarson ve ark. 1998 n OR 95% CI	Chun ve ark. 2006 n OR 95% CI	Kallen ve ark. 2014 n OR 95% CI
Major Konjenital Malformasyon												
Tüm makrolid	4/97 OR 1.41 (0.47–4.23)	15/441 OR 1.42 (0.70–2.88)	-/1033 aOR 1.074 (0.839–1.376)		69/2549 aOR 0.96 (0.76,1.22)	265/2332 aOR 1.08 (0.95–1.23)						
Azitromisin	1/27	7/134 OR 2.23 (0.91, 5.50)		23/559 aRR 1.37 (0.85–2.22)		118/883 aOR 1.20 (0.98–1.46)	182/5037 aOR 1.19 (1.03–1.38)	3/113				
Klaritromisin	0/39	4/218 OR 0.76 (0.25, 2.27)				77/658 aOR 1.11 (0.87–1.41)			9/253 aOR 1.03 (0.53–2.00)	4/123		
Roksitromisin	3/31	4/89 OR 1.90 (0.63, 5.79)					92/3027 aOR 1.0 (0.81–1.23)				0/17	
Eritromisin				23/903 aRR 0.86 (0.55–1.34)	51/1786 1.02 (0.77,1.35)	64/697 aOR 0.98 (0.75–1.27)	161/5563 aOR 1.02 (0.87–1.19)					99/2531 aOR/RR 1.18 (0.96–1.44)
Non-teratojen/Maruz kalmayan Kontrol	20/677	17/705	-/104,459	102/340	4616/163,633	12,225/124,469	-/801,648	3/114	24,808/ 705,584		3/170	48,499/ 1,575,847
Diğer antibiyotik kontrol	4/195			232/7216	139/4921	894/9106	-/48,765	2/117		5/143		
Kardiyak Defektler												
Tüm makrolid	1/97 OR 1.17 (0.14–9.78)	7/441 OR 1.91 (0.63–5.62)	aOR 0.953 (0.649–1.4)		25/2549 0.96 (0.65,1.43)	47/2332 aOR 0.93 (0.69–1.25)						
Azitromisin	0/27	4/134 OR 3.59 (0.99, 12.88)		7/559 aRR 1.13 (0.5–2.55)		19/883 aOR 0.95 (0.6–1.5)	57/5037 aOR 1.29 (0.99–1.67)	0/113				
Klaritromisin	0/39	1/218 OR 0.54 (0.06, 4.48)				12/658 aOR 0.84 (0.48–1.49)			2/253 aOR 1.04 (0.26–4.17)	2/123		

Tablo 10. Meta-analize dahil edilen kohort çalışmalarında yer alan major konjenital malformasyon ve kardiyak malformasyon verileri (devam)

	Bar-Oz ve ark. 2008 n OR 95% CI	Bar-Oz ve ark. 2012 n OR 95% CI	Bahat-Dinur ve ark. 2013 n OR 95% CI	Cooper ve ark. 2009 n OR 95% CI	Romoren ve ark. 2012 n OR 95% CI	Muanda ve ark. 2017 n OR 95% CI	Damkier ve ark. 2019 n OR 95% CI	Sarkar ve ark. 2006 n OR 95% CI	Andersen ve ark. 2012 n OR 95% CI	Einarson ve ark. 1998 n OR 95% CI	Chun ve ark. 2006 n OR 95% CI	Kallen ve ark. 2014 n OR 95% CI
Kardiyak Defektler												
Roksitromisin	1/31	2/89 OR 2.68 (0.53, 13.48)					29/3027 aOR 1.10 (0.76-1.58)				0/17	
Eritromisin				9/903 aRR 0.93 (0.45-1.91)	21/1786 1.16 (0.75,1.78)	15/697 aOR 1.11 (0.66-1.87)	46/5563 aOR 1.03 (0.77-1.37)					
Non-teratojen/Maruz kalmayan Kontrol	6/677	6/705		102/3400	1653/163,633	2416/124,469	-/801,648	1/114	5286/ 705,584			43/2531 aOR/RR 1.70 (1.26-2.29)
Diğer antibiyotik kontrol	1/19			89/7216	46/4921	192/9106	-/48,765	0/117		2/143	0/170	16,153/ 1,575,847

*Tabloda verilen OR/RR oranları, çalışmalarda makrolidlere maruz kalmayan ya da non-teratojen ilaçlara maruz kalan kontrol grupları ile yapılan karşılaştırmalardan elde edilen sonuçlardır.

Tablo 11. Meta-analize dahil edilen kohort çalışmalarında yer alan diğer spesifik organ malformasyonları verileri

	Kas-iskelet sistemi	Genito-üriner	Gastro-İntestinal	Santral sinir sistemi	Orofacial kleft	ASD/VSD	Üriner sistem	Genital organ	Solunum sistemi	Uzuv defekti
	n OR %95 CI	n OR %95 CI	n OR %95 CI	n OR %95 CI	n OR %95 CI	n OR %95 CI	n OR %95 CI	n OR %95 CI	n OR %95 CI	n OR %95 CI
Cooper ve ark. 2009										
Azitromisin	8/559 aRR 1.58 (0.61-4.10)	4/559 aRR 1.34 (0.44-4.03)	4/559 aRR 1.57 (0.52-4.75)	1/559 aRR 0.81 (0.1-6.27)	2/559 aRR 4.85 (0.88-26.6)					
Eritromisin	5/903 aRR 0.79 (0.3-2.06)	7/903 aRR 1.42 (0.58-3.44)	0/903 -	1/903 aRR 0.37 (0.05-2.94)	0/903 -					
Non-teratojen kontrol	102/3400	102/3400	102/3400	102/3400	102/3400					
Amoksisilin kontrol	52/7216	52/7216	26/7216	23/7216	15/7216					
Romoren ve ark. 2012										
Tüm makrolid						19/2549 1.08 (0.67,1.71)				
Eritromisin						15/1786 1.22 (0.73,2.04)				
Antibiyotiğe maruz kalmayan kontrol						1124/163,633				
Penisilin kontrol						29/4921				

Tablo 11. Meta-analize dahil edilen kohort çalışmalarında yer alan diğer spesifik organ malformasyonları verileri (devam)

	Kas-iskelet sistemi n OR %95 CI	Genito-üriner n OR %95 CI	Gastro-İntestinal n OR %95 CI	Santral sinir sistemi n OR %95 CI	Orofacial kleft n OR %95 CI	ASD/VSD n OR %95 CI	Üriner sistem n OR %95 CI	Genital organ n OR %95 CI	Solunum sistemi n OR %95 CI	Uzuv defekti n OR %95 CI
Muanda ve ark. 2017					<i>Damak yarığı</i>					
Tüm makrolid	103/2332 aOR 1.05 (0.86-1.28)		35/2332 aOR 1.46 (1.04-2.06)	16/2332 aOR 1.00 (0.6-1.66)	7/2332 aOR 1.70 (0.8-3.6)	35/2332 aOR 0.9 0.64-1.27	23/2332 aOR 1.26 (0.83-1.92)	18/2332 aOR 0.84 (0.52-1.34)	14/2332 aOR 1.15 (0.67-1.97)	
Azitromisin	48/883 aOR 1.17 (0.87-1.57)		15/883 aOR 1.54 (0.92-2.60)	8/883 aOR 1.24 (0.6-2.55)	2/883 aOR 1.27 (0.32-5.08)	14/883 aOR 0.91 (0.53-1.56)	12/883 aOR 1.49 (0.84-2.64)	9/883 aOR 1.04 (0.54-2.01)	6/883 aOR 1.18 (0.52-2.7)	
Klaritromisin	30/658 aOR 1.07 (0.74-1.54)		10/658 aOR 1.44 (0.77-2.70)	4/658 aOR 0.87 (0.32-2.34)	2/658 aOR 1.57 (0.39-6.41)	9/658 aOR 0.82 (0.43-1.59)	2/658 aOR 0.40 (0.1-1.58)	7/658 aOR 1.15 (0.55-2.42)	4/658 aOR 1.12 (0.41-3.07)	
Eritromisin	25/697 aOR 1.03 (0.68-1.53)		10/697 aOR 1.56 (0.83-2.92)	2/697 aOR 0.46 (0.11-1.9)	3/697 aOR 2.49 (0.80-7.74)	11/697 aOR 1.05 (0.58-1.92)	9/697 aOR 2.12 (1.08-4.17)	2/697 aOR 0.34 (0.08-1.40)	4/697 aOR 1.26 (0.46-3.44)	
Maruz kalmayan kontrol	4856/124,469		1099/124,469	725/124,469	194/124,469	1868/124,469	937/124,469	1150/124,469	565/124,469	
Penisilin kontrol	335/9106		88/9106	53/9106	13/9106	150/9106	79/9106	75/9106	45/9106	
Andersen ve ark. 2012								<i>Dış genital organ</i>		
Klaritromisin								2/253 aOR 2.86 (0.71-11.51)		5/253 aOR 1.97 (0.81-4.78)
Maruz kalmayan kontrol								2077/ 705,584		7509/705,584

*Tabloda verilen OR/RR oranları, çalışmalarda makrolidlere maruz kalmayan ya da non-teratojen ilaçlara maruz kalan kontrol grupları ile yapılan karşılaştırmalardan elde edilen sonuçlardır.

Tablo 12. Meta-analize dahil edilen çalışmalarda yer alan diğer gebelik sonuçları

	Canlı doğum n OR %95 CI	Spontan abortus n OR %95 CI	Elektif terminasyon n OR %95 CI	Ölü doğum n OR %95 CI	Preterm doğum n OR %95 CI	Fetal distres n OR %95 CI
Tellem ve ark. 2005						
Tüm makrolid	123/145		13/145		14/145	
Non-teratojen kontrol	839/928		25/928		42/928	
Bar-Oz ve ark. 2008						
Tüm makrolid	97/118	9/118	12/118	0/118		
Non-teratojen Kontrol	677/740	47/740	15/740	1/740		
Diğer antibiyotik grubu	195/213	9/740	7/740	2/740		
Bar-Oz ve ark. 2012						
Tüm makrolid	441/511	39/511	31/511	0/511	37/441	
Non-teratojen kontrol	705/773	52/773	16/773	0/511	61/705	
Sarkar ve ark. 2006						
Azitromisin	113/123	6/123	1/123	3/123		19/113
Non-teratojen kontrol	114/123	8/123	-/123	-/123		26/114
Diğer antibiyotik kontrol	117/123	3/123	-/123	-/123		24/117
Andersen ve ark. 2012						
Klaritromisin	253/401	40/401 aHR 1.56 (1.14–2.13)				

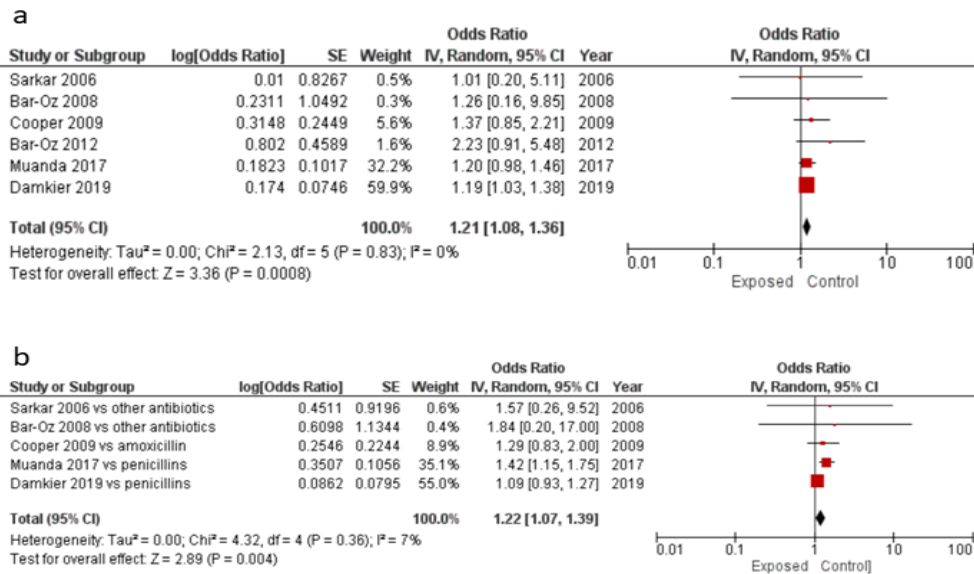
Tablo 12. Meta-analize dahil edilen çalışmalarda yer alan diğer gebelik sonuçları (devam)

	Canlı doğum	Spontan abortus	Elektif terminasyon	Ölü doğum	Preterm doğum	Fetal distres
	n OR %95 CI	n OR %95 CI	n OR %95 CI	n OR %95 CI	n OR %95 CI	n OR %95 CI
Andersen ve ark. 2012 (devam)						
Eritromisin		-/6492 aHR 1.03 (0.94–1.13)				
Maruz kalmayan kontrol	705,584/ 925,012	77,513/ 925,012				
Einarson ve ark. 1998			Terapötik abortus			
Klaritromisin	123/157	22/157	11/157	1/157		
Diğer antibiyotik kontrol	143/157	11/157	3/157	0/157		
Romoren ve ark. 2011						
Eritromisin					346/5729 0,96 (0,86-1,07)	
Maruz kalmayan kontrol					8143/130,889	
Diğer antibiyotik kontrol					905/16,695	
Muanda ve ark. 2017						
Tüm Makrolid		1.61 (1.41–1.85)				
Azitromisin		1.65 (1.34–2.02)				
Klaritromisin		2.35 (1.90–2.91)				
Eritromisin		0.70 (0.49–1.01)				
Antibiyotiklere maruz kalmayan kontrol		-/83,276				

4.1.2. Azitromisin maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyonların meta-analizi

Birincil Analiz

Gebeliğin herhangi bir döneminde azitromisine maruziyet sonrası majör konjenital malformasyon riski ile ilgili OR (14), aOR (12,20), aRR (16) ve dikotom (13,15) sonuç bildiren altı çalışmadan, toplamda 6753 maruz kalan infant, 127,869 kontrol infantın verileri karşılaştırıldı. Sadece Sarkar ve ark.'nın (15) çalışmasında azitromisin maruziyeti tüm gebelik boyunca iken diğer çalışmalarda ilk trimesterde idi. Azitromisin maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyonda istatistiksel olarak anlamlı ve hafif artmış risk bulundu (OR 1.21 [%95 CI 1.08-1.36]). Heterojenite tespit edilmedi (Şekil 7a).



Şekil 7. Kohort çalışmalarında gebeliğin herhangi bir döneminde azitromisine maruziyet sonrası majör konjenital malformasyonların meta-analizi a) Birincil analiz orman grafiği b) Duyarlılık analizi orman grafiği

Duyarlılık analizi

Prenatal azitromisine maruz kalanların diğer antibiyotiklere maruz kalanlar ile karşılaştırıldığı dört çalışmadan (13,15,16,20) dikotom veriler, bir çalışmadan aOR

(12) çekilerek havuzlandı. İlk analizde saptanan hafifçe artmış anlamlı risk, duyarlılık analizinde de devam etti (OR 1.22 [%95 CI 1.07-1.39]) (I^2 %7, $P=0.36$) (Şekil 7b).

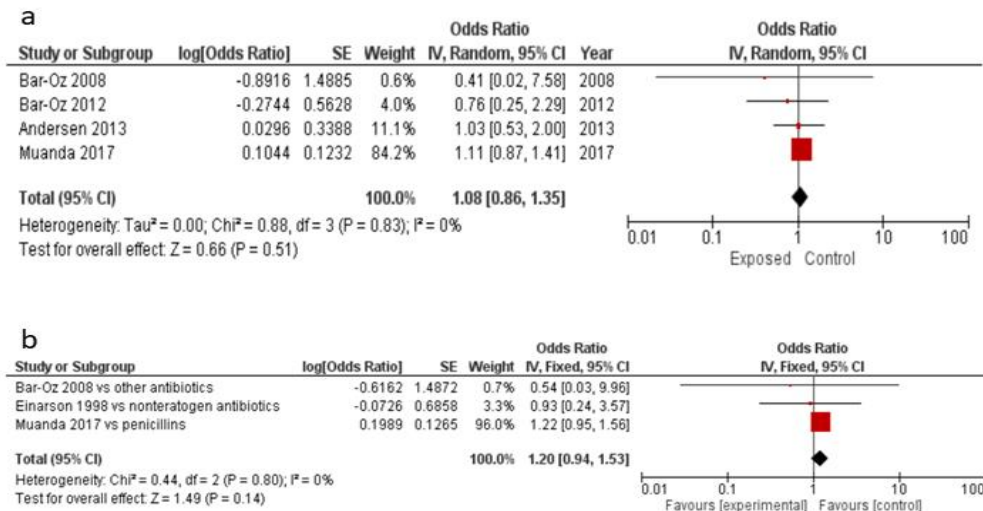
Alt grup analizi

Birincil analizde en fazla ağırlığa sahip olan ve anlamlı ilişki öneren Damkier ve ark. çalışmasından kaynaklanan bir sonuç mu bulunduğunu araştırmak için alt grup analizinde bu çalışma analizden dışlandı. Ve benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı hafifçe artmış risk bulundu (OR 1.25 [%95 CI 1.05, 1.49]).

4.1.3. Klaritromisin maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyonların meta-analizi

Birincil Analiz

Toplam 1168 maruz kalan infant ile 831,435 kontrol karşılaştırıldı. Bir çalışmadan (14) OR, iki çalışmadan (17,20) aOR ve bir çalışmadan (13) dikotom veriler çekilerek uygun şekilde birleştirildi. Çalışmaların hepsinde klaritromisin maruziyet zamanı ilk trimesterdi. Ve meta-analiz sonucunda major konjenital malformasyon riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı tespit edilmedi (OR 1.08 [%95 CI 0.86, 1.35]) (I^2 %0, $P=0.83$) (Şekil 8a).



Şekil 8. Kohort çalışmalarında prenatal klaritromisin maruziyet sonrası majör konjenital malformasyonların meta-analizi a) Birincil analiz orman grafiği b) Duyarlılık analizi orman grafiği

Duyarlılık analizi

Toplamda üç çalışmadan (13,18,20) dikotom veriler çekildi. Einarson ve ark.'nın (18) çalışmasında klaritromisin maruziyeti gebeliğin herhangi bir zamanında olarak belirlenmişti. Kontrol grubu diğer antibiyotiklere maruz kalan gebelikler olan bu analizde klaritromisin maruziyeti ile major konjenital malformasyon riskinde istatistiksel olarak anlamlı risk artışı görülmedi (OR 1.20 [%95 CI 0.94, 1.53]) (I^2 %0, $P=0.80$) (Şekil 8b).

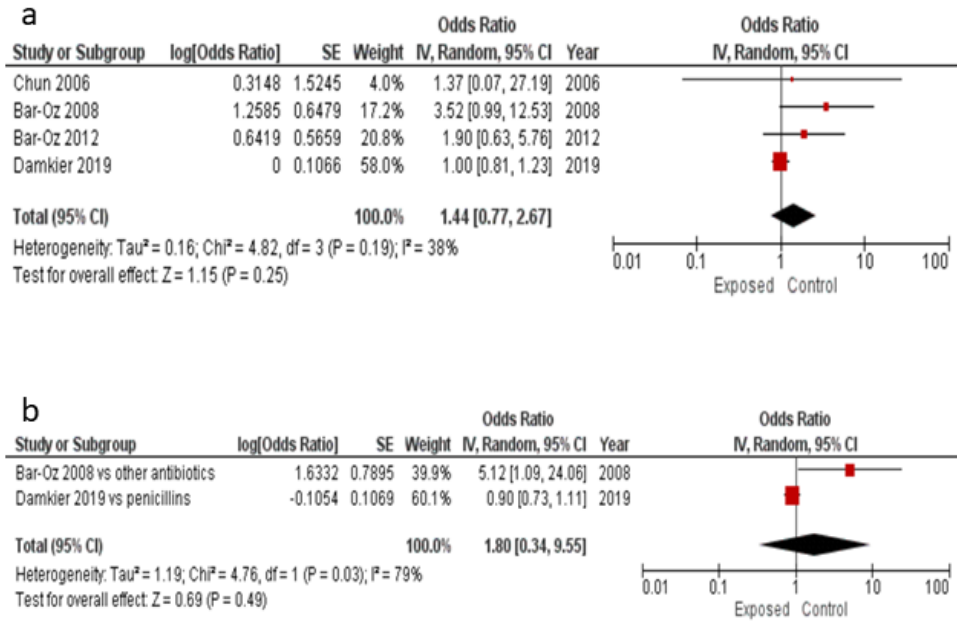
4.1.4. Roksitromisin maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyonların meta-analizi

Birincil analiz

OR bildiren bir çalışma (14), aOR bildiren bir çalışma (12) ve dikotom sonuç bildiren iki çalışma (13,19) olmak üzere toplam 4 çalışmadan veriler çekildi ve log OR ve log SE'ler hesaplanıp uygun şekilde birleştirildi. Roksitromisine ilk trimesterde maruz kalan toplam 3164 infant, makrolidlere maruz kalmayan 803,200 kontrol ile karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte roksitromisin maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyonlarda hafifçe artmış risk bulundu (OR 1.44 [%95 CI 0.77, 2.67]). İstatistiksel olarak anlamlı olmayan düşük derecede heterojenite tespit edildi (I^2 %38, $P=0.19$) (Şekil 9a). Analizde ağırlığı en fazla olan çalışma Damkier ve ark. (12) çalışmasıydı.

Duyarlılık analizi

Roksitromisine maruz kalan gebelerin diğer antibiyotikler ile karşılaştırıldığı iki çalışma bulundu. Damkier ve ark. (12) yaptığı ve kohort popülasyon tabanlı kayıt sisteminden veri elde ettikleri çalışmadan aOR çekildi. Bar-Oz ve ark.'nın 2008 yılında yaptığı TBS kayıtlarına dayanan çalışmasından (13) ise dikotom ham veriler çekildi. Kontrol grubu diğer antibiyotik kullanan gebelerin olduğu duyarlılık analizinde roksitromisin kullanımına bağlı majör konjenital malformasyonda istatistiksel olarak anlamsız orta derecede artmış risk bulundu (OR 1.80 [%95 CI 0.34, 9.55]). İstatistiksel olarak anlamlı yüksek heterojenite saptandı (I^2 %79, $P=0.03$) (Şekil 9b).



Şekil 9. Kohort çalışmalarında ilk trimester roksitromisin maruziyeti sonrası major konjenital malformasyonların meta-analizi a) Birincil analiz orman grafiği b) Duyarlılık analizi orman grafiği

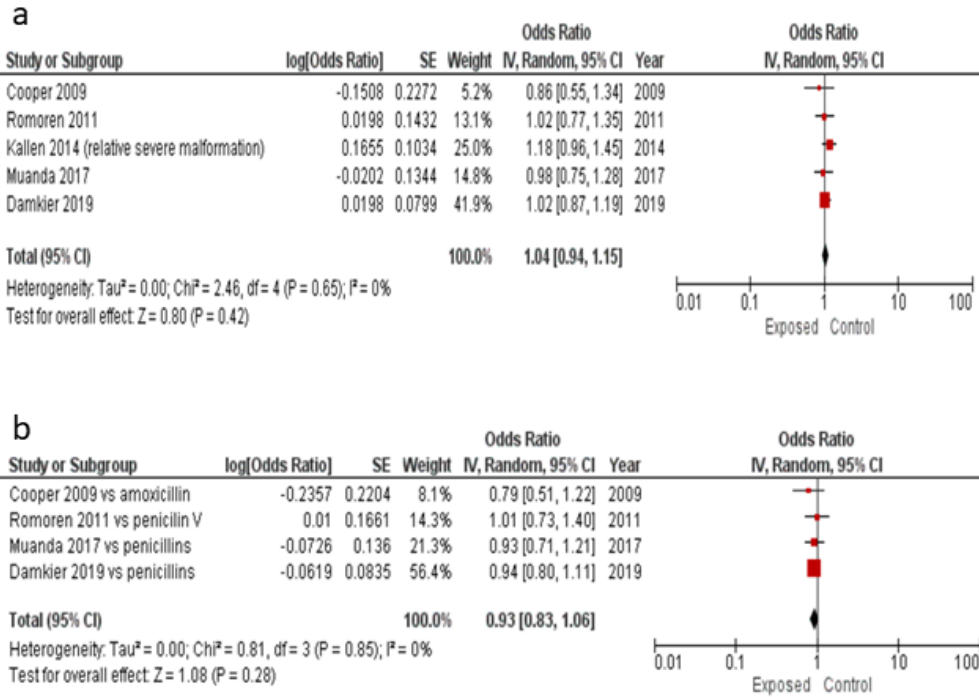
4.1.5. Eritromisin maruziyeti sonrası majör konjenital malformasyonların meta-analizi

Birincil analiz

Toplam ilk trimesterde 11,480 maruz kalan infantın 2,669,017 kontrol ile karşılaştırıldığı major konjenital malformasyon analizinde toplam 5 çalışmadan (4,12,16,20,23) veri çekildi. Bu çalışmalardan elde edilen verilerin hepsi ya aOR ya da aRR idi. İlk trimesterde eritromisin maruziyeti sonrası major konjenital malformasyon riskinde anlamlı bir risk artışı görülmedi (OR 1.04 [%95 CI 0.94, 1.15]) (I² %0, P=0.65) (Şekil 10a).

Duyarlılık analizi

Kontrol grubu diğer antibiyotiklere maruz kalan gebelikler olan 4 çalışmadan dikotom (4,16,20) ve aOR (12) verileri çekildi. Konjenital malformasyon riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı görülmedi (OR 0.93 [%95 CI 0.83, 1.06]) (I² %0, P=0.85) (Şekil 10b).



Şekil 10. Kohort çalışmalarında ilk trimester eritromisin maruziyeti sonrası major konjenital malformasyonların meta-analizi a) Birincil analiz orman grafiği b) Duyarlılık analizi orman grafiği

4.2. Kohort Çalışmalarında Makrolid Maruziyeti Sonrası Kardiyak Malformasyonlar

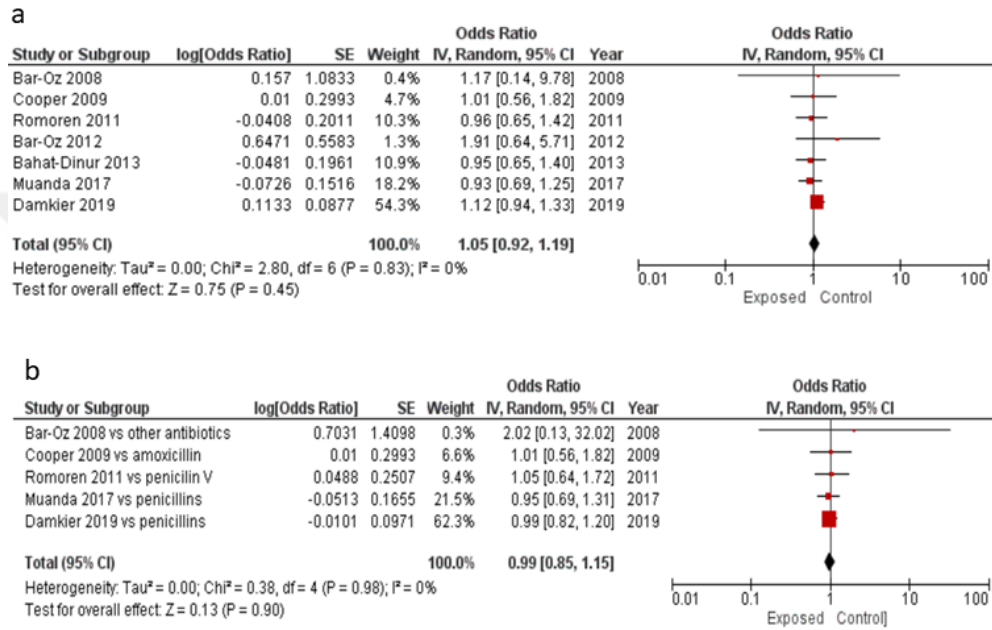
4.2.1. Tüm makrolid maruziyeti sonrası kardiyak malformasyonların meta-analizi

Birincil Analiz

Toplam yedi çalışmadan ilgili OR (10,13,14), aOR (4,20) ve dikotom (12,16) verileri çekildi. Tüm makrolidlere maruz kalan 21,541 infant, makrolidlere maruz kalmayan ya da non-teratojenik ilaçlara maruz kalan 1,199,011 kontrol ile karşılaştırıldı. İlk trimesterde tüm makrolidlere maruziyet sonrası kardiyak malformasyon riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış görülmedi (OR 1.05 [%95 CI 0.92, 1.19]) (I² %0, P=0.83) (Şekil 11a).

Duyarlılık analizi

Kontrol grubunun diğer antibiyotiklere maruz kaldığı gebelerden oluştuğu duyarlılık analizinde beş çalışmadan (4,12,13,16,20) kardiyak malformasyonlar ile ilgili veriler elde edildi. İlk trimesterde tüm makrolidlere maruz kalım ile kardiyak malformasyonlar arasında bir ilişki tespit edilmedi (OR 0.99 [%95 CI 0.85, 1.15]) (I^2 %0, $P=0.98$) (Şekil 11b).



Şekil 11. Kohort çalışmalarında ilk trimester tüm makrolid maruziyeti sonrası kardiyak malformasyon meta-analizi a) Birincil analiz orman grafiği b) Duyarlılık analizi orman grafiği

4.2.2. Azitromisin maruziyeti sonrası kardiyak malformasyonların meta-analizi

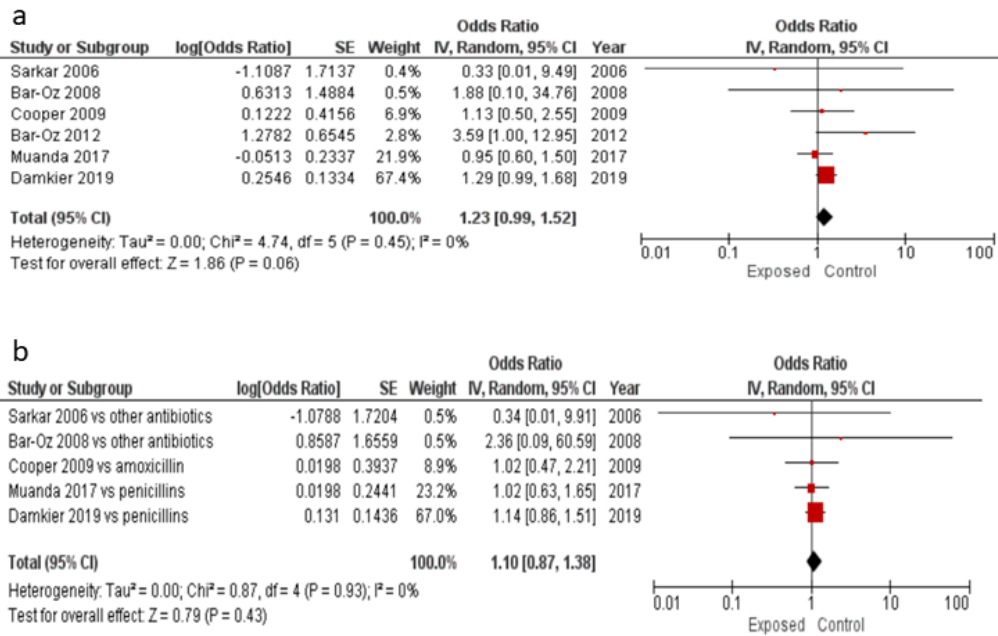
Birincil analiz

Gebeliğin herhangi bir döneminde azitromisine maruz kalım ve kardiyak malformasyonlar arasındaki ilişkiyi inceleyen toplam 6 çalışmada 6753 infant 931,013 kontrol ile karşılaştırıldı. OR (14), aOR (12,20), aRR (16) ve dikotom (13,15) veriler uygun şekilde analiz edildi. Sadece Sarkar ve ark.'nın çalışmasında (15) maruziyet zamanı tüm gebelik olarak alınmıştır, diğer çalışmalarda ilk trimesterdi. Kardiyak

malformasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış eğilimi tespit edildi (OR 1.23 [%95 CI 0.99, 1.52]) (I^2 %0, $P=0.45$) (Şekil 12a).

Duyarlılık analizi

Beş çalışmanın kontrol grubu diğer antibiyotikleri kullanan gebeliklerdi. Dört kohorttan (13,15,16,20) dikotom veriler elde edilirken bir çalışmadan (12) aOR çekildi. Birincil analize göre duyarlılık analizinde kardiyak malformasyon nokta tahmin değeri azaldı ve yine istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı tespit edilmedi (OR 1.10 [%95 CI 0.87, 1.38]) (I^2 %0, $P=0.93$) (Şekil 12b).



Şekil 12. Kohort çalışmalarında Gebeliğin herhangi bir döneminde azitromisine maruz kalım sonrası kardiyak malformasyon meta-analizi a) Birincil analiz orman grafiği b) Duyarlılık analizi orman grafiği

4.2.3. Klaritromisin maruziyeti sonrası kardiyak malformasyonların meta-analizi

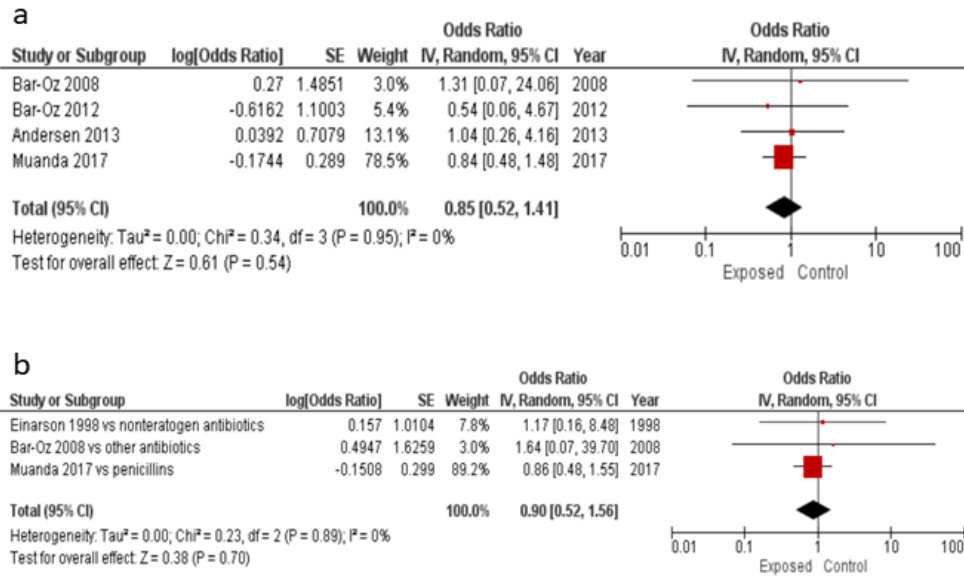
Birincil analiz

İlk trimesterde klaritromisine maruz kalan 1168 infant ile 831,435 kontrolün karşılaştırıldığı analizde bir çalışmadan OR (14), iki çalışmadan aOR (17,20) ve bir

çalışmadan dikotom (13) veri elde edildi. Kardiyak malformasyonlarda anlamlı risk artışı tespit edilmedi (OR 0.85 [%95 CI 0.52, 1.41]) (I^2 %0, $P=0.95$) (Şekil 13a).

Duyarlılık Analizi

Toplam 3 çalışmada (13,18,20) kontrol grubu diğer antibiyotiklere maruz kalan gebeler değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların üçünden de dikotom veriler çekildi. Einarson ve ark.'nın çalışmasında (18) maruziyet zamanı tüm gebelik olarak alınmıştı. Duyarlılık analizinde de klaritromisin sonrası kardiyak malformasyonlar için anlamlı risk artışı görülmedi (OR 0.90 [%95 CI 0.52, 1.56]) (I^2 %0, $P=0.89$) (Şekil 13b).



Şekil 13. Kohort çalışmalarında prenatal klaritromisine maruz kalım sonrası kardiyak malformasyon meta-analizi a) Birincil analiz orman grafiği b) Duyarlılık analizi orman grafiği

4.2.4. Roksitromisin maruziyeti sonrası kardiyak malformasyonların meta-analizi

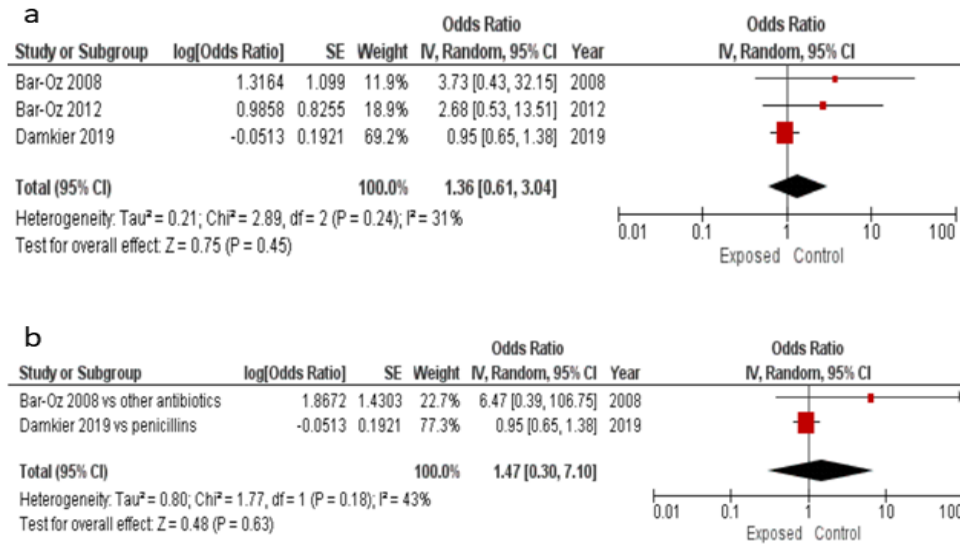
Birincil analiz

Kardiyak malformasyonlar ile ilgili OR içeren bir (14), aOR içeren bir (12) ve dikotom veri içeren bir (13) çalışmadan toplam 3147 roksitromisine maruz kalan infant ile 801,648 maruz kalmayan kontrol karşılaştırıldı. Kardiyak malformasyon nokta

tahmin değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafifçe artmış risk tespit edildi (OR 1.36 [%95 CI 0.61, 3.04]) (I^2 %31, $P=0.24$) (Şekil 14a). İstatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir heterojenite saptandı. Analizde ağırlığı en fazla olan Damkier ve ark.'nın çalışmasıydı (maruziyet grubu $n=3027$) (12). Bu çalışma dışlandığında heterojenitenin ortadan kalktığı görüldü. Bununla birlikte örneklem sayısının azaldığı, nokta tahmin değerinin arttığı ve güven aralığının genişlediği tespit edildi.

Duyarlılık analizi

Sadece iki çalışmadan veriler çekilebildi. Bar-Oz ve ark.'nın 2008 kohortundan dikotom veriler alınırken (13), Damkier ve ark.'nın çalışmasından (12) aOR verisi alındı ve uygun şekilde havuzlandı. Duyarlılık analizinde kardiyak malformasyon nokta tahmin değerinde hafifçe artış olmakla birlikte sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi ve düşük derecede heterojenite saptandı (OR 1.47 [%95 CI 0.30, 7.10]) (I^2 %43, $P=0.18$) (Şekil 14b).



Şekil 14. Kohort çalışmalarında ilk trimester roksitromisine maruz kalım sonrası kardiyak malformasyon meta-analizi a) Birincil analiz orman grafiği b) Duyarlılık analizi orman grafiği

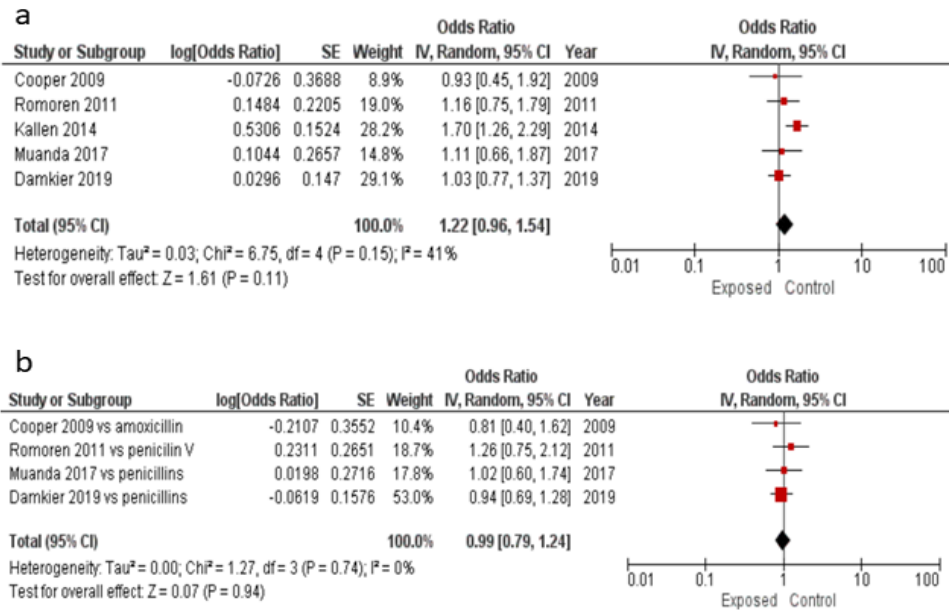
4.2.5. Eritromisin maruziyeti sonrası kardiyak malformasyonların meta-analizi

Birincil analiz

5 kohort çalışmasından (4,12,16,20,23) ilk trimester eritromisin maruziyeti sonrası kardiyak defektler ile ilgili aOR/aRR verileri çekildi. Toplam 11,480 maruz kalan infant ile 2,669,017 kontrol karşılaştırıldı. Eritromisine ilk trimesterde maruz kalım sonrası kardiyak malformasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan minimal bir artış trendi ve düşük derecede heterojenite tespit edildi (OR 1.22 [%95 CI 0.96, 1.54]) (I^2 %41, $P=0.15$) (Şekil 15a).

Duyarlılık analizi

Birincil analizde tespit edilen heterojenite için yapılan duyarlılık analizinde bu durumun kaynağının Kallen ve ark.'nın çalışması (23) olduğu görüldü. Bu çalışma analizden dışlandığında heterojenite ortadan kayboldu ve nokta tahmin değeri 1'e yaklaştı.



Şekil 15. Kohort çalışmalarında ilk trimester eritromisine maruz kalım sonrası kardiyak malformasyon meta-analizi a) Birincil analiz orman grafiği b) Duyarlılık analizi orman grafiği

Kontrol grubunun diğer antibiyotiklere maruz kalan gebeler olarak alındığı duyarlılık analizinde bir çalışmadan (12) aOR, üç çalışmadan (4,16,20) dikotom

veriler çekildi. Bu duyarlılık analizinde ilk trimesterde eritromisin maruziyeti sonrası kardiyak malformasyonlarda anlamlı risk artışı tespit edilmedi (OR 0.99 [%95 CI 0.79, 1.24]) (I^2 %0, P=0.74) (Şekil 15b).

4.3. Kohort Çalışmalarında Makrolid Maruziyeti Sonrası Organ Spesifik Malformasyonların Meta-analizi

4.3.1. Tüm makrolid maruziyeti sonrası organ spesifik malformasyonların meta-analizi

Sadece VSD/ASD riski analiz edildi. İki kohort çalışmasından (4,20) ilgili aOR'lar çekildi ve tüm makrolidlere ilk trimesterde maruz kalım ile VSD/ASD riskinde istatistiksel olarak anlamlı risk artışı tespit edilmedi (aOR 0.96 [%95 CI 0.73, 1.26]) (Tablo 13).

4.3.2. Azitromisin maruziyeti sonrası organ spesifik malformasyonların meta-analizi

Sinir sistemi, genital organ, genitoüriner sistem, kas-iskelet sistemi, orofasial kleft, göz, kulak, yüz ve boyun defektleri ve solunum sistemi malformasyonları araştırıldı.

Sinir sistemi malformasyon riski

Sinir sistemi ve kas iskelet sistemi malformasyonları ile ilgili aOR ve aRR bildiren iki çalışma (16,20) analiz edildi ve ilk trimester azitromisin maruziyeti sonrası istatistiksel olarak anlamlı risk artışı bulunmadı (aOR 1.18 [%95 CI 0.60, 2.34]) (Tablo 13).

Genitoüriner malformasyon riski

Muanda ve ark.'nın çalışmasında genital (aOR 1.04 [%95 CI 0.54, 2.01]) ve üriner defekt (aOR 1.49 [%95 CI 0.84, 2.64]) riski ayrı ayrı bildirildiği, Cooper ve ark. ise genitoüriner defektleri birlikte değerlendirdiği görüldü (aRR 1.34 [%95 CI 0.44, 4.03]). Sarkar ve ark.'nın çalışmasında genital ya da üriner sistem ile ilgili bir analiz

olmamakla birlikte vaka sayıları mevcuttur. Çalışmalar arasında verilerin farklı verilmesi nedeniyle odds oranları havuzlanamadı. İki çalışmadan dikotom (15,20) ve bir çalışmadan (16) aRR genitoüriner defekt verileri havuzlandı ve nokta tahmin değerinde hafif bir artış eğilimi olmakla birlikte anlamlı risk artışı görülmedi (OR 1.40 [%95 CI 0.94, 2.09]) (Tablo 13).

Genital organ malformasyon riski

İki çalışmadan (15,20) elde edilen veriler ile ilk trimester azitromisin maruziyeti sonrası risk artışı tespit edilmedi (OR 1.00 [%95 CI 0.52, 1.90]) (Tablo 13).

Kas-iskelet sistemi malformasyon riski

2 kohort çalışmasında aOR ve aRR ekstrakte edildi (16,20). Kas iskelet sistemi defektlerinde ilk trimester azitromisin maruziyeti sonrası risk artışı tespit edilmedi (aOR 1.20 [%95 CI 0.91, 1.59]) (Tablo 13).

Orofasial kleft riski

Oral kleftlerin sınıflandırılması, dahil edilen çalışmalardan birinde (20) damak yarığı diğerinde (16) ise orofasial kleftler şeklindeydi. Çalışmalardaki “International Classification of Diseases” (ICD) tanı kodları detaylı incelendiğinde dudak yarığı, damak yarığı, dudak ve damak yarığının her iki çalışmada da dahil edildiği görüldü ve ilgili aOR/aRR analize alındı. İlk trimesterde azitromisin maruziyeti sonrası orofasial defekt riskinde istatistiksel anlamlılık olmamakla birlikte nokta tahmin değerleri orta düzey bir ilişki önerdi (aOR 2.25 [%95 CI 0.61, 8.26]). Düşük düzeyde heterojenite tespit edildi ($I^2=30$, $p=0.23$) (Tablo 13).

Göz, kulak, yüz ve boyun malformasyonu riski

Toplamda 2 çalışmadan (15,20) veri çekildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf bir ilişki tespit edildi (OR 1.51 [%95 CI 0.76, 3.02]) (Tablo 13).

Solunum sistemi malformasyon riski

Toplamda 2 çalışmadan (15,20) veri çekildi. İstatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf ilişki tespit edildi (OR 1.57 [%95 CI 0.72, 3.42]) (Tablo 13).

4.3.3. Klaritromisin maruziyeti sonrası organ spesifik malformasyonların meta-analizi

Sinir sistemi malformasyon riski

İki kohorttan (17,20) alınan veriler karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı görülmedi (OR 0.95 [%95 CI 0.47, 1.92]) (Tablo 13).

Genital organ malformasyon riski

İki çalışmada (17,20) erken gebelikte klaritromisin maruziyeti sonrası genital organ malformasyon riskine dair kafa karıştırıcı faktörlerin ayarlandığı odds oranı verilmişti. Kombine edilen odds oranında anlamlı risk artışı tespit edilmez iken nokta tahmin değeri zayıf bir ilişkili önerdi (aOR 1.49 [%95 CI 0.67, 3.32]) (Tablo 13).

Üriner sistem malformasyon riski

İki kohorttan (17,20) elde edilen veriler analiz edildiğinde istatistiksel olarak anlamlı risk artışı görülmedi (OR 0.46 [%95 CI 0.13, 1.56]) (Tablo 13).

Kas-iskelet sistemi malformasyon riski

İki kohort (17,20) analize dahil edildi. İstatistiksel olarak anlamlı risk artışı tespit edilmedi (OR 1.07 [%95 CI 0.75, 1.54]) (Tablo 13).

Orofasiyal kleft riski

İki kohortun (17,20) meta-analizinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafifçe artmış risk bulundu (OR 1.45 [%95 CI 0.42, 5.05]) (Tablo 13).

Göz, kulak, yüz ve boyun malformasyon riski

Dahil edilen iki çalışmada (17,20) meta-analizinde, ilk trimesterde klaritromisin maruziyeti sonrası anlamlı risk artışı bulunmadı (OR 0.96 [%95 CI 0.38, 2.42]) (Tablo 13).

Solunum sistemi malformasyon riski

İki kohort (17,20) analize dahil edildi. İstatistiksel olarak anlamlı risk artışı tespit edilmedi (OR 1.21 [%95 CI 0.47, 3.12]) (Tablo 13).

4.3.4. Eritromisin maruziyeti sonrası organ spesifik defektin meta-analizi

Sinir sistemi malformasyon riski

Toplam iki çalışmadan (16,20) veriler elde edildi ve havuzlandı. Çalışmalardan elde edilen aOR ve aRR birleştirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı risk artışı yaratmadığı görüldü (aOR 0.83 [%95 CI 0.34, 2.00]) (Tablo 13).

Genitoüriner malformasyon riski

Muanda ve ark. genital (OR 0.34 [%95 CI 0.08, 1.4]) ve üriner (OR 2.12 [%95 CI 1.08, 4.17]) sistem malformasyon risklerini ayrı ayrı hesaplamıştı (20). Cooper ve ark. ise genitoüriner anomaliler (OR 1.42 [%95 CI 0.58, 3.44]) altında toplamıştı (16). Bu verilerin birleştirilmesi mümkün olmadığı için bir çalışmadan dikotom bir çalışmadan ise aRR verisi alındı ve meta-analitik yöntem ile birleştirildi. İlk trimesterde eritromisin maruziyetinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak risk artışı yaratmadığı görüldü (OR 0.88 [%95 CI 0.37, 2.09]) ve orta derecede heterojenite saptandı (I^2 %54, $p=0.14$) (Tablo 13).

Kas-iskelet sistemi malformasyon riski

İki çalışmadan elde edilen aOR ve aRR havuzlandı (16,20). İlk trimesterde eritromisin maruziyeti sonrası istatistiksel olarak anlamlı risk artışı tespit edilmedi (aOR 0.99 [%95 CI 0.68, 1.44]) (Tablo 13).

Orofasial kleft riski

Dahil edilen çalışmalardaki verilerin birleştirilebilirliği ile ilgili yapılan değerlendirme azitromisin maruziyeti sonrası orofasial defekt meta-analizinde açıklanmıştır (Bkz. Bölüm 4.3.2). İki çalışmadan (16,20) elde edilen bilgiye göre ilk trimester eritromisin maruziyeti sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte orta düzey ilişki öneren nokta tahmin değeri bulundu (OR 1.78 [%95 CI 0.46, 6.96]) (Tablo 13).

VSD/ASD riski

İki çalışmadan (4,20) ilk trimesterde eritromisin maruziyeti sonrası VSD/ASD riskinin verildiği ilgili aOR'lar çekildi. İstatistiksel olarak anlamlı risk artışı ortaya çıkarmadığı görüldü (aOR 1.14 [%95 CI 0.78, 1.69]) (Tablo 13).

4.4. Makrolid Maruziyeti Sonrası Diğer Gebelik Sonuçları

Analize dahil edilen çalışmalar incelendiğinde, tüm makrolid maruziyeti için sadece iki kohort çalışmasının (13,14) spontan abortus, elektif terminasyon, canlı doğum ve ölü doğum ile ilgili verileri ve bir nested vaka-kontrol çalışmasının spontan abortus (25) ile ilgili verileri içerdiği tespit edildi. Ölü doğum verileri olan iki çalışmadan birinde maruziyet ve kontrol grubunda malformasyon bildirilmediği için havuzlanamadı. Spontan abortus, canlı doğum, elektif terminasyon için elde edilen veriler havuzlandı. Makrolidlere prenatal maruz kalım ile spontan abortus riskinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttığı görüldü (OR 1.49 [%95 CI 1.21, 1.82]) (I^2 %19, $P=0.29$) ($n=3$). Canlı doğum riskinin istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde azaldığı (OR 0.54 [%95 CI 0.40, 0.75]) (I^2 % 10, $P=0.29$), elektif terminasyon riskinin ise arttığı (OR 3.88 [%95 CI 2.19, 6.86]) (I^2 %26, $P=0.25$) tespit edildi (Tablo 13).

Tek tek ajan bazında incelendiğinde ise roksitromisin ile ilgili birleştirilebilir veri bulunmadı.

Azitromisin maruziyeti sonrası spontan abortus verisi içeren iki çalışma mevcuttu (15,25). Bir çalışmadan dikotom veri, bir çalışmadan ise aOR verisi elde edildi ve havuzlandı. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte nokta tahmin değerinde artış eğilimi gözlemlendi (OR 1.33 [%95 CI 0.68, 2.56]) (I^2 %48, $P=0.16$).

İki çalışmada (17,25) eritromisin maruziyeti sonrası spontan abortus verisi mevcuttu. Bir çalışmadan aHR, bir çalışmadan aOR verisi elde edildi ve havuzlandı. Herhangi bir risk artışı tespit edilmemekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı yüksek heterojenite saptandı (aOR 0.88 [%95 CI 0.61, 1.28]) (I^2 %76, $P=0.04$).

Klaritromisin maruziyeti sonrası spontan abortus riskinibi araştırılan iki çalışma vardı. Bir kohort çalışmasından (17) aHR ve bir nested vaka-kontrol (25) çalışmasından aOR verileri çekilerek uygun şekilde birleştirildi. Klaritromisine maruz kalım ile spontan abortus arasında istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yaklaşık 2 katlık bir artış bulundu (OR 1.95 [%95 CI 1.30, 2.90]). Ancak istatistiksel olarak anlamlı yüksek heterojenite saptandı (I^2 %78, $P=0.03$).

4.5. Vaka-kontrol Çalışmalarında Makrolid Maruziyeti Sonrası Sonuçlar

Toplam dört vaka-kontrol çalışmasından kantitatif analizler için veri çekildi. Tüm çalışmalarda maruziyet zamanı ilk trimesterdi. Eritromisine maruz kalım tüm çalışmalarda araştırılırken sadece iki çalışmada tüm makrolidler (21,133) ile ilgili veri vardı. Lin ve ark.'nın çok sayıda çalışma çıktısı değerlendirmekle birlikte sadece vaka grubunda maruziyet sayısı beşten fazla olan ve vaka sayısı 100'den fazla olan çıktılar için aOR analizi yapılmıştır. Vaka kontrol çalışmalarında sadece çalışmada verilen aOR oranı çekildi dikotom veriler çekilerek analizler yapılmadı.

Vaka-kontrol çalışmalarının major konjenital malformasyon, kardiyak malformasyon, diğer spesifik malformasyon ve diğer gebelik sonuçları ile ilgili meta-analiz sonuçları toplu halde "Bulgular" bölümünün sonunda Tablo 13'te verildi.

4.5.1. Vaka-kontrol çalışmalarında tüm makrolid maruziyeti sonrası kardiyak malformasyonların meta-analizi

2 çalışmadan (21,133) aOR verileri elde edildi ve havuzlandı. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (OR 1.28 [%95 CI 0.65, 2.50]) ancak istatistiksel olarak anlamlı yüksek heterojenite saptandı (I^2 %85, $P=0.01$) (Şekil 16a).

4.5.2. Vaka-kontrol çalışmalarında eritromisin maruziyeti sonrası kardiyak malformasyonların meta-analizi

Birincil analiz

Toplam dört çalışmadan (21,24,133,134) kardiyovasküler malformasyonlar ile ilgili aOR verileri çekilmiştir. Çalışmalarda vaka ve kontrol grubunda maruziyet sayıları farklı şekilde verildiği ya da hiç belirtilmediği için toplam analize alınan vaka ve kontrol sayıları belirtilemedi. Czeizel ve ark.'nın çalışmasından elde edilen veri (OR1.60 [%95 CI 0.8, 3.5]) analize eklendiğinde güven aralığının alt ve üst sınırının bir miktar düştüğü gözlemlendi (OR 1.60 [%95 CI 0.76, 3.35]). Lin ve ark. çalışmasında ise güven aralığının üst sınırında (OR 1.30 [%95 CI 0.6, 2.6]) minimal bir artış oluştu (OR 1.30 [%95 CI 0.62, 2.71]). Veriler havuzlandığında annenin ilk trimesterde

eritromisin maruziyeti ile kardiyak malformasyonlar arasında istatistiksel olarak anlamlı olmayan zayıf bir ilişki tespit edildi (OR 1.38 [%95 CI 0.95, 2.01]). İstatistiksel olarak anlamlı olmayan orta derecede bir heterojenite saptandı (I^2 %57, $P=0.07$) (Şekil 16b).

Duyarlılık analizi

İlk analizde saptanan heterojenitenin kaynağının hangi çalışmadan geldiğini bulmak için duyarlılık analizleri yapıldı. Kallen ve ark.'nın 2003 çalışması (21) analizden çıkarıldığında heterojenitenin ortadan kalktığı görüldü ve risk artışı tespit edilmedi (OR 1.10 [%95 CI 0.84, 1.44]) (I^2 %0, $P=0.46$). Crider ve ark.'nın çalışması (24) analizden çıkarıldığında heterojenite yine ortadan kalktı ve istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde bir ilişki bulundu (OR 1.73 [%95 CI 1.27, 2.36]) (I^2 %0, $P=0.64$).

4.5.3. Vaka-kontrol çalışmalarında eritromisin maruziyeti sonrası oral kleft meta-analizi

İki çalışmadan (24,133) dudak yarığı ± damak yarığı olacak şekilde oral kleft aOR verileri çekildi. İlk trimester eritromisin maruziyeti ile oral kleftler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (OR 1.01 [%95 CI 0.31, 3.26]). İstatistiksel olarak anlamlı olmayan orta derecede heterojenite saptandı (I^2 %72, $P=0.06$) (Şekil 16c).

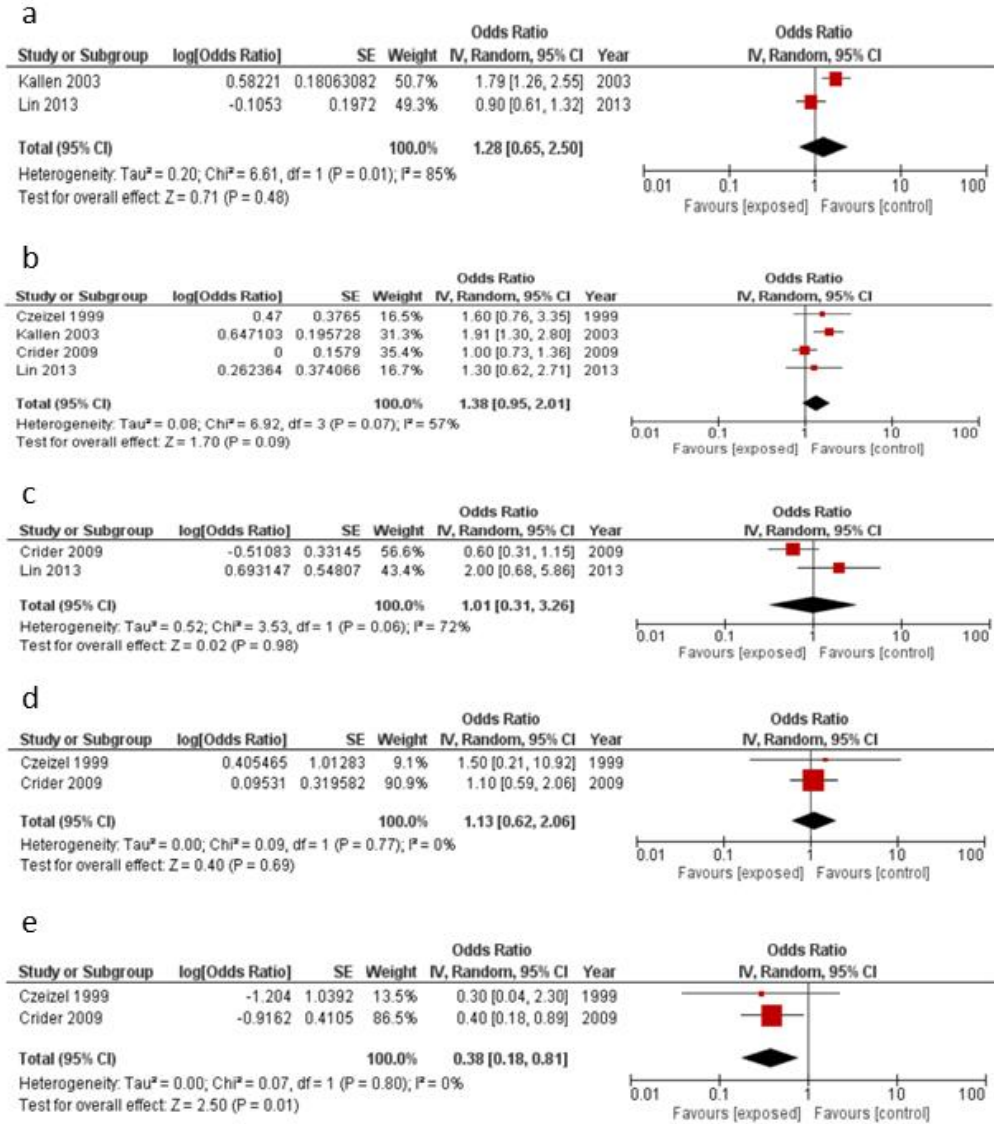
4.5.4. Vaka-kontrol çalışmalarında eritromisin maruziyeti sonrası yarık damak meta-analizi

İki çalışmadan (21,24) elde edilen aOR verileri havuzlandı. Yarık damak gelişimi ile ilk trimester eritromisin maruziyeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (OR 1.13 [%95 CI 0.62, 2.06]) (I^2 %0, $P=0.77$) (Şekil 16d).

4.5.5. Vaka-kontrol çalışmalarında eritromisin maruziyeti sonrası hipospadias meta-analizi

Hipospadiaslı vakalar ile kontrollerin eritromisin maruziyetini değerlendiren iki çalışmaya rastlandı. Crider ve ark. çalışmasında (24) ikinci ve üçüncü derece

hipospadiası olan 919 vakanın 7'sinde, Czeizel ve ark. çalışmasında (134) ise muhtemelen 2816 hipospadias vakasının 1'inde ilk trimester eritromisin maruziyeti vardır.



Şekil 16. Vaka-kontrol çalışmalarında makrolid maruziyeti sonrası meta-analiz sonuçları ve orman grafikleri a) Tüm makrolid maruziyeti sonrası kardiyak malformasyon riski b) Eritromisin maruziyeti sonrası kardiyak malformasyon riski c) Eritromisin maruziyeti sonrası oral kleft riski d) Eritromisin maruziyeti sonrası yarı damak riski e) Eritromisin maruziyeti sonrası hipospadias riski

Bu çalışmalardan ilgili aOR'lar çekildi ve birleştirilmek üzere analize eklendiğinde, Crider ve ark. çalışmasından elde edilen nokta tahmin değerinin (OR 0.4 [%95 CI 0.2-1] güven aralığı alt ve üst sınırının programa kodlandığında bir miktar azaldığı (OR 0.4 [%95 CI 0.18-0.89]) görüldü. Bu şekilde yapılan analiz sonucu ilk trimester eritromisin maruziyetinin hipospadias gelişimini anlamlı olarak azalttığı bulundu (OR 0.38 [%95 CI 0.18, 0.81]) (I^2 %0, $P=0.8$) (Şekil 16e). Lin ve ark.'nın çalışma çıktılarından biri de hipospadias ve epispadias olmakla birlikte bu çalışmada vaka grubunda maruziyet sayısı beşten küçük olduğunda aOR değeri verilmediği ve epispadias verisini de içerebileceği için analize alınmadı.

4.6. Sistematik Derleme

4.6.1. Kohort çalışmaları

Tellem ve ark. 1997-2003 yılları arasında azitromisin, klaritromisin, roksitromisin kullanımı nedeniyle İsrail TBS'ne başvuran anneleri prospektif olarak takip etmiş, non-teratojen ilaç kullanımı olan gebelikler ile karşılaştırmıştır (126). İlk trimesterde maruz kalan 104 gebelikteki konjenital anomali sıklığı 853 kontrol ile karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($5/104 = \%4.0$ vs $32/853 = \%3.75$, $p = 0.156$). Elektif terminasyon sıklığında 3 katlık bir artış tespit edilmiştir ($\%9$ vs $\%2.7$, $p<0.001$). Makrolidlere maruz kalan grupta preterm doğum oranında da yaklaşık iki katlık bir artış gözlenmiştir ($\%11.3$ vs $\%5$, $p<0.001$) (126). Özet bildiri şeklinde yayınlanan bu çalışmanın Bar-Oz ve ark. 2008 yılında yayınladıkları çalışma (13) ile örtüşen veri içerdiği tespit edildi. Çalışmaların kalite skorları karşılaştırıldığında Bar-Oz ve ark. çalışmasının (13) daha yüksek puan aldığı görüldü. Ve meta-analize bu çalışma alındı.

Bar-Oz ve ark. 2008 yılında İsrail ve Hırvatistan'da yürütülen prospektif çok merkezli bir kohort yayınlamıştır (13). İlk trimesterde azitromisin, klaritromisin, roksitromisine maruz kalan 118 gebe ve diğer antibiyotiklere maruz kalan 213 gebe, non-teratojen ilaçlara maruz kalan 740 gebe ile karşılaştırılmıştır. Major konjenital malformasyon riskinde (OR 1.41 [%95 CI 0.47–4.23]) ve kardiyovasküler malformasyon riskinde (OR 1.17 [%95 CI 0.14–9.78]) anlamlı bir risk artışı

görülmemiştir. Elektif terminasyon oranı makrolidlere maruz kalan grupta iki kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%10.2 vs %2.3 vs %2) (13).

Bar-Oz ve ark. 2012 yılında İsrail, İtalya, Çek Cumhuriyeti, Hollanda ve Almanya'dan merkezlerin olduğu çok uluslu prospektif bir kohort yayınlamıştır (14). Yazarlar İsrail verilerinin 2008 yılında yayınlanan çalışma ile çakışmadığını belirtmiştir. Maternal klaritromisin (n=255), azitromisin (n=156) ve roksitromisin (n=100) maruziyetleri, gebeliğin ilk trimesterinde non-teratojenik ajanlara maruz kalan kadınlar ile karşılaştırılmıştır. İlk trimesterde tüm makrolidlere maruziyet sonrası major konjenital malformasyon (OR 1.42 [%95 CI 0.70, 2.88]) ve kardiyak malformasyonlarda (OR 1.91 [%95 CI 0.63, 5.62]) anlamlı risk artışı görülmemiştir. Yazarlar azitromisine maruz kalan grupta hem major malformasyonlarda (OR 2.23 [%95 CI 0.91, 5.50]) hem de kardiyak malformasyonlarda (OR 3.59 [%95 CI 0.99, 12.88]) istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış trendi gözlediklerini belirtmiştir. Bu çalışmada da elektif terminasyon sıklığı makrolidlere maruz kalan grupta daha sık bulunmuştur (%6.1 vs %2.1, $p < 0.001$) (14).

1999-2009 yılları arasında İsrail Soraka Medikal Merkez ve Clalit Sağlık Hizmetleri verilerine dayanan bir kohort çalışması Bahat-Dinur ve ark. tarafından yapılmıştır (10). Çalışma daha önce İsrail verilerini kullanarak yayınlanan çalışmalardan farklı bir merkezde yürütülmüştür ve örtüşen veri içermemektedir. Major konjenital malformasyon için gebeliğin ilk trimesterinde eritromisin (n=325), azitromisin (n=46), klaritromisin (n=141) ve roksitromisine (n=535) maruz kalan gebelikler (toplam n=1033) değerlendirilmiştir. Kontrol grubu makrolid ajanlara maruz kalmayan gebeliklerdir (n=104,459). Analizlerde kafa karıştırıcı faktörler göz önüne alınmıştır ve ilk trimesterde makrolidlere maruz kalım sonrası major konjenital malformasyon (OR 1.074 [%95 CI 0.839–1.376]) ve kardiyak malformasyonlarda (OR 0.953 [%95 CI 0.649–1.400]) istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı tespit edilmemiştir. Ayrıca bu çalışmada üçüncü trimesterde makrolid maruziyeti sonrası infantlarda pilor stenozu ve intusepsiyon riski araştırılmış ve anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (10).

ABD’de 1985-2000 yılları arasında Tennessee Medicaid doğum verileri kullanılarak yürütülen ve 2006 yılında özet bildiri şeklinde sunulan bir retrospektif kohort çalışmasında çok sayıda antibiyotiğin konjenital malformasyon riski araştırılmıştır (157). Yazarlar erken ya da geç gebelikte azitromisin (n=1620) maruziyeti ile major konjenital malformasyon (RR 1.00 [%95 CI 0.72–1.39]) ya da kardiyak, kas-iskelet sistemi, genitoüriner, gastrointestinal veya merkezi sinir sistemi malformasyonlarında anlamlı bir ilişki bulmamıştır. Bu çalışmanın Cooper ve ark. 2009 yılında yayınlanan çalışması (16) ile örtüşen veriler içerdiği anlaşıldı. Her iki çalışmanın da kalite skoru “9” olarak bulundu. Ancak Cooper ve ark.’nın 2009 çalışmasının tam metin makale olması, çalışmamızın çıktıları ile ilgili numerik veri sağladığı için meta-analize bu çalışma alınmıştır.

Cooper ve ark. 2009 çalışmasında; 1985-2000 yılları arasında 30,049 infantın dahil olduğu Tennessee Medicaid (ABD) doğum verileri kullanılmıştır (16). Tüm kohorttaki major konjenital malformasyon sıklığı %2.9 olarak bulunmuştur. SAT’tan sonraki ilk 4 ayda azitromisin (n=559) ve eritromisine (n=903) maruz kalan gebelikler gebeliğinde antibiyotik reçete edilmeyen gebeliklerin sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Çeşitli kafa karıştırıcı faktörler analizlerde göz önüne alınmıştır. Buna göre major konjenital malformasyon, kardiyak, kas-iskelet, genitoüriner, santral sinir sistemi ve orofasial malformasyon riski ile azitromisin ya da eritromisin maruziyeti ilişkili bulunmamıştır. Ayrıca bu çalışmada amoksisilin maruziyeti sonrası doğum defektleri ile ilgili verilerde bulunmaktadır (16).

Norveç veri tabanına ait ilk veri, Nordeng ve ark. 2010 yılında özet bildiri şeklinde sundukları çalışmadır (158). 2004-2008 yılları arasında 179,817 gebenin dahil edildiği bu kohort çalışmasında ilk trimester eritromisin (n=1785) maruziyeti sonrası kardiyovasküler malformasyon riskinde anlamlı bir artış görülmemiştir (aOR 1.4 [%95 CI 0.8, 2.2]). Bu çalışma ile Romoren ve ark. 2012 yılında yayınlanan çalışması (4) aynı veri tabanından örtüşen veriler içerdiği için kalite skoru yüksek olan ve daha fazla çalışma çıktısı içeren 2012 çalışması meta-analize alınmıştır.

2012 yılında yayınlanan ve 2004-2007 yılları arasında 180,120 gebenin dahil olduğu Norveç veri tabanı kohort çalışmasında ilk trimesterde tüm makrolid (n=2549) ve eritromisin (n=1786) maruziyeti sonrası major konjenital malformasyon, kardiyak

malformasyon ve ASD/VSD riski araştırılmıştır (4). İlk kontrol grubu gebelikte herhangi bir antibiyotiğe maruz kalmayan gebe kadınlar olarak belirlenmiştir ayrıca penisilin ve amoksisiline maruz kalan gebeliklerin doğum sonuçları ile ilgili veriler mevcuttur. Önemli kafa karıştırıcı faktörlerin göz önüne alındığı analizlerde, ilk trimesterde ne tüm makrolid ne de eritromisin maruziyeti ile major konjenital malformasyonlar, kardiyak malformasyonlar veya ASD/VSD arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (4).

Berard ve ark. 1998-2008 yılları arasında 135,859 gebenin dahil olduğu Quebec Gebelik Kohortundan elde ettikleri verilerde, ilk trimesterde azitromisin, eritromisin, klaritromisin ve penisilinlere maruz kalan gebelikler ayrı ayrı maruz kalmayan gebelikler ile karşılaştırmıştır (11). İlk trimester azitromisinin maruziyeti sonrası major konjenital malformasyonlarda bulunan istatistiksel olarak anlamlı artmış risk (OR 1.38 [%95 CI 1.14, 1.67]), kafa karıştırıcı faktörler hesaba katıldığında nokta tahmin değerinde azalma ve anlamlılığın kaybolması ile sonuçlanmıştır (aOR 1.19 [%95 CI 0.98–1.44]). Diğer ajanlar için de major konjenital malformasyon, kardiyak defekt ve ASD/VSD riskinde anlamlı bir artış tespit edilmemiştir. Bu çalışmanın verilerinin Muanda ve ark. 2017 çalışması (20) ile karşılaştırıldığı tespit edildi. Kalite skorları eşit olan (NOS puanları 9) çalışmalar arasından daha çok çalışma çıktısı içerdiği ve daha güncel olduğu için Muanda ve ark.'nın çalışması meta-analize alındı.

Muanda ve ark. 1998-2008 yılları arasındaki Quebec Gebelik Kohortu verilerini kullanarak popülasyon tabanlı bir kohort çalışması gerçekleştirmiştir (20). İlk trimesterde eritromisin (n=697), azitromisin (n=883) ve klaritromisine (n=658) maruz kalan gebelikler antibiyotiklere maruz kalmayan gebelikler (n=124,469) ile karşılaştırılmıştır. Ayrıca çalışmada farklı antibiyotiklere (penisilin, sefalosporin, kinolon gibi) maruz kalan gebelerin sonuçları da yer almaktadır. Çok sayıda önemli kafa karıştırıcı faktörler göz önüne alınarak yapılan analizlerde sadece ilk trimester tüm makrolidlere maruziyet sonrası sindirim sistemi malformasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı bir buçuk katlık (aOR 1.49 [%95 CI 1.04, 2.06]) ve eritromisin maruziyeti sonrası üriner sistem malformasyonlarında istatistiksel olarak anlamlı iki katlık bir risk artışı bulunmuş (aOR 2.12 [%95 CI 1.08, 4.17]), diğer analizlerde bir ilişki gösterilmemiştir (20).

Bir başka Kanada çalışması 2006 yılında Sarkar ve ark. tarafından yayınlanmıştır (15). Motherisk Programı verilerine dayanan bu kohort çalışmasının ne Berard ve ark. (11) ne de Muanda ve ark. (20) ile örtüşen verisi mevcuttu. Tüm gebelikte azitromisine maruz kalan 123 gebe iki kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İlk kontrol grubu benzer endikasyonlarda başka antibiyotikler kullanan gebelerden (n=123), ikinci kontrol grubu ise non-teratojenik ilaç kullanımı olan gebelerden (n=123) oluşmaktadır. Maruziyet grubunda üç, hastalık eşleştirilmiş kontrol grubunda iki ve non-teratojen ilaç kullanan kontrollerde üç infantta major malformasyon saptanmıştır. Canlı doğum, spontan abortus, gestasyonel doğum haftası, doğum ağırlığı ve fetal distres gruplar arasında anlamlı olarak farklı bulunmamıştır (15).

Danimarka veri tabanı kullanılarak yapılan 6 kohort çalışmasının 2'si özet (127,128) , 4'ü (12,17,129,130) tam metin makale şeklinde yayınlanmıştır. Beş çalışmada eritromisin, roksitromisin ve azitromisin ile ilgili örtüşen yıllar ve veriler olduğu belirlendi. Kronolojik olarak yayınlanan ilk çalışma (128) ile son çalışma (127) arasında sadece 2000-2003 yılları arasındaki verilerin çakıştığı saptandı. Tam metin makale şeklinde yayınlanan, daha yüksek kalite skoruna sahip ve diğer çalışmalara göre daha fazla çıktımızı karşıladığı için eritromisin, roksitromisin ve azitromisin meta-analizlerinde Danimarka veri tabanı çalışmalarından Damkier ve ark. çalışması (12) dahil edildi. Klaritromisin ile veri içeren tek bir Danimarka çalışması olduğu gözlemlendi. Ve meta-analize Andersen ve ark.'nın bu çalışması (12) alındı.

İlk çalışma Wogelius ve ark. tarafından 2006 yılında özet bildiri şeklinde sunulmuştur (128). 1991-2003 yılları arasındaki 148,877 doğumu kapsayan kohortta eritromisine maruz kalan 2033 gebelik mevcuttur. Maternal ilk trimester eritromisin kullanımı ile tüm malformasyonlar (aRR 1.1 [%95 CI 0.9, 1.4]) ya da kardiyak malformasyonlar (aRR 1.4 [%95 CI 0.9, 2.0]) arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Eritromisin dışındaki diğer makrolidlere (azitromisin, klaritromisin, roksitromisin) maruziyet ile de anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (128).

İkinci Danimarka çalışması Rookkapan ve ark. tarafından 2009 yılında sunulan bir özet bildiridir (127). Eritromisine maruz kalan 1629 kadın, maruz kalmayan 166,276 kontrol ile karşılaştırılmış herhangi bir konjenital defekt (prevalans OR 1.12 [%95 CI: 0.88,1.43]) ve hipertrofik pilor stenozu için anlamlı bir farklılık

görülmemiştir. Önceki çalışma ile benzer şekilde kardiyak malformasyon nokta tahmin değerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafif bir yükseklik gözlenmiştir (HR 1.40 [%95 CI 0.92, 2.14]).

Danimarka veri tabanının 1996-2008 yılları arasındaki kayıtlarına kullanılarak gerçekleştirilen bir başka kohort çalışmasında, ilk trimester antibiyotik maruziyeti sonrası oral kleft riski araştırılmıştır (130). İncelenen antibiyotik gruplarından biri de makrolidlerdir. Aynı analizlerde azitromisin, roksitromisin ve eritromisin maruziyeti sonrası yarık dudak ± yarık damak ve sadece yarık damak değerlendirilmiştir. İlgili OR'lar çalışmada bulunmamakla yazarlar anlamlı bir risk artışı bulunmadığını ancak çalışmanın istatistiksel gücü özellikle azitromisin ve roksitromisin grubunda düşük olduğu belirtmiştir. Yazarlardan e-posta yolu ile veri rica edildi ancak bu verinin sağlanamayacağı yanıtı alındı.

Lund ve ark.'nın 2014 yılında yayınladıkları ve 1996-2011 yılları arasındaki Danimarka verisini içeren bir kohort çalışmasında 999,378 canlı doğumdan gebeliğinde makrolid kullanımı olan 30,091 anne tespit edilmiştir (129). Bu çalışmanın birincil çıktısı hipertrofik pilor stenozu olduğu için prenatal makrolid maruziyeti tüm gebelik zamanını içermektedir. Ayrıca doğum sonrası maternal ve infant makrolid maruziyetleri ile ilgili de bilgi mevcuttur. Çalışmanın Tablo 2'sinde major konjenital malformasyonlar ile ilgili veri olmasına rağmen farklı bir istatistiksel yöntem kullanılarak verildiği ve kontrol grubu verileri olmadığı için bu çalışmadan veri kullanılmadı. Yazarlardan e-posta yolu ile veri rica edildi ancak geri dönüş alınmadı. Çalışmada tüm gebelikte makrolidlere maruz kalım sonrası major konjenital malformasyon sıklığı (%2.3), tüm kohorttaki major konjenital malformasyon sıklığı (%2.2) ile benzer bulunmuştur (129).

Meta-analize dahil edilen Danimarka çalışması ise Damkier ve ark. tarafından 2019 yılında yayınlanmıştır (12). Bu kohort 2000-2015 yılları arasındaki 932,731 canlı doğumu kapsamaktadır. Prenatal penisilin dışındaki antibiyotiklere maruziyet ile major konjenital malformasyon ve kardiyak malformasyon riski araştırılmıştır. Maruziyet grubundaki antibiyotikler içerisinde azitromisin, roksitromisin ve eritromisin yer almaktadır. Hastalık eşleştirilmiş kontrol grubu olarak penisilinlere maruz kalan infantlar belirlenmiştir. İkinci kontrol grubu ise gebelikte herhangi bir

ajana maruz kalmayan gebeliklerdir. Damkier ve ark. pek çok kafa karıştırıcı faktörü hesaba katarak yaptıkları analizlerde ilk trimester eritromisin (n=5563) ve roksitromisin (n=3027) maruziyeti ile major konjenital malformasyon ya da kardiyak malformasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı herhangi bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte azitromisine maruz kalan grup (n=5037) maruz kalmayanlar ile karşılaştırıldığında major konjenital malformasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı ve hafifçe artmış risk bulunmuş (aOR 1.19 [%95 CI 1.03, 1.38]) ve kardiyak defektler için nokta tahmin değerinde anlamlı olmayan hafifçe risk artışı görülmüştür (aOR 1.29 [%95 CI 0.99, 1.67]). Kontrol grubu penisilinlere maruz kalan grup olarak alındığında ise major konjenital malformasyonlarda anlamlılık ortadan kaybolmuş (aOR 1.09 [%95 CI 0.93, 1.27]) ve kardiyak malformasyonlarda nokta tahmin değeri azalmıştır (aOR 1.14 [%95 CI 0.86, 1.51]) (12).

Andersen ve ark. 2013 yılında yayınladıkları Danimarka çalışmasında 1997-2007 yılları arasında 931,504 gebelik (705,837 canlı doğum) verileri bulunmaktadır (17). İlk trimesterde klaritromisin reçetelemesi olan 401 gebelik 253 canlı doğum, 40 spontan abortus ile sonuçlanmıştır. Canlı doğan infantların 9'unda major malformasyon (2 kardiyak, 2 dış genital organ 5 uzuv defekti) tespit edilmiştir. İlk trimesterde klaritromisine maruz kalan infantlar maruz kalmayanlar ile karşılaştırıldığında major konjenital malformasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı bulunmamıştır (aOR 1.03 [%95 CI 0.53, 2.00]). Spontan abortus riskinde ise istatistiksel olarak anlamlı risk artışı görülmüştür (%10 vs %8.3) (aOR 1.56 [%95 CI 1.14, 2.13]). Organ spesifik malformasyonlarda ise kardiyak malformasyonlarda (aOR 1.04 [%95 CI 0.26,4.17]) anlamlı risk artışı bulunmaz iken uzuv defekti (aOR 1.97 [%95 CI 0.81, 4.78]) ve dış genital organ malformasyonlarının (aOR 2.86 [%95 CI 0.71, 11.51]) nokta tahmin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan orta düzeyde bir artış görülmüştür. Ancak bu odds oranlarının güven aralıkları geniştir. Çalışmada spontan abortuslar için hastalık eşleştirilmiş kontrol grupları oluşturulmuştur. Bu gruplardan birisi de eritromisindir. Böylelikle çalışmadan dolayı olarak ilk trimester eritromisine maruziyet sonrası spontan abortus verisi elde edilebilmektedir (aHR 1.03 [%95 CI 0.94, 1.13]) (17).

2017 yılında Le-Nguyen ve ark tarafından özet bildiri şeklinde yayınlanan bir Fransa kohort çalışmasında ilk trimesterde makrolidlere maruz kalınan gebelikler,

penisilinlere maruz kalan ve makrolidlere maruz kalmayan gebelikler ile ayrı ayrı karşılaştırılmıştır (131). Bu gruplarda malformasyon prevalansları sırasıyla %1.9, %2.38 ve %2.31 şeklinde bulunmuştur. İlk trimesterde makrolidlere maruz kalım sonrası konjenital malformasyon riskinde ne penisili kontrol grubuna göre (OR 0.93 [% 95 CI 0.63, 1.37]) ne de maruz kalmayan kontrollere göre (OR 1.02 [%95 CI 0.71, 1.46]) anlamlı bir fark bulunmamıştır. Organ spesifik malformasyonların (sinir, kardiyovasküler, genital, uriner anomaliler veya oro-fasiyal kleftler) prevalanslarında da bir fark tespit edilmemiştir (131). Bu çalışmada konjenital malformasyonların major mü yoksa major ve minör tüm malformasyonlar mı olduğu belirtilmediği için yazarlara e-posta yolu ile soruldu. Ancak cevap alınmadı ve meta-analize dahil edilmedi.

Einarson ve ark. 1998 yılında TBS verilerine dayanan çok merkezli gözlemsel kohort çalışması yürütmüşlerdir (18). Klaritromisine maruziyet zamanı tüm gebelik olarak belirlenmiş ve gebelik sonuçları diğer antibiyotiklere maruz kalan gebelikler ile karşılaştırılmıştır. Maruziyet ve kontrol grubunda tespit edilen minör ve major anomaliler tabloda verilmiştir. Ancak bu tablo detaylı incelendiğinde güncel sınıflama sistemlerine göre oldukça farklılık içerdiği görüldü. Bu sebeple çalışmadaki malformasyon sınıflandırması EUROCAT'e göre revize edildi. Revize edilen gebelik sonuçlarına göre klaritromisine maruz kalan 157 gebelik; 123 canlı doğum, 22 spontan abortus, 11 terapötik abortus, 1 ölü doğum, 4 major ve 9 minor anomali ile sonuçlandı. Çalışmada spontan abortus ve terapötik abortus sıklığında kontrol gruba göre anlamlı fark bulunmuştur (18). Kontrol grubu diğer antibiyotiklere maruz kalan gebeler olduğu için bu çalışmadan elde edilen dikotom veriler klaritromisin maruziyeti sonrası major konjenital malformasyon ve kardiak malformasyonların duyarlılık analizlerinde kullanıldı.

Drinkard ve ark. 2000 yılında yayınladıkları gözlemsel çalışmada ilk trimester klaritromisin maruziyeti sonrası konjenital malformasyon sıklığını incelemiştir (159). Bu çalışmada kontrol grubunun malformasyon sıklığı daha önce yayınlanan bir çalışmadan elde edildiği için meta-analize alınmamıştır. Çalışmada klaritromisine maruz kalan grupta gözlenen malformasyon sıklığının (%3.4, [%95 CI 0.5, 6.3]), toplumda beklenen sıklıktan (%2.8) anlamlı olarak farklı olmadığı bulunmuştur.

Samsung Cheil Hastanesi, Güney Kore’de 1999-2004 yılları arasında erken gebelikte roksitromisin maruziyeti olan 20 kadının, teratojenik ajanlara maruz kalmayan 170 kontrol ile karşılaştırılmıştır (19). Maruziyet grubunda iki spontan abortus ve bir takip sırasında kaybedilen gebelik vardır. 17 canlı doğumda hiç anomalili vaka bildirilmemiştir. Kontrol grubunda ise üç infantta (%1.8) major malformasyon (sindirim sistemi, sinir sistemi ve clubfoot) saptanmıştır. Chun ve ark. bu çalışması dikotom veriler çekilerek meta-analize alınmıştır. Her iki arasında grup doğum ağırlığı ve doğum haftası açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Roksitromisine gebelikte maruziyeti değerlendiren bir diğer kohort Paulus ve ark. tarafından yürütülmüştür (132). 1991-2003 yılları arasında Almanya’da bir TBS’ne ilk trimesterde roksitromisin maruziyeti ile başvuran gebelikler (n=163) prospektif olarak takip edilmiş ve maruziyeti olmayan/ciddi maruziyeti olmayan gebelikler (n=163) ile karşılaştırılmıştır. Maruziyet grubunda gebelikler 133 canlı doğum, 19 spontan abortus, 11 elektif terminasyon ile sonuçlanmıştır. Konjenital anomali oranları maruziyet grubu (10/133, %7,5) ile kontrol (5/142, %3.5) arasında istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak nokta tahmin değerinde orta derecede yükseklik vardır (RR 2.13, [%95 CI 0.75, 6.1]) (132). Maruziyet grubundaki malformasyonlar detaylı incelendiğinde araştırmacıların major ve minör malformasyonları birlikte değerlendirdiği görülmüştür. Özet bildiri şeklinde basılan çalışmada kontrol grubundaki malformasyonlar ile ilgili detaylı bilgi yoktur. Bu sebeple e-posta yolu ile yazarlardan major malformasyon verileri istenmiştir. Ancak cevap alınamadığı için meta-analizden çıkartıldı.

İsveç veri tabanına dayanılarak gerçekleştirilen iki kohort çalışması mevcuttur. İlk çalışma Kallen ve ark. tarafından 2005 yılında yayınlanmıştır (22). 1995-2002 yılları arasında kohorta 677,028 infant dahil edilmiştir. Eritromisine erken gebelikte 1844 infant maruz kalmış ve maruz kalmayan infantlar ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada ayrıca penisilin V’ye maruz kalan 9110 infantın da verisi yer almaktadır. Çeşitli kafa karıştırıcı faktörlerin göz önüne alındığı analizlerde eritromisine maruziyet herhangi bir konjenital anomali ile ilişkili bulunurken (aOR 1.24 [%95 CI 1.01, 1.51]), penisilin V’ye maruziyet ilişkili bulunmamıştır (aOR 1.02 [%95 CI 0.92, 1.13]). Benzer sonuçlar kardiyak malformasyonlar için de bulunmuştur (Eritromisin; aOR 1.84 [%95 CI 1.29, 2.62], Penisilin V; aOR 0.99 [%95 CI 0.80, 1.23]).

Aynı veri tabanı kullanılarak Kallen ve ark. 1996-2011 yılları arasında doğum yapan 1,575,847 kadını değerlendirmiştir (23). Erken gebelikte eritromisine maruz kalan kadınlar (n=2531) kalmayan gebelikler ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada herhangi bir konjenital malformasyonda (aOR/RR 1.14 [%95 CI 0.96, 1.36]) ya da göreceli olarak ciddi malformasyonlarda (aOR/RR 1.18 [%95 CI 0.96, 1.44]) anlamlı risk artışı bulunmamış iken herhangi bir kardiyovasküler defektlerde (aOR/RR 1.70 [%95 CI 1.26-2.29]) istatistiksel olarak anlamlı risk artışı görülmüştür. Her iki İsveç çalışmasının da kalite skorları aynı (8 puan) hesaplandı. O yüzden daha güncel olan ve daha büyük örneklem sayısına sahip olan Kallen ve ark. 2014 çalışması meta-analize alındı.

4.6.2. Vaka-kontrol çalışmaları

Literatürde bulunan altı vaka-kontrol çalışmasının beşi eritromisin (21,24,133,134,160), biri roksitromisin (135) ile ilgiliydi. Çalışma verilerinin elde edildi ülkelere baktığımızda iki Macaristan, iki İsveç ve bir ABD, bir ABD ve Kanada çalışması olduğu görüldü.

1980-1996 yılları arasında doğan 22,865 konjenital anomalili infant, 38,151 sağlıklı infant ile karşılaştırıldığı Macaristan çalışmasında çok sayıda malformasyon grubunda oral eritromisin maruziyeti araştırılmıştır (134). Vaka (%0.5) ve kontrol (%0.5) gruplarında eritromisin kullanım sıklığı benzer olarak bulunmuştur (OR: 1.1 [%95 CI 0.9, 1.4]). Eritromisin maruziyet zamanı farklı periyodlar şeklinde verilmiş olup, meta-analizimizde gebeliğin ikinci/üçüncü ayında maruz kalımlar değerlendirilmiştir. Malformasyon alt grupları değerlendirildiğinde ne kardiyak malformasyonlu vakalarda ne de diğer malformasyon gruplarında eritromisin kullanımını kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde farklı bulunmamıştır.

Kallen ve ark. İsveç veri tabanını kullanarak 2003 yılında yayınlanan bir tam metin (21) ve 2008 yılında sunulan bir özet bildiri (160) yayınlamışlardır. 2003 yılında yayınlanan vaka-kontrol çalışmasında 1995-2001 yılları arasında doğan kardiyovasküler defekte sahip 5015 infant, sağlıklı 577,730 infant ile karşılaştırılmış ve çok sayıda ilaç grubu ile malformasyon ilişkisi araştırılmıştır (21). Hem tüm makrolidlere (aOR 1.79 [%95 CI 1.33, 2.79]) hem de eritromisine (aOR 1.91 [%95 CI

1.30, 2.80]) erken gebelikte maruz kalım herhangi bir tip kardiyovasküler defekt riskini istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde arttırdığı bildirilmiştir.

2008 yılında gebelikte ilaç kullanımı ve kardiyovasküler risk ile ilgili bir vaka-kontrol çalışması sunmuşlardır. 2002-2006 yılları arasında kayıtlı 496,073 infantta, 4656 infantın kardiyovasküler defekte sahip olduğu görülmüştür (160). Çalışma özetinden eritromisin değerlendirilip değerlendirilmediği tam olarak anlaşılamasa da yazarların anlamlı ilişki önerdiği ilaçlar arasında eritromisin yer almamaktadır. Veri olmadığı için meta-analize dahil edilmemiştir.

Crider ve ark. 2009 (24) ve Lin ve ark. 2013 (133); ABD’de yürütülen iki vaka-kontrol çalışmasıdır. Bu iki çalışma arasında bir miktar örtüşen veri olabileceği düşünüldü. Crider ve ark., 1997-2003 yılları arasında Arkansas, California, Georgia, Iowa, Massachusetts, New Jersey, New York, North Carolina, Texas ve Utah eyaletlerinden doğum defektlerini almıştır (24). Lin ve ark. ise 1994-2008 yılları arasında Boston, Philadelphia, Toronto ve San Diego'nun büyük metropol alanlarındaki büyük sevk hastaneleri ve kliniklerinden, New York (2004'ten beri) ve Massachusetts (1998'den beri) eyaletlerinde eyalet çapındaki doğum kusurları kayıtlarından vakaları belirlemiştir (133). Tarih ve eyalet açısından incelendiğinde Massachusetts eyaletinin her iki çalışmada ortak olduğu görülmektedir. Bu eyalette ki doğum kusurları çalışmalar arasında ortak olabilir.

Crider ve ark. 2009 yılında yayınladıkları vaka-kontrol çalışmasında otuz farklı doğum defekti için 13,155 vaka, aynı coğrafi bölgeden seçilen 4941 kontrol ile karşılaştırılmıştır (24). Çalışmada en sık reçete edilen antibakteriyel ajan olarak penisilinler ve ikinci sırada eritromisin bulunduğu belirtilmiştir. Çok sayıda izole organ malformasyonları ile kontrol grubu karşılaştırılmış ve eritromisin maruziyeti sadece anensefali (aOR 2.4 [95% CI, 1.1-5.3]) ve transvers uzuv defektleri (aOR 2.1 [95% CI, 1.0-4.2]) ile ilişkili bulunmuştur. Kardiyak malformasyonlu 5369 vakanın 81’inde ilk trimester eritromisin maruziyeti vardır ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir (aOR 1.0 [%95 CI 0.7, 1.3]) (24).

2013 yılında yayınlanan Lin ve ark. vaka-kontrol çalışmasında kardiyak malformasyonu olan (n=4132) ve pilor stenozu (n=735) olan vaka grupları ayrı ayrı malformasyonu olmayan kontrol infantlar (n=6952) ile karşılaştırılmıştır (133). Tüm

makrolidlere, eritromisine ve non-eritromisin makrolidlere maruziyetini trimesterlere göre araştıran bu çalışmada, ne kardiyak malformasyonlar ile ne de pilor stenozu ile ilaç maruziyeti arasında bir ilişki tespit edilmemiştir. Bunların dışında bakılan pek çok malformasyon grubunda da (oral kleft, santral sinir sistemi, sindirim sistemi, üriner sistem, kas-iskelet sistemi malformasyonları) makrolid ya da eritromisin maruziyeti ile anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Yazarlar, toplam vaka sayısı 100'den az olduğunda ya da vaka grubunda 5'ten az maruziyet olduğunda o malformasyon grubu için risk oranı hesaplamamışlardır (133).

İkinci Macaristan alışması yine Czeizel ve ark. tarafından geekleştirilmiş ve 2000 yılında yayınlanmıştır (135). 1980-1996 yılları arasında Macaristan Konjenital Anomali Kayıt Sistemi verileri kullanılarak yapılan vaka-kontrol çalışmasında ilk trimester roksitromisin maruziyeti ile major konjenital malformasyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (OR 0.9, [%95 CI 0.4-2.1]). Bu çalışmada 22,865 major konjenital malformasyonlu infantın 9'unda, 38,151 kontrol infantın ise 16'sında roksitromisin maruziyeti olduğu görüldü. Ayrıca çalışmada bazı organ spesifik defektler için gözlenen ve beklenen sıklıklar karşılaştırılmış ve herhangi bir defekt için istatistiksel olarak anlamlı artmış bir risk bulunmamıştır. Bu çalışmada roksitromisin dışında diğer makrolidlerden spiramisin, olendomisine ve josamisine de değerlendirilmiştir (135). Başka bir vaka-kontrol çalışmasında roksitromisin ile ilgili veri olmadığı için meta-analize dahil edilmedi.

4.6.2. Nested vaka-kontrol alışmaları

Muanda ve ark. 2017 yılında yayınladıkları bir diğer çalışma antibiyotiklerin gebelikte kullanımı sonrası spontan abortus riski ile ilgili nested vaka-kontrol çalışmasıdır (25). Bu çalışmada 8702 spontan abortus ile sonuçlanan gebelik, 87,020 kontrol gebelik ile karşılaştırılmıştır. Tüm makrolidlere (aOR 1.61 [%95 CI 1.41, 1.85]), azitromisine (aOR 1.65 [%95 CI 1.34, 2.02]) ve klaritromisine (aOR 2.35 [%95 CI 1.90, 2.91]) maruz kalım spontan abortus risk artışı ile ilişkili bulunmuşken eritromisin maruziyetinde bir risk artışı bulunmamıştır (aOR 0.70 [%95 CI 0.49, 1.01]).

4.6.3. Meta-analizler

Makrolidlerin gebelikte kullanımı sonrası konjenital malformasyon ve gebelik sonuçları ile ilgili ilk meta-analiz Nordeng ve ark. tarafından 2013 yılında özet şeklinde sunulmuştur(26). İlk trimester makrolid maruziyeti ile major konjenital malformasyon, kardiyovasküler defekt ve kardiak septal defekt riski araştırılmıştır. 3806 arama sonucu incelenmiş ve 24 çalışma dahil etme kriterlerini karşılamıştır. Tüm makrolidlere maruziyet sonrası konjenital malformasyon (OR 1.04 [%95 CI 0.93, 1.16]) ya da kardiyovasküler malformasyon (OR 1.08 [%95 CI 0.86, 1.36]) riskinde bir artış tespit edilmemiştir.

Fan ve ark.'nın 2018 yılında özet bildiri şeklinde sunulan çalışmaları (136), 2019 yılında tam metin makale şeklinde yayınlanmıştır (27). Bu meta-analize dahil olma kriterleri makrolid maruziyeti sonrası gebelik ya da çocuk sonuçlarını içeren gözlemsel ya da randomize kontrollü çalışmalardır. Yazarlar 19 (10 gözlemsel, 9 randomize kontrollü) çalışmayı meta-analize dahil etmiştir. Kontrol grubu alternatif antibiyotiklere maruz kalan gebeliklerdir. Ve buna göre; gebelikte makrolid maruziyeti spontan abortus (OR 1.82 [%95 CI 1.57, 2.11]), serebral palsi ya da epilepsi (OR 1.78 [%95 CI 1.18, 2.69]), sadece epilepsi (OR_{gözlemsel} 2.02 [%95 CI 1.3, 3.14] ve OR_{RKÇ} 1.03 [%95 CI 0.79, 1.35]) ve gastrointestinal malformasyonlar (OR 1.56 [%95 CI 1.05, 2.32]) ile anlamlı olarak ilişkili tespit edilmiştir. Risk artışı bildirilen malformasyon gruplarının analizlerine dahil edilen çalışmalar şu şekildedir; spontan abortus için 3 gözlemsel çalışma (Einarson ve ark., Andersen ve ark., Muanda ve ark.), serebral palsi/ya da epilepsi için bir gözlemsel çalışma (Meeraus ve ark.), sadece epilepsi için bir gözlemsel çalışma (Meeraus ve ark.), 2 randomize kontrollü çalışma, gastrointestinal malformasyonlar için iki gözlemsel çalışma (Cooper ve ark. ve Muanda ve ark.). Tüm makrolidler için diğer izole malformasyon ya da gebelik sonuçlarında bir risk artışı bildirilmemiştir. Bu meta-analizde de farklı makrolid ajanlar için analizler yapılmıştır. Bu analizlerin detaylarına makalenin ek dosyalarından ulaşıldı. Klaritromisin maruziyeti sonrası spontan abortus (OR 2.11 [%95 CI 1.35, 3.30], I² %74) ve eritromisin maruziyeti sonrası orofasial malformasyon (OR 5.14 [%95 CI 1.22, 21.53], I² %0) analizlerinde istatistiksel olarak anlamlı risk artışı bildirilmiştir. Bunun dışında azitromisin ile ilgili yazarların risk artışı bildirdiği ancak tek bir çalışmadan verilerin çekildiği analizler de mevcuttur (27).

Tablo 13. Kohort ve vaka-kontrol çalışmalarının toplu halde meta-analiz sonuçları

	Birincil analiz					Duyarluluk analizi ^a		
	Çalışma sayısı	Maruz kalan (n)	Kontrol (n)	OR (%95 CI)	I ² (P)	Çalışma sayısı	OR (%95 CI)	I ² (P)
KOHORT ÇALIŞMALAR								
Tüm makrolid								
Major Konjenital Malformasyon	7	21,541	1,199,011	1.06 [0.99, 1.13]	%0 (0.94)	5	1.04 [0.93, 1.17]	%31 (0.21)
Kardiak Malformasyon	7	21,541	1,199,011	1.05 [0.92, 1.19]	%0 (0.83)	5	0.99 [0.85, 1.15]	%0 (0.98)
VSD/ASD	2	4881	288,122	0.96 [0.73, 1.26]	%0 (0.54)			
Spontan Abortus	3			1.49 [1.21, 1.82]*	%19 (0.29)			
Elektif Terminasyon	2			3.88 [2.19, 6.86]*	%26 (0.25)			
Canlı Doğum	2			0.54 [0.40, 0.75]*	%10 (0.29)			
Azitromisin								
Major Konjenital Malformasyon	6	6753	931,013	1.21 [1.08, 1.36]*	%0 (0.83)	5	1.22 [1.07, 1.39]*	%7 (0.36)
Kardiak Malformasyon	6	6753	931,013	1.23 [0.99, 1.52]	%0 (0.45)	5	1.10 [0.87, 1.38]	%0 (0.93)
Sinir Sistemi Malformasyonu	2	1442	127,869	1.18 [0.60, 2.34]	%0 (0.70)			
Genital Organ Malformasyonu	2	996	124,583	1.00 [0.52, 1.90]	%0 (0.51)			
Genitoüriner Sistem Malformasyonu	3	1555	127,983	1.40 [0.94, 2.09]	%0 (0.68)			
Kas-İskelet Malformasyonu	2	1442	127,869	1.20 [0.91, 1.59]	%0 (0.55)			

Tablo 13. Kohort ve vaka-kontrol çalışmalarının toplu halde meta-analiz sonuçları (devam)

	Birincil analiz					Duyarlılık analizi ^a		
	Çalışma sayısı	Maruz kalan (n)	Kontrol (n)	OR (%95 CI)	I ² (P)	Çalışma sayısı	OR (%95 CI)	I ² (P)
Azitromisin								
Orofasiyal kleft	2	1442	127,869	2.25 [0.61, 8.26]	%30 (0.23)			
Göz, kulak, yüz ve boyun malformasyonu	2	996	124,583	1.51 [0.76, 3.02]	%0 (0.66)			
Solunum Sistemi Malformasyonu	2	996	124,583	1.57 [0.72, 3.42]	%0 (0.67)			
Spontan Abortus	2			1.33 [0.68, 2.56]	%48 (0.16)			
Klaritromisin								
Major Konjenital Malformasyon	4	1168	831,435	1.08 [0.86, 1.35]	%0 (0.83)	3	1.20 [0.94, 1.53]	%0 (0.80)
Kardiak Malformasyon	4	1168	831,435	0.85 [0.52, 1.41]	%0 (0.95)	3	0.90 [0.52, 1.56]	%0 (0.89)
Sinir Sistemi Malformasyonu	2	911	830,053	0.95 [0.47, 1.92]	%0 (0.80)			
Genital Organ Malformasyonu	2	911	830,053	1.49 [0.67, 3.32]	%22 (0.26)			
Üriner Sistem Malformasyonu	2	911	830,053	0.46 [0.13, 1.56]	%0 (0.68)			
Kas-İskelet Malformasyonu	2	911	830,053	1.07 [0.75, 1.54]	%0 (0.95)			
Orofasiyal kleft	2	911	830,053	1.45 [0.42, 5.05]	%0 (0.81)			
Solunum Sistemi Malformasyonu	2	911	830,053	1.21 [0.47, 3.12]	%0 (0.66)			
Göz, kulak, yüz ve boyun malformasyonu	2	911	830,053	0.96 [0.38, 2.42]	%0 (0.98)			
Spontan abortus	2			1.95 [1.30, 2.90]*	%78 (0.03)*			

Tablo 13. Kohort ve vaka-kontrol çalışmalarının toplu halde meta-analiz sonuçları (devam)

	Birincil analiz					Duyarlılık analizi ^a		
	Çalışma sayısı	Maruz kalan (n)	Kontrol (n)	OR (%95 CI)	I ² (P)	Çalışma sayısı	OR (%95 CI)	I ² (P)
Roksitromisin								
Major Konjenital Malformasyon	4	3164	803,200	1.44 [0.77, 2.67]	%38 (0.19)	2	1.80 [0.34, 9.55]	%79 (0.03)*
Kardiak Malformasyon	3	3147	803,030	1.36 [0.61, 3.04]	%31 (0.24)	2	1.47 [0.30, 7.10]	%43 (0.18)
Eritromisin								
Major Konjenital Malformasyon	5	11,480	2,669,017	1.04 [0.94, 1.15]	%0 (0.65)	2	0.93 [0.83, 1.06]	%0 (0.85)
Kardiak Malformasyon	5	11,480	2,669,017	1.22 [0.96, 1.54]	%41 (0.15)	2	0.99 [0.79, 1.24]	%0 (0.74)
Sinir Sistemi Malformasyonu	2	1600	127,869	0.83 [0.34, 2.00]	%0 (0.39)			
Genitoüriner Malformasyon	2	1600	127,869	0.88 [0.37, 2.09]	%54 (0.14)			
Kas-İskelet Malformasyonu	2	1600	127,869	0.99 [0.68, 1.44]	%0 (0.62)			
Orofasial kleft	2	1600	127,869	1.78 [0.46, 6.96]	%16 (0.27)			
VSD/ASD	2	2483	288,122	1.14 [0.78, 1.69]	%0 (0.71)			
Spontan Abortus	2			0.88 [0.61, 1.28]	%76 (0.04)*			

Tablo 13. Kohort ve vaka-kontrol çalışmalarının toplu halde meta-analiz sonuçları (devam)

	Birincil analiz					Duyarlılık analizi ^a		
	Çalışma sayısı	Maruz kalan (n)	Kontrol (n)	OR (%95 CI)	I ² (P)	Çalışma sayısı	OR (%95 CI)	I ² (P)
VAKA-KONTROL ÇALIŞMALARI								
Tüm makrolid								
Kardiak Malformasyon	2			1.28 [0.65, 2.50]	%85 (0.01)*			
Eritromisin								
Kardiak Malformasyon	4			1.38 [0.95, 2.01]	%57 (0.07)*			
Oral Kleft	2			1.01 [0.31, 3.26]	%72 (0.06)*			
Yarı Damak	2			1.13 [0.62, 2.06]	%0 (0.77)			
Hipospadias	2			0.38 [0.18, 0.81]*	%0 (0.80)			
* İstatistiksel olarak anlamlılığı ifade eder.								
^a Duyarlılık analizi; kontrol grubu diğer antibiyotiklere maruz kalan gebeleri ele alan çalışmalardan oluşmaktadır.								

5. TARTIŞMA

Kohort çalışmalarının meta-analizi sonucunda sadece maternal azitromisin maruziyeti sonrası major konjenital malformasyon riskinde istatistiksel olarak anlamlı hafifçe artmış risk bulundu ve duyarlılık analizinde bu anlamlılık devam etti. Tüm makrolidler, klaritromisin ve eritromisin maruziyeti için ise anlamlı risk artışı görülmedi. Prenatal roksitromisin maruziyeti ile major konjenital malformasyon riskinde artış eğilimi saptanmakla birlikte sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kardiak malformasyonlar ile tüm makrolid ve klaritromisin maruziyeti arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi. Azitromisinin, eritromisinin ve roksitromisinin kardiak malformasyon birincil analizlerinde saptanan istatistiksel olarak anlamlı olmayan artış eğilimi azitromisin ve eritromisin için duyarlılık analizlerinde gözlenmedi, roksitromisin için ise devam etti. Diğer organ spesifik malformasyonlar ile makrolid maruziyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulmadı. Vaka-kontrol çalışmalarında ise ilk trimester eritromisin maruziyeti sonrası kardiak malformasyon ve diğer spesifik organ malformasyonu riskinde anlamlı artış tespit edilmedi, sadece hipospadias riskini anlamlı olarak azalttığı bulundu.

Diğer gebelik sonuçları incelendiğinde; tüm makrolid maruziyetinin spontan abortus ve elektif terminasyon riskini arttırdığı, canlı doğum ihtimalini azalttığı ve klaritromisin maruziyetinin spontan abortus riskini arttırdığı bulundu.

Mallah ve ark. 2019 Kasım ayında gebelikte makrolid kullanımı ve konjenital malformasyon riski ile ilgili bir meta-analiz yayınlamıştır (28). Bu çalışma bizim tarama periyodumuz dışında kaldığı ve tarama çok daha önce yapıldığı için sistematik derlemeye alınmaması uygun görüldü. Bu meta-analizde gebelikte makrolid ajanlara maruz kalım hiçbir ilaca maruz kalmayanlar ile (OR 1.05 [%95 CI 0.99, 1.12]) ve non-teratojen/non-makrolidlere maruz kalanlar ile (OR 1.06 [%95 CI 1.00–1.12]) karşılaştırıldığında konjenital malformasyon riskinde anlamlı bir artış görülmezken kontrol grupta herhangi bir sınırlama yapılmadığında zayıf bir ilişki tespit edilmiştir (OR 1.06 [%95 CI 1.01, 1.10]) (28).

Yayınlanan diğer meta-analizler ile çalışmamız arasında önemli farklılıklar mevcuttur. i) Makrolidlerin gebelikte sıklıkla kullanıldığı endikasyonlardan bazıları

klamidya enfeksiyonları, gonore enfeksiyonları, preterm membran rüptürü ve toxoplasmadır. Bu endikasyonların kendilerinin de preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal ve neonatal ölüm, neonatal enfeksiyon, fetal anomali gibi fetal advers sonuçları olduğu bildirilmiştir (152–156). Bu nedenle çalışmamıza endikasyon spesifik gözlemsel çalışmalar ya da randomize-kontrollü çalışmalar dahil edilmemiştir. Nordeng ve ark. 2013 yılında sunulan meta-analizinde çalışma tipi ile ilgili detay verilmemekle birlikte dahil etme kriterini karşılayan tüm çalışmalar analize alınmıştır (26). Fan ve ark ise randomize kontrollü çalışmalarını da gözlemsel çalışmalardan ayrı olacak şekilde meta-analize dahil etmiştir (27). Randomize kontrollü çalışmalardan; ölü doğum, neonatal ölüm, epilepsi, serebral palsi verileri çekilmiştir. Bu fetal advers sonuçların aynı zamanda makrolidlerin kullanım endikasyonlarına bağlı olarak gelişmiş olabileceği hiçbir zaman dışlanamaz. Mallah ve ark ise sadece gözlemsel çalışmalarını meta-analize dahil etmiştir (28). ii) Çalışmamızda kohort çalışmaları ile vaka-kontrol çalışmaları ayrı şekilde analiz edilirken Mallah ve ark. meta-analizinde veriler birlikte havuzlanmıştır (28). Fan ve ark. bir nested vaka-kontrol dışında vaka-kontrol çalışması değerlendirmemiştir (27). Kohort ve vaka-kontrol çalışmaları metodolojik olarak birbirinden farklı çalışmalardır. iii) Çalışmamızda tüm makrolid maruziyetleri için dahil edilen çalışmada en az iki farklı makrolid ajanın var olması istendi. Diğer meta-analizlerde ise tüm makrolid maruziyetlerinde araştırılan gebelik sonucu için veri tek bir makrolid ajandan gelse bile dahil edilmiştir. Bu durumda tek bir ajanın etkisi tüm makrolid antibiyotiklere atfedilebilir ve kafa karışıklığı ortaya çıkarabilir. Ayrıca çalışmamızda en az iki çalışmadan veri çekilebiliyor ise o çalışma çıktısı için analiz yapıldı. Ancak Fan ve ark. tek bir makalenin verisini analiz sonucu şeklinde ifade etmiştir. Örneğin serebral palsi ya da epilepsi sonuçlarında sadece Meeraus ve ark. verileri paylaşılmıştır (27). iv) Meta-analizler arasında kontrol grupları birbirinden farklıdır. v) Çalışmamızda sadece major konjenital malformasyon verisi elde edilebilen makaleler değerlendirilmiştir. vi) Dahil etme ve dışlama kriterleri farklı olduğu için meta-analize dahil edilen çalışmalar birbirinden farklıdır. Bizim çalışmamızda 12 kohort, 4 vaka-kontrol ve 1 nested vaka kontrol çalışması analize alınmıştır. Nordeng ve ark. meta-analizinde 24 çalışma (26); Fan ve ark. çalışmasında 9 kohort, 1 nested vaka-kontrol, 11 randomize kontrollü çalışma (27); Mallah ve ark. çalışmasında ise 17 kohort, 4

vaka-kontrol analiz edilmiştir (28). Diğer meta-analizlere dahil edilip bizim kantitatif analizlerimizde olmayan çalışmalar; dahil etme kriterlerimizi tam olarak karşılamayan çalışmalardır. Bu çalışmalar kalitatif olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda sadece azitromisin maruziyeti sonrası major konjenital malformasyon riskinde istatistiksel olarak anlamlı hafif bir artış tespit edildi. Ve bu anlamlılık hastalık eşleştirilmiş kontroller ile karşılaştırıldığında da devam etti. Roksitromisin analizlerinde ise anlamlı olmayan artış eğilimi gözlemlendi. Tüm makrolid, klaritromisin ve eritromisin maruziyetlerinde ise herhangi bir anlamlı risk artışı tespit edilmedi. Tüm makrolid maruziyeti bulgularımız literatürdeki ilk meta-analiz ile uyumludur (26). Fan ve ark.'nın üç çalışmayı dahil ettikleri major konjenital malformasyon analizinde de anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (OR 1.13 [%95 CI 0.99, 1.29]). Bu analizde iki çalışmadan tüm makrolidler, bir çalışmadan sadece klaritromisin verisi alınmış ve diğer antibiyotiklere maruz kalan gebelikler ile karşılaştırılmıştır (27). Mallah ve ark. ise kontrol grubunda kısıtlama uygulamadıklarında, tüm makrolidlere maruziyet sonrası herhangi bir konjenital malformasyon için hafifçe artmış bir risk göstermiştir (OR 1.06 [%95 CI 1.01–1.10]), diğer kontrol gruplarında bir risk artışı bulunmamıştır (28). Yazarlar, anlamlı artış bildirilen bu analizde kullandıkları veriler için ne makrolid ajan tipinde ne de malformasyon tipinde bir kısıtlamada bulunmamışlardır. Örneğin bir çalışmadan (161) hipertrofik pilor stenozu verisini alıp bunu sindirim sistemi malformasyonu olarak sınıflandırmış ve herhangi bir konjenital malformasyon analizine dahil etmişlerdir. Bu metodoloji kendi içinde ciddi sıkıntılar barındırmakla birlikte bizim dahil ettiğimiz verilerden oldukça farklıdır. Çünkü sindirim sistemi malformasyonları sadece hipertrofik pilor stenozundan meydana gelmez (162) ve EUROCAT'a göre pilor stenozu gastrointestinal sistemin minör malformasyonları içerisinde yer almaktadır (163). Bu nedenle Mallah ve ark. herhangi bir konjenital malformasyon riskinin bizim major konjenital malformasyon riskimizden bir miktar farklı olması beklenebilir bir sonuçtur.

Meta-analizimizde en fazla ağırlığa sahip olan çalışmalardan biri Damkier ve ark. 2019 yılında yayınlanan çalışmasıdır (12). Gebelikte makrolid (eritromisin, azitromisin, roksitromisin) maruziyeti olan toplam 13,627 gebe, kontroller ile karşılaştırılmıştır. Bu kohort çalışmasında da ilk trimester azitromisine maruz kalanlar,

maruz kalmayanlar ile karşılaştırıldığında bizimle benzer şekilde major konjenital malformasyonlarda artış tespit etmiştir (aOR 1.19 [%95 CI 1.03, 1.38]). Ancak farklı olarak penisilinlere maruz kalan grupla karşılaştırdıklarında bu anlamlılık ortadan kaybolmuştur (aOR 1.09 [%95 CI 0.93, 1.27]) (12). Ayrıca yaptığımız alt grup analizinde acaba sonucun anlamlı çıkmasının nedeni; analize dahil edilen çalışmalar arasında anlamlı ilişki öneren ve en fazla ağırlığa sahip olan Damkier ve ark. (12) mı diye araştırdığımızda ve bu çalışmayı analizden çıkardığımızda da benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı hafifçe artmış risk bulundu (OR 1.25 [%95 CI 1.05, 1.49]). Bunun dışında Bar-Oz ve ark. 2012 çalışmasında (14) azitromisin maruziyeti sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmayan 2 katlık bir artış major konjenital malformasyonlar için bulunmuştur. Tüm bu çelişkili literatür değerlendirildiğinde major konjenital malformasyonlar için hafifçe artmış riskin maternal kafa karıştırıcı faktörlere bağlı olabileceği düşünüldü. Her ne kadar hastalık eşleştirilmiş kontrol grubu oluşturmak için duyarlılık analizlerinde diğer antibiyotiklere maruz kalan gebelikler kontrol grubu olarak alınmış olsa da bu analizlerin büyük bir kısmında çalışmalardan dikotom veriler çekilebildi. O yüzden azitromisinin duyarlılık analizinde maternal kafa karıştırıcı faktörler dışlanamamıştır. Ve Damkier ve ark. (12) kafa karıştırıcı faktörleri hesaba katan, penisilin kontrol grubu analizlerinde anlamlılığın ortadan kalkması azitromisine maruz kalımda bulunan anlamlı major konjenital malformasyon riskinde maternal kullanım endikasyonlarının fetal advers etkilerinin bir katkısı olabileceği sonucuna varıldı.

Makrolid antibiyotiklerin gebelikte kullanımı ile ilgili en büyük endişe kardiyak malformasyonlardan kaynaklanmaktadır. Embriyo kültürleri ile yapılan bir çalışma, makrolidlerin embriyonik kalp üzerine bradikardi ve aritmi etkileri olduğunu ve kardiyak malformasyon patogenezinin katkıda bulunduğunu önermiştir (116). Olası teratojenik mekanizma teorisi; potasyum kanal (I_{Kr}) blokajı ile gelişen bradikardi ve aritminin neden olduğu kardiyak akım hızı değişimi ve hipoksi ile açıklanmıştır. Bilinen bir teratojen olan fenitoin sodyum kanal blokajı yanında, I_{Kr} blokajı da yaptığı gösterilmiştir. Ayrıca human ether- α -go-go-related (hERG)/ I_{Kr} blokajı yapan sınıf-III antiaritmik ilaçların ratlarda kardiyak malformasyonlara neden olduğu bildirilmiştir (164). İnsan hücre kültür çalışmalarında eritromisine bağlı I_{Kr} blokajı yaptığı gösterilmiştir (165). Ayrıca yetişkinlerde ani kardiyak ölüm ile eritromisin kullanımını

ilişkilendiren çalışmalar vardır (166). Moleküler ya da in vitro çalışmalardan kaynaklanan teorik endişelere ek olarak özellikle İsveç veri tabanı kayıtlarına dayanarak gerçekleştirilen kohort ve vaka kontrol çalışmalarında tüm makrolid (21) ve eritromisin (21–23) ile kardiyak malformasyonlar arasında anlamlı ilişkiler tanımlanmıştır. Tüm bu çalışmalara istinaden İsveç ve Norveç ilaç otoriteleri gebelikte makrolid kullanımı ile ilgili bir uyarı yayınlamıştır (4). Ayrıca birkaç çalışma anlamlı olmamakla birlikte eritromisin (127,128), azitromisin (12,14) ve roksitromisin (14) sonrası kardiyak malformasyon nokta tahmin değerlerinde hafifçe yükseklikler bildirmiştir. Bizim çalışmamızda tüm makrolidlere maruziyet ya da spesifik makrolidlere maruziyet ile kardiyak malformasyonlar arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Ancak kohort çalışmalarının analizinde azitromisin, eritromisin ve roksitromisin de istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış eğilimi gözlemlendi ve bu bulgu kantitatif analizimizde yer almayan çalışmalar ile de uyumludur (127,128,132). Artış eğilimi azitromisin ve eritromisinin duyarlılık analizlerinde ortadan kayboldu. Roksitromisin duyarlılık analizinde ise nokta tahmin değeri bir miktar daha yükseldi ve heterojenite saptandı. Vaka-kontrol çalışmaları birleştirildiğinde de istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafifçe artmış risk ve heterojenite gözlemlendi. Heterojenitenin kaynağı olarak iki çalışma bulundu (21,24). Duyarlılık analizinde İsveç veri tabanı çalışması (21) dışlandığında; heterojenite ortadan kalktı ve nokta tahmin değeri azalırken, ABD çalışması (24) dışlandığında; istatistiksel olarak anlamlı artış görüldü. Fan ve ark., tüm makrolid ve eritromisin analizlerinde kardiyak malformasyon riskinde artış tespit etmemiştir (27). Aynı şekilde Mallah ve ark. da makrolid maruziyeti sonrası kardiyovasküler malformasyon riskinde artış bildirmemiştir (28). Moleküler çalışmalarda makrolid kullanımı ile kardiyak malformasyon teratogenezi açıklanmaya çalışılsa da, İsveç veri tabanı kaynaklı olanlar hariç gözlemsel epidemiyolojik çalışmalarda ne eritromisin ne de makrolid kullanımı ile kardiyak malformasyon arasında anlamlı bir ilişki kurulmamıştır.

İlk trimester roksitromisin maruziyeti sonrası hem major konjenital malformasyon hem de kardiyak malformasyon riskinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan hafifçe artmış risk bulundu. Konjenital malformasyon bulgusu Mallah ve ark. meta-analizi (28) ve kantitatif analize almadığımız Paulus ve ark. kohort çalışması (132) ile benzerdir. Ayrıca analizde düşük derecede heterojenite saptanmıştır.

Heterojenitenin kaynağının analizde en çok ağırlığa sahip Damkier ve ark. olduğu tespit edildi. Bu çalışma daha geniş örneklem sayısına sahip olması, popülasyon tabanlı kohort çalışması olması gibi diğer çalışmalardan ciddi farklılıkları vardır (12). Toplam 3164 vakanın sadece 137'si diğer çalışmalardan (13,14,19) alınmıştır. Duyarlılık analizlerinde ise artan nokta tahmin değeri ve major kardiyak malformasyonlar için anlamlı yüksek heterojenite bulundu. Analiz için sadece iki çalışmadan (12,13) veri çekilmiş olması ve bu çalışmaların metodolojik ve klinik ciddi farklılıklarının olması heterojenitenin sebebidir. Bununla birlikte kantitatif analize almadığımız roksitromisin ile ilgili tek vaka kontrol çalışmasında major konjenital malformasyon riskinde bir artış tespit edilmemiştir (135). 3164 maruziyet teratojenite alanında yorum yapmak için iyi bir sayı olmakla birlikte bu maruziyetlerin çok büyük bir kısmı tek bir çalışmadan kaynaklandığı için roksitromisinin teratojenite riski ile ilgili kesin yorumlarda bulunmak zordur. Bu konu ile ilgili daha güvenilir çıkarımlarda bulunabilmek için geniş çaplı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Reprotox veri tabanından ulaşılan bilgiye göre eritromisinin ratlarda ürogenital anomaliyi arttırdığı bilgisine ulaşılmıştır ancak hayvan çalışmasının tam metnine ulaşamadığı için çalışma ile ilgili detaylar bilinmemektedir (108). Muanda ve ark. üriner sistem malformasyonlarında eritromisin maruziyeti sonrası 2 katlık bir risk artışı saptamıştır (OR 2.12 [%95 CI 1.08, 4.17]) (20). Bu nedenle çalışmamızda üriner sistem malformasyonlarının araştırılması hedeflendi ancak meta-analize dahil edilen çalışmalardaki sınıflandırma farklılığı olduğu görüldü. Bu sebeple yapılan analizlerin bazılarında üriner, bazılarında genital, bazılarında ise genitoüriner malformasyonlar araştırıldı. Eritromisin maruziyeti sonrası üriner sistem malformasyonlarını araştıran bir kohort görüldüğü için; ürogenital malformasyon verisi olan iki kohorttan (16,20) çekilen dikotom veriler ile ürogenital malformasyon riski hesaplandı. Ve ilk trimester eritromisin maruziyeti ile artmış bir risk tespit edilmedi (OR 0.88 [%95 CI 0.37, 2.09]). Ancak analizde orta derecede heterojenite saptandı. Azitromisin maruziyeti ile genital ve genitoüriner sistem malformasyonlarında; klaritromisin maruziyeti sonrası ise genital organ ve üriner sistem malformasyonlarında bir risk artışı tespit edilmedi. Fan ve ark. meta-analizinde ise Cooper ve ark.'dan eritromisin (16), Muanda ve ark.'dan ise tüm makrolidlerin ürogenital malformasyon verileri (20) alınmış ve antibiyotik kullanan kontroller ile karşılaştırılmıştır. Kontrol grupları ve çekilen veriler bir miktar

farklı olmasına rağmen bulgularımızla benzer artmış bir risk bildirilmemiştir (OR 1.05 [%95 CI 0.76, 1.44]) (27). Mallah ve ark. meta-analizinde ise toplam altı kohort ve vaka kontrol çalışmasından elde edilen ürogenital sistem malformasyon verileri havuzlanmış anlamlı risk artışı bulunmamıştır (OR 0.96 [%95 CI 0.69, 1.34]) (28). Her iki meta-analizin de dahil etme ve dışlama kriterleri bizim çalışmamızdan farklıdır. Buna rağmen ürogenital malformasyon riskinde artış tespit edilmemiştir.

Muanda ve arkadaşlarının yaptığı kohort çalışmasında tüm makrolidlere maruz kalım ile sindirim sistemi malformasyonlarında anlamlı risk artışı (OR 1.46 [%95 CI 1.04, 2.06]) tespit edilmiştir (20). Mallah ve ark. meta-analizinde dokuz çalışmadan elde ettiği veriler ile anlamlı bir ilişki önermemiştir (OR 1.10 [%95 CI 0.94, 1.28]) (28). Fan ve ark ise iki çalışmadan elde edilen verilere göre istatistiksel olarak anlamlı 1.5 katlık bir risk artışı tespit etmiştir (27). Tüm bu çelişkili veriler nedeniyle meta-analizimize dahil edilen çalışmalardan sindirim sistemi malformasyon verilerinin havuzlanıp havuzlanamayacağı incelendi ve malformasyon sınıflandırılmasındaki farklılıklar nedeniyle analiz yapılması uygun görülmedi. Muanda ve ark. dışındaki çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bir risk artışı bildirilmemiştir. Muanda ve arkadaşları, sindirim sistemi malformasyonları için dahil etme tanısını ICD-9; 749-751 kodları ve ICD-10; Q35-45 kodları olarak belirlemiştir (20). Bu kodlar incelendiğinde oral kleft, makroglosi, gastrointestinal sistem atrezisi ya da stenozu, diyafragma hernisi gibi geniş bir malformasyon yelpazesini içermektedir (167,168). Cooper ve arkadaşlarının kohort çalışmasında ise ICD-9 tanı kodları kullanılmıştır. Bu çalışmada gastrointestinal malformasyonlar içerisinde pilor stenozu ve intestinal atrezi yer almaktadır. Bu çalışmada oral kleftler, orofasial defektler altına dahil edilmiştir (16). Andersen ve arkadaşlarının çalışmasında ise sindirim sistemi malformasyonları EUROCAT'e göre sınıflandırılmıştır (17). Hem bu çalışmada hem de Sarkar ve ark. (15) çalışmasında pilor stenozu ve orofasial kleftler sindirim sistemi malformasyonlarına dahil edilmemiştir. Çalışmalar arasında var olan sınıflandırma farklılığı sebebiyle sindirim sistemi malformasyonlarının havuzlanmasının doğru olmayacağı kanaatine varıldı. Ayrıca Muanda ve ark.'nın buldukları artmış sindirim sistemi malformasyon riskine bu gruba dahil edilen orofasial kleftlerin katkısının neden olabileceği sonucuna varıldı. Sindirim sistemi malformasyonlarının iyi bir şekilde tanımlandığı ileri ki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Crider ve ark. vaka-kontrol çalışmasında ilk trimesterde eritromisine maruz kalım ile anensefali ve transvers uzuv defekti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (24). Meta-analize dahil edilen diğer çalışmalar incelendiğinde organ spesifik malformasyonlarda bu anomalileri değerlendiren başka çalışma olmadığı görüldü. Bu yüzden anensefali ve transvers uzuv defekti çalışmamızda araştırılmadı. Bununla birlikte eritromisine maruziyet sonrası ne santral sinir sistemi ne de kas-iskelet sistemi malformasyonlarında risk artışı tespit edilmedi. Yakın zamanda yayınlanmış iki meta-analiz de santral sinir sistemi malformasyonlarında artış bildirmez iken Mallah ve ark. kas-iskelet sistemi malformasyonları için istatistiksel olarak anlamlı hafifçe artmış risk belirtmiştir (28). Yazarlar bu analize üç kohort, iki vaka-kontrol (24,133) çalışmasından veri alınmasını uygun görmüşlerdir. Bununla birlikte meta-analizimizde, kas-iskelet sistemi malformasyonları için vaka kontrol çalışmalarının birleştirilebilir bir veri içermediği düşünüldü ve analiz yapılmadı. Çünkü bir çalışma (133) kas-iskelet sistemi malformasyonlarını değerlendirirken diğer çalışmada (24) sadece uzuv defektleri verisi mevcuttur.

Çalışmamızda orofasial defektler incelendiğinde kohort çalışmalarında dudak yarığı, damak yarığı, dudak ve damak yarığı riskinde azitromisin, klaritromisin ve eritromisin maruziyeti sonrası istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir artış eğilimi olduğu gözlemlendi. Vaka-kontrol çalışmalarının meta-analizinde ise ne dudak yarığı ± damak yarığı ne de sadece damak yarığı ile eritromisin maruziyeti arasında anlamlı bir ilişki belirlendi. Bulgularımız, kantitatif analiz için veri çekemediğimiz ilk trimester makrolid maruziyeti ile oral kleftler arasındaki ilişkiyi inceleyen Molgaard-Nielsen ve ark.'nın kohort çalışması ile uyumludur (130). Literatürde klaritromisin ile ilgili dört fare çalışmasında orofasial kleft sıklığında artışlar bildirilmiştir (113). Fan ve ark. meta-analizinde ise maternal eritromisine maruz kalanlar diğer antibiyotik kullananlar ile karşılaştırıldığında yarık dudak ya da yarık damak riskinde 5 katlık bir artış bulunmuştur (27). İki çalışmadan dikotom verilerin çekildiği bu analizde kontrol grubu diğer antibiyotiklere maruz kalan gebeliklerdir. Bizim çalışmamızda ise kontrol grubu makrolidlere maruz kalmayan ya da non-teratojenlere maruz kalanlardır. Ayrıca kohort analizinde bir çalışmadan aOR, bir çalışmadan dikotom veri çekildiği için maternal kafa karıştırıcı faktörlerin Fan ve ark. göre daha fazla hesaba katıldığını düşünüldü.

Meta-analizimizin ilginç bulgularından birisi ise vaka-kontrol çalışmalarının havuzlanması ile ilk trimester eritromisin maruziyeti sonrası hipospadias riskinde istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmesidir. İki vaka-kontrol çalışması analize alındı (24,134). Lin ve ark.'nın (133) çalışma çıktılarından biri de hipospadias ve epispadias olmakla birlikte bu çalışmada vaka grubunda maruziyet sayısı beşten küçük olduğu için aOR değeri verilmediği ve epispadias verisinin de içerebileceği için analize dahil edilmedi. Diğer meta-analizler hipospadias riskini değerlendirmemiştir.

Çalışmamızda kohort ve vaka-kontrol çalışmalarının verileri birleştirilmemiş ayrı ayrı analiz edilmiştir. Ancak nested vaka-kontrol çalışmaları bir kohortun içinden çekilen vakalar ve kontroller ile yeni bir kohort oluşturularak elde edildiği için Muanda ve ark. bu nested vaka-kontrol çalışması (25), ilgili çalışma çıktıları veren kohortlar ile birleştirilmiş ve hem tüm makrolid hem de klaritromisin maruziyetlerinde spontan abortus riskinde artış bulunmuştur. Bu bulgumuz, her ne kadar kontrol grupları farklı olsa da Fan ve ark. ile uyumludur (27). Ayrıca meta-analizimizde, spontan abortus ve elektif terminasyon riskinde artışa bağlı olarak tüm makrolidlere maruz kalım sonrası canlı doğum oranında azalma tespit edildi. Bununla birlikte analizlerimizde, eritromisin ve azitromisin maruziyeti ile spontan abortus arasında herhangi bir ilişki tespit edilmedi. Muanda ve ark. çalışmasında, eritromisin ile ilgili böyle bir risk artışı tanımlanmamış iken azitromisin ve klaritromisin için bulunmuştur (25).

Literatür taramasında dikkati çeken bir başka nokta maternal makrolid maruziyeti sonrası araştırılan farklı fetal sonuçları içeren çalışmalardır. Çalışmamızın çıktıları karşılamayan bu çalışmalar meta-analize dahil edilmemiştir. özellikle hipertrofik pilor stenozu (161,169,170) başta olmak üzere epilepsi, serebral palsi (171), astım (172) riski bu çalışmalarda incelenmiştir. Hipertrofik pilor stenozu ile ilgili yakın zamanda yayınlanan üç meta-analiz vardır. Gebelikte makrolid maruziyeti bir meta-analizde (173) hipertrofik pilor stenozu ile ilişkili bulunmamış iken birinde (174) kohort çalışmalarda artmış risk bulunmuş, vaka-kontrol çalışmalarında ise bir risk artışı bulunmamıştır. Postnatal makrolid maruziyeti (174) ve özellikle ilk iki hafta eritromisin maruziyeti (173,175) artmış hipertrofik pilor stenozu ile ilişkili bulunmuştur. Emzirme sırasında maternal makrolid kullanımı ile infantta hipertrofik pilor stenozu arasında bir ilişki kurulmamıştır (173,174). Meeraus ve ark. 2015 yılında yayınladıkları kohort çalışmasında prenatal antibiyotik maruziyeti ile serebral palsi ve

epilepsi riski araştırılmış ve makrolidlere maruz kalan grupta penisilinlere maruz kalanlara göre risk artışı tespit edilmiştir (aHR 1.78 [%95 CI 1.18, 2.69]) (171). Bir vaka-kontrol çalışmasında prenatal makrolidlere maruz kalım ile çocukluk çağı astımı arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (aOR 1.28 [%95 CI 1.07,1.53]) (172).

Meta-analizin güçlü yanları

Tüm makrolid analizlerine en az iki makrolid ajanı içeren çalışmalar dahil edildi. Bu sayede tek bir makrolid ajanın spesifik etkisinin tüm gruba atfedilmesinin bir miktar önüne geçildi. Şimdiye kadar ilk trimesterde makrolid maruziyeti ile ilgili yayınlanmış en geniş maruziyet grubuna sahip kohort (12) bir Danimarka çalışmasıdır. Ve bizim meta-analizimize dahil edildi. Diğer meta-analizlerde ise tüm makrolidlerin gebelikte kullanımı sonrası major konjenital malformasyon Danimarka verisi, hipertrofik pilor stenozu riskini araştıran bir çalışmadan (129) çekilmiştir. Lund ve ark. çalışma periyodu (129), Damkier ve ark. (12) ile benzer olmakla birlikte tüm gebelik maruziyeti incelenmiştir. Fetüsün teratojen ajanlara karşı en duyarlı olduğu dönem ise organogenezi içeren ilk trimesterdir. Meta-analizimizde, çoğu popülasyon tabanlı çalışmalardan elde edilen makrolidlere ilk trimesterde maruz kalan toplam 21,541 infant/gebelik analiz edildi. Bu sayı iki ya da daha fazla kat malformasyon riskini ekarte eden bir örneklem büyüklüğüne sahiptir (176). Bir meta-analizin kalitesini, dahil ettiği çalışmaların kalitesi belirler. Kantitatif analize alınan çalışmalardan sadece birinin (130) NOS puanı “6” dır, diğer çalışmalar “7” ve üzerinde puan almıştır. Sonuçta yüksek kaliteli bir meta-analiz gerçekleştirdik. Birincil analizlerde, eğer çalışmadan elde edilebiliyorsa OR/RR ya da aOR/aRR verileri çekilerek mümkün olduğunca maternal kafa karıştırıcı faktörlerin hesaba katılması sağlandı. Ayrıca maternal endikasyonların etki tahminine katkısını dışlamak için major konjenital malformasyon ve kardiak malformasyon duyarlılık analizlerinde diğer antibiyotiklere maruz kalan gebelerden hastalık eşleştirilmiş kontrol grubu oluşturuldu. Major konjenital malformasyon sınıflandırmasının ortak olup olmadığı kontrol edildi ve gerekirse yeni bir sınıflama yapıldı (18). Yine organ spesifik malformasyon sınıflandırılması çalışmalar arasında ortak ise o zaman veriler birleştirildi ve tek bir malformasyon tipinin tüm sistem malformasyonu şeklinde gösterilmesinin önüne geçildi. Örneğin diğer meta-analizlerde hipertrofik pilor stenozu riski sindirim sistemi malformasyonu şeklinde belirtilmekte iken çalışmamızda sınıflandırma farklılığı

yüzünden sindirim sistemi malformasyonları havuzlanmadı. Son olarak heterojenite bulunan analizlerde mümkün olduğunca heterojenitenin kaynağı araştırıldı.

Meta-analizin kısıtlılıkları

Birincil analizlerde, ekstrakte edilen verilerin büyük bir kısmı OR/aOR/RR olmasına rağmen duyarlılık analizlerinde ise daha çok ham veri kullanıldı. Bu analizlerde maternal kafa karıştırıcı faktörlerin etkisi dışlanamamaktadır. Makrolidlerin kullanım endikasyonlarından bazıları, fetal advers etkiler ile ilişkili olabileceği için spesifik endikasyonu olan çalışmalar dışlandı. Halen dahil edilen çalışmalarda bu endikasyonlara sahip olan gebelerin de bulunması mümkündür. Duyarlılık analizlerinde kontrol grubu olarak diğer antibiyotiklere maruz kalan gebeler aslında makrolidler için tam bir hastalık eşleştirilmiş kontrol grubu değildir. Öte yandan mevcut çalışmalarda spesifik endikasyonlara göre ayarlanmış bir kontrol grubu yoktur. Sadece gözlemsel çalışmalar dahil edilmiştir. Fetüsün teratojen ajanlara karşı en duyarlı olduğu dönem organogenezi içeren ilk trimesterdir. Meta-analize dahil edilen çalışmalardan ikisi (15,18) hariç diğerleri ilk trimester makrolid maruziyeti sonrası risk değerlendirmesi yapmaktadır. Bu çalışmalardan biri (15) azitromisin verisi içermekte iken diğeri (18) klaritromisin duyarlılık analizlerinde kullanıldı. Çalışmamızda çok sayıda gebelik sonucu ve fetal advers sonuç değerlendirildi. Bizim çalışmamızda veri sınırlılıkları nedeniyle araştırılmamakla birlikte özellikle eritromisin ile hipertrofik pilor stenozu arasında bazı endişeler vardır. Makrolid maruziyeti ve hipertrofik pilor stenozunun ayrı bir çalışma konusu olması uygun görüldü. Ayrıca serebral palsi, epilepsi ve astım da değerlendirilmedi.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu meta-analizde, prenatal azitromisin maruziyeti sonrası major konjenital malformasyon riskinde istatistiksel olarak anlamlı hafifçe artmış risk bulundu ve duyarlılık analizinde bu anlamlılık devam etti. Bu risk artışının muhtemelen maternal endikasyonlar başta olmak üzere kafa karıştırıcı faktörlere bağlı olabileceği düşünüldü. Yine de ilk trimester azitromisin maruziyeti olan gebeliklerin izleminde detaylı fetal ultrason bakışının uygun olacağı düşünüldü.

Vaka-kontrol çalışmalarında ise ilk trimester eritromisin maruziyetinin hipospadias riskini anlamlı olarak azalttığı tespit edildi. Ancak vaka grubunda maruz kalanların sayısı oldukça azdır. Vaka-kontrol çalışmaları nadir görülen ilişkileri tespit etmede çok daha başarılı olsa da bu bulgunun şans faktörüne bağlı olup olmadığının dışlanması mümkün değildir.

Ayrıca tüm makrolid ve klaritromisin maruziyeti sonrası spontan abortus riskinde artış belirlendi. Ancak klaritromisin analizi, istatistiksel olarak ciddi heterojenite içerdiği için tam olarak yorumlanamamaktadır. Muhtemelen gebelikte ilaç/makrolid maruziyeti sonrası teratojenite risk algısında artışa bağlı olarak elektif terminasyon oranında artış bulundu. Hem spontan abortus hem de elektif terminasyon riskinde artışlara bağlı olarak canlı doğum ihtimalinde düşüş saptandı. Klaritromisin maruziyetleri ile herhangi bir malformasyon riskinde bir ilişki tespit edilmedi. Her ne kadar spontan abortus sonucu heterojenite içeriyor olsa da makrolid antibiyotiklere maruz kalım sonrası annenin düşük riski açısından takibi önerilir. Ve bu konuda yapılacak geniş çaplı ve mümkünse sonlanan gebelik materyalinde morfolojik ve genetik analizleri içeren ileriki çalışmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde özellikle eritromisin ile kardiyak malformasyon ile ilgili endişeler mevcuttu. Kardiyak malformasyonlar ile ilgili analizlerde bazı ufak tefek artış eğilimleri görülse bile istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç gözlenmedi. Meta-analizimiz ile hem tüm makrolidler hem de tek tek ajan için kardiyak malformasyonlarda iki katlık risk artışı ekarte edilebilir.

Gözlemsel çalışmalarda risk artışları bulunan bazı spesifik organ malformasyonları (sindirim sistemi malformasyonları, anensefali, transvers uzuv

defekti gibi) meta-analizimizde araştırılmadı. Bunun sebebi çalışmalar arasında ortak bir malformasyon sınıflandırılması bulunmaması ya da ilgili malformasyonu hiç araştırmamış olması idi. Daha güvenli bir risk değerlendirmesi için özellikle risk artışı bulunan malformasyonlar ile ilgili iyi dizayn edilmiş, standart malformasyon kategorileri olan daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda bu konu hakkında daha önce yayınlanan meta-analizlerin değinmedikleri noktalar ele alındı ya da araştırdıkları sorular farklı çalışmalar dahil edilerek incelendi. Bu meta-analiz ile var olan literatürün kanıt gücü artırıldı. Makrolid antibiyotikleri gebelikte reçete edilmesinin tam olarak güvenli olduğu söylenememekle birlikte major konjenital malformasyon ve kardiyak malformasyonlar için iki katlık ve üzeri risk artışı ekarte edildi. Bununla birlikte spontan abortus riskinde artışın aydınlatılması gerekmektedir. Azitromisin ile ilgili riskler muhtemelen maternal endikasyonlara bağlı olduğu düşünülmektedir. Daha güvenilir sonuçlar ancak uygun şekilde hastalık eşleştirilmiş kontrol grupları olan ve açık, standart bir malformasyon sınıflandırılması kullanan daha ileri çalışmalar ile elde edilebilecektir.

7-ÖZET

PRENATAL DÖNEMDE MAKROLİD ANTİBİYOTİKLERE MARUZİYET SONRASI GEBELİK SONUÇLARI: SİSTEMATİK DERLEME VE META-ANALİZ

TÜRKÇE ÖZET

Bu çalışmanın amacı, gebelikte makrolid maruziyeti sonrası major konjenital malformasyon, kardiyak malformasyon, diğer spesifik organ malformasyonları ve advers gebelik sonuçları riskinde bir artış olup olmadığını var olan literatürün sistematik incelenmesi ve meta-analiz ile ortaya koymaktır.

Prenatal dönemde makrolidlere maruz kalım ve gebelik sonuçları ile ilgili literatür taraması Haziran 2019 kadar PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials ve Reprotox veri tabanlarında yapıldı. Makrolidlere maruz kalmayan ve/veya non-teratojenik ilaçlara maruz kalan gebeler ve diğer antibiyotiklere maruz kalan gebeler olmak üzere iki farklı kontrol grubu belirlendi. Veriler, rastgele etki metodu kullanılarak Review Manager 5.3 (Cochrane Collaboration, Oxford, UK) programı ile birleştirildi.

Toplam 12 kohort, 4 vaka-kontrol ve 1 nested-vaka-kontrol çalışması analize dahil edildi. Kohort çalışmalarında, azitromisin maruziyeti sonrası major konjenital malformasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı ve hafif artmış risk bulundu (OR 1,21 %95 CI 1,08-1,36) ve duyarlılık analizinde bu anlamlılık devam etti (OR 1,22 %95 CI 1,07-1,39). Vaka-kontrol çalışmalarında ise ilk trimester eritromisin maruziyeti sonrası sadece hipospadias riskini anlamlı olarak azalttığı bulundu. Diğer gebelik sonuçları incelendiğinde; tüm makrolid maruziyetinin spontan abortus ve elektif terminasyon riskini arttırdığı, canlı doğum ihtimalini azalttığı bulundu.

Bu sonuçlar değerlendirilirken verilerimizin bir kısmının ham veri olması ve maternal hastalık gibi karıştırıcı faktörlerin ekarte edilememiş olması göz önüne alınmalıdır. Analiz edilen çalışmalarda makrolidler, gebelik sonuçlarını olumsuz etkileyebilecek endikasyonlarda kullanılmış olabilir. Diğer sorun kontrol

gruplarımızın, hastalık şiddeti açısından uygun kontrol grupları olmamasıdır. Bu sebeple hastalık şiddeti açısından uygun şekilde eşleştirilmiş kontrollerle yapılmış ileriki çalışmalara ihtiyaç vardır. İlk trimesterde azitromisin maruziyeti olan gebeliklerde detaylı fetal ultrason önerilebilir.

Anahtar kelimeler: Gebelik, konjenital malformasyon, makrolidler, meta-analiz



PREGNANCY OUTCOMES FOLLOWING MACROLIDE ANTIBIOTICS EXPOSURES DURING PRENATAL PERIOD: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

SUMMARY

The aim was to determine whether gestational use of macrolides leads to an increase in rates of overall major congenital malformations, heart defects, specific organ malformations and pregnancy outcomes using systematic review and meta-analysis.

A literature search regarding prenatal macrolides exposures and pregnancy outcomes from inception to Jun 2019 were conducted in PubMed/MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials and Reprotox® databases. The pregnant women who were not exposed to macrolides and/or exposed to non-teratogenic medications and the pregnant women who were exposed to other antibiotics were defined as two different control groups. Dichotomous outcomes and reported odds ratios are combined using random-effects method in Review Manager 5.3 (Cochrane Collaboration, Oxford, UK).

Twelve cohort, four case-control and one nested-case-control studies were included. Azithromycin was associated with a significant increase in rates of major congenital malformations both in primary analysis (OR 1,21 %95 CI 1,08-1,36) and sensitivity analysis (OR 1,22 %95 CI 1,07-1,39) of cohort studies. In case-control studies, first trimester erythromycin exposure was only associated with decreased in the rates of hypospadias. The significant increases in rates of spontaneous abortus and elective termination and significant decreased in rates of live birth in all macrolide analyses were found.

When evaluating our results, it should be taken into consideration that confounding factors such as the disease of a mother have not been excluded. Although we excluded studies with specific indications, it is impossible to rule out confounding by indication since the included studies might still have had indications which may be associated with fetal adverse effects. In addition, pregnant women exposed to penicillins indeed may not be an appropriate disease-matched comparison group for

macrolide exposure. Further studies with appropriate matched controls according to disease severity are needed. Nevertheless, a level II ultrasound may be offered following azithromycin exposure during the first trimester.

Key words: Pregnancy, congenital malformation, macrolides, meta-analysis



8- KAYNAKLAR

1. Daw JR, Hanley GE, Greyson DL, Morgan SG. Prescription drug use during pregnancy in developed countries: a systematic review. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011;20(9):895–902.
2. Andrade SE, Gurwitz JH, Davis RL, Chan KA, Finkelstein JA, Fortman K, et al. Prescription drug use in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(2):398–407.
3. Daw JR, Mintzes B, Law MR, Hanley GE, Morgan SG. Prescription Drug Use in Pregnancy: A Retrospective, Population-Based Study in British Columbia, Canada (2001-2006). *Clin Ther.* 2012;34(1):239–49.
4. Romøren M, Lindbæk M, Nordeng H. Pregnancy outcome after gestational exposure to erythromycin - a population-based register study from Norway. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(6):1053–62.
5. Conan M, Chambers HF. Protein Synthesis Inhibitors and Miscellaneous Antibacterial Agents. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 12th ed. New York: Mc Graw Hill; 2011. p. 1521–47.
6. Rac H, Gould AP, Eiland LS, Griffin B, McLaughlin M, Stover KR, et al. Common Bacterial and Viral Infections: Review of Management in the Pregnant Patient. *Ann Pharmacother.* 2019;53(6):639–51.
7. Witt A, Sommer EM, Cichna M, Postlbauer K, Widhalm A, Gregor H, et al. Placental passage of clarithromycin surpasses other macrolide antibiotics. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(3):816–9.
8. Heikkinen T, Laine K, Neuvonen PJ, Ekblad U. The transplacental transfer of the macrolide antibiotics erythromycin, roxithromycin and azithromycin. *Br J Obstet Gynaecol.* 2000;107(6):770–5.
9. Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Disease Surveillance 2014.* Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2015.
10. Dinur AB, Koren G, Matok I, Wiznitzer A, Uziel E, Gorodischer R, et al. Fetal safety of macrolides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(7):3307–11.
11. Bérard A, Sheehy O, Zhao J-P, Nordeng H. Use of macrolides during pregnancy and the risk of birth defects: a population-based study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2015;24:1241–8.
12. Damkier P, Brønnicke LMS, Korch-Frandsen JFB, Broe A. In utero exposure to antibiotics and risk of congenital malformations: A population-based study. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2019;221(6):648.e1-648.e15. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000293781930883X?via%3Dihub>
13. Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Shechtman S, Tellem R, Arnon J, Francetic I, et al.

- Pregnancy outcome after gestational exposure to the new macrolides: A prospective multi-center observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;141(1):31–4.
14. Bar-Oz B, Weber-Schoendorfer C, Berlin M, Clementi M, Di Gianantonio E, De Vries L, et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to the new macrolides in the first trimester: A prospective, multicentre, observational study. *Drug Saf.* 2012;35(7):589–98.
 15. Sarkar M, Woodland C, Koren G, Einarson ARN. Pregnancy outcome following gestational exposure to azithromycin. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2006;6:18. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/6/18>
 16. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Dudley JA, Dyer SM, Gideon PS, et al. Antibiotics potentially used in response to bioterrorism and the risk of major congenital malformations. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009;23(1):18–28.
 17. Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, Broedbaek K, Andersen NL, Torp-Pedersen C, et al. Clarithromycin in Early Pregnancy and the Risk of Miscarriage and Malformation: A Register Based Nationwide Cohort Study. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(1):e53327. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0053327>
 18. Einarson A, Phillips E, Mawji F, D'Alimonte D, Schick B, Addis A, et al. A prospective controlled multicentre study of clarithromycin in pregnancy. *Am J Perinatol.* 1998;15(9):523–5.
 19. Chun JY, Han JY, Ahn HK, Choi JS, Koong MK, Nava-Ocampo AA, et al. Fetal outcome following roxithromycin exposure in early pregnancy. *J Matern Neonatal Med.* 2006;19(3):189–92.
 20. Muanda FT, Sheehy O, Bérard A. Use of antibiotics during pregnancy and the risk of major congenital malformations: a population based cohort study. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(11):2557–71.
 21. Källén BAJ, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol.* 2003;17(3):255–61.
 22. Källén BAJ, Otterblad Olausson P, Danielsson BR. Is erythromycin therapy teratogenic in humans? *Reprod Toxicol.* 2005;20(2):209–14.
 23. Källén B, Danielsson BR. Fetal safety of erythromycin. An update of Swedish data. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;70(3):355–60.
 24. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial Medication Use During Pregnancy and Risk of Birth Defects. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009;163(11):978–85.
 25. Muanda FT, Sheehy O, Berard A. Use of antibiotics during pregnancy and risk of spontaneous abortion. *CMAJ* [Internet]. 2017 May;189(17):E625–33. Available from: <https://www.cmaj.ca/content/189/17/E625.long>
 26. Nordeng H, Moretti ME, Koren G. The Fetal Safety of Macrolides: A Meta-Analysis of Malformation Risks following Exposure in Pregnancy. *Birth*

- Defects Res (Part A). 2013;97(5):366.
27. Fan H, Li L, Wijlaars L, Gilbert RE. Associations between use of macrolide antibiotics during pregnancy and adverse child outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2019;14(2):e0212212. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0212212%0A>
 28. Mallah N, Tohidinik HR, Etminan M, Figueiras A, Takkouche B. Prenatal Exposure to Macrolides and Risk of Congenital Malformations: A Meta-Analysis. *Drug Saf* [Internet]. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1007/s40264-019-00884-5>
 29. Dinos GP. The macrolide antibiotic renaissance. *Br J Pharmacol*. 2017;174(18):2967–83.
 30. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):590–615.
 31. Jelić D, Antolović R. From erythromycin to azithromycin and new potential ribosome-binding antimicrobials. *Antibiotics*. 2016;5(3):29.
 32. Gaynor M, Mankin AS. Macrolide Antibiotics : Binding Site , Mechanism of Action , Resistance. *Curr Top Med Chem*. 2003;3(4):949–61.
 33. Deck HD, Winston GL. Tetrasiklinler, Makrolitler, Kloramfenikol, Streptograminler ve Oksazolidinonlar. In: Katzung GB, Masters BS, Trevor JA, editors. *Temel ve Klinik Farmakoloji*. 1st ed. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi; 2014. p. 813–5.
 34. Schönfeld W, Kirst H, editors. *Macrolide Antibiotics (Milestones in Drug Therapy)*. 1st ed. Basel: Springer; 2002.
 35. Rodvold KA. Clinical pharmacokinetics of clarithromycin. *Clin Pharmacokinet*. 1999;37(5):385–98.
 36. Seiple IB, Zhang Z, Jakubec P, Langlois-Mercier A, Wright PM, Hog DT, et al. A platform for the discovery of new macrolide antibiotics. *Nature*. 2016;533(7603):338–45.
 37. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. *Antibacterial Drugs*. In: Rang and Dale's *Pharmacology*. 7th ed. Edinburgh; New York: Elsevier/Churchill Livingstone; 2012. p. 622–37.
 38. Periti P, Mazzei T, Mini E, Novelli A. Clinical Pharmacokinetic Properties of the Macrolide Antibiotics Effects of Age and Various Pathophysiological States (Part I) 1. *Clin Pharmacokinet*. 1989;16:193–214.
 39. Kayaalp O. Makrolid ve Linkozamid Antibiyotikler. In: Kayaalp O, editor. *Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji*. 9th ed. Hacattepe-Taş; p. 238–46.
 40. Fraschini F, Scaglione F, Demartini G. Clarithromycin Clinical Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*. 1993;25(3):189–204.
 41. Kirst HA, Sides GD. New Directions for Macrolide Antibiotics : Pharmacokinetics and Clinical Efficacy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1989;33(9):1419–22.

42. Van Bambeke F, Tulkens PM. Macrolides: Pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18(Suppl 1):17–23.
43. Champney WS, Tober CL. Molecular investigation of the postantibiotic effects of clarithromycin and erythromycin on *Staphylococcus aureus* cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(6):1324–8.
44. Bryskier A. Roxithromycin: review of its antimicrobial activity. *J Antimicrob Chemother*. 1998;41(Suppl B):1–21.
45. Kaneko T, Dougherty T, Magee T. Macrolide Antibiotics. In: Taylor JB, Triggle DJ, editors. *Comprehensive medicinal chemistry II*. 2nd ed. Amsterdam ; London: Elsevier Ltd; 2007. p. 519–66.
46. Fyfe C, Grossman TH, Kerstein K, Sutcliffe J. Resistance to macrolide antibiotics in public health pathogens. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2016;6(10):a025395. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5046686/>
47. Cheng AC, Jenney AWJ. Macrolide resistance in pneumococci — is it relevant? *Pneumonia* [Internet]. 2016;8:10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s41479-016-0010-1>
48. King LM, Bartoces M, Fleming-Dutra KE, Roberts RM, Hicks LA. Changes in US Outpatient Antibiotic Prescriptions from 2011-2016. *Clin Infect Dis*. 2019;70(3):370–7.
49. Centers for Disease Control and Prevention. Outpatient Antibiotic Prescriptions — United States, 2017. [Internet]. CDC. 2017 [cited 2019 Dec 9]. Available from: <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/community/programs-measurement/state-local-activities/outpatient-antibiotic-prescriptions-US-2017.html>
50. Goossens H, Ferech M, Stichele R Vander, Elseviers M, Project E. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet*. 2005;365:579–87.
51. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial consumption in the EU / EEA-Annual epidemiological report for 2018. [Internet]. Stockholm: ECDC. 2019 [cited 2019 Dec 22]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-consumption-europe-2018>
52. Sağlık Bakanlığı. Ulusal Antibakteriyel İlaç Tüketim Sürveyansı – 2013. Ankara; 2017. Yayın no: 1074.
53. Parnham MJ, Erakovic V, Giamarellos-bourboulis EJ, Perletti G, Verleden GM, Vos R. Azithromycin: Mechanisms of action and their relevance for clinical applications. *Pharmacol Ther*. 2014;143(2):225–45.
54. Palms DL, Hicks LA, Bartoces M, Hersh AL, Zetts R, Hyun DY, et al. First-Line Antibiotic Selection in Outpatient Settings. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2019;63(11):e01060-19. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6811424/pdf/AAC.01060-19.pdf>

55. Ministry of Health. Pertussis (whooping cough). In: Immunisation Handbook 2017. 2nd ed. Wellington: Ministry of Health.; 2018. p. 380–412.
56. National Institute for Health and Care Excellence. Summary of antimicrobial prescribing guidance – managing common infections [Internet]. NICE. 2019 [cited 2019 Dec 6]. p. 1–27. Available from: <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/NICE-guidance/antimicrobial-guidance/summary-antimicrobial-prescribing-guidance.pdf>
57. National Institute for Health and Care Excellence. Pneumonia (community-acquired): antimicrobial prescribing. NICE guideline. Draft for consultation. [Internet]. NICE. 2019 [cited 2019 Dec 6]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng138/chapter/Recommendations>
58. Workowski K, Bolan G. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines , 2015. MMWR Recomm Rep. 2015;64(3):1–137.
59. Shane AL, Mody RK, Crump JA, Tarr PI, Steiner TS, Kotloff K, et al. 2017 Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. CID [Internet]. 2017;65:e45-80. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/65/12/e45/4557073>
60. Ford AC, Gurusamy KS, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori-positive people (Review). Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016;(4):CD003840. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003840.pub5/full>
61. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJC, Gorbach SL, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections : 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. CID [Internet]. 2014;59:e10–52. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article/59/2/147/442347>
62. Enweluzo C, Aziz F. Gastroparesis: A review of current and emerging treatment options. Clin Exp Gastroenterol. 2013;6(1):161–5.
63. Wong AYS, Chan EW, Anand S, Worsley AJ, Wong ICK. Managing Cardiovascular Risk of Macrolides : Systematic Review and Meta-Analysis. Drug Saf. 2017;40(8):663–77.
64. Gorelik E, Masarwa R, Perlman A, Rotshild V, Muszkat M, Matok I. crossm of the Cardiovascular Safety of Macrolides. Antimicrob Agents Chemother [Internet]. 2018;62(6):e00438-18. Available from: <https://doi.org/10.1128/AAC.00438-18>
65. Hansen M, Scott A, McCullough A, Thorning S, Aronson J, Beller E, et al. Adverse events in people taking macrolide antibiotics versus placebo for any indication (Review). Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019;(1):CD011825. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011825.pub>

2/full

66. Westphal JF. Macrolide - Induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450A (CYP) 3A4: An update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50(4):285–95.
67. Bakker MK, Jentink J, Vroom F, Van Den Berg PB, De Walle HEK, De Jong-Van Den Berg LTW. Drug prescription patterns before, during and after pregnancy for chronic, occasional and pregnancy-related drugs in the Netherlands. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2006;113(5):559–68.
68. Crespin S, Bourrel R, Hurault-Delarue C, Lapeyre-Mestre M, Montastruc JL, Damase-Michel C. Drug prescribing before and during pregnancy in South West France: A retrolective study. *Drug Saf.* 2011;34(7):595–604.
69. Jølving LR, Nielsen JAN, Kesmodel US, Nielsen RG, Beck-nielsen SS, Nørgard BM. Prevalence of maternal chronic diseases during pregnancy – a nationwide population based study from 1989 to 2013. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95:1295–304.
70. Kersten I, Lange AE, Haas JP, Fusch C, Lode H, Hoffmann W, et al. Chronic diseases in pregnant women : prevalence and birth outcomes based on the SNIp-study. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2014;14:75. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2393/14/75>
71. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of Chronic Disease During Pregnancy. *JAMA.* 2005;294(21):2751–7.
72. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:1773–9.
73. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Prevalence of depression during pregnancy: Systematic review. *Obs Gynecol.* 2004;103(4):698–709.
74. Ko JY, Rockhill KM, Tong VT, Morrow B, Farr SL. Trends in Postpartum Depressive Symptoms — 27 States, 2004, 2008, and 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66(6):153–8.
75. Stokholm J, Schjørring S, Pedersen L, Bischoff AL, Følsgaard N, Carson CG, et al. Prevalence and predictors of antibiotic administration during pregnancy and birth. *PLoS One* [Internet]. 2013;8(12):e82932. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0082932>
76. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernandez-diaz S, et al. Medication Use During Pregnancy, With Particular Focus On Prescription Drugs: 1976-2008. *Am J Obs Gynecol* [Internet]. 2011;205(1):51.e1–51.e8. Available from: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(11\)00219-5/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(11)00219-5/fulltext)
77. Ujházy E, Mach M, Navarová J, Brucknerová I, Dubovický M. Teratology - Past, present and future. *Interdiscip Toxicol.* 2012;5(4):163–8.
78. Miller MT, Strömmland K. Teratogen update: Thalidomide: A review, with a focus on ocular findings and new potential uses. *Teratology.* 1999;60(5):306–21.

79. Brent RL. Bendectin: Review of the medical literature of a comprehensively studied human nonteratogen and the most prevalent tortogen-litigen. *Reprod Toxicol.* 1995;9(4):337–49.
80. Hennekam RC, Biesecker LG, Allanson JE, Hall JG, Opitz JM, Temple IK, et al. Elements of morphology: General terms for congenital anomalies. *Am J Med Genet Part A.* 2013;161(11):2726–33.
81. Shepard TH. Detection of human teratogenic agents. *J P E D I A T R I C S.* 1982;101(5):810–5.
82. Wilson RD, Johnson JA, Summers A, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, et al. Principles of Human Teratology: Drug Chemical and Infectious Exposure. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2007;29(11):911–7.
83. Pansky B. Week 2 of Development: Days 10 to 14. Review of MEDICAL EMBRYOLOGY Book. [Internet]. LifeMap Discovery. 1982 [cited 2019 Dec 23]. Available from: <https://discovery.lifemapsc.com/library/review-of-medical-embryology/chapter-16-week-2-of-development-days-10-to-14>
84. Hill MA. File:Human-critical periods of development.jpg. [Internet]. Embryology. 2019 [cited 2019 Dec 23]. Available from: https://embryology.med.unsw.edu.au/embryology/index.php/File:Human-critical_periods_of_development.jpg
85. Diav-Citrin O, Shechtman S, Halberstadt Y, Finkel-Pekarsky V, Wajnberg R, Arnon J, et al. Pregnancy outcome after in utero exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. *Reprod Toxicol.* 2011;31(4):540–5.
86. Oppermann M, Padberg S, Kayser A, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Angiotensin-II receptor 1 antagonist fetopathy - risk assessment, critical time period and vena cava thrombosis as a possible new feature. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(3):822–30.
87. Peters P, Miller RK, Schaefer C. General Commentary on Drug Therapy and Drug Risks in Pregnancy. In: Schaefer C, Peters P, Miller RK, editors. *Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment.* 3rd ed. Academic Press; 2015. p. 1–23.
88. Koren G, Bologna M, Long D, Feldman Y, Shear NH. Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 1989;160(5):1190–4.
89. Kaplan YC, Karadaş B, Küçüksoğak G, Ediz B, Demir Ö, Sozmen K, et al. Counselling pregnant women at the crossroads of Europe and Asia : effect of Teratology Information Service in Turkey. *Int J Clin Pharm.* 2017;39:783–90.
90. Andersen SL, Olsen J, Laurberg P. Maternal thyroid disease in the Danish National Birth Cohort: prevalence and risk factors. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(2):203–212.
91. Kaplan YC, Kelekçi S, Demir O. Gebelikte ilaç maruziyeti sonrasında risk değerlendirmesi , risk iletişimi ve perinatal değerlendirme. *Nobel Med.* 2015;11(1):1–21.

92. Acar S. Gebelikte Kinolonlara Maruziyeti Takiben Gebelik Sonuçları: Sistematik Derleme ve Meta-analiz. Sağlık Bilimleri [Yüksek Lisans Tezi]. İzmir: İzmir Katip Çelebi Üniversitesi; 2017.
93. Kaplan YC, Can H, Demir Ö, Karadaş B, Yılmaz İ, Kaya-Temiz T. A new era begins in risk communication regarding drug use in pregnancy: Changes in FDA pregnancy risk categories. *Türkiye Aile Hekim Derg.* 2014;18(4):195–8.
94. Feibus KB. FDA's Proposed Rule for Pregnancy and Lactation Labeling: Improving Maternal Child Health Through Well-informed Medicine Use. *J Med Toxicol* [Internet]. 2008;4(4):284–8. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2FBF03161214.pdf>
95. Finer LB, Zolna MR. Unintended pregnancy in the United States: Incidence and disparities, 2006. *Contraception.* 2011;84(5):478–85.
96. Pernia S, Demaagd G. The new pregnancy and lactation labeling rule. *P T.* 2016;41(11):713–5.
97. Bailey J, Knight A, Balcombe J. The future of teratology research is in vitro. *Biog Amin.* 2005;19(2):97–145.
98. Brent RL. Utilization of Animal Studies to Determine the Effects and Human Risks of Environmental Toxicants (Drugs, Chemicals, and Physical Agents). *Pediatrics.* 2004;113(4):984–95.
99. Carey JC, Martinez L, Balken E, Leen-Mitchell M, Robertson J, Utah. Determination of human teratogenicity by the astute clinician method: Review of illustrative agents and a proposal of guidelines. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2009;85(1):63–8.
100. Damkier P, Kaplan YC. In utero exposure to methotrexate and risk of congenital malformations. *Am J Med Genet Part A.* 2015;167(10):2488–9.
101. Maldonado YA, Read JS, AAP Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics* [Internet]. 2017;139(2):e20163860. Available from: <https://pediatrics.aappublications.org/content/139/2/e20163860>
102. Bulska M, Szcześniak P, Pieta-Dolińska A, Oszukowski P, Orszulak-Michalak D. The placental transfer of erythromycin in human pregnancies with group B streptococcal infection. *Ginekol Pol.* 2015;86(1):33–9.
103. Kiefer L, Rubin A, McCoy JB, Foltz EL. The placental transfer of erythromycin. *Am J Obstet Gynecol.* 1955;69(1):174–7.
104. Philipson A, Sabath LD, Charles D. Transplacental passage of erythromycin and clindamycin. *N Engl J Med.* 1973;288(23):1219–21.
105. Ramsey PS, Vaules MB, Vasdev GM, Andrews WW, Ramin KD. Maternal and transplacental pharmacokinetics of azithromycin. *Am J Obstet Gynecol.* 2003 Mar;188(3):714–8.
106. Viel-Therriault I, Fell DB, Grynspan D, Redpath S, Thampi N. The transplacental passage of commonly used intrapartum antibiotics and its impact on the newborn management: A narrative review. *Early Hum Dev.* 2019;135:6–

- 10.
107. Park HS, Ahn B-J, Jun JK. Placental transfer of clarithromycin in human pregnancies with preterm premature rupture of membranes. *J Perinat Med*. 2012 Nov;40(6):641–6.
 108. REPROTOX. Agent Detail ERYTHROMYCIN STEARATE [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 3]. Available from: <https://www.reprotox.org/member/agents/17313>
 109. Celik H, Ayar A. Effects of erythromycin on pregnancy duration and birth weight in lipopolysaccharide-induced preterm labor in pregnant rats. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Jun;103(1):22–5.
 110. DAILYMED. LABEL: AZITHROMYCIN- azithromycin monohydrate injection, powder, lyophilized, for solution [Internet]. NIH. 2019 [cited 2020 Jan 6]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=b69917c0-95d5-4b29-b0e3-07054a4fd79f#s35>
 111. REPROTOX. Agent Detail AZITHROMYCIN [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 3]. Available from: <https://www.reprotox.org/member/agents/23119>
 112. Acosta EP, Grigsby PL, Larson KB, James AM, Long MC, Duffy LB, et al. Transplacental transfer of Azithromycin and its use for eradicating intra-amniotic ureaplasma infection in a primate model. *J Infect Dis*. 2014 Mar;209(6):898–904.
 113. DAILYMED. LABEL: BIAXIN- clarithromycin tablet, film coated BIAXIN- clarithromycin tablet, film coated, extended release BIAXIN- clarithromycin granule, for suspension [Internet]. NIH. 2012 [cited 2020 Jan 6]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=2e899f4a-a2e9-445c-a0ed-6ad811e997e6>
 114. Padberg S. Anti-infective Agents. In: Schaefer C, Peters PWJ, Miller RK, editors. *Drugs During Pregnancy and Lactation: Treatment Options and Risk Assessment*. 3rd ed. Academic Press; 2015.
 115. Karabulut AK, Uysal II, Acar H, Fazliogullari Z. Investigation of developmental toxicity and teratogenicity of macrolide antibiotics in cultured rat embryos. *Anat Histol Embryol*. 2008 Oct;37(5):369–75.
 116. Nilsson MF, Webster WS. Effects of macrolide antibiotics on rat embryonic heart function in vitro. *Birth defects Res (Part B)*. 2014 Apr;101(2):189–98.
 117. Adno J. Teeth discoloration and enamel hypoplasia caused by erythromycin. *South African Med J*. 1965 Feb;39(44):1124.
 118. Arora V, Luckas MJM. Pseudomembranous colitis, a complication of erythromycin and preterm prelabour rupture of membranes. *BJOG*. 2006;113(4):489–90.
 119. Boden K, Brueckmann A, Wagner-Wiening C, Hermann B, Henning K, Junghanss T, et al. Maternofetal consequences of *Coxiella burnetii* infection in pregnancy: a case series of two outbreaks. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2012 Dec;12:359. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471->

120. Schick B, Librizzi R, Donnenfeld AE. Pregnancy outcome following exposure to clarithromycin. *Reprod Toxicol*. 1996;10(2):162.
121. Wilton L V, Pearce GL, Mann RD. A comparison of ciprofloxacin, norfloxacin, ofloxacin, azithromycin and cefixime examined by observational cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;41(4):277–84.
122. Wilton L V., Pearce GL, Martin RM, Mackay FJ, Mann RD. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1998;105(8):882–9.
123. Khosropour CM, Bell TR, Hughes JP, Manhart LE, Golden MR. A Population-Based Study to Compare Treatment Outcomes among Women with Urogenital Chlamydial Infection in Washington State, 1992 to 2015. *Sex Transm Dis*. 2018;45(5):319–24.
124. Phiri K, Kimani J, Mtove GA, Zhao Q, Rojo R, Robbins J, et al. Parasitological Clearance Rates and Drug Concentrations of a Fixed Dose Combination of Azithromycin-Chloroquine in Asymptomatic Pregnant Women with Plasmodium Falciparum Parasitemia: An Open-Label, Non-Comparative Study in Sub-Saharan Africa. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(11):e0165692. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0165692>
125. Yost NP, Bloom SL, Richey SD, Ramin SM, Cunningham FG. An appraisal of treatment guidelines for antepartum community-acquired pneumonia. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul;183(1):131–5.
126. Tellem R, Shechtman S, Arnon J, Diav-Citrin O, Bar-Oz B, Berkovitch M, et al. Pregnancy Outcome After Gestational Exposure to the New Macrolides: A Prospective Controlled Cohort Study. *Reprod Toxicol*. 2005;20(3):484–5.
127. Rookkapan K, Norgaard M, Wogelius P, Gislum M, Mahon BE, Sorensen HT. Sudden Death and Treatment with New Generation Antipsychotics : Data from the WHO Database of Adverse Drug Reactions (Vigibase). *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17(S1):229.
128. Wogelius P, Gislum M, Norgaard M, Pedersen L, Ehrenstein V, Sorensen HT. Maternal Use of Erythromycin and Risk of Congenital Malformations: A Population-Based Cohort Study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(S1):85.
129. Lund M, Pasternak B, Davidsen RB, Feenstra B, Krogh C, Diaz LJ, et al. Use of macrolides in mother and child and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: Nationwide cohort study. *BMJ* [Internet]. 2014;348:g1908. Available from: <https://www.bmj.com/content/348/bmj.g1908>
130. Molgaard-Nielsen D, Hviid A. Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts : a nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21:246–53.
131. Le Nguyen T, Araujo M, Hurault-Delarue C, Lacroix I, Damase-Michel C. Teratogenic risk of macrolides during the first trimester of pregnancy: a study

- with two complementary approaches within the EFEMERIS database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2017;31(Suppl 1):25.
132. Paulus W, Sabine S, Karl S, Frank S. Does Roxithromycin Affect Embryo Development? *Reprod Toxicol*. 2005;20:477.
 133. Lin KJ, Mitchell AA, Yau WP, Louik C, Hernández-Díaz S. Safety of macrolides during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2013;208(3):221.e1-221.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2012.12.023>
 134. Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of oral erythromycin treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol*. 1999;13(6):531–6.
 135. Czeizel EA. A case-control teratological study of spiramycin , roxithromycin , oleandomycin and josamycin. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000;79:234–7.
 136. Fan H, Gilbert R, Li L, Wijlaars L. Associations between use of macrolide antibiotics during pregnancy and adverse child outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2018;392(Suppl 2):S32. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673618320555>
 137. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Br Med J*. 1997;315:629–34.
 138. McKenzie JE, Beller EM, Forbes AB. Introduction to systematic reviews and meta-analysis. *Respirology*. 2016;21(4):626–37.
 139. Egger M, Smith GD, Altman D. *Systematic Reviews in Health Care. Meta-analysis in context*. 2nd ed. Egger M, Smith GD, Altman D, editors. London: BMJ; 2001.
 140. Higgins J, Thomas J. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 2019 [cited 2020 Feb 4]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook/current>
 141. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* [Internet]. 2009;6(7):e1000097. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000097>
 142. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology. *JAMA J Am Med Assoc*. 2000;283(15):2008–12.
 143. Harvard Library. *Systematic Reviews and Meta Analysis* [Internet]. 2020 [cited 2020 Jan 27]. Available from: <https://guides.library.harvard.edu/meta-analysis/guides>
 144. Dekkers OM, Vandenbroucke JP, Cevallos M, Renehan AG, Altman DG, Egger M. COSMOS-E: Guidance on conducting systematic reviews and meta-analyses of observational studies of etiology. *PLoS Med* [Internet]. 2019;16(2):e1002742. Available from:

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002742>

145. Transparent Reporting of Systematic Reviews and Meta-Analyses. PRISMA Flow Diagram [Internet]. PRISMA. 2015 [cited 2020 Jan 28]. Available from: <http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>
146. Zeng X, Zhang Y, Kwong JSW, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: A systematic review. *J Evid Based Med*. 2015;8(1):2–10.
147. Haidich A. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia*. 2010;14(Suppl 1):29–37.
148. Cummings P. The relative merits of risk ratios and odds ratios. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163(5):438–45.
149. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002;21(11):1539–58.
150. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman D. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003;327:557–60.
151. Deeks J, Higgins J, Altman D. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 60* [Internet]. Cochrane; 2019 [cited 2020 Jan 28]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>
152. Goldenberg RL, Culhane JF, Johnson DC. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin Perinatol*. 2005;32(3):523–59.
153. Heumann CL, Quilter LAS, Eastment MC, Heffron R, Hawes SE. Adverse birth outcomes and maternal *Neisseria gonorrhoeae* infection: A population-based cohort study in Washington State. *Sex Transm Dis*. 2017;44(5):266–71.
154. Olson-Chen C, Balaram K, Hackney DN. Chlamydia trachomatis and Adverse Pregnancy Outcomes: Meta-analysis of Patients With and Without Infection. *Matern Child Health J*. 2018;22(6):812–21.
155. Li X-L, Wei H-X, Zhang H, Peng H-J, Lindsay DS. A meta analysis on risks of adverse pregnancy outcomes in *Toxoplasma gondii* infection. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(5):e97775. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0097775>
156. Dewan H, Morris JM. A systematic review of pregnancy outcome following preterm premature rupture of membranes at a previable gestational age. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol*. 2001;41(4):389–94.
157. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, Ray WA. Antibiotics Potentially Used in Response to Bioterrorism and Major Congenital Malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(S1):6–7.
158. Nordeng H, Romoren M, Lindbæk M. Safety of macrolides during pregnancy—With special focus on erythromycin and congenital heart malformations. *Reprod Toxicol*. 2010;30:227–32.

159. Drinkard CR, Shatin D, Clouse J. Postmarketing Surveillance of Medications and Pregnancy Outcomes: Clarithromycin and Birth Malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2000;9:549–56.
160. Kallen KBM. Maternal drug use in early pregnancy and risk of cardiovascular defect in infant—A follow-up study. *Reprod Toxicol.* 2008;26(1):64–5.
161. Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr.* 2001;139(3):380–4.
162. European Surveillance of Congenital Anomalies. Guide 1.4 Chapter 3.3. 2013 EUROCAT Subgroups of Congenital Anomalies (Version 2014 ; implemented in EDMP December 2014 , used for website prevalence tables from December 2014). [Internet]. EUROCAT. 2013 [cited 2020 Jan 31]. Available from: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/EUROCAT-Guide-1.4-Section-3.3.pdf>
163. European Surveillance of Congenital Anomalies. Guide 1.4, Section 3.2. Minor Anomalies for Exclusion [Internet]. EUROCAT. 2014 [cited 2020 Jan 30]. Available from: [https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Section 3.2- 27_Oct2016.pdf](https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/sites/default/files/Section%203.2-27_Oct2016.pdf)
164. Danielsson BR, Sköld A-C, Azarbayjani F. Class III Antiarrhythmics and Phenytoin: Teratogenicity Due to Embryonic Cardiac Dysrhythmia and Reoxygenation Damage. *Curr Pharm Des.* 2001;7(9):787–802.
165. Stanat SJC, Carlton CG, Crumb Jr WJ, Agrawal KC, Clarkson CW. Characterization of the inhibitory effects of erythromycin and clarithromycin on the HERG potassium channel. *Mol Cell Biochem.* 2003;254:1–7.
166. Ray WA, Murray KT, Meredith S, Narasimhulu SS, Hall K, Stein CM. Oral Erythromycin and the Risk of Sudden Death from Cardiac Causes. *N Engl J Med.* 2004;351:1089–96.
167. Centers for Disease Control and Prevention. International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM) [Internet]. [cited 2020 Feb 5]. Available from: <https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd9cm.htm>
168. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)-WHO Version for ;2016 [Internet]. [cited 2019 Oct 22]. Available from: <https://icd.who.int/browse10/2016/en>
169. Cooper WO, Ray WA, Griffin MR. Prenatal prescription of macrolide antibiotics and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Obstet Gynecol.* 2002;100(1):101–6.
170. Louik C, Werler MM, Mitchell AA. Erythromycin use during pregnancy in relation to pyloric stenosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2002 Feb;186(2):288–90.
171. Meeraus WH, Petersen I, Gilbert R. Association between Antibiotic prescribing in pregnancy and cerebral palsy or epilepsy in children born at term: A cohort study using the Health Improvement Network. *PLoS One* [Internet]. 2015;10:e0122034. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122034>

172. Metsälä J, Lundqvist A, Virta LJ, Kaila M, Gissler M, Virtanen SM. Prenatal and post-natal exposure to antibiotics and risk of asthma in childhood. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:137–45.
173. Abdellatif M, Ghozy S, Kamel MG, Elawady SS, Ghorab MME, Attia AW, et al. Association between exposure to macrolides and the development of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2019;178:301–14.
174. Almaramhy HH, Al-Zalabani AH. The association of prenatal and postnatal macrolide exposure with subsequent development of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Ital J Pediatr*. 2019;45(1):20.
175. Murchison L, De Coppi P, Eaton S. Post-natal erythromycin exposure and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2016;32(12):1147–52.
176. Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling. European Medicines Agency. London; 2008.

9- EKLER

EK 1A. Etik Kurul Onayı

09/16

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

Sayın Prof. Dr. Yusuf Cem KAPLAN

Karar No: 154
Tarih : 27.03.2019

KARAR

Prenatal dönemde makrolid antibiyotiklere maruziyet sonrası gebelik sonuçları: Sistematik derleme ve Meta-analiz adlı araştırma başvuru dosyanız kurulumuzda gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiştir. İnceleme sonucunda çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde **etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına** toplantıya katılan etik kurul üyelerinin **oy birliği** ile karar verilmiştir.

Doç. Dr. Orhan GÖKALP

Başkan

Doç. Dr. Serdar BAYATA
Başkan Yardımcısı

Prof. Dr. Yasemin TOKEM
Üye

Prof. Dr. Belde Kasap DEMİR
Üye

Doç. Dr. Özgür TOSUN
Üye

T.KATILMADI

Doç. Dr. Aşlı BAYSAL
Üye

Uzm. Dr. Ayşenur ATAY
Üye

Dr. Mehmet ERTAN
Üye

Uzm. Dr. D. Barış KILIÇÇIOĞLU
Raportör Üye

Dr. Öğr. Üyesi Gülşay OYUR ÇELİK
Üye

KARŞI OY _____ :

EK 1B. Etik Kurul Onayı

09/16

T.C.
İZMİR KÂTİP ÇELEBİ UNIVERSITY
Non-Interventional Clinical Studies
Institutionel Review Board

To : Yusuf Cem KAPLAN, MD
From : Assoc. Prof. Orhan GÖKALP, MD, Chair
Date : 27.03.2019
IRB # : 154

Study Title : Pregnancy outcomes following macrolide antibiotics exposure in prenatal period: a systematic review and meta-analysis.

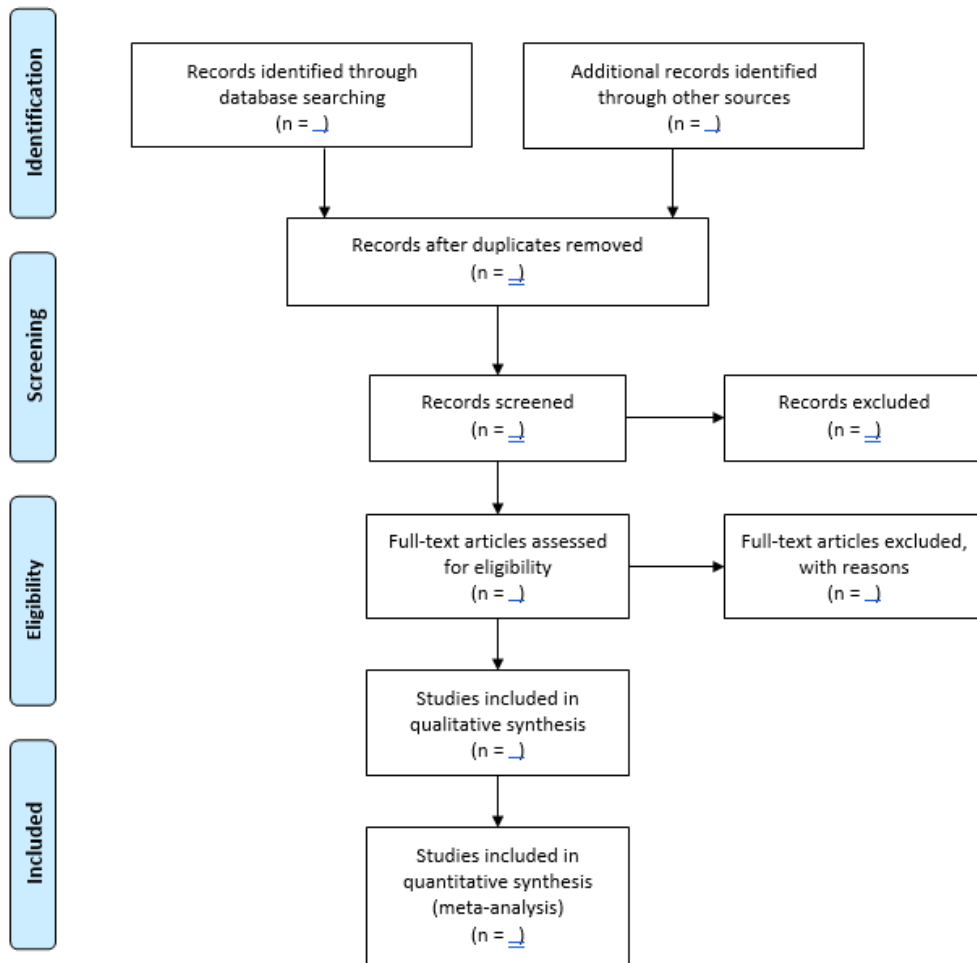
At its board meeting **27.03.2019** your submission for the above referenced research study has received review and approval from İzmir Kâtip Celebi Non-Interventional Clinical Studies Institutional Review Board.

Assoc. Prof. Orhan GÖKALP

EK 2. PRISMA Akış Diyagramı



PRISMA 2009 Flow Diagram



EK 3A. Newcastle Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği (NOS)

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 3B. Newcastle Ottawa Kalite Değerlendirme Ölçeği (NOS)

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