



Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği Bülteni
Bulletin of Veterinary Pharmacology and Toxicology Association
e-ISSN: 2667-8381

Sara Buşra EMİROĞLU^a
Fatih SAKİN^b

Hatay Mustafa Kemal Üniversitesi,
Veteriner Fakültesi, Farmakoloji ve
Toksikoloji Anabilim Dalı, Hatay

ORCID^a: 0000-0003-0855-4967
ORCID^b: 0000-0001-5377-0322

***Sorumlu Yazar:** Sara Buşra EMİROĞLU
E-Posta: sarabusraemiroglu@gmail.com

Geliş Tarihi: 05.12.2021
Kabul Tarihi: 14.08.2022

13 (2): 90-98, 2022
DOI: 10.38137/vftd.1082673

*Bu derleme 6th International Congress
on Veterinary and Animal Sciences
(ICVAS) 02-04 Eylül 2021 tarihinde özet
bildiri olarak sunulmuştur.

Makale atfı

Emiroğlu, S.B. ve Sakin, F (2022). Gebelikte ilaç kullanımı
ve teratojenite, Veteriner Farmakoloji ve Toksikoloji Derneği
Bülteni, 13 (2), 90-98. DOI: 10.38137/vftd.1082673

GEBELİKTE İLAÇ KULLANIMI VE TERATOJENİTE

ÖZET. Gebelik sırasında annede şekillenen fizyolojik değişiklikler nedeniyle birçok ilacın farmakokinetik özelliği değişmekte, bu nedenle gebelerde dozaj rejimini düzenlemek gerekmektedir. Bunun yanında bazı ilaçların fetüs ya da embriyo üzerinde teratojenik etkilerinin varlığı gebelerde ilaç kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu risklerin önüne geçmek amacıyla oluşturulan risk sınıflandırma sistemleri hekimlere rehberlik etmektedir. Ancak bu sınıflandırma sistemleri her tür açısından uygun olmadığı için özellikle veteriner hekimlik alanında kullanımı sınırlı olmakta ve diğer türlerde oluşturabileceği zararlı etkileri hakkında veteriner hekimlere bir tahmin sunabilmektedir. Bu derlemede gebelerde ilaç kullanımı, teratojenik ilaçlar ve etki şekillerini belirtmek, ayrıca veteriner hekimlerin gebe hastalarına ilaç kullanımı hakkında rehber olmak amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, ilaç, teratojenite.

DRUG USE AND TERATOGENITY IN PREGNANCY

ABSTRACT. The pharmacokinetic properties of many drugs change due to the physiological changes shaped on the pregnant animals during pregnancy, so it is necessary to regulate the dosage regimen in pregnant. In addition, the existence of teratogenic effects of some drugs on the fetus or embryo limits the use of drugs in pregnant. Risk classification systems constituted to prevent these risks guide physicians. However, since these classification systems are not suitable for all species, their use is limited in the field of veterinary medicine and can provide an estimate for veterinarians about the harmful effects it may cause in other species. In this review, it is aimed to specify drug use, teratogenic drugs and their effects in pregnant, and also to guide veterinarians about drug use in pregnant patients.

Keywords: Drug, pregnancy, teratogenicity.

GİRİŞ

Gebelikte ilaç kullanımı anne ve fetüsün sağlığını etkilemesi sebebiyle önemli bir durumdur. Kullanılan birçok ilacın fetüste oluşturacağı yan etkiler bilinmemektedir (Miral ve Kızılkaya Beji, 2017). Bu sebeple hekimler, gebelerde ilaçla tedavi seçiminde ikilemede kalmaktadır (Papich ve Davis, 1986). Hamilelik sırasında vücut, hormonal değişiklikler ve fetüs tarafından üretilen maddeler nedeniyle fizyolojik değişikliklere uğramaktadır (Autio ve ark., 2007). Bu nedenle hamile olanlar ve olmayanlar arasında ilaçların farmakokinetik özellikleri değişmektedir (Papich ve Davis, 1986). Gebe hayvanlarda şekillenen fizyolojik değişiklikler gebe insanlarda şekillenen değişikliklerle benzerdir, ancak tür farklılıkları da bulunmaktadır (Autio ve ark., 2007). Hayvanlarda beş farklı tipte plasenta olduğundan her tür için belirlenecek ortak bir ilaç miktarı bulunmamaktadır (Harris, 1977).

Gebelik sırasında kullanılan ilaçlar, uterusu giden kan akışını değiştirerek veya plasenta yoluyla fetal dolaşıma geçerek fetüsü etkilemektedir (Harris, 1977). Gebelik sırasında alınan ilaçların fetüste patolojik bozukluklara sebep olmasına teratogenezis/teratojenite, bu maddelere ise teratojen adı verilmektedir. Teratojenik maddelerin etkisi; gebelik dönemi, annenin fizyolojik ve patolojik durumu ve bu maddelerin etki süresi ve hedef dokularının duyarlılığı gibi faktörlere bağlıdır (Vural, 1991).

Bu derlemede gebelikte ilaç kullanımında dikkat edilecek durumlar ve teratojenite hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

GEBELİK FİZYOLOJİSİ ve TRANSPLASENTAL GEÇİŞ

Gebelik sırasında vücut, hormonal değişiklikler nedeniyle ve fetüs tarafından üretilen maddeler fizyolojik değişikliklere (plazma hacminin artması, plazma albümin konsantrasyonunun azalması, karaciğer enzim aktivitesinin değişmesi gibi) uğramaktadır (Autio ve ark., 2007). Gebelik sırasında şekillenen gastrointestinal motilitede azalmalara bağlı olarak mide boşalması gecikebilir ve bazı ilaçların emilimi de buna bağlı olarak gecikebilir. Ayrıca azalan motiliteye bağlı olarak bağırsaklarda geçiş süresinin uzamasıyla çözünürlüğü zayıf olan ilaçların emilimi artabilir. Gebelik sırasında albümin miktarının azalmasına bağlı olarak ilaçların

proteine bağlanmasında azalma şekillenir. Bu durum birçok ilacın dağılım hacmini artırır ve gebelik sırasında düşük plazma ilaç konsantrasyonuna sebep olur (Papich ve Davis, 1986). Plazma hacmindeki ve kalp debisindeki artışa bağlı olarak glomerüler filtrasyon hızında artma şekillenir. Sonuç olarak, gebelik sırasında suda çözünür ilaçlar verildiğinde hidrofilik polar ilaçların plazma konsantrasyonları daha düşük olabilir ve yarı ömrü daha kısa olabilir (Rebuelto ve Loza, 2010). Kedi ve köpeklerde gebeliğin geç evrelerinde kutanöz kan akışı artabilir ve bu duruma bağlı olarak transdermal ilaçların emiliminde artış meydana gelebilir. Toplam vücut yağı da artabilmekte ve bu da plazmada daha az bulunan ve yağda çözünen ilaçlar için daha büyük bir dağılım hacmine neden olabilmektedir (Mathews, 2005). Gebeliğin neden olduğu bu fizyolojik değişiklikler sonucunda ilaçların farmakokinetiğinde değişiklik olabildiği buna bağlı olarak ilaçların dozaj rejiminde düzenleme yapılması gerektiği belirtilmiştir (Rebuelto ve Loza, 2010).

Anne ile fetüsün birbiriyle bağlantısını sağlayan plasentanın fetüsü istenmeyen maddelerden koruduğu düşünülmektedir ve bu sebeple plasental bariyer terimi kullanılmaktadır. Ancak plasenta, bir dizi seçici geçirgen zardan başka bir şey değildir. İlaçların herhangi bir biyolojik zardan geçişi için gereken fiziko-kimyasal özelliklerin çoğu transplasental geçiş için de geçerlidir. İlaçların molekül büyüklüğü, lipit çözünürlüğü ve iyonize olup olmaması ilacın zarlar arasındaki geçişini etkiler (Harris, 1977). Plasenta bariyeri lipoprotein yapıdadır, bu nedenle lipit çözünürlüğü yüksek ilaçlar için geçirgen olduğu bildirilmiştir. Polar, iyonize, proteine bağlı veya suda çözünür ilaçların plasentadan fetüse geçme olasılığı daha düşüktür (Mathews, 2005). Yağda çözünen, iyonize olmayan, düşük protein bağlanmasına sahip küçük moleküller difüzyon yoluyla plasentayı hızla geçebilir (Rebuelto ve Loza, 2010). Gebeliğin son trimesterinde fetüsün artan metabolik ihtiyaçları nedeniyle plasental kan akımı artar ve yüzeyi arttıkça plasenta incilir. Bu nedenle, ilaçların anneden fetal dolaşıma transferi daha kolay olabileceği belirtilmiştir (Autio ve ark., 2007). Tüm bu anlatılanlar nedeniyle veteriner hekim, gebelik sırasında verilen herhangi bir ilacın plasentayı geçme kabiliyetine sahip olduğunu ve fetüs üzerinde sistemik etkilerinin olabileceğini düşünerek hareket etmelidir (Papich ve Davis, 1986).

Prenatal Gelişim Dönemleri

Prenatal gelişim dört ana döneme ayrılmaktadır. Bunlar; fertilizasyon (döllenme), blastogenez, organogenez ve fetogenez dönemleridir (Coppock ve Dziwenka, 2017). Bu gelişim dönemleri teratojenik maddelerin her dönemde farklı etkiler ortaya çıkarması nedeniyle önemlidir (Autio ve ark., 2007). Özellikle teratojenik maddelere karşı en hassas olan dönem organogenez dönemidir (Beckman ve Brent, 1984). Bazı evcil hayvanlarda gebelik süresi ve prenatal gelişim dönemleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Gebelik İlaç Kategori Sistemi

Farklı ülkelerde ve farklı alanlarda bulunan birçok araştırmacı reçete edilen ilaçların teratojenik veya fetotoksik risklerin yorumlanmasında hekimlere rehberlik etmek amacıyla insan ve hayvan çalışmalarından elde edilen verilere dayalı risk sınıflandırma sistemleri kurmuştur. Bu sistemde ilaçlar, gebelikte kullanımı güvenli kabul edilen ilaçlar için A sınıfından, gebelikte kullanıldığında riskli kabul edilen X sınıfına kadar farklı kategorilere ayrılmıştır (Addis ve ark., 2000).

Tablo 1. Evcil hayvanlarda gebelik süresi ve embriyonal/fetal gelişim aşamaları (Autio ve ark., 2007).

TÜR	GEBELİK SÜRESİ (gün)	ERKEN EMBRİYOGENEZ (gün)	ORGANOGENEZ (gün)	FETAL GELİŞİM (gün)
Köpek	62-64	≤20	14-30	≥20
Kedi	62-64	≤17	11-22	≥16
At	320-335	≤15	9-60	≥60
İnek	271-292	≤15	12-45	≥46

Tablo 2. FDA tarafından geliştirilen ilaç kategori sistemi (Boothby ve Doering, 2001; Autio ve ark., 2007).

A	Kontrollü çalışmalar sonucunda risk bulunmamıştır. Gebelerde yapılan çalışmalar fetüs için risk oluşturmada başarısız olmuştur.
B	İnsanlarda risk oluşturacağına dair kanıt yoktur. Hayvan deneylerinde riskli olduğu belirlenmiştir ancak insan çalışmalarında risk görülmemiştir veya yeterli insan çalışması yapılmamışsa hayvan bulguları risk açısından negatiftir.
C	Risk göz ardı edilemez. İnsan çalışmaları eksiktir. Hayvan çalışmaları fetal risk açısından pozitifdir ya da yoktur. Bununla birlikte potansiyel faydalar potansiyel riski haklı çıkarabilir.
D	Araştırma ya da pazarlama sonrası elde edilen veriler fetüs için riskli olduğunu gösterir. Bununla birlikte potansiyel faydalar potansiyel riskten daha ağır basabilir.
X	Gebelikte kontrendikedir. Hayvan ve insan çalışmaları, araştırma ve pazarlama sonrası raporlar hastaya olası herhangi bir faydadan daha ağır basan fetal risk göstermiştir.

Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından oluşturulan sistem 1979 yılında tanıtılmıştır (Addis ve ark., 2000; Boothby ve Doering, 2001; Autio ve ark., 2007). Bu sistemin amacı hasta için en uygun ilacı seçmede rehberlik etmeyi amaçlasa da genellikle ilaç alan kadınlarda hamileliğin devamı veya sonlandırılması ile ilgili kararları almak

için kullanılmaktadır (Boothby ve Doering, 2001). Bu sistemde ilaçlar A, B, C, D ve X isimlerinde beş farklı güvenlik kategorisine ayrılmıştır (Tablo 2) (Boothby ve Doering, 2001; Autio ve ark., 2007). Tablo 3’de Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından yapılan sınıflandırma sistemi gösterilmiştir.

Tablo 3. Bazı ilaçların FDA tarafından geliştirilen ilaç kategori sistemine göre sınıflandırılması (Donald, 2008).

	İLAÇLAR	FDA
1	Asepromazin maleat	C
2	Albendazol	C
3	Amikasin Sülfat	C
4	Amoksisilin	B
5	Amoksisilin - Klavulanik Asit	B
6	Askorbik Asit	A
7	Atropin Sülfat	C
8	Deksametazon	C
9	Dekstran 70	C
10	Diazepam	D
11	Doxapram	B
12	Doksisiklin	D
13	Epinefrin	C
14	Eritromisin	B
15	Famotidin	B
16	Fizostigmin	C
17	Flunixin Meglümin	-
18	Folik Asit	A
19	Furosemid	C
20	Gentamisin Sülfat	D
21	Halotan	-
22	Heparin	C
23	Hidrokortizon	C
24	İpeka	C
25	İtrakonazol	C
26	İvermektin	C
27	Ketamin HCL	C
28	Ketakonazol	C
29	Ketaprofen	B
30	Klindamisin	B
31	Klorfeniramin Maleat	B
32	Klortetrasiklin	D
33	Ko-Trimaksazol	C
34	Mannitol	C
35	Meloksikam	C
36	Metranidazol	B
37	Midozolam	D
38	Oksitetrasiklin	D
39	Penisilin G	B
40	Penisilin V Potasyum	B
41	Praziquantel	B

Tablo 3. (devamı)

42	Prednizolon	C
43	Propofol	B
44	Rifampin	C
45	Sefazolin Sodyum	B
46	Seftriakson Sodyum	B
47	Siprofloksasin	C
48	Sükralfat	B
49	Tetrasiklin	D
50	Tobramisin	D
51	Vasopressin	C
52	Verepamil	C
53	Vinkristin Sülfat	D

TERATOLOJİ

Teratoloji, embriyonik gelişim döneminde ortaya çıkan kalıcı yapısal veya işlevsel anormalliklerle ilgili içsel veya dışsal faktörlerin etkilerini inceleyen bir bilim dalı olarak tanımlanabilir (Clegg, 1971). Gebelik sırasında alınan ilaçların fetüste patolojik bozukluklara sebep olmasına teratogenezis / teratojenite, bu maddelere ise teratojen adı verilmektedir (Vural, 1991). Fiziksel, kimyasal, biyolojik faktörler (enfeksiyonlar) ve ilaçlar teratojenik etki oluşturabilirler (Pichler, 2007).

Teratojenik maddelerin etkisi; gebelik dönemi (fetal gelişim dönemi), annenin fizyolojik ve patolojik durumu ve bu maddelerin etki süresi ve hedef dokularının duyarlılığı gibi faktörlere bağlı olduğu bildirilmiştir (Vural, 1991). Bu faktörlerin yanında ilacın yapısı ve bu tür maddelerin anneden fetüse geçiş süresine de bağlı olduğu belirtilmiştir (Papich ve Davis, 1986). Ek olarak teratojenite belirli bir organa, türe veya doza özgü olabilmektedir (Branch, 2004). Wilson (1973) altı ana teratoloji kavramını formüle etmiştir (Wilson, 1973; Pichler, 2007; Ujhazy ve ark., 2012).

1. Teratogeneze duyarlılık, fetüsün genotipine ve bunun olumsuz çevresel faktörlerle etkileşime girme biçimine bağlıdır.
2. Teratogeneze duyarlılık, olumsuz bir etkiye maruz kalma sırasındaki gelişim aşamasına göre değişir.
3. Teratojenik ajanlar, anormal gelişimsel olaylar dizisini (patogenez) başlatmak için gelişen hücreler ve dokular üzerinde spesifik yollarla (mekanizmalar) etki eder.
4. Olumsuz etkenlerin gelişen dokulara erişimi,

etkenin (ajanın) doğasına bağlıdır.

5. Anormal gelişimin dört belirtisi ölüm, malformasyon, büyüme geriliği ve işlev bozukluğudur.
6. Doz, etkisizden tamamen öldürücü düzeye yükseldikçe anormal gelişme belirtilerinin sıklığı ve derecesi artar.

Teratojenik maddeler; mutasyon, kromozomal bozukluk, embriyonik ve fetal gelişim için enerji tedarikinin azalması, enzim sistemlerinin bozuklukları, su ve elektrolit dengesinin düzenlenmesindeki bozukluklar gibi bir çok patolojik duruma sebep olmaktadır (Wilson, 1973; Ujhazy ve ark., 2012).

Teratojeniteye Sebep Olan İlaçlar

Veteriner hekimlikte gebelik sırasında farmakolojik tedaviler hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Bu duruma birkaç faktörün neden olabildiği bildirilmiştir (Rebuelto ve Loza, 2010). Bunlar;

1. Evcil hayvanlar gibi insan olmayan türlerde bile gebeler üzerinde araştırma yürütmede geçerli etik kaygıların varlığı
2. Gebeliğin çeşitli yönlerini araştırmak için çeşitli hayvan modelleri kullanılmış olsa da, türler arasında belirgin farklılıklar olması ve bunun sonucunda bir türden diğerine elde edilen verilerin tahminini yetersiz kılması
3. Gebelik sırasındaki değişikliklerin tek bir adımda meydana gelmemesi ve aynı türün bireyleri arasında ve hatta aynı bireyde gebeliğin farklı evreleri arasında belirgin farklılıklar oluşturması

4. Sadece insanda değil, aynı zamanda veteriner hekimlikte de mevcut muhafazakar yaklaşım, gebelerde tıbbi tedavilerden mümkün olduğunca kaçınılması ve bu nedenle klinik gözlemlerden elde edilen verilerin seyrek olması

Gebe ve emziren hayvanlarda, en sık reçete edilen veya sıklıkla ihtiyaç duyulan ilaçlar arasında antibiyotikler, antifungaller, anestezipler, analjezikler, antiinflamatuvar ilaçlar, antiviraller ve antelmintikler bulunur (Wiebe ve Howard, 2009).

Antibiyotikler, gebelik sırasında en çok reçete edilen ilaç grubudur (Papich ve Davis, 1986; Wiebe ve Howard, 2009). Gebelik sırasında kullanım için güvenli olduğu gösterilen antimikrobiyal ajanlar arasında betalaktam antibiyotikler (penisilin G, ampisilin, amoksisilin, amoksisilinklavulanik asit, karbenisilin, tikarsilin ve sefalosporinler), makrolidler (eritromisin, spiramisin, tilosin) ve linkozamidler (klindamisin, linkomisin) bulunur. Betalaktamlar, fetüse zarar verme risklerinin düşük olması ve çoğunlukla basit difüzyon ile transplasental geçişin az olması nedeniyle hamilelik sırasında enfeksiyonların tedavisinde kullanılması için tercih edilen ilk antibiyotik grubudur (Rebuelto ve Loza, 2010). Ayrıca betalaktam antibiyotikler bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ettikleri için ökaryotik hücreler üzerinde toksik etkileri yoktur. Protein sentezini engelleyen antibiyotiklerden kaçınılmalıdır (Papich ve Davis, 1986). Nitrofurantoin, streptomisin, gentamisin, amikasin, tetrasiklinler, sülfonamidler, trimetoprim ve metronidazol, konjenital malformasyonlara veya embriyotoksositeye neden olduğu belirtilmiştir. Bu sebeple gebelik sırasında kullanımı kontrendikedir (Rebuelto ve Loza, 2010). Tetrasiklinler anne için toksik olabileceği gibi fetal kemik ve diş gelişimini de bozabilir (Papich ve Davis, 1986). Aminoglikozitler (gentamisin, amikasin, streptomisin), anne plazmasında yüksek oranda iyonize olan polar ilaçlardır. Bununla birlikte, plasentayı geçtikleri bildirilmiştir. Streptomisin fetalotoksosite nedeniyle kontrendikedir (Shehata ve Nelson-Piercy, 2001; Rebuelto ve Loza, 2010). Aminoglikozitler ayrıca nefrotoksosite ile ilişkilendirilmiştir. Sülfonamidler, fetüste bilirubin bağlama bölgeleriyle rekabet ettikleri ve neonatal hiperbilirubinemiye neden olabildikleri için gebelik sırasında kullanımından kaçınılmalıdır (Papich ve Davis, 1986).

Veteriner sahada benzimidazoller (albendazol, fenbendazol, tiyabendazol), levamizol, ivermektin gibi birçok antiparaziter ilaç kullanılmaktadır. Hem iç hem de dış parazitlerin kontrolü için koyun, keçi, sığır, at, kedi ve köpek gibi birçok hayvanda kullanılan ivermektinin, yüksek dozlarda yavruda gelişimsel anomalilere sebep olduğu bildirilmiştir (Salman ve ark., 2022). Benzimidazol türevi ilaçlar iskelet ve vasküler bozukluklara neden olmaktadır (Teruel ve ark., 2011). Albendazol ve ön ilacı olan netobimin gebeliğin ilk aşamasında koyunlara uygulandığında iskelet, böbrek ve vasküler malformasyonlara neden olduğu, ayrıca bu ilaçların aktif metabolitlerinin de plasentayı geçerek fetal kan dolaşımına ulaşabildiği bildirilmiştir (Fthenakis ve ark., 2015). Levamizolün gebeliğin ileri döneminde uygulanması halinde aborta neden olduğu bildirilmiştir (Fthenakis ve ark., 2015). Bu ilaçların yanında veteriner sahada kullanılan birçok parazit aşısı da mevcuttur. Bunlardan babesiosis aşısının gebe ineklerde, toxoplazmozis aşısının ise gebe koyunlarda kullanılması önerilmemektedir. Köpekler için kullanılan leishmaniasis aşısının gebelerdeki etkisi bilinmemekte bu yüzden kullanımı önerilmemektedir (Yıldız, 2021).

Mantar enfeksiyonları immünolojik olarak sağlıklı hayvanlarda yaygın değildir ancak gebelerde değişen bağışıklık durumlarından dolayı daha yaygın görülebilmektedir. Şiddetli sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan antifungal ajanlar arasında flukonazol, itrakonazol, ketokonazol, flusitozin, vorikonazol, kaspofungin ve potasyum iyot bulunmaktadır (Wiebe ve Howard, 2009). Oral olarak uygulanan ketokonazol ve flusitozinin hayvanlarda teratojenik ve embriyotoksik olduğu rapor edilmiştir ve gebelik sırasında kullanılmamalıdır (Mastroiacovo ve ark., 1996; Wiebe ve Howard, 2009). Triazol türevlerinin (vorikonazol, posokonazol ve ravukonazol) arka beyin gelişimini değiştirdiği ve kemirgenlerde ciddi teratojenik etkilere neden olduğu bulunmuştur (Menegola ve ark., 2005; Wiebe ve Howard, 2009).

Gebelerde anestezi gerekiyorsa eliminasyon için hepatik metabolizma gerektiren ve enjekte edilebilir ajanlardan kaçınılmalıdır (Papich ve Davis, 1986). Fenotiyazinler, hipotansiyona ve kan akışında azalmaya sebep olmaktadır. Bu nedenle gebelikte kontrendikedir. Asepromazin ile premedikasyondan sonra fetüste merkezi sinir sisteminin depresyonu görülür ve geri dönüş için

spesifik bir antagonisti yoktur (Wiebe ve Howard, 2009).

Veteriner hekimliğinde nonsteroidal antiinflatuar analjezikler yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu tür ilaçlar prostaglandin aktivitesini bloke ederek doğum eyleminin durmasına ve fetal dolaşımın bozulmasına neden olabildiği bildirilmiştir. Diğer komplikasyonlar arasında fetal idrar çıkışını azaltma ve oligohidramnios (amniyotik kese içindeki sıvının normal miktarına oranla az olması), intraventriküler kanamaya yatkınlık, mezenterik kan akışında azalma ve nekrotizan enterokolite yatkınlık oluşturduğu bildirilmiştir (Mathews, 2005). Ayrıca bu ilaçlar fetüste nefrogenezin durmasına neden olabildiği bildirilmiştir (Kaplan ve ark., 1994; Mathews, 2005).

Gebelik sırasında opioid alınmasına bağlı olarak düşük doğum ağırlığı ve davranış bozukluklarıyla doğan bebeklerin insidansında artış olduğu bildirilmiştir (Mathews, 2005). Ayrıca opioidler plasentayı geçtiği ve yenidoğanlarda merkezi sinir sisteminin ve solunum merkezinin depresyonuna neden olduğu bildirilmiştir (Wiebe ve Howard, 2009).

Antineoplastik ilaçların çoğu DNA veya RNA'ya zarar vererek ya da hücre metabolizması için önemli olan belirli enzimleri ve proteinleri inhibe ederek hücre ölümünü uyarmaktadır. Bu ilaçlar vücudun hızla bölünen hücrelerini (normal hücre ya da tümöral hücreler) etkiler. Gelişmekte olan fetüsün hücreleri yüksek mitotik hızları nedeniyle kemoterapiye çok duyarlıdır. Bu nedenle kemoterapi ilaçlarına maruz kalma sonucunda fetal

ölüm, malformasyonlar veya zihinsel/fiziksel gerilik şekillenebilir (Autio ve ark., 2007). Gebelik sırasında kemoterapi ilaçlarının kullanıldığı bir çalışmada, birinci trimesterde tedavi uygulandığında fetal malformasyon riski %17 iken, ikinci ve üçüncü trimesterde %1.3 olduğu bildirilmiştir (Doll ve ark., 1989; Autio ve ark., 2007). Bu nedenle organogenez tamamlandıktan sonra ikinci ve üçüncü trimesterde kemoterapi kullanımı nispeten güvenli kabul edildiği belirtilmiştir. Yenidoğanda miyelosüpresyondan kaçınmak ve ilaçların plasental atılımını sağlamak için gebeliğin son 2. ve 3. haftasında kemoterapi önerilmemektedir. Karsinogenez, mutajenez ve kısırılık, kemoterapiye intrauterin maruziyeti takiben şekillenen potansiyel komplikasyonlardır (Autio ve ark., 2007). Siklofosfamid, veteriner onkoloji alanında en sık kullanılan antineoplastik ajanlardan biridir. Laboratuvar hayvanlarında siklofosfamid kullanımına bağlı olarak yüz anormallikleri, merkezi sinir sistemi ve iskelet sistemi kusurları şekillenmiştir. Vinkristin ve vinblastine maruz kalan laboratuvar hayvanlarının fetüslerinde iskelet, göz ve merkezi sinir sistemi kusurları bildirilmiştir (Autio ve ark., 2007). Tablo 4'de farklı fetal gelişim dönemlerinde kemoterapiye maruz kalmada ortaya çıkabilecek malformasyonlar belirtilmiştir.

Bu ilaçlara ek olarak retinoidlerin (A vitamini) teratojenik olduğu belirtilmiştir ve ortaya çıkan malformasyonların çoğu kraniofasial anomaliler olarak bildirilmiştir (Freitag ve ark., 2003).

Tablo 4. Gebelik sırasında kemoterapi ilaçlarına maruz kalmanın olası sonuçları (Pentheroudakis ve Pavlidis, 2006; Autio ve ark., 2007).

GEBELİK DÖNEMİ	EMBRİYONEL/FÖTAL GELİŞİMİ	OLASI SONUÇLAR
Erken Embriyogenezis	Farklılaşmamış çok hücreli organizma	Embriyo ölümü veya normal gelişimi
Organogenezis	Ana organların ve organ sistemlerinin farklılaşması	Abort ya da konjenital malformasyonlar
Fötal Dönem	Rahim içi büyüme ve olgunlaşma, merkezi sinir sistemi, dişler, damak, gözler ve kulakların sürekli gelişimi	Ölü doğum, erken doğum, minör organ anomalileri, fonksiyonel kusurlar, büyüme ve fiziksel gerilik, miyelosüpresyon

SONUÇ

Gebelikte ilaç kullanımı hem anne hem de fetüs açısından önemli bir konudur. Hekimler bir yandan anne sağlığını korumak isterken diğer yandan fetal malformasyonların şekillenebilmesinden çekindikleri için ilaç kullanımına

şüphesiz yaklaşmaktadır. Güvenli ilaç kullanımı için ortaya çıkan gebelik ilaç kullanma kılavuzları her tür açıdan uygun olmadığı için özellikle veteriner hekimlikte sağlıklı bir başvuru kaynağı olarak görülmemekte, ancak diğer türlerde oluşturabileceği etkileri hakkında bir tahmin

sunabilmektedir. Evcil gebe hayvanlar üzerinde araştırma yapmada etik kaygıların varlığı türlere özgü teratojenik çalışmaların da önüne geçmektedir. Bu sebeple her tür gebe hayvan için terapötik ilaç ve ilaç dozunu belirlemek zorlaşmaktadır. Teratojenik çalışmalarda farklı hayvan modelleri kullanarak doğum kusurlarının nasıl ortaya çıktığı hakkında daha fazla veri elde edilebilir. Elde edilen bilgiler, bu olayların nasıl ortaya çıktığını belirleyerek daha iyi ve daha güvenli ilaçların tasarlanmasını sağlayabilir.

KAYNAKLAR

- Addis, A., Sharabi, S. & Bonati, M. (2000). Risk classification systems for drug use during pregnancy. *Drug Safety*, 23 (3), 245-253.
- Autio, K., Rassnick, K. M. & Bedford-Guaus, S. J. (2007). Chemotherapy during pregnancy: a review of the literature. *Veterinary and Comparative Oncology*, 5 (2), 61-75.
- Beckman, D. A. & Brent, R. L. (1984). Mechanisms of teratogenesis. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 24 (1), 483-500.
- Branch, S. (2004). Teratogenesis. *A Textbook of Modern Toxicology*, 251-259.
- Boothby, L. A. & Doering, P. L. (2001). FDA labeling system for drugs in pregnancy. *Annals of Pharmacotherapy*, 35 (11), 1485-1489.
- Clegg, D. J. (1971). Teratology. *Annual Review of Pharmacology*, 11 (1), 409-424.
- Coppock, R. W. & Dziwenka, M. M. (2017). Teratogenesis in livestock. In *Reproductive and Developmental Toxicology*, 1391-1408.
- Doll, D. C., Ringenberg, Q. S. & Yarbrow, J. W. (1989). Antineoplastic agents and pregnancy. *Seminars in Oncology*, 16, 337-346.
- Donald, C. (2008). *Plumb's Veterinary Drug Handbook*. 6th Ed. Pharma Vet Inc, Stockholm, Minnesota.
- Freytag TL, Liu SM, Rogers QR & Morris JG. (2003). Teratogenic effects of chronic ingestion of high levels of vitamin A in cats. *Journal of animal physiology and animal nutrition*, 87(1-2), 42-51.
- Fthenakis, G. C., Mavrogianni, V. S., Gallidis, E. & Papadopoulos, E. (2015). Interactions between parasitic infections and reproductive efficiency in sheep. *Veterinary Parasitology*, 208 (1-2), 56-66.
- Harris, W. H. (1977). Hazards of administering drugs to pregnant animals: a review. *The Canadian Veterinary Journal*, 18 (11), 309.
- Kaplan, B. S., Restaino, I., Raval, D. S., Gottlieb, R. P. & Bernstein, J. (1994). Renal failure associated with in utero exposure to non-steroidal anti-inflammatory agents. *Pediatr Nephrol*, 8, 700-704.
- Mastroiacovo, P., Mazzone, T., Botto, L. D., Serafini, M. A., Finardi, A., Caramelli, L. & Fusco, D. (1996). Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol*, 175, 1645-1650.
- Mathews, K. A. (2005). Analgesia for the pregnant, lactating and neonatal to pediatric cat and dog. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*, 15 (4), 273-284.
- Menegola, E., Broccia, M. L., DiRenzo, F., Massa, V. & Giavini, E. (2005). Study on the common teratogenic pathway elicited by the fungicides triazole- derivatives. *Toxicol in Vitro*, 19 (6), 737-748.
- Miral, M. & Kızılkaya, B. N. (2017). Gebelikte ilaç kullanımı ve danışmanlık. *Sağlık Bilimleri ve Meslekleri Dergisi*, 4 (2), 142-148.
- Papich, M. G. (1989). Effects of drugs on pregnancy. In: *Current Veterinary Medicine X*: RW Kirk, ed., Philadelphia, WB Saunders Co, 1291-1299.
- Pentheroudakis, G. & Pavlidis, N. (2006). Cancer and pregnancy: poenamagna, not anymore. *European Journal of Cancer*, 42, 126-140.
- Pichler, L. (2007). Teratogenicity in dogs and cats a review for practitioners and toxicologists. *Wiener Tierärztliche Monatsschrift*, 94, 214-222.
- Rebuelto, M. & Loza, M. E. (2010). Antibiotic treatment of dogs and cats during pregnancy. *Veterinary Medicine International*, 1-8.
- Salman, M., Abbas, R. Z., Mehmood, K., Hussain, R., Shah, S., Faheem, M., Asghar, A., Morales, B., Aneva, I. & Martínez, J. L. (2022). Assessment of Avermectins-Induced Toxicity in Animals. *Pharmaceuticals*, 15 (3), 332.
- Shehata, H. A. & Nelson-Piercy, C. (2001). Drugs to avoid. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 15 (6), 971-986.
- Teruel, M., Catalano, R. & Salomón, L. (2011). Albendazole sulphoxide administered prior to mating and its relation with fertilization and

- mouse embryo development. *Int J Morphol*, 29 (3), 816-820.
- Ujhazy, E., Mojmir, M., Navarova, J., Brucknerova, I. & Dubovicky, M. (2012). Teratology past, present and future, *Interdisciplinary Toxicology*, 5 (4), 163-168.
- Vural, M. R. (1991). Gebelik süresince ilaç etkileşmeleri ve ilaçla tedavi. *Ank Univ Vet Fak Derg*, 38 (03), 257-265.
- Wiebe, V. J. & Howard, J. P. (2009). Pharmacologic advances in canine and feline reproduction. *Topics in Companion Animal Medicine*, 24 (2), 71-99.
- Wilson, J. G. (1973). *Environment and Birth Defects*. New York: Academic. 305.
- Yıldız, K. (2021). Veteriner Parazitolojide Güncel Aşılar. *Türkiye Parazitol Derg*, 45 (4), 304-10.