

Hamilelik Döneminde İlaçların

Farmakokinetiği ve Farmakodinamiği

İlaçlar hamilelik esnasında rutin olarak kullanılmaktadır.

- **Kronik hastalığı olan (astım, diyabet, hipertansiyon, epilepsi, depresyon ve diğer psikolojik bozukluklar) kadınlar hamilelikleri döneminde ilaç almaya devam etmektedirler.**
- **Aynı zamanda hamilelikleri sırasında akut bir hastalık (soğuk algınlığında kullanılan ilaçlar, antihistaminikler, analjezikler, antiasitler, laksatifler, bitkisel ilaçlar, vb.) veya hamileliğin indüklediği komplikasyonlar nedeniyle de ilaç alabilirler.**
- **Dolayısıyla hamilelik döneminde reçeteli, reçeteye gerek olmayan ilaçlar ve bitkisel ilaçlar gebe kadınlar tarafından kullanılmaktadır.**

Hamilelik bazı ilaçların plazma konsantrasyonlarında değişikliklere neden olabilmektedir:

- **Hamilelik esnasında plazma hacminde artış olur,**
- **ilaçların proteine bağlanmalarında farklılıklar meydana gelir.**

Hamilelik sırasında oluşan bu fizyolojik değişmelerden dolayı ilaçların dağılım hacimleri (V_d) değişebilir.

Bu değişikliklere ilave olarak atılımdaki farklılıklar da eklenince hamilelik, ilaçların eliminasyon yarı-ömürlerinde artış veya azalışlara neden olabilir.

Gebelik esnasında farmakokinetik değişmeler

Absorbsiyon

Gastrointestinal motilite (hareketliliği): Azalır

Akciğer fonksiyonu : Artar

Deri kan dolaşımı : Artar

Dağılım

Plazma hacmi : Artar

Vücut suyu : Artar (8 litre kadar)

Plazma protein : Azalır

Yağ depolanması : Artar

Metabolizma

Karaciğer aktivitesi : Artış/Azalış

Atılım

Glomerular filtrasyon : Artar

Hamilelik esnasında ilaçları metabolize eden enzimlerin aktivitesinde artış veya azalış meydana gelebilir:

- **Bu dönemde enzim aktivitesinde değişiklik olan metabolik enzimler:**

Sitokrom P450'ler (CYP 450) ve uridin difosfat glukuronozil transferaz'lar (UGT) dır.

**Artış olan enzimler: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2A6
UGT1A4, UGT2B7.**

Azalış olan enzimler: CYP2C19, CYP1A2.

Hamilelik dönemindeki farmakokinetik değişmeler: **Absorbsiyon**- Dağılım- Metabolizma-Atılım

1. Absorbsiyon: hamilelik esnasındaki fizyolojik değişimler teorik olarak ilaç absorbsiyonunu değiştirebilir:

- Barsak motilitisinde azalma olur,
- Mide pH'sının azalmasıyla mide sekresyonunda azalma olur.

Progesteron gastrik asit sekresyonunu direk olarak inhibe eder ve GIS motiliteyi yavaşlatır. Bu durum teorik olarak ilaç absorpsiyonunu yavaşlatır ve sonuçta ilaç konsantrasyonun düşmesine yol açabilir. Bu durum özellikle anti-emetik ve analjezik ilaç alan hasta için hemen etkiyi görmeme açısından problem yaratır.

Hamilelik dönemindeki farmakokinetik değişmeler: Absorbsiyon- **Dağılım**- Metabolizma-Atılım

2. Dağılım: Plazma hacmindaki artış ve proteine bağlanmadaki değişiklikler dağılım hacminde artışa neden olabilir. Böylece ilacın pik plazma konsantrasyonunda değişme oluşabilir. Bu durumda eliminasyon yarı-ömründe uzama meydana gelebilir.

Dağılım:

Gebelik esnasında plazma proteinlerinin çoğunda azalma olur. Örneğin albuminde azalma meydana gelir. Albumine öncelikle bağlanan ilaçlar: digoksin, fenitoin, çok sayıda asidik ilaçlar.

Ancak istisna da vardır. Östrojenin artışı ile tiroksin-bağlayıcı globulin gebelik esnasında artar. Bu durumda hipotiroidizm tedavisi için levotroksin alan kadınlarda doz artışı gerekli olabilir.

Hamilelik dönemindeki farmakokinetik değişmeler: Absorbsiyon- Dağılım- **Metabolizma**-Atılım

3. Metabolizma: Hamilelik esnasında ilaç atılımındaki değişiklikler kararlı-durum konsantrasyonunu önemli ölçüde etkileyebilir. Farmakokinetik model çalışmalarına göre karaciğerde ilacın klirensi, protein bağlanmasına, metabolik enzim aktivitesine ve karaciğer kan akışına bağlıdır. Enzimlerin aktivitesindeki değişiklikler aşağıdaki üç faktöre bağlıdır:

- Çevresel etkenler,
- Fizyolojik faktörler,
- Genetik faktörler.

Hamilelik dönemindeki farmakokinetik değişmeler: Absorbsiyon- Dağılım- **Metabolizma**-Atılım

a.) **CYP1A2:** Hamilelik döneminde CYP1A2 enzim aktivitesinde düşme olabilir.

CYP1A2 substratları: klozapin, olanzapin (şizofreni ve diğer psikiyatrik hastalıklarda kullanılır). Hamilelikleri esnasında CYP1A2 ile metabolize olan ilaç kullanımı zorunlu olan kadınlarda dozun yavaşça düşürülmesi gerekebilir.

Metabolizma

b.) **CYP2A6**: Hamilelik esnasında enzim aktivitesi artmaktadır. İlaçların metabolizmasında diğer CYP450 enzimlerine göre daha az yer alır. Ancak nikotin metabolizmasında başlıca enzimdir. Bu nedenle hamilelikleri sırasında nikotin yerine koyma tedavisi gören kadınlarda daha yüksek doza ihtiyaç duyulabilir.

Hamilelik dönemindeki farmakokinetik değişmeler: Absorbsiyon- Dağılım- **Metabolizma**-Atılım

c.) **CYP2C9**: Enzim aktivitesi artabilir. Özellikle 3. trimesterde belirgindir. Bu nedenle sadece 3. trimesterde CYP2C9 ile metabolize olan ilaçlarda terapötik etkinliği sağlamak için doz arttırımına ihtiyaç duyulabilir.

Fenitoin metabolizmasında yer alan başlıca enzim CYP2C9'dur. Ancak fenitoin teratojenitesi doza bağlı olduğundan eğer ihtiyaç duyulursa doz artışının minimumda tutulması gerekmektedir.

CYP2C9 substratları: S-warfarin, losartan, çeşitli NSAİ'lar, selekosib, glipizid, glibenklamid.

Hamilelik dönemindeki farmakokinetik değişmeler: Absorbsiyon- Dağılım- **Metabolizma**-Atılım

d.) **CYP2C19**: Hamilelik sırasında enzim aktivitesinde azalma olmaktadır. Yaygın olarak kullanılan ilaçlarda çalışma yoktur. Proguanil üzerinde yapılan çalışmada 2. Trimester sonları ve 3. Trimesterde CYP2C19 aktivitesinin düştüğü gösterilmiştir.

Bazı CYP2C19 substratları: Omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, sitalopram.

e.) **CYP2D6:** Hamilelik sırasında CYP2D6 aktivitesindeki artış ile plazma ilaç konsantrasyonunda azalma oluşabilir böylece terapötik etkinin azalması görülebilir.

Hamilelik sırasında kullanılan ilaçların çoğunun metabolizmasında yer alırlar: antidepresanlar, antiaritmikler, analjezikler ve B-adrenoseptör antagonistleridir.

Hamilelik dönemindeki farmakokinetik değişmeler: Absorbsiyon- Dağılım- **Metabolizma**-Atılım

f.) **CYP3A4**: Hamilelik sırasında enzim aktivitesinde artma olmaktadır. Piyasadaki ilaçların % 50'sinden fazlasının metabolizmasında yer almaktadır. Hamilelik sırasında **CYP2D6** enzim aktivitesinin artması ile plazma ilaç konsantrasyonunda azalma sonucu terapötik etkinlikte azalma görülebilir.

Sitokrom P450 izoenzimlerine hamileliğin etkisi

<u>Enzim</u>	<u>Hamileliğin etkisi</u>	<u>Substratları</u>
CYP1A2	Özellikle son trimesterde inhibisyon	Amitriptilin, kafein, haloperidol, olanzepin, ondansetron, teofilin
CYP2C19	İnhibe olabilir	Sitalopram, propranolol, PPI
CYP2C9	İndüklenir	NSAI
CYP2D6	İndüklenir	Amitriptilin, klomipramin, kodein, klorfeniramin, fluoksetin, propranolol
CYP3A4 HIV	İndüklenir	Kalsiyum kanal blokörleri, eritromisin, proteaz inhibitörleri, midazolam

g.) Üridin difosfat glukuronozil transferaz (UGT): Hamilelik döneminde UGT aktivitesindeki artış olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda UGT1A4 ve UGT2B7 izoenzimlerinde artış gözlenmiştir.

Gebelik döneminde UGT1A4 substratı olan lamotrijin (antikonvülzan) kullanımında bu enzimdeki yükselmeden dolayı ilacın oral klirensinde artış gözlenmiştir. Dolayısıyla hamilelik öncesindeki ilaç konsantrasyonunda düşme olabileceğinden dozun arttırılmasına ihtiyaç duyulabilir.

h.) N-asetil tranferaz 2 (NAT2): İlk trimesterde enzim aktivitesinde artış olmaktadır. Ancak klinik açıdan NAT2 ile metabolize olan bazı ilaçlarda yapılan çalışmalarda önemli olmadığı gözlenmiştir.

NAT2 enzim substratları: İzoniazid, prokainamid, sulfazalazin, dapson, çeşitli sulfanamidler.

Hamilelik dönemindeki farmakokinetik değişmeler: Absorbsiyon- Dağılım- Metabolizma-**Atılım**

4. **Renal atılım:** İlaçların renal atılımı aşığıdaki faktörlerden etkilenmektedir:
- Glomerüler filtrasyon hızı,
 - Aktif tubular sekresyon,
 - Reabsorbsiyon.

Glomerüler filtrasyon hızı hamilelik esnasında arttığından idrarla değişmeden atılan ilaçların farmakolojik etkinliğini sağlamak için bu ilaçların dozlarında artışa ihtiyaç duyulabilir.