



HAMİLELİKTE İLAÇLARIN PLASENTAL GEÇİŞİNİ ETKİLEYEN MEKANİZMALAR VE ETKİLEYEN FAKTÖRLER

PLASENTA

Maternal ve f3t3l kan dolaşımları ile besin maddeleri ile su, elektrolit, mineraller, oksijen ve vitaminlerin transferini gerçekleştiren f3t3sun intrauterin beslenme, solunum ve gelişim fonksiyonlarını sağlayan bir organdır.

Gebelięin devamı için gerekli bir kısım hormonlarla enzimlerin sentezini yapabilen plasenta, f3t3l metabolik artıkların ve zararlı maddelerin atılımı için de yararlı aktivite g3sterir.

Gebelikte anneye uygulanan ve emilerek maternal kana giren ilaçlar, annenin vücut dokularındaki kinetik değişiklikleri ve dinamik etkileri yanında plasentanın maternal kan sinusları çevresinde bulunan villus membranlarından geçerek umbilikal ven yolu ile fötal dolaşıma ulaşabilirler.

Plasental aktivitenin başta gelen fonksiyonları, "emilim" ve "atılım" olaylarıdır.

Annenin kullanacağı ilaç veya maruz kalacağı kimyasal madde/besin, fizikokimyasal özelliklerine, dozuna/miktarına ve maruz kalma süresine bağlı olarak transplasental geçiş yapabilir.

Yapı ve fonksiyon özellikleri nedeni ile plasental membran, maternal kandaki ilaçlar ve kimyasal maddeler için anatomik anlamda bir perde veya bir duvar engeli oluşturamaz

Transplasental-Geçiş

Maternal kandaki ilaçların plasental membranlar yolu ile embriyona ve f3etal dolaşıma geçmesi, ilaçların vücuttaki biyolojik membranlardan geçişini sağlayan kurallara uygun olarak,

- Basit difüzyon,
- Filtrasyon (süzülme)
- Özel taşınma

Aktif transport, Kolaylaştırılmış difüzyon,

- Endositoz (Pinositoz, fagositoz) mekanizmalarından bir veya bir kaçının aracılığı ile olur.

Basit difüzyon

Geçişte başta gelen, taşıyıcıya ve hücre sel enerjiye gereksinim duymayan önemli bir geçiş mekanizması olup doygunluk gereksinim (saturasyon) göstermez ve geçiş yapan ilaçlar arasında yarışma yoktur. Madde konsantrasyonu ile difüzleneceği ortamın konsantrasyonu önemlidir.

Lipitte çözünen maddeler membranları kolay geçerler.

İyonize bileşiklerin difüzyonları zordur.

Filtrasyon (süzülme)

Membran gözeneklerini dolduran sulu faz içinde çözünmüş olan küçük moleküller ($MA < 100$ Dalton) bu gözeneklerden geçebilir.

Filtrasyonu sağlayan kuvver osmotik ve hisrostatik basınçtır.

Organlara göre membran gözenekleri deęişkenlik gösterir.

Özel Taşınma

Basit difüzyon veya filtrasyonla membranı geçemeyen, lipid çözünürlüğü yüksek ve büyük MA'lı maddeler membranları özel bir mekanizma ile geçerler.

1. Aktif transport:

Enerji gerektirir, toksik madde konsantrasyon farkını aşabiliyor.

2. Kolaylaştırılmış difüzyon:

Enerji gerektirmiyor, toksik madde konsantrasyon engeline karşı taşınamıyor.

Moleküler bir taşıyıcı ile toksik madde birleşir ve membranları geçer. Geçişten sonra toksik madde taşıyıcı molekülden ayrılır ve taşıyıcı yerine döner.

Örn: 5-FU pirimidin transport sistemi ile, Kuşun Ca tarafından membranları geçer.

Endositoz

1. **Pinositoz:** Sıvılar için
2. **Fagositoz:** Katılar için

Hücre membranından çıkan uzantılar toksik maddeyi sarar ve hücre içine çeker. Yüksek MA'lı (>1000 Dalton) ve kolloidal maddeler membrablari ancak bu şekilde geçer.

Örn: Botulinum toksini, tetanoz toksini bu yolla geçer.



İlaçların Transplental Geçişini Etkileyen Faktörler

1. Anne-İlaç İlişisine Bağlı Faktörler
2. Anne Vücudunun Duyarlılık ve Yatkınlığı (Hassasiyet)
3. İlaç Moleküllerinin ve İlacın Dozajı
4. Plental Faktörler

Anne-İlaç İlişkinine Bağlı Faktörler

- a. Gebeye uygulanan ilaç dozunun yüksek oluşu
- b. Annenin ilaca maruz kalma süresi
- c. İlacın etki süresi
- d. Gebelikte annedeki normal fizyolojik oluşumlar
- e. Annedeki hastalık durumu
- f. Genetik faktörler

Anne Vücudunun Duyarlılık ve Yatkınlığı (Hassasiyet)

İlacın verilmiş ve vücuda giriş yoluna göre etki değişebileceği gibi karşılaşılabileceği fizyolojik faktörler bu ilacın maternal kinetiklerini ve transplasental geçişini etkileyebilir.

İlaç Molekülünün ve İlacın Dozu

a) İlacın molekül ağırlığı:

Molekül ağırlığı 800'den küçük ilaçlar, liposolübl oldukları oranda plasental membranı kolay geçerler.

b) İlacın yağda çözünürlüğü:

Plasental geçişte önemli bir özellik olup yağda çözünen ilaçlar (örneğin tiyopental), lipoprotein yapı karakteri gösteren plasental membranı, plasental kan akımına bağlı olarak kolaylıkla geçerler.

İlaç Molekülünün ve İlacın Dozu

c) İlacın iyonizasyon derecesi

İyonize olmayan, veya fizyolojik pH'da çok az iyonize olan ilaç molekülleri plasental membranı, plasental kan akımına bağlı olarak kolay geçerler. Ancak, plasentanın polar bileşiklere karşı geçirgen olmayışı mutlak değil, nispidir. Yüksek oranda maternal-fötal konsantrasyon farkı olması halinde, polar bileşiklerde plasentayı geçebilirler. Örn, sezeryanda kullanılan ve çok fazla iyonize olabilen suksinilkolin ve d- tubokürarin gibi ilaçlar yüksek dozlarda uygulandıkları zaman transplasental geçiş yapabilirler.

İlaç Molekülünün ve İlacın Dozu

d) İlacın plazma proteinlerine ve albumine affinitesi:

Proteinlere bağlanma gösteren bir kısım ilaçlar plasental membranlardan kolay geçerler. Ancak, lipid çözünürlüğü yüksek olan ilaçlar için bu özellik pek önemli değildir.

Kombine olarak kullanılan ilaçların etkileşmesi:

Terapötik etkinliği artırmak amacı ile belirli ve sabit bir oranda kombine edilerek hazırlanan ilaç formüllerinin bir kısım dezavantajları vardır.

- ❖ Yüksek liposolubilitesi olan, kolayca iyonize olmayan, plazma proteinlerine az bağlı olan düşük moleküler ağırlıktaki ilaçlar özellikle yüksek dozlarda verildikleri zaman plasental membranı kolay geçerler.
- ❖ Liposolubulitesi az ve fazla iyonize olan ilaçlar da yüksek dozlarda plasental geçiş yapabilirler. Fakat, küçük dozlarda verilen bu tür ilaçlar plasental membranı geçse de fötüsü etkilemeyebilirler.
- ❖ Liposolubilitesi çok az olan büyük moleküler ağırlıktaki ilaçlar, en az transplasental geçiş gösterir.

Plasental Faktörler

- a. Plasental kan akımı
- b. Plasental membranın incelik/kalınlığı
- c. İlaça maruz kalan total yüzey alan genişliği
- d. Plasental membranın iki yanındaki ilaç konsantrasyonu
- e. Plasental membranın iki yanındaki pH farkı
- f. Plasental ilaç metabolizması

Amniyotik Sıvının Önemi:

Amniyon sıvısı durgun ve statik bir havuz değil, sirkülasyon gösteren hareketli bir sıvı olup su, elektrolit ve üre gibi içerikleri devamlı olarak yenilenmektedir. Çeşitli antibiyotikler (aminoglikozitler, sefalosporinler, ampisillin, metisillin, tetrasiklin, penisillin-c), kinidin, lityum, digoksin, labetalol, trimetoprim, metadon, meperidin, heroin ve kokain gibi ilaçlar kolayca amniyotik sıvıya geçebilirler.

Amniyotik Sıvının Önemi:

Ancak, amniyotik sıvıda konsantre olabilen bir ilacın fetusta mutlaka teratojenik etkiler ve konjenital defektler yapacağı ileri sürülemez. Bir ilacın fütusta zararlı etki yapabilmesi için fötus kanı ile fötal dokularda uzun süre dengeli ve yüksek düzeyde bulunması gereklidir.

Bu nedenle;

Transplasental geçişi etkileyen faktörleri gözönünde tutmak, plasental geçişi yapabilen ilaçları iyi tanımak, teratojenik etkileri periyodik yayınlardan iyi takip etmek gereklidir. Yalnız bilinen gebelik dönemlerinde değil, doğum yapabilecek yaşta ve gebe kalabilecek durumda olan her kadında spesifik ve zorunlu bir endikasyon olmadıkça gereksiz ve özellikle zararlı etkileri saptanmış olan ilaç uygulanmasından kaçınmak, en güvenli ve uygun bir davranıştır.