

## Gebelikte Yaşanan Fizyolojik Değişikliklerin Farmakokinetik Mekanizmalar Üzerine Etkileri

### The Impacts of the Physiological Changes Occurring During Pregnancy on Pharmacokinetic Mechanisms

Ahmet Akıcı, Mevhibe Tamirci, Mehmet Zafer Gören

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

#### Öz

Taşıdığı risklerden dolayı kaçınılmaya çalışılsa da gebeler çeşitli gerekçelerle ilaç kullanmak zorunda kalmaktadır. Tarafların eldeki sınırlı bilgiyi bile yeterince etkin kullanamaması, yaşanan endişeyi artırmakta, eksik ya da yanlış tedavi sorunlarına kapı aralamaktadır. Başta hekimler olmak üzere sağlık çalışanları, ilaç kullanımında sıradan erişkin bireylere göre gebelerin önemli bazı farklılıkları olduğunu iyi bilmeli ve bunun gerekliliklerine uygun hareket etmelidir. Annenin vücudunda, plasentada, embriyoda ve fötusta gebelik süresince oluşan zamansal değişimlerin ilacın farmakokinetiğine yansımaları, bu farklılıkların başında gelmektedir. Absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım olaylarının her birini ilgilendiren önemli değişiklikler, oldukça çeşitlilik gösterir. Bu değişiklikler, gebenin kullanacağı ilacın seçiminden, yarar sağlanabilecek optimal dozun belirlenmesine, tedavi ve takip süresinin ayarlanmasından, etki/advers etki yorumlanmasına kadar klinik süreçte bir dizi işlemin hayata geçirilmesinde belirleyicidir. Gestasyonel yaş, annenin yaşı ve altta yatan hastalıklar, bu hastalıkların farmakokinetik mekanizmaları etkileme durumları vb. bireysel etkenlerin de işin içerisine karıştığı tedavi sürecinin gebelikte başarılı şekilde yönetimi, çeşitli güçlükleri barındırır ve zaman zaman profesyonel yardım gerektirir. Bunun için sağlık çalışanları ve hastalar, başta klinik farmakoloji bilgilendirme servisi desteği olmak üzere günümüzde çeşitli kaynaklardan yararlanma imkanına artık sahiptir. Bu derleme yazıda gebelerin yaşamakta olduğu fizyolojik değişikliklerin farmakokinetik mekanizmaları nasıl ve ne yönde etkilendikleri ve bunun kliniğe yansımaları üzerinde ayrıntılı olarak durulmuştur.

**Anahtar kelimeler:** Gestasyon, farmakokinetik, maternal, fizyolojik değişiklikler, plasental geçiş

#### Abstract

Although pharmacotherapy is avoided due to risks during pregnancy, sometimes drugs may be required for specific clinical conditions. Inappropriate use because of limited available information may lead to malpractice. Health professionals, especially physicians, should have a better knowledge of the fact that drug use in pregnant women has some important differences from that in normal adults. Thus, they must comply with these specific requirements. One of the major differences is the change in drug pharmacokinetics during pregnancy. Important changes related to drug absorption, distribution, metabolism, and elimination show wide variability in maternal body, placenta, embryo, and fetus. These changes determine the selection of drug, its dose, and duration of its use. The successful management of treatment process during pregnancy is difficult and sometimes requires professional support due to confounding reasons, including individual factors, gestational age, mothers' age, and underlying diseases and their impact on drug metabolism. Therefore, health professionals and patients are required to get better benefit from sources, especially from clinical pharmacology information services. The present review discusses the details of how and to what extent the pharmacokinetic mechanisms are affected by the physiological changes that occur during pregnancy and their interpretation to clinical conditions.

**Keywords:** Gestation, pharmacokinetics, maternal, physiological changes, placental transfer

#### GİRİŞ

Farmakokinetik, kısaca vücudun ilaca ne yaptığı olarak bilinir. İlacın vücuda uygulanmasını takiben sırasıyla absorpsiyon, dağılım, metabolizma ve atılım olaylarını inceler ve bunlara bağlı olarak ilacın vücutta ilgili yerdeki konsantrasyonunu değerlendirir (1, 2). Farmakokinetik, her bir ilaç için bu olayların ayrı ayrı belirlenmesini, bu sayede ilacın hangi yolla, hangi dozda, nasıl, ne sürede ve ne zaman kullanılması gerektiği gibi sorulara yanıt elde edilmesini sağlar (2). İlacın kullanım koşullarını belirleyen farmakokinetik bilgilere ruhsatlandırma öncesi yapılması zorunlu preklinik ve klinik araştırmalarla erişilir. İlaç geliştirmeye ait bu rutin işlemler sırasında ne yazık ki gebe kadınlara ait, yok denecek kadar az veri üretilir. İlacın pazara erişimi sonrası yapılan klinik araştırmalarda ise öncesine kıyasla kısmen daha fazla bilgi üretmek mümkündür. Ancak bu son aşamada elde edilen bilgiler de çoğu kez yetersiz kalır. Bu aşamada genel olarak gözlemsel çalışmalardan veri elde edilir (3-5). Süreç, pazarda mevcut ilaçlar için bu eksikliğini uzun yıllar korur. Bu nedenle pek çok ilacın gebelikte kullanımına dair ayrıntılı bilgi ihtiyacı, yeni ilaçlarda daha belirgin olmak üzere kendini hissettirmeyi sürdürür. İlaç özelinde yaşanan bu eksikliklerin yol açabileceği sorunlar oldukça çeşitlidir. Teratojeniteye neden olma, etkisiz kalma, hasta ve sağlık çalışanlarına bazen abartıya kaçabilen düzeyde endişe yaşatma, bunlara bağlı tedavi hatalarıyla karşılaşma bu sorunlardan bazılarıdır. Gebeliğin yol açtığı fizyolojik değişikliklerin farmakokinetik mekanizmaları nasıl ve ne yönde etkilendiğinin konunun muhataplarının iyi bilinmesi gerekir. Bunun sağlanması, yaşanan sıkıntıları azaltmanın yollarından birisidir (1, 3, 6).

Gebelik süresince anne adayının vücudunda çeşitli fizyolojik değişiklikler oluşur. Bunlara bağlı olarak gebelikte kullanılan ilaçların farmakokinetiğinde de önemli bazı değişiklikler meydana gelir. Üstelik söz konusu bu değişiklikler sadece anne adayında değil, aynı zamanda, gelişim sürecine paralel olarak embriyoda, fötusta ve plasentada da yaşanır (1, 5-8). Bununla birlikte çok sayıda gebe adayı ve gebenin çeşitli nedenlerle ilaç kullandığı da bilinmektedir. Örneğin İstanbul'da gebelerde yapılan bir araştırmada gebelerin görüşme yapıldığı sırada %50,1'inin ilaç kullandığı; bu oranın gebelik öncesi son bir ay içerisinde %32,6; gebeliğini öğrendiği sırada %15; ilk trimesterde ise %80,5 olduğu bildirilmiştir (9). Dolayısıyla, gebelerin bir şekilde ilaç kullandığı gereğinden hareketle, ilaç uygulaması sırasında yarar sağlayabilecek en uygun dozu elde edebilmek ve potansiyel sorunlara engel olabilmek adına söz konusu bu değişiklikler iyi bilinmeli, ilaç seçimi, doz belirlenmesi, ilacın hastaya verilmesi, etkinin/advers (karşıt) etkinin yorumlanması ve tedavinin takip edilmesi gibi işlemlerde bu bilgi, etkin biçimde kullanılmalıdır.

Bu derleme yazıda gebelerin yaşamakta olduğu fizyolojik değişikliklerin farmakokinetik mekanizmaları nasıl ve ne yönde etkiledikleri ve bunların kliniğe yansımaları çeşitli ilaç örnekleriyle birlikte ayrıntılı olarak sunulmuştur.

## KLİNİK ve ARAŞTIRMA ETKİLERİ

### Gebelikte Farmakokinetik Mekanizmaların İşlevlerine Yansıyan Fizyolojik Değişiklikler

Gebelik kadınların yaşamında uzun süreli, geçici fizyolojik bir durumdur. Anne adayının kullanacağı pek çok ilacın farmakokinetiğini etkileyebilecek değişiklikleri barındıran bu fizyolojik dönem, gestasyonel yaşa bağlı olarak kendi içerisinde de ayrışma niteliği taşır. Bunlar anne adayında gastrointestinal sistem peristaltizminin azalmasından, inspiyum ile alınan gaz miktarının artmasına; kan akım hızının değişkenliğinden toplam vücut sıvı hacminin artmasına; ilaçların metabolizmasından sorumlu enzimlerin değişen hormonların da tesiriyle bir kısmının indüklenmesinden diğer bir kısmının inhibisyonuna; renal kan akımının ve glomerüler filtrasyon hızının artmasından bazı ilaçların klerensinin önemli ölçüde etkilenmesine kadar pek çok değişikliği kapsar (Tablo 1). Üstelik söz konusu bu değişiklikler, bireysel farklılıklar, altta yatan hastalığa bağlı farklılıklar, yaş gruplarına vb. unsurlara bağlı bazı farklılıklar da gösterir. Öte yandan plasentanın gelişimi, ilaçlar için bariyer fonksiyonu taşıyıp taşıyamaması, embriyonun ve fötusun gelişim süreçlerine paralel maruz kalınan ilacın bu yeni kompartımandaki farmakokinetik serüveni gibi karmaşık konular birbirini takip ederek gebelikte kullanılan ilacın farmakokinetiğinin yorumlanmasını daha da güçleştirir. İlaçların farmakokinetiğine ilişkin klinik değerlendirmeler, normal bir gebelik sürecini yaşayan anne için aşağıda ayrıntısı sunulan genel yaklaşımlar çerçevesinde yapılabilir. Buna göre, gebelerde ilaç uygulaması sırasında maksimum yarar ve minimum zarar ilkesi doğrultusunda söz konusu bu değişiklikler göz önünde bulundurularak başta doz ayarlaması olmak üzere tedavi planı yapılmalıdır (1-8). Ancak bu sürecin üzerine binen yükün ağırlığı nispetinde değerlendirmeler daha da zorlaşır. Bu durumda, teratojenite bilgi servisleri ya da klinik farmakoloji danışma hizmetleri gibi profesyonel desteklerden etkin biçimde yararlanılmalıdır.

Annede meydana gelen fizyolojik değişiklikler ilacın farmakokinetiğini yukarıda sözü edildiği gibi çeşitli şekillerde etkileyebilse de bunlar arasında en göze çarpanları, ilaç konsantrasyonunun azalması ve serbest ilaç oranının değişmesidir. Yukarıdaki gerekçelerden ötürü genelleme yapma

**Tablo 1.** Gebelikte önemli farmakokinetik yansımaları olan bazı fizyolojik değişiklikler

	<b>Gebelikte Oluşan Fizyolojik Değişiklikler</b>
Kardiyovasküler Sistem	Ventrikül duvarı kalınlaşır, miyokard kontraktilesi artar ve değişikliklere kalbin adaptasyonu artar (1, 28).
	Kalp atım hızı ve atım hacmi arttığından maternal kardiyak output %43 oranında artar (1, 12, 27, 29).
	Progesteronun vazodilatör etkisine bağlı olarak ilk zamanlarda kan basıncı düşer. Takiben, vasküler direnç ve sekonder olaylar ve aldosteron artışıyla da kan basıncı yeniden yükselmeye başlar. Yatkın kişilerde hipertansiyon kolaylaşır. Preklamsi ve eklamsi sorunlarıyla karşılaşılabılır (1, 8, 29, 30).
	Toplam vücut sıvısı, kan hacmi ve kapiller hidrostatik basınç artar (2, 4-6).
	Serum albumin ve diğer plazma proteinlerinin konsantrasyonu azalır (4-6).
	Büyüyen uterusun venöz yapılarına ve lenfatik drenaja yaptığı basıncın, hipoproteinemi vb. unsurların da katkısıyla, ödem sorunuyla sık karşılaşılabılır.
Solunum Sistemi	Üst solunum mukozasının vaskülaritesi ve ödemi artar (1, 31).
	Tidal volüm %30-50 oranında artar (1, 6, 32).
	Diyafram yukarıya kalkarak fonksiyonel rezidüel kapasite ve toplam akciğer kapasitesini azaltır (1, 33).
Renal Sistem	Progesteronun etkisiyle üriner sistemde dilatasyon gelişir. Üriner enfeksiyona yatkınlık artar (1, 8).
	Aldosteron artışı ile renin-angiotensin-aldosteron sistemi fonksiyonu artış gösterir.
	Hem renal kan akımı hem de glomerüler filtrasyon hızı (GFH) %50 oranında artar (4-6, 20).
Gastrointestinal Sistem	Progesteronun artması gastrik boşalmayı ve ince bağırsak geçiş süresini yaklaşık olarak %30-50 oranında azaltır (1).
	Gastrik pH artarak zayıf asitlerin iyonizasyonunu artırır (1).
	Özellikle ilk trimesterde şiddetli bulantı ve kusmalar olur. Sıvı elektrolit dengesi bu olaydan etkilenebilir (5, 8).
	İlaç metabolizmasında rol alan enzimlerin aktivitelerinde değişiklikler olur. Örneğin, CYP1A2 enzimi inhibe, CYP3A4 ve CYP2D6 enzimleri aktive olur (4-6, 17, 19).
Hematolojik Sistem	Beyaz ve kırmızı kan hücrelerinin sayısı artar (1, 4, 6).
	Kırmızı kan hücre artışına rağmen plazma hacminin daha hızlı bir şekilde artış göstermesi "fizyolojik anemi"ye sebep olur (1, 5, 8).
	Östrojen artışı ile serumda kolesterol, seruloplazmin, tiroid bağlayan globulin, kortizol bağlayan globulin, fibrinojen ve pek çok diğer pıhtılaşma proteinlerinin seviyesi artar (1, 8, 34).
Endokrin Sistem	Endokrin sistem fonksiyonlarında çok sayıda değişiklik gerçekleşir. Örneğin östrojen ve progesteron artar (1, 5, 8).
	Kortizol ve aldosteron gibi adrenal hormonlar artar (35).
	Metabolizma önemli oranda etkilenir. Maternal insülin direnci, gestasyonel diyabet ortaya çıkabilir (1, 8).
	Tiroid hormon salımı artar (1, 35).

imkanı olmasa da ilacın konsantrasyonunun azalmasının, daha çok ilacın absorpsiyonunun azalmasına ve eliminasyonunun artmasına bağlı olduğu söylenebilir. Tüm bunlar özellikle terapötik aralığı dar olan ilaçlar için daha kritiktir. Bu durumun yaratabileceği sorunları önlemek açısından gerektiğinde terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılmalıdır (4, 6).

#### A. Absorpsiyon:

Bir ilaçtan istenen etkinin elde edilebilmesi için etki yerine ulaşması, bunun için de öncelikle uygulandığı yerden yeterli miktarda emilmesi gerekir. Gerek absorpsiyonda gerekse farmakokinetiğin diğer basamaklarındaki olaylar sırasında ilaçlar bir takım biyolojik membranlardan geçerler. Bu geçiş işlemi, çoğu pasif difüzyon olmak üzere, aktif taşınma, kolaylaştırılmış taşınma, endositoz/pinositoz'dan oluşan 4 temel mekanizmadan biri ya da birkaçıyla gerçekleşir (7, 10). Bu geçişlerin başarılı olması, ilacın taşıdığı özelliklerin ve ilacın geçeceği yerin özelliklerinin uyumunu gerektirir. İlaçların uygulandığı yerin kan akım hızı veya yüzey geçirgenliği gibi "uygulanma yerine ait unsurlar" ve ilaçların lipofilikliği, molekül büyüklüğü, iyonizasyonu gibi fizikokimyasal özellikleri, farmasötik şekli, hatta uygulandığı yerdeki ilaç konsantrasyonu gibi "ilacın kendisine ait unsurlar" ilacın absorpsiyonunu etkiler (1, 5, 7). Bütün bu unsurlar ilacın biyoyararlanımını etkiler (4, 7, 10). Annenin vücudunda meydana gelen bazı fizyolojik değişiklikler, ilacın uygulama yerini etkileyerek ilacın absorpsiyonunu etkileyebilir. Dolayısıyla anne ve fütustaki ilaç konsantrasyonları etkilenerek ilacın etki ve advers etkilerinde değişiklikler gözlenebilir. Aşağıda absorpsiyon özelinde bu değişikliklerin daha belirgin yaşanabileceği ilaç uygulama yolları hakkında ayrıntı bilgilere yer verilmiştir.

**A.a. Oral Yol ile Alınan İlaçların Absorpsiyonu:** Oral yol aracılığı ile alınan ilaçlar, ince bağırsakta esas olarak pasif difüzyon ile absorpsiyona uğramaktadırlar. "Biyoyararlanım", bu ilaçlarda değişkenlerin gücü ve çokluğu nedeniyle özellikle önem taşımaktadır. Kısacası biyoyararlanım, vücudun sistemik amaçlı verilen ilaçtan ne kadar yararlandığını gösteren bir ölçümdür. İlacın intravenöz uygulandığındaki sistemik dolaşıma geçen miktarı ile oral verildiğinde sistemik dolaşıma geçen miktarı arasındaki oranın karşılaştırılması sonucunda somut şekilde ölçülebilmektedir (2, 10).

Oral olarak verilen ilaçlarda genellikle biyoyararlanım %100'den daha azdır. Bu, tamamlanmamış absorpsiyon veya ilaçların sistemik dolaşıma geçmeden önce uğradıkları karaciğerde enzimler tarafından bir kısmının metabolize edilmesinden (ilk-geçiş eliminasyonu) kaynaklanmaktadır. Gebelikte ise ilaçların absorpsiyonunu etkileyen çeşitli fizyolojik değişiklikler oluşmaktadır. Örneğin; progesteron artışına bağlı olarak bağırsak motilitesinin azalması ve gastrik salınımının azalmasına bağlı olarak gastrik pH'nın artması gibi (1, 2, 5). Motilite azalması, ilaçların bağırsaktan geçiş süresini uzattığı için absorpsiyon oranının artacağı düşünülebilir. Ancak, bu durumda bağırsak içeriğinin çalkalanması azalmış olacağından katı farmasötik şekilde verilen ilaçların disintegrasyonu ve dissolüsyonu ve ayrıca ilaç moleküllerinin mukosa yüzeyi ile temas olanağı azalır. Bu nedenlerle, özellikle katı farmasötik şekil için verilen ilaçların absorpsiyon oranı, motilite azalması halinde normal durumdakinden bazen daha düşük olabilir (2, 11).

Bazı ilaçlar, özellikle aktif transport ve kolaylaştırılmış difüzyon suretiyle absorbe olanlar, ince bağırsağın sadece belirli ve kısa bir segmentinden geçerken absorbe edilirler. Örneğin; demir veya tiamin ve riboflavin gibi vitaminler ince bağırsağın yukarı kısmından emilir. B<sub>12</sub> vitamini ise ileumdan emilir. Bağırsak motilitesinin azalması, özellikle bu ilaçların absorpsiyonunu artırabilir (11).

Gastrik pH'nın artması, zayıf asitlerin iyonizasyonunu artırarak bu kategorideki ilaçların absorpsiyonunu azaltabilir. Ancak bu etki tek-rarlanan dozlarla kullanılan ilaçlar için bir sorun teşkil etmemektedir (2, 11). Özellikle tek doz halinde alınan analjezik ve anti-emetik ilaçların etkisi, bu fizyolojik değişimden dolayı azalma gösterebilmektedir (2).

Daha genel bir bakış açısıyla ele alındığında gebelikte gastrointestinal yoldan absorpsiyonda gözlenebilen değişikliklerin sınırlı olduğu, abartılmaması gerektiği söylenebilir. Nitekim, yukarıda dile getirilen bu değişikliklerin ilaç absorpsiyonunu klinik açıdan belirgin biçimde etkilediğini söylemek güçtür. Örneğin, gebelikte ampisilin oral absorpsiyonunun değişmediği, ancak doruk plazma konsantrasyonunun (eliminasyon değişikliklerine bağlı) azaldığı belirtilmektedir (4-6).

Öte yandan ilaç absorpsiyonunu gebelikte en fazla etkileyen bir diğer problem, gebelik ile ilişkili mide bulantısı ve kusmadır. Üstelik gebeliğin ilk aylarında sık rastlanan bu sorun, bazen başka nedenlerle kullanılan ilaç nedeniyle daha da şiddetlenebilir. Kusma, diğer sakıncalarının yanı sıra alınan ilacın ne oranda emilmeden uzaklaştırıldığı yorumunu güçleştirerek de gebelikte oral ilaç tedavisini zora sokabilen bir durumdur. Antiemetik ilaç tedavisinin dışında bazı basit düzenlemeler yapılarak bu sorunla kısmen baş etmek mümkün olabilir. Örneğin, şayet tedavi zamanı elveriyorsa, ilacın alım saatini mide bulantısının en az olduğu zamanlara denk düşürülmesi ile bu sorunun olumsuz etkisi azaltılabilir (1, 2).

**A.b. İnhalasyon Yolu ile Alınan İlaçların Absorpsiyonu:** Gestasyonel yaşın artışıyla annenin solunum ve dolaşım sistemi fonksiyonlarında değişimler olur. İnhalasyon yolu ile uygulanan ilaçların absorpsiyonu, bir dakikada kalpten pompalanan kan hacmi - kardiyak output - ve akciğerlere her bir solukta girip çıkan hava miktarı - tidal volüm - arttığından dolayı artış gösterebilmektedir (2, 6, 12). Bu nedenle örneğin; halotan gibi inhale anestezi ilaçların, doz gereksinimleri hamilelikte azalmaktadır (2).

**A.c. İntramüsküler Yol ile Alınan İlaçların Absorpsiyonu:** İntramüsküler olarak uygulanan ilaçların absorpsiyonu vazodilatasyon ve artmış doku perfüzyonu sonucunda artış göstermektedir (2). Anne adayında kan dolaşımını ilgilendiren değişiklikler, intramüsküler yolla alınan ilaçların absorpsiyon hızını etkileyebilir. Öte yandan gebelikte cilt kan dolaşımı da artar (13). Bu nedenle intrakütan ve subkütan ilaç uygulamalarında da absorpsiyonla ilgili değişimler olabileceği akıld tutulmalıdır. Öte yandan aşırı ödem vb. nedenlerle kan, lenf dolaşımının bozulması halinde, söz konusu parenteral uygulamalar sırasında absorpsiyon azalabilir.

#### B. Dağılım:

Sistemik dolaşıma ulaşan ilaçlar, normal şartlarda intravasküler (plazma), interstisyel ve intraselüler sıvılarda farklı derecelerde dağılım gösterir. İlacın bu kompartımanlar arasında göstermiş olduğu dağılım, ilacın sudaki ve hücre membranındaki çözünürlüğüne göre değişkenlik göstermektedir. Polar ilaçlar esas olarak ekstraselüler sıvılarda birikirken, lipofilik ilaçlar daha geniş bir dağılım göstermektedir (2, 11, 14). Noniyonize ve lipofilik ilaçların plasentayı geçme ve fetal dolaşıma ulaşmaları çok daha kolaydır (7, 14). Örneğin, genel anestezi olarak kullanılan tiopental, hızla plasentayı geçip, sezaryen operasyonu sırasında sedasyon ve apneye yol açarak yenidoğan bebeği hızla etkileyebilir (7).

Genel olarak ilaçların dağıldığı fizyolojik sıvı kompartımanlarının toplam hacminin erişkin bir insanda yaklaşık olarak 40-42 litre olduğu varsayılabilir. Bu miktar bebeklikten itibaren yaş almayla birlikte gitte azalır. Farmakokinetik hesaplamalarda bu durum dikkate alınır. İlacın dağılım hacmi hesaplamaları kabaca aşağıdaki basit formül ile kolaylıkla hesaplanabilir: (7, 14)

$$\text{Sanal Dağılım Hacmi (V}_d\text{)} = \frac{\text{Belirli anda vücuttaki toplam ilaç miktarı (A)}}{\text{Plazma Konsantrasyonu (Cp)}}$$

Bu formülün sunduğu hacim ve miktar hesaplama kolaylıklarına karşın, biraz ayrıntısına inildiğinde, ilaçların vücuttaki yazgısında dağılımın çoğu kez homojen olmadığı anlaşılır. İlaçların plazma proteinlerine farklı oranlarda bağlanma özelliği; buldukları farklı kompartımanların pH farklılıkları kaynaklı bazılarının iyon tuzağına uğramaları; sekestrasyon olarak bilinen, bazı ilaçların dokulardaki kimi yapılarla afiniteleri sonucu buralara sıkıca bağlanması olayı; redistribüsyon olarak bilinen, bazı ilaçların yüksek oranda dağıldıkları alandan dolaşıma yeniden salınmaları ve etkilerinin buna bağlı değişmesi olayı; ilacın bulunduğu yerdeki doku perfüzyon hızı ve difüzyon hızı; ilaçların santral sinir sistemi gibi kısmen korunaklı bazı yerlere geçiş özellikleri; ilaçların plasentadan geçiş özellikleri dağılımın her yerde homojen olmamasının başlıca nedenleri arasında sıralanabilir (14). Bunlardan sonuncusu bu derlemenin ana konusunu oluşturmakla birlikte, diğer unsurların her birinin de gebelikte yaşanan fizyolojik değişimlerden bir biçimde etkilenmesi söz konusudur. Üstelik anne adayının altta yatan hastalıkları bulunması ya da alınan ilacın yukarıdaki unsurları kolay etkileme özelliklerinin bulunması, gebelikte doz hesaplama ve konsantrasyon tahminini daha da zorlaştırabilir.

Gebelikte yaşanabilecek ani sıvı ve elektrolit kayıpları dağılım hacmini değiştirebilir. İlaç dağılımının normalde heterojen olmasını sağlayan yukarıda sayılan unsurlar etkilenerek gebenin kullanmakta olduğu ilaçlara dair yeni tedavi sorunları ile karşılaşılabilir. Örneğin hiperemesis gravidarumda ya da diüretik tedavisi alanlarda bu gibi sorunlara karşı dikkatli olunmalıdır.

Gebelik sırasında, intravasküler (plazma hacmi) ve ekstravasküler (göğüs, uterus, periferik ödem) sıvı içeriği genişlemektedir. Bu nedenle, toplam vücut sıvısı yaklaşık 8 litreye kadar artmaktadır, bu durum ise hidrofilik ilaçların dağılabilecekleri daha geniş bir alan sağlamaktadır (yani dağılım hacmi artmaktadır). Bu belirgin dilüsyon sonucunda, pek çok hidrofilik ilacın maksimum konsantrasyonu azalmaktadır ancak bu klinik etki plazma proteinlerinin konsantrasyonlarındaki değişikliklerle bir ölçüde kompanse edilmektedir (2).

Gebelikte albümin konsantrasyonu azalır. Gebe olmayan kadında yaklaşık 4,2 g/dL olan değer, ikinci trimesterde 3,6 g/dL'ye kadar düşer (4-6). Hemodilüsyon ve plazma albümin konsantrasyonunun azalması sonucu albümine bağlı ilaçların toplam plazma konsantrasyonu azalır. Bunlara ek olarak, steroid ve plasental hormonlar ilaçları protein-bağlanma bölgelerinden ayırmaktadır. Sonuç olarak, normalde albümine-bağlı olan ilaçların, serbest miktarları (aktif formu) artar (2, 3, 5, 14).

Aktif ilaç miktarının plazmada artmış olması, ilaçların etkilerinin de artacağını düşündürmektedir ancak bu ilaçlar, dağılım, metabolizma ve itraha uğradıklarından dolayı aktif ilaç konsantrasyonunun klinik olarak çok az etkisi görülmektedir (2). Serbest ya da bağlı ilaç konsantrasyon-

ları, gebelikte her ilaç için olmasa da bazı ilaçlar için kritik önem taşır. Örneğin, epilepsili gebelerde, fenitoin ve valporik asit vb. antiepileptiklerin doz ayarlamasında bu ilaçların dağılım kinetiği göz önünde bulundurulmalı, tedavi süreci terapötik ilaç düzeyi izlemi (bağlı/serbest ilaç düzeyleri de dikkate alınarak) ile değerlendirilmelidir (2, 4-6, 15). Gebeliğin üçüncü trimesterinde, valporik asidin plazma serbest ilaç konsantrasyonu sadece %29 azalmasına rağmen bu ilacın plazma toplam ilaç konsantrasyonu %50 oranında düşüş göstermiştir. Bu nedenle doz ayarlaması yapıldığı sırada şayet bu ilacın serbest değil de sadece plazma toplam ilaç konsantrasyonu değerlendirilecek olunursa, bunda tespit edilecek bir azalmanın telafisi için uygulanacak doz artışı; fark edilmeden serbest ilaç konsantrasyonu gereğinden daha fazla artıracak ve toksisiteye yol açabilecektir. Valproik asit ve fenitoinin teratojenik etkisinin doza-bağımlı olduğu göz önünde bulundurulduğunda, gereksiz ilave doz artışının ve buna bağlı olası teratojenite sorunlarının önlenmesinin önemi gözden kaçırılmamalıdır (4-6, 15).

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan fenitoin, barbitürat, sülfonamidler ve lokal anesteziçler gibi ilaçlar, bağlanma açısından ayırıcı nitelik taşıyabilmektedirler. Bu ilaçlar, fetal plazma proteinlerine göre maternal plazma proteinlerine daha fazla bağlanırlar (7). Annenin kullandığı ilaç, aynı anda bu yolla annede ve fütusta farklı serbest miktarlara, dolayısıyla farklı etki/advers etkilere yol açabilir. Öte yandan lipofilikli yüksek olan anesteziç gazlar gibi ilaçların fütusa geçişlerinde, proteine bağlanma durumundan ziyade plasental kan akımı daha belirleyicidir (7).

Diğer taraftan, gebelik süresince, toplam vücut sıvısı haricinde ayrıca vücut yağ oranı da yaklaşık olarak 4 kg artış göstermektedir. Bunun sonucunda ise bu kez de lipofilik ilaçlar için daha geniş bir dağılım hacmi oluşmaktadır ancak bu olayın klinik önemi belirgin değildir (2).

### C. Metabolizma

Annenin ve fütusun eliminasyon organlarının fonksiyon kapasitesi farmakokinetik kaynaklı sorunlarda oldukça belirleyicidir. Eliminasyon, ilacın vücuttaki yazgısının son aşamasıdır. Bu olay enzimatik süreçle metabolizma yoluyla ya da doğrudan atılım yoluyla gerçekleşir. Metabolizmaya katılan enzimlerin çoğunluğu, karaciğer başta olmak üzere gastrointestinal sistem mukoza ve lümeni, böbrekler, akciğer, beyin ve diğer bazı yapılarda yoğunlaşmıştır.

Gebelik süresince, ilaçların klerensinin değişmesi, ilaçların kararlı durum konsantrasyonlarını anlamlı şekilde etkilemektedir. Hepatik eliminasyon kinetiği, protein bağlanması, metabolik enzim aktivitesi ve portal kan akımı pek çok faktöre bağlı olarak gebelikte değişebilmektedir (4-6, 14). Örneğin, parasetamolün glukuronidasyonu artar, metabolizmadaki bu artış, parasetamolün normal dozlarda verilmesi halinde gebede yeterli ağrı kesici etki elde edilememesi sonucuna yol açabilir (3).

Karaciğerde bulunan ve ilaçların metabolizmasından sorumlu enzimlerden özellikle sitokrom P450 (CYP450) enzimleri östrojen/progesteron tarafından indüklenerek, bu yolla yıkılan ilaçların metabolizma hızını artırmaktadır. Bazı enzimler ise tam tersine progesteron ve öst-radiol tarafından yarışmalı bir şekilde inhibe edilerek teofilin gibi bazı ilaçların eliminasyonunu bozabilmektedir (2, 5).

CYP1A2 enziminin aktivitesinin gebelik sırasında belirgin azaldığı ve bu enzim tarafından metabolize edilen kafeinin gebelerde daha uzun bir sürede vücuttan elimine edildiği gözlemlenmiştir (4, 5, 16). Bu du-



rum kahve tüketimi konusunda gebelerin daha dikkatli olmalarının önemli nedenlerinden birini oluşturur. CYP1A2 ile metabolize edilen klozapin ve olanzapin gibi antipsikotiklerin gebelik sırasındaki eliminasyonları üzerine yapılan çalışmalar bulunmamaktadır. Ancak kafein ile yapılan çalışmalar CYP1A2 tarafından metabolize edilen ilaçların proteine bağlanmamış (aktif) formlarının artmış olduğu ve dozajın azaltılmadığı durumlarda farmakolojik etkilerinde artış görüleceğini bildirilmiş olup, toksisite konusunda uyarıda bulunmuştur (4, 6, 17). CYP1A2 enzimi aktivitesinin gebelikte azalmasına bağlı olarak gebelik başında ilgili ilaç dozunun üçte bir oranında azaltılması, ikinci ve üçüncü trimesterlerde ise sırasıyla dozun yarısının ve üçte ikisin düşürülmesi gerektiği belirtilmiştir (4).

CYP2D6 enzimi, antidepresanlar, antiaritmikler, analjezikler ve  $\beta$ -adrenoseptör antagonistleri gibi gebelikte de yaygın olarak kullanılabilen ilaçların metabolizmasından sorumludur (18). Çalışmalar, bu enzimin aktivitesinin gebelik süresince arttığını ve böylece bahsi geçen ilaçların plazma konsantrasyonlarını ve etkilerini azalttığı düşünülmektedir (17, 19). Ancak bu zamana kadar bu enzim tarafından metabolize edilen ilaçların dozlarının üçüncü trimesterde iki katına çıkarılması gerektiğinin belirlenmesi sadece birkaç veri bulunmaktadır (4). Öte yandan başta bu enzim olmak üzere sitokrom enzimlerinin genetik polimorfizm kaynaklı olarak bazı gebelerde hızlı, bazılarında ise yavaş metabolize edici olma özellikleri bulunmaktadır. Söz konusu polimorfizm durumları, gebelik sırasında ilaç dozunun belirlenmesini daha da karmaşık hale getirebilmektedir. Bu gibi durumlarda, gebelerin tedavileri düzenlenirken imkanlar doğrultusunda terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılmalıdır. İlave olarak farmakogenetik analizlerden/raporlardan yararlanılabilir ve klinik farmakoloji danışmanlık hizmeti alınabilir.

CYP3A4, mevcut ilaçların metabolizmalarında en fazla rol alan mikrozomal enzimdir. Daha sınırlı olmak kaydıyla gebelikte bu enzimin aktivitesi de artar. Örneğin bu enzimle yıkılan midazolamın termdeki gebede eliminasyonu gebe olmayan bir kadına göre 3 katına yakın artış kaydettiği belirtilmektedir. Eliminasyon artış oranları değişmekle birlikte, benzeri enzim aktivitesi kaynaklı ilaç metabolizma artışı, nifedipin, kortizol, metadon ve metronidazolda de görülmektedir (5, 19).

#### D. Atılım

Renal kan akımı gebelik süresince %60-80 ve glomerüler filtrasyon hızı ise %50 oranında artış gösterir. Bu nedenle penisilin, sefalosporin, digoksin ve primidon gibi değişmeden/az değişerek atılan ilaçların eliminasyonu gebelikte artar (3-6, 20). Lityum gibi renal yolla atılan bazı ilaçların gebelikte bu artan atılımları, ilaçların subterapötik kullanım sorunlarına yol açabilir (1).

Yapılan çalışmalarda, pek çok  $\beta$ -laktam antibakteriyellerin (ampisilin, sefuroksim, seftazidim, sefradin, sefazolin ve piperasilin) klerensinin ikinci ve/veya üçüncü trimesterde olan gebelerde, postpartum veya gebe olmayan kadınlara kıyasla arttığı bildirilmiştir. Bu durum, kararlı ilaç konsantrasyonunu düşürebilmekle birlikte, sadece çok nadir durumlarda doz artışı gerektirmektedir (21-25). Örneğin, enoksaparin gibi ilaçların klerensinin artması, gebelik sırasında trombozisi oluşumunu engellemek için dozun artırılmasını gerektirebilmektedir (26).

#### Fötal-plasental Birim

İlaçların plasentayı geçişleri genellikle difüzyon ile gerçekleşmektedir. Bu durum lipofilik ilaçların geçişine yardımcı olmaktadır. Bu geçiş hızını sınırlandıran unsur, plasentanın kan akış hızıdır (11). Lipofilikliği yüksek olan ilaçlar, hidrofilik olanlarına göre fötal dolaşıma daha kolay geçebi-

lirler. Yağda çözünürlüğün yanı sıra molekül büyüklüğünün de plasentadan geçişte dikkatlerden kaçırılmaması gerekir. Placenta her ne kadar çok büyük molekül ağırlığına sahip ilaçların anneden fötusa geçişinde engel olsa da genel olarak ilaç geçişini önlemek bakımından işlevsel, iyi bir bariyer değildir. Gebelikte kullanılan küçük ve orta hatta molekülülü ilaçların kolaylıkla, büyük molekülülü olanların kısmen daha zor şekilde plasentadan fötal dolaşıma geçerlerken, çok büyük molekül yapısına sahip olanların ise plasentadan fötal dolaşıma geçemeyecekleri varsayılır. Buna göre molekül ağırlığı dalton (D) birimi olarak 500 D'den küçük olan ilaçlar (santral sinir sistemine geçenler başta olmak üzere çok sayıda ilaç bu gruptadır) plasentayı kolayca geçebilirken, 500-1000 D arası olanlar kısmen geçer; 1000-5000 D arası olanlar oldukça zor geçer; 5000 D üzeri olanlar (insülin ve heparin gibi) geçemez (7, 11, 27).

Plasentadan geçen ilacın fötusta ilave bir yeni kompartıman gibi dağılım hacmi oluşturduğu kabul edilir. Bazı ilaçların derin kompartıman oluşturarak fötusta birikmeye yol açmaları (ilgili alana zor ulaşan bir ilaç, burayı çok zor olarak da terk eder), teratojenite açısından başlı başına olumsuz tabloyu daha da ağırlaştırabilir. Öte yandan hem olgunlaşmamış fötal karaciğer hem de placenta, ilaçları metabolize edebilecek bir takım enzimlere sahiptirler. Fertilizasyonu takiben 8'inci haftada henüz olgunlaşmamış olsa da fötusta metabolizma gerçekleştirilebilmektedir. Ancak metabolik enzim aktivitesi düşüktür ve umbilikal ven'den gelen fötal dolaşıma katılan ilaç, yukarıda değinildiği gibi fötusta birikebilmektedir (2).

İlaçların pH farkının gözlemlendiği kompartımanlardan birinde (örn. zayıf asitlerin bazik ortamda) birikmesine sebep olan olay "iyon tuzağıdır" (11). Fötusun plazma pH'sı, maternal plazmanıninkine göre çok az daha asidiktir. Bu nedenle daha bazik olan maternal plazmada bulunan bazik ilaçlar, non-iyonize (lipofilik) olmalarından dolayı placenta bariyerinden kolay geçerler. Asidik olan fötal kanda bu ilaçlar iyonize olur ve burada birikim gösterirler.

Placenta yarı geçirgen bir biyolojik membran olmanın yanı sıra, aynı zamanda bazı ilaçların metabolizmasına da katkıda bulunur. Örneğin, pentobarbital bu yolla metabolize olur (7).

#### SONUÇ

Gebelerin tedavileri düzenlenirken farmakokinetik açısından önem taşıyan aşağıdaki hususlara dikkat edilmelidir:

- Pek çok ilaç fötal dolaşıma rahatça geçebilmektedir. Dolayısıyla tek dozluk ilaç maruziyetinin bile bazen fötal gelişimi farmakokinetik mekanizmalar yoluyla etkileyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
- Anne adayının altta yatan hastalıkları varsa, bunlar mümkün olduğunca gebelik planından önce olmak üzere çözüme kavuşturulmaya ya da stabil hale getirilmeye çalışılmalıdır. Zira stabil hale getirilemeyen bu gibi sorunlar, gebelik sırasında farmakokinetik karmaşaya yol açabilmektedir.
- Farmakokinetik mekanizmaları olumsuz etkileyebilecek susuz kalma, aşırı elektrolit kaybı yaşama, aşırı kilo artışı vb. durumların, kullanılan ilaçların teratojenik potansiyellerini olumsuz etkileyebileceği, ilacın etkisini değiştirebileceği vb. konularda gebe yeterince bilgilendirilmelidir. Bu bağlamda ihtiyaç duyulan "ilaç dışı tedavi" eksiksiz biçimde hastayla paylaşılmalıdır.
- Bitkisel ürün, gıda, ilaç vb. kendi kendine ürün/ilaç kullanımının farmakokinetik etkileşimlere yol açabileceği hususunda gebe

uyarılmalı, hekim bunların metabolik enzim aktivitesinde değişiklik yapmaları vb. etkileşimlerine karşı tedavi düzenleme ve takip sürecinde kendisi de dikkatli davranmalıdır. Hekim, mutlak gerekli olmayan ilaçları reçete etmemeye özen göstermelidir.

- Farmakokinetik işlevlerin gestasyonel yaş ile ilişkisi, doku ve organ fonksiyonlarının olgunlaşmasıyla ilişkilidir. Bu nedenle, ilaç tedavisi sırasında gebeliğin dönemi, göz önüne alınmalıdır.
- Gebenin toplam vücut ağırlığı ve bileşenlerinin değişimleri dikkate alınmalıdır.
- Farmakokinetik değişiklikler açısından da daha güvenli olanı, tedavi elveriyorsa, ilacın mümkün olan en düşük etkin dozu tercih edilmelidir. Ancak mikrozomal enzim induksiyonu gibi hallerde bunun genel kural olamayacağı tersi sonuç verebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
- Bazı kritik ilaçlar için imkân varsa, “terapötik ilaç düzeyi izlemi” tetkikinden yararlanmalıdır. Bazı olgularda subterapötik sınırdan/alt terapötik sınırdan hedeflenen ilaç konsantrasyonları bu yolla daha kolay ve güvenle elde edilebilir.
- Yeni ilaçlar için daha da büyük bir sorun olan ilacın farmakokinetiğine dair gebelikteki değişimler konusunda tatmin edici bilgiden büyük ölçüde yoksun ilaçların, kullanımından mümkün olduğu kadar kaçınılmalıdır.
- Farmakokinetik parametrelerdeki değişiklikleri dikkate alacak klinik olguların bir kısmı, hekimin tek başına baş edebileceği sınırları aşıyor olabilir. Başta böylesi durumlar olmak üzere, bu özel bilgi gerektiren alanda mümkün olduğunca klinik farmakoloji danışmanlığı gibi hizmetlerden etkin biçimde yararlanılmalıdır.

Sonuç olarak gebelikte yaşanan fizyolojik değişiklikler çeşitli alt mekanizmaları işleterek bir şekilde farmakokinetik değişikliklere yol açmaktadır. Bunlar arasında eliminasyon değişiklikleri, tedavi düzenleme aşamasında daha fazla dikkatin yoğunlaştırılmasını gerektirmektedir. Ancak annenin altta yatan hastalıkları vb. nedenler, sadece eliminasyonun değil, diğer farmakokinetik mekanizmalarda da tetikleyici değişikliklere yol açabilirler. Tüm bu bilgiler, gebelerin tedavisinde bireysel yaklaşımın önemini ortaya koymaktadır. Gebelerin tedavisini düzenleyen hekimlerden annenin, fötusun ve gebeliğin sağlığını olumsuz etkileyecek ilaca-bağlı sorunlardan kaçınması için farmakokinetik odaklı yukarıdaki pratik noktaları göz önünde bulundurmaları beklenir.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir - A.A., M.T., Z.G.; Tasarım - A.A.; Denetleme - A.A., Z.G.; Kaynaklar - A.A., M.T.; Malzemeler - A.A., M.T.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - A.A., M.T.; Analiz ve/veya Yorum - A.A., M.T.; Literatür taraması - M.T., Z.G.; Yazıyı Yazan - A.A., M.T., Z.G.; Eleştirel İnceleme - A.A., Z.G.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir

**Finansal Destek:** Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Author contributions:** Concept - A.A., M.T., Z.G.; Design - A.A.; Supervision - A.A., Z.G.; Resource - A.A., M.T.; Materials - A.A., M.T.; Data Collection and/or Processing - A.A., M.T.; Analysis and/or Interpretation - A.A., M.T.; Literature Search - M.T., Z.G.; Writing - A.A., M.T., Z.G.; Critical Reviews - A.A., Z.G.

**Conflict of Interest** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study has received no financial support.

## KAYNAKLAR

1. Constantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol* 2014; 5: 65.
2. Dawes W, Chowienzyk PJ. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15: 819-26. [CrossRef]
3. Kayaalp SO, Akıcı A. 12. Konu: İlaçların Toksik Tesirleri ve Toksikolojinin Temel Kavramları. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji1. Ed. Kayaalp SO; 2012.p.117-118.
4. Anderson GD. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 989-1008. [CrossRef]
5. Stika SC, Frederiksen MC. Drug therapy in pregnant and nursing women. *Principles of Clinical Pharmacology*. Eds. Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE, Dedrick RL, Markey SP. 2.Ed. Elsevier USA 2007.p.339-57. [CrossRef]
6. Pacheco L, Constantine MM and Hankins GDV. “Physiologic Changes During Pregnancy”, in *Clinical Pharmacology During Pregnancy*, ed. D.R. Mattison (San Diego:Academic Press), 2013.p.5-14. [CrossRef]
7. Koren G. Special aspects of perinatal & pediatric pharmacology. *Basic and Clinical Pharmacology*. Ed. Katzung BG. 10th ed. Mc Graw Hill. 2007.p.971-3.
8. Rogers VL, Cox S. Obstetrics & Obstetric Disorders. *Current Medical Diagnosis & Treatment*. Eds. McPhee SJ, Papadakis MA, 50th ed. Mc Graw Hill. 2011.p.754-78.
9. Basgül A, Akıcı A, Uzuner A, Kalaça S, Kavak ZN, Tural A, Oktay S. Drug utilization and teratogenicity risk categories during pregnancy. *Adv Ther* 2007; 24: 68-80. [CrossRef]
10. Kayaalp SO. 2. Konu: İlaçların Biyolojik Membranlardan Geçiş ve Absorpsiyon Olayı. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji1. Ed. Kayaalp SO. 2012.p.10-15.
11. Oktay Ş. ve Kayaalp SO. 3. Konu: İlaç Uygulama Yolları ve Uygulama Yerinden Absorpsiyon. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji1 Ed. Kayaalp SO. 2012.p.16-31.
12. Capelless EL, Clapp JF. When do cardiovascular parameters return to their preconception values? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 883-6. [CrossRef]
13. Berkovitch M, Garbis H, Goldstein LH. *Pharmacokinetics in pregnancy. Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessments*. 2th ed. Miller RK, 2007.
14. Kayaalp SO. 4. Konu: İlaçların Dağılımı. Akılcı Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji1. Ed. Kayaalp SO. Ed. 2012.p.32-39.
15. Yerby MS, Friel PN, McCormick K, Koerner M, Van Allen M, Leavitt AM, et al. Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alternations in plasma protein binding. *Epilepsy Res* 1990; 5: 223-8. [CrossRef]
16. Knutti R, Rothweiler H, Schlatter C. Effect of pregnancy on the pharmacokinetics of caffeine. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 21: 121-6. [CrossRef]
17. Tracy TS, Venkataramanan R, Glover DD, Caritis SN, National Institute for Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal-Medicine Units. Temporal changes in drug metabolism (CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A Activity) during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 633-9. [CrossRef]
18. Cascorbi I. Pharmacogenetics of cytochrome P4502D6: genetic background and clinical implication. *Eur J Clin Invest* 2003; 33: 17-22. [CrossRef]
19. Wadelius M, Darj E, Frenne G, Rane A. Induction of CYP2D6 in pregnancy. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 62: 400-7. [CrossRef]
20. Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function normal human pregnancy. *Kidney Int* 1980; 18: 152-61. [CrossRef]
21. Chamberlain A, White S, Bawdon R, Thomas S, Larsen B. Pharmacokinetics of ampicillin and sulbactam in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 667-73. [CrossRef]
22. Philipson A, Stierstedt G. Pharmacokinetics of cefuroxime in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142: 823-8. [CrossRef]

23. Nathorst-Böös J, Philipson A, Hedman A, Arvisson A. Renal elimination of ceftazidime during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 163-6. [\[CrossRef\]](#)
24. Philipson A, Stiernstedt G, Ehrnebo M. Comparison of the pharmacokinetics of cephadrine and cefazolin in pregnant and non-pregnant women. *Clin Pharmacokinet* 1987; 12: 136-44. [\[CrossRef\]](#)
25. Heikkilä A, Erkkola R. Pharmacokinetics of piperacillin during pregnancy. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28: 419-23. [\[CrossRef\]](#)
26. Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, Venkataramanan R. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecular-weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1113-7. [\[CrossRef\]](#)
27. Wells BG. Pregnancy and lactation: Therapeutic considerations. *Pharmacotherapy Handbook*. Eds. Wells BG, Dipiro JT, Schwinghammer TL, Dipiro C. 8th ed. Mc Graw Hill 2012.p.369-79.
28. Savu O, Jurcut R, Guişca S, van Mieghem T, Gussi I, Popescu BA, et al. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 289-97. [\[CrossRef\]](#)
29. Clark SL, Cotton DB, Lee W, Bishop C, Hill T, Southwick J, et al. Central hemodynamic assessment of normal term pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1439-42. [\[CrossRef\]](#)
30. Seely EW, Ecker J. Clinical practice. Chronic hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2011; 365: 439-46. [\[CrossRef\]](#)
31. Dzieciolowska-Baran E, Teul-Swiniarska I, Gawlikowska-Sroka A, Poziomkowska-Gesicka I, Zietek Z. Rhinitis as a cause of respiratory disorders during pregnancy. *Adv Exp Med Biol* 2013; 755: 213-20. [\[CrossRef\]](#)
32. Kolarzyk E, Szot WM, Lyszczarz J. Lung function and breathing regulation parameters during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 53-8. [\[CrossRef\]](#)
33. Baldwin GR, Moorthi DS, Whelton JA, MacDonnell KF. New lung functions in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127: 235-9. [\[CrossRef\]](#)
34. Lockitch G. Clinical biochemistry of pregnancy. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997; 34: 67-139. [\[CrossRef\]](#)
35. Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM. *Williams Textbook of Endocrinology*. Chapter 21 Endocrine Changes in Pregnancy. 13th ed. 2016.p.832-49.