



Gebelik Döneminde Fizyolojik ve Farmakokinetik Değişiklikler ile İlaç-Besin Ögesi Etkileşimleri

Physiological and Pharmacokinetic Alterations and Drug-Nutrient Interactions During Pregnancy

Gözde Ede, Reyhan Nergiz Unal

Öz / Abstract

Gebelik, gelişmekte olan fetüsün gereksinimlerini karşılamak için birçok fizyolojik ve anatomik değişimlerin gerçekleştiği bir dönemdir. Bu dönemde yer alan solunum sistemi, kardiyovasküler sistem, dolaşım sistemi, boşaltım sistemi ve gastrointestinal sistem (GIS) ile ilgili değişimler gebelik ile ilişkili bozukluklara neden olabilmekte ve alınan ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini değiştirebilmektedir; ilaçların emilim, dağılım, metabolizma ve atım sürecini içeren farmakokinetik faz; plazma albümin konsantrasyonunun azalması, kalp debisinin artması, gastrik pH'nın artması, intestinal motilitenin azalması ve glomerular filtrasyon hızının (GFR) artması gibi değişimlerden etkilenmektedir. İlaç-besin ögesi etkileşimleri bir ilaç ve bir besin ögesi ya da daha geniş anlamda bir ilaç ve birden fazla besin, besin ögesi veya diğer diyet bileşenleri ile beslenme durumu arasındaki fizikokimyasal, fizyolojik ve patofizyolojik ilişkiler olarak tanımlanmaktadır. Hem farmakokinetik özellikler hem de besin, besin ögesi ve ilaç etkileşimleri üzerine etkileri olan bu değişimlerin değerlendirilmesi maternal ve fetal sağlığın ve fetal gelişimin sağlanması açısından önem taşımaktadır. Sonuç olarak, gebelik döneminde görülen sorunların ve hastalıkların farmakolojik tedavisinde ilaç-besin ögesi arasındaki etkileşimler dikkate alınmalıdır. Bu derleme yazıda, gebelik döneminde görülen fizyolojik değişimlerin farmakokinetik özellikler üzerine etkisi ile olası besin, besin ögesi ve ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, ilaç, besin ögesi, etkileşim, farmakokinetik

During pregnancy, many physiological and metabolic alterations occur to support the requirements of the developing fetus. Alterations associated with the respiratory, cardiovascular, hematological, urinary, and gastrointestinal systems (GIS) may result in pregnancy-related disorders and may change the pharmacokinetic or pharmacodynamic characteristics of received drugs; the pharmacokinetic phase of drugs include their absorption, distribution, metabolism, and excretion. This involves reduced plasma albumin concentrations, increased cardiac output, increased gastric pH, reduced intestinal motility, and increased glomerular filtration rate (GFR). Drug-nutrient interactions are defined as physicochemical, physiological, and physiopathological interactions between a drug and a nutrient as well as between a drug and food, multiple nutrients, other dietary components, or nutritional status of the body. Understanding the impact of these changes on drug pharmacokinetic properties and food, drug-nutrient interactions are essential to ensure/optimize maternal health and fetal development. As a consequence, drug-nutrient interactions over the course of the pharmacological treatment of complications and disease during pregnancy should be considered. The purpose of this review is to summarize physiological changes during pregnancy and their effects on pharmacokinetic properties and to evaluate potential food, nutrient, and drug interactions.

Keywords: Pregnancy, drug, nutrient, interaction, pharmacokinetics

Giriş

Gebelik dönemi süresince vücudun büyük bir bölümü, gebeliğin erken dönemlerinde başlayan fizyolojik ve anatomik değişikliklerden etkilenmektedir. Bu değişikliklerin birçoğu farklı ilaçların farmakokinetik (emilim, dağılım, metabolizma ve atılım) ve farmakodinamik özelliklerini oldukça etkilemektedir (1-3). Tedavi süresince gebelik döneminde maternal ve fetal güvenliğin sağlanması bakımından yalnızca bazı etken madde içeriğine sahip ilaçların kullanımı önem taşımaktadır (4-6).

İlaç besin ögesi etkileşimleri bir ilaç ve bir besin ögesi ya da daha geniş anlamda bir ilaç ve birden fazla besin ögesi, besin veya bileşenler, beslenme durumu arasındaki fizikokimyasal, fizyolojik ve patofizyolojik ilişkiler olarak tanımlanmaktadır (6-8). İlaç besin ögesi etkileşimleri dört aşamada oluşabilmektedir: hücre dışı biyo-inaktivasyon, emilimin azalması/artması, etkinin azalması/artması ve atılımın (eliminasyon) azalması/artması (7). Buna bağlı olarak sağlık çalışanlarının gebelik dönemindeki fizyolojik değişimleri ve ilacın vücutta dağılımını etkileyen faktörleri göz önünde bulundurmaları farmakoterapinin etkinliğinin sağlanması açısından önem taşımaktadır. Bu derleme makalede, gebelik döneminde görülen fizyolojik değişimlerin ilacın farmakokinetik özellikleri üzerine etkisinin ve ilaç, besin ve besin ögesi etkileşimlerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Gebelik Döneminde Fizyolojik Değişiklikler ve İlaç Metabolizması

Gebelik dönemi besin, besin ögesi ve ilaç metabolizması etkileşimlerini değiştiren kardiyovasküler, solunum, boşaltım, gastrointestinal ve dolaşım sistemlerinde fizyolojik birçok farklılaşmanın yaşandığı bir süreçtir. Özetle kalp atımı ve hacmi artmakta, akciğer kapasitesi azalmakta, glomeruler filtrasyon hızı (GFR) artmakta, kan hacmi artıp kan dolaşımı azalmakta ve özellikle gastrointestinal sistem (GIS) motilitesi düşmekte, beslenmeyi etkileyen bulantı kusma gibi değişiklikler gerçekleşmektedir (1). Gebeliğe bağlı olarak görülen fizyolojik değişimler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi,
Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye

Yazışma Adresi
Address for Correspondence:
Reyhan Nergiz Unal
E-posta: rnergiz@hacettepe.edu.tr

Geliş Tarihi/Received: 15.11.2016

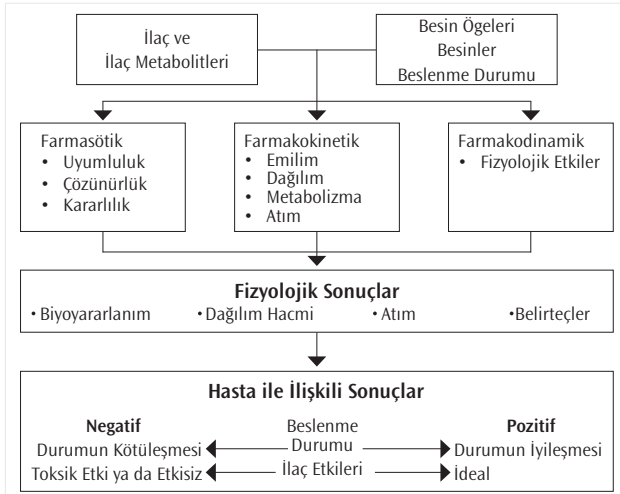
Kabul Tarihi/Accepted: 21.03.2017

© Telif Hakkı 2017 Makale metnine
www.istanbulmedj.org web sayfasından
ulaşılabilir.

© Copyright 2017 by Available online at
www.istanbulmedicaljournal.org

Tablo 1. Gebeliğe bağlı olarak görülen fizyolojik değişiklikler (1)

Sistem	Belirteç	Değişim
Kardiyovasküler	Kalp debisi	Artma
	Atım hacmi	Artma
	Kalp hızı	Artma
Solunum	Sistemik vasküler direnç	Azalma
	Pulmoner vasküler direnç	Azalma
	Ventilasyon hızı	Artma
Boşaltım	Toplam akciğer kapasitesi	Azalma
	Solunum hacmi	Artma
	Glomerüler filtrasyon hızı	Artma
Gastrointestinal	Renal kan akışı	Artma
	Serum kreatinin	Azalma
	Mide boşalması	Azalma
Dolaşım	İnce barsak geçiş hızı	Azalma
	Konstipasyon	Artma
	Bulanti	Artma
Dolaşım	Kusma	Artma
	Kolloid osmotik basınç	Azalma
	Hemoglobin konsantrasyonu	Azalma
Dolaşım	Koagülasyon	Artma
	Kan dolaşımı	Azalma

**Resim 1.** İlaç-besin ögesi etkileşimleri diyagramı (6)

Gebelik döneminde ilaç metabolizması ile besin, besin ögesi etkileşimleri farmasötik, farmakokinetik ve farmakodinamik etkileşimler olabilmektedir. Farmasötik etkileşimler, enteral tüp veya gastrointestinal lümen gibi taşımaya yardımcı ortam içerisinde oluşmaktadır. Bu durum ilacın veya besin ögesinin biyoyararlanımını etkileyebilmektedir (8). Farmakokinetik etkileşimler ilaç ya da besin ögesinin Emilim, dağılım, metabolizma ve atılım süreçlerini içermektedir. Farmakodinamik etkileşimler ise, ilacın ya da besin ögesinin fizyolojik olarak etki mekanizmasında meydana gelen değişiklikleri içermektedir (6). Alınan ilaçların fizyolojik sonuçları ise biyoyararlanım, dağılım hacmi, atılım ve belirteçler de-

ğerlendirilerek elde edilmektedir. Buna göre, beslenme durumu ve ilaç etkileri hastayı negatif ya da pozitif yönde etkileyebilmektedir. Beslenme durumu hastanın durumunun kötüleşmesine neden olabileceği gibi iyileşme sürecine olumlu etkisi de olabilmektedir. Buna benzer olarak, ilaçların toksik etki oluşturması ve etkisinin azalması hastanın sağlık durumunu olumsuz yönde etkilerken ilaç etkinliğinin ideal düzeyde olması istenilen iyileşme sürecine katkıda bulunabilmektedir. Bahsedilen ilaç ve besin ögesi etkileşimleri Resim 1'de gösterilmiştir.

Kardiyovasküler Sistem

Gebelik dönemi, kardiyovasküler sistemin anatomik ve fizyolojik olarak önemli derecede yeniden yapılanması ile ilişkilidir. Ventriküler duvar kalınlığı, kalp kasının kasılması ve kardiyak uyum artmaktadır. Kalp debisindeki artış 28-32. haftalarda en yüksek düzeye ulaşmış sonrasında durağan bir noktaya gelmekte ve doğuma kadar önemli düzeyde değişiklik göstermemektedir. Buna ek olarak, uterustaki kan dolaşımı 10 kat ve böbrekteki kan dolaşımı %50 oranında artmaktadır. Bu durum özellikle gebelikten önce hipertansiyonu olan ve antihipertansif ilaç kullanan hastalar için önem taşımaktadır (1, 9).

Toplam vücut suyu, kan hacmi ve kılcal damarlardaki hidrostatik basıncın artması hidrofilik substratların dağılım hacmini önemli düzeyde arttırmaktadır. Buna ek olarak, serum albümin ve ilacı bağlayan diğer proteinlerin konsantrasyonundaki azalma nedeni ile proteine bağlanan ilaçların serbest formlarında ve biyolojik aktivite-lerinde artma gözlenebilmektedir (1-3).

Solunum Sistemi

Gebelik döneminde progesteron düzeyindeki yükselmeye bağlı olarak solunum sisteminde damarlanmanın artması ve üst solunum yollarında ödem gibi anatomik değişiklikler oluşmaktadır. Gebeliğin birinci trimesterinden itibaren artmaya başlayan solunum hacmi (tidal volüm) %30-50 oranına kadar ulaşmaktadır. Bu dönemde solunum hızı değişim göstermez iken dakikadaki ventilasyon hızı önemli düzeyde (%30-50) artmaktadır. Buna ek olarak, büyümekte olan fetus nedeni ile artan karın içi basıncına bağlı olarak diyafram 4-5 cm yukarı doğru kaymaktadır. Bu da hem fonksiyonel rezidüel kapasitenin hem de toplam akciğer kapasitesinin %10-20 oranında azalmasına neden olmaktadır (3, 10, 11).

Boşaltım Sistemi

Progesteron ve relaksin hormonlarının düz kaslar üzerine etkisi sonucunda idrar toplayıcı kanallar genişlemektedir. Buna bağlı olarak üriner sistemde kan dolaşımı yavaşlamakta ve gebeler idrar yolu enfeksiyonlarına yatkın duruma gelmektedir. Gebeliğin 14. haftasından itibaren artan renal kan akımı ve GFR serum kreatinin konsantrasyonunun azalmasına neden olmaktadır. Bu değişimler böbreklerden atılan ilaçların eliminasyon hızını %20-65 oranında arttırabilmekte ve ilaçların yarılanma ömrünün azalmasına neden olmaktadır (1-3).

Prostaglandinler, atrial natriüretik faktör ve progesteron natriüresizi kolaylaştırırken; aldosteron ve östrojen sodyum birikimine neden olmaktadır. Buna bağlı olarak, gebelik döneminde önemli düzeyde su ve sodyum birikimi oluşurken, toplam vücut suyu ve plazma hacminde artış görülmektedir. Hacim artışının bir sonucu olarak özellikle de dağılım hacmi oldukça az olan hidrofilik ilaçların kanda bulunan maksimum konsantrasyonu (C_{max}) azalmaktadır (1, 2).

Gastrointestinal Sistem

Gebelik döneminde progesteron hormonunun artması, mide boşalmasının gecikmesine ve ince barsak geçiş süresinin uzamasına neden olmaktadır. Bu değişiklikler, oral olarak alınan ilaçların C_{max} ve maksimum konsantrasyon zamanı (T_{max}) gibi biyoyararlanım ile ilintili değişkenleri etkilemektedir. C_{max} düzeyinin azalması ve T_{max} düzeyinin artması özellikle tek doz olarak alınan ilaçlar bakımından önem taşımaktadır. Ayrıca gebeliğin erken döneminde görülen bulantı ve kusma ilaç emilimini azaltarak plazma ilaç konsantrasyonunun düşmesine neden olmaktadır. Buna ek olarak, konstipasyon prevalansının artması ve ağrı kesici ilaçların kullanımını GIS hareketlerini yavaşlatmakta ve ince bağırsakta ilaçların emilimini geciktirebilmektedir (1-3).

Dolaşım Sistemi

Beyaz ve kırmızı kan hücrelerinin sayısı gebelik döneminde artmaktadır. Kırmızı kan hücrelerinin kütesine göre plazma hacminin daha fazla artması (%45) özellikle 3.trimesterin (30-32.hafta) başında fizyolojik anemi görülmesine neden olmaktadır (1, 2).

Kan dolaşımının yavaşlamasının yanı sıra koagülasyon ve fibrinolitik yollardaki değişiklikler koagülasyonun gebelik döneminde artmasına neden olmaktadır. Pıhtılaşma faktörlerinin plazma düzeyi, fibrinojen ve von Willebran faktör birinci trimesterde artmaya başlayarak üçüncü trimesterde en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Bu durum doğumdan sonra kan kaybını en az düzeye indirmeyi sağlamakta, ancak tromboembolizm bakımından gebe kadınların yüksek risk altında bulunmalarına neden olmaktadır (1, 3).

Gebelik Döneminde Farmakokinetik Değişimler ve İlaç Metabolizması

Sağlıklı bir gebelikte fetüs tarafından oluşturulan uyarılara yanıt olarak annenin vücudunda çeşitli değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişimler fetüsün büyüme ve gelişmesinin sağlanması ve plasentanın gelişimi için gerekli olmakla birlikte hastalık sürecini ve tedaviyi de önemli derecede değiştirmektedir. Bu bakımdan ilacın farmakokinetik özellikleri etkili bir rol oynamaktadır. Gebelik döneminde görülen maternal ve fetal değişiklikler farmakokinetik özelliklerin de farklılaşmasına neden olmaktadır (8).

Farmakokinetik süreç, ilaç ya da herhangi bir bileşene karşı organizmanın gösterdiği emilim, dağılım, metabolizma ve atılım gibi parametreler olarak tanımlanmaktadır. Bu parametrelerin özellikleri uygun ve etkili dozun belirlenmesini sağlamaktadır. Biyoyararlanım ise, hem uygulanan ilacın taşınması için genel dolaşıma geçen rölatif miktarını hem de bu sıradaki hızını gösteren bir ölçüt olarak tanımlanmaktadır (12).

İlaç alımını takiben oluşan bu fizyolojik süreçler ve etkileşim mekanizmaları temel alındığında, ilaç besin ögesi etkileşimi dört temel grupta incelenmektedir: canlı/organizma dışı (*ex vivo*) biyoaktivasyon, emilim süreci ile ilintili etkileşimler, fizyolojik etki ile ilintili etkileşimler ve atılım süreci ile ilintili etkileşimlerdir. Etkileşimler genel olarak ilacın emilimi, dağılımı, plasental geçişi, proteine bağlanması, besin ilaç etkileşimlerinde yer alan enzimlerin etkileri sırasında oluşmakta ve gebelik dönemindeki fizyolojik ve anatomik özelliklere bağlı olarak aşağıda özetlendiği şekilde değişmektedir (7).

İlaç Emilimi

İlaç emilimi ilacın uygulama bölgesinden sistemik dolaşıma geçişidir. Damar içi (intravasküler, IV) uygulanan ilaçlar doğrudan kan dolaşımına geçerek tamamen emilmekte, kas içi (intramusküler,

IM) veya derialtı (subkutan) uygulama ise maksimum konsantrasyona ulaşma zamanını geciktirmektedir. Ancak oral alınan ilaçlar, GIS pH'sı, besinler, barsak geçiş süresi, barsak metabolizması gibi birçok faktöre maruz kalmakta ve biyoyararlanımı IV ile karşılaştırılmayacak seviyede etkilenmektedir (4, 12).

Gebelik döneminde görülen bulantı ve kusma semptomları oral ilaç alımından sonra emilim süresini kısalttığı için ilaç biyoyararlanımı düşürmektedir. Gebelik döneminde özellikle de progesteron artışı gibi hormonal değişimlerin, barsak hareketlerinde azalma ve mide boşalma süresinin ve barsak geçiş süresinin uzamasına neden olarak düz kas hücreleri üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu da ilaç etkinliği azaltmakta, T_{max} değerini uzatmakta ve etkinin hızlı başladığı ilaçlarda önemli bir etkileşimdir. Birinci ve ikinci trimesterde midedeki mukus salgısının artması ve asit salgısının azalması sonunda mide pH'sı artmakta ve bahsedilen bulantı, reflü gibi semptomlar oluşabilmektedir (4, 13).

Pulmoner kan dolaşımının artması ve hiperventilyasyona neden olan kalp debisi ve solunum sayısının artması gebeliğin erken döneminde görülmektedir. Bu durumda inhalasyon yolu ile uygulanan ilacın alveollerden emilimi artabilmektedir. Deri ve mukozal membranlarda da perfüzyonun artması bölgesel olarak uygulanan ilaçların emiliminin artmasına neden olmaktadır (4, 13).

İlacın Dağılımı

İlacın sistemik dolaşıma girmesinden itibaren geri dönüşümlü dolaşım olarak da tanımlanan ilaç dağılımı, hücre perfüzyonu, hücreye bağlanma, yağda çözünürlük, plazma proteinlerine bağlanma gibi faktörlerden etkilenmektedir. Kalp debisinin artmasıyla birlikte uterus ve renal perfüzyon da gebe kadınlarda önemli derecede artmaktadır. Üçüncü trimesterle birlikte artan plazma hacmi ile birçok ilacın özellikle de suda çözünen ilaçların dağılım hacmi artmakta ve plazma konsantrasyonları da azalmaktadır (4, 13, 14).

İlacın Plasental Geçişi

Çift katmanlı lipid yapıda olan plasentayı birçok ilaç geçerek fetüse kolaylıkla ulaşabilmektedir. Genel olarak, molekül yapısı küçük olan ilaçların pasif difüzyon ile plasentayı geçtiği, molekül yapısı büyük olan ilaçların ise aktif taşıma, kolaylaştırılmış difüzyon, fagositoz ve pinositoz aracılığı ile plasentayı geçebildiği düşünülmektedir. Bu mekanizmalar aynı zamanda plasenta aracılığı ile besin ögesi taşınmasında da önemli bir rol oynamaktadır (12-14).

İlacın Proteine Bağlanması

Gebelik döneminde plazma hacminin artması ile albümin sentezindeki artış paralellik göstermediği için plazma albümin konsantrasyonu azalmaktadır. Buna ek olarak, albümin gebelik süresince genellikle hormonların kontrolü altında olduğundan ilaçların proteine bağlanma kapasitesinin azalmasına ve serbest ilaç konsantrasyonunun artmasına neden olmaktadır. Biyotransformasyon ve atılımın artmasına karşı albüminin azalması ile kullanılabilir aktif ilacın dengelendiği belirlenmiştir. Bir diğer plazma proteini olan α 1-asit glikoprotein düzeyleri gebelik süresince sabit bir seviyededir (6, 13).

İlaç Metabolizmasında Besin İlaç Etkileşimlerinde Yer Alan Enzimler

Sağlıklı gebelik sürecinde östrojen ve progesteron seviyesindeki hızlı değişiklikler, karaciğer metabolizmasında birden fazla etkiye sahiptir. Progesteron mikrozomal enzim aktivitesini düzenlemekte ve fenitoin etken maddesine sahip ilaçların metabolizmasının art-

Tablo 2. Belirli enzimlerde gebeliğe bağlı oluşan değişiklikler (4)

Enzim	Değişim	Substrat olan olası etken madde
CYP3A4	Artma	Gliburid, nifedipin, indinavir
CYP2D6	Artma	Metoprolol, paroksetin, duloksetin, flosetin, sitolopram
CYP2C9	Artma	Gliburid, fenitoin, fuloksetin
CYP2C19	Azalma	Gliburid, sitalopram, diyazepam, omeprazol, pantoprazol, propranolol
CYP1A2	Azalma	Teofilin, klozepin, olanzepin, ondansetron, siklobenzapirin
UGT1A4	Artma	Lamotrigin
UGT1A1/9	Artma	Asetominofen
NAT2	Azalma	Kafein

CYP3A4 :Sitokrom 3A4; CYP2D6: Sitokrom 2D6; CYP2C9: Sitokrom 2C9; CYP2C19: Sitokrom 2C19; CYP1A2: Sitokrom 1A2; UGT1A4: üridin difosfat glikuronil transferaz 1A4; UGT1A1/9: üridin difosfat glikuronil transferaz 1A1/9; NAT2: N-asetil transferaz 2.

masına neden olmaktadır. Buna karşılık, progesteron ve östradiyol mikrozomal oksidazları inhibe etmekte, dolayısıyla teofilin ve kafein gibi diğer ilaçların karaciğerdeki atılımı azalmaktadır (6, 14).

İlacın metabolize edilmesini sağlayan enzimler, temel olarak karaciğer ve bağırsak başta olmak üzere sistemik dolaşım, akciğer, deri, santral sinir sistemi ve böbreklerde de bulunmaktadır. Kan dolaşımı aracılığı ile atılımda görev alan bu organlara geçen lipofilik ilaçların hidrofilik bileşiklere dönüşümü sağlanmakta ve bu sayede ilacın vücuttan atılımı kolaylaşmaktadır (12).

Karaciğerde ilacın metabolize edilmesini sağlayan enzimler, faz I (oksidasyon, redüksiyon, hidroksilasyon, demetilasyon) ve faz II enzimleri (konjugasyon, asetilasyon) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Faz I enzimlerinin yer aldığı reaksiyonlar, ilaç moleküllerinin daha polar veya reaktif bölümünde olurken faz II enzimlerinin yer aldığı reaksiyonlar glikuronik asit, sülfat, aminoasit, glutatyon gibi bileşiklerle konjuge olarak, idrar ya da safra yolu ile atılan süreci içermektedir (4).

Birçok ilacın ve endojen substratların (steroidler, yağ asitleri ve eikozanoidler) metabolizmasından sorumlu olan sitokrom P450 (CYP) enzim sistemi faz I reaksiyonları için en önemli enzim sistemi olup, farklı türdeki oksidatif reaksiyonları katalize etmektedir (4, 11, 15). Faz I oksidatif metabolik reaksiyonlar sonucunda, ilaçlar ve kimyasal bileşenler suda daha fazla çözünür ve daha az toksik ara ürün oluşturan bir forma dönüşmektedir. Diğer bir grup olan faz II enzimleri glikuronat, glutatyon, sülfat gibi hücre içi (intraselüler) polar grupların yabancı moleküllere bağlanmasını içeren konjugasyon reaksiyonlarını katalize etmektedir. Buna ek olarak, faz I reaksiyonları sonucunda oluşan reaktif oksijen türlerinin (ROS) vücuttan atılması aracılığı ile organizmanın korunmasını sağlamaktadır. En önemli faz II enzimlerinden olan mikrozomal üridin difosfat glikuronil transferaz (UGT) ve sitozolik glutatyon S-transferaz (GST) konjugasyon reaksiyonlarını katalize etmektedir. Bunun sonucunda, suda çözünür glikuronat ve glutatyon oluşumu ile ksenobiyotiklerin atılımı kolaylaşmaktadır (11, 15). Bahsi geçen ilaçların metabolize edilme sürecinde yer alan faz I ve faz II enzimleri düzeyi gebelik döneminde değişmektedir (4). Besin, besin ögesi ve ilaç etkileşimlerinde en sık etkilenen enzimler sitokrom P450 enzim sistemi (CYP3A, CYP2E1, CYP2D6, CYP2C9,

CYP2C19 ve CYP1A2), üridin difosfat glikuronil transferaz 1A4 (UGT1A4) ve karbonil redüktaz 1 (CBR1)'dir. Bu süreçte bazı enzimlerin (CYP3A, CYP2E1, CYP2D6, CYP2C9 ve UGT1A4) aktivitesinde artış görülürken diğer enzimlerin (CYP1A2 ve CBR1) aktivitesinde ise azalma görüldüğü bildirilmiştir (4, 11, 15). Gebeliğe bağlı olarak belirli enzimlerde oluşan değişiklikler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Sitokrom 3A (CYP3A) enzimi P450 enzim sistemlerinin içerisinde ilaç metabolizmasında en fazla yer alan enzimdir. Gebelik döneminin üç trimesterinde de bu enzimin uyarılması %40-100 oranında değişmektedir. Gebelik döneminde CYP3A enzimi, kortizol konsantrasyonunun artması ile uyarılmakta ve enzim aktivitesi bu dönemde %35-38 oranında artabilmektedir. Sitokrom 2D6 (CYP2D6) enzimi, metabolizmada aktivite gösteren enzimlerden bir diğeri olup ilaçların %25'inin metabolizmasında yer almaktadır. Hem gebelik döneminde hem de doğum sonrası süreçte orta düzeyde metabolize eden fenotipin yaygın olan fenotipe göre oral klirens değeri daha düşüktür. CYP2D6 substratlarının gereksinim düzeyi gebelik döneminde artmaktadır (16).

Sitokrom 2C9 (CYP2C9) enzimi, CYP3A ve CYP2D6 enzimlerine göre daha az sayıda ilacın metabolizmasında yer almaktadır. Etki alanı dar olan fenitoin ve yaygın olarak kullanılan ilaçlardan biri olan gliburid bu enzim tarafından metabolize edilmektedir. Gebelik sürecinde fenitoin ve gliburid ilaçlarının oral klirensinin artması nedeni ile maternal dozdaki herhangi bir artış fetal maruziyeti arttırmaktadır (17). Sitokrom 2C19 (CYP2C19) enzimi daha az sayıda ilacın metabolizmasında yer almakta ve bu enzimin substratları arasında proton pompa inhibitörleri (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol), antidepresanlar (sitalopram, sertraline), antiviral ilaçlar (etavirin) yer almaktadır (18). Sitokrom 1A2 (CYP1A2) enzimi kafein, klozapin, duloksetin, melatonin, triamteren, olanzapin gibi birçok ilacın metabolizmasından sorumludur. Gebeliğin 14-18. haftalarında %30, 24-28. haftalarında %50 ve 36-40. haftalarında ise %65 oranında enzim aktivitesi azalmaktadır (16). Sitokrom 2E1 (CYP2E1) enzimi asetaminofen, bazı anestezi ilaçları (halotan) ve etanol gibi birden fazla bileşiğin metabolizmasında yer almaktadır. Buna ek olarak, birçok karsinojenik ve toksik bileşiklerin metabolik olarak aktifleşmesine neden olmaktadır. İnsanlarda bulunan plasental laktojen düzeyinin artması CYP2E1 enzim aktivitesinin uyarılmasını sağlamaktadır (19). Sitokrom 2B6 (CYP2B6) enzimi bupropiyon, efavirenz, metadon, propofol gibi birçok ilacı metabolize etmektedir. P450 enzim sisteminde bulunan diğer enzimlerin tersine CYP2B6 enzimi gebelikte oluşan fizyolojik ve metabolik değişikliklerden etkilenmemektedir (20).

Faz II enzimleri içerisinde yer alan UGT1A4 enzimi lamotrigin ve imipiramin gibi antiepileptik ve antidepresan birçok ilacın metabolizmasında rol oynamaktadır ve gebelik döneminde UGT1A4 enzim aktivitesi artmaktadır (21). Diğer önemli faz II enzimi olan CBR1 doksorubisin, daunorubisin, E vitamini, koenzim Q gibi birden fazla bileşiğin metabolizmasında görev almaktadır. Bu enzimin aktivitesi gebelik döneminde 17β-estradiol aracılığı ile inhibe edilmektedir (22).

İlacın Atılımı

İlacın böbreklerden atılımı GFR, tübüler sekresyon ve geri emilime bağlı olarak gerçekleşmektedir. Gestasyonun 6. haftasından itibaren son haftaya kadar GFR'nin artmasına rağmen renal tübüler geri emilimde bir değişiklik gözlenmemektedir. Bu dönemde, GFR'nin artması, böbrekler tarafından klirensi gerçekleşen ilaçların atılımının artması ve ilacın kararlı durum konsantrasyonunun azalması ile sonuçlanabilmektedir (6, 13).

Gebelikte Kullanılan İlaçlar ve İlaç-Besin Ögesi Etkileşimleri

İlaçlar ile birlikte alınan besin, besin ögesi ve diyet bileşenleri fizyolojik (mide boşalmasının gecikmesi, ortamın asiditesi ve flora değişiklikleri) ve fizyokimyasal (ilacın besin, besin ögesine bağlanması) mekanizmalar aracılığı ile ilacın emilim, dağılım, metabolizma ve atılım süreçlerini değiştirebilmektedir. Bunun sonucunda sistemik ilaç maruziyetinin artması veya azalmasına bağlı olarak ilacın neden olduğu yan etkiler artabilmekte ya da tedavi süreci olumsuz yönde etkilenebilmektedir (20, 23). Örneğin, en fazla araştırılan besinlerden biri olan greyfurt suyu, bileşiminde bulunan furanokumarinler aracılığı ile ince bağırsaktan sitokrom enzimlerinin aktivitesini inhibe ettiği için besin-ilaç etkileşimi konusunda literatürde önemli bir yere sahiptir (24, 25). Bu etkinin uzun süreli olması nedeniyle greyfurt suyu tüketimi bazı ilaçların (atorvastatin, sildefanil) oral biyoyararlanımını artırırken bazı ilaçların da (etoposid, L-tiroksin) oral biyoyararlanımını azalmaktadır ve olumsuz sağlık sonuçlarına neden olabilmektedir (26).

Gebelik döneminde görülen semptomların ve hastalıkların tedavisinde kullanılan etken maddeler ve besin, besin ögesi-ilaç etkileşimine ilişkin aşağıda verilen bilgiler Tablo 3'te özetlenmiştir (24, 27-39). Bu ilaçların güvenilirliği fetal ilaç maruziyeti ve toksisite ilişkisinin incelendiği çalışma sonuçlarına göre düzenlenen Amerika Gıda ve İlaç Dairesi'nin (FDA; Food and Drug Administration) risk sınıflaması (A, B, C, D, X) temel alınarak reçete edilme durumu ve beslenme ile etkileşimi bireye özel değerlendirilmelidir (40).

Analjezik İlaçlar

Hem analjezik hem de antipiretik özelliği bulunan parasetamol (asetaminofen), gebelik döneminde ilk sırada tercih edilmekte ve tüm trimesterlerde diğer ilaçlara göre daha güvenilir olarak kullanılabilir (41). Asetilsalisilik asit (ASA), steroid olmayan antiinflatuar ilaçlar (ibuprofen ve diklofenak) ve migren tedavisinde sumatriptan etken maddesine sahip ilaçlar ile ilgili yapılan çalışmalar mevcut olup kullanım güvenliği hastaya özel değerlendirilmelidir (5). Sık kullanılan parasetamolün emilim hızına besinlerin etkisini araştırmak amacıyla yapılan bir çalışmada, yüksek enerjili öğünün düşük enerjili öğüne göre mide boşalma süresini uzatması nedeni ile ilacın plazma konsantrasyonunun daha düşük olduğu bildirilmiştir (28). Parasetamolün farmakokinetik özelliğine greyfurt suyunun etkisinin araştırıldığı laboratuvar hayvanları ile yapılan bir çalışmada, greyfurt suyu tüketim sıklığının artması ile parasetamol etken maddesinin biyoyararlanımının anlamlı düzeyde azaldığı belirtilmiştir (24).

Antihistaminik İlaçlar

Gebelik döneminde alerji semptomlarının tedavisinde kullanılan antihistaminikler aynı zamanda bulantı, kusma, baş dönmesi, uykusuzluk ve hiperemezis gravidarum durumunda da tercih edilebilmektedir. Alerji tedavisinde intranasal steroidlerin (flutikazon, mometazon, budesonid, flunisolid, triamsinolon etken maddesi) ve oral olarak alınan ikinci kuşak antihistaminiklerin (setirizin, loratadin) kullanımının gebelik döneminde güvenilir olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur (27, 40). Yapılan bir çalışmada, besinlerle birlikte alındığında emiliminin önemli düzeyde azaldığı belirlenen loratadin etken maddesi olan ilaçların, aç iken alınmasının biyoyararlanım için daha uygun olduğu gösterilmiştir (29).

Astım ve Antitussif İlaçlar

Hem maternal sağlığın sürdürülebilmesi hem de fetal oksijenin sağlanması bakımından gebelik döneminde astım tedavisi önem

taşımaktadır. Gebelerde düşük dozda kısa ve uzun etkili oral inhale β_2 agonistler (albuterol, salmeterol, formoterol), oral inhale kortikosteroidler (budesonid), veya gerektiğinde lökotrien reseptör antagonistleri ve oral kortikosteroidler (prednizon, prednizolon, metilprednizolon) uzun süreli tedavide kullanılabilir (42, 43). Sık kullanılan ilaçlardan biri olan albuterolün oral formu kullanılarak yapılan bir çalışmada, ilacın besin ile birlikte alınması sonucunda T_{max} değerinin bir saat geciktiği belirlenmiştir (30). Yapılan bir diğer çalışmada, albuterol ile kafein alımının insanlarda ve in vitro ortamda metabolik hızı arttırdığı, ratlarda ise yağsız doku kütlelerini artırırken yağ kütlelerini azalttığı rapor edilmiştir (31). Sık kullanılan bir diğer ilaç olan budesonid üzerine yapılan bir çalışmada, düzenli olarak greyfurt suyu tüketiminin gastrointestinal mukozadaki CYP3A aktivitesini inhibe ederek hem kontrollü hem de yavaş salınımlı budesonid biyoyararlanımının iki kat artmasına neden olduğu bildirilmiştir (32).

Gastrointestinal Sistem İlaçları

Maternal dönemdeki fizyolojik değişimlere bağlı olarak ortaya çıkan bulantı, kusma, gastroözofageal reflü, konstipasyon, diyare gibi hastalıklarda beslenme ve yaşam tarzı değişikliğinin yanı sıra farmakolojik tedaviye başlanabilmektedir (44).

Gebeliğin erken dönemlerinde görülen GIS semptomların tedavisinde antiemetik ilaçlar (trimetobenzamid), fenotiyazinler (prokloroperazin, prometazin), histamin reseptör blokerleri (ondansetron), anti-asitler (kalsiyum karbonat, alüminyum hidroksit, magnezyum trisilat), sukralfat, histamin tip 2 reseptör antagonistleri (simetidin ve ranitidin), proton pompa inhibitörleri (omeprazol, lansoprazol) ve dopamin antagonistleri (metokloropamid) kullanılabilir (44). Mide asidi inhibe edici (proton pompa inhibitörleri, H_2 reseptör antagonistleri) ilaçların kullanımı ile B_{12} vitamini arasındaki ilişkisinin değerlendirmesi amacı ile yapılan sistematik derleme ve meta analizde, bu ilaçların uzun süreli kullanımı ile B_{12} vitamini eksikliği arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir korelasyon bulunmuştur (33).

Maternal fizyolojik ve hormonal değişimlere bağlı olarak gelişen konstipasyon yeterli düzeyde sıvı tüketimi ve diyet posasından zengin beslenme düzeni ile kontrol altına alınamazsa, dışkı kütleleri arttıran ilaçlar, osmotik laksatifler (laktuloz, polietilen glikol) reçete edilebilmektedir (45). Gebelik döneminde diğer GIS hastalıklarına göre nadir görülen diyarenin farmakolojik tedavisinde motilite azaltıcı olarak loperamid etken maddesi, enfeksiyonun eşlik etmesi durumunda ise eritromisin ve ampisilin etken maddelerinin kullanımı hekim tarafından değerlendirilmelidir. İrritabl bağırsak sendromuna da gebelik döneminde nadir rastlanmakla birlikte ağır semptomlar için spazm önleyici ilaçlar, trisiklik antidepressanlar, selektif serotonin geri alım inhibitörleri kullanılabilir (44, 46). Yapılan bir çalışmada, laktuloz kullanımı sonucunda kalsiyum ve magnezyum emiliminin arttığı rapor edilmiştir (47).

Antibakteriyel İlaçlar

Maternal ve fetal sağlık üzerinde olumsuz sonuçlara neden olabilen bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde penisilin ve sefalosporin etken maddesine sahip ilaçlar kullanılabilir. Gebelik döneminde helikobakter pilori enfeksiyonu gelişmesi durumunda amoksisilin ve klaritromisin etken maddelerini içeren antibiyotik tedavi yöntemi uygulanabilir (5). Bu konuda yayınlanan bir derlemede, penisilinün aç iken alındığında emiliminin böylece biyoyararlanımının arttığı rapor edilmiştir (34).

Tablo 3. Bazı farmakolojik etken maddeler, sınıflaması ve olası besin, besin ögesi ile ilaç etkileşimleri

Etken madde	FDA sınıflaması	Besin-besin ögesi etkileşimi
Analjezik ilaçlar		
Parasetamol	B	Yüksek enerjili öğün ilacın plazma konsantrasyonunu azaltmaktadır. Greyfurt suyu tüketim sıklığının artması ile parasetamol etken maddesinin biyoyararlanılığının anlamlı düzeyde azaldığı belirtilmiştir.
Alerji ve astımda kullanılan ilaçlar		
Antihistaminikler		
Setirizin	B	Alkol ile birlikte kullanımı ilacın yan etkilerini arttırmaktadır.
Loratadin	B	Besinler ile birlikte alındığında emilimi önemli düzeyde azalmaktadır.
Antiasmatikler (Bronkodilatörler)		
Albuterol	C	Besin ile birlikte alımı emilim süresini uzatmaktadır. Kafein ile birlikte alımı duyarlılık, sinirlilik ve taşikardiye neden olmaktadır.
Budesonid	B	Greyfurt suyu ile tüketimi ilacın biyoyararlanımını arttırmaktadır.
Gastroözofageal reflü		
Antiasitler		
Kalsiyum karbonat	C	Uzun süreli kullanımı B ₁₂ vitamini eksikliğine neden olmaktadır.
Alüminyum hidroksit	B	Folik asit, kalsiyum, bakır, demir, magnezyum, fosfat, çinko eksikliğine neden olmaktadır.
Sodyum bikarbonat	C	Folik asit, kalsiyum, bakır, demir, magnezyum, fosfat, çinko eksikliğine neden olmaktadır.
Emilmeyen ilaç		
Sukralfat	B	Besinlerde bulunan proteine bağlanarak ilacın etkinliğini azaltmaktadır.
H₂ reseptör antagonistleri / Proton pompa inhibitörleri		
Simetidin	B	B ₁₂ vitamini eksikliğine neden olmaktadır.
Ranitidin	B	B ₁₂ vitamini eksikliğine neden olmaktadır.
Lansoprazol	B	B ₁₂ vitamini eksikliğine neden olmaktadır.
Omeprazol	C	B ₁₂ vitamini eksikliğine neden olmaktadır.
Antibakteriyel ilaçlar		
Sefalaspörin	B	B ₁ , B ₂ , B ₃ , B ₆ , B ₁₂ , K vitamini ve kalsiyum, magnezyum, demir eksikliği neden olmaktadır. Besinler ile birlikte alındığında emilimi artmaktadır.
Kardiyovasküler hastalıklarda kullanılan ilaçlar		
β-blokerler		
Labetalol	C	Besinlerle birlikte alındığında emilim artmaktadır.
Metoprolol	C	Aç karna alındığında kan basıncını düşürmektedir. Aminoasitler ilacın plazma konsantrasyonunu azaltmaktadır.
Kalsiyum kanal blokerleri		
Nifedipin	C	Tokluk durumunda biyoyararlanım artarken, yüksek yağlı bir öğün tüketildiğinde emilim gecikmektedir.
α-metildopa	C	Hiperglisemiye neden olmaktadır.
Antidiyabetik ilaçlar		
İnsülin	B	Proteinin tek başına post-prandiyal kan şekerini arttırdığı belirlenmiştir.
Merformin	B	B ₁₂ vitamini yetersizliğine neden olmaktadır.
Antiepileptik ilaçlar		
Fenobarbital	B	Folik asit yetersizliğine neden olmaktadır.
Fenitoin	D	Folik asit, B ₁₂ vitamini, D vitamini, kalsiyum yetersizliği, hiperglisemiye neden olmaktadır.
Karbamazepin	D	Folik asit yetersizliğine neden olmaktadır.

FDA: Food and Drug Administration (Amerika Gıda ve İlaç Dairesi); A: Gebeliğin birinci trimesterinde kullanıldığında fetüste risk oluşturmadığına dair yeterli düzeyde çalışma olan ve daha sonraki trimesterlerde risk oluşturduğuna dair kanıt bulunamayan ilaçlar; B: Hayvanlarda yapılan çalışmalarda fetüs üzerinde bir risk oluşturmamasına rağmen insanlarda araştırma yapılmayan ilaçlar ya da laboratuvar hayvanları çalışmalarında olumsuz yan etkiler belirlenmesine rağmen gebeliğin birinci trimesterinde fetüs üzerinde risk oluşturması ile ilişkili insanlar üzerinde yeterli sayıda araştırma bulunmayan ilaçlar; C: Laboratuvar hayvanları ile yapılan çalışmalarda fetüs üzerinde olumsuz etkilerin olduğu belirlenen ancak gebelikte ilaçtan yarar sağlandığına dair insanlarda yeterli çalışma bulunmayan ya da hayvan ve insanlar üzerinde hiç çalışma bulunmayan ilaçlar; D: İnsanlarda fetüs üzerine risk oluşturduğu kanıtlanan ancak gebelikte kullanımının sağladığı potansiyel yararın bilinen risklere karşın kabul edilen ilaç.

Kardiyovasküler Hastalıklar ile İlgili İlaçlar

Gebelik öncesi hipertansiyon (HT), gestasyonel hipertansiyon, pre-eklampsi ve diğer hipertansif bozuklukların tedavisinde β -blokerler (labetolol, metoprolol), kalsiyum kanal blokerleri (nifedipin, α -metildopa) ve dihidralazin/hidralazin, magnezyum sülfat etken maddesine sahip ilaçlar kullanılabilir (48). Laboratuvar hayvanlarında yapılan bir çalışmada, aminoasitlerin metoprololün plazma konsantrasyonuna ulaşma hızını (Vmax) azalttığı belirlenmiştir (35). Besinlerin nifedipin üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, ilacın tok iken alınması biyoyararlanımını artırırken, yüksek yağlı bir öğün ile alındığında ise emilimi geciktirdiği rapor edilmiştir (36). Protein içeren bir öğün ile birlikte alınan metildopa ilacının etkinliğinin azaldığı da diğer bir araştırmada belirtilmiştir (37).

Antidiyabetik İlaçlar

Gebelik döneminde görülen diyabetin farmakolojik tedavisinde insülin, uzun etkili analog detemir, kısa etkili glarjin kullanılabilir. Bu tedaviye alternatif olarak kısa süreli kullanımı güvenilir olduğu düşünülen metformin ve gliburid bazı klinisyenler tarafından tercih edilebilir (49). Yapılan kesitsel bir çalışmada, metformin kullanımının tip 2 diyabetes mellitus hastalarında B₁₂ vitamini eksikliğine neden olduğu saptanmıştır (38). Diyet proteininin post-prandiyal kan glükozu üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, yoğun insülin tedavisi alan tip 1 diyabetes mellitus hastalarında proteinin tek başına post-prandiyal kan glukozunu artırdığı yayınlanmıştır (39).

Antiepileptik İlaçlar

Fenobarbital, fenitoin ve karbamazepin gibi antiepileptik ilaçlar plasentayı geçerek fetüsün karaciğerinde bulunan hepatik mikrozomal enzimleri uyarmakta ve bunun sonucunda K vitamini düzeyi azalabilmektedir (5, 50). Bu durumun önlenmesi için, antiepileptik ilaç kullanan gebe kadınlara oral K vitamini desteği yapılması ve buna ek olarak yenidoğanın kanama ile ilişkili hastalıklardan korunması için doğumdan hemen sonra profilaktik dozda K vitamini verilmesi önerilmiştir literatürde yer almaktadır. Antiepileptik ilaç kullanımının mikro besin öğeleri üzerine etkisinin araştırıldığı bir çalışmada, fenitoin ve karbamazepin kullanımının serum folik asit düzeyini azalttığı belirtilmiştir (50).

Sonuç ve Öneriler

Gebelik döneminde maternal sistemde önemli düzeyde fizyolojik ve metabolik değişiklikler meydana gelmektedir. Bu değişimlerin sonucunda gebeler tarafından kullanılan çeşitli ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri farklılaşabilmektedir. Besinler ve ilaçlar sağlığın korunması ve hastalıkların tedavi edilmesi için önemli iki faktör olmasının yanı sıra, ikisi arasındaki istenmeyen bir etkileşim olumsuz sağlık sonuçlarına neden olabilmektedir. Bu nedenle, optimal ilaç tedavisini sağlamak için karşılaşılabilecek ilaç besin ögesi etkileşimlerinin belirlenmesi ve doğru tedavi protokolünün oluşturulması hem gebe kadın hem de fetüsün sağlığı için büyük önem taşımaktadır. İlacın özelliği ve gastrointestinal semptomlar dikkate alınarak ilaçların besinlerle farklı zamanlarda alınması, besin ve ilaç etkileşimlerini en aza indirebilmek için genel olarak önerilebilir.

Gebe kadınlarda müdahale/girişimsel çalışmaları yapmak etik olarak zordur. Bu nedenle, gözlemsel çalışma, retrospektif çalışma, vaka raporu veya vaka serilerine dayanan veriler çok sınırlıdır. Gebelik döneminde ilaç besin ögesi etkileşimleri değerlendirilirken fizyolojik değişimler de göz önünde bulundurularak istenmeyen sağlık sonuçlarının engellenmesi sağlanmalıdır. Bu dönemde ola-

sı etkileşimlerin engellenmesi için gebelere ilaç ile besinin farklı zamanlarda alınması, beslenme durumunun optimum düzeyde tutulması önerilebilir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - G.E.; Tasarım - G.E., R.N.U.; Denetleme - R.N.U.; Kaynaklar - G.E., R.N.U.; Malzemeler - G.E., R.N.U.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - G.E., R.N.U.; Analiz ve/veya Yorum - G.E., R.N.U.; Literatür taraması - G.E.; Yazıyı Yazan - G.E., R.N.U.; Eleştirel İnceleme - G.E., R.N.U.

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 - G.E.; Design - G.E., R.N.U.; Supervision - R.N.U.; Resource - G.E., R.N.U.; Materials - G.E., R.N.U.; Data Collection and/or Processing - G.E., R.N.U.; Analysis and/or Interpretation - G.E., R.N.U.; Literature Search - G.E.; Writing - G.E., R.N.U.; Critical Reviews - G.E., R.N.U.

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. Pacheco LD, Costantine MM, Hankins GD. Physiologic changes during pregnancy. In: Mattison D, editor. Clinical pharmacology during pregnancy. USA: Elsevier; 2013.p.5-16. [CrossRef]
2. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. Front Pharmacol 2014; 5: 1-3. [CrossRef]
3. Tan EK, Tan EL. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2013; 27: 791-802. [CrossRef]
4. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. Semin Perinatol 2015; 39: 512-9. [CrossRef]
5. Schaefer C, Peters PW, Miller RK. Drugs during pregnancy and lactation: treatment options and risk assessment. USA: Academic Press; 2014.p.251-91.
6. Boullata JI, Hudson LM. Drug-nutrient interactions: a broad view with implications for practice. J Acad Nutr Diet 2012; 112: 506-17. [CrossRef]
7. Chan L. Drug-nutrient interactions. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2013; 37: 450-9. [CrossRef]
8. Bushra R, Aslam N, Khan AY. Food-drug interactions. Oman Med J 2011; 26: 77-83. [CrossRef]
9. Emmanuel Y, Thorne S. Heart disease in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2015; 29: 579-97. [CrossRef]
10. Mehta N, Chen K, Hardy E, Powrie R. Respiratory disease in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2015; 29: 598-611. [CrossRef]
11. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. Pharmacol Ther 2013; 138: 103-41. [CrossRef]
12. Khojasteh SC, Wong H, Hop CE, editors. Drug metabolism and pharmacokinetics quick guide. London: Springer Science & Business Media; 2011. [CrossRef]
13. Chikhani M, Hardman JG. Pharmacokinetic variation. Anaesth Intensive Care Med 2016; 17: 163-5. [CrossRef]
14. Lusley MD, Kilby DM. Kilby M, Tower LC, editors. Medication in pregnancy. Obstetrics & Gynaecology: An Evidence-based Text for MRCOG. UK: CRC Press Taylor and Francis Group; 2016; p.206-13.

15. Nigam SK. What do drug transporters really do? *Nat Rev Drug Discov* 2015; 14: 29-44. [\[CrossRef\]](#)
16. 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: 633-39. [\[CrossRef\]](#)
17. Hebert M, Ma X, Narahariseti S, Krudys K, Umans J, Hankins G, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 607-14. [\[CrossRef\]](#)
18. McGready R, Stepniowska K, Edstein M, Cho T, Gilveray G, Looareesuwan S, et al. The pharmacokinetics of atovaquone and proguanil in pregnant women with acute falciparum malaria. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 545-52. [\[CrossRef\]](#)
19. Lee JK, Chung HJ, Fischer L, Fischer J, Gonzalez FJ, Jeong H. Human placental lactogen induces CYP2E1 expression via PI 3-kinase pathway in female human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2014; 42: 492-9. [\[CrossRef\]](#)
20. Cressey TR, Stek A, Capparelli E, Bowonwatanuwong C, Prommas S, Sirivatanapa P, et al. Efavirenz pharmacokinetics during the third trimester of pregnancy and postpartum. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59: 245-52. [\[CrossRef\]](#)
21. Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychopharmacol* 2014; 34: 244-55. [\[CrossRef\]](#)
22. Ryu RJ, Eyal S, Kaplan HG, Akbarzadeh A, Hays K, Puhl K, et al. Pharmacokinetics of doxorubicin in pregnant women. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 73: 789-97. [\[CrossRef\]](#)
23. Ötles S, Senturk A. Food and drug interactions: a general review. *Acta Sci Pol Technol Aliment* 2014; 13: 89-102. [\[CrossRef\]](#)
24. Qinna NA, Ismail OA, Alhussainy TM, Idkaidek NM, Arafat TA. Evidence of reduced oral bioavailability of paracetamol in rats following multiple ingestion of grapefruit juice. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 2016; 41: 187-95. [\[CrossRef\]](#)
25. Santes-Palacios R, Romo-Mancillas A, Camacho-Carranza R, Espinosa-Aguirre JJ. Inhibition of human and rat CYP1A1 enzyme by grapefruit juice compounds. *Toxicol Lett* 2016; 258: 267-75. [\[CrossRef\]](#)
26. Hanley MJ, Cancalon P, Widmer WW, Greenblatt DJ. The effect of grapefruit juice on drug disposition. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7: 267-86. [\[CrossRef\]](#)
27. Gonzalez-Estrada A, Geraci SA. Allergy medications during pregnancy. *Am J Med Sci* 2016; 352: 326-31. [\[CrossRef\]](#)
28. Bartholomé R, Salden B, Vrolijk M, Troost F, Masclee A, Bast A, et al. Paracetamol as a Post Prandial Marker for Gastric Emptying, A Food-Drug Interaction on Absorption. *PLoS One* 2015; 10 : 1-9. [\[CrossRef\]](#)
29. Aman SF, Hassan F, Naqvi BS, Hasan SMF. Studies of food drug interactions. *Pak J Pharm Sci* 2010; 23: 313-20.
30. Bolinger AM, Young KY, Gambertoglio JG, Newth CJ, Zureikait G, Powell M, et al. Influence of food on the absorption of albuterol Repetabs. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 123-6. [\[CrossRef\]](#)
31. Liu AG, Arceneaux KP 3rd, Chu JT, Jacob G, Jr., Schreiber AL, Tipton RC, et al. The effect of caffeine and albuterol on body composition and metabolic rate. *Obesity (Silver Spring)* 2015; 23: 1830-5. [\[CrossRef\]](#)
32. Seidegard J, Randvall G, Nyberg L, Borga O. Grapefruit juice interaction with oral budesonide: equal effect on immediate-release and delayed-release formulations. *Pharmazie* 2009; 64: 461-5.
33. Jung S, Nagaraja V, Kapur A, Eslick GD. Association between vitamin B12 deficiency and long-term use of acid-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J* 2015; 45: 409-16. [\[CrossRef\]](#)
34. Kousalya K, Rajan AK, Valentina P. An outlook on the mechanisms of drug interactions with other drugs, fruits, herbs and their preventive measures. *Asian J Pharm Clin Res* 2016; 9: 10-18.
35. Wang B, Semple HA. Inhibition of Metoprolol Metabolism by Amino Acids in Perfused Rat Livers Insights into the Food Effect? *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 287-95.
36. Schug B, Brendel E, Chantraine E, Wolf D, Martin W, Schall R, et al. The effect of food on the pharmacokinetics of nifedipine in two slow release formulations: Pronounced lag-time after a high fat breakfast. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53: 582-8. [\[CrossRef\]](#)
37. Sved AF, Goldberg IM, Fernstrom JD. Dietary protein intake influences the antihypertensive potency of methylgopa in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1980; 214: 147-51.
38. Damião CP, Rodrigues AO, Pinheiro MFMC, Cruz Filho RAd, Cardoso GP, Taboada GF, et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in type 2 diabetic patients using metformin: a cross-sectional study. *Sao Paulo Med J* 2016; 134. [\[CrossRef\]](#)
39. Paterson MA, Smart CE, Lopez PE, McElduff P, Attia J, Morbey C, et al. Influence of dietary protein on postprandial blood glucose levels in individuals with Type 1 diabetes mellitus using intensive insulin therapy. *Diabet Med* 2016; 33: 592-8. [\[CrossRef\]](#)
40. US. Food and Drug Administration. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Final rule. *Fed Regist* 2014; 79: 72063-103.
41. de Fays L, Van Malderen K, De Smet K, Sawchik J, Verlinden V, Hamdani J, et al. Use of paracetamol during pregnancy and child neurological development. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57: 718-24. [\[CrossRef\]](#)
42. Kelly W, Massoumi A, Lazarus A. Asthma in pregnancy: Physiology, diagnosis, and management. *Postgrad Med* 2015; 127: 349-58. [\[CrossRef\]](#)
43. Dombrowski MP, Schatz M. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, February 2008: asthma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 457-64.
44. Body C, Christie JA. Gastrointestinal Diseases in Pregnancy: Nausea, Vomiting, Hyperemesis Gravidarum, Gastroesophageal Reflux Disease, Constipation, and Diarrhea. *Gastroenterol Clin North Am* 2016; 45: 267-83. [\[CrossRef\]](#)
45. Zielinski R, Searing K, Deibel M. Gastrointestinal distress in pregnancy: prevalence, assessment, and treatment of 5 common minor discomforts. *J Perinat Neonatal Nurs* 2015; 29: 23-31. [\[CrossRef\]](#)
46. Van der Woude CJ, Metselaar HJ, Danese S. Management of gastrointestinal and liver diseases during pregnancy. *Gut* 2014; 63: 1014-23. [\[CrossRef\]](#)
47. Seki N, Hamano H, Iiyama Y, Asano Y, Kokubo S, Yamauchi K, et al. Effect of lactulose on calcium and magnesium absorption: a study using stable isotopes in adult men. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2007; 53: 5-12. [\[CrossRef\]](#)
48. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dodelszén P. The hypertensive disorders of pregnancy (29.3). *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2015; 29: 643-57. [\[CrossRef\]](#)
49. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, Jovanović L, Mestman JH, Murad MH, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4227-9. [\[CrossRef\]](#)
50. Sener U, Zorlu Y, Karaguzel O, Ozdamar O, Coker I, Topbas M. Effects of common anti-epileptic drug monotherapy on serum levels of homocysteine, vitamin B12, folic acid and vitamin B6. *Seizure* 2006; 15: 79-85. [\[CrossRef\]](#)

Cite this article as: Ede G, Nergiz Unal R. Physiological and pharmacokinetic alterations and drug-nutrient interactions during pregnancy. *Istanbul Med J* 2017; 18: 120-7.