

Bölüm 7

PLASENTA VE İLAÇLAR

Yaprak DÖNMEZ ÇAKIL¹, Zeynep Güneş ÖZÜNAL²

Giriş

Gebelik ilaç kullanımı açısından özellikli bir fizyolojik durumdur. Gebelik fizyolojisi ilaçların farmakokinetiğini değiştirebilmekle birlikte belirli ilaçlar fetüse ulaşarak zarar da verebilmektedir. Gebelikte ilaç kullanımının tamamen engellenmesi mümkün değildir, hatta astım, epilepsi, hipertansiyon gibi sürekli ya da epizodik tedavi gerektiren durumlarda tedaviden sakınmak tehlikeli olabilmektedir. Gebelik sırasında yeni tıbbi durumların ortaya çıkması veya migren gibi bilinen hastalıkların alevlenmesi de farmakolojik tedavi ihtiyacı doğurabilmektedir. Gebelikte kullanılan belirli ilaçların fetüse zarar verebildiği gerçeği ilaç tedavisinde en önemli sorunlardan birisidir.

Gebeliklerin önemli bir bölümü planlanamadan gerçekleşmektedir (Griffin& ark., 2018). Artan gebelik yaşı da gebelik öncesi tanı konulmuş kronik hastalık sıklıklarını arttırmaktadır. Her yıl birkaç yüz bin kadın gebeliklerinin farkında olmadan ilaç almaktadır. Gebelikte birçok ilacın kullanımı konusunda yeterli bilgi olmaması ilaç güvenliliğini değerlendirirken zorluklara neden olmaktadır ve kimi zaman gebeliğin terminasyonu ile son bulabilmektedir (Koren& ark., 1998).

Talidomid faciası gebelikte ilaç kullanımı konusunda önemli bir milattır. 1960'lar da gebelikte bulantı için kullanılan bir ilaç olan talidomid, ne yazık ki tüm dünyada yaklaşık 10.000 bebeğin uzuv kaybı (fokomeli) ile doğmasına neden olmuştur. (Kim ve Scialli, 2011). Bu facia, toksisite testleri konusunda bir dönüm noktasıdır. Uluslararası düzenleyici otoritelerin sistemik toksisite test protokolleri geliştirmesini sağlamış, talidomid ekstremitelerde gelişiminde önemli biyokimyasal yolların keşfine katkıda bulunmuştur. Klinik öncesi toksisite çalışmalarının en az iki türde yapılması gerekliliğini de ortaya koymuştur. Talidomid maruziyet zamanına göre malformasyonlar değişkenlik göstermiştir (Kim ve Scialli, 2011). Yeni bir ilaç için ruhsat alınmadan önce hiçbir ilaç üreticisi özellikle gebelikte kullanılması gereken bir ilaç değilse etik sebeplerle gebe bir kadında fetüse etkisini denememektedir.

1979'da FDA insanda kullanılan ilaçların etiketlenmesi ile ilgili bir düzenleme getirdi. Bu düzenleme gebelerde ilaç kullanımı bilgisi ve gebelik risk kategorilerini (A, B, C, D ve X) içermektedir. Ne var ki risk gruplarının yeterince açık bölünmemesi ve risk konusunda yeterince aydınlatmaması gibi görüşlerle ilacın güvenlik verilerinin

¹Maltepe Üniversitesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı

²Maltepe Üniversitesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı

Kaynakça

- Ahmadimoghaddam, D., J. Hofman, L. Zemankova, P. Nachtigal, E. Dolezelova, L. Cervený, M. Ceckova, S. Micuda and F. Staud (2012). Synchronized activity of organic cation transporter 3 (Oct3/Slc22a3) and multidrug and toxin extrusion 1 (Mate1/Slc47a1) transporter in transplacental passage of MPP+ in rat. *Toxicol Sci* 128(2): 471-481.
- Alexander, S. P., E. Kelly, N. Marrion, J. A. Peters, H. E. Benson, E. Faccenda, A. J. Pawson, J. L. Sharman, C. Southan and J. A. Davies (2015). The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16: Transporters. *Br J Pharmacol* 172(24): 6110-6202.
- Aplin, J. D. (2000). The cell biological basis of human implantation. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 14(5): 757-764.
- Aye, I. L. and J. A. Keelan (2013). Placental ABC transporters, cellular toxicity and stress in pregnancy. *Chem Biol Interact* 203(2): 456-466.
- Behravan, J. and M. Piquette-Miller (2007). Drug transport across the placenta, role of the ABC drug efflux transporters. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 3(6): 819-830.
- Benirschke, K. and P. Kaufmann (2013). Placental Types. *Pathology of the Human Placenta* içinde (p. 12). Springer Science & Business Media.
- Blackburn, S. (2017). Pharmacology and Pharmacokinetics During the Perinatal Period. *Maternal, Fetal, & Neonatal Physiology: A Clinical Perspective* (2nd ed.). Elsevier Health Sciences.
- Bloise, E., T. M. Ortega-Carvalho, F. M. Reis, S. J. Lye, W. Gibb and S. G. Matthews (2016). ATP-binding cassette transporters in reproduction: a new frontier. *Hum Reprod Update* 22(2): 164-181.
- Borst, P. and R. O. Elferink (2002). Mammalian ABC transporters in health and disease. *Annu Rev Biochem* 71: 537-592.
- Burton, G. J. and A. L. Fowden (2015). The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 370(1663): 20140066.
- Ceckova-Novotna, M., P. Pavek and F. Staud (2006). P-glycoprotein in the placenta: expression, localization, regulation and function. *Reprod Toxicol* 22(3): 400-410.
- Collier, A. C., A. D. Thevenon, W. Goh, M. Hiraoka and C. E. Kendal-Wright (2015). Placental profiling of UGT1A enzyme expression and activity and interactions with preeclampsia at term. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 40(4): 471-480.
- Costa, M. A. (2016). The endocrine function of human placenta: an overview. *Reprod Biomed Online* 32(1): 14-43.
- Cross, J. C., H. Nakano, D. R. Natale, D. G. Simmons and E. D. Watson (2006). Branching morphogenesis during development of placental villi. *Differentiation* 74(7): 393-401.
- Dalle Vedove, F., C. Fava, H. Jiang, G. Zanconato, J. Quilley, M. Brunelli, V. Guglielmi, G. Vattermi and P. Minuz (2016). Increased epoxyeicosatrienoic acids and reduced soluble epoxide hydrolase expression in the preeclamptic placenta. *J Hypertens* 34(7): 1364-1370.
- de Klerk, O. L., A. T. Willemsen, M. Roosink, A. L. Bartels, N. H. Hendrikse, F. J. Bosker and J. A. den Boer (2009). Locally increased P-glycoprotein function in major depression: a PET study with [¹¹C]verapamil as a probe for P-glycoprotein function in the blood-brain barrier. *Int J Neuropsychopharmacol* 12(7): 895-904.
- Dean, M., Y. Hamon and G. Chimini (2001). The human ATP-binding cassette (ABC) transporter superfamily. *J Lipid Res* 42(7): 1007-1017.
- Desforges, M. and C. P. Sibley (2010). Placental nutrient supply and fetal growth. *Int J Dev Biol* 54(2-3): 377-390.
- DuBois, B. N., P. O'Tierney-Ginn, J. Pearson, J. E. Friedman, K. Thornburg and G. Cherala (2012). Maternal obesity alters feto-placental cytochrome P4501A1 activity. *Placenta* 33(12): 1045-1051.
- Eshkoli, T., E. Sheiner, Z. Ben-Zvi and G. Holcberg (2011). Drug transport across the placenta. *Curr Pharm Biotechnol* 12(5): 707-714.
- George, A. M. and P. M. Jones (2012). Perspectives on the structure-function of ABC transporters: the Switch and Constant Contact models. *Prog Biophys Mol Biol* 109(3): 95-107.
- Gillet, J. P. and M. M. Gottesman (2010). Mechanisms of multidrug resistance in cancer. *Methods Mol Biol* 596: 47-76.
- Griffin, B. L., R. H. Stone, S. Y. El-Ibiary, S. Westberg, K. Shealy, A. Forinash, A. Yancey, K. Vest, L. R. Karaoui, S. Rafie, C. Horlen, N. Lodise, N. Cieri-Hutcherson, S. McBane and A. Simonyan (2018). Guide for Drug Selection During Pregnancy and Lactation: What Pharmacists Need to Know for Current Practice. *Ann Pharmacother* 52(8): 810-818.

- Griffiths, S. K. and J. P. Campbell (2015). Placental structure, function and drug transfer. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 15(2): 84-89.
- Gude, N. M., C. T. Roberts, B. Kalionis and R. G. King (2004). Growth and function of the normal human placenta. *Thromb Res* 114(5-6): 397-407.
- Hakkola, J., M. Pasanen, O. Pelkonen, J. Hukkanen, S. Evisalmi, S. Anttila, A. Rane, M. Mantyla, R. Purkunen, S. Saarikoski, M. Tooming and H. Raunio (1997). Expression of CYP1B1 in human adult and fetal tissues and differential inducibility of CYP1B1 and CYP1A1 by Ah receptor ligands in human placenta and cultured cells. *Carcinogenesis* 18(2): 391-397.
- Han, L. W., C. Gao and Q. Mao (2018). An update on expression and function of P-gp/ABCB1 and BCRP/ABCG2 in the placenta and fetus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 14(8): 817-829.
- Hines, R. N. (2008). The ontogeny of drug metabolism enzymes and implications for adverse drug events. *Pharmacol Ther* 118 (2): 250-267.
- Illsley, N. P. (2000). Glucose transporters in the human placenta. *Placenta* 21(1): 14-22.
- Ishida, J., T. Matsuoaka, T. Saito-Fujita, S. Inaba, S. Kunita, F. Sugiyama, K. Yagami and A. Fukamizu (2011). Pregnancy-associated homeostasis and dysregulation: lessons from genetically modified animal models. *J Biochem* 150(1): 5-14.
- Jansson, T. (2001). Amino acid transporters in the human placenta. *Pediatr Res* 49(2): 141-147.
- Joshi, A. A., S. S. Vaidya, M. V. St-Pierre, A. M. Mikheev, K. E. Desino, A. N. Nyandeghe, K. L. Audus, J. D. Unadkat and P. M. Gerk (2016). Placental ABC Transporters: Biological Impact and Pharmaceutical Significance. *Pharm Res* 33(12): 2847-2878.
- Kim, J. H. and A. R. Scialli (2011). Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci* 122(1): 1-6.
- Kingdom, J., B. Huppertz, G. Seaward and P. Kaufmann (2000). Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 92(1): 35-43.
- Koren, G. and A. Ornoy (2018). The role of the placenta in drug transport and fetal drug exposure. *Expert Rev Clin Pharmacol* 11(4): 373-385.
- Koren, G., A. Pastuszak and S. Ito (1998). Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 338(16): 1128-1137.
- Kummu, M., E. Sieppi, J. Koponen, L. Laatio, K. Vahakangas, H. Kiviranta, A. Rautio and P. Myllynen (2015). Organic anion transporter 4 (OAT 4) modifies placental transfer of perfluorinated alkyl acids PFOS and PFOA in human placental ex vivo perfusion system. *Placenta* 36(10): 1185-1191.
- Lankas, G. R., L. D. Wise, M. E. Cartwright, T. Pippert and D. R. Umbenhauer (1998). Placental P-glycoprotein deficiency enhances susceptibility to chemically induced birth defects in mice. *Reprod Toxicol* 12(4): 457-463.
- Lin, L., S. W. Yee, R. B. Kim and K. M. Giacomini (2015). SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 14(8): 543-560.
- Macias, R. I., J. J. Marin and M. A. Serrano (2009). Excretion of biliary compounds during intrauterine life. *World J Gastroenterol* 15(7): 817-828.
- Mackenzie, P. I., I. S. Owens, B. Burchell, K. W. Bock, A. Bairoch, A. Belanger, S. Fournel-Gigleux, M. Green, D. W. Hum, T. Iyanagi, D. Lancet, P. Louisot, J. Magdalou, J. R. Chowdhury, J. K. Ritter, H. Schachter, T. R. Tephly, K. F. Tipton and D. W. Nebert (1997). The UDP glycosyltransferase gene superfamily: recommended nomenclature update based on evolutionary divergence. *Pharmacogenetics* 7(4): 255-269.
- Malek, A., C. Obrist, S. Wenzinger and U. von Mandach (2009). The impact of cocaine and heroin on the placental transfer of methadone. *Reprod Biol Endocrinol* 7: 61.
- Maliepaard, M., G. L. Scheffer, I. F. Faneyte, M. A. van Gastelen, A. C. Pijnenborg, A. H. Schinkel, M. J. van De Vijver, R. J. Scheper and J. H. Schellens (2001). Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues. *Cancer Res* 61(8): 3458-3464.
- Mossman, H. W. (1937). Comparative morphogenesis of the fetal membranes and accessory uterine structures. *Contrib Embryol* 26: 129-246.
- Myren, M., T. Mose, L. Mathiesen and L. E. Knudsen (2007). The human placenta--an alternative for studying foetal exposure. *Toxicol In Vitro* 21(7): 1332-1340.
- Pasanen, M. (1999). The expression and regulation of drug metabolism in human placenta. *Adv Drug Deliv Rev* 38(1): 81-97.
- Pasanen, M. and O. Pelkonen (1990). Xenobiotic and steroid-metabolizing monooxygenases catalysed by cytochrome P450 and glutathione S-transferase conjugations in the human placenta and their relationships to maternal cigarette smoking. *Placenta* 11(1): 75-85.
- Pernia, S. and G. DeMaagd (2016). The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. *P t* 41(11): 713-715.

- Prasad, P. D., F. H. Leibach and V. Ganapathy (1998). Transplacental transport of water-soluble vitamins: A review. *Placenta* 19: 243-257.
- Prouillac, C. and S. Lecoecur (2010). The role of the placenta in fetal exposure to xenobiotics: importance of membrane transporters and human models for transfer studies. *Drug Metab Dispos* 38(10): 1623-1635.
- Roth, M., A. Obaidat and B. Hagenbuch (2012). OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the SLCO and SLC22A gene superfamilies. *Br J Pharmacol* 165(5): 1260-1287.
- Slot, A. J., S. V. Molinski and S. P. Cole (2011). Mammalian multidrug-resistance proteins (MRPs). *Essays Biochem* 50(1): 179-207.
- St-Pierre, M. V., M. A. Serrano, R. I. Macias, U. Dubs, M. Hoechli, U. Lauper, P. J. Meier and J. J. Marin (2000). Expression of members of the multidrug resistance protein family in human term placenta. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279(4): R1495-1503.
- Staud, F., L. Cerveny and M. Ceckova (2012). Pharmacotherapy in pregnancy; effect of ABC and SLC transporters on drug transport across the placenta and fetal drug exposure. *J Drug Target* 20(9): 736-763.
- Syme, M. R., J. W. Paxton and J. A. Keelan (2004). Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 43(8): 487-514.
- Tomi, M., H. Eguchi, M. Ozaki, T. Tawara, S. Nishimura, K. Higuchi, T. Maruyama, T. Nishimura and E. Nakashima (2015). Role of OAT4 in Uptake of Estriol Precursor 16alpha-Hydroxydehydroepiandrosterone Sulfate Into Human Placental Syncytiotrophoblasts From Fetus. *Endocrinology* 156(7): 2704-2712.
- Vahakangas, K. and P. Myllynen (2009). Drug transporters in the human blood-placental barrier. *Br J Pharmacol* 158(3): 665-678.
- Walker, N., P. Filis, U. Soffientini, M. Bellingham, P. J. O'Shaughnessy and P. A. Fowler (2017). Placental transporter localization and expression in the Human: the importance of species, sex, and gestational age differencesdagger. *Biol Reprod* 96(4): 733-742.
- Wang, Y. and S. Zhao (2010). Placental Blood Circulation. *Vascular Biology of the Placenta*. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences.
- Weier, N., S. M. He, X. T. Li, L. L. Wang and S. F. Zhou (2008). Placental drug disposition and its clinical implications. *Curr Drug Metab* 9(2): 106-121.
- Williams, J. A., R. Hyland, B. C. Jones, D. A. Smith, S. Hurst, T. C. Goosen, V. Peterkin, J. R. Koup and S. E. Ball (2004). Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: A pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUCi/AUC) ratios. *Drug Metab Dispos* 32(11): 1201-1208.