

# Gebelikte Non-Steroidale Antiinflatuvar İlaçların Kullanımının Değerlendirilmesi

Hatice ÖZBUDAK, A. Zeynep ÜNAL, Suna SABUNCUOĞLU

## ÖZ

Gebelik büyüyen ve gelişen fetüsün ihtiyaçlarını karşılamak üzere bir takım değişikliklerin gerçekleştiği fizyolojik bir süreçtir. Gebelikleri sırasında hemen hemen her kadın çeşitli ilaçlara maruz kalmaktadır. Gebelikte kimyasallara maruziyet açısından en riskli dönem, hücre bölünme hızının ve farklılaşmanın son derece yüksek olduğu organogenez dönemidir. Non-steroidal antiinflatuvar ilaçlar (NSAİİ) genellikle ateş, ağrı ve inflamasyonun tedavisinde kullanılırlar. Bu ilaçlar plasentayı geçerek fetüste önemli teratojenik etkilere neden olabilmektedir. Düşük ve malformasyonlarda artış erken

gebelikte NSAİİ kullanımı ile ilişkilidir. Otuzuncu haftadan sonra kullanımları ile duktus arteriosusun erken kapanması ve oligohidramnios meydana gelir. NSAİİ kullanımıyla fetüsün beyin, böbrek, akciğer, iskelet, gastrointestinal sistem ve kardiyovasküler sistemlerini etkileyen yan etkiler bildirilmiştir. NSAİİ'nin anneye faydaları, potansiyel fetal risklerden fazla ise en düşük etkin dozda ve mümkün olan en kısa sürede kullanılmalıdır. Bu derlemede, NSAİİ'lerin gebelikte kullanımı değerlendirilmiş ve kullanımı sonrasında ortaya çıkabilecek olası toksik etkiler açıklanmaya çalışılmıştır.

**Anahtar kelimeler:** Gebelik, NSAİİ, Teratojen, Organogenez

## GİRİŞ

Gebelik büyüyen ve gelişen fetüsün ihtiyaçlarını karşılamak üzere biyolojik sistemin tamamında değişikliklerin meydana geldiği fizyolojik bir süreçtir (1). Anne adayları bu süreçte hamile olduklarını bilmeden ya da bilinen kronik hastalıkları nedeniyle çeşitli ilaçlar kullanmaktadır (2). Dünya Sağlık Örgütü'nün 22 ülkede 15.000 hamile kadın üzerinde yaptığı bir araştırmaya göre gebelik dönemi boyunca vitamin ve demir ilaçları hariç ortalama üç ayrı ilaç kullanıldığı tespit edilmiştir (3, 4).

Gebelikte, ilaç kullanımı açısından en hassas dönem 18-21. ile 56-60. günler arasında kapsayan organogenez dönemidir. Bu dönemde hücre bölünme hızı çok yüksek olup, doku ve organlarda farklılaşma gözlemlendiği için teratojenik etki açısından en riskli dönem olarak ifade edilmektedir (5).

Fetüsün büyümesinde ve gelişmesinde anomalilere yol açan ilaç ve çevresel ajanlara teratojen denir (6). Gebelik sırasında ilaç kullanımı planlanırken bu ilaçların teratojenite potansiyeli, oluşum halindeki fetal organlara etkisi, fetal büyümeye etkisi, yeni doğana etkisi ve son olarak da çocukta gözlenebilecek uzun vadeli etkileri göz önüne alınmalıdır (7), çünkü ilaç ve metabolitleri plasenta yoluyla fetusa

Hatice ÖZBUDAK, A. Zeynep ÜNAL, Suna SABUNCUOĞLU  
Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, F.Toksikoloji Anabilim Dalı,  
Sıhhiye Yerleşkesi Ankara 06100 Türkiye

**Sorumlu yazar:** Doç. Dr. Suna SABUNCUOĞLU  
**Adres:** Hacettepe Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, F.Toksikoloji Anabilim Dalı,  
Sıhhiye Ankara 06100 Türkiye  
**Tel:** +312 3052178; **Faks:** +312 3092958  
**E-posta:** suna@hacettepe.edu.tr

**Gönderilme/Submitted:** 24.11.2015 **Düzeltilme/Revised:** 25.12.2015  
**Kabul/Accepted:** 31.12.2015

geçebilmektedir. Plasenta, anne ile fetus arasında besin maddeleri, gazlar ve çeşitli atıkların değişimini sağlayan bir organdır (8). Düşük molekül ağırlıklı, yağda çözünen, nonpolar ve p roteine bağlanmayan bir madde plasentayı kolaylıkla geçebilmektedir (9).

NSAİİ çoğunlukla analjezik, antipiretik, antiinflatuvar etkileri nedeni ile kullanılırlar. Ana etki mekanizmaları siklooksijenaz (COX) inhibisyonu sonucu prostaglandin (PG) biyosentezini azaltmaktadır (10). Bu ilaçlar plasentayı geçerek fetal dolaşıma girebilir ve toksik etkilerini çeşitli doku ve organlarda gösterebilir. Bu bağlamda fetüs ve yeni doğanlarda önemli yan etkilere ve hatta malformasyonlara neden olabilirler. NSAİİ kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarınca sıklıkla reçete edilen ilaçlar olduğundan kullanımları sırasında dikkatli olunmalıdır (11).

Amerikan Gıda ve İlaç Komisyonu (FDA) gebelerin kullanacağı ilaçları fetüse etkilerine göre 5 farklı sınıfa ayırmaktadır (A, B, C, D ve X). A kategorisindeki ilaçlar gebeler tarafından güvenle kullanılabilirken X grubundakiler kesinlikle kullanılmamalıdır (12). NSAİİ kullanımında gebelik kategorileri, trimesterlere göre farklılık gösterebilmektedir. Örneğin bazı NSAİİ 1. ve 2. trimesterde B ya da C olmasına rağmen son trimesterde D kategorisindedir. Bu ilaçların kullanımı özellikle 3. trimesterde önerilmez (13). NSAİİ'nin özellikle 3. trimesterde kullanılması durumunda doğum süresi ve doğumun uzaması, böbreğe yan etkiler, duktus arteriosun (DA) erken kapanması ve pulmoner hipertansiyon meydana gelebilir (11).

Bu derlemede, NSAİİ'nin gebelerde kullanımı değerlendirilmiş olup, NSAİİ kullanımını sonrasında ortaya çıkabilecek etkiler araştırılmıştır.

### Gebelikte Fizyolojik Değişikler

Kırk haftalık gebelik süresince kadın, psikolojik ve bedensel yönden bir değişim içerisindedir. Görülen değişiklikler annenin doğuma hazırlanması ve fetüsün büyümesi için gerekli olan ihtiyaçların artışının bir sonucudur.

Gebelik sırasında ilaçların farmakokinetiklerini etkileyen bir takım fizyolojik değişiklikler meydana gelmektedir;

- Gastrointestinal motilite azalır ve intestinal geçiş süresi uzar. Bu da artmış mide retensiyonuna ve buna bağlı ince bağırsaklarda yavaş emilen ilaçların emiliminde uzamaya ve artışa neden olur.
- Azalmış plazma albümin düzeyleri normalde albümine bağlanan bileşiklerin kinetiklerini değiştirir.

- Artmış plazma ve ekstraselüler sıvı hacmi, bileşiklerin konsantrasyonunu bozarak transferini etkiler.
- Böbrek akım genellikle artar ancak gebeliğin ileri dönemlerinde vücut şekinden etkilenir.
- Karaciğer kan akımı gebelik sırasında çok az değişkenlik gösterir. Bununla birlikte metabolik inaktivasyon gebeliğin ileri dönemlerinde inhibe edilir (14, 15).

### Teratojenite

Gebe kadın tarafından alınan ilaç ve diğer ksenobiyotiklerin plasentadan fetüse geçerek fetüste malformasyona ya da ölüme neden olan maddelere **teratojenler veya teratojenik** maddeler denir. Son yıllarda teratojenite ile ilgili yapılan çalışmalar, hayvanlarda ve insanlarda aynı sonucu vermemektedir. Teratojenik etki sonucu ortaya çıkan defektin oluşumunda kalıtsal yapı, gebenin kişisel metabolik yapısı (diyabet, obezite, sindirim siteminde emilim kapasitesi, enzim ve hormon metabolizmaları vb.) bu konuda ciddi bir risk faktörü oluşturmaktadır. Ayrıca yapılan çalışmalar göstermiştir ki bu olaylarda bölge faktörü, etnik faktörler, beslenme ve sosyo-ekonomik düzey de rol oynamaktadır. Ayrıca ileri veya genç anne yaşı da teratojenik etkiyi arttırır. etkilemede önem taşımaktadır (14).

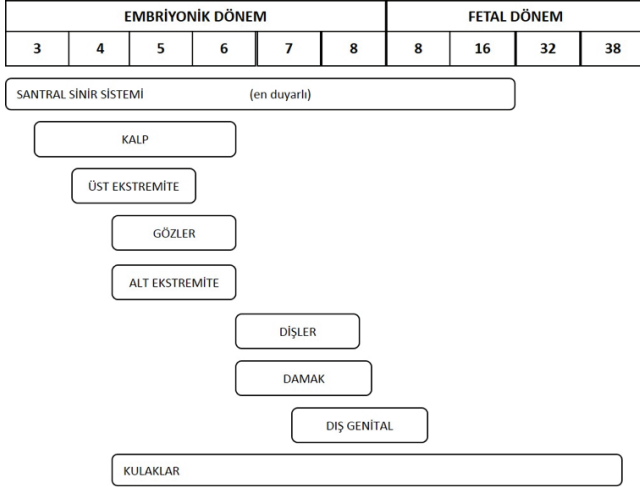
Gebelikte ilaç kullanılmasını gerektiren hastalıklar aşağıdaki gibi sıralanabilir.

- Soğuk algınlığı
- Bulantı, kusma
- Üriner reaksiyonlar
- Gastrit belirtileri, konstipasyon
- Seksüel yolla bulaşan hastalıklar
- Hipertansiyon
- Diyabet
- Epilepsi
- Diş ve dişeti hastalıkları (14, 16)

İlaçların neden olduğu teratojenik etki eşik değeri, dozu, süresi, dokulara spesifik etkisi, plasentadan geçmesi, annenin metabolizması, yaşı, kilosunu ile ilgilidir. Etkiler doğrudan doğruya fetüse, plasenta veya anne üzerine olabilir (17).

Fetüs teratojenik etkenlere en fazla organogenez döneminde duyarlıdır. Bu dönem insanda blastokist oluşumu ve implantasyon dönemlerinden sonra gelen ve döllemeden sonraki 18- 21. günde başlayıp 55.-60. günlerde biten ortalama 36 günlük bir dönemdir. Bu dönemin belirli günlerinde belirli organların ve yapıların oluşumu en aktif

durumdadır. Teratojenik etken gebe tarafından o günlerde alınmışsa, o organlarda malformasyon oluşma olasılığı yüksektir (18).



**Şekil 1.** Fetus gelişiminde kritik periyotlar (18)

### Non-steroidal Antiinflatuvar İlaçlar

Opioid analjezik ilaçlar dışında kalan analjeziklere farmakolojik etki profillerine uygun olarak NSAİİ veya kısaca “antiinflatuvar analjezikler” adı verilmektedir. İlaç bağımlılığı yapmadıklarından, uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı şeklinde nitelendirilen narkoz hali oluşturmadıklarından ağırlı hastalarda tercihen kullanılırlar (19). Bu ilaçlar antiinflatuvar etkileri nedeniyle inflamasyonun 4 ana belirtisi olan ağrı, ödem, kızarıklık ve sıcaklık artışını giderebilir (20).

### Etki Mekanizmaları ve Etkileri

NSAİİ’ler COX enzim inhibisyonu ile prostoglandin sentezini bloke eder. İnflamasyonda COX ve lipoksijenaz olmak üzere iki enzim yolağı aktive olmaktadır. COX enzim aktivitesi ile prostoglandin sentezine giden yol kontrol edilmekte olup bu enzimin NSAİİ ile inhibisyonu yoluyla prostoglandin sentezi, lipoksijenaz yoluyla lökotrienlerin sentezi inhibe edilmektedir.

COX enziminin iki izo formu vardır: yapısal (COX-1) ve indüklenbilir (COX-2). Son yıllarda COX-3 formundan da bahsedilmektedir. COX-1 damar endoteli, gastrik mukoza, trombositler ve renal tubuluslar gibi birçok hücrede bulunmaktadır. Fizyolojik koşullarda COX-1 aktif durumdadır ve vasküler hemostazis, gastrik lezyonlar, trombosit aktivitesi ve renal fonksiyonlar gibi fizyolojik yanıtları düzenleyen prostoglandinlerin üretimini sağlar.

Ancak herhangi bir inflamasyon durumunda dokularda indüklenir, inflamasyona yanıt olarak ortaya çıkar. COX-2 inflamasyon, ağrı ve ateş oluşturan prostoglandinlerin üretiminde rol oynar. NSAİİ etkilerini ve yan etkilerini bu enzimlerin inhibisyonu ile gösterirler (21, 22).

NSAİİ’in çoğu çeşitli derecelerde hem COX-1 hem de COX-2’yi inhibe ederler. Böylece hem istenen etkiler hem de yan etkiler farklı düzeyde ortaya çıkar. COX-1’e bağlı yan etkilerden kaçınılabilmesi için son yıllarda selektif COX-2 inhibitörleri geliştirilmiştir. Amaç ağrı ve hiperaljezi ile ilgili prostoglandinlerin oluşumunun engellenmesi ve böylelikle gastrointestinal sistem mukozası, böbrekler ve damardaki prostoglandin formasyonlarını etkilememek ve normal fonksiyonların korunmasını sağlamaktır (21, 22).

### Farmakokinetik Özellikler

NSAİİ’in çoğu zayıf asidiktir ve mide-bağırsak mukozasından iyi emilirler. NSAİİ’ler yüksek oranda albümine bağlanırlar ve dağılım hacimleri, serbest ilaç miktarı (aktif komponent) nisbeten düşüktür. NSAİİ’in plazma proteinlerine bağlanması çeşitli hastalıklarda veya hipoalbuminemili bireylerde azalabilir. NSAİİ’in klirensi esas olarak inaktif metabolitlerin yapımı ile karaciğer metabolizma yoluyla olur. Karaciğerden ilk geçiş etkileri düşüktür ve çoğu karaciğerde oksidasyon ve konjugasyon ile inaktif metabolitlerine metabolize olarak idrarla atılırlar. Yan etkileri ise oldukça geniş bir spektruma dağılır ve çok renkli bir tablo gösterir (23, 24).

NSAİİ’in çoğu GİS’den tam olarak absorbe edilir, fakat gıdalarla yavaşlayabilir. Bu nedenle günümüzde enterik kaplı tabletler veya devamlı salım preparatları halinde sunulmaktadır. NSAİİ sinoviyal sıvıya daha yavaş geçer ve sinoviyal sıvı konsantrasyonları çok daha stabildir ve kısa süreli ilaçlarla bile, plazma konsantrasyonundan çok daha az fluktuasyonlar gösterir (24).

İnflamasyonlu dokularda pH’nın düşük olması ve plazma proteinlerine daha geçirgen olması NSAİİ’in buralarda toplanmasını kolaylaştırıcı faktörler olabilir. Çünkü ortamın pH’sı azaldıkça ilacın yağda çözünür iyonize olmayan kısmı artar, böylece hücre membranlarının lipid yapısı ve ilacın ilişkisi artar. Ancak bu asiditesi fazla olan bölgelerde fazla birikme eğilimi, yine asidik ortamlar olan mide ve renal medulla için de yan etki riskini kolaylaştırabilmektedir.

### Sınıflandırılmaları

NSAİİ kimyasal yapılarına göre asidik, nonasidik ve koksib olmak üzere 3 gruba ve yarı ömürlerine göre ise kısa ve uzun

etkili olmak üzere 2 gruba ayrılır. Klinik uygulamada kısa etkili olanlar akut olarak analjeziye gerek olan durumlarda (spora bağlı travma, gut atağı gibi), uzun etkili olanlar romatoid artrit gibi kronik iltihabi gibi durumlarda etkilidir (20, 23, 24).

**Tablo 1.** NSAİİ'lerin kimyasal yapısına göre sınıflandırılması

I.Asidik yapı türevleri	
1.Karboksilik asit türevleri	
1. Salisilik asit ve esterleri	Aspirin, diflunisal, dolin salisilat, metil salisilat, magnezyum salisilat, salisil salisilat(salsalat)
2. Fenamikasitler	Flufenamik asit, metafenamik asit, meklofenamik asit, niflumik asit
3. Propriyonik asitler	Ibuprofen, naproksen, flurbiprofen, fenbufen, benaksopropen, fenoprofen, ketoprofen, indoprofen, tiaprofenik asit, soprofen, karprofen, oksaprozin, piroprofen
4. Asetik asitler	Diklofenak, indometazin, etodolak, sulindak, tolmetin
2.Enolik Asitler	
1. Pirazolonlar	Fenilbutazon, oksifenbutazon,
2. Oksikamlar	Azopropazon, piroksikam, pesoksikam, sudoksikam, tenoksikam, isoksikam
II. Asit olmayan türevler	Nabumeton
III. Koksibler	Rofekoksib, selekoksib, valdekoksib, parekoksib, etorikoksib, lumirakoksib

Uzun yarı ömürlü NSAİİ'nin yarı ömrü 10-12 saat ve üzerindedir, günde bir- iki kez uygulanır.

Kısa ömürlü NSAİİ'nin yarı ömürleri altı saat veya altındadır, günde üç- dört dozda kullanılır.

### Yan Etkileri

NSAİİ arasında etkileri açısından gözlenen bireysel farklılıklar yan etkiler açısından da geçerlidir ve genellikle doza bağımlı olarak ortaya çıkar (25). Yan etkilerin çok görülmesinin sebebi bu ilaçların yüksek dozda uzun süre kullanılmaları ve genellikle 65 yaş üstü hastalarda kullanılmalarıdır. En önemli yan etki gastrointestinal yan etkilerdir (26).

### Gastrointestinal Sistem (GİS) Yan Etkileri

İleri yaş, yüksek doz, birlikte kortikosteroid kullanımı, birden fazla NSAİİ alımı ve peptik ülser öyküsü olanlar risk grubunu oluşturmaktadır (23). Bu ilaçları kullanan hastaların yaklaşık % 25'inde hazımsızlık, yanma, dispepsi, yaygın karın ağrısı gibi GİS'e ait yan etkiler görülür. Ayrıca ülser oluşumu ve komplikasyon (kanama, perforasyon ve ölüm) riski de artmaktadır. Bu ilaçlara bağlı gelişen Gİ mukoza lezyonlarına analjzik veya NSAİİ gastropatisi adı verilir (27). Mide mukozasının hasarı NSAİİ'nin direkt etkisinden çok prostaglandin inhibisyonu sonucudur. Prostaglandinler gastrik asit salınımını inhibe ederler, mide mukozasının kan akımını arttırırlar ve hücre korunmasını sağlarlar. Prostaglandinlerin inhibisyonu sonucunda mukozal iskemiy meydana gelir ve mide mukozasını koruyan tabaka ortadan yok olur. NSAİİ ayrıca trombosit agregasyonu ve vasokonstriksiyondan sorumlu olan tromboksan A2 fonksiyonunu da bozarlar. Bu sebeple gastrointestinal hastalığı olanlarda bu ilaçlar mide kanamasına sebep olabileceği için dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ'nin mide mukozası ile temasını azaltmak amacıyla yemeklerden sonra ve bol su ile alınması faydalıdır. Ayrıca tamponlanmış tabletler, enterik kaplı tabletler de tercih edilebilir. GİS yan etkilere bakılacak olursa NSAİİ ilaçlar arasında birinin diğerinden daha güvenilir olduğunu gösteren yeterli ve kesin bilgiler henüz bulunmamaktadır (28).

### Böbreğe Yan Etkiler

NSAİİ böbrekte vazodilatator etkili olan PGE2 ve prostasiklin sentezini inhibe ederek böbrek kan akımında, renin salgılanmasında ve glomerüler filtrasyon hızında (GFR) azalmaya neden olur. Su ve tuz atılımını azaltarak retansiyona neden olur ve hipertansif hastaların kan basıncını arttırabilirler. Bu etkiler yaşlılarda ve yüksek doz NSAİİ kullanımında akut böbrek yetmezliğine yol açabilir (27).

### Hematolojik Sistem Yan Etkileri

NSAİİ kullanımına bağlı agranülositoz, trombositopeni ve aplastik anemi geliştiği nadir olarak rapor edilmiştir fakat toksik etki oluştuğunda fatal seyreder. Araştırmalarda indometazin, fenilbutazon ve endometazinin daha çok agranülositoz yaptığı düşünülmektedir (18). NSAİİ'nin antikoagülan etkileri ise iki yoldan gelişir. Birincisi; platelet aktivasyonu için gerekli PG'lerin NSAİİ'lerle inhibe olmasıdır. Bu etki aspirin ile geri dönüşümsüz gerçekleşirken, diğer COX-1 inhibisyonu yapan NSAİİ'le geri dönüşümlüdür

ve sadece ilaç kullanıldığı sürece devam eder. İkincisi ise; kumadinize hastalarda NSAİİ'lerin plazma proteinlerine bağlanması ile varfarinin proteinlerden ayrılması, böylece varfarinin serbest kısmının ve dolayısıyla antikoagülan etkisinin artmasıdır. NSAİİ'in antikoagülan yan etkileri nedeniyle cerrahi girişimlerden yeterli bir süre önce (dört-beş yarı ömür kadar) kesilmeleri önerilmektedir (20, 21, 24).

### Kardiyovasküler Sistem Yan Etkileri

Yüksek dozlarda NSAİİ kullanımının, dolaşan kan hacmini ve kalp atış hacmini artırdığı, hiperkalemiye bağlı elektrokardiyografi değişikliklerini ortaya çıkardığı belirtilmektedir (20). NSAİİ kan basıncını artırabilirler. Hipertansiyonlu hastada kan basıncını en çok artıran ilaçların indometazin ve naproksen olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmektedir. Özellikle COX-2 inhibitörleri, miyokard infarktüsü riskini artırır (19, 21, 24, 29).

### Pulmoner ve Alerjik Yan Etkiler

PG'lerin sentezinin inhibe edilmesi bronkospazma yol açabilir. Bu durum aspirine hassas kişilerde daha sık görülür. Bronkodilatator etkili PG sentez inhibisyonu mast hücre stabilizasyonunun bozulmasına ve histamin gibi vazoaaktif aminlerin salınımına, bu da astım nöbetleri, ürtiker, serum hastalığı veya anjioödem meydana gelmesine yol açabilir (24). Lipoksijenaz yoluyla da inhibisyon yapmaları sonucu pulmoner yan etkiler ortaya çıkmaktadır.

Aspirin ve NSAİİ'la ilişkili birçok farklı alerjik reaksiyon bildirilmiştir. Bunlardan en sık olanları; kaşıntı ve şişlik gibi deri semptomları, rinit ve astım semptomları gibi solunum semptomları ve anafilaksiyi içerir (30).

### Dermatolojik Yan Etkileri

Fotosensitivite birçok NSAİİ ile gözlenen sık yan etkidir (24). NSAİİ akut ürtikere yol açabilir veya kronik ürtikeri alevlendirebilir. Ayrıca eritema multiforme, eritema nodozum, ilaç erüpsiyonları ve Steven Johnson sendromu gibi deri reaksiyonları görülebilir (30).

### Santral Sinir Sistemi (SSS) Yan Etkileri

Bu ilaçların çoğunun SSS'e penetresyonu kötüdür. Buna rağmen, NSAİİ kullananlarda baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, tinnitus, depresyon, konfüzyon, halüsinasyonlar gibi problemler ortaya çıkabilir (27, 30).

### Gebelikte NSAİİ Kullanımı

NSAİİ kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarınca sıklıkla yazılırlar. Özellikle erken doğumu, semptomatik polihidroamniyozu ve preeklampsiyi önlemede, primer dismenorede, rahim içi araçlardan kaynaklanan dismenore ve menorajileri tedavi etmekte kullanılmaktadır (11). Aşağıdaki tabloda prostaglandin sentezi inhibisyonu yapan NSAİİ'in kullanımı sonrası ortaya çıkabilecek durumlar özetlenmiştir (6).

**Tablo 2.** Gebelikte prostaglandin sentezi inhibitörü ilaç kullanmanın neden olduğu durumlar

A.Gebe ile ilgili olaylar	B.fetüs ve yeni doğanla ilgili olanlar
- gebeliğin uzaması	- hemostaz anormallikleri
- doğum eyleminin uzaması	- intrakraniyal kanama insidensinin artması
- doğumdan önce, doğumda ve sonra kan kaybının artması	- Ductus arteriosus erken kapanması
- anemi	- Pulmoner hipertansiyon
- Pre-eklamptik toksemi	

### Aspirin ve Gebelik

Salisilatlar plasentayı kolaylıkla geçer. Farelerde yapılan çalışmalarda anneye verilen salisilatın 5 dk da fetüse geçtiği saptanmıştır. Warkany ve Tacacs 1959'da metil ve sodyum salisilatın farede teratojenik olduğunu göstermişlerdir. Gebe farelere yüksek doz aspirin verilmesi doğuştan iskelet ve göz kusurlarına neden olmuştur.

Avustralya'da yapılan bir çalışmada aspirin kullanan hastalarda komplike doğumların (sezeryan, forseps) arttığı gösterilmiştir. Tek başına ya da beta-mimetiklerle kombinasyonu pramatür doğumu engellemek için kullanılmıştır (31).

Aspirinin birinci trimesterde ve kritik dönemde kullanımının santral sinir sistemi, dolaşım ve iskelet anomolilerine neden olabileceği bildirilmektedir. Bunu destekler şekilde Collins ve Turner ilk trimesterde aspirin alan annelerin çocuklarında iskelet ve kalp defekti rapor etmiştir. Gebeliğin 2. ve 3. trimesterlerinde yüksek doz aspirinle tedavi edilmiş gebelerde gecikmiş doğum ve doğum süresinin uzaması sık olarak görülmüştür. Gebeliğin son 6 ayında sürekli kullanılması durumunda gebeliğin 10 güne kadar uzadığı ve doğum eyleminin uzun sürdüğü bildirilmiştir. Aspirinin bir diğer özelliği trombosit fonksiyonlarını bozarak kanama



süresini uzatmasıdır. Gebeliğin son aylarında kullanımıyla doğum ve doğum sonu kanamaların arttığı, yeni doğanda intrakraniyal kanama insidensi yükselir ve doğum aletli yapılmışsa yenidoğanın cildinde kolayca lokal ekimoz oluşabilir.

Düşük doz aspirin gebelikteki migren profilaksisinde etkili ve güvenilirdir ve ciddi atak geçiren hastalarda ilk olarak düşünülebilirler.

Proflaktik aspirinin hipertansiyon ve böbrek hastalığı ya da hipertansiyon ve şeker hastalığı ya da anti fosfolipid sendromu gibi hastalıkları olan kadınlarda kullanılması uygun görülmektedir. İlaç tercihen 12. gebelik haftasında ya da öncesinde başlanmalıdır. Aspirinin alınması yeni doğanda plazmanın serbest bilirubin konsantrasyonunu artırabilir.

Gebelikte iskemik kalp hastalığının takibinde günlük 75-150 mg düşük doz aspirin gebelikte güvenlidir. Bu nedenle miyokart infarktüsünün primer ve ya sekonder profilaksisinde ya da akut fazın tedavisinde başlanıp devamlı kullanılabilir (32). Gebeliği sırasında uzun süre aspirin alanlarda anemi, antepartum hemoraji ve pre-eklepsi insidensi artar (33).

Özet olarak aspirinin gebelikte özellikle uzun süreli veya aralıklı ve yüksek dozlarda kullanımından kaçınılması önerilmektedir. İlaç anne ve yeni doğanda pıhtılaşma mekanizmalarını etkileyerek kanama riskini artırabilmektedir. Yüksek dozlarda kullanımının perinatal mortalite, gelişme geriliği ve teratojenik etkilerde artışa neden olabileceği düşünülmektedir. Gebeliğin son trimesterında aspirin kullanımı duktus arteriosus'un kapanmasına neden olur. Duktus arteriosus embriyoda, pulmoner atardamarı ile aortayı bağlayan bir kan damarıdır. Akciğerler fetal hayatta çalışmadığından açık olması zorunlu olan duktus arteriosus aracılığı ile sağ ventrikül kanının tamamına yakını inen aortaya atılır. Doğumdan sonra ise akciğerler açıldığından duktus arteriosusa ihtiyaç kalmaz. Doğumdan sonraki ilk birkaç gün içinde bu damar kendiliğinden kapanmaya başlar ve prostaglandinlerle açık tutulur.

#### **Diklofenak ve Gebelik**

Diklofenak fareler ve kobaylarda plasentayı kolaylıkla geçebilmekte, ancak bu türler ve tavşanlarda maternal ve fetal toksisiteye yol açacak dozlarda teratojenite gözlenmediği bildirilmektedir. Ancak maternal toksik dozlarla distoni, gebelik süresinin kısılması ve fetal sürvinin azalması arasında ilişki bulunmuştur (33). Yapılan bir araştırmayla diklofenak'ın yarık damağa yol açtığı tespit edilmiştir. Diklofenak kobaylarda prostaglandin sentezini inhibe ederek implantasyon ve plasantasyonu bozmuştur (34). Başka bir

çalışmada gebe sıçanlara 5 mg/kg diklofenak uygulandığında fetusların kaburgalarında deformiteler olduğu bildirilmiştir.

#### **Diflunisal ve Gebelik**

İlaç tavşanlarda maksimum önerilen insan dozunun iki katı olan 45-100 mg/kg/gün dozlarında uygulandığında teratojenik ve embriyotoksik etki göstermektedir (35).

#### **Etodolak ve Gebelik**

Kesin bir ilaç veya doz-cevap ilişkisi belirlenememekle birlikte ilaç kobay ve tavşanlarda teratojenik etkilere sahiptir. Bu sınıftaki diğer ajanlar gibi kobaylarda distoni ve uzamış gebeliğe neden olmakta ve yavrunun yaşam olasılığını azaltmaktadır.

#### **Fenilbütazon ve Gebelik**

Yapılan araştırmalar sonucunda ölü doğumlarda artış ve yenidoğan yaşam süresinde azalma gözlenmiştir. Gebelik sırasında antiromatoid ilaç tedavisi ile ilgili bir makalede fenilbutazonun insanda teratojenik olmadığı bildirilmiştir (36).

#### **Flurbiprofen ve Gebelik**

İnsan gebeliğinde kullanımının tanımlandığı bir yayın bulunmamaktadır. Gebelikte romatizmal hastalıkların tedavisinde eliminasyon yarı ömrü kısa bir NSAİİ tercih edilmeli, tolere edilebilen doz aralığında en düşük dozda kullanılmalı ve beklenen doğum tarihinden 8 hafta önce kesilmelidir. Flurbiprofenin eliminasyon yarı ömrü kısadır ancak diğer faktörler yönünden dikkatli olunmalıdır.

#### **İbuprofen ve Gebelik**

Konjenital anomaliler ile ilişkili olduğunu gösteren bir yayın bulunmamaktadır. Tokolitik ajan olarak kullanılmasıyla amniyon sıvı volümünün azaldığı gözlenmiştir (37). Aynı zamanda patent duktus arterios tedavisinde kullanımıyla başarılı sonuçlar elde edilmiştir (38).

#### **İndometazin ve Gebelik**

Plasentadan fetüse geçmekte ve fetusta annedekine eşdeğer konsantrasyonlara ulaşmaktadır (39). Prematür doğum tedavisinde kullanılmıştır. İndometazin vakaların çoğunda tek başına veya diğer tokolitiklerle kombinasyonu sonucu doğumu fetal akciğer matüritesi gelişene kadar ertelemiştir. Ayrıca annenin indometazin kullanması fetal idrar miktarının azalması ile sonuçlanmaktadır.

#### **Ketorolak ve Gebelik**

Organogenez döneminde uygulandığında kobaylar ve tavşanlarda teratojenik etki göstermemiş ancak gebeliğin son dönemlerinde distoni ve fetal yaşam oranı azalmaya neden olmuştur (40).

### Meklofenamat ve Gebelik

Organogenez döneminde uygulandığında kobaylar ve tavşanlarda teratojenik etki göstermemiş ancak kobaylarda postimplantasyon kayıpları görülmüştür. Rapor edilmemekle birlikte gebelik süresinde uzama, distoni, intrauterin gelişme geriliği ve fetal ve neonatal yaşam süresinde azalma meklofenamat ile ortaya çıkması beklenmektedir (35). Yarı ömrü kısa romatoid artrit tedavisinde diğer risk faktörleri de göz önünde bulundurularak kullanılabilir (41).

### Naproksen ve Gebelik

İnsan dozunun 6 katı dozlarda fareler, kobaylar ve tavşanlarda istenmeyen etkiler görülmemiştir. Ancak kobaylarda doğumun geciktiği ve distoni insidansının arttığı tespit edilmiştir. Plasentadan kolaylıkla fetüsa geçmektedir. Yenidoğanda ağır hipoksemi ile birlikte primer pulmoner hipertansiyon, kan pıhtılaşma zamanında uzama, hiperbilirubinemi ve renal fonksiyonda bozulma tespit edilmiştir (42).

### TARTIŞMA

Gebelik, yeni bir canlının meydana gelmesinde kadın ve erkek üreme hücrelerinin birleşmesi sonucu oluşan ve normal şartlarda 280 gün süren fizyolojik bir olaydır. Anne gebelik boyunca büyüyen ve gelişen fetüsün ihtiyaçlarını karşılayarak fetüsü doğuma hazırlar (43). Kırk haftalık gebelik süresince kadın, psikolojik ve bedensel yönden bir değişim içerisindedir.

Bu derlemede gebelik ve bu dönemde görülen fizyolojik değişiklikler üzerinde durulmuş, annenin kullandığı ilaçların

plasenta yoluyla fetüsa geçtiği ve çeşitli malformasyonlara neden olduğu açıklanmış, analjezik, antiinflatuvar ve antipiretik olarak kullanılan NSAİİ'lerin farklı türlerinin gebeler tarafından kullanımıyla ortaya çıkabilecek durumlar açıklanmaya çalışılmıştır.

Turner ve Collins tarafından yapılan çalışmalarda analjeziklerin fetüs üzerinde etkilerini araştırmış ve yüksek doz analjezik alan kadınların çocuklarındaki neonatal mortalite ve ölü doğum oranının normalden 3 kere daha fazla olduğunu bildirmiştir (14). NSAİİ'ler PG'lerin biyosentezini inhibe ederek, plasental engeli geçip fetal dolaşıma girerek toksik etkilerini çeşitli organ ve dokularda gösterirler (6). NSAİİ kullanımıyla en çok etkilenen organlar karaciğer ve böbreklerdir. Bu bağlamda fetüs ve yeni doğanlarda önemli yan etkilere ve hatta malformasyonlara neden olabilirler. Prostaglandin sentezini azalttıklarından dolayı uterus tonus ve kasılması azalır. Dolayısıyla, NSAİİ kullanımı doğum süresinin ve doğumun uzamasına neden olabilir (31).

NSAİİ'ler prostaglandin sentetaz inhibitörleri olduğu için fetal böbrekler üzerindeki etkilerine bağlı oligohidroamniosa ve böbrekte yan etkilere yol açabilirler. Aynı zamanda duktus arteriosusun kapanmasına dolayısıyla pulmoner arter basıncının artmasına neden olabilir (44). Yeni doğanda karaciğere oksijenden fakir kan gitmekte ve neticede karaciğer parankiminde dejenerasyonlar gözlenmektedir (11).

NSAİİ kullanımı gebelik esnasında ve özellikle de 3. trimesterde önerilmez. Kullanılan doz, süre ve gebelik dönemi görülen etkinin önemli belirleyicileridir.

### ABSTRACT

Pregnancy is a physiological period that meets the requirements of developing and growing fetus in uterus. Almost every pregnant woman is exposed to medicines during pregnancy. The most sensitive period during pregnancy for the chemical exposure is organogenesis when the cell division and differentiation rate are extremely high. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are commonly prescribed during pregnancy to treat fever, pain and inflammation. NSAIDs may have significant teratogenic effects on fetus. Increased risks of miscarriage and malformations are associated with NSAID use in early pregnancy. Exposure to NSAIDs after 30 weeks' of gestation is

associated with an increased risk of premature closure of the fetal ductus arteriosus and oligohydramnios. Fetal and neonatal adverse effects affecting the brain, kidney, lung, skeleton, gastrointestinal tract and cardiovascular system have also been reported with prenatal exposure to NSAIDs. NSAIDs should be taken during pregnancy only if it is essential at the lowest effective dose and for the shortest duration possible. This review focus on the detail about placental transfer and metabolism of NSAIDs, and the adverse impact of prenatal NSAID exposure.

**Keywords:** Nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), Pregnancy, Teratogen, Organogenesis

**KAYNAKLAR**

1. Biçer C, Madenoğlu H. Gebelikte fizyolojik değişiklikler ve anestezi açısından önemi. *Türk Klin J Surg Med Sci* 2006; 2: 1-8.
2. Sachdeva P, Patel BG, Patel BK. Drug Use in Pregnancy; a Point to Ponder. *Indian J Pharm Sci* 2009; 71: 1-7.
3. Demirkan K. Gebelikte İlaç Kullanımı. Adana Eczacı Odası Bülteni 2006; 13: 32-3.
4. Donati S, Baglio G, Spinelli A. Drug use in pregnancy among women. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 323-28.
5. Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. Drug transfer and metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 487-514.
6. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Pelikan Yayıncılık, Ankara. 2012.
7. Duman M, Kalyoncu Nİ. Gebelikte ilaç seçimi ve teratojenite bilgi servisleri. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2: 62- 8.
8. Nagi AH. Placenta examination and pathology. *Biomedica* 2011; 27: 81-9.
9. Conley JM, Richards SM. Teratogenesis. In: *Ecotoxicology*. Editors: S. Jorgensen, Academic Press. San Diego. 2008, pp. 3528.
10. Samavi MS, McKenna F. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. In: *Clinical Immunology*. Editors: Robert R. Rich, Thomas A. Fleisher, William T. Shearer, Harry W. Schroeder, Jr., Anthony J. Frew, Cornelia M. Weyand, Elsevier. Stanford. 2008, pp. 1307-316.
11. Gökçimen A, Malas MA. Nonsteroidal anti-inflatuvar ilaçların gebelikteki toksisite ile ilgili literatürlerin gözden geçirilmesi. *SDÜ Tıp Fakültesi Derg* 2003; 10: 50-2.
12. Bulut S, Ergin O. Gebelik ve laktasyonda ilaçlar. *Kartal Eğitim ve Araştırma Klinikleri* 1990; 1: 183-88.
13. Bozkurt M, Uçar D. Gebelikte romatoid artrit tedavisi: derleme. *Konuralp Tıp Derg* 2013; 5: 62-9.
14. Atasü T, Erkün E, Kösebay D, Işıloğlu H, İdil M, Şahmay S. Gebelikte Fetusa ve Yeni Doğana Zararlı Etkenler. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları*, İstanbul. 1984.
15. Doğan S, Çarçak N. Gebelik ve emzirme döneminde ilaç kullanımı. *Sürekli Eğitim İçi Meslek Dergisi* 2008; 8: 47-59.
16. Kliman HJ. Placental hormones. *Obstet Gynecol* 1993; 3: 1-26.
17. Sadowsky Y, Jansson T. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction*. Academic Press. 2014.
18. Freyer AM. Drug-prescribing challenges during pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2008; 18: 180-6.
19. Meek IL, Mart AF, Vonkeman HE. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: an overview of cardiovascular risks. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 2146-62.
20. Akıncı Tan A. Antiinflatuvar ilaçların akılcı kullanımı. *Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005; 12: 38-46.
21. Hasçelik Z. Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar. *Sürekli Tıp Eğitimi Derg* 2001; 10: 1.
22. Duman EN. NSAİİ ilaçların kronik ağrı tedavisinde yeri. *Klinik Gelişim Dergisi* 2007; 2: 145-9.
23. Akıncı A, Arda B, Atalay F, Aypar Ü, Bodur H, Bozkurt A. Analjezik ve Antiinflatuvar İlaçların Akılcı Kullanımı. *Tabip Odası*, Ankara. 1999.
24. Şentürk T. Non-Steroid anti-inflatuvar ilaçlar (NSAİİ). *İç Hastalıkları Derg* 2014; 2: 490-5.
25. Kaplan YC, Can H, Demir Karadaş B, Yılmaz İ, Kaya T. İlaçların gebelikte kullanımlarına dair risk iletişimde yeni dönem: FDA gebelik risk kategorileri değişiyor. *Türkiye Aile Hekimliği Derg* 2014; 18: 195-8.
26. Ince-Askan H, Dolhain RJ. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29: 580-96.
27. Pellicano R. Gastrointestinal damage by non-steroidal anti-inflammatory drugs: updated clinical considerations. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2014; 60: 255-61.
28. Kapıcıoğlu S. Steroid olmayan antiinflatuvar ilaçlar. *Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği* 2007; 6: 69-70.
29. Bodur H, Borman P. Steroid olmayan antiinflatuvar ilaçların geriatriye kullanımı. *Geriatric Derg* 2002; 5: 24-9.
30. Küçükşahin O, Turgay M. Analjezik, antiinflatuvar ilaçların yan etkileri ve bunların yönetimi. *İç Hastalıkları Derg* 2013; 20: 39-47.
31. Collins E, Turner G. Maternal effects of regular salicylate ingestion in pregnancy. *Lancet* 1975; 2: 335-7.
32. Üner M, Hoşgör O. aspirinin anne ve fetüse etkileri. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni* 1997; 19: 393-6.
33. Yamaç K, Çakır N, Gürsoy R. Gebelik ve Sistemik hastalıklar. *Nobel Kitapevi*, Ankara. 2002.
34. Carp HA, Fein A, Nebel L. Effect of diclofenac on implantation and embryonic development in the rat. *Eur J Obstet Gynecol* 1988; 28: 273-7.
35. Nakatsuka T, Fujii T. Comparative Teratogenicity Study of Diflunisal and Aspirin in the Rat. In: *Catalog of Teratogenic Agents*. Johns Hopkins University Press. Baltimore. 1989, pp. 222.
36. Ostensen M, Husby G. Antirheumatic drug treatment during pregnancy and lactation. *Scand J Rheumatol* 1985; 14: 1-7.
37. Hennesy MD, Livinston EC, Papagianos J, Killam AP. The incidence of ductal constriction and oligohydramnios during tocolytic therapy with ibuprofen. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 324.
38. Tekşam Ö, Yiğit Ş, Karagöz T, Korkmaz A, Yurdakök M, Tekinalp G. Yenidoğan bebeklerde patent duktus arteriozusun tedavisinde oral ibuprofen ve intravenöz indometazin: Bir retrospektif çalışma. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg* 2004; 47: 96-102.
39. Moise KJ, Kirshon B, Cano LE, Rognerud C. Placental transfer of indomethacin in the human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 549-54.
40. Rauk PN, Laifer SA. Ketorolac blocks ritodrine-stimulated production of PGF2a in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 274.
41. Needs CJ, Brooks PM. Antirheumatic medication in pregnancy. *Br J Rheumatol* 1985; 24: 282-90.
42. Wilkinson AR. Naproxen levels in preterm infants after maternal treatment. *Lancet Oncol* 1980; 2: 591-2.
43. Gökhan N, Çavuşoğlu H. Gebelik. *İçinde: Tıbbi Fizyoloji*. Nobel Tıp Kitapevi, İstanbul. 1989, pp. 624.
44. Piercy CN. Düşük Doz Aspirin. *İçinde: Sistemik Hastalıklar ve Gebelik*. Editörler: Koçak İ, Üstün C. Nobel Kitapevleri, Ankara. 2003, pp. 18-19.