

# Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların gebelikteki toksisiteleri ile ilgili literatürlerin gözden geçirilmesi

Alpaslan Gökçimen\*, M. Ali Malas\*\*

\* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji Embriyoloji AD. Isparta

\*\* Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi AD. Isparta

## Özet

Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ)'lar genellikle romatizmal hastalıklarda, ağrı, ateş ve enflamasyonun tedavisi için kullanılır. Gebelikteki aktif romatizmal hastalığın tedavi edilmesi, anne sağlığı ve fetüsün gelişimi için önemlidir. Hamilelikte antiromatizmal ilaçların kullanımı üzerine bilgiler sınırlıdır. NSAİİ'ların romatoid artrit tedavisindeki etkisi aspirin ve indometazinde incelenmiştir. Bunun yanında, ibuprofen, sulindak, ketoprofen ve diklofenak'ın gebelikte kullanımı hakkında bilgiler çok sınırlıdır. Herhangi bir NSAİİ'nin gebelerde kullanımını takiben teratojeniteye yol açtığına dair bir kanıt yoktur. Fakat, NSAİİ'nin gebelik süresince kullanımının annede ve fetusda yan etkilere yol açtığı bildirilmiştir. Hamileliğin son trimesterinde artrit veya tokolitik tedavi amacıyla uygulamada kullanılan NSAİİ'da çok dikkatli olunmalıdır. Hamilelikte verilen diklofenak sodyum'un gebelik ve doğum süresini uzattığı gözlenmiştir. Postnatal dönemde duktus arteriosusta (DA) kasılma, hidrops fetalis, oligohidroamnios, ileal perforasyon, beyinde kistik lezyonlar, özellikle karaciğerde parankimal dejenerasyona yol açtığı görülmüştür.

**Anahtar kelimeler:** Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç, gebelik, toksisite

## Abstract

### The looking over the literatures interested in the pregnancy toxicity of nonsteroidal anti enflamatuvar drugs

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are generally used for the treatment of pain, fever and inflammation in rheumatic diseases. The therapy of active rheumatic disease in pregnancy was important for the mother's health and development for the fetus. However, knowledge on the use of antirheumatic drugs during pregnancy is limited. Studies on the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of rheumatoid arthritis have concentrated on aspirin and indomethacin. Information about the use of ibuprofen, sulindac, ketoprofen and diclofenac during pregnancy is limited. There is no evidence for teratogenicity of any NSAID in humans. As NSAID given during pregnancy have the potential to cause adverse maternal and fetal effects. Application of NSAID as a part of arthritic or tocolitic treatment during the last trimester of gestation should be performed very carefully, since Diclofenac Sodium given during pregnancy, maternal effects include the prolongation of pregnancy and labor, reported adverse fetal effect of NSAID include constricted ductus arteriosus, hidrops fetalis, oligohydroamnios, ileal perforation and cystic brain lesions, result in paranchymal degeneration especially in liver in postnatal period.

**Keywords:** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, pregnancy, toxicity

## Giriş

Çalışmamızda Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ)'ların fetal materyaller üzerindeki etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar gözden geçirilmiş ve klinikte sıkça kullanılan bu ilaçların özellikle hamilelik esnasında dikkat edilmesi gereken yönleri ele alınmıştır. NSAİİ'ların gebelikteki kullanımında dikkat edilmesi gereken yönleri canlı bireylerde ve deneysel çalışmalarda gösterilen bulgular tedavi etkilerinin tartışılmasında önemli ipuçları göstermiştir.

### Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçlar hakkında genel bilgi

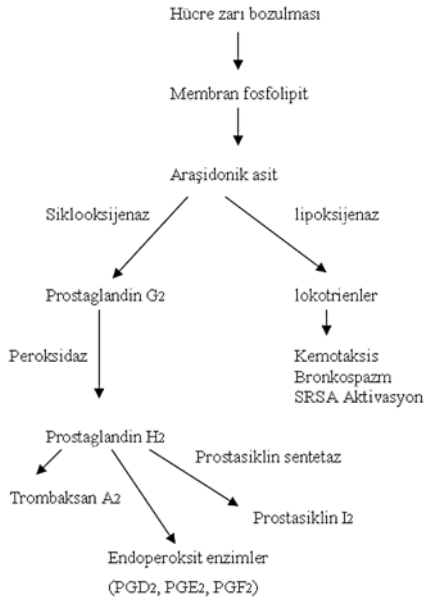
Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaç (NSAİİ)'lar genelde anti-romatizmal ilaç olarak bilinirler. Prostaglandin (PG) sentetaz enzimini bloke ederek etki gösterirler. Normalde PG öncü maddesi araşi-

donik asit hücre membranında depo edilir. Hücre membranını etkileyen faktörlerle araşidonik asit ürünleri ortaya çıkar. Bu ürünler yangı oluşumunda önemli mediatör ve modülatörlerdir (Şekil 1). NSAİİ'lar PG sentezini önleyerek yangıyı azaltırlar, ateş yükselmesine engel olurlar, ağrı kesici etki gösterirler (1, 2).

### Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların gebelikte kullanımı

NSAİİ'lar kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarınca sıklıkla kullanılırlar. Özellikle erken doğumu, semptomatik polihidroamniyozu ve preeklampsiyi önlemede, primer dismenorede, rahim içi araçlardan doğan dismenore ve menorajileri tedavi etmekte kullanılmaktadır (3,4).

Son 10 yılda bu ajanların potansiyel toksik durumlarıyla birlikte kullanımları da giderek artmıştır (1).



**Şekil 1** : Hücre membranını etkileyen faktörlerle araşidonic asit ürünlerinin ortaya çıkması.

NSAİİ'lar PG'lerin biyosentezini inhibe ederek plasental engeli geçip fetal dolaşıma girerek toksik etkilerini çeşitli organ ve dokularda gösterirler (4). Bu bağlamda fetüs ve yeni doğanlarda önemli yan etkilere ve hatta malformasyonlara neden olabilirler. Bu ilaçların nadir de olsa fetal ve yeni doğanda kalp-akciğer, mide-barsak, beyin ve böbrek komplikasyonlara yol açarlar (5).

### Nonsteroidal anti-inflamatuvar ilaçların gebelikte kullanımı konusunda yapılmış çalışmalar

NSAİİ'lar gebelikte kullanıldığında, fetüste en sık rastlanılan yan etkisi DA'da kasılmaya neden olurlar (3,6-11). DA'un kasılması dolayısıyla erken kapanması fetusun sağlığı ve hayatının devamı için çok büyük bir risk oluşturur. Sağ ventrikül yetmezliği, pulmoner hipertansiyon ve hatta ölüm meydana gelebilir (6, 11). Bununla ilgili olarak yapılan bir çalışmada 34 tane NSAİİ değerlendirilmiştir. İndometazin fetüste kuvvetli duktal kasılmaya, fenilbutazonun orta derecede, aspirininin hafif derecede, salisilamidlerin duktus arteriosusta kasılmaya yol açmadıkları bildirilmiştir(9).

PG'ler palatin bölgenin normal gelişiminde önemli rol oynadıklarından bazı NSAİİ'lar bu bölgede teratojenik etki gösterirler. Bu grubun içerisinde sulindak sıklıkla yarık damağa yol açarken, indometazin grubunun etkisiz olduğu gösterilmiştir (13).

Ayrıca hidrops fetalis, oligohidroamnios, ileal perforasyon, beyinde kistik lezyonlar özellikle karaciğerde parankimal dejenerasyona yol açtığı görülmüştür (14).

NSAİİ'lar infertilite vakalarına neden olabilirler. Diklofenak uygulanan sıçanlarda blastosist implanta-

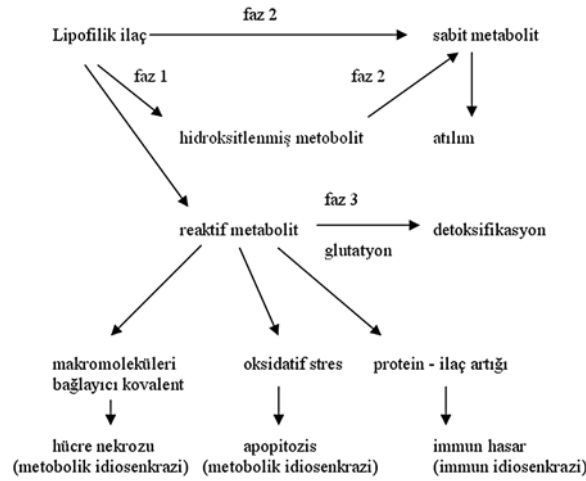
syonunun % 34 oranında geciktiği bildirilmiştir (15). Başka bir çalışmada gebe sıçanlara 5 mg/kg diklofenak uygulandıktan sonra fetüslerin kaburgalarında deformiteler olduğu bildirilmiştir (16). Gebe tavşanlarda 10 mg/kg diklofenak'ın herhangi bir teratojenik etki meydana getirmediği rapor edilmiştir (17).

Fetüste ve yeni doğanda yukarıda belirttiğimiz toksik etkiler ortaya çıkarken, gebelerde gebelik ve doğum süresi uzar (18, 19). Normal doğumun önemli özelliklerinden birisi uterus servikal maturasyondur. Serviks uterideki glikozaminoglikanlar özellikle PGE2 ve eikosanoitlerce etkilenerek servikal olgunlaşmaya iştirak ederler. Servikal maturasyon miyometriyal aktiviteden ziyade, düşük düzeyde PG leri gerektirir. Ayrıca PG lerce indüklenen miyometriyumun aktivitesini inhbe eden relaksin servikal yumuşamayı kolaylaştırır (20). Progesteronun bazı türleri gebeliğin devamı için zorunludur ve kan düzeyleri azdır. Progesteron fosfolipaz A2 inhibisyonu yoluyla PG sentezini azaltır (20). PG'lerin etkisi servikste heparan sülfat metabolizması üzerinedir. PGE2 servikal heparan sülfat konsantrasyonunu artırır ve PG sentezi azalır. Bilindiği gibi diklofenak siklooksijenaz inhibitörü olarak PG sentezini inhibe eder. Bu durumda diklofenak'ın etkisi azalmış heparan sülfat konsantrasyonunu provoke etmesidir. Steroidler doğumun başlamasında önemli rol oynarlar ve prostanoit metabolizması üzerinden etkilerini gerçekleştirirler (20).

Yapılan deneysel çalışmalarda sıçanların normal gebelik süresi NSAİİ' lar ile 21-23 günden 28-29 güne kadar uzamaktadır. Aynı durum NSAİİ kullanan gebelerde de gözlenmiştir (18, 19). NSAİİ'ların gebelerde yol açtığı gebelik süresi ve doğumun uzaması yukarıda bahsedilen mekanizmalarla açıklanabilir.

Yetişkinde gebeleri etkileyen NSAİİ'lar normal yetişkinlerin en çok toksik etki gösterdikleri organlar böbrekler ve karaciğer olmuştur. Yetişkinlerin böbreğinde gözlediğimiz toksik etkiler postnatal dönemde de gözlenmiştir. Ödem, oligüri, hiponatremi ve belirgin hiperkalemiyle birlikte renal yetmezlik oluşturmasıdır (21). Normalde intrarenal PG ler (özellikle PGE2 ve A) renal perfüzyon, glomerüler filtrasyon ve sodyum dengesi için düzenleyici rol üstlenirler. NSAİİ'lar ile PGE2'de önemli ölçüde düşmeler görülmüştür (2). Böbreğe toksik etkileri mitokondrial membran permeabilite transition (MMPT) indüklemeleriyle ilişkilidir. MMPT'nin artışına paralel olarak mitokondrial matriks içerisindeki kalsiyum düzeyleri artar ve mitokondriyon membran potansiyeli inhibe olur. Bu etki özellikle diklofenak grubu NSAİİ'larda gözlenmiştir (22).

Yetişkin karaciğere etki mekanizması farklıdır. Karaciğerde NSAİİ'ların metabolizması şekil 2 de



**Şekil 2 :** Karaciğerde NSAİİ'lerin metabolizması özeti.

özetlenmiştir. NSAİİ'lerle birlikte karaciğer hasarının histolojik çeşitleri aşağıda belirtilmiştir (23).

- 1-Hepatoselüler hasarlanma: aspirin, diklofenak, indometazin, fenilbutazon, etodolak, nabumeton, oksaprozin, ibuprofen
- 2-Kolestatik hasarlanma: ibuprofen, sulindak, nabumeton, naproksen, piroksikam, etodolak
- 3-Karışık hasarlanma: sulindak, diflunisal
- 4-Yağ dejenerasyonu: aspirin, indometazin, ibuprofen
- 5-Otoimmün hasarlanma: diklofenak
- 6-Granümatöz: fenilbutazon

### Sonuç

Gebelikte kullanılan NSAİİ'lerin DA'da kasılmaya neden olduğu, akabinde sağ ventrikül yetmezliği, pulmoner hipertansiyon geliştiği gözlenmiştir. Yeni doğanda karaciğere oksijenden fakir kan gitmekte ve neticede karaciğer parankiminde vakuoler ve granüler dejenerasyonlar gözlenmektedir (24).

### Kaynaklar

1. Simon LS. Actions and toxic effects of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Curr Opin Rheumatol*, 1994; 6 (2): 457-8.
2. Kurtoğlu S. Zehirlenmeler. Erciyes Yayınları, Kayseri 1992, pp: 300-5.
3. Schoenfeld A, Bar Y, Merlob P. NSAIDs: maternal and fetal considerations. *Am J Reprod Immunol*, 1992; 28(3-4): 141-7.
4. Dawood MY. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and reproduction. *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 169(5): 1255-65.
5. Zenker M, Klinge J, Kruger J. Severe pulmonary hypertension in a neonate caused by premature closure of ductus arteriosus following maternal treatment with diclofenac: a case report. *J Perinat Med*, 1998; 26(3): 231-4.
6. Rein AJ, Nadjari M, Elchalal U, Nir A. Contraction of the fetal ductus arteriosus induced by diclofenac. Case report: *Fetal Diagn Ther*, 1999; 14(1): 24-51.
7. Levin DL, Mills LJ, Garriott J, Campbell W. Constriction of the fetal ductus arteriosus after administration of indomethacin to the pregnant ewe. *J Pediatr*, 1979; 94(4):

647-50.

8. Talati AJ, Salim MA, Korones SB. Persistent pulmonary hypertension after maternal naproxen ingestion in a term newborn: a case report. *Am J Perinatol*, 2000; 17(2): 69-71.
9. Momma K, Hagivara H, Konishi T. Constriction of fetal ductus arteriosus by non-steroidal anti-inflammatory drugs: study of additional 34 drugs. *Prostaglandins*, 1984; 28(4): 527-36.
10. Takahashi Y, Harada K, Ishida A. Doppler echocardiographic findings of indomethacin-induced occlusion of fetal ductus arteriosus. *Am J Perinatol*, 1996; 13(1): 15-8.
11. Hammerman C, Kaplan M. Patent ductus arteriosus in the premature neonate: current concepts in pharmacological management. *Pediatr Drugs*, 1999; 1(2): 81-92.
12. Gökçimen A, Aydın G, Karaöz E, Malas MA. Effects of Diclofenac sodium Administration during Pregnancy in the Postnatal Period. *Fetal Diagn Ther*, 2001; 16: 417-422.
13. Montenegro MA, Palomino H. Induction of cleft plate in mice by inhibitors of prostaglandin synthesis. *J Craniofac Genet Dev Biol*, 1990; 10(1): 83-94.
14. ADRAC (Adverse Drug Reactions Advisory Committee). Premature closure of the fetal ductus arteriosus after maternal use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Med J Aust* 1998; 169(5): 270-71.
15. Carp HJ, Fein A, Nebel L. Effect of diclofenac on implantation and embryonic development in the rat. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988; 28(3): 273-7.
16. Brooks PM, Needs C. Antirheumatic medication in pregnancy (letter). *Br J Rheumatology*, 1985; 24(4): 382.
17. Russel JG: Antirheumatic medication in pregnancy (letter). *Br J Rheumatol*, 1986; 25(2): 229.
18. Ostensen M: Treatment of inflammatory rheumatic disorders in pregnancy: what are the safest treatment options? *Drug Saf*, 1998; 19(5): 389-410.
19. Ostensen M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy. *Scand J Rheumatol Suppl*, 1998; 107: 128-32.
20. Cabrol D, Dallot E, Bienzkiewicz A, Alj AE. Cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors-induced changes in distribution of glycosaminoglycans in the pregnant rat uterine cervix. *Prostaglandins* 1990; 39 (5): 515-23.
21. Bavoux F. Fetal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory agents. *Presse Med*, 28; 1992; 21(40): 1909-12.
22. Sergio A. Uyemura, Antonio C. Santos: Diclofenac sodium and mefenamic acid: potent inducers of the membrane permeability transition in renal cortex mitochondria. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 1997; 342(2): 231-5.
23. Keith GT. Hepatotoxicity of non-narcotic analgesics. *Am J Med*, 1998; 27(105): 135-195.
24. Cotran RS, Kumar W, Robbins SL. *Pathologic of Basis Disease*. Philadelphia, W. B. Saunder Co, 1999, pp 549-550.0

### Yazışma Adresi

Doç. Dr. Alpaslan Gökçimen  
SDÜ Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD  
32040 / Isparta

Tel: 0 246 2113290  
Fax: 0 246 2371165

E-mail: gokcimen@med.sdu.edu.tr