

Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçların Kadın Üreme Sistemine Etkileri: Derleme**Effects of Nonsteroid Anti-Inflammatory Drugs on Female Reproductive System: Review**Neşe ÇÖLÇİMEN¹

ORCID ID: 0000-0002-7695-3049

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD**ÖZ**

Nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, ağrı kesici, ateş düşürücü, iltihap giderici, antitoksemik, antitrombotik, antikanserojenik ve kıkırdak koruyucu etkilere sahip olan bağımlılık yapmayan bir ilaç grubudur. Dünyada en sık reçete edilen ilaç grupları içerisinde yer alırlar. 2013 yılı International Medical Statistic verilerine göre Türkiye'de 120 milyon Nonsteroid antiinflatuvar ilaç reçete edilmiştir. Bu ilaçlar, araziidonik asitten tromboksan ve prostaglandin yapımında katalizör görevi yapan siklooksijenaz enzimini inhibe ederler ve prostaglandin sentezini durdururlar. Bu şekilde inflamasyon ve ağrıya yol açacak olan mediyatörlerin salınımına engel olurlar. Nonsteroid antiinflatuvar ilaçların çoğu, düşük dozlarda analjezik, yüksek dozlarda antiinflatuvar özellik gösterirler. Dismenore, disfonksiyonel uterin kanama, erken doğum eylemi ve polihidramnios da bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadırlar. Bu derlemede, birçok etki mekanizmasına sahip olan Nonsteroid antiinflatuvar ilaçların hem obstetrik hem jinekolojik durumlarda yaygın olarak Kadın Doğum hekimlerince tercih edilmelerinden dolayı kadın üreme sistemi üzerindeki etkilerini gözden geçireceğiz.

Anahtar Kelimeler: Kadın üreme sistemi, nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlar

GİRİŞ

Opioid analjezik ilaçlar dışında kalan analjeziklere farmakolojik etki profillerine uygun olarak Nonsteroid Antiinflatuvar Analjezikler (NSAİ) adı verilmektedir. Bu grup ilaçlar bağımlılık yapmadıklarından, ağrı kesici, ateş düşürücü, iltihap giderici, antitoksemik, antitrombotik, antikanserojenik ve kıkırdak koruyucu etkilere sahip olup uyusukluk ve bilinç bulanıklığı şeklinde nitelendirilen narkoz durumu oluşturmadıklarından ağrı tedavisinde tercih edilirler (1). İnflamasyonun dört ana belirtisi olan ağrı, ödem, kızarıklık ve ateşi giderebilirler (2). Dünyada en sık reçete edilen ilaç grupları içerisinde yer alırlar. 2013 yılı International Medical Statistic (IMS) verilerine göre Türkiye'de 120 milyon NSAİ reçete edilmiştir (3)

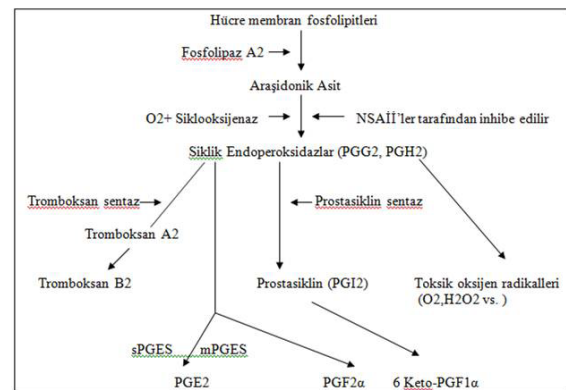
Nonsteroid Antiinflatuvar İlaçların Etki Mekanizmaları

Prostanoidler; prostaglandinler (PG), prostasiklinler (PGI₂) ve tromboksanı (Tx) içeren biyolojik olarak aktif bir ailedir. Anahtar enzim prostaglandin endo peroksidaz sentaz (PGHS), diğer adıyla siklooksijenaz (COX) enzimidir (Şekil 1).

ABSTRACT

Nonsteroidal antiinflammatory drugs are a non-addictive drug group with analgesic, antipyretic, anti-inflammatory, antitoxic, antithrombotic, anticarcinogenic and chondroprotective effects. They are included in the most frequently prescribed drug groups in the world. According to the International Medical Statistic data, 120 million Nonsteroidal antiinflammatory drugs were prescribed in Turkey in 2013. The mechanisms of action of these drugs, inhibit the cyclooxygenase enzyme which catalyzes the production of thromboxane and prostaglandin from arachidonic acid and stops the synthesis of prostaglandin. In this way they prevent the release of mediators that will lead to inflammation and pain. Most Nonsteroidal antiinflammatory drugs have analgesic at low doses, anti-inflammatory properties at high doses. Dysmenorrhea, dysfunctional uterine bleeding, preterm labor and polyhydramnios are also used as a treatment option. In this review, we will evaluate the effects of Nonsteroidal antiinflammatory drugs, which have many mechanisms of action, on female reproductive system because they are widely preferred in obstetric and gynecological situations.

Keywords: Female reproductive system, nonsteroidal antiinflammatory drugs



Şekil-1: Prostaglandin sentezi (sPGES; sitozolik prostaglandin E sentaz mPGES; mikrozomal prostaglandin E sentaz) (12)

Bu enzimin COX-1 ve 2 olmak üzere 2 major izoformu vardır. Son çalışmalarda COX-3 izoformundan da bahsedilmektedir. COX-1, normal bazal şartlarda dokularda bulunur ve mide mukozasının korunması, vasküler hemostasis, platelet agregasyonu ve böbrek fonksiyonlarında rol alır.

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Ad Soyad: Neşe ÇÖLÇİMEN

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji ABD

E-mail: colcimennese@hotmail.com

Başvuru tarihi: 29.01.2018

Kabul tarihi: 03.05.2018

COX-2'nin bazal şartlarda ekspresyonu oldukça sınırlı olduğundan, dokularda saptanamaz ve indüklenbilir form olarak nitelendirilir. İnflamasyon ve hücre transformasyonu esnasında ortaya çıkar ve bu süreçlerde rol alır (4). NSAİİ'lerin asıl etki mekanizmaları COX enzimini inhibe etmektedir. NSAİİ'ler bu enzime etki mekanizmalarına göre Non-selektif ve selektif COX-2 inhibitörleri olmak üzere 2 ana gruba ayrılırlar (5). Diğer olası etki etki mekanizmaları; hücre zarı, lenfosit, nötrofil, granülosit-monosit fonksiyonlarının, lizozomal enzim salınımının baskılanması, serbest oksijen radikallerinin (hidrojen peroksit) oluşumunun inhibisyonu veya daha zararsız moleküllere dönüştürülmesi, kompleman aktivasyonunun inhibisyonu, kininlerin aktivite ve artışının baskılanması, lipooksijenaz inhibisyonu ile lökotrienlerin sentezini azaltmak, inflamatuvar hücrelerin fonksiyonlarını ve çoğalmalarını baskılamaktır (6).

Menstrüel Siklus

Endometrium ve myometrium PG sentezi yapılabilirler (7). Endometriyal PG'ler seks steroidlerinin kontrolü altında üretilirler. Steroidlerdeki azalma, progesteronun PG sentezine karşı inhibitör etkisini ortadan kaldırır ve lokal PG artışı görülür. Ovulasyondan sonra endometriyumda östrojen ve progesteronun etkisiyle proliferasyon fazından sekresyon fazına geçerken Prostaglandin F₂ (PGF_{2α} veya F_{2α}) üç katı kadar artar ve bu artış menstruasuya kadar devam eder. PG'ler sekretuar fazda endometriyumda birikirler ve arteriollerde lokal vazokonstriksiyon yaparak menstrüel kanamanın olmasına katkıda bulunurlar. Arteriollerde meydana gelen lokal vazokonstriksiyon fonksiyonel tabakaya kan akımının azalmasına ve lokal hipoksiye neden olur. Sonuçta kan damarlarında nekroz ve kanama görülür (8). PGF_{2α} ayrıca endometrial dokunun atılımına yardımcı olan myometrial kasılmaları başlatır. Bu kasılmalar bazı kadınlarda dismenoreye neden olur (9).

PGF_{2α} myometrium kasılmasına, vazokonstriksiyona ve iskemiye; Prostaglandin E₂ (PGE₂ veya E₂) sinir uçlarının hipersensitivitesine yol açar. Bunun sonucunda da ağrı (dismenore) hissedilebilir (7).

NSAİİ'ler endometrial PG'leri (PGE₂ ve PGF_{2α}) inhibe ederek menstrüel kanama miktarını ve dismenoreyi azaltırlar. Dismenore ve disfonksiyonel uterin kanama (DUK) tedavilerinde NSAİİ'ler bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadırlar (Tablo 1).

Tablo 1: Jinekolojik ve obstetrik endikasyonlarda NSAİİ'lerin kullanımı

Dismenore	İbuprofen, Naproksen, Fenoprofen, Ketoprofen, Mefenamik asit, Meklofenamat, İndometazin, Tolmetin, Diklofenak, Etoldolak, Diflunisal, Meloksikam, Piroksikam (30)
PMS	NSAİİ
Endometriozis	NSAİİ (Etkinliği gösterilememiş denenebilir)
KPA	NSAİİ
DUK	NSAİİ (Gruplar arasında etkinlik açısından farklılık yok)
Pre-ET	Piroksikam (16)
Gebelik	Ağrı kesici, ateş düşürücü, inflamasyon giderici: Parasetamol (antiinflamatuvar etkinlik yok), İbuprofen, Naproksen, Diklofenak, Fenoprofen, Flurbiprofen, İndometazin, Meklofenamat, Piroksikam, Sulindak Diğer endikasyonlar (AFS, preklampsi profilaksi): Asetilsalisilik asit (düşük doz) (22)
Preterm Eylem	İndometazin, Sulindak, Ketorolak, Mefenamik asit, Nimesulid, Celecoxib, Rofecoxib (4)
Polihidramnios	İndometazin, Diklofenak, İbuprofen, Naproksen, Ketoprofen (24), Sulindak (29)

PMS; Premenstrüel sendrom KPA; Kronik pelvik ağrı ET; Embriyo transferi DUK; Disfonksiyonel kanama AFS; Antifosfolipid Sendrom

Ovulasyon

Ovulasyon, LH yükselmesinin tetiklediği döllenilebilir kapasitesine sahip oositin atılımının gerçekleştiği kompleks bir süreçtir. Folikül rüptürü ve oosit atılımı için periovulatuvar folikülden PG üretimi gereklidir. PGE₂ ovulatuvar PG'ler içinde anahtar bir rol oynar. PG'ler dokunun yeniden şekillendirilmesi, steroid sentezi ve luteinize folikülün neovaskülarizasyonun regülasyonunda rol oynarlar. PGE₂ üretimi ovulatuvar gonadotropin yükselmesi ile periovulatuvar folikülden Granülosa hücrelerinde PG Sentaz enzimin ekspresyonun indüklenmesiyle başlar. Fosfolipaz A₂ membran fosfolipidlerinden Araşidonik Asidi de novo olarak sentezler ve bu hücreler tarafından alınır. COX-1 ve COX-2, Araşidonik Asidi PGH₂'e dönüştürür daha sonrada PGE Sentaz ile PGE₂ sentezlenir.

PGE₂ seviyeleri foliküller sıvıda artar ve bu bu folikül rüptürü için gereklidir (10).

Non-selektif ve selektif COX-2 inhibitörleri ratlarda ovulasyon gecikmesine ve folikül rüptüründe başarısızlığa neden olurlar. İnsanda da COX-2 inhibisyonu folikül rüptürünü geciktirerek ovulasyon üzerine lokal etkilidir. Bu nedenle insanda folikül maturasyonunu ve luteoliz NSAİİ'ler tarafından inhibe edilir (11).

İmplantasyon

PG'lerin embriyo implantasyonunda önemli rolleri vardır. COX-1, COX-2, cPGES, mPGES 1-2 ve PGI₂ sentaz insan, fare ve ratlarda implantasyon penceresinde ekspresse edilirler (12).

Progesteronun indüklediği desidualizasyona PG'lerde katılır. PG'ler stromal hücrelerin desidualizasyonunda gereklidirler. PGE₂ ve PGF_{2α} bu süreçte rol oynayan ana PG'lerdir, PGI₂ ninde katkısı mevcuttur. PG'ler stromal fibroblastların sekretuar, epitel benzeri desidual hücrelere dönüşümünde rol oynarlar. COX-2 progesteronun uyardığı epitelial-mezenşimal dönüşümde rol alan Snail transcription repressor regülasyonunda rol oynar. PG'ler muskuler kontraktilitenin bir mediatörü olarak da bilinirler ve embriyonun tuba uterinalarda transportunu sağlarlar. PG'ler düz kasların hem kasılmasına hem de gevşemesine aracılık ederler. COX-2, PGES ve İnozitol Fosfat (IP) reseptörlerinin insan fallop tüplerinden eksprese edildiği ve burada tuba uterinaların düz kasları üzerinde otokrin regülatör olarak görev yaptıkları rapor edilmiştir (12). Embriyo gelişiminde de PG'lerin rolü vardır. COX-1, COX-2 ve PGI₂'in 4 hücreli embriyo da farenin iç hücre kitlesi ve trophoektodermden de ekspresse edildiği rapor edilmiştir (13)

PGI₂'nin antiapoptotik bir faktör olarak blastosit hücre apoptozisini regüle etmekte olduğu rapor edilmiştir (12). PGI₂ ve PGE₂ embriyo gelişiminde önemli bir rol oynarlar. mPGES mRNA embriyo gelişiminin preimplantasyon aşamasında tüm safhalarda tesbit edilir. PGE₂ trofoblast invazyonunda rol alır, extravillöz trofoblast hücrelerinin fonksiyonunu inhibe ederek, aşırı trofoblast proliferasyon ve migrasyonunu engeller (14).

NSAİİ'lerin embriyo transportu, implantasyon, plasenta gelişimi ve gebeliğin ilerleyen safhalarına PG'in sentezini inhibe ederek etki ettikleri ve embriyo ölümüne neden oldukları hayvan modellerinde gösterilmiştir (14).

Ancak inekler üzerinde yapılan bir çalışmada Embriyo Transfer (ET) öncesi tek doz ibuprofen kullanımının belirgin şekilde implantasyon oranını artırdığı belirtilmiştir (15).

İnsanlarda IVF/ICSI sikluslarında ET öncesi NSAİİ lardan piroksikam'ın verildiği çalışmada (16), piroksikam verilen grupta kontrol grubuna göre implantasyon ve gebelik oranlarında belirgin fark olduğunu bildirmelerine rağmen indometasin kullanılarak yapılan çalışmada (17), indometasin kullanılan grupta, kontrol grubu arasında implantasyon ve gebelik oranları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır. Literatür tarandığında yüksek doz NSAİİ kullanımında implantasyonun engellenmesi ihtimali olmakla birlikte düşük doz NSAİİ kullanımında implantasyon oranlarını düzlediğini bildiren yayınlarda mevcuttur.

Gebelik ve Doğum

NSAİİ'ler gebelikte ağrı kesici, ateş düşürücü ve iltihap giderici özelliklerinden dolayı kas ve eklem rahatsızlıklarında, romatizmal hastalıklarda yaygın olarak kullanılırlar. Ayrıca obstetrik komplikasyonlardan; erken doğum eylemi ve semptomatik polihidramniosda da kullanılmaları sözkonusudur. Gebelikte kullanımında dayanılan temel ilke Food and Drug Administration (FDA)'na göre birinci ve ikinci trimesterde B/C kategorisinde, üçüncü trimesterde D kategorisinde olmalarıdır (2).

NSAİİ'leri erken gebelik döneminde kullananlarda yapılan restroseptif vaka-kont-

rol ve kohort çalışmalarında spontan abortus riskinin artmış olduğu ve bu risk artışının konsepsiyon döneminde ilaçları kullananlarda ve bir haftadan daha uzun süre ilaç kullananlarda daha belirgin olduğu bildirilmiştir (14,18-20).

Yine erken gebelikte NSAİİ kullanımının konjenital anomali görülme insidansını arttırdığı bildirilmiştir. Yapılan hayvan çalışmalarında ratlara terapötik dozun 5 katı (çok yüksek) doz NSAİİ verilmesi sonucu kontrol grubu ratlardan çok daha fazla oranda santral sinir sistemi, iskelet sistemi ve vasküler sistemi de içeren malformasyona rastlanmıştır. Benzer bulgular fare, tavşan, maymun ve köpekte de tesbit edilmiştir (21). İnsanda yapılan retroseptif vaka-kontrol ve kohort çalışmalarında yarık dudak, kardiyak anomali (özellikle ventiküler septal defekt), gastroşizis gibi konjenital anomalilerin riskini artırdığı bildirilmiştir (22).

Gebelikte PG'ler; plasenta, fetal membranlar ve myometriyumda üretilirler. COX-2 mRNA gebelik boyunca ve doğumda bu dokularda artar. Ancak COX-1 gebelik boyunca sabit kalır. COX-2 fetal membranlardan PG'lerin salınımından sorumludur (23). Doğum başlamadan önce fetal membranlar, koryon-desidua ve myometriyumda COX-2 en yüksek seviyeye çıkar. Bu nedenle Preterm eylem tedavilerinde selektif COX-2 inhibitörleri (sulindak, nimesulid ve celecoxib) daha az fetal ve maternal yan etkilerinden dolayı önerilmektedir (22). Ayrıca indometazin preterm eylem tedavilerinde yaygın olarak kullanılan ve bu konuda üzerinde en fazla çalışma yapılan PGS inhibitörüdür (24).

Doğum öncesi ve esnasında uterusu inflamasyon benzeri olaylar ortaya çıkar. PG'ler ve sitokinler artar (23). PG'ler, servikal stromaya lökosit ve makrofaj infiltrasyonu sağlayarak kemotaktik ajan gibi de etki ederler. Bu inflamatuvar hücreler servikal yumuşama ile ilgili ekstraselüler matriksteki değişikliklere neden olan özel yıkıcı enzimlerin kaynağını oluştururlar (25). NSAİİ bu inflamatuvar süreci inhibe ederek gebelik süresini ve doğum sürecini uzatırlar, bu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (26).

Diğer yönden uterus üzerine oksitosinin etkisini başlatmada, uterusu kontraksiyonları başlatmada ve servikal olgunlaşmada da PG'ler önemli mediatörlerdir. Doğuma hazırlık aşamasında uterusu PG'ler ve predominant olarak PG2'ler üretilir. Başlıca uterotonik PG'lerden PGE2 ve PGF2α'nın sentezi artar. Bu PG'ler myometriyum hücreleri arasındaki "gap junction" sayısını ve myometrial hücrelere kalsiyum bağlanması önleyerek intraselüler kalsiyum yoğunluğunu artırır ve uterusu kontraksiyonlara neden olurlar (27,28).

NSAİİ sadece PG sentezini inhibe etmemekte aynı zamanda diğer mekanizmalarla da uterusu kontraktile üzerine etki etmektedirler. Düz kas hücrelerinde kalsiyum kanallarını inhibe etmekte ve tüm hücrelerin sitozolünde inaktif şekilde bulunan, hücre fonksiyon regülasyonunda görevli olan Transkripsiyon faktörü NF-kB'ye düz kaslarda etki ederek, bunun aktivitesini inhibe etmekte ve uterusu kontraktileyi azaltmaktadır (23).

Semptomatik polihidramniosta, amniyon sıvı volümünü azaltmada NSAİİ'lar bir tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadırlar.

NSAİİ'ların böbrek üzerindeki toksik etkileri COX-2'yi inhibe ederek PG sentezini bloke etmek yoluyla. PGE2 hem intrarenal vasküler tonusu hem de su ve tuz dengesini düzenler. PGE2, vazodilatör özelliklere sahip olduğundan angiotensin II, katekolaminler, vazopressin ve endotelin gibi vazokonstriktör maddelerin etkisine karşı koyar. PGE2'nin katkılarıyla glomerüler filtrasyon hızı ve renal perfüzyon regüle edilir (4).

NSAİİ 'lar fetal arjinin vazopresin sekresyonunu da uyandır ve bunu sonucunda vazopresinin indüklediği antidiürezis oluşur. Böbrek kan akımı ve fetal üriner üretim azalır. Ayrıca fetal akciğer sıvı üretimini inhibe eder ve emilim oranını artırır. Böylece amniyon sıvı volümünde azalma oluştururlar (29).

Obstetrik ve jinekolojik endikasyonlarda NSAİİ'lar kullanımları Tablo 2'de özetlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Satılmış M, Bilgili A. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların yeni kullanım seçenekleri. Derleme. Erciyes Üniversitesi Veteriner Fakültesi Dergisi, 2013; 10(1): 63-71.
2. Özbudak H, Ünal AZ, Sabuncuoğlu S. Gebelikte non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımının değerlendirilmesi. Marmara Pharmaceutical Journal, 2016; 20: 64-71.
3. Eminler AT, Uslan MI, Köksal AŞ, Parlak E. Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçların üst gastrointestinal sistem yan etkileri ve önlenmesi. Güncel Gastroenteroloji, 2014; 18(3): 333-8.
4. Antonucci R, Zaffanello M, Elisabetta P, Porcella A, Cuzzolin L, Dolores Pilloni M et al. Use of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Pregnancy. Impact on the Fetus and Newborn. Current Drug Metabolism, 2012; 13(4): 474-90.
5. Modi CM, Mody SK, Patel HB, Dudhatra GB, Kumar A, Avale M. Toxicopathological overview of analgesic and anti-inflammatory drugs in animals. Journal of Applied Pharmaceutical Science, 2012; 02(01): 149-57
6. Duman EN. NSAİİ ilaçların kronik ağrı tedavisinde yeri. Klinik Gelişim Dergisi, 2007; 20(3): 145-9.
7. Jolin JA, Rapkin A, Pelvik ağrı ve dismenore. Ed. Berek JS, MD, Novak Jinekoloji, İzmir, Nobel Tıp Kitabevi, 2004; 421-48.
8. Taşkın L. Üreme siklusu anomalileri. Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği, 8. Baskı, Ankara, Sistem Ofset Matbacılık, 2007; p.575-7.
9. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorsan LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Üreme endokrinolojisi, Williams Jinekoloji, 1. Baskı, Hadımköy-İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2010; p.330-61.
10. Duffy DM, Dozier BL, Seachord CL. Prostaglandin Dehydrogenase and Prostaglandin Levels in Perioovulatory Follicles: Implications for Control of Primate Ovation by Prostaglandin E2. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2005; 90(2): 1021-7.
11. Thill M, Becker S, Fischer D, Cordes T, Hornemann A, Diedrich K, et al. Expression of Prostaglandin Metabolising Enzymes COX-2 and 15-PGDH and VDR in Human Granulosa Cell. Anticancer Research. 2009; 29: 3611-8.
12. Salleh N. Diverse Roles of Prostaglandins in Blastocyst Implantation. Scientific World Journal, 2014; 968141.
13. Huang JC, Wun WSA, Goldsby JS, Matijevic-Aleksic N, Wu KK. Cyclooxygenase-2-derived endogenous prostacyclin enhances mouse embryo hatching. Human Reproduction, 2004; 19(12): 2900-6.
14. Daniel S, Koren Gideon, Lunenfeld E, Bilenko N, Ratzon R, Levy Amalia. Fetal exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs and spontaneous abortions. CMAJ, 2014; 186(5): 177-82.
15. Elli M, Gaffuri B, Frigerio A., Zanardelli M., Covini D., Candiani M, Vignali M. Effect of a single dose of ibuprofen lysinate before embryo transfer on pregnancy rates in cows. Hum Reprod. 2001; 121(1): 151-4.
16. Moon HS, Park SH, Lee Jo, Kim KS, Joo BS. Treatment with piroxicam before

- embryo transfer increases the pregnancy rate after in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. 2004; 82 (4): 816-20.
17. Bernabeu R, Roca M, Torres A, Ten J. Indomethasin effect on implantation rates in oocyte recipients. *Hum Reprod*. 2005 (Epub ahead of print).
18. Nakhai-Pour HR, Broy P, Sheehy O, Berard A. Use of nonaspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ*, 2011; 183: 1713–20.
19. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case- control study. *BMJ*, 2001; 322 (7281): 266-70.
20. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ*, 2003; 327 (7411): 368.
21. Collins E. Maternal and fetal effects of acetaminophen and salicylates in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1981; 58: 57-62.
22. Bloor M, Paech M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and the initiation of lactation. Review. *Anesth Analg*. 2013; 116(5): 1063-75.
23. Loudon JAZ, Groom KM, Bennett PR. Prostaglandin inhibitors in preterm labour. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2003; 17(5): 731–44.
24. Schafer C, Peters P and Miller RK. *Drugs During Pregnancy and Lactation. Treatment options and risk assessment*. 2007. Second edition. Typeset by Charon Tec Ltd (A Macmillan Company), Chennai, India.
25. Rusell KP, Biswas MK. The course and conduct of normal labour and deliver. In: Pernol MC editors. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*. Norwalk : Appleton and Lange, 1991; 198-224.
26. Kökçü A, Üstün C, Çokşenim Ş, Balat Ö. Gebe Rattara Uygulanan Diklofenak Sodyum'un Fetüs Sayısı ve Gebelik Süresine Etkisi. *T Klin Jineköl Obst*. 1992; 2: 295-7.
27. Karadağ Öİ. Miadında gebelerde membran sweeping'in gebelik süresine etkisi: randomize kontrollü çalışma. Uzmanlık Tezi. İstanbul, 2007.
28. Arias F. Pharmacology of Oxytocin and Prostaglandins. *Clinical Obstetrics and Gynecology*, 2000; 43(3): 455-68.
29. Hamza A, Herr D, Solomayer EF, Solomayer GM. Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy. Review. *Geburtsh Frauenheilk*, 2013; 73: 1241–6.
30. Topçu Akduman A, Budur OÇ. Primer Dismenorede Tedavi Yaklaşımları. *Derleme. Anadolu Klin*. 2016; 21(3): 235-40.