

Bölüm 4

ROMATİZMAL HASTALIKLARDA GEBELİK VE LAKTASYONDA KLASİK VE BİYOLOJİK KONVANSİYONEL İLAÇLARIN KULLANIMI

Reşit YILDIRIM¹

GİRİŞ

Günümüzde otoimmün romatizmal hastalıklara tanı koyma sıklığında artış ve yeni gelişen tedavi yaklaşımları ile birlikte gerek morbiditede ve gerek mortalitede belirgin azalma gözlenmiştir. Özellikle yıllar içerisinde akademik veri havuzunda klinik gözlemsel çalışmalarla elde ettiğimiz bilgiler ışığında otoimmün romatizmal hastalığı olan hastaların gebelik yönetimine yaklaşım daha standart bir hal almıştır. Ancak gebelik ve romatizmal hastalıkların tedavileri ile ilgili veriler, genellikle plansız gebelikler ve takip dışı kalmalar sonucu oluşan ilaç maruziyetleri ile yıllar içerisinde biriken gözlemsel verilere dayanmaktadır. Halen Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi'nin gebelik ile ilgili oluşturmuş olduğu sınıflama yöntemi başvuru kaynağı olsada, sadece hayvan çalışmalarının varlığı, gebe hastalarda randomize kontrollü çalışmaların yetersizliği gibi nedenlerle, hasta yönetimine yaklaşımda bu gebelik kategorizasyonu çoğu kez yetersiz kalmaktadır. Bu yazıda gerek klasik gerekse biyolojik hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların gebelik ve laktasyon dönemindeki kullanımı, fetüs üzerine etkileri ve korunma yolları anlatılacaktır.

ANTI-İNFLAMATUVAR İLAÇLAR

Non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ)

Hayvan deneylerinde siklooksijenaz-1 (COX-1) ve COX-2'nin ovülasyon ve implantasyonu engelleyebildiği gösterilmiştir ⁽¹⁾. Her ne kadar, konsepsiyon anında ve/veya gebelik sürecinde aspirin ya da NSAİİ verildiğinde düşük riskinin arttığını gösteren çalışmalar⁽²⁾ olsa da in-vitro fertilizasyon (IVF) ile gebelik planlanan olgularda yapılan bir çalışmada, embriyo transferi öncesinde NSAİİ ilaç kullanımının, implantasyon, gebelik ve düşük oranları üzerine etkili olmadığını gösteren veriler de mevcuttur ⁽³⁾. Bu ilaçlar gebeliğin 32. haftasına kadar klinik gereklilik halinde güvenle kullanılabilir. Ancak 32. haftadan sonra duktus arte-

¹ İç Hastalıkları Uzmanı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Romatoloji BD. celeng18@gmail.com

CD20) gibi ajanların gebelikte ve laktasyonda kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir. Bu nedenle gebe kalınması halinde bu ilaçların revize edilmesi vesadece gebelikte uyumlu bir ilaç ile hastalık kontrolü sağlanamadığı durumlarda kullanılabilceği belirtilmektedir⁽²⁰⁾.

KAYNAKÇA

1. Reese J, Zhao X, Ma WG, et al. Comparative analysis of pharmacologic and/or genetic disruption of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 function in female reproduction in mice. *Endocrinology* 2001;142:3198-206.
2. Li DK, Liu L, Odouli R. Exposure of non-steroidal anti-inflammatory drugs during pregnancy and risk of miscarriage: population based cohort study. *BMJ* 2003;327:368-73.
3. Kumbasar S, Gül Ö, Şık A. Evaluation of the effect of indomethacin and piroxicam administration before embryo transfer on pregnancy rate. *J Obstet Gynaecol Res* 2017;43(3):536-42.
4. Siu KL, Lee WH. Maternal diclofenac sodium ingestion and severe neonatal pulmonary hypertension. *J Paediatr Child Health* 2004;40:152-3.
5. Shintaku K, Hori S, Satoh H, et al. Prediction and evaluation of fetal toxicity induced by NSAIDs using transplacental kinetic parameters obtained from human placental perfusion studies. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73(2):248-56.
6. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis* 2016;75(5):795-810.
7. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs: Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
8. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-39.
9. Bay Bjorn A, Ehrenstein V, Holmager Hundborg H, et al. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Therapeut* 2014;21(2):7380.
10. Ostensen M, Forger F. Management of RA medications in pregnant patients. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:382-90.
11. Norgard B, Pedersen L, Christensen L, et al. Therapeutic drug use in women with crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1406-13.
12. Kemp MW, Newnham JP, Challis JG, et al. The clinical use of corticosteroids in pregnancy. *Hum Reprod Update* 2016;22(2):240-59.
13. Flint J, Panchal S, Hurrell A, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding-Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(9):1693-7
14. Chambers CD, Johnson DL, Robinson LK, et al. Organization of Teratology Information Specialists Collaborative Research Group. Birth outcomes in women who have taken leflunomide during pregnancy. *Arthritis Rheum* 2010;62(5):1494-503.
15. Ostensen M, Forger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:470-5.
16. Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A, Berkun Y, et al. Pregnancy outcomes in women with familial Mediterranean fever receiving colchicine: is amniocentesis justified? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62(2):143-8
17. Ostensen M. The use of biologics in pregnant patients with rheumatic disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2017;10:661-9

Güncel Genel Dahiliye Çalışmaları

18. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:286-92;quiz e24.
19. Ostensen M, Lockshin M, Doria A, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. Rheumatology (Oxford) 2008;47 Suppl 3:iii28-31.
20. Apraş Bilgen Ş, Kılıç L, Erden A, et al. Çalışma Grubu TRDRHGY. Türkiye Romatoloji Derneği romatizmal hastalıklarda gebelik yönetimi ve gebelikte anti-romatizmal ilaç kullanım önerileri. j Turk Soc Rheumatol 2019;11:91-104.