

Kalp Hastası Hamile Annelerin, Gebelik Süresince Aldıkları İlaçların Fötüs Üzerindeki Olumsuz Etkileri

Dr. Nurten MERİÇ (*)

ÖZET

Bu makalede gebe kardiyakların, hamilelik esnasında kardiyak komplikasyonları tedavi için aldıkları ilaçların, fötüs üzerindeki olumsuz etkileri gözden geçirildi.

SUMMARY

TREATMENT OF THE HEART DISEASES DURING PREGNANCY and THE HARMFUL EFFECTS OF THE DRUGS ON THE FOETUS

In this article, the harmful effects of some drugs on foetus which are taken by the pregnant cardiac patients for treatment of their cardiac complications have been reviewed.

Gebe kardiyak hastalarda tedavi amacı ile yapılan abortus, günümüzde giderek daha az uygulanmaktadır. Kontrasepsiyonun düzgün ve doğru biçimde uygulandığı toplumlarda buna hemen hemen gerek kalmamaktadır. Tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler ve hastaların bir hastane ortamında daha yakından gözlenmesi, gebelik esnasında kalp cerrahisi uygulama zorunluluğunu son derecede azaltmış ve gebeliğin, sonuna kadar devamına olanak vermiştir. Fakat bütün bu gelişmelere rağmen, dismatrie ile komplike olmuş prematüreliliğin sebep olduğu perinatal ölümler, halen kontrol grubuna oranla 10 misli fazladır¹. İşte bu nedenledir ki bu tip olgularda kardiyolog, jinekolog ve çocuk hekimi arasında oluşturulacak sıkı iş birliği içinde hastanın takibi gerekir.

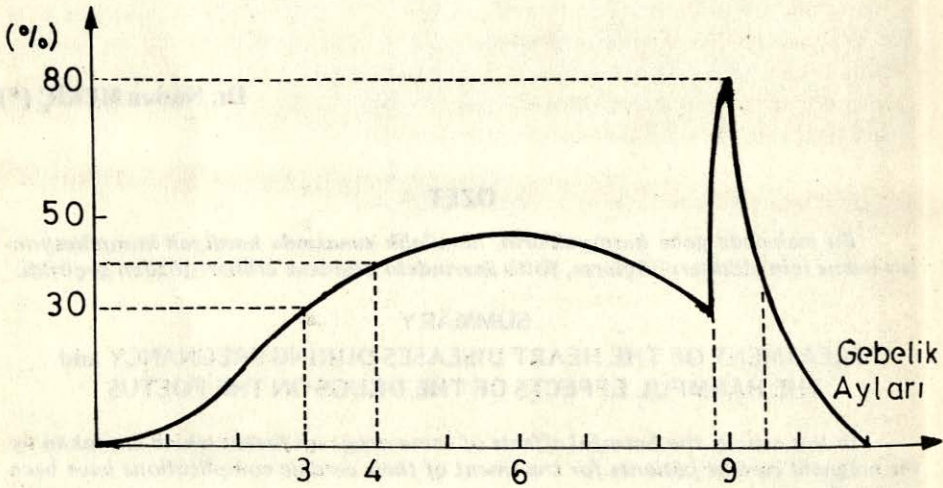
(*) Bursa Univ. Tıp Fakültesi Çocuk Kliniği Öğretim Üyesi

Gebe Kardiyaklarda Annenin Durumu:

Gebe kardiyaklarda kalp hastalığının % 85'ini romatizmal, % 10'unu konjenital nedenler oluşturur. Geri kalanını ise kardiomyopatiler ve hipertansiyona eşlik eden kalp bozuklukları teşkil eder. Bunların içinde kesin olarak gebeliğe izin verilmeyen hastalıklar; aorta stenozu, aorta koarktasyonu, Ebstein hastalığı ve Eisenmenger sendromudur. Diğer tip kalp hastalıklarında, gebe anneyi yakından takip etmek sureti ile, gebelik miadına kadar komplikasyonsuz eriştirilebilir.

Bu olgularda en sık rastlanan komplikasyon, volum artmasına bağlı olarak oluşan kalp yetersizliği'dir. Gebeliğin ilk üç ayında total kan volumu % 30 oranında artar¹. (Şekil: 1)

Kalbin işi



Şekil: 1— Gestasyon Esnasında Kalbin İş Artışı

Daha sonra gebeliğin ortasında bu artış % 50'ye ulaşır. 8. aydan sonra pulmoner ve sistemik direncin düşmesi, kan viskozitesinin azalması, kalp aktivitesini kolaylaştırır. Ancak doğum anında, gestasyonun son dönemine oranla % 40 oranında tekrar bir iş artışı olur¹. Aldosterone, Cortisone, Estrogen, Prolactin hormonlarının fazla salınması ve Sodyumun tutulması, volum artışına neden olarak gösterilmektedir. Doğumu izleyerek 10.uncu ve 30'uncu günler arasında total kan volumu tekrar normale döner.

Gebelerde, eritrositler de belirli bir oran içinde artmaktadır. Yalnız volum artışı, eritrosit artışından daha fazladır. Bu nedenle olgularda hemoglobin ve hematokrit konsantrasyonları düşmekte, böylece gebelerde gözlenen fizyolojik Anemi ortaya çıkmaktadır. Hemoglobinin 11.5 gr/100 ml'nin altında oluşu demir yetersizliğini düşündürür².

Trombo-embolik hastalıklar, kardiyak gebelerde gözlenebilecek en önemli komplikasyonlardır. Pulmoner embolilere mani olabilmek için, derin ven trombüslerinin daha önceden etkili biçimde tedavi edilmesi gerekir. Antikoagülan tedavisinin uygulanmadığı yıllarda tromboemboliler anne ölümlerine neden olmaktadır. Bugün uygun tedavi ile bu tür ölümlerde büyük oranda azalma olmuştur³.

Normal gebelerde de gözlenebilen ve hamileliğin 28.ci haftasından itibaren başlayarak gebeliğin sonuna kadar giderek artan kan basıncı yükselmeleri, gebe kardiyakları kötü biçimde etkileyebilir. Aort yetmezliği veya patent duktus gibi esasen yüksek kan basıncını havi hastalarda, bu basınç yükselmeleri tehlikeli sonuçlara yol açabilir. Hipertansiyon'lu annelerde fetal ölümler önemli derecede fazladır⁴. Paroksizmal dispne veya pulmoner ödem nöbetleri geçiren ve aşırı hipertansiyon'lu kimselerde morfin verilmesi, dijitalizasyon ve diuretikler, atakları kontrol edemiyor-sa gebeliğin sonlandırılması önerilir^{1.5.6}.

Hamilelikleri sırasında Romatizmal aktivite geçiren kardiyak gebelerde prognoz hiçte iyi değildir. Bu nedenle romatizmal kaynaklı kalp hastalığını taşıyan gebelerin, romatizmal yeni aktivasyonlar bakımından çok dikkatli bir şekilde gözlem altında tutulması gerekir. Bunun gibi, gebelerde sık rastlanan pylonefritler ve üst solunum yolu enfeksiyonları kalp hastalarını riske sokar.

Taşdıkları kardiyak hastalık veya sonradan ortaya çıkan kardiyak komplikasyonlar ne olursa olsun, gebe annelerin toleransının ne olduğunun bilinmesi çok önemlidir. Bu annelerin Newyork kalp cemiyetinin önerdiği sınıflandırma içinde değerlendirilmesi ile prognoz ve tedavi endikasyonları hakkında daha doğru kararlar alınabilir. Söz konusu sınıflandırmada gebe kardiyaklar 4 grup içinde değerlendirilmektedir¹.

Grup I: Hiçbir fonksiyonel bozukluk bulunmaksızın kardiopatilerini iyi tole eden, normal aktivite gösteren hastalar.

Grup II: Basit bir effor dispnesi şeklinde belirti veren, ancak aktivite anında hafifçe rahatsız olan gebeler.

Grup III: Oturdıkları anda bile dispneik olan, akciğerleri yüklenmiş, hepatomegali ve ödem gibi periferik belirtiler gösteren olgular.

Grup IV: Dekompansé kardiopati taşıyan, pulmoner ödem, ritm bozuklukları, pulmoner emboli ve global kalp yetersizliği bulgularından birini veya birkaçını bulduran gebe kardiyaklar.

Bu sınıflandırmada I. ve II.ci gruplarda prognoz iyidir. Gebelik süresinin tamamlanmasına izin verilir. III. ve IV. gruplar, sıkı hekim kontrolü altında veya hastahane şartlarında izlenmelidir. Son iki grupta maternal ölüm riski daha fazladır.

Gebe kardiyaklarda fütüs'ün durumu:

— Spontan düşüklükler, syanozla seyreden kalp hastalarında, muhtemelen oksijen saturasyonunun azlığına bağlı olarak sık görülmektedir. Diğer kardiopatilerde ise, kontrol grubuna oranla istatistiksel açıdan anlamlı farklar saptanmamıştır^{7.8}.

— Prematürite ve Dismatürite, hemen hemen her kardiyak gebede gözlenebilecek risklerdir. Özellikle atrial fibrilasyonlu ve pulmoner arteriyel hipertansiyonlu veya syanozlu gruptan kalp hastalığı taşıyan annelerin bebeklerinde rastlanır. Plasenta perfüzyonunun, kandaki oksijen desaturasyonu nedeni ile bozulması, fütüs'ün

intrauterin olarak gelişmemesine yol açar. Uterus içi bebek ölümleri veya tam doğum anında bebeğin ağır güçlüklerle uğraması, doğumdan sonra hypokalsemi ve hypoglisemi, psikomotor gerilik ve adaptasyon güçlükleri, sonuçta beklenecek komplikasyonlardır.

Uterus kaslarının oksijen yetersizliği, miyometrium tabakasında hipereksitabilite yaratarak prematüre doğumlara neden olabilir. Bazen perinatal ölümler erken den ortaya çıkabilir. Mortalite; atrial fibrilasyonlu annelerin bebeklerinde 2 misli, kalp yetersizliği gösteren annelerin bebeklerinde 5 misli, syanozlu kalp hastalarının bebeklerinde ise 10 misli daha fazladır. Anne hematokritinin % 65'inin üstünde olan olgularda, hiçbir bebeğin yaşamadığı saptanmıştır⁹.

Kardiopatili gebelerde gestasyonun 32'inci haftasından itibaren plazma HPL (Human Placental Lactogen) ve idrar Estrogen miktarlarının tayin edilmesi, plasentanın aktivitesi ve fötüsün canlılığı konusunda bilgiler verir¹⁰.

TEDAVİ AMACI İLE KULLANILAN İLAÇLAR

Kalp glykosidleri: Kalp yetersizliği ve atrial fibrilasyon hallerinde kullanılırlar. Plazenta bariyerini kolaylıkla geçerler. Uygun tedavi dozlarında verildikleri zaman fötüs için tehlike taşımazlar^{10,12}. Fazla dozda verildikleri takdirde, fötüste veya yenidoğan bebekte ritm bozuklukları ortaya çıkabilir.

Diüretikler: Plazma hacmini azaltan potent ilâçlardır. Bunlardan Furosemid (Lasix) ve Ethacrynic acide (Edecrine) embriotoksik veya teratojenik olmayıp gerektiğinde kolaylıkla kullanılabilir. Triamteren ve spironolacton daha az kullanılmakta olup özellikle ilk üç ayda anneye vermemeye dikkat edilir¹. Bunun gibi, Thiazid grubu diüretikler de gebeliğin son üç ayında devamlı kullanılmazlar. Bunların bebekte ağır trombositopenilere, neonatal sarılığa, fötüste su ve tuz eksikliği sendromuna yol açtığı bildirilmiştir⁶.

Antiarritmik ilâçlar: Bu grupta kullanılan ilâçlardan Quinidin, Procainamide, Xylocaine, fötüs için tehlikesiz ilâçlardır. Oysa Diphenylhydantoin teratojeniktir.

Beta-blokan ilâçlar: Uterus kaslarını eksite ettikleri ve prematüre doğumlara neden oldukları için, bu tip ilâçlar teorik olarak kontrendikedirler. Ancak kardiopatinin cinsi, bu ilâçların kullanılmasını gerektirebilir. Örneğin; obstruktif kardiomyopatiler ve supra ventriküler taşikardiler böyle bir tedaviyi gerektirebilirler. Beta adrenerjik blokaj yapan propranolol'un olumsuz etkisi, fötüs'ün büyümesini engelleme-sidir. Böyle bebekler intrauterin malnütrisyonlu ve düşük doğum kilolu doğarlar. Bunun nedeni, maternal beta adrenerjik mekanizmanın bloke edilmesi ile annede kardiyak out-put'un azalması, buna bağlı olarak uterus kanlanmasının da azalmasıdır¹³. Propranolol yenidoğan bebekte hipoglisemi krizlerine yol açabilir¹³. Bir başka araştırmaya göre hipertansiyon tedavisinde propranolol kullanılan 26 gebeden, 1 düşük, 3 ölü doğum, 2 düşük doğum kilolu bebek dünyaya gelmiş ve 22 canlı bebekten hiçbirinde hipoglisemi saptanmadığı bildirilmiştir¹⁴.

Antikoagülan ilâçlar: Bu grup içinde anti-vitamin K preparatları, placenta bariyerini aşarak fötüse geçmektedir. Gerek ven trombüsleri gerekse yapay kapak bulduran annelerde anti-vitamin K (phenindion) preparatları ile yapılan tedavilerde bebeklerin ağır kanamalar gösterdiği saptanmıştır. Özellikle koagülasyon faktörle-

rinden II, IV, IX ve X'cu faktörler önemli derecede azalmaktadır^{1 3}. Bu tür annelere IV veya intraamniotik olarak K vitaminini doğumdan evvel vermenin bir yararı olmadığı bildirilmiştir. Larsen ve arkadaşlarının bir çalışmasında, doğumdan 2-4 gün evvel özel bir teknikle bebeği İM olarak K vitamini vermekle, söz konusu eksik faktörlerin sıratle düzeltildiği belirtilmektedir³.

En ideal olanı, eğer gerekiyorsa bütün gebelik boyunca heparin kullanmaktır. Bazı kliniklerde, 34'cü haftaya kadar antivitamin K preparatları kullanılmakta, daha sonraki dönemlerde heparine geçilmektedir. Heparin placentadan geçmemektedir ve fötüs yönünden daha güvence ile kullanılır^{1 5}.

Betamimetik ilâçlar'ın erken doğum tehdidi bulunan olgularda kullanılması kontrendikedir. Çünkü bu tip ilâçlar taşikardi, ritm bozukluğu ve tromboembolik komplikasyonlara yol açarlar. Bazen teratojeniktirler (3082 gebede 249 malforme bebek)^{1 6}. Bazı kliniklerde, erken doğum tehdidi halinde valium tercih edilmektedir.

Obstetrik analjezi: Hastanın anksiyete ve ajitasyon halini önlemek ve doğum anında cereyan eden dinamik olayın rahat gerçekleşmesini sağlamak amacı ile uygulanması düşünülebilir. Gerçek şudur ki, anneye uzun süreli anestezi uygulamak, bazı sakıncaları nedeni ile önerilmemektedir. Gamma OH, fötüs için hiç risk taşımaz ve kullanılabilir. Fakat husule gelen elektrolit bozuklukları, özellikle en sık gözlenen potassium ile ilgili bozukluklar, ritm düzensizliklerine yol açar. Peridural anestezi, kardiyak gebelerde uygulanabilecek, rahatlatıcı bir uyuşturma yöntemidir. Zira bu tip anestezide venöz dönüş azalmakta, özellikle sağ ventrikülün çok yüklendiği kardiyopatilerde adeta durumu düzeltici bir etki yapmaktadır. Yalnız antikoagülan tedavi uygulanmakta olan olgularda peridural anestezi kontrendikedir.

Doğum analjezisi ve anezesinde kullanılan hemen hemen bütün ilâçların placentayı kolaylıkla geçtiği ve umbilikal ven kanında oldukça yoğun bulunduğu gösterilmiştir. İlacın verilışı ile doğumun oluşu arasında zaman uzadıkça çocuğun bu maddelerden etkilenmesi şansı çok artmaktadır. İlac verildikten sonra derin uykuya dalan anneden kısa süre sonra canlı, uyanık, bağıran bir bebek doğabildiği halde, doğumun ilâç verildikten uzun süre sonra gerçekleştiği hallerde, genellikle çocukta ciddi depresyon, soluk almada güçlük ortaya çıkmaktadır.

Antihistaminikler ve kusmaya karşı kullanılan ilâçlar:

1-4'cü aylar arasında alındıkları zaman teratojenik etki (% 7.5) yapabilirler^{1 6}. Bunların içinde en fazla teratojenik olanı Chlorpheniramin preparatlarıdır. Burada, ilginç bulduğumuz Greenberger ve arkadaşlarının bulgularını vermeden geçemeyeceğiz (Tablo: 1)^{1 6}.

Steroidler: Şimdiye kadar malformasyonlara neden olmadığı kanısı varken, son Dünya Sağlık Teşkilâtının bir bildirisinde teratojenik veya muhtemel teratojenik ilâçlar arasına alınmıştır^{1 7}. Mümkünse ilk 3 ayda kullanılmaması, daha ihtiyatlı davranış olacaktır.

Antibiotikler'den penicilline, teratojenik etkili değildir ve buna ait bir risk henüz saptanmamıştır. Oysa Tetracycline, fötüsün kemik ve diş yapısında bozukluklara yol açar. Ayrıca fötüste hepatotoksisite yaratır. Diğer antibiotiklerin olumsuz etkileri konusunda henüz uyarılara rastlanış değiliz.

Tablo: 1— Antihistaminikler ve Malforme Çocuk Sayısı
(Greenberger ve ark.)¹⁶

	1-4 ay arası ilâca maruz kalan anne-çocuk çifti	Malforme Çocuk Sayısı
Bütün antihistaminikler ve kusmaya karşı ilâçlar	5401	404
Chlorpheniramin	1070	90
Pheniramin	831	68
Diphenhydramin	595	49
Methapyrilene	263	21
Tripelennamine	100	6
Brompheniramine	65	10

Bronş dilatatörleri: İyod ihtiva eden bronş dilatatörlerinin kullanılmaması önerilir. Zira iyod alan annelerin bebeklerinde fütüsün hayatını tehdit edeceğine ciddi kuşak husule gelebilir. Theophylline ve ephedrine, bronş dilatasyonu istenen gebe kardiyaklarda daha emniyetle kullanılır.

Konjessionu giderici ilâçlar: Üst solunum yolu enfeksiyonlarının eşlik ettiği durumlarda kullanılan konjession giderici ilâçların teratojenik etkiler yapabildiği inancı vardır. Fakat, bunun geçirilen viral enfeksiyondan mı konjession giderici ilâçtan mı olduğu konusu tartışmalıdır.

Anti-hipertansiv ilâçlar: Tansion düşürmek için, gebelik toksemisinde kullanılan Reserpine, şayet 2.5-10 mgr/G miktarlarda alınmışsa, yenidoğan bebeklerde non pürülen burun akıntısı veya konjession, kostal çekilmeler, syanoz, letarji, iyi beslenememe hali husule getirmektedir. Bradikardi, Moro refleksinin kaybolması ve hipotermiye meyil, Reserpine'e bağlanmak istenmektedir. Bu yan etkiler, anneleri Reserpine almış bebeklerin ancak % 15-16'sında görülmektedir¹⁸.

Vitamin ve mineral: Erken gebelik döneminde folik asit, B₁₂ vitamini, A vitamini ve Çinko eksikliğinin teratojenik olduğuna dair yayınlar vardır¹⁷. Bazı araştırmalara göre demir, tıpkı A ve D vitaminleri gibi teratojenik etkiler meydana getirebilir. Hytten, Leitch¹⁹ ve Hemminki²⁰, gebe kadında aşıkâr vitamin ve demir eksikliği yoksa, anne bakımlı olup beslenmesi iyi ise, bunlara protein, demir ve mineral ilâvesine gerek yoktur demektedirler.

Diğerleri: Salicyclic acide, antikonvulsif ilâçlar (özellikle Dephenylhydantoin) Quinine, aminopterin, methotrexate, Estrogen ve azo boyaları, kesin veya muhtemel teratojenik ilâçlar listesindedir¹⁷.

1. TAURELLE, R., BOUVET, F., JAUPART, F.: La grossesse chez les cardiaques. *J. Gyn. Obst. Biol. Repr.* 6: 1101, 1977.
2. PAGE, E.W., VILLEE, C.A.: *Human Reproduction*. W.B. Saunders Comp. Philadelphia, London, Toronto, 1976, p. 398.
3. LARSEN, J.F., JACOBSEN, B., HOLIM, H.H.: Intra uterin injection before the delivery during anticoagulant therapy of the mother. *Acta. Obst. Gyn. Scand.* 57: 227, 1978.
4. GILBERT, R., EPIFANO, P., AUCHINCLOSS, J.H.: Dyspnea of pregnancy. *JAMA*, 182: 1073, 1962.
5. FRIEDBERG, C.K.: *Diseases of the Heart*. 3 Ed. W.B. Saunders Comp. Philadelphia and London, 1968, p. 1731.
6. GRAY, M.J.: Use and abuse of thiazides in pregnancy. *Clinical Obst. Gyn.* 11: 568, 1968.
7. PALLIEZ, R., DELECOUR, M., MONNIER, J.C.: Consideration sur le pronostic et la therapeutique dans l'association cardiopathie et grossesse. *Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst.* 23, 1971.
8. ROMANO, J.P.: Cardiopathie et grossesse. *Conduite a tenir. Med. et Hyg.*, 30: 907, 1972.
9. CORONE, P., GUERIN, F.: Cardiopathies congenitales et grossesse. *Med. Int.*, 1019: 419, 1974.
10. TROLLE, D., BOEK, J.E., GAEDE, P.: The prognostic and diagnostic value of total estriol in urine and in serum and of human placental lactogen hormone in serum last part of pregnancy. *Am. J. Obst. Gyn.* 126(7): 834, 1978.
11. HERNANDEZ, A., BURTON, R.M., GOLDRING, D.: The effects of maternally administrated digoxin upon the cardiovascular hemodynamics of the fetal lamb. *Amer. Heart. J.* 85: 511, 1973.
12. OKITA, G.T., PLOTZE, J., DARIS, M.E.: Placental transfer of radioactive digi-toxin, in pregnant woman and its fetal distribution. *Cir. Res.* 4: 376, 1956.
13. ABDELKADER, M.M.A., ABDELHAY, A.A.: Effect of adrenergic bloklers on epinephrine induced changes in blood glucose and lactate. *J. Egypt. Med. Assoc.* 54: 273, 1971.
14. ELIAHOU, H.G., SILVERBERG, D.S.: Propranolol for treatment of hypertan-sion in pregnancy. *Brit. J. Obst. Gyn.* 85: 431, 1978.
15. SPEARING, C., FRASER, I.: Longterm self administrated subcutaneous hepa-rin in pregnancy. *Brit. Med. J.* 1(6125): 1457, 1978.
16. GREENBERGER, P., PATTERSON, R.: Safety of therapy for allergic symp-toms during pregnancy. *Ann. Int. Medicine*, 89(2), 234, 1978.
17. MICHAELSSON, M.: Report on a study on congenital Cardiovascular malfor-mations. Etiology, incidence, natural history and organization of diagnostic and therapeutic activities. *Organization Mondial de la Sante. ICP/CVD 012*, May 1979.
18. STEVENSON, R.E.: *The Fetus and Newlyborn Infant*. Mosby Comp. 1973, p. 136.

19. HYTTEN LEITCH, F.E.: *The Physiology of Human Pregnancy*. 2 Ed. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1971, p. 1429.
20. HEMMINKI, E., STARFIELD, B.: *Routine administration of iron and vitamins during pregnancy*. *Brit. J. Obst. Gyn.* 85: 404, 1978.