

ANNENİN PROPRANOLOL KULLANIMINA BAĞLI DİRENÇLİ HIPOGLİSEMİ: İKİ YENİDOĞAN OLGU SUNUMU

Sevim UNAL¹, Ayşe Esin KİBAR¹, Fatma EKİCİ¹, Sevda EKER¹, Çağatay KABAK¹, Sadi VİDİNLİSAN¹

¹ S.B. Ankara Dışkapı Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ANKARA

ÖZET

Beta-adrenerjik reseptör bloke edici olan propranolol, gebelik döneminde de hipertansiyon için sık kullanılan ilaçlardır. Ancak fetus ve yenidoğanlarda propranolole bağlı ciddi yan etkiler bildirildiğinden, gebelikte kullanımıyla ilgili çelişkiler vardır. Burada hastanemizde dirençli hipoglisemi nedeniyle tedavi edilen ve etyolojisi araştırıldığında annelerinin gebeliğin son üç ayı içerisinde uzun süreli beta adrenerjik bloke edici ilaç (propranolol) kullandığı saptanan iki yenidoğan sunulmaktadır. Her iki olgu apne, bradikardi ve oksijen satürasyonunda düşme nedeniyle yenidoğan servisimize yatırılarak izlenmiş, klinik tablonun hipoglisemiye sekonder geliştiği anlaşılmış, dirençli hipoglisemileri, nedeniyle uzun süreli (9/15 gün) yüksek glukoz infüzyonu (22 mg/kg/dk) ve olgulardan birinde ek olarak metil - prednisolon (2 mg/kg/gün) tedavisi gerekmiştir. Bu iki olgu nedeniyle gebe ve emziren annelerde ilaç tedavilerinin bebekte oluşturacağı yan etkiler düşünülerek dikkatli seçim yapılması gerektiği, gebelikte beta-blokör kullanan annelerden doğan bebeklerin doğum sonrası yakın izlenmesi gerektiği düşünülmüştür. Propranolol kullanan gebelerin bebeklerinde olası yan etkilerin erken tedavisi, uzun dönemde oluşabilecek komplikasyonların önlenmesi açısından önemlidir. Yenidoğanlarda dirençli hipoglisemi varlığında öyküde annenin kullandığı ilaçların dikkatlice sorgulanması, etyolojinin belirlenmesinde önem taşımaktadır.

Anahtar kelimeler: Dirençli hipoglisemi, yenidoğan, propranolol.

Yazışma Adresi:
Dr. Sevim Unal
Çukurambar Mah., 39. Cadde,
444. Sokak, 17/5
Yüzüncüyıl, ANKARA
Tel: 0312 596 97 30
Faks: 0312 347 23 30
E-posta: sevimunal2@msn.com

REFRACTORY HYPOGLYCEMIA DUE TO MATERNAL PROPRANOLOL TREATMENT: REPORT OF TWO NEONATES

SUMMARY

Propranolol, one of the beta-adrenergic blocking agents, has an important role in the practice of general medicine and pregnancy induced hypertension. However, its use in pregnant women with pregnancy induced hypertension is contradictory, owing to a number of detrimental side effects that have been reported in the fetus and neonate. In this report, we reported two neonates with refractory hypoglycemia whose mothers have been treated with propranolol during gestation. Both newborns were admitted to our hospital due to cyanosis and determined hypoglycemia and apnea. They were treated with high glucose infusion (22 mg/kg/minute) and one of them required methyl- prednisolone therapy (2 mg/kg/day). We suggest that the women during pregnancy and lactation should be carefully treated, and the mode of therapy should be carefully determined due to possible fetal and neonatal side effects. The neonates born to mothers treated with beta-adrenergic blocking agents (i.e. propranolol) during gestation should be closely monitored for hypoglycemia after delivery. Early treatment of possible side effects are important for better long-term outcome. The history of maternal propranolol use should be carefully questioned in the neonates with refractory hypoglycemia.

Key words: Apnea, newborn, propranolol, persistent hypoglycemia.

GİRİŞ

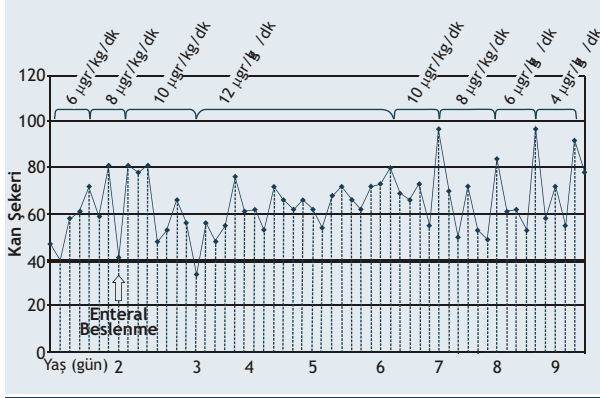
Yenidoğanlarda ilk 24 saatte kan şekerinin 40 mg/dL, 24 saatten sonra 45 mg/dL' nin (2.8 mmol/L) altında olması hipoglisemi olarak tanımlanmaktadır. Yenidoğanlarda hipoglisemi daha çok prematurite, intrauterin büyüme geriliği, perinatal asfiksi, diabetik anne bebeği, enfeksiyonlar, hiperviskozite gibi durumlarda sık karşılaşılan sorunlardandır. Belirtiler hipoglisemiye özgül olmayıp klinikte jitteriness veya tremor, apati, siyanoz, konvülsiyon, tekrarlayan apne, takipne, zayıf yada yüksek sesle ağlama, letarji, beslenme güçlüğü, hipo-hipertermiye neden olabilmektedir (1-4). Dirençli neonatal hipoglisemilerde ayrıntılı anamnez alınması ayırıcı tanı, yüksek riskli bebeklerin belirlenerek yakın izlenmesi yan etkilere erken müdahale edilmesi açısından önemlidir.

Bir beta-adrenerjik blokör olan propranolol hipertansiyon tedavisinde sık kullanılan ilaçlardandır. Ancak fetus ve yenidoğanlarda propranolole bağlı ciddi yan etkiler bildirildiğinden, gebelikte kulla-

nımıyla ilgili soru işaretleri vardır (5-9). Literatürde gebelik, doğum ve laktasyonda beta-blokör (örn. propranolol) kullanımı ile yenidoğanlarda apne, hipoglisemi, bradikardi, hipotansiyon, intrauterin büyüme geriliği, plevral effüzyon, ıslak akciğer, solunum depresyonu geliştiğini bildiren yayınlar vardır (5-9). Burada gebelikte uzun süreli beta adrenerjik bloke edici ilaç kullanan iki gebeden doğan, siyanoz, apne, dirençli hipoglisemi nedeniyle tedavi edilmiş iki yenidoğan olgusu sunulmaktadır.

OLGU 1

İki günlük kız hasta morarma ve nefes alamama şikayetiyle acil servise başvurduğunda hipoglisemisi saptanarak yenidoğan servisimize yatırıldı. Olgumuz 35 yaşındaki annenin ikinci gebeliğinden ikinci doğan olarak, 37 haftalık, sezaryenla (C/S), 2400 g (% 10-25) doğmuş, ilk gün bradikardileri nedeniyle doğduğu hastanede incelenmişti. Öyküden gebelik boyunca hipertansiyon ve guatr nedeniyle takip edilen annenin



Şekil 1: Olgu 1'in kan şekeri düzeyleri

adını hatırlayamadığı ilaçlar kullandığı öğrenildi. Fizik muayenesinde vücut ağırlığı 2250 g (% 6.3 kayıp), baş çevresi 33 cm (% 50) olup diğer sistem bulguları doğal idi. Ancak muayene sırasında bradikardiyle birlikte 20 saniyeyi aşan apneleri gözlemlendi. Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, C reaktif proteini (CRP), eritrosit sedimentasyon elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyonları normal olan hastanın hipoglisemi saptandı. Hastaya 6 mg/kg/dakika olacak şekilde parenteral glukoz infüzyonu başlandı. İzlemede glukoz infüzyon hızınının 12 mg/kg/dakikaya kadar artırılması gerekti (Şekil 1). Hipoglisemi anında alınan kan örneklerinde insulin, büyüme hormonu, adrenokortikotrop horman (ACTH), kortizol, tandom mass, idrar ketonu, idrar ve kan amino asitleri normal bulundu. Ayrıca apne olmadan bradikardileri gözlenen hastaya kardiyak holter monitorizasyonu yapıldı ve kalp hızının uykuda 65/dakikaya kadar düştüğü görüldü. Annenin kullandığı ilaçlar belirlendiğinde gebeliği boyunca hipertansiyon ve hipertiroidi nedeniyle propranolol (40 mg/gün) ve propylthiouracil (100 mg/gün) kullandığı öğrenildi. Hipoglisemi bulguları annenin gebelikte kullandığı propranalole bağlanan bebeğin parenteral glukoz infüzyon ihtiyacı dokuz gün boyunca devam etti. Bebeğin tiroid fonksiyon testleri normal sınırlardaydı. Annenin propranolol ve propylthioura-

cil kullanması gerektiğinden bebeğe uygun formula beslenme başlandı ve 24 günlük olduğunda taburcu edildi.

OLGU 2

Doğum ağırlığı 3700 g olan üç günlük kız bebek morarma nedeniyle hastanemize sevk edildi. Fizik muayenesi sırasında desaturasyonun eşlik ettiği, 20 saniyeyi aşan apneleri gözlenen hastanın sistemik muayene bulgularında özellik yoktu. Bebeğin 25 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden doğduğu, gebelik boyunca düzenli doktor kontrolü yapıldığı, kalp sorunu olduğundan son üç gebelik ayı boyunca adını hatırlayamadığı ilaç kullandığı, kontrollerde anne ve bebekli ilgili herhangi bir sorun olmadığı öğrenildi. Laboratuvar tetkiklerinde tam kan sayımı, biyokimyasal incelemeleri, CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı, kan biyokimya tetkikleri, hipoglisemi (kan şekeri: 32 mg/dl) ve trombositopeni (plt: 80.000/mm³) dışında normal bulundu. Eşlik eden trombositopeni nedeniyle olgumuz sepsis veya intrauterin infeksiyon açısından bebeğimiz değerlendirildi. Beyaz küre sayısı ve CRP değerleri normal, apne dışında muayenesi tamamen normal olduğundan bu tanılardan uzaklaşıldı. Parenteral glukoz infüzyonu 6 mg/kg/dakika hızla başlanıp, dirençli hipoglisemi nedeniyle dakikada 22 mg/kg'ye kadar artırılan hastaya ayrıca prednisolon (1 mg/kg/gün) tedavisi uygulandı. Endokrinoloji bölümünün önerileri doğrultusunda olguda hipoglisemi anında alınan kan ve idrar örneklerinde insulin, büyüme hormonu, ACTH, kortizol, idrar ketonu, tandom mass, kan ve idrar amino asitleri normal bulundu. Annenin gebeliğin son üç ayında kullandığı ilaç kutusunu getirmesi istendiğinde, mitral valve prolapsusu nedeniyle propranolol (40 mg/gün) kullandığı öğrenildi. Enteral beslenmesine ara verilmeyen hastanın hipoglisemisi 12 günden sonra düzeldi ve prednisolon tedavisi üç gün uygulandıktan sonra kesildi. Hastanın parenteral glukoz infüzyonu kan şekeri düzeylerinde göre azaltılarak 15. günden sonra sonlandırılabilir. Bu dönemden sonra

annenin propranolol tedavisine devam etmemesi nedeniyle anne sütüyle beslenmeye geçildi. Anne sütü alırken hipoglisemi saptanmayan hasta postnatal 21 günlükken taburcu oldu.

TARTIŞMA

Hipoglisemi yenidoğanlarda sık görülen önemli sorunlardan biri olup daha çok prematurite, intrauterin büyüme geriliği, perinatal asfiksi, diabetik anne bebeği, enfeksiyonlar, hiperviskozite durumlarında sık karşılaşılmaktadır. Yenidoğanlarda hipogliseminin uzun sürmesi ve sık tekrarlayıcı olması kalıcı zararlara neden olduğundan erken tanı ve tedaviyi zorunlu kılmaktadır. Direnci hipoglisemi varlığında ayırıcı tanıda hiperinsulinizm, hipofizer yetmezlik, konjenital adrenal hiperplazi, adrenal yetmezlik, hipotiroidi, konjenital glukagon ve adrenal eksikliği, kalıtsal metabolik hastalıklar düşünülerek araştırılmalıdır (1,2). Bunlar dışında gebelikte tolbutamid, klorpropamid, tiyazid grubu diüretik, salisilat, beta sempatomimetik, beta-adrenerjik bloke edici ilaç kullanımının neonatal hipoglisemiye neden olduğu bilinmektedir (1,2,5-9). Burada sunulan iki olgunun direnci hipoglisemi nedeniyle detaylı araştırılması gerekmiş, annelerin kullandığı adını hatırlayamadıkları ilaçlar araştırıldığında antenatal dönemde uzun süreli beta-blokör ilaç tedavisi (propranolol) kullandığı öğrenilmiştir. Her iki olgu nedeniyle sık tekrarlayan ve nedeni açıklanamayan direnci yenidoğan hipoglisemilerinde, annenin gebelikte ilaç kullanıp kullanmadığının mutlaka sorgulanması gerektiği düşünülmüştür.

Hamilelik nedeniyle kan basıncı yüksek olan gebelerde, hipertansiyonun kontrol altına alınması amacıyla beta-blokör ilaç tedavisi sıklıkla kullanılabilir (10). Fox ve arkadaşlarının bir çalışmasında, gebelikte annesi betablokör (nadolol) kullanan bir yenidoğanda kardiyorespiratuar depresyon, hafif hipoglisemi ve büyüme geriliği bildirilmiştir (11). Araştırmacılar nadololün sadece % 30'unun proteine bağlı olduğunu, bu nedenle yan etkilerinin propra-

nolol'den daha fazla olduğunu, gebelikte propranololün nadolole tercih edilmemesi gerektiğini öne sürmüşlerdir. Bizim olgularımızın aileleri başlangıçta gebelikte annenin kullandığı ilaçları hatırlıyamamış ve buna yönelik bilgi vermemiş, daha sonra direnci hipoglisemi ve apne etiyolojisi araştırıldığında gebelikte propranolol kullandıkları öğrenilebilmiştir.

Yenidoğanlarda propranololün eliminasyon mekanizmasındaki farklılıklar nedeniyle doza bağlı olmayan, annenin terapötik dozda ilaç kullanımı sonucunda dahi yenidoğanda ciddi yan etkiler (apne, hipoglisemi, bradikardi, hipotansiyon gibi) gelişebildiği belirtilmektedir (6,12-13). Sala ve arkadaşları tarafından bildirilen bir çalışmada annenin kullandığı beta-bloköre (labetalol) bağlı kardiyak arrest gelişen bir yenidoğan sunulmuş, araştırmacılar labetalolün plasental transferinin yüksek oranda olduğunu ve yenidoğanda ilacın farmakokinetiğinin farklı olduğunu belirtmişlerdir (10).

Beta-adrenerjik blokörlerin gebelik ve laktasyonda kullanımının, yenidoğanlarda hipoglisemi dışında apne, bradikardi, hipotansiyon, intrauterin büyüme geriliği, plevral effüzyon, ıslak akciğer, solunum depresyonuna neden olduğu bilinmektedir (1,5-9). Boutroy beta-adrenerjik blokörlerin plasental yolla transfer edilerek yenidoğanlarda ciddi sorunlara neden olabileceğini, bu nedenle gebelik öyküsünde beta-blokör ilaç kullanımı olan annelerden doğan yenidoğanların, doğumdan sonra en az iki gün süreyle yakın ve dikkatli monitorize edilmeleri gerektiğini bildirmiştir (9). Cottrill ve arkadaşları gebelik ve doğum sırasında 160 mg propranolol kullanımının, yenidoğanda ciddi hipoglisemi ve solunum depresyonu gelişimiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (6). Crooks ve arkadaşları gebelikte labetalol kullanan annelerden doğan iki yenidoğanda perikardiyal effüzyon ve myokardiyal hipertrofi geliştiğini göstermişlerdir (14). Burada sunulan iki olgunun anneleri gebelikte propranolol kullanmış, birinde doğum sonrası hipoglisemi ve bradikardi saptanmış, bir gün içinde hastanın semptomlarının gerilemesi üzerine

anne ve bebek eve taburcu edilmişlerdir. Diğer olgu apne ve bradikardi nedeniyle doğumdan sonra izlenmiş, hastanın semptomlarının düzelmeyerek tekrarlaması üzerine ileri inceleme ve tedavi için hastanemize sevk edilmiştir. Her iki olgu nedeniyle gebelik döneminde beta-blokör kullanan annelerden doğan riskli bebeklerin, doğum sonrası yakın izlem ve tedavilerinin gerekli olduğu vur-gulanmak istenmiştir.

Gebelikte labetalol kullanan annelerden doğan 48 yenidoğanın, labetalolün olası yan etkileri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada; iki grup arasında doğum asfiksisi ve intrauterin gelişme geriliği açısından fark saptanmamıştır (3). Ek olarak labetalol kullanan grupta hipoglisemi sıklığı anlamlı artmış, bebeklerin 2/3' ünde semptomatik, ortalama 43.3 ± 23.3 saat süren hipoglisemi kaydedilmiştir. Sonuçta hamilelikte anneye uygulanan labetalol tedavisinin yenidoğanda hipoglisemi riskini arttırdığı belirtilmiştir (3). Burada sunulan iki olguda da dokuz ve 15 güne kadar uzayan ciddi dirençli hipoglisemi saptanması bunu destekler niteliktedir.

Pruyn ve arkadaşlarının 1994 yılında yayınlanan çalışmasında, kronik propranolol kullanmış 12 anneden doğan 10 yenidoğan araştırılmış, daha önce ilacın kullanımına bağlı olarak yenidoğanlarda görüldüğü bildirilen hipoglisemi, hiperbilirubinemi, polistemi, apne, bradikardi gibi bulguların istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde görülmediği bildirilmiştir (7). Ancak büyüme geriliğinin propranolol kullanımıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Araştırmalarımız doğrultusunda, bu sonuçları destekleyen başka çalışma literatürde bulunamamıştır. Ancak yenidoğanlarda ortaya çıkan intrauterin büyüme geriliği, hipoglisemi, apne, hiperviskozite gibi semptomların beta-adrenerjik blokörler dışında, annede var olan ve beta-blokör tedavi gerektiren mevcut hastalıklar sonucu gelişebileceği de öne sürülmektedir. Burada sunulan olgulardan birincisinin annesinde hipertansiyon ve tirotoksikoz, diğer olgunun annesinde mitral kapak prolapsusu öyküsü vardı. Bebeklerde görülen bulguların annede mevcut hastalık mı, yoksa gebelikte

kullandığı tedavilere mi bağlı olduğunun ayrımını yapmak zor gibi görünmektedir. Ancak, her iki olguda intrauterin büyüme geriliği olmaması, kronik hipoksemi sonucu oluşabilecek polistemi-nötropeni gibi bulguların olmaması, doğum ağırlığının gebelik yaşına uygun (AGA) olması nedeniyle klinik bulguların annede mevcut hastalık değil, ilaç etkisinin daha olası olduğunu düşündürmektedir.

Burada sunduğumuz olgular nedeniyle yenidoğanda dirençli hipoglisemilerde ayrıntılı anamnez alınması, yüksek riskli bebeklerin belirlenerek olası yan etkiler açısından yakın izlenmesi, semptomatik bebeklerin parenteral glukoz infüzyonu uygulanarak tedavi edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Dirençli olgularda glukoz infüzyonu yanında glukokortikoidler, glukagon tedavisi gibi ek tedavilere gereksinim duyulabilmektedir (1-4). Her iki olguda da tekrarlayan semptomatik hipoglisemiler saptanmış, tedavilerinde yüksek düzeyde parenteral glukoz infüzyonu ve olgulardan birinde ek olarak glukokortikoid tedavi gerekmiştir.

Sonuç olarak gebe ve emziren annelerde ilaç tedavisi gerektiren hastalıklarda fetusta oluşturacağı yan etkilerin düşünülerek dikkatli tercih yapılması, kullanılan ilaçların yan etkilerinin bilinmesi ve doğum sonrası risk altındaki yenidoğanların olası yan etkiler açısından yakın izlenmesi gerektiği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Polk DH. Disorders of carbohydrate metabolism. In: Taeusch HW, Ballard RA, eds. *Avery's Diseases of the Newborn*. Seventh Edition, Philadelphia: W.B. Saunders; 1998: p. 1282-1298.
2. Koç H. Karbonhidrat homeostazi. In: Yurdakök M, Erdem G, eds. *Neonatoloji*. Birinci Baskı, Ankara: Alp Ofset 2004:281-293.
3. Munski UK, Deorari AK, Paul VK, Singh M. Effects of maternal labetalol on the newborn infant. *Indian Pediatr* 1992; 29:1507-1512.
4. Lydakos C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 541-547.
5. Cissoko H, Jonville-Bera AP, Swortfiguer D, Giraudeau B, Autret-Leca E. Neonatal outcome after exposure to beta adrenergic blockers late in pregnancy. *Arch Pediatr* 2005; 12: 543-547.

6. Cottrill CM, McAllister RG, Gettes L, Noonan JA. Propranolol therapy during pregnancy, labor, and delivery: evidence for transplacental drug transfer and impaired neonatal drug disposition. *J Pediatr* 1977; 91: 812-814.
7. Pruynt SC, Phelan JP, Buchanan GC. Long-term propranolol therapy in pregnancy: maternal and fetal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 485-489.
8. Klar JM, Bhatt-Mehta V, Donn SM. Neonatal adrenergic blockade following single dose maternal labetalol administration. *Am J Perinatol* 1994; 11: 91-93.
9. Boutroy MJ. Fetal and neonatal effects of the beta-adrenoreceptor blocking agents. *Dev Pharmacol Ther* 1987; 10: 224-231.
10. Sala X, Monsalve C, Comas C, Botet F, Nalda MA. Cardiac arrest in newborn of mother treated with labetalol. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1993; 40: 146-147.
11. Fox RE, Marx C, Stark AR. Neonatal effects of maternal nadolol therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 1045-1046.
12. Bott-Kanner G, Schweitzer A, Reisner SH, Joel-Cohen SJ, Rosenfeld JB. Propranolol and hydralazine in the management of essential hypertension in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1980; 87: 110-114.
13. Lieberman BA, Stirrat GM, Cohen SL, Beard RW, Pinker GD, Belsey E. The possible adverse effect of propranolol on fetus in pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 678-683.
14. Crooks BN, Deshpande SA, Hall C, Platt MP, Milligan DW. Adverse neonatal effects of maternal labetalol treatment. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F150-F151.