

## ŞİDDETLİ HİPERTANSİYON İLE KOMPLİKE GEBELİKLERİN TEDAVİSİNDE PROPRANOLOL VE HYDRALAZİNE'İN ETKİLERİ

Dr. Serbülent ORHANER\*

### ÖZET

Prospektif olarak planlanmış bu çalışmada bir beta adrenoreseptör blokörü olan propranolol ile bir arterioler vazodilatatör olan hydralazine şiddetli hipertansiyon ile komplike gebeliklerin tedavisinde uygulanmıştır. İlaçların etkin olduğu ve teratojenik olmadığı sonucuna varılmıştır. Ciddi herhangi bir maternal veya fetal yan etkiye rastlanılmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Şiddetli hipertansiyon ile komplike gebelikler, propranolol, hydralazine.

### SUMMARY

#### THE EFFECTS OF PROPRANOLOL AND HYDRALAZINE IN THE TREATMENT OF PREGNANCIES COMPLICATED WITH SEVERE HYPERTANSION.

In a prospectively planned study the efficacies of propranolol, a beta adrenoreceptor blocker, and hydralazine, an arteriolar vasodilator, were tested in the treatment of pregnancies complicated with severe hypertension. The drugs were found to be effective and nonteratogenic. No major maternal and fetal side effects were encountered.

Key Words: Pregnancies complicated with severe hypertension. propranolol, hydralazine.

### GİRİŞ

Hipertansiyon ile komplike olmuş gebelikler doğum hekimlerinin karşılaştığı en önemli sorunlardan biridir. Bu olgular başlıca iki gruba ayrılırlar. Birinci grup daha önceden normotensif olup, hipertansiyonun gebelik esnasında ortaya çıktığı olgulardır. İkinci grup ise gebelikten önce hipertansiyonun mevcut olduğu ve genellikle gebelik esnasında hipertansiyonun şiddetlendiği olgulardır. Her iki durumdada fetomaternal mortalite ve morbiditede ciddi artışlar gözlenmektedir.

Hipertansiyonun şiddeti mortalite ve morbidite oranları üzerinde belirleyici rol oynadığı için, tedavide genel prensip hipertansiyonun şiddetlenmesine engel olurken, fetüs için en uygun zamanda doğumu gerçekleştirmektir. Terme yakın olan ve hipertansiyonun şiddetli olmadığı olgularda yatak isti-

\* Kırklareli Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı KIRKLARELİ

rahatı, sedasyon, gerekirse magnesium sulfat tedavisi ve doğumun uygun zamanda gerçekleştirilmesi sorunu çözmeye yeter. Fakat termden uzak dönemlerde ortaya çıkan ve hipertansiyonun şiddetli seyrettiği olgularda yukarıda bahsedilen önlemlere ek olarak etkin bir antihipertansif tedavi uygulanması şarttır.

Kullanılan antihipertansif ilaçların etkin olması, teratojenik olmaması, fetoplasental kan akımını bozmaması ve uygulamasının pratik olması gereklidir.

Bu araştırmada bir beta adrenoreseptör blokörü olan propranolol ile düz adele gevşeticisi olan hidralazine'in gebelikte gözlenen hipertansiyon üzerindeki etkileri araştırıldı.

## MATERYAL VE METOD

Araştırma Kırklareli Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümüne Ocak 1985 ve Aralık 1988 arasında başvuran 45 hipertansif gebe olgu üzerinde prospektif olarak yapıldı.

Araştırma programına gebelik süresi 36 haftadan küçük ve hastane şartlarında tam istirahat ve sedasyona karşın kan basıncı sistolik 160 mm Hg ve diastolik 110 mm Hg'dan yüksek olan gebe olgular dahil edildi. Olgulara başlangıç olarak günde  $4 \times 40$  mg propranolol başlandı. Alınan cevaba göre bu doz günde  $4 \times 80$  mg'a kadar çıkıldı. Bu dozda yeterli cevap alınamayan olgulara günde  $4 \times 50$  mg'a kadar varan dozlarda hidralazine ağızdan ilave edildi. Yinede cevap alınamayan olgularda günde 8 mg'a kadar veren reserpin damardan uygulandı. Hipertansiyon kontrol altına alındıktan sonra doğuma kadar olan süre kısa ise hospitalizasyona devam edildi. Eğer bu süre uzun ise kesin yatak istirahatinde kalmak, ilaçlarını düzenli kullanmak ve haftada iki defa kontrole gelmek üzere olgular taburcu edildi.

Tedaviye alınan cevaba ve fatüsün durumuna göre olgular 36 ile 39 uncu gebelik hastalarında doğurtuldu.

Tedaviye alınan cevap, fetal ve maternal komplikasyonlar saptanıp sonuçlar literatür ile karşılaştırıldı.

## BULGULAR

Araştırma programına alınan olguların yaşları 15 ile 42 arasında değişmekteydi. Ortalama yaş 28,2 idi. Olguların yaş dağılımı Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1. Olguların yaş dağılımı**

Yaş	Olgu sayısı	%
18 ve ↓	2	4.44
19-34	40	88.89
35 ve	3	6.67

Olguların 22 tanesi nullipar, 23 tanesi multipar idi. 12 olgunun daha önceki gebeliklerindedede hipertansiyon geçirdiği hikayelerinden öğrenildi.

Olgularda hipertansiyonun başlangıç dönemi Tablo 2'de gösterilmiştir. İlk muayenesinde hipertansiyon saptanıpta daha önceki durumları bilinmeyen olgularda hipertansiyonun başlangıç zamanı olarak ilk muayene olduğu hafta kabul edilmiştir.

**Tablo 2. Hipertansiyonun başlangıç zamanı**

Başlangıç haftası	Olgu sayısı	%
20 ve ↑	7	15.56
21-28	10	22.22
29-36	28	62.22

Hipertansiyonun görülmesiyle antihipertansif tedavi gereğine karar verilmesi arasında geçen zaman 1 ile 3 hafta arasındaydı.

16 olguda 320 mg / gün maksimum propranolol dozuna karşın yeterli cevap alınamaması üzerine hydralazine ilavesi yapılmıştır. 4 olguda bu kombinasyona karşın cevap alınamamış ve kan basıncının çok yüksek seyretmesi üzerine (distolik basıncın 140 mm Hg'dan yüksek olması) reserpin günde 8 mg' kadar varan dozlarda damar yolundan uygulanmıştır.

Antihipertansif tedavi başladıktan sonra 10 gün içinde 41 olguda kan basıncı kontrol altına alınmış ve genellikle 140 / 90 mm Hg sınırında tutulabilmiştir.

Propranolol ve hydralazine ile kontrol edilemeyip reserpin ilavesi yapılan 4 olguda gebelikler 30 hafta altında intrauterin exitus ile sonuçlanmıştır. Bunlardan biri aynı zamanda ablasyo plasentaya uğramıştır. Toplam 45 olgudan sadece birinde 35 inci gebelik haftası civarında eklampsi gelişmiştir. Uygun tedavisini müteakiben doğumu gerçekleştirilmiş ve bu bebek yaşatılmıştır. Bu olgunun daha sora öğrenilen öyküsünde, eklampsi krizinden ön-



ceki günlerde ağır psikolojik trauma geçirdiği, istirahat ve tedavisini aksattığı öğrenilmiştir.

Perinatal mortalite 7 olguda gözlenmiştir. Bunlardan 6 tanesi intrauterin exitus, bir tanesi erken neonatal kayıptır. İntrauterin exitus olan olguların 4 ü daha evvel bahsedilen ve antihipertansif tedaviye cevap vermeyen olgulardır. Bunlarda kayıp 30 uncu gebelik haftasından önce meydana gelmiştir. Diğer iki olguda ise fetal kayıp 35 ve 36 ncı gebelik haftalarında meydana gelmiştir. Her iki olguda doğum ağrılarının başlamasından yaklaşık 15 saat sonra hastaneye başvurmuştur. Hastaneye başvurduklarında fetal yaşam belirtileri saptanamamış ve müteakiben yaptırılan doğumlarında exitus olayının kısa bir süre önce meydana geldiği gözlenmiştir. Erken neonatal dönemde gözlenen exitus ise 37,5 haftalık gebelik sonrası sezaryenle doğurtulan diabetik bir anne bebeğinde oluşan şiddetli respiruar distres sonucu meydana gelmiştir.

Bebeklerin doğumdaki 1 dakikalık Apgar skorları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Doğumda bebeklerin 1 dakikalık Apgar skorları.

Apgar skoru	Olgu sayısı	%
0	6	13.33
1-4	0	0
5-7	4	8.89
8-10	35	77.78

Yenidoğan bebeklerin 2 tanesi fototerapi gerektiren sarılık geçirmiştir. Başkaca bir neonatal morbiditeye rastlanılmamıştır.

Yenidoğan bebeklerin ortalama doğum ağırlığı  $2850 \pm 150$  gm bulunmuştur. 15 bebekte intrauterin gelişme geriliği gözlenmiştir (% 38, 46).

## TARTIŞMA

Gerek gebelikten önce mevcut olan, gerekse gebelik süresinde ortaya çıkan hipertansiyon olayı gebeliğin gidişini olumsuz yönde etkilemektedir. Fetomaternal mortalite ve morbidite bu nedenle ciddi artışlar göstermektedir.

Eğer olay terma yakın dönemlerde ortaya çıkmışsa ve hafif seyrediyorsa hastayı hospitalize ederek istirahate almak, gerekiyorsa magnesium sulfat uygulamak ve doğumu gerçekleştirmek sorunu çözmeye yeter. Fakat termden

uzak dönemlerde ortaya çıkan ve şiddetli seyreden hipertansif olgularda bu önlemler hem yeterli olmaz, hem de gerek psikolojik, gerek sosyoekonomik nedenlerden dolayı mümkün olmaz. Hastaları bazan birkaç aya varan süreler doğal yaşadığı ortamdan koparak hastanede tutmak psişik yönden olumsuz etkiler yaparken, bazan hastanın sosyal ortamı, çoğu kez de hastane kapasiteleri buna olanak tanımaz. Bu gibi durumlarda komplikasyon oranını artırmadan hastane dışında ayaktan uygulanabilecek tedavi yöntemlerine gerek duyulmaktadır.

Literatürde bu amaçla çeşitli antihipertansif ilaçlar denenmiştir. Uygulama endikasyonları ve buna bağlı olarak alınan sonuçlar arasında büyük farklılıklar vardır. Yalnız genel görüş hafif ve orta derecede hipertansif olgularda antihipertansif tedavinin fetal ve maternal açıdan ciddi bir fayda sağlamadığı ve bu nedenden dolayı bu endikasyonlarda uygulanmasına gerek olmadığı yönündedir (1, 2, 3, 4, 5). Bu görüşe biz de katıldığımız için çalışma grubumuza bu cins olguları katmadık.

Literatürde en çok kullanılan ilaçlar alpha methyl dopa, hydralazine ve çeşitli beta adrenoreseptör blokörleridir. Diüretikler, hiperosmotik ajanlar ve captopril'in kontrendike olduğu ve bilhassa fetal mortalite ve morbiditeyi artırdığı belirtilmektedir.

Biz çalışmamızda esas olarak bir beta adrenoreseptör blokörü olan propranolol'u tercih ettik ve gerektiği zaman hydralazine ile kombine ettik.

Çalışma grubundaki 45 olgudan 41 inde (% 91.11) tedavi başladıktan sonra ortalama 10 gün içinde tatminkar cevap alınmıştır. Bu 41 olgudan sadece biri daha sonra geçirdiği ağır psikolojik trauma sonucu tedavisini aksattığı için eklampsi krizine girmiştir. Bu sonuçlar literatürde diğer antihipertansiflerle alınan sonuçlara benzerdir (2, 3, 4, 5, 6).

Bizim araştırma grubumuzdaki düzeltilmemiş perinatal mortalite oranı binde 156 dır. Bu oran alpha methyl dopa ve hydralazine kullanılarak yapılan çalışmalarda binde 227 ve 214 olarak bulunmuştur (3, 4). Alpha methyl dopa'nun diğer antihipertansiflerle kombine olarak kullanıldığı bir başka çalışmada ise binde 145 olarak bulunmuştur (2).

Yenidoğan bebeklerde % 38,46 oran ında gelişme geriliği gözlenmiştir. Bu oran Arias ve arkadaşlarının çalışmasında (5) % 29 olarak gösterilmiştir. Bizim çalışma grubumuzdaki olguların klinik durumlarının daha ağır olması aradaki farkı açıklar niteliktedir.

Literatürde beta adrenoneseptör blokörlerinin kullanımına bağlı olarak görülebileceği belirtilen fötal komplikasyonlardan bradikardi, hipogli-



semi, respiratuar depresyon bizim olgularımızın hiçbirinde gözlenmedi. Sadece iki bebekte fototerapi gerektiren hiperbilürubinemi gözlemlendi. Bu bebekler 36 ve 37 haftalık prematür bebekler olduğu için bu oran önemli bulunmamıştır. Brooset ve arkadaşlarının yaptıkları kapsamlı çalışmada (7) bu komplikasyonların gerçekten korkulacak şiddet ve sıklıkta ortaya çıkmadığı gözlenmiştir.

## SONUÇ

Termden uzak dönemde ortaya çıkıp, şiddetli seyreden hipertansif gebe olguları doğuma kadar hospitalize etmek yerine evlerinde istirahate alarak, bir beta adrenoreseptör blokörü olan propranolol ile arterioler vasodilatatör olan hidralazine'i kombine kullanarak ve sık kontroller yaparak ayaktan takip ettik. Elde ettiğimiz sonuçlar literatürdeki diğer sonuçlar kadar başarılı olmuştur.

## KAYNAKLAR

1. Williams J.W.: *Hypertensive disorders in pregnancy, Chap 26. Williams Obstetrics. Seventeenth edition.* Edited by Pritchard JA, Mc Donald PC, Gant NF. New York, Appleton-Century-Crofts, 1985, pp 541-556.
2. Redman C.W.G.: *Controlled trials of treatment of hypertension during pregnancy.* Obstet Gynecol Surv. 37: 523, 1982.
3. Sibai B.M. et al.: *Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension.* Obstet Gynecol 61:571, 1983.
4. Chesley L.C. et al.: *Long term follow-up study of eclamptic womenz Sixth periodic report.* Am J Obstet Gynecol 124: 446, 1976.
5. Arias F., Zamora J.: *Antihypertensive treatment and pregnancy outcome in patients with mild chronic hypertension.* Obstet Gynecol 53: 489, 1979.
6. Lardoux H. et al.: *Randomized and comparative study ofx methyl dopa, acebutolol, and labetalol for the treatment of moderate hypertension during pregnancy.* Arch Mal Coeur Vaiss 81 / SUPPL 137, 1988.
7. Brosset P. et al.: *Effets metaboliques et cardiovasculaires chez nouveau. Ne des betabloquants pris parla mere.* Fra Presse Med 17 / 10: 467, 1988.