

Gebelikte Hipertansiyon ve Tedavi Yaklaşımları

HYPERTENSION IN PREGNANCY AND TREATMENT APPROACHS

İbrahim DEMİR*, Gürkan ZORLU**

* Yrd.Doç.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,

** Doç.Dr., Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANTALYA

Özet

Gebelikte hipertansiyon sıklığı %10 kadar olup halen maternal ve fetal önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Gebelikte hipertansiyon geniş bir yelpazeye ayrılmakta olup bunların içinde en önemlisi preeklampsidir. Preeklampsi primer yada kronik hipertansiyon zemininde gelişebilir, maternal morbidite, mortalite yanısıra fetus içinde prematüre doğum, büyüme geriliği ve ölüme neden olabilir. Preeklampside kesin tedavi doğumdur. Ciddi hipertansiyonun tedavisi annede gelişebilecek serebrovasküler, kardiyak, renal komplikasyonları önlemek içindir. Gebelikte karşılaştığımız hipertansiyonun diğer formları, kronik ve geçici gebelik hipertansiyonu genellikle benign seyirlidir. Gebelikte hipertansiyon tedavisinin hedefi uteroplasental ve fetal dolaşımı baskılamaksızın annede gelişebilecek komplikasyonları önlemek olmalıdır. Antihipertansif bir ilaç başlamadan önce, bu ilacın fetus üzerindeki olumsuz etkileri dikkatlice gözden geçirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Hipertansiyon, Tedavi

T Klin Jinekoloj Obst 2002, 12:8-13

Summary

Hypertension affects 10% of pregnancy and remains a leading cause of both maternal and fetal morbidity and mortality. Hypertension in pregnancy includes a spectrum of conditions, most notably preeclampsia, a form of hypertension unique to pregnancy that occurs de nova or superimposed on chronic hypertension. It is not only maternal morbidity and mortality but also risk to the fetus include premature delivery, growth retardation, and death. The only definitive treatment of preeclampsia is delivery. Treatment of severe hypertension is necessary to prevent cerebrovascular, cardiac, and renal complications in the mother. The other forms of hypertension in pregnancy, chronic and gestational transient hypertension, usually have more benign courses. The major goal is to prevent maternal complications without compromising uteroplacental perfusion and fetal circulation. Before an antihypertensive drug is prescribed, the potential risk to the fetus from intrauterine drug exposure should be carefully reviewed.

Key Words: Pregnancy, Hypertension, Treatment

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:8-13

Normal bir gebelik periyodunda kadının gebeliğe uyumunu ve bebeğinin sağlıklı gelişimini sağlamak için kardiyovasküler sistemde önemli hemodinamik değişimler olur. Gebeliğe uyum parametrelerinden kalp hızı, strok volümü, kalp debisi, sol ventrikül çapları ve kitlesi artarken periferik vasküler resistans belirgin düşer (1,2). Norepinefrin, anjiyotensin II gibi vazopressor ajanlara ise direnc artar (2). Gebelikte kalp debisindeki artış gebeliği takiben 5. haftada başlar, 24. haftaya gelindiğinde ise başlangıç değerinin %45 üzerine çıkmıştır. Debideki bu artış 32. gebelik haftasına kadar sürerken travay sürecinde uterus kontraksiyonları ve sempatik deşarj nedeni ile %34 kadar daha yükselebilir. Strok volümü, gebeliğin 8. haftasında yükselmeye başlar. 20. haftada en üst düzeyine ulaşır. Çoğul gebeliklerde bu hemodinamik değişimler %15 daha fazla olur. Gebelikte gözlenen bu adaptasyon değişimleri doğumdan sonra altı hafta içinde normalize olur (3).

Tanı ve Sınıflama

Gebelikte Hipertansiyon (HT), 6 saat içinde yapılan iki ayrı ölçümde Kan Basıncının (KB) 140/90 mmHg üzerinde ölçülmesidir ve sağlıklı gebeliklerin %10 kadarında saptanır (4). KB ölçümü rahat bir ortamda kişi bir süre dinlendikten sonra yapılmalıdır. Gebeler sırt üstü yatarsa uterusun vena cava inferior üzerine basısı nedeniyle venöz dönüş baskılanır. Venöz dönüşün baskılanmasından dolayı da KB normalde olması gerekenden daha düşük saptanabilir. Bu nedenledir ki hastanede yatan gebelerde KB ölçümü sol dekubitus pozisyonunda yatarken yapılmalıdır (5,6). Normalde sistemik vasküler rezistanstaki düşmeye bağlı olarak gebelikte Diyastolik Kan Basıncı (DKB) 10-20 mmHg kadar düşerken gebeliğin sonuna doğru gebelik öncesi değerlerine döner. Kardiyak debideki artıştan dolayı vazodilatasyona rağmen sistolik basınçta anlamlı bir değişme gözlenmez. Kan basıncı gebelerde sirkadiyen bir ritim gösterir (6,7). Bu ritme göre

gece 04 de en düşük gündüz 14-20 arasında ise en yüksek değere ulaşmaktadır (7).

Gebelikte HT, anne ve fetus morbidite ve mortalitesinin en önemli nedenlerinden olup, National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) yayınladığı ikinci raporunda şu şekilde sınıflandırmıştır (4).

- 1-Kronik hipertansiyon
- 2-Kronik hipertansiyona preeklampsi eklenmesi
- 3- Gestasyonel hipertansiyon
- 4-Preklampsi - eklampsi

Kronik hipertansiyon: Gebelik öncesi veya gebeliğin 20. haftasından önce kan basıncının (>140/90 mmHg) yüksek tesbit edilmesidir (4). Normal gebeliklerde DKB 10-20 mmHg düştüğü için II. trimesterde KB'nda normalizasyon bile gözlenebilir (8). Hastanın gebelik öncesi kan basıncı değerleri bilinmiyorsa kronik HT tanısı maskelenebilir. Şayet II. trimesterde DKB >75 mmHg veya III. trimesterde >95 mmHg olarak saptanırsa bu gebelikleri HT açısından dikkatle izlemek gerekir. Kronik HT'ü olan çoğu hasta bening seyirli olup DKB>110 mmHg ise ciddi HT'dan sözedilir (4,7-9). Kronik HT olup II. trimesterde kan basıncı normalize olan gebelerde KB III. trimesterde gebelik öncesi değerlere yükselmeye başlar ki bu tablo, öncesi bilinmeyen gebelerde preeklampsi ile teşhis karışıklığına neden olabilir. Proteinürinin olmaması ile preeklampside ayırt edilir. Bazen kronik HT'un üstüne preeklampsi eklenebilir ki, bu hastalarda proteinüri vardır. Böyle durumlarda ayırıcı tanıya gitmek hastanın geçmişi bilinmiyorsa oldukça zordur. Kronik HT olduğu bilinen gebelerde proteinürinin tesbit edilmesi kronik HT üzerine preeklampsinin eklendiğinin en önemli göstergesidir (9). Böbrek yetmezliği veya hedef organ hasarı bulguları yoksa antihipertansif tedaviye KB>160/100 olduğu zaman başlanması önerilmektedir (9). Bazı görüşlere göre ise kronik HT preeklampsi için bir risk faktörü olduğundan DKB>90 ise tedaviye başlanmalıdır (10). Kronik HT olduğu bilinen gebelerde KB II. trimesterde düşmüyor veya sekonder HT var ise tedaviye daha da erken başlanması önerilmektedir (4). Aslında ideali bu hastaların gebe kalmadan önce sekonder HT ve hedef organ hasarı (sol ventrikül hipertrofisi, hipertansif nefropati, retinopati) yönünden tetkik edilip gerekli tedavilerinin düzenlenmesidir. Sekonder HT (hiperaldosteronizm, renovasküler hastalık, endokrinopatiler) araştırılmalı ve uygun küratif tedavisi gebelik öncesi verilmelidir (4). Doğurganlık çağında kronik HT olan (primer veya sekonder) kadınlarda KB kontrolleri daha sık ve dikkatle yapılmalıdır. Şayet bu kadınlara gebelik öncesi anti hipertansif tedavi başlandıysa (anjiyotensin konverteng enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör antagonistleri hariç) gebelik süresince ilacı kesmeden tedaviye devam

edilebilir. Anjiyotensin konverteng enzim inhibitörü veya anjiyotensin reseptör antagonisti alan kadınlarda bu ilaçlar gebelik öncesi uygun başka grub bir ilaca değiştirilmelidir (4). Kronik HT ve renal hastalık kombine ise bu gebeliklerde fetus kaybı, prematüre doğum, intrauterin gelişme geriliği görülme sıklığı oldukça fazladır. Preeklampsi ile kombine olan kronik HT'lu gebelerde serebral hemoraji, ablasyo plasenta riski fazladır. Bazı çalışmalarda kronik HT tedavisinin preeklampsiyi önleyemediği söylenece henüz bu konuda yapılmış olan randomize iyi planlanmış vaka sayısı fazla kontrollü klinik çalışma sayısı çok azdır (6).

Gestasyonel hipertansiyon: İlk kez gebeliğin 20. haftasından sonra kan basıncının proteinüri olmaksızın asemptomatik yükselmesi ile karakterizedir (4). Hastalar asemptomatik olduğu için tesadüfen gebelik kontrollerinde tanı koyulur. Gestasyonel HT, tanı koyulmamış kronik HT'un devamı olmadıkça veya preeklampsiye ilerlemedikçe tedavi başlanmadan yakın klinik takip altında tutulması yeterlidir. Hipertansiyonun bu tipi geçici HT olarak adlandırılır ve bazan proteinüri gelişmemiş preeklampsi taplosu ile karışabilir ve ayırmak güçtür. Doğum sonrası 12 haftalık periyotta kan basıncı normalize olmazsa kronik HT'dan söz edilir (1,4). Gestasyonel HT bening seyirli ve iyi bir prognoza sahip olmakla beraber takip eden gebeliklerde tekrarlayabilir. Kan basıncı doğum sonrası normale dönmekle birlikte bu kişilerde ilerleyen yaşamlarında HT gelişme riski oldukça yüksektir (11).

Preeklampsi: Gebelikte karşılaştığımız en korkutucu HT kliniğidir. Genel olarak klinik gidişatı kestirilemeyen orta düzey HT ve minimal proteinüri ile izlenen gebe hızlı bir şekilde tabloya konvizyonların eklenmesiyle karşımıza eklampsi ve HELLP sendromu ile gelebilir (12). Preeklampsi sağlıklı seyreden gebeliklerde 20. gebelik haftasından sonra ortaya çıkar. Bozulmuş gebeliklerde (mol gebeliği gibi) 20. gebelik haftasından öncede görülebilir. Preeklampsi; hipertansiyon, proteinüri (>300mg/gün), ödem, koagülopati, karaciğer fonksiyonlarında bozulma ile karakterize multisistemik bir hastalık olup daha çok ilk gebeliklerde ortaya çıkar (12). Ancak kadın önceki gebeliğinde preeklampsi geçirdiyse takip eden gebeliklerinde tekrar geçirme olasılığı fazladır. Diğer risk faktörleri ise hamilelik yaşı, çoğul gebelik, preeklampsi aile hikayesi, trophoblastik hastalık olması, diyabet ve böbrek yetmezlikleri sayılabilir (1,4,12).

Kadın doğum uzmanı tarafından preeklampsi için yüksek risk grubuna giren kadınlar ayırt edilmeli ve bu hastalar da sonraki takiplerde yapılan ölçümlere esas teşkil etmesi bakımından bazı temel değerlendirmeler yapılmalıdır. Bu gebelerde, KB, hemoglobin, hemotokrit, trombosit, ürik asit, kreatinin, SGOT, SGPT, LDH, serum albümini, 24 saatlik idrarda protein atılımı tayin edilmelidir. Bu parametrelerin preeklampsi tanı ve

izleminde önemi büyüktür (4,12). Preeklampitik gebede, gebelikte olması gereken uyum mekanizmalarından plazma volümü ve kardiyak debide beklenen yükselme olmayıp, gebelikte düşmesi gereken periferik vasküler dirençte düşmez, buna bağlı olarakta KB yükselir (13).

Preeklampsinin gelişimi konusunda ileri sürülen birçok fizyopatolojik mekanizma olmakla birlikte, hala preeklampsinin patogenezi ve nedenleri konusunda görüş birliği sağlanmış değildir. Bu nedenledir ki spesifik önleyici ve tedavi edici yaklaşımlar tam olarak geliştirilememiştir (1). Bazı görüşlere göre uterus spiral arterlerinin yetersiz gelişmesine sekonder arteryo-venöz şantların gelişmesi suçlanırken, bazılarında göre ise prostaglandin yetersizliği, endotel hücre disfonksiyonu, plasental membran Na^+Ca^{++} dengesinin bozulması, immun ve genetik faktörlerin preeklampsisi gelişiminde etkili olduğu ileri sürülmüştür (1,2). Bir başka grub ise sempatik sinir sistemi aktivitesindeki artışa bağlamışlardır (2,3).

Preeklampsiyi önlemeye yönelik birçok çalışma yapılmış ve bazı önerilerde bulunulmuştur. Bunlar tuz kısıtlaması (14), magnezyum desteği (15) balık yağı takviyesi (16) gibi yöntemler olup pratikte sonuçları anlamlı bulunmamıştır. Düşük doz aspirinin preeklampsiyi önleme konusunda etkili olduğunu belirten çalışmalar (17-19) olmasına rağmen en son "Multicenter Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy" (CLASP) çalışmasında aspirinin preeklampsiyi önlemede etkisiz olduğu saptanmıştır (20). Ayrıca preeklampsisi için yüksek risk grubuna giren 2539 hastayı kapsayan çift kör randomize plasebo kontrollü bir çalışmada aspirinin rutin profilaksisinde etkisinin olmadığı ve ayrıca perinatal sonuçları da etkilemediği tesbit edilmiştir (21). Yapılan büyük serili çalışmalarda günlük dozda kalsiyum desteğinin preeklampsiyi önlemede etkisinin olmadığı bildirilmiştir (22). Antioksidanlarla yapılan çalışmalarda da henüz kesin bir şey söyleyememekle birlikte kısmen faydasının olabileceği yönünde veriler elde edilmiştir (23).

Preeklampsisi hem annenin hemde fetusun yaşamını ciddi şekilde tehdit eder. Preeklampitik annede, serebral ödem, pulmoner ödem (24) (%2.9), yaygın damar içi koagülasyon, karaciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği (25) (%0.1), konvüzyonlar ve ölümle karşılaşılabilir. Fetusta ise hipoksemi, asidoz, fetal distres, büyüme geriliği, ölüm olabilir. Belirtmiş olduğumuz bu komplikasyonların sıklığı preeklampsinin ciddiyeti ile korelasyon gösterir. Preeklampsisi kliniğinde hafif, orta ve ciddi ayırımı yapmak oldukça zor olmakla birlikte, $KB>160/110$, proteinüri >3.5 gr/gün, kreatinin >1.2 mg/dl ve semptomlar ciddi hastalığı gösteriyorsa hasta yoğun bakım şartlarında izlenmeli ve derhal acil tedavide kullanılan ilaçlar başlanmalıdır (12). Şayet tabloya hemoliz, karaciğer enzimlerinde yükselme, trombositopeni eklenirse preeklampsinin ciddi bir komplikasyonu olan HELLP

sendromuyla karşı karşıyayız demektir (4). Bu hastalarda aldatici olarak KB ya hafif yada orta düzeyde bir yükselme gösterir. Bu gebelerde hızla karaciğer yetmezliği, ciddi trombositopeni ve hayatı tehdit eden intravasküler koagülopati gelişir. HELLP sendromunun en ciddi komplikasyonu ise karaciğer rüptürü olup yüksek oranda maternal ve fetal mortaliteyle sonlanır (1).

Preeklampsisi gebeliğin 32. haftasından önce geliştiren fetus immatür olduğundan doğum ertelenebilir mi diye şartlar gözden geçirilmelidir. Şayet KB yükselmesi hafifse, karaciğer ve böbrek yetmezliği, koagülasyon bozukluğu yoksa doğum ertelenebilir. Ancak bu hastalar hastaneye yatırılıp yoğun bakımda kesin yatak istirahati sağlanmalı, kan parametreleri, fetal distres, baş ağrısı, görme bozuklukları, sağ üst kadranda ağrısı yönünden iyi gözlenmelidir. Çünkü bu hastalar her an daha ağır bir klinik evreye (eklampsisi-HELLP send) geçebilir. Acil tedavide kullanılan ilaçlar (hidralazin, labetalol i.v. olarak yada nifedipin dil altı) uygulanmalıdır (26). Burada hedef $DKB <90$ veya ortalama kan basıncı (OKB) <125 sınırlarına çekmek olmalıdır. Preeklampsili olgularda volüm kaybı olduğundan dolayı diüretik kullanımı ise sakıncalıdır. Akut anti hipertansif tedavi başlama sınırı $KB>160/100$ olmasıdır (12,26). Kırksekiz saat içinde doğum beklenmiyorsa oral bir antihipertansif ilaca geçilmelidir. Burada HT tedavisinin en önemli amacı annede oluşabilecek kardiyak ve serebral komplikasyonların önlenmesi veya azaltılmasıdır. Bu demektir ki KB kontrolü preeklampsiyi tedavi etmez yada önlemez yalnızca komplikasyonlarını önleyebilir. Otuzdördüncü gebelik haftasından önce gelen ciddi preeklampitik gebelerde fetus akciğer gelişimini tamamlamak için kortikosteroid verilmelidir. Ciddi preeklampsisi ve eklampside gözlenen bilinç bozukluğu, konvüzyonları önlemek için $MgSO_4$ tedavisine başlanmalı ve doğum sonrası 24 saat daha infüzyona devam edilmelidir. Ancak $MgSO_4$ tedavisi alan gebelerden böbrek yetmezliği olanlar Mg^{++} toksisitesi bakımından iki saatlik aralarla serum Mg^{++} düzeyi tayini ile izlenmeli, Mg^{++} toksisitesine karşı hazırlıklı olmak için antidot olarak kullanılan kalsiyum glukonat hazır bulundurulmalıdır. Böbrek fonksiyonu normal olanlarda ise 6 saatlik aralıklarla Mg^{++} düzeyi tayini yeterlidir. Hasta asemptomatik ve tedaviye yanıt verdiyse proteinüri düzeyide <1 gr/lt ise oral ilaçlarla ayaktan tedavi yöntemi uygulanabilir. Preeklampsinin kesin tedavisi ise gebeliğin sonlandırılmasıdır (1,12,26). Tedaviye 48 saat içinde cevap alınamadıysa, hastanın ciddi HT varsa, veya gebelik terme yakınsa, HELLP sendromu, hızla ilerleyen böbrek yetmezliği, eklampsiyeye gidiş, fetal distres sözkonusu ise gebelik derhal sonlandırılmalıdır (9,12,26).

Tedavi

Gebelikte HT tedavi yaklaşımları genel

populasyondaki HT tedavi yaklaşımlarından farklılık gösterir. Genel populasyonda orta düzeydeki diyastolik HT (90-99 mmHg) tedavisinin önemli faydalar sağladığı kesinleşmişken bu durum gebelikte hala tartışmalıdır. Bu tartışmanın dayanağı ise gebelikte orta düzey HT'ü tedavi etmenin faydalarını gösteren çok merkezli klinik çalışmaların olmamasıdır (4). Gebelikte HT tedavisinde genel olarak kesin yatak istirahati önerilmektedir. Yatak istirahati KB'nda düşme sağlarken diürezi artırır, prematüre doğum sıklığını azaltır (27). Ayrıca özellikle tuza duyarlı kronik hipertansiyonu olan gebelerde tuz kısıtlaması yapılmalıdır.

Fetus güvenliği nedeni ile gebelikte kullanılacak antihipertansiflerin sayısı oldukça sınırlıdır. İdeal ilacın maternal kan basıncını düşürürken utero-plasental kan akımını etkilememesi, dolayısıyla fetusun beslenmesini bozmaması gerekir (4). Parenteral kullanımda seçilen ilacın annede oluşturabileceği hipotansiyon nedeniyle kesilmesi durumunda hızla etkisini kaybedip kan basıncının normalize olması beklenir. Bu nedenle NHBPEP parenteral form olarak ilk tercih "hidralazin" (ülkemizde yok), oral form olarak "alfa metildopa" yı önermektedir (4).

Metildopa: Gebelikte kullanımının güvenli olduğu fetus ve anne açısından yapılmış klinik çalışmalarla ispatlanmış tek antihipertansif ilaçtır (28,29). Gebelikte halen güvenli tercih edilebilecek ve ensik kullanılan ilaçtır. Fetal yaşam ve doğum sonrası bebekler üzerinde yapılan çalışmalarda olumsuz etkisine rastlanmamıştır (29). Bu konuda yapılan çalışmaların hepsi eski olup literatürde metildopa ile yapılmış yeni çalışmalara rastlanmamıştır.

Hidralazin: Terme yakın gebelerde etkinliği ve kabul edilebilir yan etki profilinden dolayı paranteral form olarak ilk tercih edilecek ilaçtır (1). Özellikle gebelikte hipertansif krizin acil tedavisinde sık tercih edilir (30). Bu ilacın paranteral formu ülkemizde bulunmamaktadır.

Herne kadar birinci tercih olarak parenteral "hidralazin", oral olarak "metildopa" önerilmekteyken diğer antihipertansif ilaçlar da artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır (4). Ancak bununla birlikte bu ilaçlardan hiç birisinin etki ve güvenilirliği metildopa ve hidralazine eşdeğer değildir (1).

Beta blokerler: Üçüncü trimesterde kullanıldıkları sürece KB'nda belirgin düşüş ve kabul edilebilir yan etki profili çizmektedirler. Özellikle labetolol paranteral olarak gebelikte acil KB düşürülmesinde sıklıkla tercih edilmekte, etki ve yan etki profilinde hidralazine karşılaştırılabilir düzeye yakın bulunmaktadır (30,31). İkinci trimesterde propranolol ile yapılan çalışmalarda, büyüme ve gelişme geriliği, fetal distres, perinatal mortalitede artış, hipoglisemi, bradikardi gibi istenmeyen etkilerin saptanması beta blokerlerin HT tedavisindeki yerini sarsmıştır. Kardiyoselektif beta blokerlerle (metaprolol,

acebutolol) yapılan çalışmalarda ise bu yan etkilerin görülmediği, neredeyse metildopa kadar güvenli olduğu bildirilmektedir (32,33). Bununla birlikte kardiyoselektif beta bloker olmasına rağmen atenololün II. trimesterde kullanımının intrauterin büyüme geriliği yaptığını bildiren çalışmalarda vardır (34).

Kalsiyum kanal blokerleri: Kalsiyum kanal blokerlerinin güvenlik ve etkinliği gebeliğin erken döneminde kullanıldığında oldukça sınırlıdır (4). Bu grup ilaçlar aynı zamanda düz kas gevşetici etkilerinden dolayı tokolitik etki gösterip doğumun uzamasına da neden olurlar. MgSO₄ ile birlikte kullanıldıklarında hipotansif etkileri potansiyelize olup hipotansiyona ve dolaşım kollapsına yol açıp, kan basıncındaki hızlı düşüşe bağlı olarak refleks taşikardi yapabilirler (35-37). Ancak istenmeyen etkilerinin olduğu bilinsede gebelikte diğer ilaçlarla kontrol altına alınamayan HT tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ülkemizde hidralazin olmamasından dolayı HT'un acil tedavisinde kullanım yeri bulunmuşlardır. Kalsiyum kanal blokerlerinden en çok araştırılan nifedipin olmuştur. Nifedipinin umbilikal arter kan akımını etkilemeksizin kan basıncını düşürdüğü, renal kan akımını ise arttırdığı söylenmektedir (38-41). Gebelikte HT'un acil tedavisinde nifedipin ve labetololu karşılaştıran bir çalışmada hedef kan basıncına nifedipin kullanımı ile 25±13 dakikada ulaşılırken labetolol ile 43.6±25.4 dakikada ulaşıldığı saptanmıştır (35). Aynı çalışmada saatlik idrar çıkışının nifedipin grubunda 99.7±99.3ml, labetolol grubunda 44.8±19 ml olduğunu tesbit etmişler ve sonuç olarak nifedipin ve labetololu gebelikte acil HT tedavisinde etkili ancak nifedipinin daha etkili olduğunu buna dayanarak nifedipinin gebelik hipertansif krizlerinde güvenle kullanılabileceğini bildirmişlerdir (35). Preeklampsinin patogeneğinde renal perfüzyon bozukluğunun önemli rolü olduğu bilinmektedir. Nifedipinin renal perfüzyon üzerine olan olumlu etkisi ile preeklampsi gelişimini önlemede faydalı olabileceği de söylenmektedir (35,37). Diğer taraftan özellikle uzun etkili olanların uterus kan akımını baskıladığına dair görüşlerde vardır (42). Bazı çalışmalarda nifedipinin myokard infarktüsü riskini arttırdığı vurgulanmıştır (43,44). Gebelikteki hipertansif acillerde ilk tercih olarak kullanılan hidralazinde aslında myokardiyal oksijen ihtiyacını arttırdığı yaşlı ve koroner kalp hastalığı olan populasyonda kullanılırsa hidralazinde nifedipine benzer istenmeyen etkilerinin sık olacağıda unutulmamalıdır (45). Bu nedenledir ki gebe populasyon genç ve koroner kalp hastalığı bakımından riski zayıf bir populasyon olmasından dolayı nifedipinin gebelikte güvenle kullanılabilceğini öneren çalışmalarda vardır (46).

Diüretikler: NHBPEP'e göre gebelik öncesi hastaya diüretik başlanmışsa gebeliği süresince ilacı almaya devam edebilir. Özellikle kişi tuza duyarlı kronik HT hastası ise

kullanması daha faydalıdır (4). Bunun dışında konjestif kalp yetmezliği ve renal yetmezlik geliştiği durumlarda da diüretikler kullanılabilir. Diüretik kullanımında olası yan etki olarak elektrolit dengesinde bozulma, hiponatremi, hipokalemi, hiperürisemi beklenmelidir. Diüretikler volüm açığını arttırdığı ve buna bağlı olarak vazokonstriksiyonu da arttıracığından dolayı preeklampside ve preeklampsi varyantlarında kullanımı sakıncalıdır. Gebeliğe bağlı gelişen HT'da ise kullanımı halen tartışmalıdır.

Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör antagonistleri: Gebelik dışı HT, kardiyomyopati, konjestif kalp yetmezliği, myokard infarktüsü, diyabet gibi durumlarda sık kullanılmamıza rağmen gebelikte kullanımı kesinlikle kontrendikedir (47). Bu grubu ilaçlar fetus renal sistemini etkileyerek "anüri ve oligohidroamnios" a yol açarlar. Konverting enzim inhibitörleri ile yapılan hayvan çalışmalarında bu grubu ilaçların II. ve III. trimesterde kullanımının ciddi fetal morbidite ve mortaliteye neden olduğu saptanmıştır. Bu istenmeyen etkiler; büyüme geriliği, böbrek yetmezliği, kemikte yapısal bozukluklar, oligohidroamniyos, patent duktus arteriosus, pulmoner hipoplazi, respiratuar distres sendromu, yenidoğan ölümleri gibi ciddi klinik tablolardır (47,48). Anjiotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiotensin reseptör antagonistlerinin II. ve III. trimesterde yapmış olduğu malformasyonlara bu grubu ilaçların I. trimester kullanımında rastlanmamaktadır. Bu nedendir ki gebeliğin I. trimesterinde bu grubu ilaçlara maruz kalan kadınlarda gebeliklerinin sonlandırılması önerilmemektedir (1,48).

Nitroprussid, nitroglicerine: Hidralazin dışındaki direkt vazodilatör ilaçlardır. Nadiren hidralazine veya dilaltı nifedipine cevap alınmayan ciddi, refrakter HT'lu gebelerde kullanılabilir. Ciddi hipotansiyon ve fetusta thiosiyanat toksisitesine yol açmasından dolayı mümkünse kullanılmamalıdır. Ancak diğer ilaçlarla cevap alınmayıp çaresiz kaldığı durumlarda kullanılabilir (32).

Sonuç

Gebelikte HT tedavisinin esas hedefi anne hayatını tehlikeye sokmadan sağlıklı bir bebeğin doğumunu sağlamaktır. Bu nedenle erken tanı ve takiben anne ile fetusun yakın takib ve kontrolü şarttır. Proteinüri olmaksızın yalnızca kan basıncının yüksek olması genellikle benign seyirli olup hasta ayaktan takip edilebilir. İntrauterin fetusun ilaca maruz kalacağına dikkate alınarak antihipertansif ilaçlar dikkatlice verilmelidir. Ciddi preeklampsi anne ve fetus için fatal sonuçlar doğurabileceğinden obstetrikte aciliyet arzeder. Bu durumda hasta hastaneye yatırılmalı, kesin yatak istirahati, antihipertansif medikasyon (hidralazin, nifedipin, labetalol) ve serebral etkilenmeyi önlemek için MgSO₄ tedavisine başlanmalıdır. Preeklampsinin kesin tedavisi ise doğumdur. Mümkünse hafif preeklampsi formlarında

terme daha zaman varsa doğum yakın takiple ertelenip, prematüre doğumun azaltılmasıyla yenidoğanın prognozu iyileştirilebilir.

KAYNAKLAR

1. Vesna D, Garovic MD. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc* 2000;75:1071-6.
2. Mclaughlin MK, Roberts JM. Hemodynamic changes. In: Lindheimer MD, Cunningham FG, eds. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 2nd ed. Stamford, Conn: Appleton & Lange 1999:69-102.
3. Kenneth LB. The Heart and Pregnancy. Topol EJ. eds. *Comprehensive Cardiovascular Medicine*. New York, Lippincott-Raven Publ 1998:907-25.
4. National High Blood Pressure Education Program Working Group Report on High Blood Pressure in Pregnancy. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(1, suppl): 1-22.
5. Van Dongen PW, Eskes TK, Martin CB, Van't Hof MA. Postural blood pressure differences between supine and left lateral position as measured by ultrasound. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 138: 1-5.
6. Sibai B. Treatment of hypertension in pregnant woman. *N Engl J Med* 1996; 335: 257-65.
7. Ramon CH, Diana EA, Artemio M, Jose RF, Ignacio A, Ines S, Rafael U, Manuel I. Blood pressure patterns in normal pregnancy, gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension*. 2000;36:149-58.
8. Sibai BM, Abdella TN, Anderson GD. Pregnancy outcome in 211 patients with mild chronic hypertension. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 571-6.
9. Cunningham FG, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 1992;326:927-32.
10. Sibai BM, Anderson GD. Pregnancy outcome of intensive therapy in severe hypertension in first trimester. *Obstet Gynecol*. 1986;67:517-22.
11. Chesley LC, Sibai BM. Clinical significance of elevated mean arterial pressure in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159:275-9.
12. August P. Preeclampsia: new thoughts on an ancient problem. *J Clin Hypertens* 2000;2:115-23.
13. Visser W, Wallenburg HC. Central hemodynamic observations in untreated preeclamptic patients. *Hypertension* 1991;17:1072-7.
14. Steegers EA, Eskes TK, Jongsma HW, Hein PR. Dietary sodium restriction during pregnancy: a historical review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1991;40:83-90.
15. Spatling L, Spatling G. Magnesium supplementation in pregnancy: a double-blind study. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:120-5.
16. Salvig JD, Olsen SF, Secher NJ. Effects of fish oil supplementation in late pregnancy on blood pressure: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:529-33.
17. Wallenburg HC, Dekker GA, Makovitz JW, Rotmans P. Low-dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and preeclampsia in angiotensin sensitive primigravidae. *Lancet* 1986;1:1-3.
18. Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, Rosenthal T, Ruppin E, Tamarkin M, et al. The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989;321:351-6.
19. Hautz JC, Goldenberg RL, Parker CR Jr, Philips JB 3d, Copper RL, Dubard MB, et al. Low-dose aspirin therapy to prevent preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1083-91.

20. CLASP (Collaborative Low-dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group. CLASP a randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant woman. *Lancet* 1994;343:619-29.
21. Caritis S, Sibai B, Hauth J, Lindheimer MD, Klebenoff M, Thom E, et al. Low-dose aspirin to prevent preeclampsia in woman at high risk. National Institute of Child health and Human development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1998; 338:701-5.
22. Levine RJ, Hauth JC, Curet LB, et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. National Institute of Child health and Human development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med* 1997; 337:69-76.
23. Champell LC, Speed PT, Briley AL, et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in woman at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:810-6.
24. Sibai B, Mabie BC, Harvey CJ, Gonzalez AR. Pulmonary edema in severe preeclampsia-eclampsia: analysis of thirtyseven consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1174-9.
25. Sibai B, Villar MA, Mabie BC. Acute renal failure in hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:777-83.
26. Sibai B, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomised controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:818-22.
27. Papimik E, Karninski M. Multifactorial study of the risk of prematurity at 32 weeks of gestation, I: a study of the frequency of 30 predictive characteristics. *J Perinat Med* 1974; 2:30-6.
28. Weitz C, Khouzami V, Maxwell K, Johnson JW. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: a randomized double blind study. *Int J Gynecol Obstet* 1987 ;25:35-40.
29. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982;1:647-9.
30. Mabie WC, Gonzalez AR, Sibai B, Amon E. A comparative trial of labetalol and hydralazine in the acute management of severe hypertension complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1987;70:328-33.
31. Umans JG, Lindheimer MD. Antihypertensive treatment. In: Lindheimer MD, Cunningham FG, eds. *Chesley's Hypertensive Disorders in Pregnancy*. 2nd ed. Stamford, Conn: Appleton & Lange 1999:581-604.
32. Sweit M. Antihypertensive drugs in pregnancy. *Br Med J* 1985;291:3565-6.
33. Cox JL, Gardner MJ. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy. *Proc cardiovasc Dis* 1993;36:137-78.
34. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *BMJ* 1990;301:587-9.
35. Stephen TV, James AS, Roger BN, Suneet PC. A randomized double-blind trial of oral nifedipine and intravenous labetalol in hypertensive emergencies of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:858-61.
36. Lurie S, Fenakel K, Freidman A. Effect of nifedipine on fetal heart rate in the treatment of severe pregnancy induced hypertension. *Am J Perinatol* 1990;7:285-6.
37. Walters NJ, Redman WG. Treatment of severe pregnancy associated with hypertension with the calcium antagonist nifedipin. *Br J Obstet Gynecol* 1987;91:330-4.
38. Ismail AA, Medhat I, Tawfic TA, Kholeif A. Evaluation of calcium antagonist (nifedipine) in the treatment of pre-eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 1993;40:39-43.
39. Lindon SW, Dawies N, Davey DA, Smith SA. The effect of sublingual nifedipine on uteroplacental blood flow in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95:1276-81.
40. Pirhoen JP, Erkkola RM, Ekblad UU. Uterin and fetal flow velocity waveforms in hypertensive pregnancy: the effect of single dose nifedipine. *Obstet Gynecol* 1990;76:36-41.
41. Moretti MM, Fairlie FM, Axl S, Khoury AD, Sibai B. The effect of nifedipine therapy on fetal placental Doppler waveforms in preeclampsia remote from term. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1844-8.
42. Venkat RG, feehally J, Elliot HL, et al. Renal and hemodynamic effect of amlodipine and nifedipine in hypertensive renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2612-6.
43. Psaty B, Heckbert S, Koepsell T, et al. The risk of MI associated with antihypertensive drug therapies. *JAMA* 1995;247:620-5.
44. Massie BM. The safety of calcium chanal blockers. *Clin Cardiol* 1998;21 Suppl 2:2-7.
45. Armario P, Hernandez del RR, Pardel H. Adverse effects of direct-acting vasodilators. *Drug Saf* 1994;11:80-5.
46. Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in preeclamptic hypertensive emergencies. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:336-8.
47. Pryde PG, Sedman AB, Nugent CE, Barr M Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1575-82.
48. Shotan A, Widerhorn J, Hurst A, et al. Risk of angiotensin-converting enzyme inhibition during pregnancy: Experimental and clinical evidence, potential mechanism and recommendations for use. *Am J Med* 1994;xx:451-6.

Geliş Tarihi: 13.03.2001

Yazışma Adresi: Dr.İbrahim DEMİR
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji AD, ANTALYA