

Gebelik ve Valsartan Kullanımı: Olgu Sunumu

Pregnancy and Usage of Valsartan: A Case Report
Kadın Hastalıkları ve Doğum

Başvuru: 19.08.2014
Kabul: 02.12.2014
Yayın: 09.12.2014

Ayşe Yasemin Karageyim Karşıdağ¹, Esra Esim Büyükbayrak¹

¹ Dr Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Özet

Anjiotensin II tip I reseptör antagonistleri esansiyel hipertansiyon tedavisinde tercih edilen ilaçlardır, valsartan bu gruptadır. Renin- anjiotensin sistemini etkiledikleri için, eğer hasta fark etmeden gebelikte de kullanırsa fetal ve neonatal olumsuz etkileri mevcuttur. İkinci ve üçüncü trimesterde valsartan kullanımına bağlı oligohidramniyos, fetal gelişme geriliği, pulmoner hipoplazi, ekstremitte kontraktürleri ve kalvariyum hipoplazisi literatürde bildirilmiştir. Biz bu yazıda farketmeden gebeliğinin 25. haftasına kadar valsartan kullanan bir gebeyi ve sonuçlarını literatür eşliğinde sunduk.

Anahtar kelimeler: *Valsartan, Gebelik*

Abstract

Angiotensin II type I receptor antagonists are a group of drugs which are preferred for the treatment of essential hypertension, valsartan is in this group of drugs. Since they interact with the renin-angiotensin system, in case of inadvertent use, there are adverse effects on the fetus and neonate. Oligohydramnios, fetal growth retardation, pulmonary hypoplasia, limb contractures, and calvarial hypoplasia in association with maternal valsartan treatment during the second or third trimester of pregnancy are reported in the literature. Here in we report a case of inadvertent use of valsartan treatment until 25th week of gestation and its consequences.

Keywords: *Valsartan, Pregnancy*

Giriş

Son yıllarda esansiyel hipertansiyon tedavisinde anjiotensin II tip I reseptör antagonistleri, sartanlar, kullanılmaktadır. Etkileri anjiotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri ile aynıdır ve aynı yan etkilere sahiptirler¹. ACE inhibitörlerinin birinci trimesterde kullanımı güvenli iken 12. haftadan sonra kullanımları kontraendikedir¹. Sartanların gebelikte kullanım süresi ve kullanıldığı gebelik haftasına bağlı olarak geçici oligohidramniyostan kalıcı böbrek hasarına kadar uzanan olumsuz etkileri görülmektedir². Valsartanın gebelik kategorisi birinci trimester için C, ikinci ve üçüncü trimester için D'dir. Esansiyel hipertansiyon sıklığı anne yaşı ilerledikçe artmaktadır. Günümüzde çalışan ve kariyer nedeniyle gebeliği öteleyen kadınların sayısı arttıkça ileri yaş gebeliği sıklığı artmaktadır. Dolayısıyla esansiyel hipertansiyonu olan ve tedavi alan gebe sayısı da artmaktadır.

Biz bu yazıda, esansiyel hipertansiyon nedeniyle valsartan tedavisi alırken gebeliğini 25. haftada fark eden gebeyi ve valsartan kullanımının fetal etkilerini literatür eşliğinde sunmak istedik.

Olgu Sunumu

Kırkbir yaşında (gebelik 8, parite 6) 7 yıldır esansiyel hipertansiyon nedeni ile valsartan (Diovan 80mg/gün Novartis) kullanan hasta yaklaşık 6 aydır adet görememe ve lekelenme tarzında kanama şikayetleri ile genel jinekoloji polikliniğimize başvurmuştur. Yapılan muayenesinde 25 haftalık canlı tekiz gebelik saptanması üzerine perinatoloji polikliniğimize yönlendirilmiştir. Esansiyel hipertansiyon dışında bilinen hastalığı olmayan gebenin

biokimyasal tetkikleri normal, tansiyon arteriyal ortalama 110/80 mmHg saptanmıştır. Yapılan ayrıntılı ultrasonografik muayenesinde biometrik ölçümleri 25 hafta ile uyumlu canlı tekiz fetüste, anhidramniyos, fetal torakal darlık ve pulmoner hipoplazi, ve fetal kranial kemiklerde zayıf ossifikasyon saptanmıştır. Fetal umbilikal arter ve uterin arter Doppler incelemesi normal sınırlarda bulunmuştur. Hastada aktif su gelişmesi tespit edilmemiştir. Hastaya ilaç kullanımına ait gelişmiş ve gelişebilecek fetal toksik etkiler, anne karnında ya da doğumdan sonra olası bebek kaybı detaylı olarak anlatılmıştır. Yaşa bağlı olası kromozom anomalisi riskleri hakkında da bilgi verilmiştir. Hasta ve eşinin dini inançları nedeni ile ileri tetkik ve terminasyon istemediklerini bildirmeleri üzerine valsartan tedavisi kesilip hasta perinatoloji polikliniğinde takibine alınmıştır. Hastanın tansiyon takipleri normal sınırlarda seyrettiği için gebelik süresince antihipertansif tedaviye ihtiyaç olmamıştır. Valsartan kesildikten 6 hafta sonra yapılan ultrasonografik incelemede, biyometrik ölçümlerin, 31 hafta ile uyumlu olduğu görülmüştür. Ancak, fetal pulmoner hipoplazinin devam etmekte ve fetal böbreklerin hiperektojen görünümde olduğu tespit edilmiştir. Amniyos mayi dört kadran ölçümünde toplam 35 mm olarak tespit edilmiştir. Gebeliği süresince biyokimyasal değerleri ve tansiyon arteriyali normal sınırlarda seyreden hasta gebeliğinin 36. haftasında normal vajinal doğum ile 2900 gr Apgar'ı 1. dakikada 5, 10. dakikada 7 olan bir kız bebek doğurmuştur. Solunum sıkıntısı gelişen bebek entübe edilip yenidoğan servisine alınmıştır. Yenidoğan muayenesinde kranial suturalar ossifikasyon yetersizliğine bağlı genişlemiş, pulmoner hipoplaziye bağlı toraks çapı azalmış ve ayak eklemlerinde kontraktürler tespit edilmiştir. Neonatal diürez normaldi. Bebek potpartum 8. saatte ciddi solunum yetmezliği nedeni ile kaybedilmiş, ancak aile otopsiyi kabul etmemiştir.

Tartışma ve Sonuç

Anjiotensin II reseptör antagonistleri, sartanlar, anjiotensin II tip I reseptörünü etkileyerek renin anjiotensin sistemini ACE inhibitörlerine göre daha seçici ve tam bloke etmektedir¹. Sartanlar, teorik olarak ACE inhibitörlerinden daha etkili ve daha az yan etkiye sahip olmalarına rağmen, fetüste daha fazla olumsuz etki yaratmaktadırlar¹.

Valsartanların birinci trimesterde kullanımının fetal etkileri hakkındaki bilgiler sınırlıdır, teratojen olmadığı bildirilmiştir³. İkinci ve üçüncü trimesterde kullanımına ait vakalardan elde edilen bilgilere göre fetal böbrek hasarı, pulmoner hipoplazi, kafatası kemiklerinde hipoplazi, ekstremitte kontraktürleri ve fetal, neonatal ölüm gelişebilmektedir³. Fetal olumsuz etkiler büyük olasılıkla sartanların anjiotensin II üretimini azaltmasına bağlıdır⁴. Renin anjiotensin sisteminin tüm komponentleri gelişen fetüste mevcuttur¹. Fetal idrar üretimi için anjiotensin II'nin aracılık ettiği arteriyal direnç gereklidir⁵. Bu sistemin süpresyonu fetal böbreklerde ciddi hipoperfüzyon ve hasara yol açar⁵. Gelişen anüri de fetal akciğer hipoplazisi ve kontraktürlere neden olur¹. 11. haftaya kadar amniyos mayi maternal kan kaynaklıdır, 11. haftadan itibaren fetal böbrekler idrar üretimine başlar³. Bu nedenle, ilk trimesterde ilaca bağlı oligohidramniyos gözlenmez. Bizim hastamız ilk kez gebeliğinin 25. haftada başvurmuş, anhidramniyos saptanmış ve valsartan tedavisi kesildikten sonra amniyos mayi bir miktar artmıştır.

Fetal akciğer gelişimi için yeterli amniyon mayi kritik rol oynamaktadır; erken gelişen, uzamış ve ciddi oligohidramniyos akciğer hipoplazisine yol açar¹. Fetal göğüs duvarı kompresyonu ve fetal solunum hareketlerinin engellenmesi hipoplazi gelişiminde temel mekanizmalardır⁶. Özellikle 25 haftadan önce gelişen ve 14 günden uzun süren ciddi oligohidramniyos %90 neonatal mortaliteye yol açmaktadır⁷. Hastamızda da 25. haftada akciğer hipoplazisi gelişti ve neonatal mortalite ile sonuçlandı.

Fetal kranial kemiklerde ossifikasyon yetersizliği ACE inhibitörleri ve sartanlarla tedavi edilen hastalarda gözlenmektedir³. Etiyolojisinde, fetal hipotansiyona bağlı zayıf periferik perfüzyon⁸, zayıf oksijenizasyona bağlı azalmış mineralizasyon⁹, uterin kasların gelişen kalvariuma direkt basısının olumsuz etkisi⁸ ve anjiotensin II'nin süpresyonunun membranöz kemiklerde etkili büyüme faktörlerini inhibe etmesi⁹ sorumlu tutulmuştur. Hastamızın fetusunda 25. haftadan itibaren kranial kemiklerde hipoplazi saptanmış ve doğumda da hipoplaziye bağlı

genişlemiş suturalar tespit edilmiştir.

Anhidramniyosa bağlı ekstremitte kontraktürleri, sartanların ikinci ve üçüncü trimesterde kullanımlarında rapor edilmiştir³. Genellikle fetus veya infantlar ciddi hipotansiyon, pulmoner hipoplazi ve/ veya tedaviye rezistan anüri nedeni ile kaybedilmektedirler³. Yaşayan infantlarda da geçici veya kalıcı böbrek hasarı görülmektedir³.

Sartanlar, ACE inhibitörlerinden farklı anjiotensin I reseptörlerine bağlanmaktadır³. Bu reseptörler matür fetal böbrek dokusunda bulunmaktadır, bu nedenle olumsuz etkiler özellikle ikinci ve üçüncü trimesterde kullanımda ortaya çıkmaktadır. Bizim olgumuzda, fetal böbrek hasarının ön planda olmaması belki de 25. haftada valsartanın kesilmesine bağlı olabilir. Oppermann ve arkadaşları da 29 olguluk serilerinde sartanların erken kesildiği olgularda renal hasarın reversibl olduğunu bildirmişlerdir¹⁰. Bizim olgumuzdan farklı olarak, Oppermann ve arkadaşlarının serisinde ilk 25-26 haftada sartan tedavisi kesilip gebeliği devam eden 4 olguda da yenidoğan döneminde solunum yetmezliğine bağlı ölüm bildirilmemiştir. Bu farklılık 4 olguda da valsartan dışı sartanların kullanılmış olmasından kaynaklanmış olabilir.

Olgumuzda fetal büyüme geriliği gelişmedi ve Doppler ölçümleri normal izlendi. Valsartan tedavisi kesildikten sonra amniyos mayi bir miktar arttı. Bütün bu bulgular anhidramniyosun valsartan kaynaklı olduğunu desteklemektedir. Literatürde de valsartan kesildikten sonra amniyon mayinin arttığını bildiren olgu sunumları mevcuttur^{10,11}.

Hünseler ve ark. gebeliğinde sartan kullanmış annelerden doğan 7 yenidoğanı sunmuşlardır¹². Bizim hastamıza yaklaşımımızdan farklı olarak, o çalışmada, hastaları takip eden obstetrisyenler oligohidramniyosla seyreden olguların hiçbirinde, gebelikte ilaç alımını sorgulamamış, ilacı kesmemiş ve gebelere ilacın olumsuz etkileri hakkında bilgi vermemiştir. Bir olgu da zaten doğuma kadar hiç takibe gelmemiştir. Takiplere gelmeyen hasta dışındaki tüm gebelikler sezaryen ile sonlandırılmıştır. Bu seriden farklı olarak bizim vakamızın takiplerinde 25. haftada anhidramniyos saptanmış, sorgulamada valsartan kullanımı tespit edilmiş, ilaç kesilmesine rağmen valsartan kullanımına bağlı oligohidramniyos ve pulmoner hipoplazi geliştiği için gereksiz operatif girişim kararı alınmamış ve vajinal yol ile doğum gerçekleşmiştir.

Üreme çağındaki kadınlarda antihipertansif tedavi dikkatli seçilmeli, sartanlarla tedavi edilen kadınlara ilaçların olası fetal zararları anlatılmalı, sartanlarla tedavi sırasında gebelik saptanırsa hemen ilaç değiştirilmelidir. Sartanların teratojen etkileri bildirilmediği için erken gebelikte kullanımda terminasyon önerilmemektedir^{3,4}. İkinci ve üçüncü trimestre uzamış kullanımlarda artmış neonatal böbrek, akciğer ve iskelet deformiteleri nedeni ile yenidoğan ünitelerinin olduğu merkezlerde doğum önerilmelidir. Ayrıca, perinatal takiplerde oligohidramniyos ve hiperektojen böbrek saptanan tüm gebelerde ilaç alımı da mutlaka sorgulanmalıdır.

Kaynaklar

1. Cox RM, Anderson JM, Cox P. Defective embryogenesis with angiotensin II receptor antagonists in pregnancy. BJOG. 2003;110(11):1038.
2. Roger N, et al. Fetal toxicity of angiotensin-II-receptor inhibitors. Case report. Gynecol Obstet Fertil. 2007;35(6):556-60.
3. Alwan S, Polifka JE, Friedman JM. Angiotensin II receptor antagonist treatment during pregnancy. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2005;73(2):123-30.
4. Serreau R, et al. Developmental toxicity of the angiotensin II type 1 receptor antagonists during human pregnancy: a report of 10 cases. BJOG. 2005;112(6):710-2.
5. Lavoratti G, et al. Neonatal anuria by ACE inhibitors during pregnancy. Nephron. 1997;76(2):235-6.
6. Laudy JA, Wladimiroff JW. The fetal lung: Developmental aspects. Ultrasound Obstet Gynecol. 2000;16(3):284-90.

7. Kilbride HW, Yeast J, Thibeault DW. Defining limits of survival: lethal pulmonary hypoplasia after midtrimester premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(3):675-81.
8. Brent RL, Beckman DA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, an embryopathic class of drugs with unique properties: information for clinical teratology counselors. *Teratology.* 1991;43(6):543-6.
9. Barr M Jr, Cohen MM Jr. ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection. *Teratology.* 1991;44(5):485-95.
10. Oppermann M, et al. Angiotensin-II receptor 1 antagonist fetopathy – risk assessment, critical time period and vena cava thrombosis as a possible new feature. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;75(3):822-30.
11. Briggs GG, Nageotte MP. Fatal fetal outcome with the combined use of valsartan and atenolol. *Ann Pharmacother.* 2001;35(7-8):859-61.
12. Hünseler C, et al. Angiotensin II receptor blocker induced fetopathy: 7 cases. *Klin Padiatr.* 2011;223(1):10-4.