

GEBELİK VE ASTMA

Dr. Orhan ÇILDAĞ (x)
Dr. Mecit SÜERDEM (x)

ÖZET :

Bu makalede, gebelik döneminde sık olarak rastlanmayan bronş astmasını etkileyebilecek biyokimyasal ve mekanik fizyolojik faktörler üzerinde duruldu. Gebelik süresince astmanın tedavisinde izlenebilecek yol literatürler taranmak suretiyle vurgulandı.

GİRİŞ :

Bronş astması gebelerde % 0,4-1,3 oranı ile sık olmayarak rastlanmaktadır (1) Astma ile gebelik arasındaki ilişkiyi etkileyebilecek, gebelik süresince ortaya çıkan biyokimyasal ve mekanik birçok fizyolojik faktör mevcuttur. Solunum sistemini etkileyebilen bu faktörleri iki guruba ayırabiliriz.: 1- Biokimyasal faktörler 2- Mekanik faktörler.

1. BİYOKİMYASAL FAKTÖRLER

PROGESTERON: Gebelik boyunca serum konsantrasyonu artarak son dört haftada pik seviyeye ulaşır (1). Gebeliğin 6. haftasında hormonun ortalama seviyesi (serum konsantrasyonu) 25 ng/ml, son haftasında ise 150 ng/ml seviyelerindedir. Aynı şekilde, progesteronun major metaboliti olan pregnanediolun idrarda atılmasında da paralel bir artış vardır (3).

Doğumdan hemen sonra kaybolan, solunum merkezlerinin karbondioksit karşı duyarlılığında artış ve alveoler hiperventilasyon tesbit edilmiştir. Bu olay, solunum merkezleri üzerine hormonal bir stimülanın varlığı ile açıklanmakta ve bunun progesteron olabileceği kabul edilmektedir (3,4,5). Bu etkinin mekanizması tam açıklanmamıştır. Mevcut stimulanlara karşı solunum merkezinin duyarlılığını değiştirmekten ziyade, progesteronun primer bir stimulan olduğu düşünülmektedir.

(x) Atatürk Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Üyeleri.

ÖSTROJEN: Bu hormonun da plazma konsantrasyonu gebelik boyunca artışı gösterir (1). Östrojenin karbonmonoksit diffüzyon kapasitesini azaltıcı etkisi mevcuttur, fakat hiperventilasyonda rolü kesin bilinmemektedir (3,4). Çalışmalar östrojene karşı cevapta, progesteronun etkisine benzer bir şekilde, solunum merkezinin iritabilitesinde artış göstermektedir (3).

PROSTOGLANDİNLER: Gebelerde prostoglandinlere karşı ilgi, PGF2 alfa'nın bir uterus düz kas stimulanı olduğunun anlaşılması ile doğmuştur. Gebelik süresince amniyotik sıvıda PGE1, PGE2, PGF1 alfa ve PGF2 alfa eser miktarlarda bulunmasına rağmen, doğum ağrıları esnasında PGF2 alfa hem amniyotik sıvıda hemde umbilikal kord damarlarında yüksek konsantrasyondadır (4). Gebelik boyunca PGF2 alfa'nın üriner metabolitlerinde üç kat, doğum anında 10-30 kat artış mevcuttur. Doğumdan hemen sonra ise metabolitlerde % 20-70 oranında azalma tespit edilmektedir (1). PGF2 alfa'nın bu artışı sağlıklı annelerde önemli bir etki göstermemesine rağmen, havayolu hastalığı olanlarda bronkospazmı artırabileceği belirtilmektedir.

SIKLIK NÜKLEOTİDLER: Gebelikte sıklık nükleotidlerle ilgili değişiklikler hakkındaki bilgilerimiz son on yıl içinde artmıştır. cAMP konsantrasyonu gebeliğin 14. ve 34. haftalarında olmak üzere iki pik konsantrasyona ulaşmaktadır. Üriner cAMP yoğunluğu 2. trimesterde veya daha erken dönemde artmaya başlayarak, son trimesterde plato oluşturmaktadır. cCMP'nin üriner atılımı ise 1. trimesterde süratle artarak, gebeliğin geri kalan süresince rölatif konsantrasyon da kalmaktadır (3).

KORTİZOL: Azalmış kortizol klirensi ve kortikosteroidlerin bağlandığı globulinlerin konsantrasyonlarında artış nedenleriyle, plazma kortizol sekresyonu gebelik boyunca progressif bir şekilde artmakta ve plazma yarı ömrü doğuma yakın önemli derecede uzamaktadır (1,4).

MEKANİK FAKTÖRLER

Gebelik esnasında oluşan pulmoner mekanik değişiklikler ve arteriyel kan gazları geniş bir şekilde araştırılmıştır. Aşağıda elde edilen sonuçlar özetlenerek belirtilmiştir (1,3,4,6,7).

FRK : Azalır	TAK : Normal veya çok az azalmış
ERV : Azalır	VK : Normal
RV : Azalır	ZVK ₁ : Normal
TV : Artar	
PaCO ₂ : Azalır	PaO ₂ : Artar
PACO ₂ : Artar	PAO ₂ : Artar

pH : Renal kompanzasyon nedeniyle çok az yükselir.

Astmalı gebe hastanın takibinde en önemli endişe uygun fetüs oksijenasyonunun sağlanmasıdır. Astmalı annedeki, akut bronkospazm ile oluşabilecek hipoksemi ve respiratuar alkalozis kombinasyonunun özellikle fetüs üzerine zararlı etkileri olabileceği bilinmektedir (4,8). Alkalozis fetüs oksijenlenmesinin deprese olmasında hipoksemiden daha önemlidir. Eğer hiperventilasyonla 17 mmHg (2.3 kPa) veya daha az karbondioksit basıncı değerleri oluşursa, plasental kan akımını azaltan akteriyal konstriksiyon ortaya çıkar (8). Fakat bütün bu zararlı etkilere rağmen, konjenital malformasyonlarda bir artış söz konusu değildir (1,4)

ASTMALI GEBELERİN TEDAVİSİ

Astmatik gebelerde meydana gelebilecek komplikasyonlar hastalığın iyi kontrol edilememesine bağlı olarak artmaktadır (1,8). Schatz ve arkadaşlarının, 55'i steroidle bağımlı olan 70 astmalı gebeyi takipleri sonucunda, genel populasyona oranla ne anneye nede fetüse ait komplikasyonlarda artış gözlememeleri bu görüşü desteklemektedir (12).

Astma tedavisinde önemli yeri olan beta-2 adrenoseptör agonistlerinden salbutamol ve terbutaline ile teratojenesis bildirilmemiştir (8). Bu ilaçların ikisinde muhtemelen plasentadan geçmektedir, fakat bu kesin gösterilememiştir. Terbutalinin doğum anında, uterus beta reseptörlerini stimüle ederek uterus aktivitesini inhibe ettiği bildirilmiştir (13). Bu nedenle doğuma yakın kontrendikedir; bunun yanı sıra prematür doğumun inhisiyonu için kullanılmıştır (3).

Gebelik esnasında adrenaline ve isoprenaline kullanılmasından kaçınmak gerekir. Adrenaline plasentadan geçerek, fetüste taşikardi ve uteroplasental sirkülasyonun, vazokonstriksiyon sonucunda engellenmesine neden olabilir. Gebelikte adrenaline kullanımından sonra konjenital malformasyonlarda normale oranla artış rapor edilmiştir. İso prenatalin kullanılması ise konjenital kardiyak anomalilere yol açabilir. Efedrin ile ilgili sonuçlar ise tartışmalıdır (4,8,14).

Hayvan çalışmalarında yüksek doz aminofiline preparatları ile konjenital malformasyon olduğu gözlenmesine rağmen, insanlarda herhangi bir teratojenik etkisi tespit edilmemiştir. (3). Teofilinin kültüre edilmiş insan lenfositlerinde kromozom bozukluğu ortaya çıkardığı rapor edilmesine rağmen, 1. trimesterde ilaç alan 117 kadında konjenital anomali bildirilmemiştir. (8) Ayrıca gebelik süresince teofiline alan annelerin infantları üzerinde de uzun süreli hiçbir yan etki rapor edilmemiştir.

Labovitz, teofilinin plasentayı geçerek anne ile fetüs sirkülasyonunda eşit yoğunluğa ulaştığını gösterdi (15). Anne sütünde ise serum konsantrasyonunun pik yapmasından 2 saat sonra maksimum yoğunluğa ulaştığı tespit edildi (16). Sütle beslenen bir bebeğin, annenin aldığı teofiline dozunun % 10'dan azını aldığı tahmin edilmektedir. Nadiren bebeklerde taşikardi, huzursuzluk rapor edilmiştir ve şiddetli irritabilite teofiline toksisitesinin bir işaretçisi olabilir (8).

Astmanın kontrolünde çoğu zaman kortikosteroidlere ihtiyaç duyulmaktadır. Gebelikte kortikosteroid kullanımı ile artmış bir yarı damak riskini gösteren hayvan bulgularına rağmen, son yıllarda klinik çalışmalar insanlarda yarı damak veya diğer konjenital malformasyonlarda artmış bir risk olmadığını göstermektedir (3).

İnhale beclomethasone dipropionate emniyeti çalışmalarla araştırılmış ve neticede konjenital malformasyon, spontan abortus ve ölü doğum riski normal sınırlarda tespit edilmiştir (17). 8.2 mg/gün oral prednisolone dozunda tedavi edilen astmalı gebelerde de aynı şekilde anne veya fetüse ait bir yan etki gözlenmemiştir (12,18).

Kortizol ve kortikosteroidler plasentayı hızlıca geçerler fakat kortizolün çoğu fetüse ait enzimlerle inaktif kortizona çevrilir (19,20). Dexamethasone yüksek konsantrasyonlarda plasentayı geçerek fetüste anneye eşit değere ulaşır fakat prednisolonun plasentadan geçişi yavaş olmakta ve ancak fetüs kanında annenin %10'u konsantrasyonda bulunmaktadır. Bu nedenle gebelikte astmalı hastaların tedavisinde prednisolone veya prednisone kullanılması gerekir. Bu iki tip kortikosteroid küçük miktarlarda anne sütüne geçebilmekte fakat bu durum 30 mg/gün'den daha az dozlarda bir probleme yol açmamaktadır (8).

Anneye kortikosteroid veriliminden sonra fetüse ait adrenal supresyon bir risk olarak gösterilmiştir, fakat bu risk oldukça düşüktür (3,12). Ayrıca anneleri gebelik boyunca prednisone alan infantlar doğumdan sonra normal kortizol üretimine sahiptirler (8).

Sodium cromoglycate atopik astmalı bazı hastalarda faydalı bir profilaktik ilaçtır. Sıçanlarda ve tavşanlarda yüksek dozları herhangi bir teratojenik etki göstermemiştir. Klinik gözlemler insanlarda şimdiye kadar bu ilaca bağlı bir fetüs hasarı bildirmemiştir (3,4,8). Gebelik süresince immünoterapinin de riski olmadığı kabul edilmektedir. Metzger ve arkadaşlarının gebelikte immünoterapinin emniyeti üzerine yaptıkları gözlemlerinin sonucunda; düşük, neonatal ölüm, prematür doğum ve konjenital malformasyonda artış bulmadıklarını bildirmişlerdir (21).

Sonuç olarak, elde mevcut tüm bu bilgilere göre, astmalı gebelerin tedavilerinin düzenlenmesinde çok az değişiklik yapılması gerekmektedir. Tüm astmalı hastalarda olduğu gibi, tedavinin amacı astmanın akut epizodlarını kontrol etmek ve önlemek olmalıdır. Astmatik gebe bilinen allerjenlerden veya kötüleştirici faktörlerden uzaklaştırılmalıdır. Akut epizodlarda, fetüse zarar verebilecek hipoksemi ve respiratuar alkalozisin kontrolü için arteriyel kan gazları kontrolünde oksijen tedavisi düzenlenmelidir.

Aerosol formdaki beta-2 agonistler, sistemik yan etkileri önlemek için oral tedaviye tercih edilmelidir. Bu tip ilaçlara ilaveten kortikosteroidlerde astma-

nın kontrolünde başarısız kalınca teofilinler tedaviye eklenmelidir. Kortikosteroid endikasyonunda ise ilk seçilecek preparat aerosol beclomethasone olmalıdır. İnhal kortikosteroidler, düşük dozda idame oral kortikosteroidlere ihtiyaç duyan hastalarda bu preparatların yerine kullanılabilir. Beclomethasone ile kontrol sağlanamıyorsa sistemik tedavi için prednisone, prednisolone veya metilprednisolone emniyetle kullanılabilir.

Daha önce belirtildiği gibi, doğuma yakın dönemlerde terbutaline kesilmelidir. Doğum anında diğer antiastmatik ilaçlar problem teşkil etmezler. Daha önceden oral kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalara her sekiz saatte 100 mg hydrocortisone verilmeli ve bu tedaviye doğumdan 24 saat sonrasına kadar devam edilmelidir (8). Aerosol beta-2 agonist, terapötik sınırdaki teofiline, oral veya aerosol kortikosteroid kullanan bir annenin hiçbir tehlike olmaksızın çocuğunu emzirebileceği bildirilmektedir (22).

SUMMARY

PREGNANCY AND ASTHMA

In this paper, biochemical and mechanical factors were considered, which can be encountered infrequently during pregnancy and may have an effect on bronchial asthma. The treatment of asthma during pregnancy was viewed on the basis of previous studies on this subject.

KAYNAKLAR :

- 1) Greenberger PA, Patterson R.: Management of asthma during pregnancy. The New Engl J of Med. 1985; 312: 897-902.
- 2) Gerbie AB, Sciarra JJ. : Gynecology and Obstetrics. Philadelphia: Harper and Row Pub. 1984.
- 3) Weinberger SE, Weiss ST, Cohen WR, Weiss JW, Johnson TS.: Pregnancy and the lung. Am Rev Respir Dis. 1980; 121: 559-581.
- 4) Turner SE, Greenberger PA, Patterson R.: Management of the pregnant asthmatic patient. Ann of Int Med, 1980; 93: 905-918..
- 5) Liberatore SM, Pistelli R, Patalano F, et al. : Respiratory function during pregnancy. Respiration 1984; 46: 145-150.
- 6) Garrard GS, Littler WA, Redman CWG.: Closing volume during normal pregnancy. Thorax 1978; 33: 488-492.
- 7) Gazioglu, K, Kaltreider NL, Rosen M, Yu PN: Pulmonary function during pregnancy in normal women and in patients with cardiopulmonary disease. Thorax 1970; 25: 445-450.

- 8) Chung KF, Barnes PJ.: Treatment of asthma. *Br Med J.* 1987; 294: 103-105.
- 9) Gluck JC, Gluck PA: The effects of pregnancy on asthma: a prospective study. *Ann Allergy* 1976; 37: 164-168.
- 10) Bahna SL, Bjerkedal T.: The course and outcome of pregnancy in women with bronchial asthma. *Allergy* 1972; 27: 397-406.
- 11) Gordon M, Niswander KR, Berendes H, Kantor AG.: Fetal morbidity following potentially anoxigenic obstetric conditions: VII. Bronchial asthma. *Am J Obstet Gynecol.* 1970; 106: 421-429.
- 12) Schatz, M, Patterson R, Zeitz S, O'Rourke J, Melan H.: Corticosteroid therapy for the pregnant asthmatic patient *JAMA* 1975; 233: 804-807.
- 13) Andersson KE, Bengtsson, LP, Gustafson I, Ingemarsson I. : The relaxing effect of terbutaline on the human uterus during term labor. *Am j Obstet Gynecol.* 1975; 121: 602-609.
- 14) Hernandez E, Angell SC, Johnson JWC. : Asthma in pregnancy: Current concepts. *Obstetrics and Gynecology* 1980; 55: 739-743.
- 15) Labovitz E, Specta S.: Placental theophylline transfer in pregnant asthmatics. *JAMA* 1982; 247:: 786-688.
- 16) Yurchek AM, Jusko WJ. : Theophylline secretion into breast milk. *Pediatrics* 1976; 57: 518.
- 17) Greenberger PA, Patterson R.: Beclomethasone dipropionate for severe asthma during pregnancy. *Ann Intern Med.* 1983; 98: 478-480.
- 18) Snyder RD, Snyder D.: Corticosteroid for asthma during pregnancy. *Ann Allergy* 1978; 41: 340.
- 19) Sybulski S, Goldsmith WJ, Maughas GB.: Cortisol levels in fetal scalp, maternal and umbilical cord plasma. *Obstet Gynecol.* 1975; 46: 268-274.
- 20) Murphy BE, Clark SJ, Donald ER, Pinsky M, Vedady D.: Conversion of maternal cortisol to cortisone during placental transfer to the human fetus. *Am J Obstet Gynecol.* 1974; 118: 538-441.
- 21) Metzger WJ, Turner E, Patterson R.: The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1978; 61: 268-272.
- 22) Spector SL. : The treatment o f the asthmactic mother during pregnancy and lactation. *Ann Allergy* 1983; 51: 173-178.