

Gebelikte Ritodrin'e Bağlı Akut Pulmoner Ödem: Bir Olgu Sunusu

Fikret Kanat*, Alper Yosunkaya**, Çetin Çelik***, Jale Çelik***, Faruk Özer*

* Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

*** Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya

ÖZET

Bir beta 2-adrenerjik reseptör agonisti olan ritodrin yıllardan beri prematür eylemin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Güvenli bir ilaç olarak bilinmesine rağmen pulmoner ödem, myokard iskemisi, ketoasidoz, metabolik değişiklikler ve lökopeni yapabilmektedir. Kliniğimizde düşük doz ritodrin infüzyonu sonrası mekanik ventilatör tedavisi gerektirecek düzeyde akut pulmoner ödem tablosu gelişen 26 yaşındaki primigravid bir olguyu sunuyoruz. *Akciğer Arşivi: 2001; 4: 161-164*

Anahtar Kelimeler: Pulmoner ödem, Beta 2-adrenerjik agonist, ritodrin

SUMMARY

Acute Pulmonary Edema Due To Ritodrine In Pregnancy: A Case Report

Ritodrine, which is a beta 2-adrenergic agonist, has been widely used in the treatment of premature labor for many years. Although it is known to be a highly safe it can induce pulmonary edema, myocardial ischemia, ketoacidosis, metabolic alterations and neutropenia. We present a 26 years old, primigravida woman developing acute pulmonary edema that necessitates a therapy with mechanic ventilation. *Archives of Pulmonary: 2001; 4: 161-164*

Archives of Pulmonary: 2001; 4: 161-164

Keywords: Pulmonary edema, Beta 2-adrenergic agonist, ritodrine hydrochloride

Giriş

Pulmoner ödem mikrovasküler basınç ya da permeabilite değişikliğine bağlı olarak ortaya çıkar. Pulmoner ödem her iki fizyopatolojik mekanizma ile gelişebilmesine karşın özellikle non-kardiyojenik pulmoner ödem yapan ilaçların sayısı oldukça fazladır. Bunlar arasında, amitriptilin, aspirin, kolşisin, lidokain, hidroklorotiazid, fenitüoin, sulfonamidler, tokolitik ilaçlar sayılabilir (1). Tokolitik ilaçlar içerisinde ritodrin de pulmoner ödem yapabilmektedir (2). İki kez ritodrin uyulması sonucu akut pulmoner ödem tablosuna giren ve bu nedenle mekanik ventilasyon uygulanan olguyu sunuyoruz.

Olgu Sunumu

Gebeliğinin 31. haftasında ve 26 yaşındaki olgu 2 gün önce başlayan nefes darlığı, öksürük ve yatışın-

dan 4-5 saat önce ortaya çıkan ateş ve balgam çıkarma yakınması ile göğüs hastalıkları kliniğine başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde ateşi 38°C, kan basıncı 100/70 mmHg, solunum sayısı 28/dk ve nabızı 140/dk idi. Genel durumu orta olan hastanın deri ve mukozaları soluk, dudak ve parmak uçları siyanotikti. Solunum sistemi muayenesinde; her iki akciğer tabanlarında önde ve arkada inspiratuar raller ve sağda önde, ortada bronşial solunum alınmaktaydı. Kalp taşikardik olmanın dışında normaldi. Diğer sistem muayeneleri normal bulundu. Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin 10.5 g/dL, hematokrit % 30.5, lökosit sayısı 23100/mm³, trombosit sayısı 181000/mm³, sedimentasyon hızı 100 mm/saat ve periferik yaymasında % 90 parçalı hakimiyeti vardı. Kan biyokimyasında hipokalemi (3.3 mEq/L), elektrokardiyografisinde ise sinüzal taşikardi dışında özellik yoktu. Hasta ve yakınlarının isteği doğrultusunda akciğer grafisi çektilerimleyen hastaya nonspesifik antibiyotik, düşük doz diüretik ve nazal oksijen tedavisi verildi. Bu tedaviyle önce-

Yazışma Adresi: Yrd.Doç.Dr. Fikret Kanat
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı
42080 Meram-Konya e-mail: fkanat@selcuk.edu.tr

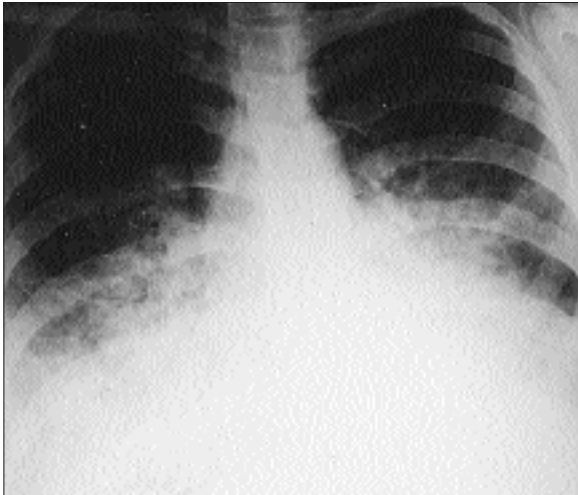
likle 2 gün içinde hastanın yüksek olan ateşi düştü, bir hafta içinde hiçbir yakınması kalmadı ve akciğerdeki inspiratuar ralleri ve bronşial solunumu tamamıyla kaybolan hasta taburcu edildi.

Yaklaşık bir hafta sonra prematür eylem nedeniyle Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğine yatırılan ve yataşın ikinci gününde önce kuru öksürük sonradan nefes darlığı, yaygın siyanoz ve taşikardi ortaya çıkan, kan gazlarında ileri derecede hipoksemi ve non-stress testde fetus hareketlerinde azalma nedeniyle gebeliğinin sonlandırılması düşünülerek fetüsün akciğer gelişimine yönelik kortikosteroid uygulanan olgu, nefes darlığı ve siyanozunun artması, pembe renkte köpüklü balgam çıkarmaya başlaması üzerine göğüs hastalıkları kliniğine konsülte edildi. Hastanın genel durumu oldukça kötü, ortopneik, ileri derecede dispneik, siyanotik ve taşikardikti. Dinlemekle her iki akciğer ön ve arkada yaygın raller alınmaktaydı. PA akciğer grafisinde bilateral orta ve alt zonlarda yaygın lineer, retiküler ve alveoler pnömonik gölge koyuluklarının olduğu saptandı (Resim 1). Hematolojik kan tablosu önceki yatışla aynı olan hastanın nazal O₂ tedavisi altında kan gazlarında pO₂ 46 mmHg, pCO₂ 25 mmHg, pH 7.39 SaO₂ ve % 82.8 ve HCO₃ 18 mEq/dL idi. Bu dönemde yapılan ekokardiyografisi normal bulundu. Hastaya prematür eylemi önlemek üzere 2 gündür ritodrin infüzyonu uygulanmaktaydı. İki hafta içinde

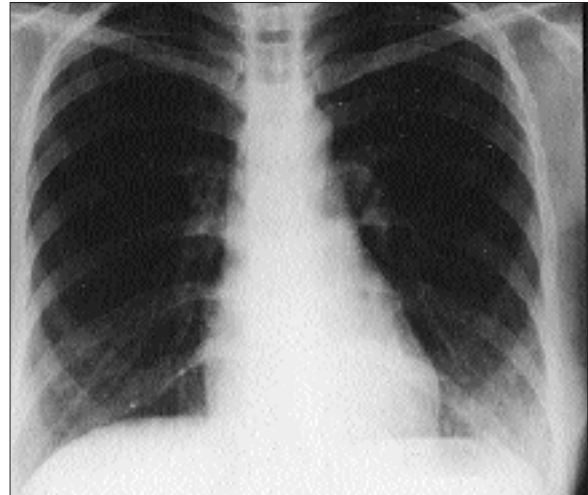
hastada birbirine benzer klinik tablonun tekrarlaması üzerine ilaç öyküsü sorgulandı. İlk yatış öncesinde de özel bir klinikte ritodrin tedavisi yapıldığı öğrenildi. Olgu reanimasyon kliniğine nakledildi. Nonspesifik antibiyotik, diüretik tedavisi ve biPAP ile noninvazif mekanik ventilasyon uygulanan olguda 4-5 saat sonrasında semptomatik rahatlama gözlemlendi. Kontrol kan gazlarında pO₂ 116 mmHg, pCO₂ 30 mmHg, pH 7.37 SaO₂ % 98 ve HCO₃ 17.3 mEq/dL bulundu. Tekrarlanan non-stress testlerde fetus hareketleri ve kalp hızı normaldi. Bu nedenle gebelik sonlandırılmadı. Noninvaziv mekanik ventilasyona 2 gün devam edildi. CPAP ile weaning gerçekleştirilerek, triflo II ile solunum egzersiz programına alındı. Ventilasyon sonrası fizik muayenesi akciğer tabanlarında nadir inspiratuar raller dışında normaldi. PA akciğer grafisinde de daha önce mevcut olan pulmoner ödeme ait infiltrasyonların tama yakın kaybolduğu gözlemlendi (Resim 2).

Tartışma

Beta 2-adrenerjik agonistler arasında yer alan ritodrin, tokolitik ajan olarak kadın hastalıkları ve doğum kliniklerinde düşük tehdidi olan olgularda sıklıkla kullanılmaktadır. Ritodrin, uterus kaslarının beta 2-adrenerjik reseptörlerini uyarıp kontraksiyonların şiddet ve frekansını azaltarak uterusu gevşetir. Bu-



Resim 1: Olgunun pulmoner ödem tablosundaki PA akciğer grafisi.



Resim 2: Hastanın pulmoner ödem tedavisi sonrası 3. günde çekilen PA akciğer grafisi.

nu, intrasellüler kalsiyumu azaltan hücresel siklik adenozin monofosfat (cAMP) ve hücre membran sitokinlerini arttırarak yapar. Intrasellüler kalsiyum olmaksızın düz kasların kontraktıl protein aktivasyonu önlenir ve uterus gevşer. Uterus düz kaslardaki beta 2-adrenerjik reseptörlerin uyarılması yanında, ritodrin bronşial ve vasküler düz kasların beta adrenerjik reseptörlerini de uyarır. Kardiyak outputun artması, anne ve fetusun kalp hızının artması ve ane nabız basıncının genişlemesi gibi kardiyostimülan etkiler, muhtemelen vasküler düz kasların gevşemesinin beta 1-adrenerjik reseptörleri ve refleks kan basıncı yanıtını stimüle etmesi sonucudur (2). Beta 2-adrenerjik reseptör agonistlerinin direkt miyokard üzerine yan etkileri olmasına rağmen, oluşan pulmoner ödem sıklıkla sıvı yüküne, artan renin ve ADH nedeniyle sıvı ve sodyum retansiyonuna, ritodrinle birlikte elektrolit içeren solüsyonların kullanılmasına ve eşzamanlı enfeksiyonlara sekonder endotoksinlere bağlı pulmoner vasküler permeabilite artışıyla olabilmektedir (2).

Hanssens ve ark. ritodrin tedavisinin hamilelikte artmış olan renin-anjiyotensin sistemin daha da aktive edip sıvı dengesini bozarak pulmoner ödem riskini artırdığını öne sürmüşlerdir (3). Aynı şekilde Philipsen ve ark. da ritodrinle birlikte renin ve aldosteron serum düzeylerinin yükseldiğini ve albümin düzeyinin azaldığını saptadılar. Ayrıca yalnızca dekstoz içeren süloyanlarla karşılaştırıldığında, tuzlu solüsyonlarla ritodrin uygulanımı sonrası tedavi gerektirecek düzeyde pulmoner konjesyonun daha olası olduğunu gösterdiler (4).

Watts ve ark. koyunlarda yaptıkları çalışmalarında pulmoner vazodilatasyon ve pulmoner mikrovasküler endotelyal permeabilite artışını tam olarak ekarte edememekle birlikte, ritodrinin kardiyak outputu artırarak kanın mikrovasküler yatakta toplanmasına ve bunun sonucunda pulmoner lenf akımını artırarak pulmoner konjesyona neden olduğunu gösterdiler (5).

Hipokalemi, ikiz gebelik, sürekli taşikardi (>140/dakika), henüz tanı konulmamış kardiyopulmoner hastalık ve katekolamine bağlı kardiyak hasar ritodrine bağlı pulmoner ödem gelişimine katkıda bulunan diğer faktörler olarak belirtilmektedir (2).

Başlangıçta nefes darlığı ve kuru öksürük gelişen, fizik muayenesi normal olan olgu yaklaşık 6 saat sonra nefes darlığının artması üzerine değerlendirildiğinde fizik muayenesi ve radyolojik görünümünün pulmoner ödemle uyumlu olduğu saptandı. Ateş, üşüme, titreme, pürülan balgam gibi infeksiyon belirtilerinin olmaması nedeniyle pnömoni olasılığı düşünümedi. Olgunun benzer solunumsal yakınmalarla bir hafta önce kliniğimizde takip edilmesi nedeniyle ilaç anamnezi sorgulandı. Yaklaşık 40 saat önce prematür kontraksiyonların önlenmesi için ritodrin infüzyonun başlanıldığı ve halen devam edildiği, yine daha önceki yatışından önce de aynı ilacın hastaya uygulandığı öğrenildi. Olgunun kliniğinin daha da kötüleşmesi ve oksijen satürasyonundaki belirgin azalma sonucu reanimasyon kliniğinde noninvaziv mekanik ventilasyona ve diüretik tedaviye hemen yanıt alınması ritodrine bağlı pulmoner ödem geliştiğini düşündürdü.

Olgumuzda klinik tablonun ağırlaşmasında birlikte uygulanan kortikosteroid tedavinin rolü olduğu kanısına varıldı. Çünkü ritodrin gibi kortikosteroidlerin de bir dereceye kadar sodyum retansiyonuna neden olarak plazma volümünü genişletmesi nedeniyle birlikte kullanımlarının muhtemelen sinerji oluşturarak aşırı hidrasyona ve annede pulmoner ödeme yol açtığı ileri sürülmüktedir (2). Nitekim literatürde prematür kontraksiyonları olan gebelerde ritodrin tedavisine eşlik eden kortikosteroid kullanımına bağlı pulmoner ödem olguları (6,7) ve anne ölümleri (8) bildirilmiştir. Bu nedenle kortikosteroidlerin ritodrinle birlikte kullanılması önerilmemektedir (2). Retrospektif olarak değerlendirildiğinde hastanın ilk yatışı sırasında da semptomların öncesinde uygulanmış olan ritodrin infüzyonu sonucu pulmoner ödem tablosuna girdiği düşünüldü. Nefes darlığının ve fizik muayenede saptanan yaygın inspiratuar rallerin hızla gerilemesi pulmoner ödem tanısını desteklemektedir. Ancak o sırada hastada saptanan ve antibiyotik tedavisiyle kısa sürede düzelen ateş ödeme eşlik eden bir pulmoner infeksiyon olasılığını da düşündürdü.

Tokolitik tedavi ile pulmoner ödem oluşma insidansı % 4.4 olup genelde tedavinin ikinci gününde ödem tablosu gelişmektedir. Mekanik ventilasyon

gerektirecek düzeyde pulmoner ödem ise bu olguların % 3-10'unda olduğu bildirilmektedir. Mortalite oranı % 3 olup, pulmoner ödem sepsis veya ARDS ile komplike olduğunda artmaktadır (9).

Sıvı motorizasyonu ve kısıtlaması pulmoner ödem oluşumunu önleyebilir, ancak oluştuğunda mutlaka ritodrin kesilmelidir. Hastanın durumu ciddi ise ritodrinin etkilerini antagonize etmek için ve aritmileri tedavi etmek için beta adrenerjik blokörler, pulmoner ödem tedavisinde de loop diüretikler kullanılmalıdır. Bununla birlikte intravenöz yolun idamesi, hidrasyon ve elektrolit dengesinin düzeltilmesi, yeterli oksijenizasyonun sağlanması ve gerektiğinde solunum fonksiyonlarına destek amacıyla mekanik ventilatörlerin kullanılması yaşamsal önem taşımaktadır (2). Hourdequin ve ark. sıvı alımını kısıtlamak için beta-mimetiklerin daha konsantre hazırlanmasını, infüzyon hızının ve tokolitik tedavinin süresini azaltmak için progesteron tedavisinin düşürülmesini önermektedir (10).

Ritodrin kullanmadan önce hastanın sülfat ilaç koruyucularına allerjisinin olmadığına bilinmesi, diğer beta adrenerjik reseptör agonistlerini, antagonistlerini, anestetikleri, magnezyum sülfat, meperidin veya uzun etkili kortikosteroidleri kullanmadığının bilinmesi gerekmektedir (2).

Hardy ve ark.'nın (11) bildirdiği astımlı bir gebede gelişen şiddetli pulmoner ödemin nedeninin astım atağı esnasında alınan beta-mimetikler sonucu olduğu düşünülürse, prematür kontraksiyonları olan ve aynı zamanda bronş astımı nedeniyle beta 2-mimetik kullanan gebelerde, birbirlerinin etkilerini artıracığından ritodrin gibi diğer beta 2-adrenerjik reseptör agonistlerinin dikkatli bir şekilde kullanılması uygun olacaktır.

Sonuç olarak gebelerde prematür kontraksiyonlar nedeniyle ritodrin gibi tokolitik ajanların mekanik ventilasyon gerektirebilecek düzeyde pulmoner ödeme neden olabileceği, birlikte kortikosteroid kullanımının tabloyu daha da ağırlaştırabileceği akılda tutulmalıdır.

Kaynaklar

1. Zitnik RJ. Drug-induced lung diseases due to nonchemotherapeutic agents. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA, eds. Uishman's Pulmonary Diseases and Disorders 3rd ed. New York: McGraw-Hill Company 1998: 1017-33.
2. Wischnik A. Risk-benefit assessment of tocolytic drugs. Drug Safety 1991; 6: 371-80.
3. Hanssens M, Keirse MJ, Symonds EM. Activation of the renin-angiotensin system during ritodrine treatment in preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 1048-53.
4. Philipsen T, Eriksen PS, Lynggard F. Pulmonary edema following ritodrine-saline infusion in premature labor. Obstet Gynecol 1981; 58(3): 304-8.
5. Watts FL, Bernard GR. Effects of ritodrine infusion on hemodynamics and lung lymph in awake sheep. Pulm Pharmacol 1991; 4: 32-6.
6. Elliott HR, Abdulla U, Hayes PJ. Pulmonary oedema associated with ritodrine infusion and beta-methasone administration in premature labour. Br Med J 1978; 2: 799-800.
7. Semchyshyn S, Zuspan FP, O'Shaughnessy R. Pulmonary edema associated with the use of hydrocortisone and a tocolytic agent for the management of premature labor. J Reprod Med 1983; 28: 47-52.
8. Milliez J, Blot P, Sureau C. A case report of maternal death associated with betamimetics and betamethasone administration in premature labor. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1980; 11: 95-100.
9. Pisani RJ, Rosenow EJ. Pulmonary edema associated with tocolytic therapy. Ann Intern Med 1989; 110: 714-18.
10. Hourdequin P, Bednarczyk L, Gabriel R, Harika G, Quereux C, Wahl P. Maternal complications from tocolytic treatment with beta-mimetics. Three cases of pulmonary edema. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1996; 25: 528-32.
11. Hardy CC, Lorigan P, Ratcliffe A, Carroll KB. Asthma in pregnancy complicated by iatrogenic pulmonary oedema. Postgrad Med J 1989; 65: 407-9.