

TEŞEKKÜR

İhtisas sürem içerisinde ve tez çalışmamın gerçekleşmesi sırasında bana özel zaman ayırarak, gerek tıbbi gerekse diğer konularda engin bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, büyük bir özveri ile bize aktaran ve her konuda bize yol gösteren anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Ali ÇETİN'e ve tez danışmanım Prof. Dr. Ali YANIK'a, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Meral ÇETİN, Doç. Dr. Tevfik GÜVENAL, Yrd. Doç. Dr. A. Gonca İMİR ve Yrd. Doç. Dr. Figen KÖSEOĞLU'na teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Berber çalıştığım güzellik, dostluk ve yardımlarını paylaştığım asistan arkadaşlarıma, hemşire ve diğer tüm klinik çalışanlarına, hastane personeline, rotasyonlarım esnasında emeği geçen tüm hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma, sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bana yaşama dair sevgiyi saygıyı umudu öğreten, anneme ve babama, tıp eğitimim ve ihtisasım boyunca desteklerini esirgemeyen tüm aileme sonsuz teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Memet Ali KILÇIK

Sivas -2007

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fakülte Yönetim Kurulunun 12.03.2002 tarih ve 2000/1 sayılı kararı ve Cumhuriyet Üniversitesi Rektörlüğü'nün 28.03.2002 tarih ve 463 sayılı yazısı ile uygun görülen tez yazım kılavuzuna göre hazırlanmıştır.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
TABLolar.....	vi
ŞEKİLLER.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
A. Preterm Eylem ve Sıklığı	3
B. Preterm Eylemde Etiyoloji ve Risk Faktörleri.....	4
B.1. Maternal Risk Faktörleri.....	4
B.2. Fetal Faktörler.....	8
C. Preterm Eylemin tanısı	9
D. Preterm Eylemin fizyoloji ve Endokrinolojisi.....	12
D.1. Progesteron Çekilmesi.....	12
D.2. Prematür Desidual Aktivasyon.....	13
D.3. Oksitosin Salgılanımında Artış.....	13
D.4. Gerim	15
D.5. Prostaglandinlerin sentezi.....	15

E. Preterm Eylemi Önleme	16
F. Preterm Eylemin Tedavisi.....	17
F.1. Yatak istirahati	17
F.2. Sedasyon ve Hidrasyon	18
F.3. Tokoliz	18
F.4. Tokolitik etkili ajanlar	19
F.5. Kortikosteroidler	28
MATERYAL VE METOD	29
A. Çalışmaya katılanlar	29
B. Tokoliz protokolleri	30
C. İstatistiksel Analiz.....	32
BULGULAR	33
TARTIŞMA	39
SONUÇLAR	43
KAYNAKLAR.....	45
ETİK KURUL RAPORU	54

SİMGELER ve KISALTMALAR

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gyneacologists

GBS: Grup Beta streptokok

RDS: Respiratuar distres sendromu

IVK: İntraventricüler kanama

PLM: Periventricüler lökomalazi

BPD: Bronkopulmoner displazi

NEK: Nekrotizan enterokolit

EMR: Erken membran rüptürü

CRP: C Reaktif Protein

IUGR: İntrauterin gelişme geriliği

MHZF: Myozin hafif zincir fosfataz

TVUSG: Transvajinal ultrasaund

FAM: Fetal akciğer maturasyonu

TABLULAR

<i>Tablo 1. Preterm eylem için maternal risk faktörleri.</i>	4
<i>Tablo 2. Erken doğum için yüksek risk grubu.</i>	9
<i>Tablo 3. Erken doğumun belirtileri.</i>	9
<i>Tablo 4. Bishop skoru.</i>	11
<i>Tablo 5'de Bishop skorlama sistemi sunulmuştur.</i>	11
<i>Tablo 6. Myometrial kasılmanın düzenlenmesi.</i>	13
<i>Tablo 7. Tokoliz kontrendikasyonları.</i>	19
<i>Tablo 8. Çalışmaya almama şartları.</i>	30
<i>Tablo 9. Çalışma öncesi ve sonrası ölçümler.</i>	32
<i>Tablo 10. Çalışma gruplarının önemli demografik ve klinik özellikleri.</i>	33
<i>Tablo 11. SAT'a göre gebelik haftalarının dağılımları (Hasta kabulündeki).</i>	34
<i>Tablo 12. Doğumdaki gebelik haftalarının dağılımı.</i>	34
<i>Tablo 13. Kazanılan gün sayılarının olgulara göre dağılımları.</i>	35
<i>Tablo 14. İki grupta tokoliz sırasında görülen yan etkiler.</i>	38

ŞEKİLLER

<i>Şekil 1. Uterus düz kasının kasılıp gevşeme mekanizması.....</i>	<i>14</i>
<i>Şekil 2. Kazanılan gün sayılarının gruplara göre görünümü.....</i>	<i>36</i>
<i>Şekil 3. Her iki grupta tokoliz tedavisinin başarı sayı ve oranları.....</i>	<i>37</i>

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız tekil, fetal anomalisi olmayan, amniyon zarları sağlam olan ve nedeni belirlenemeyen spontan erken doğum eylemi tanısıyla nifedipin ile tokolitik tedavi uygulanan gebelerde normal ve yavaş salınlı nifedipinin tokolizdeki başarılarını, birbirine olan avantaj ve dezavantajlarını karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma randomize prospektif olarak, Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirildi. 24 Kasım 2006–16 Kasım 2007 tarihleri arasında kliniğimizde preterm eylem tanısı olarak tedavi gören, başvuru sırasındaki yaşları 17 ile 40 olan, son adet tarihine göre gebelik yaşları 23 ile 34 hafta arasında değişen toplam 61 olgu çalışmaya alındı. Nifedipin grubuna (n=31) nifedipin 10 mg oral (Nidilat 10 mg kapsül, Sanofi Synthelabo İlaç A.Ş., İstanbul) ve Nifedipin SR grubuna ise (n=30) Nifedipin SR 60 mg oral (Adalat Crono 60 mg 30 kontrollü salınlı tablet Bayer Türk Kimya Sa. Tic. Ltd. Şti., İstanbul) oral verildi. Kontraksiyonları duran gebelerde doğum olmadığı takdirde 37. gebelik haftasına kadar ilaca devam edildi. Tüm hastalara ilave olarak fetal akciğer matürasyonu (FAM) için betametazon verildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, gravida, parite, Bishop skoru, başvuru sırasındaki gebelik haftaları ve doğumdaki gebelik haftaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Nifedipin grubunda mutlak başarı, rölatif başarı ve başarısızlık olan olgular sırasıyla, (%61,3), (%25,8) ve (%6,7) olarak saptanırken, aynı bulgular nifedipin SR grubunda sırasıyla, (%50), (%43,3) ve (%12,9) olarak saptandı. Tedavi ile kazanılan ortalama gün sayısı ise iki grupta sırasıyla, $31,4 \pm 22,2$ ve $30,4 \pm 20,3$ gün olarak tespit edildi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte, tedavi başarısı ve kazanılan gün sayısı nifedipin grubunda daha yüksekti.

Sonuç: Sonuç olarak, 20 senedir preterm doğum eyleminde kullanılmakta olan nifedipin, kullanım kolaylığı, kan düzeyi takibinin gereksizliği ve minimal maternal yan

etkilerden dolayı tokolitik olarak ilk tercih edilecek ilaç gruplarından biridir. Kontrollü salınlı nifedipinin preterm eylem tanısı alan hastalarda erken doğum eylemini geciktirmede normal nifedipin kadar etkili olduğu saptandığından kullanım kolaylığı, yüksek hasta uyumu, maliyet ve potansiyel yan etkilerinin azlığı nedeniyle preterm eylem tedavisinde daha çok öne çıkması gereken iyi bir alternatiftir. Daha büyük hasta gruplarında yapılacak çalışmaların, konunun daha da aydınlatılmasına katkı sağlayabileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Preterm eylem; nifedipin; nifedipin, kontrollü salınlı.

ABSTRACT

Object: The aim of this study was to compare the efficacy and safety of tocolytic treatment with nifedipine SR in the case of spontan preterm labor with unknown reason on pregnant women who are with single pregnancies, intact amniotic membran, without fetal anomaly.

Materials and Methods: This study was undertaken in Cumhuriyet University Medical School Department of Obstetric and Gynecology between Nowember 24, 2006 and Nowember 16, 2007. This study was made on 61 patients with preterm case who were taking therapy in our clinic. These patients were aged between 17 and 40 yeras old. Moreover, the pregnancy ages of these patients were varying about 23 to 34 weeks. Thirty one patients were included to nifedipine group who were given nifedipine 10 mg oral (Nidilat 10 mg cap). On the other hand, thirty patients were included to nifedipine SR group who were given nifedipine SR 60 mg oral (Adalat Crono 60 mg tab.). Although the contraction of pregnant women was stopped, medicament was continued to be given until 37th week of pregnancy. In addition to tocolytic treatment all patients were given betamethasone for fetal lung maturation.

Findings: There is no significant difference in groups with regard to age, gravidity, parity, Bishop score, and the gestational age when at admission ($p>0.05$). The absolute success, relative success and failure ratios were %61.3, %25.8 and %12.9, respectively, in nifedipine group, on the other hand; these were %50, %43.3 ve %6.7 respectively in nifedipine SR group. Avarage days gained in two groups were 31.4 ± 22.2 ve 30.4 ± 20.3 days, respectively. There were no significant difference between the study groups, however, gained days and success rate in the nifedipine group was higher.

Conclusion: Nifedipine, which is used for preterm labor case for 20 years, is one of the first choice as tocolytic treatment in medicament groups, since it has simplicity of

application, no requirement of blood level measurement, and minimal maternal side effects. In addition, to simplicity of application, higher compliance of patients, severity and the rarity of potential side effects, Nifedipine SR, which is a good alternative for preterm labor cases, should be used more frequently since it is as effective as nifedipine in delaying preterm labor. We think that the studies conducted on larger patient groups may contribute to enlighten the issue.

Key Words: Preterm labor; nifedipine; nifedipine, slow-release.

GİRİŞ VE AMAÇ

Obstetrik tedavi yöntemlerinde ve yenidoğan yoğun bakımdaki gelişme ve ilerlemelere rağmen, erken doğum perinatal morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli bir neden olmaya devam etmektedir. Tüm gebeliklerin %7-12'sinde görülen preterm doğum eylemi insidansı ırklara göre değişmekte olup beyaz ırkta %8,8 iken siyah ırkta %18,9'a çıkmaktadır (1). Perinatal mortalite ve morbiditenin %75- 85'inden sorumlu olan preterm eylemin insidansı son 30 senedir değişmemiştir (2). Hayatta kalan erken doğan bebeklerin çoğu da bronkopulmoner displazi, respiratuvar distres, intraventriküler hemoraji, retrolental fibroplazi, sepsis ve serebral palsy gibi nedenlerden dolayı yüksek morbiditeye sahiptir. Bunun yanısıra, erken doğum nedeniyle oluşan komplikasyonların giderilmesi veya rehabilite edilmesi sırasında oluşan tıbbi bakım masrafları oldukça yüklü miktarlara ulaşmaktadır. Tüm bu nedenlerden dolayı erken doğum hızının düşürülmeye çalışılması doğum hekimliğinin en önemli amaçlarından biri olmuştur. Bu nedenle ağırları olduğunu ifade ederek başvuran gebeye yaklaşımda ana amaç, irreversibl safhaya ulaşmadan preterm eylemin kesin tanısının konulup, anneye ve fetusa en az zararlı, tokolizde en etkili olabilecek ilacın seçilerek zaman kaybetmeden uygulanması olmalıdır.

Preterm doğumu önleme çabalarına karşın, zeminde yatan patofizyolojiyi anlamadaki güçlükler, yetersiz tanı yöntemleri ve etkin olmayan tedaviler nedeniyle her zaman istenen sonuç alınamamaktadır. Erken doğum eylemi düşünülen olguların yaklaşık %30'u termde doğurmaktadır. Erken doğum eylemi tanısı konulan olgularda eylemin ilerleme olasılığı, gebelik haftası ve hastanın durumu dikkate alınarak yönetim şekli belirlenir. Tokoliz endikasyonu konulduğunda hastanın klinik durumuna göre tokolitik ajan seçilmelidir. Günümüzde düz kas kontraktilesini önleyen çeşitli ajanlar vardır. Ancak bu ilaçların hepsinin kendine özgü oldukça ciddi yan etkilerinin bulunması nedeniyle halen yeni tokolitik ilaçların geliştirilmesi konusunda birçok deneysel ve klinik çalışma devam etmektedir ve kullanımları

sırasında hastanın yakın izlemi gerekir. Başarı oranları, preterm eylemin erken tanısına bağlıdır. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists) rehberinde, birinci seçenek ajan olarak oksitosin antagonisti ve kalsiyum kanal blokerleri önerilmektedir. Ritodrin hayatı tehdit eden maternal yan etkileri, indometazin önemli fetal yan etkileri nedeniyle geri planda değerlendirilirken, nitrik oksit donörleri etkili bulunmadığı ve yeterli veri olmadığı için önerilmemektedir (3).

Deksametazonun tekrarlanan dozlarda periventriküler lökomalazi riskini arttırdığına dair yayınlar vardır (4). Kortikosteroid tekrarının faydalı olduğuna dair yeterli kanıt olmadığı ve bu konuda yeni çalışmalara gereksinim olduğu metaanalizlerde bildirilmektedir (5,6,7). Erken doğum eylemindeki gebelere doğum kısa süre içinde olacak ise GBS profilaksisi yapılması ve eğer kültür alınmış ise sonucu çıkana dek tedavinin devamı önerilmektedir (8). Erken doğum eylemi enfeksiyon sonucu başlamış ise tokoliz yerine doğum gerçekleştirilmelidir (9).

Bu çalışmadaki amacımız: Tekil, fetal anomalisi olmayan, amnion zarları sağlam olan ve nedeni belirlenemeyen spontan erken doğum eylemi tanısıyla farklı iki nifedipin formu ile tokolitik tedavi uygulanan gebelerde, normal ve kontrollü salımlı nifedipinin tokolizdeki başarılarını, birbirine olan avantaj ve dezavantajlarını karşılaştırmaktır. Aynı zamanda kontrollü salımlı nifedipinin kullanım kolaylığı, yan etkilerinin daha az olabileceği ve günlük doz sayısının çok az olması sebebiyle yüksek hasta uyumu ve tedaviyi yarıda kesme durumlarının daha az olacağını amaçladık.

GENEL BİLGİLER

A. Preterm Eylem ve Sıklığı

Erken doğum eylemi, 20–37. gebelik haftaları arasında membran rüptürü veya ilerleyici bir şekilde %80'den fazla servikal silinme ve 2 cm'den fazla servikal açılmaya yol açan yeterli güçte ve sıklıkta (4/20 dak. veya 6/60 dak.) uterin kasılma olmasıdır (10).

Modern obstetrikte, perinatal ölümlerin en önemli nedeni erken doğumlardır. Gelişmiş ülkelerde anomalisiz neonatal ölümlerin %75'i erken doğum eylemine bağlı meydana gelir (11). Erken doğum oranları Avrupa ülkelerinde %5–7, Amerika Birleşik Devletleri'nde %12,3 olarak verilmektedir (12). Nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte son on yılda artış kaydedilmektedir. Üremeye yardımcı tekniklerin yaygın kullanımı bu artıştan sorumlu tutulmaktadır. İkiz gebeliklerin yarısından fazlası, üçüz ve daha üzeri gebeliklerin ise %90'ı erken doğum ile sonlanmaktadır (12).

Erken doğumların %40'ı spontan, %35'i erken membran rüptürü, %25'i ise diğer nedenlere bağlıdır. İnflamasyon, desidual kanama, uterusun aşırı gerilmesi ve normal fizyolojik doğum başlangıcının erken aktivasyonu temel patofizyolojiyi oluşturur (13).

Preterm bebekler için en önemli iki konu bebeklerin yaşatılabilmesi ve gelecekteki yaşam kalitesidir. Çünkü çoğu preterm doğan bebeğin fiziksel ve entelektüel gelişimi, zamanında doğmuş olan yaşlıtlarına göre geri kalmaktadır. Ayrıca prematüriteye bağlı gelişebilen en önemli sorunlar; respiratuar distres sendromu (RDS), intraventriküler kanama (IVK), periventriküler lökomalazi (PLM), bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK), patent duktus arteriozus (PDA), hipoglisemi ve hipokalsemi, sepsis, hiperbilirubinemi ve uzamış fototerapi kısa dönem morbiditedir. Prematurite retinopatisi, serebral palsi, mental ve nörolojik problemler uzun dönemde ortaya çıkan sorunlardır (13).

Bu morbiditelerin riski doğrudan gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı ile ilişkilidir. Örneğin, serebral palsi oranı canlı doğumlarda 2/1000 iken preterm bebekte serebral palsi rölatif riski term bebeklerin 40 katıdır; 1000 gramın altında doğup da yaşayan bebeklerde serebral palsi gelişme riski %8-10'dur. Bu bebeklerde mental gerilik ve görme bozukluklarının yanısıra okul performanslarının düşük olduğu görülmektedir. Öte yandan preterm eylem gebelikte hastaneye yatışın en sık nedeni olup yoğun araştırmalara ve harcamalara rağmen insidansı son 25 yıldır değişmemiştir (14).

B. Preterm Eylemde Etyoloji ve Risk Faktörleri

B.1. Maternal Risk Faktörleri

Tablo 1'de preterm eylem oranını yükselten maternal risk faktörleri gösterilmiştir.

Tablo 1. Preterm eylem için maternal risk faktörleri.

Çoğul gebelik (ikiz gebelikte ortalama gestasyonel hafta 36 hafta iken, üçüzlerde 33 hafta, dördüzlerde ise 31 haftadır. Oysa tekil gebeliklerde süre ortalama 39 haftadır)	Stresli yaşam (evçi şiddet, yakını kaybetme)
Yaş (<17yaş, >35 yaş)	Kötü beslenme (Gebelik öncesi vücut kitle indeksinin <19.8kg/m ² olması, gebelikte kilo alımının düşük olması)
İrk (beyaz olmayanlarda daha sıktır)	Abortus veya erken doğum eylemi anamnezi
Polihidramnios	Servikal yetmezlik (Geçirilmiş konizasyon, LEEP anamnezi)
Plasenta previa	Uterin anomaliler
Myoma uteri	Uteroplental yetmezlik
Travma	Gebelikte hipertansiyon ve plasenta dekolmanı
Bakteriyel vajinozis/ Trikomoniazis	İnsülin bağımlı diabet/İlaç kullanımı
Klamidyal ve gonokokal enfeksiyonlar/Sifiliz	Maternal kalp ve böbrek hastalığı
Koryoamnionit	Alkol/Sigara
Asemptomatik bakteriüri ve üriner sistem enfeksiyonları	Apandisit/Pnömoni
U. ürealitikum ve M. hominis enfeksiyonları	
Kandidiazis	

Kopenhag Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada Jens Kristiansen (15), 13967 kadının ilk ve ikinci doğumlarını incelediğinde preterm doğum yapan kadınlarda müteakip gebeliklerinde preterm doğum yapma riskini 5 misli fazla bulmuşlardır. Dr.Posacı ve ark. (16), İzmir Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'nde 1988–1993 yılları arasında gerçekleşen toplam 53162 doğum içerisinde 3345 olgunun erken doğum yaptıklarını bulmuşlar (63/1000) ve preterm doğum insidansının Mayıs-Haziran-Temmuz aylarında anlamlı bir şekilde arttığını bulmuşlardır. Bu araşın ilkbahar ve yaz aylarında gün ışığı süresinin uzun olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Preterm doğum klinik olarak belirgin hale gelmeden önce uterin aktivitede bir artış olmaktadır. Artmış uterin kontraksiyonların devamı neticesinde servikte silinme ve açılma meydana gelmektedir. Denebilir ki; kompleks bir olayın görülebilen yegâne semptomu uterin kontraksiyonlardır. Bu nedenle preterm doğum oranının fazla olduğu hasta grubunu belirlememiz gerekir. Preterm doğumun belirlenmesinde çeşitli kan testleri ve metodlar kullanılmaktadır. Bunlar:

- Düşük serum ferritin düzeyleri,
- Düşük serum magnesium düzeyleri,
- Yüksek plasental alkalin fosfataz,
- Servikovajinal sıvılarda fetal fibronektin,
- Subklinik infeksiyonun belirlenmesi,
- Home Uterine Activity Monitoring (HUAM) gibi yöntemlerdir.

İkinci trimesterde belirgin olan anemi maternal ırka bağılı olmaksızın preterm doğum ile birarada görülmektedir. Türk toplumunda da demir eksikliği anemisi sık görülen bir durumdur. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Dr. Koç ve ark. (17), düşük serum ferritin düzeyleri ile preterm doğum ilişkisini araştırmışlar ve preterm doğum yapanlar ile kontrol grubundaki gebelerin ortalama hemoglobin düzeyleri ve MCH konsantrasyonları arasında bir

fark bulamamışlardır. Fakat her iki grubun ferritin düzeylerinin anlamlı olarak farklı olduğunu bulmuşlardır. Ferritin düzeyi olarak 20 pg/L değeri eşik değer olarak alındığında erken doğumu belirlemede sensitivite % 82,5, spesifisite % 48, pozitive belirleyici değer % 65 ve negatif belirleyici değer % 69 olarak bulunmuştur.

Güney Caroline'dan Mayer ve ark. (18), 2. trimesterde plasental alkalen fosfataz düzeylerinin artmış olmasının erken doğum için bir risk oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bu enzim membrana bağlı bir glikoproteindir ve sinsisyotrofoblastların mikrovilluslarında sentez edilir. 2.00 MOM değer, eşik değer olarak alındığında preterm doğumu belirlemede sensitivitesi % 32,6, spesifisitesi % 85,5 olarak bulunmuştur. Bu oranlar tarama amacı ile kabul edilebilir rakamlardır.

Preterm doğumun önceden belirlenmesinde kullanılan bir diğer belirleyici fetal fibronektindir. Fetal fibronektin plazma ve dokularda bulunan bir glikoproteindir. Epitel hücrelerine bakterilerin tutunmasını inhibe eder. Bakterilere antikor bağlanmasını kolaylaştırır. Embryogenesisde hücrelerin migrasyonunda, inflamasyon ve yara iyileşmesinde rol oynayan bir opsonindir. Fetal fibronektin membranları intakt olan erken doğum olgularında servikal ve vaginal sıvılarda aranır. Fetal fibronektin düzeyleri 50 ng/ml'nin üzerinde ise (+) olarak kabul edilir. Fetal fibronektinin preterm doğumu belirlemedeki etkinliği konusunda pek çok çalışma yapılmıştır. Iams ve ark. (19), servikovaginal sürüntülerde fetal fibronektin değerinin 50 ng/ml'nin üzerinde olmasının örneklemeden sonraki 7 gün içinde doğumun olacağını gösteren değerli bir parametre olduğunu söylemişlerdir. Gerçekten de, test servikal dilatasyon ve kontraksiyon sıklıkları ile kıyaslandığında daha yüksek bir sensitivite ve spesifisite değerlerine sahiptir. Eğer test negative ise bu hastalar en az 7 gün süre ile takip edilebilirler. Böylece gereksiz yere tokolitik tedavi alan hastaların sayısı azaltılmış olur.

Spontan idiopatik preterm doğum yapan gebelerde uterin arter Doppler incelemelerinde bazı farklılıklar dikkati çekmiştir. Uterin arter S/D oranları preterm doğum yapanlarda termde

doğum yapanlardan daha yüksek ($>2,1$) bulunmuştur. Bu bulgular plasental yatağın trofoblastik invazyonunda bir eksikliğin preterm doğumu belirlemede rolü olabileceğini düşündürmektedir. Doppler çalışmasının yapıldığı an ile doğuma kadar geçen sürenin farklı olması da sensitivite ve spesifisite değerlerini etkilememiştir (20).

Bazı toplumlarda preterm doğumların yaklaşık olarak % 40'ı infektif etyoloji ile meydana gelir. 22–28. haftalar arasında ureoplasma urealyticum, mycoplasma hominis, gardnarella vaginalis ve bacteroides türleri preterm doğum riskini artırırlar. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'nden Dr. Dayan ve ark. (21), preterm doğum eylemindeki hastalarda servikal salgı örneklerinde Ureoplasma urealyticum ve Mycoplasma hominis kolonizasyonunu araştırmışlardır. Preterm doğum eylemindeki (12/50) %24 olguda ureoplasma ureolyticum kültürleri (+) bulunmuştur. İnfektive etiolojiye sahip olguların % 44'ünde tokolize cevap alamadıklarını bildirmişlerdir.

Amniotik sıvı kültürleri desidua ve amnionda başlayan enfeksiyonu belirlemede çok duyarlı testler değildir. Bu nedenle preterm travayda bazı indirekt belirleyicilere ihtiyacımız vardır:

- Maternal serumda CRP değerleri,
- Amnion sıvısında kısa zincirli organik asidlerin varlığı,
- Amnion sıvısının gram ile boyanması,
- Amnion sıvısının katalaz aktivitesi.

Fonk ve ark. (22) preterm doğum eylemi olan olgularda (12/37), %32 oranında kültürlerin (+) olduğunu bulmuşlar ve katalaz aktivitesinin preterm doğum eylemi olan hastalarda intraamniotik enfeksiyonu belirlemede sensitivitesinin %91, spesifitesinin %84, PBD'nin %73 ve NBD'nin %95 olarak bulmuşlardır. Yanlış (+) ve yanlış (-) değerler görülebildiği için bu test tek başına klinik tedaviyi yönlendirmede yararlı değildir.

Son zamanlarda literatürde Home Uterine Activity Monitoring (HUAM) olarak bilinen evde uterin aktivite kontrolü güncel hale gelmiştir. Wapner'in (23) yapmış olduğu çalışmada preterm doğum tanısı konulduğunda monitorize olan grupta servikal dilatasyon $1,7 \pm 0,9$ cm bulunmuş ve monitorize olmayan grupta ise $2,8 \pm 1,3$ cm bulunmuştur. Gebeliğin uzama süresi de monitorize grupta 24 gün iken monitorize olmayan kontrol grubunda 13 gün olarak bulunmuştur.

Collaborative Home Uterine Monitoring Study (CHUMS) grubu ise 1165 hastayı aktif monitorize grup ve taklit monitorize gruplara bölmüşlerdir. Sonuçta her iki grupta da preterm doğum tanısı konduğu zaman servikal dilatasyon miktarı, preterm doğum oranları ve neonatal morbidite oranları aynı bulunmuştur (24). Bu sonuçlar göstermektedir ki evde yapılan uterin aktivite monitorizasyonunun yararı cihazdan bağımsızdır. Burada faydanın hastanın artan ilgisine ve sıkı hasta-hemşire ilişkisine bağlı olduğu düşünülür.

B.2. Fetal Faktörler

Son yıllarda doğum eyleminin başlamasında fetüsün rolü olduğu kabul edilmiştir. Basit bir yaklaşımla fetüs kendisi için uygun olmayan ortamı tanımakta ve doğum eylemini başlatarak dışarı çıkmayı hedeflemektedir. Gelecekte tokolitik tedavi fetal yanıtı modifiye etmeye yönelik olacak gibi görünmektedir.

İntrauterin enfeksiyon varlığında, enfeksiyon olmayan olgulara nazaran daha erken spontan doğum olayının gözlenmesi ve uterus kontraksiyonlarını başlatabilecek prostaglandin, lökotrien ve çeşitli inflamatuvar mediatörlerin amniyon sıvısında artmış konsantrasyonlarda bulunması, preterm erken membran zemininde gelişen erken eylem ve doğumun sebebi olarak enfeksiyonun gösterilmesine neden olmuştur(25).

Tablo 2. Erken doğum için yüksek risk grubu.

Düşük sosyoekonomik statü
Erken doğum öyküsü olanlar
Çoğul gebelikler
Uterin anomaliler
Servikal yetmezlik
Bakteriyel vajinoz
İzah edilemeyen yüksek alfafetoprotein seviyesi
Üriner sistem enfeksiyonları

Tablo 2’de erken doğum için yüksek risk oluşturan hasta grubu sunulmuştur.

Tablo 3. Erken doğumun belirtileri.

Uterus kontraksiyonları
Pelvik bası hissi
Bel ağrısı
Uyluğa vuran ağrı
Vajinal akıntıda ani artış
Suprapubik bası hissi
Menstrüel tarzda kramp
Daire

Tablo 3’de erken doğum belirtileri sunulmuştur.

C. Preterm Eylemin tanısı

Günümüzde erken doğum eyleminin tanısı dijital obstetrik muayene, transvajinal sonografi ve fetal kardiyotokografi veya elle takipte belli düzen ve şiddette saptanan uterus kasılmaları kombine edilerek konmaktadır. Buna göre erken doğum eyleminin tanı kriterleri şunlardır.

- Gebeliğin 20–37. haftaları arasında olmalıdır.
- Yeterli güçte ve sıklıkta üterin kontraksiyonlar (4/20 dk. veya 6/60 dk.) saptanmalıdır.

- Membran rüptürü olmalıdır veya membran rüptürü olmadan %80'den fazla servikal silinme ve 2 cm'den fazla servikal açıklığın olmalıdır (10).

Preterm doğum, perinatal morbidite ve mortalitenin önemli nedeni olması sebebiyle çözüm bekleyen obstetrik bir problemdir (27). Araştırmacılar preterm doğumu saptamada dijital muayene yöntemlerinin kullanılabilirliğini gösterdiler (28). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda dijital muayene yöntemlerinin subjektif ve kısıtlanmış olduğu, sonografik yöntemler kullanılması gerektiği önerilmektedir (29). Dijital muayenenin ve sonografik yöntemlerin kıyaslandığı çalışmalarda, sonografik yöntemlerin preterm doğumun saptanmasında dijital muayene yöntemlerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (29). Fakat yapılan bu çalışmalarda dijital muayene yöntemi olarak dilatasyon ve efasman alınmış ve onlara göre kıyaslanma yapılmıştır. Şaşırtıcı olarak bu çalışmaların birçoğunda Bishop skoru veya Bishop skorunun diğer kriterleri ele alınmamıştır (30).

Serviksin dijital değerlendirilmesinde servikal uzunluk, kıvam, dilatasyon, pozisyon ve efasmanı kapsar. Bishop (31) bu faktörlerin başarılı eylem indüksiyonun saptanmasında kullanılabilirliğini gösterdi. Çoğu klinisyen hala tek başına dilatasyonun preterm eylem veya servikal yetmezlik açısından yüksek riskli hastaların saptanmasında yeterli olduğuna inanmakta ve skor sistemindeki diğer parametreleri kullanmamaktadır. Dilatasyonun sadece tek başına preterm doğumu saptamada kullanılabilirliği fikri üzerinde çok tartışmalar yapılmıştır. Beukens ve arkadaşları (32) rutin prenatal muayene sırasında 6000 preterm doğum açısından düşük riskli hastada seri muayene ile servikal dilatasyonu değerlendirdiler (ortalama 6 muayene). Bunu sadece dijital muayene için endikasyonu olan hastalarla kıyasladılar (ortalama bir ölçüm). İki grupta da preterm doğum ve preterm erken membran rüptürü açısından bir farklılık yoktu. Bu çalışma (32) rutin servikal muayene ile dilatasyonun değerlendirilmesinin preterm doğum için yüksek riskli olan hastaların saptanmasında bir tarama yöntemi olamayacağını ortaya koydu. Preterm doğum tanısında servikal kısalma veya

efasman kullanılmaktadır (28). Serviksin sonografik olarak görüntülenmesi ile standartizasyon sağlanmıştır. Sonografik yöntemlerin preterm doğumun saptanmasında dijital muayene yöntemlerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (29). Bishop tarafından tanımlanan bütün bu faktörlerin (tek başına dilatasyon değil) preterm doğumu saptamada ileri derecede anlamlı sonuçlar verdiği bilinmektedir.

Doğum eyleminin başladığı hastalarda, serviksin değerlendirilmesinde klasik olarak kullanılan Bishop skoru şu beş öğeden oluşmaktadır: servikal dilatasyon, servikal efasman, servikal kıvam, servikal pozisyon, gelen kısmın seviyesi (33). (Tablo 4) Preterm doğum riskini belirlemede kullanılan transvajinal serviks ölçümü, serviksin değerlendirilmesi açısından daha objektif bir kriter olabilir. Serviks ölçümünü Bishop skoru ile karşılaştıran çalışmalar yapılmıştır (34). Bu çalışmaların bazılarında serviks ölçümü, diğerlerinde ise Bishop skoru daha iyi bulunmuştur.

Tablo 4. Bishop skoru.

SKOR	0	1	2	3
Prezante olan kısmın düzeyi	-3	-2	-1	+1
Açıklık(cm)	Kapalı	1-2	3-4	5
Silinme(%)	0-39	40-59	60-79	80
Serviks kıvamı	Sert	Orta	Yumuşamış	
Serviks pozisyonu	Arkada	Ortahat	Önde	

Tablo 5’de Bishop skorlama sistemi sunulmuştur.

D. Preterm Eylemin fizyoloji ve Endokrinolojisi

Preterm eylem patogenezi iyi anlaşılamamıştır. Gebeliğin erken dönemlerinde saptanan uzun süreli, düşük amplitüdümlü kontraksiyonlar, aktif eylem başladığında kısa süreli ve yüksek amplitüdümlü kontraksiyonlara dönüşür. Doğumun başlamasındaki anahtar olayın, bu kontraksiyon tipindeki farklılaşmada yattığına inanılmaktadır. Eylemde kontraksiyonların başlaması ve sürdürülmesindeki faktörler şunlardır:

D.1. Progesteron Çekilmesi

Doğum yaklaştıkça fetal-adrenal aks adrenokortikotropin hormona daha duyarlı olmaya başlar ve sonuçta kortizol sekresyonu artar. Fetal kortizol trofoblastik 17 hidroksilaz aktivitesini stimüle eder. Neticede progesteron sekresyonu azalır, östrojen üretimi artar. Östrojen/progesteron oranında meydana gelen bu değişim prostaglandin oluşumuna yol açar (PGE2 ve PGF2 α gebe uterusunda kasılmaya neden olur) ve böylece doğum ağrılarının başlatan olaylar kaskadı aktiflenir. Bu mekanizma özellikle koyunlarda gözlenen yoldur (35).

İnsanda terme yakın dönemde östrojen ile beraber progesteron düzeyi de artmaktadır. Termde progesteron çekilmesinin sistemik değil, lokal olarak olduğunu destekleyen bulgular vardır(36). İnsan amniyon ve koryonunda, 17 β ,20 α -hidroksisteroid dehidrogenaz enzimi vardır ve bu enzim, C18 ve C20 steroidleri okside ve redükte edebilir. Terme yakın dönemde redüktif özelliği artan enzimin daha, aktif östradiol (E2) ve inaktif 20 α -dihidroksiprogesteron (20- α DHP) üretmesine bağlı olarak koryon ve amniyon'da östrojen/progesteron oranı artmaktadır. Burada oluşan lokal progesteron çekilmesi desidua, koryon ve amniyonda prostoglandin sentezini başlatarak uterusu kontraksiyonlara neden olmaktadır (37).

D.2. Prematür Desidual Aktivasyon

Her ne kadar desidual aktivasyon kısmen fetal-desidual parakrin sistemce ve özellikle de intrauterin kanama ile yönetilmekteyse de, birçok olguda, (özellikle erken preterm eylem olgularında) bu aktivasyon bir gizli üst genital traktüs enfeksiyonuna bağlı gibi görünmektedir.

Desidua, fetal zarlar ve amniyotik sıvının enfeksiyonu preterm eylem ile birlikte. Klinik koryoamnionit term gebeliklerin sadece %1-5'ini komplike ederken preterm eylemlerin %25'ini etkilen Histolojik koryoamnionitin preterm eylemde term eyleme göre daha sık olduğu gösterilmiştir (38). Preterm eylem tartılı, zarların intakt olduğu olguların %19'unda intrauterin enfeksiyonun klinik bulguları olmaksızın amniyotik sıvı kültür çalışmalarının müspet olduğu gösterilmiştir (39).

Spontan preterm eylemli kadınlarda doğum gestasyonel yaşı ile koryoamnion ve amniyotik sıvı kolonizasyonu arasında ters bir ilişki vardır.

Histolojik koriyoamnionit ile ilişkili organizmalar Ureaplasma urealitikum, Mikoplazma hominis, gardnerella vaginalis, peptostreptokoklar ve bakteriodes türleridir (40).

Tablo 6. Myometrial kasılmanın düzenlenmesi.

Hormonal	Oksitosin, prostaglandin, endotelin, östrojen, progesteron, Kortikotropin serbestleştirici hormon (CRH) ve paratiroid hormon serbestleştirici peptid (PTHrP)
Mekanik	Gerim
Nöronal	Adrenerjik, kolinerjik
Metabolik	Hipoksi

Tablo 5’de myometrial kontraktilitenin düzenlenmesi gösterilmiştir.

D.3. Oksitosin Salgılanımında Artış

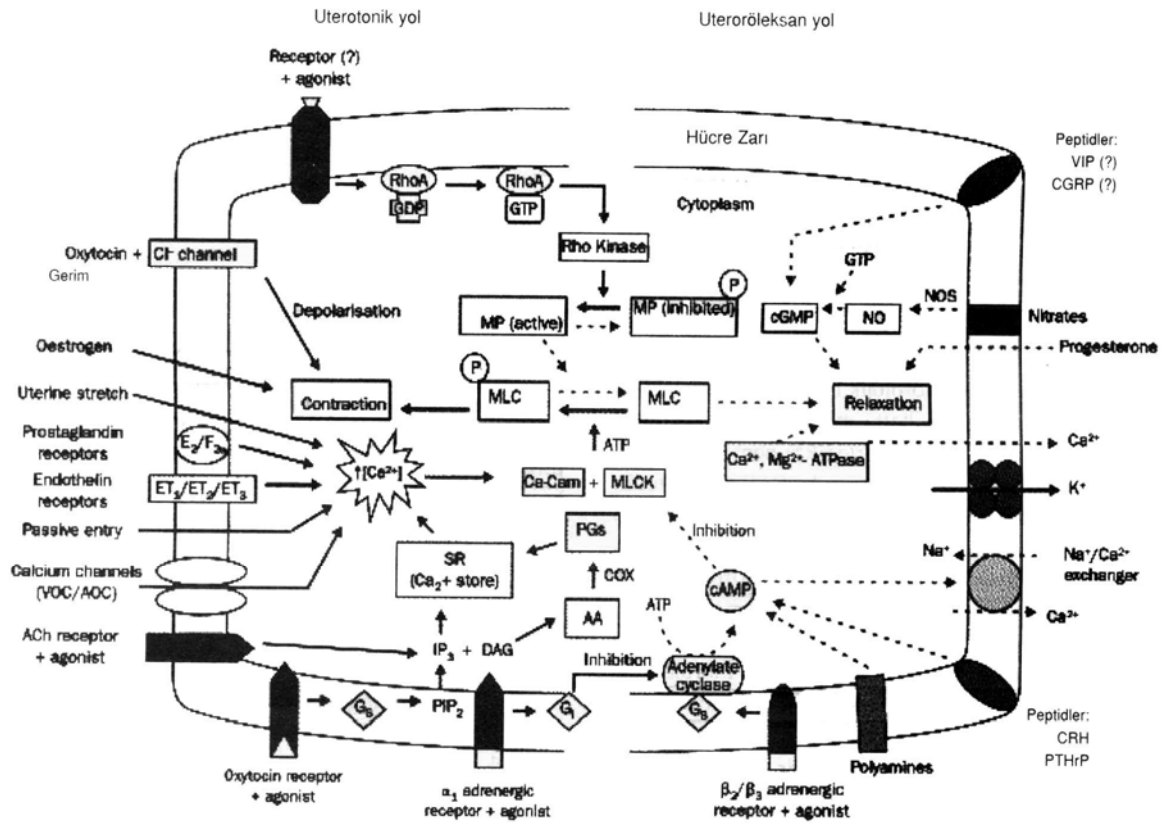
Üterin kontraksiyonların güçlü bir stimulatörüdür. Ekstrasellüler kalsiyumun hücre içine alımını sağlar. Ca-ATPaz inhibisyonu ile kalsiyumunun sarkoplazmik retikuluma girişini inhibe eder. Kontraksiyonların frekansını artırır ve aksiyon potansiel süresini uzatır.

Kalsiyumdan bağımsız kontraksiyonlara da neden olabilir. Prostaglandin artışı sağlar ve kontraktiletiyi bu yolla artırabilir.

İntravenöz verilen oksitosin üterin kontraksiyonlarının sıklığını ve yoğunluğunu artırır. Bu nedenle de doğumun başlatılmasında oksitosin'in etkin olduğunu düşünmek akla yatkındır. Fakat oksitosini doğumu başlatıcı olarak iki nedenle doğru değildir:

- Doğumdan önce oksitosin kan seviyeleri yükselmez.
- Oksitosin klerensi gebelik boyunca sabittir.

Bu nedenle oksitosinin doğumun desteklenmesinde rolü olduğu kabul edilmekle birlikte; gerek term gerekse de preterm doğum eyleminin başlatılmasındaki rolü net olarak gösterilememiştir(35). Şekil 1'de Uterus düz kasının kasılıp gevşeme mekanizması özetlenmiştir.



Şekil 1. Uterus düz kasının kasılıp gevşeme mekanizması.

D.4. Gerim

Prostaglandin seviyesini arttırıp hücreler arası iletişim kanal (gap junction) oluşumunu arttırır. İnterlökin 8 düzeylerini arttırır, depolarizasyonu sağlar. Multifetal gebelikler, polihidroamnioz ve bazı uterin anormallikler patolojik uterin distansiyona buda intrasitoplazmik kalsiyum düzeylerinin arttırılmasını sağlayarak kontraksiyonlara neden olur.

D.5. Prostoglandinlerin sentezi

Fetal zarlar, membran fosfolipidlerinden zengindir. Fosfolipidler, prostoglandinlerin prekürsörü olan araşidonik asit içerir. Araşidonik asit, fetal zarlar ve desidua'da esterleşmiş durumdadır. Araşidonik asidin membran fosfolipidlerinden serbestleşmesini, fosfolipaz A ve C katalize eder. Araşidonik asit serbestleştikten sonra iki koldan sentez olabilir: Lipooksijenaz yolu, Siklooksijenaz yolu. Lipooksijenaz yolu ile lökotrienler meydana gelir Siklooksijenaz yolu ile de prostoglandinler oluşur.

Lipooksijenaz yolu ile oluşan metabolitler eylemde amniyotik sıvıda artmaktadır. Östrojen ve relaksinden başka, platelet agreve edici faktör, koryon prorenin, bradikinin, progesteron, aktivin ve inhibin gibi hormonlar desidua, koryon ve amniyondan PG salınımını sağlamaktadırlar (41). PG'lerin lokal etki ettiği düşünülürse, kontraksiyonlann başlamasında esas olarak desidual ve myometrial PG'lerin rol oynadığı düşünölmektedir (42).

E. Preterm Eylemi Önleme

Erken doğum oranlarını azaltmak amacıyla çeşitli önleme girişimleri denenmiştir. Hastanın eğitimi, yatak istirahati, servikal serklaj, profilaktik antibiyotik, profilaktik tokoliz, besinsel ve sosyal destek gibi yaklaşımların faydalı olduğuna dair literatürde yeterli kanıt bulunmamaktadır (43). Önleme yaklaşımlarında aşağıdaki uygulamalardan faydalanılır. (44).

Progesteron,

Servikal serklaj,

Enfeksiyonların tarama ve tedavisi,

Tokoliz.

Meta-analizlerde, düşük veya orta derecede riskli grupta profilaktik serklaj uygulamasının erken doğumu önlediğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır (45). TVUSG ile serviksin kısa bulunması durumunda serklaj uygulanmasının faydası gösterilememiştir (45,46). Ancak daha önce erken doğum yapmış subgrupta belki faydalı olabileceği, ikizlerde ise serklajın erken doğumu arttırdığı bildirilmiştir (46).

Profilaktik serklaj yerine, seri ölçümlerde servikte ilerleyici değişiklik varsa terapötik serklaj uygulamasının daha uygun olacağı ancak bunu da destekleyen yeterli kanıt olmadığı ve bu konuda ileri çalışmalara gereksinim olduğu kaydedilmektedir (45).

Progesteronun, daha önce erken doğumu olan riskli grupta erken doğumu önlediği randomize plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir ve bu gruba önerilmektedir (47). Çoğul gebeliklerde, serviksin kısa bulunduğu olgularda ve diğer yüksek riskli durumlarda kullanımı ile ilgili kanıt yoktur (48). Erken doğum eyleminde etkisi gösterilememiştir (49).

F. Preterm Eylemin Tedavisi

Preterm eylem tanısı konulan olgularda yapılan terapötik girişimlerin 2 amacı vardır:

- Kontraksiyonların şiddet ve sıklığını azaltarak doğuma kadar olan süreyi uzatmak,
- Erken doğumdan önce fetal durumu olabildiğince iyileştirmek.

Bu amaçlarla uygulanan yöntemler aşağıda tartışılmıştır.

Doğum ağrılarını inhibe etmek için birçok farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Bu ajanların etkinliğini ve güvenilirliğini kıyaslamak birçok yönden güçtür. Çünkü:

- Preterm doğum eyleminin sebebi genel olarak bilinmemektedir. Bu yüzden spesifik nedene yönelik tedavi yapılamamaktadır.
- Preterm doğum eylemi tanısı konan hastaların % 30'unda üterin kontraksiyonlar herhangi bir tedavi uygulanmaksızın kendiliğinden durmaktadır.
- Preterm doğum tanısı % 80 oranında hatalı olabilmektedir. Tanı servikal dilatasyon ve effasman ile birlikte düzenli üterin kontraksiyonların varlığında konmalıdır(50).

Ancak birçok araştırmada preterm doğum tanısı sadece kontraksiyonlara bakılarak konmaktadır. Preterm doğum eylemi olgularının yaklaşık olarak % 10–30 kadarı tokolitik tedavi için uygundur (51).

F.1. Yatak istirahati

Gerek preterm eylemden korunmada ve gerekse de preterm eylem tehdidi bulunan olgulara en sık önerilen yöntemlerden birisidir. Tekil gebeliklerde etkinliğini belirleyen prospektif randomize bir çalışma yoktur. Öte yandan ikiz gebeliklerde preterm eylem tedavisi veya korunma amacıyla yatak istirahatinin etkinliği araştırılmış. İki çalışmada hiçbir yarar bulunamamış, diğer iki çalışma ise preterm doğumun arttığını bildirmiştir. Bu nedenle her ne kadar gebeliklerde fiziksel aktivitenin azaltılmasının preterm eylem için riski azalttığı sanılsa da bunu destekleyen bir çalışma yoktur. Dolayısıyla yatak istirahatinin preterm eylem tedavisinin bir komponenti olmasının bilimsel bir verisi yoktur (35).

F.2. Sedasyon ve Hidrasyon

Uterus kan akımını arttırır, desidial lizozomları stabilize eder. Prostaglandin yapımını, antidiüretik hormon ve oksitosin salgılanmasını azaltır. Bu amaçla hasta sol yan tarafına yatırılarak 30–60 dakika içinde 500–1000 ml (500 cc %5 dekstroz ve 500 cc Ringer Laktat) i.v. mayi ile hidrate edilir. Bunu takiben saatte en az 125 ml gidecek şekilde tedaviye devam edilmelidir. Sedasyon amacı ile 100 mg fenobarbital p.o. veya i.m. verilebilir. Servikal değişiklik yoksa ve kontraksiyonlar durmuş ise son verilir. Bu tedaviye rağmen 1 saatin sonunda uterus kontraksiyonları hala devam ediyorsa ve tokoliz kontrendikasyonları yoksa tokolitik tedavilerden biri başlanır. Hidrasyon ve sedasyon uygulamalarını araştıran prospektif çalışmalarda tedavi edici etkinliklerinin olmadığı hatta sıvı yüklenmesinin pulmoner ödem riskini arttırdığı ve özellikle çoğul gebeliklerde riskin daha fazla olduğu bildirilmektedir (52).

F.3. Tokoliz

Tokoliz üterin kontraksiyonların durdurulması demektir. Üterin kontraksiyonlar yukarıdaki yöntemlerle durmazsa tokolitik ajanlar tedaviye eklenir. Preterm eylemdeki gebelerin ancak %20'si tokoliz için uygundur. Bu da tüm gebeliklerin ancak %2-3'ünü kapsar. Preterm eylem olgularının %30-70'inde tokolize engel olan maternal veya fetal bir kontrendikasyon vardır. Neonatal yaşam şansı gelişmiş ülkelerdeki merkezlerde 25 hf da %50 iken, 28 hf da %90'lara kadar çıkabilmektedir. Doğumu 24–32. haftalar arası bir hafta geciktirmenin, neonatal mortalite ve morbiditeyi %15 oranında azalttığı ve 26 haftadan küçük fetüslerde kazanılan her günün neonatal yaşam şansını %3 arttırdığı kaydedilmiştir (53).

Tokolizin amacı, perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltan kortikosteroid uygulaması, tersiyer merkeze transfer, grup B streptokok (GBS) profilaksisi gibi üç antenatal girişime olanak sağlamaktır. Ancak günümüzde, tokoliz için en uygun zamanın 24–34. gebelik haftaları arasında olduğu bildirilmektedir. 34 hf sonrasında kortikosteroid uygulamasına gerek olmadığı için tokolizin ek bir faydası gösterilememiştir ve önerilmemektedir (54).

F.3.a. Tokoliz kontrendikasyonları

Tablo 7. Tokoliz kontrendikasyonları.

Maternal	Fetal
Gebeliğe bağlı ağır hipertansiyon	Fetal distress
Nedeni bilinmeyen ciddi kanama	Fetal infeksiyon
Ağır ablasyo plasenta	Ölü fetus
Ciddi pulmoner veya kardiyak hastalık	Korioamnionit
Servikal açıklık 4cm'den ve silinme %80'den fazla	Bebeğin tahmini ağırlığı 2500gr'dan fazla,
Gestasyonel yaş 36. haftadan büyük	Yaşamla bağdaşmayan fetal anomali
	Ağır fetal gelişme geriliği
	Eritroblastozis fetalis

Tablo 6'da tokoliz kontrendikasyonları sunulmuştur.

F.4. Tokolitik etkili ajanlar

Birinci kuşak tokolitikler: Beta adrenerjik ajanlar ve magnesium sülfat.

İkinci kuşak tokolitikler: Prostaglandin inhibitörleri ve kalsiyum kanal blokerleri.

Yeni tokolitikler: Oxytosin antagonistleri (atosiban).

Diğerleri: Nitrit oksid donor, diazoksid, progesteron ve deriveleri.

İlaçların relatif etkileri çoğu çalışmalarda benzer bulunmuştur. Ancak seçilecek tokolitik ajanda aranan özellik yüksek terapötik/toksik orana sahip olmasıdır. Betamimetikler ve magnezyum sülfat, obstetrisyenler arasında en yaygın kullanılan, klinik etkileri yüksek ve yan etkileri daha az olan ajanlardandır (55).

F.4.a. Beta Adrenerjik Agonistler

Genel olarak beta agonist ilaçlar ritodrin, terbutalin, hexoprenalin ve fenoterol olarak bilinir. Ritodrin HC1, FDA (Food and Drug Administration) tarafından ABD'de 1980'de ilk tokolitik ilaç olarak onaylanmış bir Beta-2 reseptör agonistidir. Etkisini adenil siklaz enziminin aracılık ettiği işlem üzerinden gösterir. Böylece artmış olan sellüler c-AMP, hücre

membranındaki intrasellüler kalsiyumda azalma nedeni olabilen, protein kinazlar üzerine etkilidir. Bu da düz kas kontraktilesini inhibe etmektedir (55).

Öte yandan tedavide etkisiz olduğu ve potansiyel yan etkileri (tremor, sinirlilik, anksiyete, hiperglisemi, hipotansiyon, pulmoner ödem, miyokard infarktüsü ve fetal taşikardi) göz önüne alınırsa erken doğum eylemi tedavisinde kesinlikle kullanılmaması gerektiğini (aritmler, kardiyak hastalık, iyi kontrol edilmemiş hipertansiyon, iyi kontrol edilmemiş diyabet ve tirotoksikoz) bildiren yayınlar vardır. Fetal güvenlik açısından süregiden tartışmaları da mevcuttur. İlk yayınlar serebral palsiye karşı koruyucu olduğunu bildirirken son yayınlar pediatrik mortalitenin bariz şekilde arttığını bildirmektedir (56).

Son zamanlarda çok merkezli ve retrospektif olarak yapılan bir çalışmada doğum öncesi beta agonistler ile tokoliz uygulanmış erken doğan 2827 bebekte periventriküler/intraventriküler hemoraji riski 2 misli artmış olarak bulunmuştur (56).

Ritodrin uygulamasında başlangıç dozu 50–100 pg/dk'dır. Uterus kontraksiyonları duruncaya kadar 10 dakikada bir doz 50 pg/dk artırılır. Maksimum doz 350 pg/dk'dır. Terbutalinde ise başlangıç dozu 10 pg/dk'dır. 10 dakikada bir 5 pg/dk miktarlarda doz artırılır. Son zamanlarda çok merkezli ve retrospektif olarak yapılan bir çalışmada doğum öncesi beta agonistler ile tokoliz uygulanmış erken doğan 2827 bebekte periventriküler/intraventriküler hemoraji riski 2 misli artmış olarak bulunmuştur (57).

A.1.a.1. Kalsiyum kanal blokerleri

Kalsiyum kanal antagonistleri kalsiyum iyonunun hücre membranından hücre içerisine girmesini direkt olarak bloke ederler. En çok önerilen ajan nifedipindir. Nifedipin tokolitik olarak kullanılabilen dihidropiridin derivativesi, kalsiyum kanal blokeri bir ilaçtır. Başlangıç dozu olarak 20 dakika aralıklar ile 3 kez 10 mg tabletleri sublingual olarak verilmelidir. İdame dozu 48 saat süre ile 6 saatte bir 10 mg'dır (58). İlk kez 1970'lerde klinik olarak kullanılmıştır. Etkisini hücre membranında voltaj bağımlı Ca (kalsiyum) kanallarını bloke ederek gösterir

(59). Üterin kaslarda aktivite ekstrasellüler kalsiyum iyonuna bağlı olduğundan kalsiyum antagonistleri tokolitik ajan olan kullanılmıştır En sık rastlanılan yan etkileri flushing, baş ağrısı ve bulantıdır (60). Ekstrasellüler Ca iyonunun hücre içine alınmasını inhibe eder. Üterin kontraksiyon için kritik etkileşim miyozinin fosforilasyonudur. Bu, aktin ile miyozinin etkileşmesine yol açar. Miyozinin fosforilasyonu için, miyozin kısa zincir kinaz enzimi ile kalmudinkalsiyum kompleksinin etkileşimi gerekmektedir. Hücre içi serbest Ca miktarının azaltılması ile bu etkileşim engellenerek üterin kontraksiyonlar önlenir. Nifedipin myometriyumda direkt (-) inotropik etki yapmaktadır (61). Nifedipin'in parenteral uygulanması uygun değildir. Ancak oral uygulandığında tüm gastrointestinal sistem mukozası boyunca hızla ve tamamen absorbe olur (61).

Ca kanal blokerlerinin üterin relaksasyon yapıcı etkisi, başlangıçta hayvan deneylerinde değerlendirildi. Prostaglandin ve oksitosin ile başlatılmış üterin kontraksiyonları azalttığı tespit edildi. Önceki maymun deneylerinde, Ca kanal blokerlerinin tokolizde kullanımı ile umbilikal kan akımında azalma, fetüste asidoz ve hipoksiden bahsedilmiştir (21–23). Ancak daha sonra yapılan insan çalışmalarında Doppler tekniğinin kullanımı ile nifedipin tedavisi sırasında fetal ve uteroplasental kan akımında değişim tespit edilmemiştir (62).

Nifedipin ve Nikardipin bu gruptandır. Sık tercih edilen formu olan nifedipinin doz şeması ve uygulama yolu net olmamakla birlikte, genellikle ilk saatte 15–20 dk ara ile verilen sublingual yükleme dozu (maksimum 40 mg) sonrası oral kapsüllerin (10–20 mg) 4–6 saat aralıklarla devam edilmesi şeklinde kullanılmaktadır (63).

Nifedipin ve nikardipin tokolizi ile ciddi kardiyak ve pulmoner yan etkiler bildirilmiştir. Taşikardi, negatif inotrop etkisi nedeniyle hipotansiyon, dispne, baş ağrısı, bulantı, kusma, pulmoner ödem (%2), miyokard enfarktüsü (%4), kalp yetmezliği ve karaciğer enzimlerinde yükselme yapabilirler (64). Diğer tokolitikler ile karşılaştırıldığında, Respiratuar distres sendromu (RDS), Nnekrotizan enterokolit (NEK) ve İntraventriküler kanama (IVK)

komplasyonlarının daha az, 7 günden uzun süre doğumu geciktirme başarısının daha fazla, 34. haftadan önce doğum ihtimalinin daha az olduğu ve tokoliz endikasyonu olduğunda diğer ajanlara tercih edilebilecekleri kaydedilmektedir (63). Nifedipinin etkinliği ile ilgili plasebo kontrollü randomize çalışma bulunmamaktadır (65).

Nifedipin, ritodrin ile karşılaştırıldığında daha ucuzdur fakat tokolitik olarak onayı yoktur. Atosibana göre de daha ucuzdur ve uygulaması kolaydır, ancak atosibanın yan etkisi daha azdır (66).

Fetoplasenter ünitede teorik riskleri olduğu ve neonatal güvenirligi ile ilgili yeterli veri olmadığı kaydedilmektedir. Hızlı salınan tabletlerin çiğnenmesini takiben ani maternal kan basıncı düşmesine bağlı bir fetal ölüm bildirilmiştir (67).

Houtzager ve ark. antenatal ritodrin ve nifedipin verilmiş çocuklarda, uzun dönemdeki psikososyal ve motor fonksiyonlarda farklılık olmadığını kaydetmişlerdir(68).

Nifedipin ile ilgili yayınlanmış olan çalışmaların zayıf, metod kalitesinin düşük olduğu, tokolitik olarak önerilmesi için plasebo kontrollü randomize çalışma ve geniş olgu sayılı çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmektedir (69).

1,4 Dihidropiridin tip kalsiyum kanal blokeri olan nifedipin ve nikardipin üterin kontraksiyonları inhibe etmede daha selektif olanlardır. Nifedipin, kalsiyumun L-tipi veya diğer adıyla “yavaş kalsiyum kanallarından” geçişini inhibe eder. Nifedipinin kalsiyum blokajının iki önemli karakteristiği, reversibl olması ve drog bırakılınca sona ermesidir. Nifedipin ile taşiflaksi görülmemiştir. Nifedipin, üterin vasküler rezistansı, myometriyumun kontraktıl aktivitesini, basal tonusunu kontraksiyonların amplitüd ve tonusunu azaltır. Spontan ve indükte kontraksiyonları inhibe eder.

Atılımı böbrek ve barsak yoluyla olur, yarılanma ömrü 2–3 saattir. Plasmada proteine bağlanarak taşınır. Magnezyum sülfat ile verildiğinde, birbirlerinin etkisini potansiyalize edebilirler. Genellikle üç farklı uygulama şekli tercih edilmektedir. İlk uygulama şeklinde 30

mg yüklemenden sonra 8 saat ara ile 20 mg oral yoldan verilebilir. İkinci protokolde kontraksiyonlar kesilinceye kadar 20 dakikada bir sublingual 10 mg, idame olarak da 4–6 saatte bir oral 20 mg verilir. Bir diğer protokolde 30 mg yükleme sonrasında ilk gün 4x20 mg, ikinci gün 3x20 mg, daha sonra 3x10 mg verilmektedir.

A.1.a.2. Magnezyum Sülfat

Magnezyum *invivo* ve *invitro* ortamda myometrial aktiviteyi inhibe eder. Magnezyum sülfatın üterin kontraksiyonları inhibe etme mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Yüksek konsantrasyonlarda magnezyum, hücre membranındaki kalsiyum bağlayıcı yerler için kompetisyon yolu ile kalsiyumun hücre içine girişini engeller. Ayrıca adenilat siklazı aktive eder. CAMP'yi artırır ve intrasellüler kalsiyumu azaltır.

Yükleme dozu 4–6 g/30 dakika (100 ml normal salin içerisinde), idame dozu 2–6 g/saattir. İnfüzyon hızı 4 g/saat olunca serum magnezyum konsantrasyonları periodik olarak ölçülmelidir. Toksikiteye karşı antidotu kalsiyum glukonattır. Terapötik indeks düşüktür. Tedavi esnasında derin tendon refleksleri, idrar çıkımı, nabız ve akciğer sesleri kontrol edilmelidir. Magnezyum toksisitesini değerlendirmede özellikle kan düzeylerinin kontrol edilmesi faydalı olacaktır. Myometrial aktivitenin azalması için serum konsantrasyonları 4–8 mEq/L'ye (5,5–7,5 mg/dl) ulaşmalıdır. Daha yüksek dozlarda (10 mEq/L) derin tendon refleksleri kaybolur, solunum arresti gelişir (15 mEq/L) ve kardiyak arrest olur (25 mEq/L).

Miller (1982) 29 hastayı magnezyum sülfat ve terbutalin ile tokoliz uygulamak üzere randomize etmiştir. Sonuçta magnezyum sülfatın ve terbutalinin travayı 24 saat geciktirmede aynı etkide olduklarını bulmuştur (70). Cotton (1984), 54 hastayı magnezyum sülfat ritodrin ve plasebo grupları olarak randomize etmiş ve doğumu 48 saat süre ile geciktirmede gruplar arasında fark olmadığını göstermiştir (71). Hollander (1987) 70 hastayı yüksek doz (4,5 Gm/saat) magnezyum sülfat ve ritodrin grupları olarak randomize etmiş ve magnezyum sülfat ile

ritodrinin hastaların % 88 ve % 79'unda en az 72 saat süre ile doğumu geciktirdiklerini göstermiştir (72).

Cox (1990), 156 hastayı IV magnezyum sülfat ve plasebo gruplarına randomizeetmiş ve magnezyum sülfatın gebelik üzerine ve doğum ağırlığı üzerine etkili olmadığını ileri sürmüştür. Bu çalışmada 4 g % 20 magnezyum sülfat solüsyonu IV olarak verilmiş ve 2 g/saatlik infüzyon ile tedaviye devam edilmiştir (73).

Magnezyum sülfatın yan etkileri ateş basması, çarpıntı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, diplopi ve akomodasyon bozuklukları ve pulmoner ödem olarak sıralanabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde magnezyum sülfat muhtemelen en sık kullanılan 1. kuşak tokolitik ajandır. Beta agonistler ile kıyaslandığında daha az ve daha hafif yan etkilere sahiptir. Şurası bir gerçektir ki magnezyum sülfatın güvenli dozları erken doğumu önlemede etkisizdir.

A.1.a.3. Prostaglandin sentetaz inhibitörleri

Tüm anti prostaglandinler siklooksigenaz enzimini bloke ederek görev yaparlar. Bu enzim araşidonik asidden prostaglandin oluşumunu katalize eder. Başlangıç dozu 50–100 mg PO veya rektal yol iledir. İdame dozu 24–48 saat süre ile 4x25 mg'dır. Indometasinin yarı ömrü 2,6–11,2 saattir. Plasentayı serbestçe geçer. Rektal yol ile uygulanması tercih edilir. Uygulama sırasında amniyotik sıvı hacmi takip edilir. Oligohydramnios gelişirse tedavi kesilir. Tokoliz amacı ile 32. haftadan sonra uygulanmamalıdır. İndometasin ile plasebo veya ritodrin kiyaslayan pek çok çalışma vardır. Bu çalışmalarda indometasin ritodrin kadar etkili bulunmuş ve hastaların yarısından çoğunda doğum 7 günden fazla süre ile geciktirilmiştir.

İndometasin tedavisinin 5 önemli komplikasyonu vardır.

1. Ductus arteriosusun kapanması ve pulmoner hipertansiyon.
2. Geçici renal yetmezlik,
- 3- Hematolojik komplikasyonlar,
4. Nekrotizan enterokolitis,

5. İntraventriküler kanama.

Bu nedenle prostaglandin inhibitörlerinin 32. haftadan sonra kullanılmaları uygun değildir. Bu ilaçlar kısa süre ile uygulanmalıdır. uzun süre (48–72. saatten daha uzun) uygulanmaları halinde persistan fetal sirkülasyon, fetal kan akımı değişiklikleri ve intraventriküler kanama olur (74).

A.1.a.4. Nitrit oksid donör

Nitrit oksid (NO), L-arjininden nitrik oksid sentetaz ile sentezlenir. NO sadece gaz veya nitrogliserin gibi NO dönerlerinden serbestlenen ürün olarak mevcuttur. Düz kas hücrelerinde relaksasyon oluşturur. cGMP düzeylerini arttırarak cGMP bağımlı protein kinazı aktive eder böylece de ekstraselüler alandan hücreye Ca²⁺ girişini ve intrasellüler depolardan da Ca²⁺ salınımını inhibe eder.

Lees ve ark. (75) tarafından gerçekleştirilen çok merkezli, randomize bir çalışmada NO ve ritodrine karşılaştırılmış ve iki grup arasında gebeliği uzatıcı etki konusunda anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak her iki grup arasında çalışmaya kabulden doğuma kadar geçen süre arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. En sık yan etkileri hipotansiyon ve şiddetli baş ağrısıdır (76).

A.1.a.5. Oksitosin antagonistleri

Oksitosin reseptörlerine bağlanmada atosiban oksitosin ile yarışarak antagonist etki gösterir. Diyabet, hipertansiyon, hipertiroidi veya kalp hastalığı olan erken doğum eylemli olgularda ilk seçenektir. Atosiban 28 hafta üstünde son derece etkili bir şekilde 48 saat ile 7 gün doğumu geciktirdiği saptanmıştır. Protokolü: başlangıç dozu IV bolus şeklinde 6,75 mg'dır. Bunu 3 saatte 300 mikrogram/dakika infüzyon takip eder. Daha sonra 45 saat süre ile 100 mikrogram /dakika ile infüzyona devam edilir. Son zamanlarda bir oksitosin antagonisti olan atosibanın insanlarda kullanılmasına FDA izin vermiştir. Goodwin ve ark. (1994), randomize çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmanın sonuçlarını bildirmişlerdir. 2 saatlik

Atosiban infüzyonu kontrol grubu ile kıyaslandığında kontraksiyon sıklığında önemli bir azalmaya sebep olmuştur (%55,3 vs % 26,7; $p<0.01$) (77).

A.1.a.6. Hexoprenalin:

FDA tarafından preterm doğum tedavisinde kullanılması düşünülen bir diğer ajan Hexoprenalindir. Hexoprenalin plasentayı geçmez ve IB bolus tarzında ya da devamlı infüzyon tarzında uygulanabilir. Yan etkileri çok azdır (78).

A.1.a.7. Progesteron

Preterm doğumların önlenmesinde proflaktik olarak 17 alfa hidroksiprogesteron kaproat kullanımı ile ilgili 6 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde preterm doğumlarda belirgin bir azalma göstermiştir (79).

F.4.b. İdame Tokoliz

Erken doğum eylemi nedeniyle akut tokolizin ardından idame tedavinin etkinliği kanıtlanmamıştır ve önerilmemektedir (50). Beta reseptör agonistleri ile idame tedavi, miyokard septum hipertrofisi ve 5 günden uzun kullanım glikoz toleransında bozulmaya neden olmaktadır. Etkinliği gösterilmemiş olsa da oral terbutalin ve nifedipin ABD’de idame tedavide kullanılmaktadır (80).

Atosibanın subkutan olarak idame kullanımının etkili olduğuna dair yayınlar vardır. Her ne kadar bu uygulamanın çoğul gebelikler için de uygun olduğu bildirilmekte ise de idame tedavi önerilmemektedir (81).

Tokolitik rejimleri günümüzde şu şekilde sınıflandırabiliriz:

- Değişimli tek ilaçla tokolizi: İlk tedavide beta mimetikler - magnesium sülfat - kalsiyum kanal blokerleri - Prostaglandin sentetaz inhibitörleri kullanılması.
- Multiple ilaçla tokoliz: Çok gerekli hallerde başvurulabilir (<28 Hf, serviks 2–3 cm dilate ise ve tek ajan ile tedaviye cevap alınmaz ise).

Optimal kombinasyon: Ritodrin + İndometasin, Magnesium Sülfat + indometasin en etkili kombinasyonlardır. Tokolitiklerin kombinasyonu maternal yan etkilerin artması nedeniyle önerilmemektedir. Betamimetiklerin, magnezyum sülfat ve kalsiyum kanal blokerleri ile kombinasyonundan kalp üzerine olumsuz etkisi nedeniyle kaçınılmalıdır (82).

- Triple tokoliz: Önerilmemektedir.

F.4.c. Tokolizi Kesme Zamanı

Servikal değişiklik olmadan kontraksiyonların azalması (saatte 4-6'dan az) tokolizin başarılı olduğunu gösterir. Maksimum doz tokolitiğe rağmen, servikte değişiklik olmadan kontraksiyonların devam etmesi durumunda amniyonit ve ablasyo plasentanın varlığı akla gelmeli ve araştırılmalıdır (83). Bu iki durum yoksa tokoliz kesilip 24 saat hasta izlenir ve daha sonra taburcu edilebilir. Grup B streptokok (GBS) kültürü, Clamidia trachomatis ve gonore araştırılması, üriner enfeksiyon ve aneminin değerlendirilmesi taburcu olmadan yapılabilir(83). Servikal değişiklik yapmayan erken doğum kontraksiyonlarında istirahat, evde uterus kontraksiyonlarının kaydedilmesi, elektif serklaj ve tokolizin faydası kanıtlanmamıştır. Ancak çoğul gebelikte kısa süreli tokoliz, akciğer matürasyonu için zaman kazanmak amacı ile uygulanabilir (8).

F.4.d. Antibiyoterapi

Preterm doğum tehdidi ve intakt membranları olan hastalarda antibiyotik uygulamalarının yararı birçok çalışma tarafından değerlendirilmiştir. Erithromycin, ampicillin, ikisinin kombinasyonu ve seftriaxon PO veya IV yol ile uygulanmış ve randomize çalışmalarda doğumu geciktirici etkisi 3-33 gün arasında bulunmuştur. Sonuçların farklı olması çalışmalardaki metodolojik farklılıkların yansımasıdır. Bu çalışma sonuçlarına göre rutin antibiyotik uygulanmasının preterm doğum tedavisinde yeri yoktur. İnflamatuvar süreci yavaşlatan bazı sitokinler mevcuttur. Interlökin-1 reseptör antagonistleri ve Transforming

Growth Factor ft bunlara örnek olarak verilebilir. Bunlar gelecekte preterm doğum tedavi sinde alışılmışın dışında tedavi seçenekleri olarak karşımıza çıkabilir (84).

F.5. Kortikosteroidler

24–34 hafta arasında kortikosteroid uygulanmasının perinatal sonuçları iyileştirdiği kanıtlanmıştır ve önerilmektedir. Betametazon 12 mg, 24 saat ara ile 2 doz uygulanabilir. Koryoamnionitis, porfiri, tüberküloz ve kontrolsüz maternal diyabet durumunda kortikosteroidlerin kontrendike olduğu bilinmektedir (50).

Goldenberg ve ark. (85) 457 olguluk çalışmalarında, 23–32 hafta arasında kortikosteroid uygulamasının İntrauterin enfeksiyon/inflamasyon varlığında bile, neonatal durumu bozmadan RDS ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu azalttığını bildirmektedirler.

Gebeliğin 28. haftasından önceki olgularda doz tekrarı yapılabileceği bildirilirken, daha sonraki haftalarda bu uygulama önerilmemektedir (5,6). Kortikosteroid tekrarı, nörolojik gelişim üzerine olumsuz etki yapabilir, neonatal maternal enfeksiyon riskini, arttırdığı, adrenal supresyonu, osteoporoz, glikoz tolerans bozukluğu gibi yan etkilere yol açabildiği kaydedilmiştir (80). Deksametazonun tekrarlanan dozlarda periventriküler lökomalazi riskini arttırdığına dair yayınlar vardır (4). Kortikosteroid tekrarının faydalı olduğuna dair yeterli kanıt olmadığı ve bu konuda yeni çalışmalara gereksinim olduğu metaanalizlerde bildirilmektedir (5,6,7).

MATERYAL VE METOD

A. Çalışmaya katılanlar

Bu çalışma randomize prospektif olarak, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirildi. 24 Kasım 2006–16 Kasım 2007 tarihleri arasında kliniğimizde preterm eylem tanısı alarak tedavi gören, başvuru sırasındaki yaşları 17 ile 40, son adet tarihine göre gebelik yaşları 23 ile 34 hafta arasında değişen toplam 61 olgu çalışmaya alındı. Çalışma için lokal etik kurul onayı alındı. Aşağıdaki Tablo 13'de bulunan maternal ve fetal özellikleri olan gebeler çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya alınacak olgu sayısının hesaplanmasında araştırmamızın ana bulgusu olan tokolitik tedavi ile kazanılan gün sayısı kullanıldı. KS (Kontrollü Salınlı) nifedipin (Nifedipin SR) ile kazanılan ortalama gün sayısının 7 gün, nifedipin ile kazanılan ortalama gün sayısının 5 gün ve ortak standart sapmanın 2,7 olacağı öngörülerek simple size (gerekli olgu sayısı) hesaplaması yapıldı. Grupların olgu sayısı $n=30$ olduğunda $p=0,05$ ve pover (güç) değeri 0,80 olacak şekilde bu tokolitik tedavilerin etkileri arasında anlamlı fark bulunacağı hesaplandı. Toplam olgu sayısı olan 60 gebe üzerine %10 çalışma dışı kalabilecek olgular için ilave yapıldı. Toplam 66 olgu iki çalışma grubuna randomize olarak ayrıldı: nifedipin grubu ($n=33$) ve nifedipin SR grubu($n=33$). Nifedipin grubuna nifedipin 10 mg oral (Nidilat 10 mg kapsül, Sanofi Synthelabo İlaç A.Ş. İstanbul) ve Nifeddipin SR grubuna ise Nifeddipin SR 60 mg oral (Adalat Crono 60 mg 30 kontrollü salınım tb Bayer Türk Kimya Sa. Tic. Ltd. Şti. İstanbul) oral verildi.

Tablo 8. Çalışmaya almama şartları.

Maternal Faktörler	Fetal Faktörler
Çoğul gebelik	Fetal distres
Kalp hastalığı	İntrauterin fetal ölüm
Diabetes mellitus	Yaşamla bağdaşmayan fetal anomali
Gestasyonel hipertansiyon	İntrauterin enfeksiyon
Kronik hipertansiyon	Ağır intrauterin gelişme geriliği
Preeklampsi-eklampsi	
Plasenta previa	
Ablasyo plasenta	
Koryoamnionit	
Akut ateşli hastalık	
Preterm erken membran rüptürü	
Oligoanhidramnios veya polihidroamnios	
Erken doğum tehdidi nedeniyle başvuranlar (servikal değişiklik yok)	
Tanı anında servikal açıklığı 4 cm, silinmesi %90'dan fazla olan hastalar	

Tablo 7'de olguların çalışma dışında tutulmasını gerektiren fetal ve maternal sebepler sunulmuştur.

B. Tokoliz protokolleri

Nifedipin grubu. 20 dk arayla üç kez sublingual nidalat kapsül yükleme dozu sonrası, idame tedavi nidalat kapsül 10 mg, 6x1 (6x10 mg) oral olarak devam edildi. Eğer takipte kardiyotokografide ve elle takipte uterin kontraksiyonlar etkili şekilde engellenemiyorsa, doz 6x2 kapsül (6x20 mg) olarak arttırıldı.

Nifedipin SR grubu. 20 dk arayla üç kez sublingual nidalat kapsül yükleme dozu sonrası, idame tedavi adalat crono 30 mg tb 1x1 (1x30 mg) oralolarak devam edildi. Eğer takipte kardiyotokografide ve elle takipte uterin kontraksiyonlar etkili şekilde engellenemiyorsa, doz 1x60 mg olarak arttırıldı.

Kliniğimizde her iki grupta 24 -34 gebelik haftası arasında olan gebelerde, fetal akciğer matürasyonu (FAM) için, kabulde 12 mg betamethazon (İM olarak) uygulanıp, 24 saat sonra ikinci ve son doz uygulandı. Haftalık doz tekrarı uygulanmadı.

- Doğumun 37.haftaya kadar önlenemediği olgular mutlak başarılı,
- 48 saatten fazla zaman kazanılan, 37.haftaya ulaşamayan olgular rölatif başarılı,
- 48 saatten daha az zaman kazanılan olgularda ise tedavi başarısız kabul edildi.

Kontraksiyonları duran gebelerde doğum olmadığı takdirde 37. gebelik haftasına kadar ilaca devam edildi.

Çalışmaya alınan olguların yaş, eğitim durumları, gravida, parite, gebelik haftası, vital bulguları (arteriel tansiyon, koltuk altı ateş, nabız) kaydedildi. Tüm olgulara ultrasonografi ile fetal biometri, anomali tayini ve amnion sıvı indekslemesi yapıldı. Gebelik haftasının tayini son adet tarihine göre yapıldı. Son adet tarihini bilmeyen olgularda gebelik yaşının belirlenmesi için fetal biyometrik ölçümlerden, BPD, AC ve FL kullanıldı. Servikal açıklık ve silinmenin değerlendirilmesi, pelvik muayene ve transvaginal US ile yapıldı. Amniyon sıvısının gelip gelmediği kuru spekulum muayenesi ile araştırıldı. Uterin kontraksiyonlar ve fetal aktivite en az 20 dakika süresince elektrotokokardiyografi ile kaydedilip değerlendirildi.

Tedavinin başlangıcından doğuma kadar kazanılan süreler ile yenidoğanlanın demografik özellikleri not edildi.

Tablo 9. Çalışma öncesi ve sonrası ölçümler.

Tokolize Başlamadan Önce Kaydedilen Ölçümler		Çalışma Sonuç Ölçümleri	
Sayısal Ölçümler	Nominal Ölçümler	Sayısal Sonuç Ölçümleri	Nominal Sonuç Ölçümleri
Yaş	Sigara kullanımı	Kazanılan gün sayısı (gün)	1 gün gecikme
Gravida	Çalışma durumu	Doğumda gebelik hft	2 gün gecikme
Parite	Birinci Trimester Düşük öyküsü		34 hafta ve önce doğum
Abort sayısı	İkinci Trimester Düşük öyküsü		37 hafta ve sonra doğum
Küretaj sayısı	Daha önce Erken doğum		
Yaşayan çocuk sayısı			
Servikal açıklık (cm)			
Servikal efasman (%)			
Bishop skoru			
Gebelik haftası			

Tablo 8’de çalışma öncesi ve sonrasında kayıt edilen ölçümler sunulmuştur.

C. İstatistiksel Analiz

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama \pm standart sapma) yanında ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Çalışma 24 Kasım 2006-16 Kasım 2007 tarihleri arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde gerçekleştirildi. Başvuru sırasındaki yaşları 17 ile 40, son adet tarihine göre gebelik yaşları 23 ile 34 hafta arasında değişen nifedipin grubu (n=31), nifedipin SR grubu (n=30) olmak üzere toplam 61 olgu çalışmaya alındı. Nifedipin grubundaki 33 hastanın 31'i çalışmayı tamamladı. Kalan 2 hasta kontrollere gelmediğinden çalışma dışı bırakıldı. Nifedipin SR grubundaki 33 hastanın 30'u çalışmayı tamamladı. Kalan 3 hasta kontrollere gelmediğinden çalışma dışı bırakıldı. Veri analizleri çalışmayı tamamlayan olgular üzerinden yapıldı.

Tablo 10. Çalışma gruplarının önemli demografik ve klinik özellikleri.

	Nifedipin (n=31)		Nifedipin SR (n=30)	
	Ort. ve SD	Anlamlılık	Ort. ve SD	Anlamlılık
Yaş (Yıl)	26,0 ± 6,4	(P>0.05)	25,1 ± 5,6	(P>0.05)
Gravida	2,1 ± 1,4	(P>0.05)	2,3 ± 1,3	(P>0.05)
Parite	0,6 ± 1,1	(P>0.05)	1,0 ± 1,2	(P>0.05)
Bishop skoru	4,8 ± 2,1	(P>0.05)	5,0 ± 1,8	(P>0.05)
Gebelik haftası (Başvurudaki)	31,2 ± 2,7	(P>0.05)	31,5 ± 2,0	(P>0.05)
Gebelik haftası (Doğumdaki)	35,4 ± 3,7	(P>0.05)	35,8 ± 3,5	(P>0.05)

Tablo 9'da çalışma guruplarının bazı önemli demografik ve klinik özellikleri sunulmuştur. Buna göre iki grup arasında yaş, gravida, parite, bishop skoru, başvuru sırasındaki gebelik haftaları, ve doğumdaki gebelik haftaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p>0.05).

Tablo 11. SAT'a göre gebelik haftalarının dağılımları (Hasta kabulündeki).

SAT'a Göre gebelik haftaları	Nifedipin	Nifedipin SR	Nifedipin+Nifedipin SR
23	1	0	1
25	1	0	1
27	0	1	1
28	3	2	5
29	1	3	4
30	4	3	7
31	4	4	8
32	8	6	14
33	1	6	7
34	8	5	13
Toplam	31	30	61

Tablo 10'da hasta kabulündeki SAT'a göre gebelik haftalarının dağılımları sunulmuştur.

Tablo 12. Doğumdaki gebelik haftalarının dağılımı.

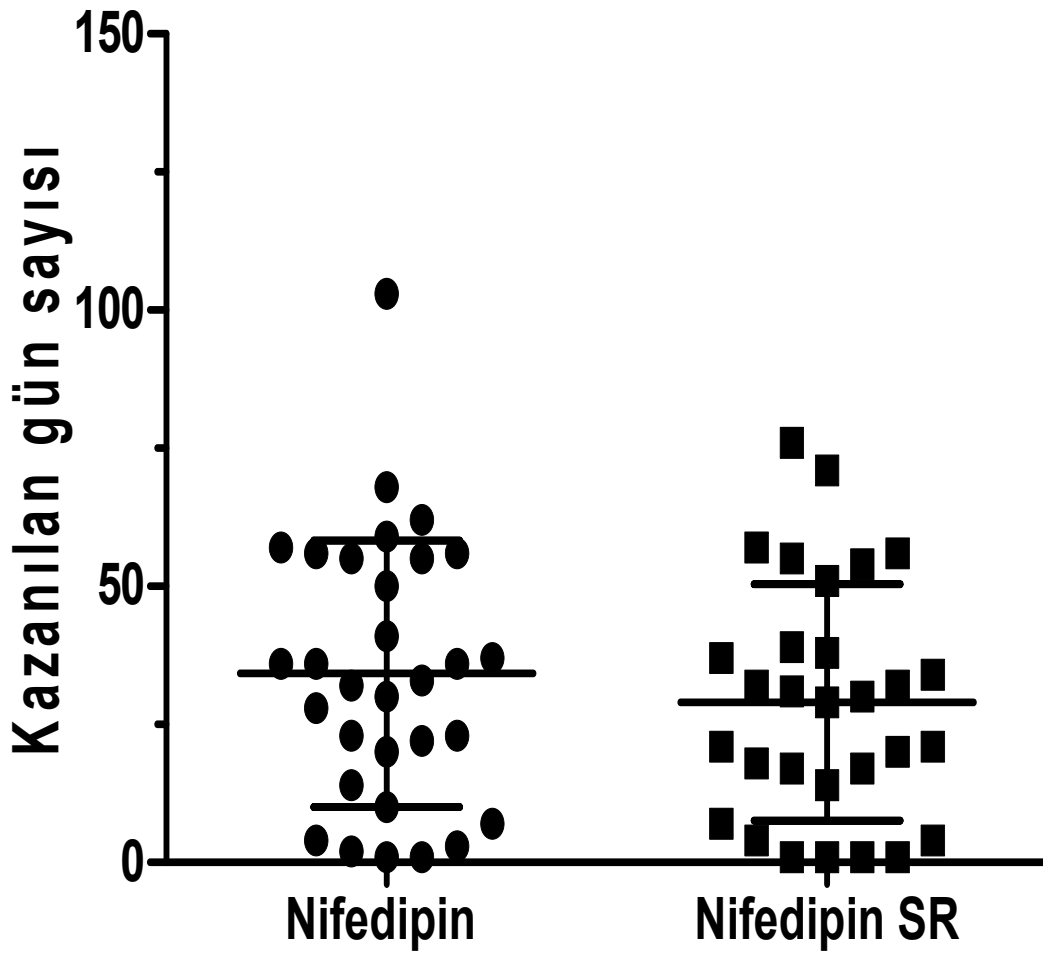
Doğumdaki Gebelik Haftaları	Nifedipin	Nifedipin SR	Nifedipin+Nifedipin
25	1	1	2
28	1	1	2
30	1	1	2
31	1	1	2
32	3	0	3
33	3	0	3
34	1	4	5
35	2	1	3
36	2	5	7
37	3	4	7
38	8	6	14
39	4	5	9
40	0	1	1
41	1	0	1
Toplam	31	30	61

Tablo 11'de çalışma gruplarında doğumdaki gebelik haftaları sunulmuştur.

Tablo 13. Kazanılan gün sayılarının olgulara göre dağılımları.

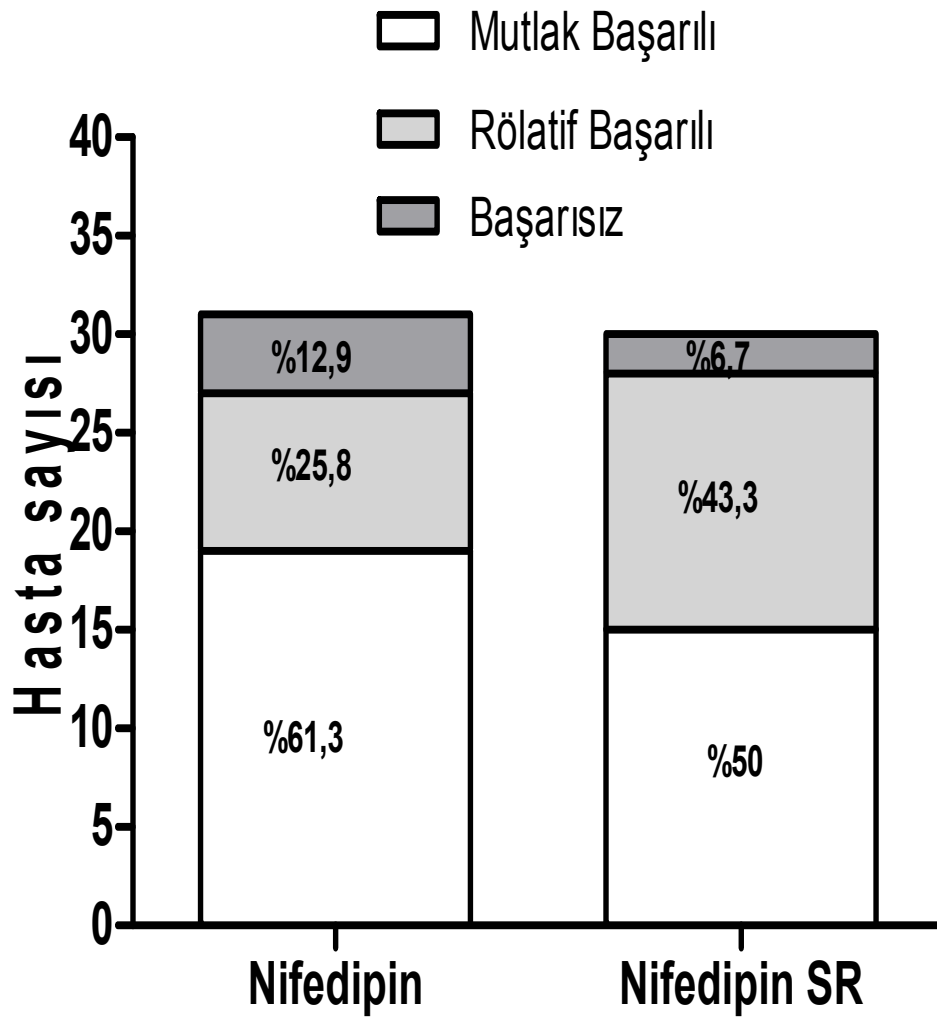
Kazanılan Gün	Gruplar		Toplam
	Nifedipin	Nifedipin SR	Nifedipin+Nifedipin SR
1,00	4	2	6
2,00	0	1	1
3,00	0	1	1
4,00	3	0	3
7,00	1	1	2
10,00	0	1	1
14,00	1	1	2
17,00	0	2	2
18,00	0	1	1
20,00	1	1	2
21,00	1	1	2
22,00	1	0	1
23,00	1	1	2
28,00	0	1	1
29,00	1	0	1
30,00	0	2	2
31,00	0	1	1
32,00	1	2	3
33,00	1	0	1
34,00	0	1	1
36,00	2	1	3
37,00	2	0	2
38,00	1	0	1
39,00	0	1	1
41,00	1	0	1
50,00	0	1	1
51,00	1	0	1
54,00	0	1	1
55,00	1	2	3
56,00	2	1	3
57,00	1	1	2
59,00	1	0	1
62,00	1	0	1
68,00	0	1	1
71,00	0	1	1
76,00	1	0	1
103,00	1	0	1
Toplam	31	30	61

Tablo 12’de çalışma gruplarındaki kazanılan gün sayıları gösterildi. Ortalama kazanılan gün sayısı nifedipin grubunda $32,8 \pm 25,2$ ve Nifedipin SR grubunda $30,4 \pm 20,3$ olup, iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktur ($P>0,05$).



Şekil 2. Kazanılan gün sayılarının gruplara göre görünümü.

Şekil 2’de çalışma gruplarında kazanılan gün sayıları sunuldu. Veriler ortalama + SD olarak sunuldu. Orta çizgi ortalama değerleri ve alttaki ve üstteki çizgiler SD değerini göstermektedir. Nifedipi SR grubunun ortalama kazanılan gün sayısı daha düşük olmakla birlikte, çalışma grupları arasında kazanılan gün sayısı açısından anlamlı fark bulunamadı.



Şekil 3. Her iki grupta tokoliz tedavisinin başarı sayısı ve oranları.

Şekil 3’de mutlak başarı, rölatif başarı ve başarısızlık sayısı ve oranları sunuldu. Çalışma grupları arasında mutlak başarı, rölatif başarı ve başarısızlık oranları arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0.05$).

- Başarısız: 48 saatten daha az zaman kazanılan olgular.
- Rölatif başarılı: 48 saatten fazla zaman kazanılan, 37. haftaya ulaşamayan olgular.
- Mutlak başarılı: Doğumun 37. haftaya kadar önlenebildiği olgular.

Tablo 14. İki grupta tokoliz sırasında görülen yan etkiler.

Yan Etki	Nifedipin Grubu (n=31)		Nifedipin SR Grubu (n=30)	
	Olgu Sayısı	Oran (%)	Olgu Sayısı	Oran (%)
Yok	13	41,9	19	63,3
Baş ağrısı	5	16,1	3	10
Bulantı	3	9,7	2	6,7
Çarpıntı	3	9,7	2	6,7
Yorgunluk	2	6,5	1	3,3
Baş dönmesi	2	6,5	1	3,3
Ateş basması	1	3,2	1	3,3
Baş ağrısı, bulantı	1	3,2	1	3,3
Hipotansiyon ve Çarpıntı	1	3,2	0	0
Toplam	31	100	30	100
Toplam Yan Etki	18	58	11	36,7

Tablo 13’de iki grupta tokoliz sırasında görülen yan etkiler sunuldu. Yan etki iki grupta da anlamlı derecede az görülürken, nifedipin SR grubunda daha az (Nifedipin Grubu $1,9 \pm 2,3$ Sig:0,2 iken, Nifedipin SR Grubu $1,2 \pm 2,0$ Sig:0,2) yan etkiye raslanmadı. Baş ağrısı en çok şikayet edilen semptom idi. Ancak hepsinde semptomların şiddeti hafif olup hiçbirinde yan etkiden dolayı tedavi bırakılması söz konusu olmadı.

TARTIŞMA

Çalışmamız, preterm eylem gibi morbiditesi yüksek, gerçek tanısı zor ve tedavisinde yan etkileri yüksek potent ilaçların kullanıldığı bir hastalıkta alternatif bir tedavi yönteminin etkinliğinin ve muhtemel yan etkilerinin araştırıldığı randomize prospektif klinik bir araştırmadır. Bu çalışma nifedipin ve kontrollü salınımlı nifedipin olarak iki farklı nifedipin formuyla yapıldı.

Amerika Birleşik Devletlerinde preterm eylem belirti ve bulgularını taşıyan kadınlarda yaygın olarak kullanılan tedavi, preterm doğumun insidansını düşürmeye yetmemiştir. 1981'den 1993 yılına kadar preterm doğum oranları %9,4'den %11'e çıkmıştır. Son 15 yıldan beri %11 gibi sabit bir oranda kalmıştır (86).

Preterm eylemde birinci basamak, uterin kontraksiyonlarını durdurmak, ikinci basamak ise idame tedaviyi sağlamak olmalıdır. Burada amaç en iyi olasılıkla gebeliği terme kadar ulaştırmak veya gestasyonel haftayı ilerleterek bebeğin doğum kilosunu arttırmak veya en azından kortikosteroidlerin uygulanarak fetal akciğer gelişiminin tamamlanması için zaman kazanmaktır (87). İn utero üçüncü bir merkeze sevk için, 24 saatlik bir kazancın ideal bir zaman olduğu konusunda görüş birliği vardır. Ancak 48 saatin kortikostreoidlerin etkisi için daha iyi olduğu vurgulanmaktadır. Bir hafta, on gün ve iki haftanın esas hedef olması gerektiği belirtilmektedir. Ancak bu sürelerle ilgili veriler literatürde sınırlıdır (87).

Tokolitik tedavinin başarısı doğumu ne kadar süre ile geciktirdiğinin değerlendirilmesi suretiyle belirlenmektedir. Değişik çalışmalarda bu süre en kısa olarak 24 saat (88), 48 saat olarak belirlenmiştir (88). Ayrıca doğumun 7 gün veya daha uzun süre ile geciktirilmesi, gebeliğin 37. gebelik haftasından önce veya sonra sonlanması, doğumdaki gebelik haftası, kazanılan gün sayısının değerlendirilmesi çeşitli çalışmalarda kullanılan diğer başarı kriterleri olarak belirlenmiştir (89).

Biz tokolitik tedavinin başarısını değerlendirirken en kısa süre olarak 48 saati belirledik. Ayrıca 34 ve 37 hafta içinde değerlendirme yaptık. Çalışmamızda nifedipin SR grubunda doğumun 48 saat içinde gerçekleşme oranı, olguların %6,7'sini (Nifedipin grubunda 12,9'unu) oluşturmaktadır.

Gelişmiş ülkelerde son 20 yılda preterm doğumların sıklığının azalmasında bir ilerleme elde edilememiştir ancak gebeliğin uzatılması ile birlikte kortikosteroid kullanımı fetal akciğer gelişimine fayda sağlamıştır. Günümüzde beta adrenerjik agonistler tokolitik tedavide ilk basamak tedaviler olmakla beraber etkinlik ve toleransının iyi olduğu alternatif bir tokolitik ajan olan kalsiyum kanal blokerleri yan etkilerinin fazla olduğu bilinen beta adrenerjik agonistlerin yerini almıştır (90).

Kalsiyum kanal blokerleri erişkinlerde özellikle hipertansiyon tedavisinde kullanılan nonspesifik düz kas gevşeticileridir. Tokolitik etkilerini miyometrial hücrelerin içine ekstraselüler kalsiyum iyonlarının geçişini önleyerek gösterirler. İnsan miyometriyumu üzerinde İn vitro güçlü relaksan etkileri olduğu gösterilmiştir (91). En sık kullanılan ve çalışma yapılan kalsiyum kanal blokeri bir dihidropridin grubuna ait olan nifedipindir. Nifedipin ilk kez 1980 de bir gözlemsel çalışmada yan etkileri az olan etkili tokolitik ajan olduğu bildirilmiştir (92). Klinik pratikte ise nifedipin tokolitik ajan kullanımında yavaş yavaş betamimetiklerin yerini almıştır. Daha eski hayvan çalışmalarında nifedipinin fetal ve plasental kan akımına ters etkileri olduğu bildirilmesine rağmen (93) daha sonraki çalışmalarda bu tespit edilememiştir (94). Bu tedavinin etkili ve güvenli olması önemli bir tespittir.

Nifedipinin preterm doğum eylemi için kullanıldığı ilk çalışma, Danimarka'da Ulmsten ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Nifedipin, 33 hafta veya daha öncesinde preterm doğum eylemi başlayan 10 kadında doğumu en az 3 gün geciktirmiştir (93).

Weerakul ve ark.nın çalışmasında 28-34 haftalar arası gebe 89 gebe incelenmiş. 45 gebe nifedipin, 44 gebe ise terbutalin ile tedavi edilmiş. Nifedipin 10 mg kapsül başlanmış, 15

dk sonra kontraksiyonlar devam ediyorsa ikinci doz 10 mg verilmiş, kontraksiyonlar hala devam ediyorsa 30'ar dk ara ile 2 adet toplam 40 mg verilmiştir. (İlk saatteki maksimum doz 40mg) sonraki 3 gün boyunca kontraksiyonlara bağlı olarak 60-120mg/gün devam edilmiş. Ortalama doğumu geciktirme süresi iki grubun da benzer bulunmuş (nifedipine grubunda 27.53 ± 24.14 gün) nifedipinin 48 saat geciktirme oranı %68,8 34 haftadan sonra doğum %68,8 37 haftadan sonra doğum %37,7 ortalama doğum haftası 35,67 bulunmuş. İki grup arasında anlamlı fark bulunmamış, yine terbutalin grubunda ortaya çıkan maternal yan etkiler daha fazla bulunmuştur (95).

Kalsium kanal blokerlerinin tokolitik ajanlarla karşılaştırmalı yapılmış randomize kontrollü çalışmaların sistematik olarak derlemesinde; 12 çalışma ve 20-36 gebelik haftaları arasındaki 1029 olgu alınmıştır. Diğer tokolitik ajanlarla karşılaştırıldığında kalsiyum kanal blokeri kullanımı ile tedavinin başlanmasından sonraki 7 gün içinde ve 34. gebelik haftasından önce doğumun gerçekleştiği kadın sayısında istatistiksel olarak belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir. Kalsiyum kanal blokeri kullanımı ile maternal ilaca bağlı gelişen yan etkilerde azalma tespit edilmiş ve maternal ilaç reaksiyonuna bağlı tedavinin sonlandırılması belirgin olarak azalmıştır. Nifedipin'in β -mimetikler ile karşılaştırıldığı 9 çalışmayı inceleyen diğer bir derlemede elde edilen sonuçlar ise özet olarak gebeliğin uzatılmasında nifedipin betaadrenerjik agonistlere göre daha etkili olduğu, daha iyi tolere edildiği, ayrıca nifedipin respiratuvar disters sendromu gelişimi ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerine gerekliliğin daha azaldığı şeklindedir. Nifedipinin tokolizde seçilecek ilk tedavi basamağı olarak düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir (90).

Papatsonis ve arkadaşlarının randomize çok merkezli çalışmasında 185 gebenin 95'ine nifedipine, 90 gebeye ise ritodrin verilmiştir. Preterm eylem tanısı; her 10 dakikada bir ve en az 1 saat boyunca devam eden düzenli uterin kontraksiyonların olması ve/veya membran rüptürü olması ile konmuştur. Tokoliz için başlangıçta 10mg kapsül dilaltı verilmiş eğer 15

dakika sonra kontraksiyonlar devam ediyorsa 10mg ikinci doz verilmiş kontraksiyonlar hala devam ediyorsa 15 dakika ara ile 2 adet tekrarlanmıştır. 1 saat içinde maksimum doz 40mg, devam dozu olarak ise her gün 60-160mg yavaş salınımlı nifedipin verilmiş ve klinik gidişe göre doz 3 günden sonra progresif olarak azaltılmış. 34. haftaya kadar minimum devam dozu olarak 20mg haftada 3 kere verilmiştir. Membranları intakt grupta nifedipinin doğumu geciktirme başarısı; ortalama 39,2 gün bulunmuş. Bir günlük (24 saat) geciktirme %89.7, 48 saat %80.9, 1 hafta %72.1, 2 hafta %64.7 bulunmuş. 34 haftaya kadar doğumu geciktirilen gebe oranı %55.9, 37 haftaya kadar geciktirilen grup ise %42.6'dır. Bu çalışmadan nifedipinin ritodrinenden daha etkili ve daha az yan etkiye neden olduğu sonucu çıkmıştır.

Çalışmamızda tokoliz başlangıcından doğuma kadar geçen süre karşılaştırıldığında ortalama kazanılan gün sayısı Nifedipin grubunda $32,8 \pm 25,2$ gün, Nifedipin SR grubunda $30,4 \pm 20,3$ gün olup, iki grup arasında anlamlı bir farklılık olmamakla birlikte ($P > 0,05$), nifedipin grubunda ortalama kazanılan gün sayısı daha fazlaydı. Bunun sebebi ise bu gruba alınan bir olgunun gebelik haftasının çok düşük (23 hafta) olması sebebiyle 103 gün kazanıldığından, ortalamayı yükseltmesi sebebiyledir (Tablo 12, şekil 2).

Nifedipinin yan etki profili çok geniş olmayıp çalışmamızda ne fetal ne de maternal önemli bir yan etki gözlenmemiştir. Yan etki iki grupta da anlamlı derecede az görülürken, nifedipin SR grubunda daha az (nifedipin grubu $1,9 \pm 2,3$ $p = 0,2$ iken, nifedipin SR grubu $1,2 \pm 2,0$ $p = 0,2$ yan etkiye rastlandı. Baş ağrısı en çok şikayet edilen semptom idi (Tablo 13). Ancak hepsinde semptomların şiddeti hafif olup hiçbirinde yan etkiden dolayı tedavi bırakılması söz konusu olmadı.

SONUÇLAR

Erken doğum perinatal morbidite ve mortaliteyi arttıran önemli bir neden olmaya devam etmektedir. Yenidoğan ölümlerinin %75 kadarı erken doğumların komplikasyonlarına bağlıdır. Hayatta kalan erken doğan bebeklerin çoğu da bronkopulmoner displazi, respiratuar distres, intraventriküler hemoraji, retrolental fibroplazi, sepsis ve serebral palsy gibi nedenlerden dolayı yüksek morbiditeye sahiptir. Bunun yanısıra, erken doğum nedeniyle oluşan komplikasyonların giderilmesi veya rehabilite edilmesi sırasında oluşan tıbbi bakım masrafları oldukça yüklü miktarlara ulaşmaktadır.

Tüm bunlar hesaba katıldığında (RCOG) rehberinde, ilk seçenek olarak oksitosin antagonisti ve kalsiyum kanal blokerleri önerilmektedir. Ritodrin hayatı tehdit eden maternal yan etkileri, indometazin önemli fetal yan etkileri nedeniyle geri planda değerlendirilirken, nitrik oksit donörleri etkili bulunmadığı ve yeterli veri olmadığı için önerilmemektedir. Oksitosin antagonistleri pahalı ve kullanımı kalsiyum kanal blokerlerine oranla daha zor olduğundan, kalsiyum kanal blokerleri burada bir adım daha öne çıkmaktadır. Kalsiyum kanal blokeri olan normal nifedipin ile karşılaştırıldığında kontrollü salımlı nifedipin ile tokolizin preterm eylemdeki kontraksiyonları durdurmadaki etkinlikleri, yan etkileri, hasta uyumu, kullanım kolaylığı açısından avantaj ve dezavantajları, gebeliğin prognozunu etkilemesi açısından değer taşıyıp taşımadığı bizim çalışmamızın konusudur ve sonuçları aşağıdadır.

Çalışma grubumuzu oluşturan 61 gebeye preterm eylem tanısı konmasının hemen akabinde tokoliz tedavisi başlandı. Tokolize rağmen 6 vakada ilk 48 saat içinde erken doğum gerçekleşti. İki grupta da tokolize cevap veren olgular ile cevap vermeyen olgular arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

Sonuç olarak, 20 senedir preterm doğum eyleminde kullanılmakta olan nifedipin, kullanım kolaylığı, kan düzeyi takibinin gereksizliği ve minimal maternal yan etkilerden dolayı bu alanda ilk tercih edilecek ilaç gruplarından biridir. Kontrollü salımlı nifedipinin,

preterm eylem tanısı alan hastalarda erken doğum eylemini geciktirmede normal nifedipin kadar etkili olduğu saptandığından kullanım kolaylığı, yüksek hasta uyumu, maliyet ve potansiyel yan etkilerinin daha az olması nedeniyle preterm eylem tedavisinde daha çok öne çıkması gereken iyi bir alternatiftir. Daha büyük hasta gruplarında yapılacak çalışmaların, konunun daha da aydınlatılmasına katkı sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Creasy R.K., Preterm labor and delivery in: Creasy R.K., Resnik R. (eds). *Maternal Fetal Medicine - Principles and Practice*. Saunders, Philadelphia pp: 494.
2. Errol R. Norwitz and Julian N. Robinson. A Systematic Approach to the management of Preterm Labor. *Seminars in perinatology*, Vol 25, No 4, 2001: 223–235.
3. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Tocolytic drugs for women in preterm labour, Clinical guideline No. 1(B)2002.
4. Spinillo A, Viazzo F, Colleoni R, Chiara A, Maria Carbo R, Fazzi E. Two year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 217–24.
5. Guin DA, Atkinson WW, Sullivan L, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAM* 2001;286:1581–7.
6. Crowther CA, Harding J. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database, Syst Rev* 2003;3: CD003935.
7. National Institutes of Health Consensus Development Panel: Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses-National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17–18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001;98: 144–50.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of preterm labor. *ACOG Practice Bulletin No:43*. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1039–47.
9. Caritis S. Adverse effects of tocolytic therapy. *BJOG* 2005;112(S1): 74–8.
10. American College of Obstetricians and Gynecologist, Management of preterm labor. 2003.

11. Frederikson M: Labor Inhibition. Dopp R, Eschenbach Da, Sciarra JJ (eds): Gynecology and Obstetrics. JB Lippincott Co, Philadelphia, Vol.3, Chap.87, 1992.
12. Berkman ND, Thorp JM, Lohr KN, et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: A review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 1648–59.
13. Lams JD. Prediction and early detection and of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2003;101: 402–12.
14. DeCherney A, Nathan L, MD Current obstetric & gynecologic diagnosis & treatment, McGraw-Hill Companies, 9 th Ed.(2003).
15. Kristensen J, Langhof-Roos J, Kristensen FB.: Implications of pre term delivery for previous and subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1995;86: 800.
16. Posaci C, Saygılı U, Erata Y, Önvural A, İşsever D, Yılmaz U.: L'incidence de l'accouchement premature variet-t-elle seloii les saisons? *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1995;90(II): 481.
17. Koç A, Söylemez F, Diindcr İ, Dökmeci F, Cengiz L, Yavuz H.: The importanc cof Low Scrum Ferritin Levels in Preterm labor. *Gynecol Obstet Reprod Med.* 1995;1: 23.
18. Meyer RE, Thompson SJ, Addy CL, Garrison CZ, Best RG.: Mater nal serum Placental Alkaline Phosphatase Level and Risk of Preterm Delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:181.
19. Lams JD, Casal D, McGregor JA, et al.: Fetal fibronectin improves the accuracy a diagnosis preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:141.
20. Strigini FA, Lencioni G, De Luca G, Lombardo M, Bianchi F, Ge- nezzani AG: Uterine artery Velocimetry and Spontaneous Preterm Delivery. *Obstet Gynecol.* 1995;85: 374.
21. Dayan H, Aydın M, Danişman N, Alaybeyoğlu L, Gökmen O.: Genital mycoplasmaların preterm eylemdeki rolü. *Perinatoloji Dergisi.* 1994;2(1):54.
22. Font GE, Gauthier W, Meyer WJ, Myles TD, Janda W, Bieniarz A: Catalase activity as a

- predictor of Amniotic Fluid culture results in preterm labor or PROM. *Obstet Gynecol.* 1995;85: 656.
23. Wapner RJ et al.: A randomized multicenter trial assessing a home uterine activity monitoring device used in the absence of daily nurse contact. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172:1026.
 24. CHUMS Group: A multicenter randomized controlled trial of home uterine monitoring: Active versus Sham device. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173:120.
 25. Niswander KR. *Manual of Obstetrics, diagnosis and therapy.* 3rd edition: 347–54.
 26. Gelişen O. Erken Doğum. *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG.(e.d.)/ Beksaç MS, Demir N, Koç A. İn: obstetrik; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji.* Ankara: Medikal Network, 2001: 1149–1155.
 27. Collaborative group on preterm birth prevention. Multicenter, randomized, controlled trial of a preterm birth prevention program. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169: 352–366.
 28. Papiernik E, Bouyer J, Collin D, Winisdoerffer G, Dreyfus J: Precocious cervical ripening and preterm labor. *Obstet Gynecol* 1986;67: 238–242.
 29. Önderoğlu L. S. Digital examination and transperineal ultrasonographic measurement of cervical length to assess risk of preterm delivery. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 59: 223–228.
 30. Sullivan CA: Sonographic evaluation of the uterine cervix. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 1998;25: 623–637.
 31. Bishop EH: Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964;24:266–268.
 32. Buekens P, Alexander S, Boutsen M, Blondel B, Kaminski M, Reid M: Randomised controlled trial of routine cervical examination in pregnancy. European Community Collaborative Study Group on Prenatal Screening. *Lancet* 1994;24:344: 841–844.
 33. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964; 24: 266–8.

34. Chandra S, Crane JMG, Hutchens D, Young DC. Transvaginal ultrasound and digital examination in predicting successful labor induction. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 2–6.
35. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002;100:1020–37.
36. Olsan DM, Mijovic JE, Sadowsky DW: Control of human parturition. *Semin in Perinatol* 19: 52–53,199.
37. Mitchell BF, Wang S:Changes in 17 beta–20 alfa hydroxysteroid dehydrogenase activity supporting an increase in the estrogen/progesterone ratio of human fetal membranes at parturition. *Am J Obstet Gynecol* 168: 1377–1385,199.
38. Guzick DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1985;65: 11–6.
39. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1992;79: 351–7.
40. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm birth. *N Engl J Med* 2000;342: 1500–7.
41. Zhu YP, Word RA, Johnston JM: The presence of platelet activating factor binding sites in human myometrium and their role in uterine contractions. *Am Obstet Gynecol* 266: 1222–1228,1992.
42. Mitchell BF, Rogers K,Wang S:The dynamics of prostaglandin metabolism in human fetal membranes and decidua around the time of parturation. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 759–764,1993.
43. Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF. Preterm Birth. In: *Williams Obstetrics*, 20th ed., Connecticut, Appleton & Lange, 1997: s 797-826.
44. Hollier LM. Preventing preterm birth: What works, what doesn't. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60: 124–31.

45. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery a meta-analysis of randomised trials. *Obstet Gynecol* 2003;102: 621–7.
46. Berghella V, Obido AO, To MS, Rüst OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005;106: 181–9.
47. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery a meta-analysis of randomised trials. *Obstet Gynecol* 2003;102: 621–7.
48. Ness A, Dias T, Damus K, Burd I, Beghella V. Impact of the recent randomized trials on the use of progesterone to prevent preterm birth: A 2005 follow-up survey. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195: 1174–9.
49. Meis PJ. 17-Hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2005;105(5pt1): 1128–35.
50. Haram K, Mortensen JHS, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82: 687–704.
51. Graber EA: Prematurity. *Obstet Gynecol Surv.* 1992; 47:521.
52. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of preterm labor. ACOG Practice Bulletin No:43. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1039–47.
53. Ingemarsson I. Combination therapy. 2005;112(S1): 89–93.
54. Guin DA, Atkinson WW, Sullivan L, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286: 1581–7.
55. Kenneth H, Xenakis MJ, Paverstein CJ: Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 168: 1247–59, 1993.

56. Keirse MJ. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97: 149–54.
57. Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver SP et al.: Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta sympathomimetic tocolysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;167:873.
58. Papatsonis DNM, Van Geijn HM, Bleker OP, Langc FM, Adcr HJ, Dekker GA.: Tocolytic efficacy of nifedipine versus ritodrine: Results of a randomized oral. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174:306.
59. Ferguson JE, Dyson DC, Schultz T, Stevenson DK: A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: Analysis of efficacy and maternal fetal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163: 105.
60. Kenneth H, Xenakis MJ, Paverstein CJ: Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol,* 1993;168: 1247–59.
61. Şarkin EM, Clinsold SP, Brogden RN: Nifedipine: A review. *Drugs* 1985;30: 182–247.
62. Glock JL, Moreles WJ: Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169: 960–4.
63. King JF. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database, Syst Rev* 2003; CD002255.
64. Ngassa PC, Egbe JA: Maternal genital Chlamydia trachomatis infection and the risk of preterm labor. *Int J Gynecol Obstet* 1994;47: 241–246.
65. Garfield RE, Maner WL, Maul H, Sade GR. Use of uterine EMG and cervical LIF in monitoring pregnant patients. *BJOG* 2005;112(S1): 103–8.
66. Oei SG. Calcium channel blockers for tocolysis: A review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2006; 126: 137–45.

67. Van Veen AJ, Pelinck MJ, Pampus MG, Erwich JJ. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *Br J Obstet Gynaecol* 2005; 12: 509–10.
68. Houtzager BA, Hogendoorn SM, Papatsonis DNM, et al. Long-term follow up of children exposed in utero to nifedipine or ritodrine for the management of preterm labour. *BJOG* 2006; 13: 324–31.
69. Lamont R. A quality assessment tool to evaluate tocolytic studies. *BJOG* 2006;113(s3): 96–9.
70. Miller YM, Keane MWD, Horger EOW.: A comparison of magnesium sulfate and terbutalin for the arrest of premature labor. *J Reprod Med.* 1982;27: 348.
71. Cotton Db, Strassner HT, Hill LM, Schiffrin Bs, Paul RM.: Comparison of magnesium sulfate, terbutalin and a placebo for the inhibition of preterm labor. *J Reprod Med.* 1984; 29:92.
72. Hollander DI, Nagey DA, Pupkin MJ.: Magnesium sulfate and ritodrin hydrochloride: a randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 156:631.
73. Cox SM, Sherman Lm, Leveno KY.: Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:767.
74. Carlan SJ, O'Brien WF, Jones MH, O'Leary T, Roth L.: Outpatients Oral Sulindac to prevent Recurrence of Preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1995; 85: 769.
75. Berkman ND, Thorp JM, Lohr KN, et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: A review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1648–59.
76. Bisits A, Madsen G, Knox M, et al. The randomized nitric oxide tocolysis trial (RNOTT) for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191: 683–90.
77. Goodwin TM, Paul R, Silver H et al.: The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:474.

78. Lipschitz J.O Expanding the role of beta sympathomimetic drugs in obstetrics emergencies. *Contemp Ob/Gyn*. 1983; 12:123. 44.
79. Keirse MJ, Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Feb; 97(2): 149–54.
80. Lam F, Gill P. 8 agonist tocolytic therapy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32: 457–84.
81. Helmer H. Frequently asked questions on tocolytics. *BJOG*2005;112(S1): 94–6.
82. Lewis DF. Magnesium sulfate: the first line tocolytic. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32: 485–500.
83. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002;100: 1020–37.
84. Romero R, Homez R, Bauman P, Mazor M, Cotton D: The role of the infection and cytokines in preterm parturition. In: *Basic Mechanisms Controlling Term and Preterm Birth*. Chwalisz K, Garfield RE (eds.). Springer Verlag. Berlin 1993. P.197.
85. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Pedersen OM. The Alabama Preterm Birth Study: Corticosteroids and neonatal outcomes in 23- to 32 -week newborns with various markers of intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195: 1020–4.
86. Nancy D. Berkman, PhD, JM. Thorp. Tocolytic treatment management of preterm labor: A review of the evidence *Am J Obstet Gynecol* 2003;188: 1648–59.
87. Marc J.N.C. Keirse. The history of tocolysis. *BJOG* April 2003, Vol. 110 (Suppl 20) : 94–97.
88. The Canadian Preterm Labor Investigators Group: Treatment of preterm labor with the beta adrenergic agonist ritodrine. *The New England Journal of Medicine*. July 30, 1992;327: 308–12.
89. Larsen JF, Eldon K, Lange AP. Ritodrine in the treatment of preterm labor: Second danish multicenter study. *Obstet Gynecol* 1986;67: 607–613.

90. Tsatsaris V, Papatsonis DN, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonist: A meta-analysis. 2001 *Obstet Gynecol*; 97: 840–847.
91. Sade GR, Taşkin O, Belfort MA, Erturan B, Moise KJ Jr. *Invitro* comparison of four tocolytic agents, alone and in combination. *Obstet Gynecol*. 1994; 84: 374–378.
92. Meyer WR, Randall HW, Graves WL. Nifedipine vs. ritodrine for suppressing preterm labor. *J Reprod Med*. 1990; 35: 649–653.
93. Harake B, Gilbert RD, Aswal S, Power GG. Nifedipine: Effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 157:2003–8;1987.
94. Ulmsten U, Anderson KE, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol*. 1980; 229: 1–5.
95. Weerakul W, Chittacharoen A, Suthutvoratuv S. Nifedipine versus terbutaline in management of preterm labor. *Int J Obstet Gynecol*. 2002; 76: 311–313.

ETİK KURUL RAPORU



T. C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ETİK KURUL BAŞKANLIĞI

Sayın : B.30.2.CUM.0.1H.00.00-07/15

Konu :

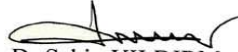
09.01.2007

Karar No:2007 -1/13

Araştırma görevlisi Dr.Mehmet Ali KILÇIK'a ait "Preterm eylemde farklı iki nifedipin formuyla tokoliz tedavisinin ve Fetal akciğer maturasyonu için farklı iki protokol şeklinde uygulanan kortikosteroid tedavilerinin, fetal ve maternal klinik sonuçlarının değerlendirilmesi" konulu Tıpta Uzmanlık Tezinin, Yerel Etik Kurul Kararında uygun olduğuna;

Karar Verilmiştir.


Prof.Dr.Suat TOPAKTAŞ
Yerel Etik Kurul Başkanı



Doç.Dr.Şahin YILDIRM
Yerel Etik Kurul Başkan Yrd.


Prof.Dr.İlyas DÖKMETAŞ
Üye

Prof.Dr.Dilara İÇAĞASIOĞLU
Üye
(Görevli)

Prof.Dr.Tijen KAYA
Üye


Doç.Dr.Esin YILDIZ
Üye


Doç.Dr.Hatice PINARBAŞI
Üye


Yrd.Doç.Dr.Özen KARADAĞ
Üye

