

Preterm Eyleme Güncel Yaklaşım

CURRENT APPROACH TO PRETERM LABOR

Nuray BOZKURT*, Özdemir HİMMETOĞLU**

* Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Öğr.Gör.,

** Prof.Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, ANKARA

Özet

Preterm doğum, perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Preterm doğumun sekelleri günümüzde çok önemli bir problemdir. Preterm eylemin erken saptanması ve uygun tedavisi komplikasyonları azaltmak için gereklidir. Hala tahmininde ve yönetiminde kesin kriterler yoktur. Fakat bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış ve bazı gelişmeler olmuştur. Bu makalede risk faktörleri, tanı testleri ve preterm eylemin yönetimi gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Preterm eylem, Fibronektin, Tokolitik

T Klin Jinekoloj Obst 2004, 14:175-181

Summary

Preterm birth is the major cause of perinatal morbidity and mortality. Sequelae of preterm birth are very important problems in recent years. Early detection and favorable treatment of preterm labor are necessary in order to reduce the complications. Unfortunately, there aren't still definite criterion for the prediction and management of preterm labour. However numerous studies have been performed and some developments occurred on this issue. This article reviews risk factors, tests of diagnosis and the management of preterm labor.

Key Words: Preterm labor, Fibronectin, Tocolytic

T Klin J Gynecol Obst 2004, 14:175-181

Preterm eylem gestasyonun 37. haftasından önce servikal değişikliğe yol açan regüler kontraksiyonların mevcudiyeti olarak tanımlanır. Spontan preterm doğum; preterm eylem, membranların spontan preterm rüptürü ve servikal yetmezliği içerir, maternal veya fetal nedenlerle indüklenen preterm doğumu içermez. Preterm eylemi tetikleyen patofizyolojik olaylar tam olarak bilinmemekle birlikte, desidual hemoraji, servikal yetmezlik ve uterin aşırı distansiyon gibi mekanik nedenler, inflamasyon, hormonal değişiklikler ve normal fizyolojik doğum başlangıcının preterm aktivasyonu sorumlu tutulmaktadır. En sık bulunan mikroorganizmalar *Ureoplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptokoklar* ve *Bacteriodes* türleridir. Bu bakteriler düşük virulansla oldukları için gerçekte etyolojide yer alıp almadıkları veya diğer bir etyolojiye cevap olarak akut inflamasyonla birlikte bulunup bulunmadıkları tam olarak anlaşılabilmiş

değildir (1). Enfeksiyonun, preterm eylem vakalarının %40'ına kadar sorumlu olabileceği bildirilmiştir (2). Şahin ve arkadaşları preterm eylem ve preterm membran rüptürü ile alt ürogenital sistem enfeksiyonları arasında anlamlı bir ilişki olduğunu savunmuşlardır (3). 20.232 hastayı içeren bir metaanalizde gebeliğin erken döneminde bakterial vaginosis saptanması preterm eylem için güçlü bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (4). Enfeksiyona bağlı durumlarda monosit aktivasyonuna bağlı olarak IL-1, IL-6 ve tümör nekrozis faktör gibi sitokinlerin salındığı ve bunların prostoglandinlerin üretiminde rol aldığı böylece uterin kontraksiyonları başlattığı düşünülür (5). Güçer ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada klinik koryoamniyonitli hastalarda hastanede takip edilip doğum yapmayan preterm eylemi olan hastalara göre daha yüksek IL-6 seviyesi bildirilmiştir (6). Goldenberg ve arkadaşları 30 haftadan önce olan doğumlarda,

amniyotik sıvıda ve membranlarda %80 oranında bakteriel infeksiyon delilleri bulurken 37 haftadan sonraki doğumlarda sadece %30 oranında bu bulguları izlemişlerdir (7). İnflamasyon daha çok 32 haftadan önce olan preterm doğumlarla ilişkilidir; desidual hemoraji ise herhangi bir zamanda görülebilir. Uterin aşırı distansiyon; çoğul gebelik, polihidramniyos veya uterin anomalilerle birliktelik gösterebilir. Normal fetal hipotalamo-pitüiter-adrenal aksının prematür aktivasyonu 32-34 haftadan sonra preterm eylemle sonuçlanır (8). Ülkemizde 5128 doğum vakası arasında 312 erken doğum üzerinde yapılan bir klinik araştırmada vakaların %39.1'inde sebep bulunamazken, makat gelişi, çoğul gebelik ve gebelik toksikozu preterm doğumdan en sık sorumlu olan faktörler olarak bulunmuştur (9).

Preterm doğumun risk faktörleri demografik özellikleri, davranışsal faktörleri ve obstetrik hikayeyi içermektedir. Siyah ırk, 17 yaşın altı, 35 yaşın üstü, düşük sosyoekonomik durum, gebelik öncesi düşük kilo taşıyan demografik özelliklerdir. Annenin özellikle ikinci trimesterde preterm doğum hikayesi varsa riski altı- sekiz kat daha artırır. Aşırı fiziksel stresi olan mesleklerin erken doğuma yol açıp açmadığı tartışmalıdır ama bir çalışmada uzun süre ayakta kalmanın (>40 saat/hafta) spontan preterm doğum riskini arttırdığı gösterilmiştir (10). Sigara içmek preterm doğum ve düşük doğum ağırlığı riskini artırır. Beta 2 adrenerjik reseptör fonksiyonunda değişikliğe yol açabilen polimorfizmlerin preterm eylem açısından risk faktörü olabileceği savunulmuştur (11).

Preterm eylemin geleneksel kriterleri saatte altı veya daha fazla sıklıkta kontraksiyonların olması, servikal dilatasyonun 3cm veya daha fazla, silinmenin %80 veya daha fazla olması, rüptüre membranlar ya da vaginal kanamanın bulunmasıdır. Kontraksiyon sıklığı, servikal dilatasyon ve silinme için daha düşük eşik değerleri kullanıldığında gerçek preterm eylem için sensitivite ve pozitif prediktif değer azalır ve yanlış pozitif oranı %40'a kadar yükselir (12). Prematuriteye bağlı komplikasyonları azaltmak için preterm doğum yapması olası olan kadınları erken saptamak, araştırılan bir konu olmuştur. Bu amaçla, pelvik

muayene, ultrasound, evde uterin kontraksiyon monitörleri, preterm eylemin kan, tükürük ve servikovajinal sekresyonlardaki biyokimyasal markerlarının tespiti kullanılmıştır.

Evde tokodinamometreyle kontraksiyonların tespiti ve günlük olarak sağlık merkezine bildirilmesi preterm eylemin erken saptanması için denenmiş bir yöntemdir. Pek çok çalışma yayımlanmakla birlikte, riskli kadınları içeren geniş bir çalışmada, tek fetusu olan kadınlarda sonuçlarda düzelme gösterilmemiştir (13). Yine başka bir çalışmada monitörizasyonlu ya da monitorizasyonsuz günlük veya haftalık iletişim karşılaştırılmış, günlük takipte haftalık takibe göre gebelik sonuçlarında bir üstünlük sağlanmamıştır (14). Evde uterin aktivite monitörizasyonunun yararını destekleyecek yeterli bilgi olmadığından bu sistem önerilmez (1).

Fetal hipotalamo-pitüiter-adrenal aksın aktivasyonu preterm eyleme neden olabilir. DHEAS'un adrenal üretimi plasental estrojen sentezinin artışıyla sonuçlanır. Multisentrik bir çalışmada tükürükte estriol düzeyinin bakılması etkin bulunmuştur. Bununla birlikte %71 sensitivite, %77 spesivite ve %23 yanlış pozitif oran hesaplanmıştır (15). Bu test yüksek yanlış pozitif oran taşır ve belirgin olarak prenatal takibin maliyetini artırır. Şu anda araştırma amaçlı olarak kullanılmaktadır, preterm eylemin tespiti için kullanımı kesinlik kazanmamıştır (1).

Bakteriel vaginosis taraması ve tedavisinin preterm doğum riskini azaltması konusunda farklı sonuçlar bulunmuştur. Bazı yayımlar azalttığını (16,17) savunurken diğerleri bunu desteklememiştir (18,19). 4249 kadını içeren 10 çalışmalık bir meta analizde antibiyotik tedavisinin, gebelikte bakteriel vaginosisi eradike ettiği ama preterm doğum riskini azaltmadığı ama önceden preterm doğum öyküsü olanlarda düşük doğum ağırlığını ve membranların erken rüptürünü azalttığı yayımlanmıştır (20). 1994-2001 yıllarındaki çalışmaları kapsayan bir diğer metaanalizde yüksek risk altında olan gebelerde veya gonore klamidya gibi diğer risk faktörleri olan nulliparda tedavi önerilmesine rağmen düşük riskli topluluklarda rutin taramanın gerekmediği sonucuna varılmıştır (21).

Gebelikte serviksin ultrason görüntüsü, doğumdan önceki haftalarda, term doğumlar için 32 hafta civarında ve preterm doğumlar için 16-24 hafta kadar erken dönemlerde servikal silinmeyi gösterir. Silinme internal servikal os seviyesinde başlar ve funneling olarak adlandırılarak bir proses boyunca distale doğru ilerler. Bu proses, sıklıkla eksternal os dilate olmadan önce iyi bir şekilde saptanır. Ziliani ve arkadaşları, transvaginal ultrasonografi ile alt uterin segment ve servikal kanal arasındaki ilişkiyi göstermek için servikal silinmenin görüntüsünün T, Y, V,U şeklinde ilerleme gösterdiğini tanımlamışlardır (22). İkinci ve erken üçüncü trimesterde servikal kanalın uzunluğu 10-50 mm arasında değişir. Ortalama uzunluk 35mm (50.persentil) kabul edilir ve 25 mm 10.persentile, 45 mm 90.persentile denk gelir. Serviks uzunluğu azaldıkça spontan preterm doğum riski artar (8). Semptomatik kadınlarda, preterm eylem tanısını ekarte etmek için optimal eşik değeri 30mm'dir (23). Servikal uzunluğun 20 mm'den kısa olması her zaman preterm eylem varlığını yansıtmasa da 30 mm'den uzun olması preterm eylemi ekarte ettirmektedir. Vaginal probun aşırı bastırılması, maternal mesanenin boş olmaması ve transabdominal ultrasonografi kullanımı, ölçümü yanlış olarak uzun gösterebilir ve bunlardan kaçınılmalıdır (8). Ultrasonografik olarak kısa ölçülen servikslere servikal serklaj uygulamanın yararı ile ilgili yapılan çalışmaları inceleyen bir meta-analizde belirgin bir yararı olmadığı bildirilmiştir (24).

Bir ekstraselüler matriks proteini olan fibronektin, fetal membranların altta bulunan uterin desiduaaya yapışmasını sağlayan bir yapıştırıcı görevini üstlenir. Gebeliğin 16-18 haftasından önce ve gebeliğin sonunda servikovaginal sekresyonlarda bulunur. 22 ve 37 haftalar arasında servikovaginal sekresyonlarda bulunması normal değildir. Fibronektinin desiduaal-koryonik yüzeyin ayrılmasının bir markeri olarak 22. haftadan sonra bulunduğu, 35 haftadan önce 6 kat ve 28 haftadan önce 14 kat preterm doğum riskini artırdığı yayımlanmıştır (8,25). Semptomlu hastada pozitif fibronektin testi (50 ng/mL veya üstü) preterm

doğum olasılığını artırır. Fibronektin testi kullanılarak yapılan çalışmalar gözden geçirildiğinde 34 hafta öncesinde sadece negatif test sonuçlarının yararlı olduğu izlenmiştir. Gereksiz tedavi ve hastayı tersiyer merkeze gönderme olasılığını azaltmıştır ama pozitif sonucun klinik yönetimi nasıl etkilediği net olarak belirlenmemiştir (8). 40 çalışmanın incelendiği bir meta-analizde <37 hafta ve <34 haftalık gebelikler için sırasıyla sensitivite %53 ve %53 spesivite %85 ve %89 olarak bulunmuştur. Preterm eylem semptomu olan kadınlarda <37 ve <34 haftada doğum için veya 7, 14, 21 günde doğum için sensitivite sırasıyla %54, %63, %77, %74 ve %70 bulunurken, spesivite oranları ise %85, %86, %87, %87 ve %90 hesaplanmıştır (26). Fibronektin testi, semptomlar 24-34 hafta arasında görülüyorsa, membranlar intakt ve servikal dilatasyon 3cm altındaysa, sonuca çabuk ulaşmak istendiğinde ve klinisyen tedaviye başlamamak için negatif bir teste güvenmek isteniyorsa yararlı olabilir.

Bu testlerin, preterm eylem olasılığını azaltmak veya önlemek amacıyla hangi grubun tedavi edilebileceğini saptamak için kullanılması yeterince etkili değildir. Prospektif randomize çalışmalarda preterm doğum oranını azaltmak için kullanılmaları yeterli destek bulamamıştır. Semptomları olan kadınlarda fibronektin ve/veya ultrasonografik değerlendirme tanının doğruluğuna yardımcı olarak uygun girişimin, antenatal steroid uygulanmasının ve tersiyer bir merkeze transferin uygulanmasını sağlayabilir.

Preterm eylemin nonfarmakolojik tedavisinde yatak istirahati, cinsel ilişki yasağı, oral veya parenteral hidrasyon denenmiştir ama bu uygulamaların etkisi belirsizdir. Myometrial kontraksiyonları inhibe etmek için tokolitik ilaçlar kullanılmaktadır. Tokolitik ajanlar arasında etanol, magnezyum sülfat, kalsiyum kanal blokörleri, oksitosin antagonistleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve beta-mimetikler sayılabilir. Bu ilaçlar steroid uygulaması ve yoğun bakım ünitesine transferi sağlamak için gestasyonun 2-7 günlük uzamasını sağlarlar. Tokolizin kontrendikasyonları ciddi preeklampsi, ablasyo plasenta, intrauterin enfeksiyon, letal konjenital anomaliler, aşırı servikal dilatasyon, fetal hasarın veya plasental yetmezliğin olmasıdır.

Tokolitik tedavi, akut atak döneminde uterin kontraksiyonları durduran ilk tedavi ve bu dönemden sonra uterusun kasılmasını önleyecek devam tedavisi olarak incelenebilir. 1966 ve 1999 yılları arasında β -mimetikler, magnezyum, kalsiyum kanal blokörleri, NSAID ve etanolün akut dönem ve devam tedavisi hakkındaki makaleler değerlendirilerek yapılmış bir metaanalizde etanol dışındaki tüm tokolitiklerin plasebo veya tedavi yapılmamasına göre doğum süresini uzattığı, β -mimetiklerin diğer ilaçlardan üstün olmadığı ve akut dönemden sonra yapılan devam tedavisinin etkin olmadığı gösterilmiştir (27). Meiorowitz ve arkadaşlarının sunduğu diğer bir sistematik derlemede devam tedavisinin yararı gösterilememiştir (28).

Beta-mimetikler: Ritodrin gibi selektif β -mimetikler 1980'lerde klinik uygulamaya girmiştir ve dünyada yaygın olarak ilk basamak tedavide kullanılmaktadır. Terbutalin için önerilen doz, her 20dk-3saatte bir 25 mg s.c.'dir. Ritodrinin başlangıç dozu 50-100 μ g/dk'dır ve kontraksiyonlar kesilene kadar ya da yan etkiler gelişene kadar her 10 dakikada bir 50 μ g/dk arttırılır. Maksimum dozu 350 μ g/dk'dır. Kontrendikasyonları kardiyak aritmi, kötü kontrollü tiroid hastalığı ve kötü kontrollü diabetes mellitustur. Maternal yan etkileri kardiyak ve kardiyopulmoner aritmi, pulmoner ödem, myokardial iskemi, hipotansiyon, taşikardi, metabolik hiperglisemi, hiperinsülinemi, hipokalemi, antidiürez, tiroid fonksiyonlarında değişiklik, fizyolojik tremor, çarpıntı, sinirlilik, bulantı ve kusma, ateş, halüsinasyonlar olarak sayılabilir. Pulmoner ödem ciddi bir yan etkidir. %0.3-3 olarak bildirilse de ikiz gebelerde bu oran %9'a kadar çıkmaktadır (29). Fetal taşikardi, hiperinsülinemi, myokardial ve septal hipertrofi, myokardial iskemi, neonatal taşikardi, hipoglisemi, hipokalsemi, hiperbilirubini, hipotansiyon, intraventriküler hemoraji bebeğe olan yan etkileridir. Tokolitik ajanları karşılaştırılan bir metaanalizde bu grupta diğerlerine göre daha fazla yan etki olduğu bildirilmiştir ama yorumunda özellikle β -mimetiklerin kardiyak etkilerinin tedavi boyunca daha fazla takip edilmesinin etkili olabileceği düşünülmüştür (27). 16 randomize kontrollü çalışmanın meta analizinde β -

mimetiklerin preterm eylemi 48 saate kadar geciktirebildikleri ama perinatal mortalite ve morbidite üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (30). Bu süre annenin yenidoğan ünitesi Bu süre annenin yenidoğan ünitesi olan bir merkeze transferi ya da akciğer maturasyonu için kortikosteroid etkisinin görülebilmesi için kullanılabilir.

Magnezyum Sülfat: β agonistlerin güvenlik profili çok uygun olmaması sonucunda eylemin yönetiminde magnezyum sülfat tedavisi alternatif olarak yerini almıştır. Yükleme dozu 20 dakikada 4-6gr olarak verildikten sonra 2-3 gr/saat olarak devam eder. Mg dozunun arttırılarak etkisinin incelendiği bir çalışmada (2gr-5gr) Yüksek Dozun daha fazla yan etki göstermesine rağmen daha hızlı tokolize ulaştırdığı bildirilmiştir (31). Magnezyum sülfatın tokolitik etkisini non spesifik bir mekanizmayla, Ca kanalları yoluyla myometrial hücrelere giren Ca ile yarışarak sağladığına inanılır. Bu etki diğer bölgelerde de görüldüğü için yan etkiler açısından iyi bilinmelidir. Myastenya Gravide kontrendikedir. Yüzde kızarma, bulantı, göğüste sıkışma, letarji, yüksek serum magnezyum konsantrasyonlarıyla direkt ilişkili yan etkilerdir. Ayrıca annede kas güçsüzlüğü, diplopi, ağız kuruluğu, pulmoner ödem ve kardiyak arreste sebep olabilir. Uzamış tokoliz özellikle nifedipinle birlikte verilirse nöromuskuler blokaja neden olabilir. Uzamış tedavide osteoporozis görülebilir ve nadiren üriner sistemde taş oluşabilir. Magnezyum konsantrasyonunu 6 - 8 mg/dl'ye ulaştığı zaman fetal kalp hızı ve variabilitesinde bozulma olabilir (32). Neonatal dönemde letarji, hipotoni ve respiratuar depresyon görülebilir.

Ayrıca risk faktörü olmayan gebelerde oral magnezyumun profilaktik olarak verilmesinin kontrol grubuna göre erken doğum nedeniyle hospitalizasyonu azalttığı bildirilmiştir (33).

Kalsiyum Kanal Blokörleri: Üç kalsiyum kanal blokörünün uterin gevşeme üzerine güçlü etkisi olduğu gösterilmiştir: nifedipine, nikardipine ve verapamil (34). Etki mekanizması özellikle kas kontraksiyonu için gerekli Ca'un hücre içine alınmasını, myometrial hücre duvarındaki voltaj bağımlı Ca kanallarını bloke ederek engellemesidir.

Kardiyak hastalık, maternal hipotansiyonda kontrendikedir. Renal hastalıkta dikkatli kullanılmalıdır ve magnezyum sülfatla birlikte kullanılmaktan kaçınılmalıdır. 30 mg yükleme dozundan sonra her 4-6 saatte bir 10-20mg idame dozu gerekmektedir. Prospektif, randomize yapılan multisentrik bir çalışmada doğumu geciktirme açısından β -mimetiklerden farklılığı izlenmemiştir (35). Diğer bir prospektif, randomize nifedipin ve ritodrin karşılaştıran çalışmada iki grup arasında tedavinin etkinliği açısından fark bulunamamıştır ama maternal yan etkiler açısından nifedipinin daha az yan etkili olduğu bildirilmiştir (36). Bu konuda yapılan bir metaanalizde akut tokolizde nifedipin ve β -mimetikler karşılaştırıldığında nifedipinin gebelik süresini uzatma ve yan etki profili açısından üstün olduğu sonucuna varılmıştır (37). β -mimetiklere göre daha iyi bir güvenlik profili göstermesine rağmen nifedipin kullanımıyla ilgili hemodilüsyonel değişiklikler hakkında endişeler vardır. Yüzde kızarıklık, baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma ve geçici hipotansiyona neden olabilir. Sistemik hipotansiyona bağlı refleks taşikardi, atrioventriküler iletimde azalma ve pulmoner ödeme yatkınlığa sebep olabilirler. Uteroplantal akımda azalmaya neden olarak fetal distress gelişebilir.

Prostoglandin sentetaz inhibitörleri (PSI): Prostoglandinler doğum sırasındaki uterus kontraksiyonlarının stimülasyonunda önemli bir rol oynarlar. Prostoglandin sentetaz inhibitörleri (PSI) siklooksijenaz (COX) enzim sistemi üzerine etki ederek araziidonik asitten prostoglandin sentezini engellerler. COX-2 doğum eylemi sırasında belirgin artar ve yaygın olarak fetal membranlar ve myometriyumda bulunur. En sık kullanılan PSI indometazindir. Her iki COX enzimini inhibe etmesine rağmen COX2 üzerine daha spesifiktir. Indometazin rektal olarak 50 mg veya oral 50-100 mg yükleme dozunu takiben her 6 saatte bir 25-50 mg oral olarak, 48 saat verilir. Belirgin renal ve hepatik yetmezlikte kontrendikedir. Yapılan çalışmalarda preterm eylemi durdurmak için efektif ve iyi tolere edilebilir olduğu bildirilmiştir. Maternal yan etkileri azdır ve en çok gastrointestinal ve hip-

ersensitivite reaksiyonlarıyla ilgilidir. İndometazine maruz kalan vakalarda tedavinin kesilmesinden sonra düzelen oligohidramniyosun olabileceği bilinmektedir. Gebelik yaşıyla ilgili olarak fetusda %20-50 fetal duktus arteriozusda konstruksiyon gelişebilir (34). Bu etki 32. haftadan sonra daha belirgindir. Selektif bir COX2 inhibitörü olan celecoxib ile yapılan 24 hastalık bir çalışmada duktus arteriozus akımını etkilemeden gebelik süresini uzattığı gösterilmiştir (38). Fetal yan etkileri arasında ayrıca pulmoner hipertansiyon, intraventriküler hemoraji, hiperbilirubinemi ve nekrotizan enterokolit sayılabilir.

Nitrik oksid vericileri: Düz kas üzerine güçlü inhibitör etkiyle tokolitik bir ajan olarak rol oynadığı düşünülür. Gliseril trinitrat, daha az maternal yan etkiyle, doğumun uzamasına ritodrin kadar etkili olabilir. Baş ağrısı daha fazla bildirilmiştir. Hem anne hem de fetusta vazodilatatör etkilidir ve belirgin maternal hipotansiyon yapabilir. Fetus ve neonatal üzerine etkisi belirgin değildir, invitro çalışmalarda akciğer hasarına katkısı olduğu bildirilmiştir(39). Sadece deneysel bir tokolitik olduğu bilinmelidir ayrıca servikal ripeninge neden olabilir. Oksitosin Antagonistleri: Oksitosin antagonistleri oksitosin reseptörlerine spesifik olarak geliştirildiği için diğer organlara sınırlı ve az yan etkisi olacağı düşünülür. β -mimetiklerle yapılan karşılaştırmalı çalışmalar atosibanın en az bu grup kadar etkili olduğunu ve yan etkilerinin daha az görüldüğünü göstermiştir (40). Atosibanın hem akut hem de devam tedavisinde etkili olduğu ve yan etkisinin az olduğu yine bazı çalışmalarda bildirilmiştir(41,42).

Etanol: Günümüzde kullanılan bir tokolitik değildir. Etki mekanizmasını antidiüretik hormon ve oksitosinin salınımını azaltarak gerçekleşmektedir.

Preterm Eylem Tedavisinde Antibiyotik Kullanımının Yeri: İnfeksiyon veya inflamasyonun kontraksiyonlarla ilişkili olduğu ve antibiyotik tedavisinin preterm eylemi önleyebileceği öne sürülmüştür. Bu konuda yapılan çalışmaların sonuçları tartışmalıdır. Antibiyotik kullanımının özellikle erken haftalarda yukarı çıkıp desiduada kolonize olmadan önce uygulanması gerektiği, çalışmaların çoğunda geç haftalarda başladığı

ayrıca tanı ve tedavi kriterlerinde farklılıklar olduğu bildirilmiştir. Lamont'a göre erken haftalarda ve yüksek riskli kadınlarda antibiyotik kullanımı yararlı olabilir (2). Kontrollü randomize çalışmaları içeren bir metaanalizde plasebo ile karşılaştırılmış gebelik süresini uzatma respiratuar distress sendromu ve neonatal sepsis açısından fark izlenmemiştir (43).

Antenatal Kortikosteroid Kullanımı: Neonatal distress sendromunun antenatal kortikosteroid tedavisiyle azaltıldığı bir metaanalizde gösterilmiştir.(44). Ayrıca intraventriküler hemoraji ve nekrotizan enterokolit riski de antenatal kortikosteroid kullanımıyla azalmaktadır. 24-34 hafta arası preterm eylem riski olan bütün kadınlar kortikosteroid tedavisi adaydırlar (45). Tedavi ya iki doz betametazonu ya da dört doz deksametazonu içerir.

Hangi ilacın ilk basamak tedavisi olarak kullanılacağı net değildir. Eğer tokolitik bir preparat kullanılacaksa ilaç seçimi maternal durum, ilacın potansiyel yan etkisi ve gestasyonel yaş gözönünde bulundurularak yapılmalıdır. Tokolitik ajanların kombine kullanımı maternal morbiditeyi artırır bu yüzden dikkat edilmelidir. Preterm eylem riski olan asemptomatik hastalarda tokolitik ilaç, yatak istirahati, hidrasyon ve sedasyonu içeren profilaktik tedavinin efektif olduğu gösterilememiştir (46). Ayrıca servikal değişiklik olmadan preterm eylem semptomları gösteren kadınlarda da bu tedavilerin etkisi tam olarak bilinmemektedir. Akut tokolitik tedaviden sonra tokolizin sürdürülmesi ya da tekrarlayan akut tokolitik tedavinin yararını gösterilmemiştir (45). Amniyosentez fetal akciğer matüritesini değerlendirmek ve intraamniyotik infeksiyondan şüphelenildiğinde tanı konulması için yapılabilir.

Sonuç

Günümüzde çok önemli bir problem olan preterm doğum ve bunun sonucunda oluşacak sekellerin önlenmesi için doğru ve erken tanının konulması ve en uygun şekilde tedavisi gereklidir. Servikal USG ve fetal fibronektin ölçümünün kombinasyonu erken tanıda yararlı olarak görünmekle birlikte kesin sonuç veren bir yöntem yok-

tur. İlk basamak tedavisi de net olarak belirlenmiş değildir. Hekimin tecrübesi ve hastanın durumuna göre tedavi seçilmektedir. Tokolitik tedavi akciğer maturasyonunun gelişimi ve transfer açısından zaman kazanmak bakımından önemlidir. Bu konuda yapılacak daha fazla klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician- Gynecologists. Assesment of Risk Factors for Preterm Birth. Obstet Gynecol 2001 Oct; 98(4): 709-16.
2. Lamont RF. Infection in the prediction and antibiotics in the prevention of spontaneous preterm labour and preterm birth. Br J Obstet Gyneacol 2003; 110:71-5.
3. Şahin G, Zeteroğlu Ş, Şahin HA, Deveci A, Güvercinci M. Preterm eylem, prematüre membran rüptürü ve alt ürogenital sistem infeksiyonları. Medikal Network, Kadın Doğum, 2004; 10:1.
4. Leitich H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaidler A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2003 Jul; 189 (1): 139-47.
5. Cunningham FG, McDonald P, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap L, Hankins G, Clark SL. ed. Preterm birth. Williams Obstetrics 20th edition, 1997: 797-826.
6. Güçer F, Yüksel M, Varol F, Yüce M, Kaplan P, Çermik F, Yardım T. Preterm Eylem ve Normal Doğumda Maternal Serum IL-6 Seviyeleri. Türkiye Klinikleri Jinekoloj Obst 2001, 11: 68-72
7. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. N Engl J Med 2000; 342: 1500-7.
8. Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. Obstet Gynecol 2003; 101: 402-12.
9. Bayçu T, Kocatürk U, Himmetoğlu Ö. Erken Doğumla İlgili Bazı Gözlemler. Ankara Üniversitesi Tıp Fak. Mecmuası Cilt XXVII, Sayı III-IV'den ayrı baskı, 1975; 697-702.
10. Luke B, Mamalle N, Keith L, Munoz F, Minogue J, Papiernik E, et al. The association between occupational factors and preterm birth: a United States nurses' study. Research Committee of the Association of Women's Health. Obstetrics and Neonatal Nurses. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:849-62.
11. M Özkur, F Doğulu, B Gökmen, AŞ Aynacıoğlu. Beta 2 adrenerjik reseptörlerdeki arg16gln ve gln27gln polimorfizminin preterm eylem ile olan ilişkisi. Türk Fertilite Dergisi 2001; 9: 2.
12. King JF, Grant A, Keirse MJ, Chalmers I. Betamimetics in preterm labor: An overview of the randomized clinical trials. Br J Obstet Gyneacol 1988; 93: 432-6.
13. Dyson DC, Crites YM, Ray DA, Armstrong MA. Prevention of preterm birth in high-risk patients: the role of education and provider contact versus home uterine monitoring. Am J Obstet Gynecol 1991; 164: 756-62.
14. Dyson DC, Danbe KH, Bamber JA, Crites YM, Field DR, Maier JA, Newman LA, Ray DA, Walton DL, Armstrong MA. Monitoring women at risk for preterm labor. N Engl J Med 1998; 338(1): 15-9.

15. Heine RP, McGregor JA, Dullien VK. Accuracy of salivary estriol testing compared to traditional risk factor assesment in predicting preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 180: 214-8.
16. Klaus Friese. The role of infection in preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 2003; 110: 52-4.
17. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 983-8.
18. Joesoef MR, Schmid GP, Hillier SL. Bacterial vaginosis: rewiev of treatment options and potential clinical indications for therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 57-65.
19. Andrews WA, Sibai BM, Thom EA, Dudley D, et al. Randomized clinical trial of metranidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet and Gynecol* 2003; 101:847-55.
20. McDonald H, Brocklehurst P, Parsons J, Vigneswaran R. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD000262, 2003.
21. Tebes CC, Lynch C, Sinnott J. The effect of treating bacterial vaginosis on preterm labor. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2003; 11(2): 123-9.
22. Ziliani M, Azuaga A, Calderon F, Pages G, Mendoza G. Monitoring the effacement of the uterine cervix by transperineal sonography: A new perspective. *J Ultrasound Med* 1995; 14: 719-24.
23. Leitich H, Brumbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilation of the internal os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1465-72.
24. Belej-Rak T, Okun N, Windrim R, Ross S, Hannah ME. Effectiveness of cervical cerclage for a sonographically shortened cervix: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003 Dec; 189 (6): 1679-87.
25. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, et al. The preterm prediction study: Fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet and Gynecol* 1996; 87: 643-8.
26. Leitich H, Kaider A. Fetal fibronectin- how useful is it in the prediction of preterm birth? *BJOG.* 2003 Apr; 110 Suppl 20: 66-70.
27. Berkman ND, Thorp JM, Lohr KN, Carey TS, Hartmann KE, Gavin NI, et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: A review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1648-59.
28. Meirowitz NB, Ananth CV, Smulian JC, Vintzilos AM. Value of maintenance therapy with oral tocolytics:a systematic review. *J Matern Fetal Med* 1999; 8: 177-83.
29. Besigner RE. Asystematic review of adverse events documented in the use of currently available treatment of preterm labor. *Res Clin Forums* 1994; 16: 89-126.
30. King JF, Grant A, Keirse MJ, Chalmers I. Beta-agonists in preterm labor: an overview of randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1988; 95: 211-22.
31. Terrone DA, Rinehart BK, Kimmel ES, May WL, Larmon JE, Morrison JC. A prospective, randomized, controlled trial of high and low maintenance doses of magnesium sulfate for acute tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1477-82.
32. Peaceman AM, Meyer BA, Thorp JA, Parisi VM, Creasy RK. The effect of magnesium sulphate tocolysis on the fetal biophysical profile. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 771-4.
33. Toprak E, Yardımcı OD, Tapısız Ö, Aytan H, Özel M, Tonguç E, Danışman N. Erken doğum ağrularına profilaktik yaklaşımda oral magnezyum tedavisinin rolü. *Türkiye Klinikleri Jinekolo Obs* 2003; 13: 5.
34. Ingemarson I, Lamont RF. An update on the controversies of tocolytic therapy for the prevention of preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003; 82: 1-9.
35. Papatsonis DNM, Van Gejin HP, Ader HJ, Lange FM, Blaker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 230-4.
36. İvit H, Köksal A, Yavuzşen H, Çukurova K, Keklik A, Yıldız A, Zeybek Y. Erken doğum tehdidinde nifedipin ve ritodrin tedavilerinin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Jinekolo Obs* 2003; 13: 1, 26-30.
37. Tsatsaris V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonists: a meta-analysis (comment). *Obstet Gynecol* 2002; 99: 518-20.
38. Stika CS, Gross GA, Leguizamón G, Gerber S, Levy R, Mathur A, et al. A prospective, randomized safety trial of celecoxib for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 653-60.
39. Haddah IY, Crow JP, Hu P, Ye Y, Beckham J, Matalon S. Concurrent generation of nitric oxide and superoxide damages surfactant protein A. *Am J Physiol* 1994; 267: 242-9.
40. The European Atosiban Study Group. The oxytocin antagonist atosiban versus the β -agonist terbutaline in the treatment of preterm labor: a randomized, double-blind, controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 413-22.
41. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Kolun WD, et al. Maintenance treatment of preterm labor with the oxytocin antagonist atosiban: the Atosiban PTL-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1184-90.
42. Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the placebo-controlled trial with tocolytic rescue. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1173-83.
43. King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003.
44. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003.
45. ACOG Practice Bulletin. Clinical Management Guidelines for Obstetrician- Gynecologists. Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1039-46.
46. Godenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1020-37.

Geliş Tarihi:21.11.2003

Yazışma Adresi: Dr.Nuray BOZKURT
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
KadınHastalıkları ve Doğum AD,
Beşevler, ANKARA
nmbozkurt@gazi.edu.tr