

Preterm Eylem Tedavisinde Yeni Bir Protokol: Tenoksikam + İndometazin

A NEW PROTOCOL IN THE TREATMENT OF PRETERM LABOUR:
TENOXICAM + INDOMETHACINE

Orhan GELİŞEN*, A.Akın SİVASLIOĞLU*, Miğracî TOSUN*,
Güiccan SATIR*, Sem KARDEŞ*, Alî HABERAL*

*Dr.SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, ANKARA

ÖZET

Amaç: Preterm eylem tedavisinde indometazin+tenoksikam (prostaglandin inhibitörleri) protokolü ile ritodrin (P-semptomimetik) protokolü arasında etkinlik, maliyet ve yan etki açısından karşılaştırma yapmak.

Çalışmanın yapıldığı yer: SSK Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Ankara

Materyel ve Metod: SSK Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi'ne başvuran ve preterm eylem tanısı konulan 60 gebe rastgele ardışık grup/andırma yöntemiyle 30'ar olguluk iki gruba ayrıldı. 1. gruba indometasin+tenoksikam protokolü uygulanırken 2. gruba ritodrin uygulandı. Verilerin İstatistiksel değerlendirilmesinde kovaryans analizi ve student-t testi kullanıldı.

Bulgular: İki gruba uygulanan tedavi protokolleri arasında etkinlik açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

Sonuç: İndometasin+tenoksikam ile ritodrin arasında preterm eylem tedavisinde etkinlik açısından bir fark yoktur. Ancak gerek maliyet gerek uygulama kolaylığı ve gerekse potansiyel yan etki açısından indometasin+tenoksikam ritodrin'e göre daha iyidir.

Anahtar Kelimeler: Preterm eylem, Tenoksikam, İndometasin, Ritodrin

T Klin Jinekoloj Obst 1997, 7:78-81

Preterm eylem obstetrik uygulamanın en önemli sorunlarından birisidir, insidansının %10 olduğu bildirilmektedir (1), Son yıllarda doğum eyleminin başlamasında etkin rol oynadığı iddia edilen prostaglandinlerin (PG); prostaglandin inhibitörleri ile etkisizleştirilmeleri sonucunda preterm eylem tedavisinde başarı sağlandığı yolunda yayınlar vardır (2-4). Öte yandan preterm eylem tedavisinde bir p-mimetik olan ritodrin ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Ancak ritodrin kullanımı; hipotansiyon,

Geliş Tarihi: 11.07.1996

Yazışma Adresi: Dr.Orhan GELİŞEN
Güniz Sokak 32/9
Kavaklıdere - ANKARA

Bu çalışma "1.Uluslararası Jinekoloji ve Obstetrik Kongresi, 2-6 Haziran 1996, Antalya" da poster olarak sunulmuştur.

SUMMARY

Objective: To make comparison between tenoxicam+indomethacine (prostaglandin inhibitors) and ritodrine (P-sympathomimetic) in terms of efficiency, cost and complication in the treatment of preterm labour.

Institution: SSK Women's and Maternity Hospital, Ankara

Materials and methods: 60 cases diagnosed as having preterm labour in the SSK Women's and Maternity Hospital, Ankara were allocated randomly into two groups that each has 30 cases. Tenoxicam+indomethacine were given to the first group. Ritodrine was given to the second group. The collected data was analysed through covariance analysis and student-t test.

Findings: There was no statistically significant difference between tenoxicam+indomethacine and ritodrine in the treatment of preterm labour ($p>0.05$).

Results: No significant difference was seen between tenoxicam+indomethacine and ritodrine in terms of efficiency in the treatment of preterm labour, but the data showed that tenoxicam+indomethacine was superior to ritodrine when considered in terms of cost, application feasibility and potential complication

Key Words: Preterm labour, Tenoxicam, Ritodrine

T Klin J Gynecol Obst 1997, 7:78-81

taşikardi, kardiyak aritmi, pulmoner ödem ve hatta maternal ölüme sebep olabilmektedir (5). Bu nedenle preterm eylemde alternatif bir tedavi arayışı söz konusudur.

Bu çalışmada alternatif protokol olarak prostaglandin inhibitörleri kombine edilerek kullanıldı. Bu kombinasyonun amacı prostaglandin sentezindeki hem siklooksijenaz hemde lipooksijenaz yolunu tamamen bloke etmektir (6). Öte yandan doğum eyleminin başlamasında etkin rol oynadığı düşünülen $PGF_{2\alpha}$, myometriyumun oksitosine duyarlılığını arttırmakta iken PGE_2 servikal olgunlaşmayı arttırmaktadır (7). Bunlara ek olarak TXA_2 myometriyum kontrakte eder (8). İndometazin $PGF_{2\alpha}$ ve TXA_2 üzerinde belirgin bir etki gösterirken PGE_2 üzerinde tenoksikamın etkisi daha barizdir (8,9). Bu kombinasyonla amaçlanan doğum eyleminde etkin olduğu belirlenen bu ajanlarla tamamen blokajın sağlanmasıdır.

Biz, preterm eylem tedavisinde alternatif bir protokolle ritodrin arasında etkinlik, maliyet ve komplikasyon açısından karşılaştırma yapmayı amaçladık

MATERYEL VE METOD

Çalışma Nisan 1995 - Ocak 1996 yılında Etlik Kadın Hastalıkları ve Doğumevi'nde yapıldı. Olgulara preterm eylem tanısı aşağıdaki kriterler mevcutsa konuldu ve tedaviye başlandı. Olgular; onayları alınarak rastgele olarak gruplandırıldı. Gruplandırma işleminde olgular her bir gruba sırasıyla dahil edildi.

Preterm eylem tanısı için aranan kriterler şöyle idi: 1)25 -34. gebelik haftaları arasında, 2)Yirmi dakikalık izlemde düzenli olarak en az iki kez gelen ve otuz saniye süren kontraksiyon mevcut, 3)Servikal silinme %70 veya daha fazla, 4)Servikal açıklık 2 cm veya daha fazla.

Preterm eylem tanısı konulan olgular; monitorize edilerek uterus kontraksiyonları ve fetal kardiak aktivite gözlem altına alındı. Önce yatak istirahati ve 500 cc %5 Dextroz ile 30 dakika süreyle hidrate edildi. Aynı zamanda 10 mg diazem i.M. uygulanarak sedasyon sağlandı, ilk tedavi basamağı olarak değerlendirilen bu uygulamaya karşı doğum eylemi durmamış ise iki farklı tedavi protokolünden biri olgu sırasına göre uygulandı.

Preterm eylem tanısı konulurken bütün olgulara ultrasonografi yapıldı. Tedavi sonrasında da ultrasonografi yapılarak 4 kadranda amnion mayi ölçümü gerçekleştirildi. Normal sınırlar 50-180 mm olarak alındı.

Birinci tedavi protokolü indometasin+tenoksikam içermekte iken (PGIP=Prostaglandin inhibitörleri Protokolü) ikinci tedavi protokolünde ritodrin kullanıldı (BSP=Beta Sempatometik Protokolü).

PGI protokolünün uygulanımı şöyle idi: Olguya indometasin 100 mg supozituar rektal olarak uygulandı ve aynı zamanda 20 mg tenoksikam oral yoldan bir tablet olarak verildi. İki saat içerisinde doğum eylemi durmamış ise 20 mg. indometasin tablet oral yoldan verildi. Doğum ağrıları durdurulduktan sonra olgu 48 saati aşmamak koşuluyla 6 saatte bir oral 20 mg indometazinle gözleme alındı.

BS protokolünün uygulanımı ise şöyle idi: iki ampul ritodrin 500 cc isolyte'a konuldu. Başlangıçta 0.05 mg/dakika (5 damla/dak.) i.v. yoldan gidecek şekilde ayarlandı ve kontraksiyonlar sona erene kadar her 15 dakikada bir 0.05 mg artırılarak infüzyona devam edildi. Bu esnada maternal nabız sürekli olarak kontrol edildi ve maternal taşikardi gözlenirse (maternal nabız>140/dk.) infüzyon durduruldu. Uterus kontraksiyonlarının sona erdiği monitörde gözlenince oral ritodrin başlandı, ilk gün 2 saatte 1 tablet, daha sonraki günlerde doz aralığı artırılarak tedaviye yanıt veren olgular 6 saatte 1 tablet kullanmak üzere taburcu edildi.

Çalışma toplam 60 olgu üzerinde yapıldı. 7 günden kısa süre ile doğum ağrılarının durdurulması tedaviye yanıtızlık olarak değerlendirildi. Ardışık gruplandırma yöntemi ile 30 olguya I. protokol diğer 30 olguya ise II. protokol uygulandı. Karşılaştırmada kullanılan paramet-

reler olgu yaşı, paritesi, ultrasonografiye göre fetal miad ve fütüs cinsiyeti idi. Bu parametrelerin ışığı altında her iki tedavi protokolünün doğumu geciktirme süreleri, doğum şekli, doğum ağırlıkları, uygulanan tedavi protokolünün komplikasyonları ve maliyeti karşılaştırıldı. Verileri yorumlamak için varyans analiz ve student-t testi kullanıldı,

BULGULAR

PGİ protokolü uygulanan 30 olgu 19 - 37 yaşları arasında olup ortalama yaş 24 idi. 16 olgu multipar olup 14'ü nullipar idi. Bu gruptaki olguların 8'inin gebeliği sectio abdominalis ile sonlandırılırken 22'si normal spontan vaginal doğum yaptı. Sectio abdominalis endikasyonları ise 3 primipar makat, 2 mükerrer sectio, 1 plasenta dekolmanı, 1 sefalo-pelvik uygunsuzluk, 1 eski sectio idi. Bu gruptaki fütüslerin 13'ü kız 17'si ise erkek idi. Miadları ise 25-34. haftalar arasında değişmekteydi. Doğum ağırlıkları açısından; sırasıyla 750 g ve 900 g ağırlığında iki erkek bebek spontan vaginal yolla doğdu. Bu bebeklerden 750 g'lık olanı 8 saat yaşadıkdan sonra respiratuar distress sendromu geliştirerek ölürken diğer bebek yaşadı ve 2500gr. ağırlığa ulaştırılarak hastaneden taburcu edildi. Diğer bebekler 2000-3400 g arasında doğdu. Maternal PGİ kullanımına bağlı olarak üç olguda mide ağrısı gözlemlendi ve antiasitle tedavi edildi, yedi olguda ise geçici oligohidramnios saptandı, ilaç kullanımının bırakılmasından sonraki 48 saat içinde amniotik sıvı indeksi'nin normal değerlere (50-180 mm) ulaştığı gözlemlendi. 6 olgu tedaviye yanıt vermedi (Yanıtızlık oranı %20). Bu grupta ortalama doğum gecikme süresi 32.4 gün olarak bulundu.

BSP uygulanan olgu sayısı da 30 idi. Yaşları 17-37 arasında olup ortalama yaş 24 idi. 15 olgu multipar 15 olgu ise nullipar idi. Bu gruptaki olguların 10'unun gebeliği sectio abdominalis ile sonlandırılırken 20'si normal spontan vaginal doğum yaptı. Sectio abdominalis endikasyonları ise 5 eski sectio, 2 sefalo-pelvik uygunsuzluk, 2 primipar makat ve 1 elektif sectio idi. Bu gruptaki fütüslerin 14'ü kız 16'sı ise erkek idi. Miadları ise 25-35. haftalar arasında değişmekteydi. Doğum ağırlıkları açısından; sırasıyla 1250 g ve 1800 g ağırlığında iki erkek bebek spontan vaginal yolla doğdu. Bu bebeklerden 1250 g'lık olanında respiratuar distress sendromu gelişirken diğer bebekte herhangi bir sorun yaşanmadı. Her iki bebek de daha sonra 2000 g ağırlığa ulaştırılarak hastaneden taburcu edildi. Diğer bebekler 2050-3600 g arasında doğdu. Ritodrin kullanımına bağlı olarak 7 olguda maternal taşikardi gelişti ve ritodrin uygulanımı doz azaltılarak sürdürüldü. 9 olgu tedaviye yanıt vermedi (Yanıtızlık oranı %30). Bu grupta ortalama doğum gecikme süresi 28.7 gün olarak bulundu.

Her iki gruba student-t testi uygulandıığında gruplar arasında fark olmadığı bulundu (p>0.05).

Her iki protokol grubundaki olguların bebeklerinin 1 ve 5. dakikadaki Apgar skorları ile 1 ay sonraki durumları uzman çocuk doktorlarınca değerlendirildi. Özellikle PGİ protokolündeki annelerin bebekleri patent ductus ar-

Tablo 1. Tedavi gruplarının özellikleri

Protokol	Olgu sayısı	Ortalama yaş	Parité	Doğum şekli	Cinsiyet
PGI	30	24	16 Multipar	8 C/S	13 Kız
			14 Nullipar	22 Vag.doğum	17 Erkek
BSP	30	24	15 Multipar	10 C/S	14 Kız
			15 Nullipar	20 Vag.doğum	16 Erkek

teriosus (PDA) açısından kontrol edildi ancak DA açısından herhangi bir patolojiye rastlanılmadı. BS protokolü uygulanan olgulardan tedaviye yanıt vermeyen annelerin ikisinin bebeklerinde hipoglisemi gelişti ve uygun şekilde tedavi edildi. Ancak bu durumun ritodrin tedavisine mi, yoksa prematüriteye mi bağlı olduğu net olarak ortaya konulamadı.

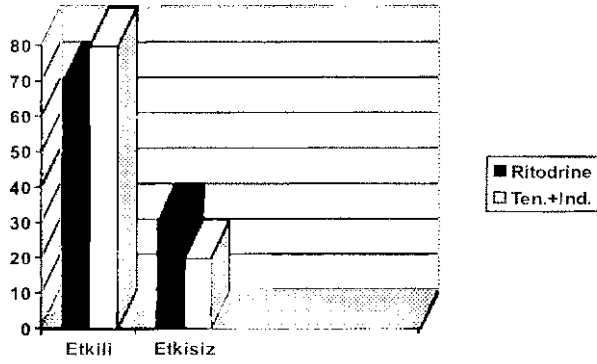
TARTIŞMA

Prematürite infant morbidite ve mortalitesinde en önemli faktördür. Bu nedenle son kırk yıldır birçok farmakolojik ajan tek başına veya müsterek olarak tokoliz amacı ile kullanılmıştır. Ancak tedavinin etkinliğinin ve güvenirliliğinin tesbiti oldukça zordur çünkü preterm eyleme neyin sebep olduğu genellikle bilinmemektedir. Bu nedenle tedaviyi spesifik bir sebebe yönlendirmek mümkün olamamaktadır. Ayrıca hastaların yaklaşık %30'unda hiçbir tedavi yapılmadan uterus kontraksiyonları kaybolabilmektedir (10). Biz çalışmamızda bu tip vakaları ayırdedebilmek amacıyla başlangıç olarak hidrasyon ve sedasyon uyguladık. Literatür taramamızda tokolitik ajan olarak birçok farmakolojik ajan kullanılmasına rağmen bunlar arasında en çok kabul görenin β adrenerjik agonist olan ritodrin ve prostaglandin inhibitörü olan indometazin olduğunu gördük. Çalışmamızda ise alternatif protokol olarak farklı etkinliklerdeki prostaglandin inhibitörleri kombine edilerek kullanıldı, bu kombinasyonun amacı PGF_2 inhibitörü olan indometazin myometriyumun oksitosine duyarlılığını azaltırken, PGE_2 'nin servikal olgunlaşmayı artıran etkisini PGE_2 inhibitörü olan tenoksikam ile önlemek idi. Literatür araştırmalarımızda ise böyle bir kombinasyona rastlamadık. Prostaglandin inhibitörleri etkilerini, araşidonik asiti Prostaglandine çeviren siklooksijenaz enzimini inhibe ederek gösterirler ancak bu etki reversibldir. İndometazin rektal yoldan uygulandığı zaman daha hızlı etkili olup 1-2 saat içinde pik yapar. Yarılanma ömürleri 2.6 saat ile 11.6 saat arasında değişip ortalama 6 saattir. Bu nedenle ilacın 6 saat aralıklarla verilmesi uygundur (11). İlaç gebe olmayanlarda karaciğerde metabolize olurken gebelikte metabolize olmadan atılmaktadır. İlaç annede kanama zamanını uzatabilir bundan dolayı postpartum hemoraji insidansı artabilir, ayrıca ilaç plasentadan da geçerek fetusta inutero ductus arteriosus konstriksiyonuna sebep olabilir fakat bu etkiler geçici olup ilacın kesilmesini takiben genellikle kaybolmaktadır. Literatürde indometazinle yapılan çalışmalarda gerek annede

gerekse fetusta önemli herhangi bir komplikasyona rastlanmadı (12,13). Bizim çalışmamızda da annede ve fetusta herhangi bir komplikasyon oluşmadı. Majör ve arkadaşları 48 saatten uzun süren indometazin tedavisini takiben doğan düşük doğum ağırlıklı (< 1500 g) bebeklerde nekrotizan enterokolit insidansını artırdığını bildirmiş, çalışmalarında 48 saatten fazla ilaç kullanılan grupta nekrotizan enterokolit insidansı %26.4, 48 saatten az tedavi görenlerde ise bu oran % 4.1 olarak belirtilmiştir (14). Yine literatürde, yenidoğanda görülebilen persistan pulmoner hipertansiyon ve triküspit yetersizliğinin indometazin uzun süreli kullanımıyla ilgili olduğu bildirilmiştir (10). Niebyl ve arkadaşları da anne ve fetusta oluşabilecek yan etkileri önlemek için kısa süreli tedavi protokolü önermişlerdir (15). Bizim çalışmamızda ise gerek annede gerekse yeni doğanda hiçbir ciddi komplikasyon oluşmamasını kısa süreli tedavi protokolü ile izah ediyoruz, indometazin ile yapılan çalışmalarda doğumu 48 saatten fazla geciktirme başarı oranını Dudley ve arkadaşları %67 (16), Zuckerman ve arkadaşları %80 (12), Morales ve arkadaşları %90 (17) olarak bildirmişlerdir. Bizim başarı oranımızda %80 olup literatürle uyum gösteriyordu. Morale ve arkadaşları indometazinin terbutalinle birlikte kullanıldığında gebelik süresini ortalama 22,9 gün uzattığını bildirmişlerdir, bizim çalışmamızda bu süre 32.4 gün idi.

β adrenerjik agonisti olan ve tokolitik ajan olarak en yaygın kullanılan ritodrinle ilgili 708 vakalık en geniş araştırma sonucunu Kanada Preterm Eylem Araştırmacılar Grubu 1992'de yayınladılar, buna göre ritodrinle doğum 27.8+1.6 gün geciktirilebilmiştir (18). Morales ve arkadaşlarının çalışmasında bu süre 22.7 gün, bizim çalışmamızda ise 28.7 gün idi. Ritodrin grubunda başarı oranımız %70 olarak gerçekleşti.

Bizim tedavi protokolümüzü literatürde aynı tip bir çalışma olmadığı için ancak benzer çalışmalarla karşılaştırabildik. Gebeliği uzatma süremiz tek başına indometazin kullananlara göre daha uzun görünmesine rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Aynı şekilde ritodrin grubuyla da istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0.005$). Ancak gerek tedavi uygulamasının kolaylığı, gerekse yan etkiler ve maliyet karşılaştırması yapıldığında PGI protokolünün BSP protokolüne üstünlüğü açıkça görülebilmektedir. Besinger ve arkadaşları maliyet farkını 560 Amerikan dolarına karşı 33 dolar olarak bildirmişlerdir (19). Aynı oranlar ülkemiz şartları için de geçerlidir.



SONUÇ

Prostaglandin inhibitörleri ile ritodrin arasında tedavi etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). Ancak ritodrin kullanımına bağlı yan etkiler (maternal ölüm, miyokardial iskemi, hipotansiyon, taşikardi, pulmoner ödem, glukoz, laktik asit insülin, potasyum düzeylerinde değişimler) göz önüne alındığında bu ilacın kullanımında daha tutucu davranmak gerektiği ortaya çıkmaktadır. Prostaglandin inhibitörlerinin yan etki profili çok geniş olmayıp bu çalışmada da ne fetal ne de maternal önemli bir yan etki gözlenmemiştir. Ayrıca ritodrin uygulaması yakın izlem gerektirdiği için iş yükü fazla olan doğum kliniklerinde takibi son derecede zordur. Öte yandan dikkat edilmesi gereken bir diğer konuda ilaçların ekonomik maliyetidir. Tenoksikam+indometazin ritodrin'e göre yaklaşık 4 kat daha ucuzdur.

Bütün bu verilerin ışığı altında; tenoksikam+indometazin kombinasyonu ritodrinle karşılaştırıldığında etkinlik açısından anlamlı bir farkın olmaması ancak gerek uygulama kolaylığı, gerek maliyet ve gerekse potansiyel yan etkiler göz önüne alınınca tenoksikam+indometazin kombinasyonunun ritodrin'e oranla daha iyi bir alternatif olduğu ortaya çıkmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Creasy RK. Preterm birth prevention: where are we? Am J of Obstet Gynecol. 1993 April; 1223-30.
2. Lewis RB, Schulman JD. Influence of acetylsalicylic acid, an inhibitor of prostaglandin synthesis, on the duration of human gestation and labor. Lancet 1973; 2:1159.
3. Novy MJ, Cook MJ, Manaugh L. Indometacine block of normal onset of parturition in primates. Am J of Obstet and Gynecol 1974; 142:118.
4. Liggins GC. Mechanisms of the onset of labour. The New Zealand prospective. Australian New Zealand J of Obstet and Gynecol 1994; 34:3:338.
5. Besinger RE, Nlebyl JR. The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labor. Obstetric and Gynecologic Survey. 1990; 45(3):415-41.
6. O'neil C. The biochemistry of prostaglandins. Australian New Zealand J of Obstet and Gynecol 1994; 34:3:332.
7. Ulmsten U. Aspects on ripening of the cervix and induction of labor by intracervical application of PGE2 in viscous gel. Acta Obstet Gynecol Scandinavia Supplementary 1979; 84:5-9.
8. Yllkorkala O, Viinikka L. The role of prostaglandins in obstetrical disorders. Bailliere's Clin Obstet and Gynecol 1992; 6:809.
9. König W. et al. Effect of tenoxicam and indomethacin on the release of histamine, Prostaglandine E2 and leukotrienes from various cells. Drug Research 1987; 3(1):296-9.
10. Kenneth Higby MD, Elly M-J. Xenakis MD, and Carl J. Paverstein MD. San Antonio, Texas Am J Obstet Gynecol 1993; 168:1247-59.
11. Alvan G, Orne M, Bertilsson Let al. Pharmacokinetics of indomethacin. Clin Pharmacol Ther 1975; 18:364
12. Zuckerman H, Reiss U, Rubinstein I. Inhibition of human premature labor by indomethacin. Obstet Gynecol. 1984; 44:787.
13. Spearing G. Alcohol, indomethacin and salbutamol: a comparative trial on their use in preterm labor. Obstet Gynecol 1975; 53:171.
14. Carol AM, David FL, James AH, Manuel AP and Thomas JG. Tocolysis with indomethacin increases the incidence of necrotizing enterocolitis in the low-birth-weight neonate. Am J Obstet Gynecol January 1994; 170(1):1102-106.
15. Niebyl JR, Blake DA, White RD et al. The inhibition of premature labor with indomethacin Am J Obstet Gynecol 1980; 136:1014.
16. Dudley DKL, Hardie MJ. Fetal and neonatal effects of indomethacin used as a tocolytic agent. Am J Obstet Gynecol 1985; 151:181.
17. Walter JM, and Harrish M. Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of premature labor: A randomized study. Am J Obstet Gynecol July 1993; 169(1):97-101.
18. The Canadian Preterm Labor Investigator's Group. The treatment of preterm labor with beta-adrenergic agonist ritodrine. N England J Med 1992; 327:308-12.
19. Besinger R, Niebyl J, Keyes WG, Johnson TRB. Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1991; 164:981-6.