

**T.C.
SSK EGE DOĞUMEVİ VE
KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM HASTANESİ**

Şef : Op. Dr. Şivekar TINAR

**ERKEN DOĞUM EYLEMİ TEDAVİSİNDE DİREKT
TOKOLİTİK AJANLAR İLE HİDRASYON-SEDASYON-
YATAK İSTİRAHATİ VE ETKENE YÖNELİK TEDAVİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Cenk NAYKI

İZMİR-2004

**T.C.
SSK EGE DOĞUMEVİ VE
KADIN HASTALIKLARI
EĞİTİM HASTANESİ**

Şef : Op. Dr. Şivekar TINAR

**ERKEN DOĞUM EYLEMİ TEDAVİSİNDE DİREKT
TOKOLİTİK AJANLAR İLE HİDRASYON-SEDASYON-
YATAK İSTİRAHATİ VE ETKENE YÖNELİK TEDAVİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Cenk NAYKI

İZMİR-2004

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1- Önsöz	1
2- Giriş ve Amaç	2
3- Genel Bilgiler	3
4- Materyal ve Yöntem	39
5- Bulgular	42
6- Tartışma	78
7- Kaynaklar	85

ÖNSÖZ

Asistanlığım süresince bilgi ve tecrübelerini aktararak bana mesleki disiplin ve çalışma sevgisini aşılayan iyi bir insan ve iyi bir hekim olmamın önemini kavramamı sağlayan başhekimimiz değerli şefim **Op. Dr. Şivekar TINAR'a**,

Mesleki eğitim ve deneyimlerimin gelişmesinde büyük emeği geçen, çeşitli vesilelerle bilgi ve becerilerinden yararlanma fırsatı bulduğum klinik şefimiz **Doç. Dr. Cüneyt E. TANER'e**, klinik şefimiz **Op. Dr. Çiğdem İSPAHI'ye** ve şef yardımcılarımız **Op. Dr. Erdinç BALIK'a**, **Op. Dr. Gülsen DERİN'e**, **Op. Dr. Merih HANHAN'a**, **Op. Dr. Sefa KURT'a** ve **Op. Dr. Muzaffer SANCI'ya**,

Rotasyonlarımı yanında tamamladığım ve multidisipliner çalışmanın önemini kavramamı sağlayan SSK İzmir Eğitim Hastanesi 3. Cerrahi klinik şefi **Doç. Dr. Adam USLU'ya**, SSK İzmir Eğitim Hastanesi Üroloji klinik şefi **Doç. Dr. Ali Rıza AYDER'e**, SSK Tepecik Eğitim Hastanesi Patoloji bölümü şefi **Doç. Dr. Ümit BAYOL'a**, E.Ü.T.F. Anestezyoloji ve Reanimasyon A.B.D. Başkanı **Prof. Dr. İbrahim YEGÜL'e**,

Tezimin gerçekleşmesinde büyük emeği geçen ve benden hiçbir zaman desteğini esirgemeyip zor anlarımda yanımda olan, asistanlık hayatım boyunca çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum hastanemiz uzman hekimlerinden tez danışmanım değerli insan **Op. Dr. M. Murat İNAL'a**,

İhtisas süresi boyunca bana emeği geçen hastanemiz tüm uzman hekimlerine, birlikte çalışma imkanı bulduğum tüm asistan arkadaşlarıma , ebe ve hemşirelerimize, tüm hastane personelimize,

Tezimin yazım aşmasında benden yardımlarını esirgemeyen, arkadaşlığından büyük mutluluk duyduğum can dostum, **Levent MALGACA'ya**,

Beni yetiştirip yaşama kazandıran ve hep yanımda olan sevgili anneme, babama ve kardeşime,

Ve hiçbir zaman beni yalnız bırakmayıp benden desteğini esirgemeyen ve bundan sonraki yaşam amacım olan minik Ekin'imizi bana armağan eden sevgili eşim ve her şeyim **Dr. Ümit ARSLAN NAYKI'ya**

Teşekkürlerimi sunarım.

GİRİŞ ve AMAÇ

Preterm eylem, 37. gebelik haftasından önce düzenli uterin kontraksiyonlarla birlikte ilerleyici servikal dilatasyon ve silinmenin oluşmasıdır.

Preterm doğumun başlangıcını genellikle preterm eylem oluşturur. Prematürite, perinatal mortalite ve morbiditenin yaklaşık %75-80'inden sorumludur. Perinatal bakım konusundaki önemli ilerlemelere rağmen preterm doğum, tüm doğumların % 7-10'unu oluşturmaktadır (1). Tüm yenidoğanların %9'u 37. gebelik haftasından önce, %6'sı ise 36. gebelik haftasından önce doğmaktadır. Prematür bebekler; termde doğanlara oranla, enfeksiyonlara, respiratuar ve gastrointestinal sorunlara, nörolojik hasarlara daha açıktır. Prematür bebeklerin önemli bir bölümünde ise fiziksel ve mental ciddi problemler gelişmekte, komplikasyonların giderilmesi ve rehabilite edilmesi esnasında oluşan tıbbi bakım masrafları da yüksek miktarlara ulaşmaktadır.

Spontan preterm doğumun önlenmesi, var olan tokolitik yöntemlerle başarılması güç bir amaç olduğundan, preterm eylemin erken teşhisi esas hedef olarak belirlenmelidir. Bu nedenledir ki, çeşitli araştırmacılar tarafından yaygın olarak preterm doğumu önleme programları geliştirilmiştir. Programların temel özellikleri; anemi, enfeksiyon gibi preterm eyleme predispozan olan faktörlerin düzeltilmesi, gebelere preterm eylem semptomlarının ve kontraksiyon takiplerinin öğretilmesi ve periyodik poliklinik kontrolleri ile serviks özelliklerinin değerlendirilmesidir. Bu çalışmalar sonucunda özellikle sosyoekonomik düzeyi yüksek olan toplumlarda iyi sonuçlar alınmıştır. Risk skrolama sistemleri ve serviksin ultrasonografik olarak değerlendirilmesinin yanında preterm eylem erken teşhisi için son zamanlarda biyokimyasal belirteçlerin etkinliği de halen tartışılmaktadır.

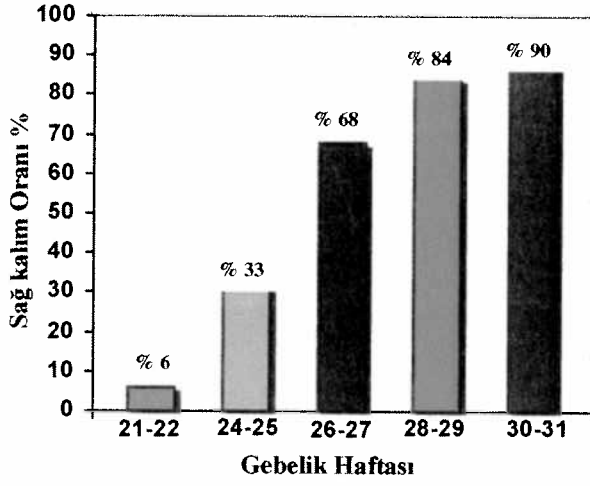
Perinatoloji kliniklerinin bugün için en önemli problemlerinden biri olan preterm doğumun önlenmesi için etkinlikleri kanıtlanmış olan; yatak istirahati, hidrasyon, sedasyon, evde uterin aktivite monitorizasyonu ve tokolitik tedavilerin her biri maternal-fetal tıbbın ana prensiplerine göre uygulanır. Tokolitik ajanların ciddi yan etkilerinin olduğunun bilinmesinden hareketle çalışmamızda; preterm eylemde direkt tokolitik ajanlar ile yatak istirahati, hidrasyon, sedasyon ve etkene yönelik tedavinin karşılaştırılması yapılmış olup, endikasyonu olmayan hastalara gereksiz yere tokoliz uygulanmasından kaçınılması vurgulanmaya çalışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

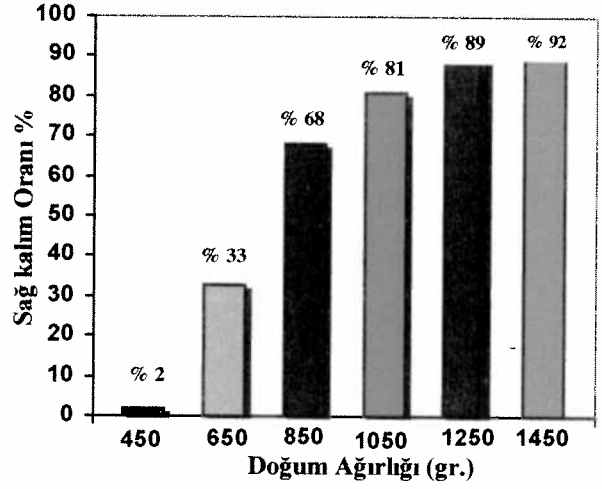
Preterm doğum, 37. gebelik haftasından önce matüritesini henüz tamamlamamış bir fetusun doğmasıdır. 37. gebelik haftasından önce doğum ağrılarının başlamasına ise preterm eylem adı verilmektedir. Geçmişte prematürite deyimini 37. gebelik haftasını tamamlamamış ve 2500 gramın altında olan doğumlar için kullanılmaktaydı. Ancak 2500 gramın altında doğan bebeklerin %40 gibi bir oranının 37 haftanın üzerinde oldukları anlaşıncaya, kavram kargaşasına yol açmamak için bu deyim yerine, bebekler; doğum haftası ve doğum ağırlıklarına göre ayrı ayrı tanımlanmaya başlandılar. WHO (Dünya Sağlık Örgütü) son adet tarihinin ilk gününden itibaren 37 gebelik haftasını (<259 gün) tamamlamadan oluşan doğumlara preterm doğum, 2500 gramın altında ağırlığa sahip bebekleri de LBW (Low Birth Weight) = Düşük Doğum Ağırlıklı olarak sınıflandırdı. Ayrıca 1500 gramdan az ağırlığa sahip olarak doğan bebekler ise VLBW (Very Low Birth Weight) = Çok Düşük Doğum Ağırlıklı olarak adlandırıldı. LBW bebekler erken doğumla dünyaya gelmiş olabilecekleri gibi, miadında fakat gebelik yaşına göre ufak “SGA = Small for gestational age” doğmuş olabilirler.

Preterm doğum, neonatal morbiditenin önde gelen sebeplerinden olmaya günümüzde de devam etmektedir ve tüm doğumlarla ilişkili kısa ve uzun dönem morbiditenin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Obstetri-Perinatoloji' deki ilerlemelere rağmen son 40 yıldır prematürite oranı düşmemiştir. Aksine, çoğu endüstri ve sanayisi ilerlemiş ülkelerde bu oran hafifçe artmıştır. Tüm doğumların A.B.D'de %11'i, Avrupa'da %5-7'si preterm doğumdur. Konjenital anomaliler hariç tutulduğunda yenidoğan ölümlerinin %60-80'inden sorumlu olduğundan prematürite, gelişmiş ülkelerde neonatal mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenidir. Terme yakın neonatal morbidite ve mortalite riskinin düşük olmasından ötürü, dikkatler 32. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlara çekilmiştir. Çünkü tüm doğumların % 1-2'sini oluşturan bu grupta uzun dönemdeki nörolojik morbidite % 50'nin üzerinde, perinatal mortalite ise %60 civarındadır. Neonatal yoğun bakım tekniklerindeki gelişmeler sonucunda, son yıllarda neonatal mortalite oranlarında azalma olduğu da bilinen bir gerçektir.

Preterm infantların yaşama şansı öncelikle doğum ağırlığı ve gestasyonel yaşla ilgilidir. Yaşama şansı 24. gestasyonel haftadan önce % 10'nun altında iken, 30. gebelik hafta dolaylarında % 90'dır. Benzer olarak 500 gram ağırlığında bir bebeğin yaşam olasılığı %10 dolaylarında iken, 1500 gramlık bebeklerin yaşam şansları % 90'lara çıkmaktadır (2). Gebelik haftası ve doğum ağırlıklarına göre prematürlerin sağ kalım oranları şekil 1 ve 2 'de gösterilmiştir (3,4,5,6).



Şekil 1.



Şekil 2.

Preterm Doğumla İlişkili Kısa Dönem Morbiditeler

- . Respiratuar Distress Sendromu (RDS)
- . Bronkopulmoner Displazi
- . İntraventriküler Hemoraji
- . Patent Duktus Arteriozus
- . Nekrotizan Enterokolit
- . Neonatal Sepsis
- . Periventriküler Lökomalasi

Preterm Doğumla İlişkili Uzun Dönem Morbiditeler

- . Serebral Palsi
- . Mental Retardasyon
- . Prematürite Retinopatisi

Preterm eylem, membranları intakt bir gebede 24. gebelik haftasından sonra 37. gebelik haftasından önce on dakikada iki kez veya otuz dakikada üç veya dört kez gelen

ve en az otuz saniye süren uterus kontraksiyonlar ile birlikte servikal silinme ve dilatasyonun oluşmasıdır.

Spontan preterm doğumlar, tüm preterm doğumların %40-50'sini oluşturur. Geri kalanın %25-40'nı PPRM'dan (preterm prematür membran rüptürü) sonra oluşan preterm doğumlar, %20-25'ini de tıbbi ve obstetrik komplikasyonlar nedeniyle indüklenmiş preterm doğumlar oluşturur (3).

PRETERM DOĞUMU BAŞLATAN MEKANİZMALAR

Preterm doğumun patogenezi çok iyi aydınlatılamamıştır. Doğumu başlattığı ileri sürülen faktörlerden hangisinin hangi mekanizma ile buna sebep olduğu kesin olarak bilinmemektedir. Bu faktörler :

1- PROGESTERON ÇEKİLME TEORİSİ : Doğum eylemi yaklaştıkça fetal adrenal aks ACTH'ya daha duyarlı hale gelmekte ve fetal kortizol sekresyonu artmaktadır. Fetal kortizol, progesteron sekresyonunu azaltan ve estrogen üretimini arttıran trofoblastlardaki 17-hidroksilase aktivitesini uyarır. Estrogen/Progesterone oranının artması ile prostoglandin sentezinde artış ve dolayısıyla da doğum eyleminin başlaması gerçekleşir.

2- OKSİTOSİN TEORİSİ : Oksitosin uterin kontraksiyonların yoğunluğunu ve sıklığını artırır. Ancak, kan oksitosin düzeylerinin doğum öncesi sabit kalması ve gebelik boyunca oksitosin klirensininin değişmemesi nedeniyle oksitosinin doğumu başlatıcı bir faktör olarak termde veya pretermde rolü ispatlanamamıştır.

3- PREMATÜR DESİDUAL AKTİVASYON : Desidual aktivasyon fetal desidual parakrin sistem aracılığıyla veya intrauterin kanama sonrası meydana gelmektedir.

Erken dönemlerdeki alt genital sistem enfeksiyonu da desidual aktivasyona neden olarak preterm doğumu başlatabilir.

ENFEKSİYON İLE PRETERM DOĞUM İLİŞKİSİ

Desidua, fetal membranlar ve amniyon sıvısının enfeksiyonlarının preterm doğumla ilişkisi olduğuna dair kanıtlar giderek artmaktadır (7). Klinik koryoamniyonit, term gebeliklerin % 1-5'ini, preterm gebeliklerin %20-25'ini komplike eder. Guzick ve Winn (8) tarafından yapılan bir çalışmada, histolojik koryoamniyonit term doğumlarda %10 oranında, preterm doğumlarda %32 oranında bulunmuştur. Watts ve ark. (9) preterm doğum yapan kadınları incelemişler ve klinik olarak intrauterin enfeksiyonu olmayan intakt membranlı kadınların %19'unda pozitif amniyon mayi kültürleri bulmuşlardır. Histolojik koryoamniyonit ile ilişkili mikroorganizmalar; Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis, Gardnerella vaginalis, Peptostreptococci ve Bacteroides türleridir.

ETYOLOJİ

Yapılan çalışmalar, insanlarda doğum eylemini başlatan faktörleri tam olarak ortaya koyamasa da, preterm eylemin birden fazla sebebi olduğu ve birden fazla mekanizma ile başladığı kabul edilmektedir. Bazı preterm eylem olgularında neden çok açıkken, bazı olgularda nedeni aydınlatmak her zaman mümkün olamamaktadır.

Preterm doğum nedenleri olarak şu faktörler sayılabilir :

- Üriner sistem enfeksiyonları
- Konjenital uterus anomalileri
- Konjenital fetal anomaliler

- Maternal sigara – alkol kullanımı
- Maternal sistemik hastalıklar (Hipertansiyon, kalp, böbrek, tiroid hastalıkları)
- Servikal yetmezlik
- Erken membran rüptürü
- Çoğul gebelikler
- Amnionitis
- Alt genital sistem enfeksiyonları
- Maternal orgazm
- Plasenta previa – Plasenta dekolmanı
- Hidramnios
- Situs anomalileri (Amniyon kesesinin erken açılmasına sebep olarak)
- Abdominal cerrahi girişimler (iatrojenik)
- İdiopatik

Preterm doğumların yaklaşık üçte biri zarların erken yırtılmasıyla (premature rupture of membranes = PROM) ilişkilidir. PROM , daha sık sosyoekonomik koşulların kötü olduğu, beslenme yetersizliği olan kadınlarda görülür. Uterusun erken aktivitesi sonucu mu PROM oluştuğu, yoksa PROM'un mu henüz bilinmeyen bir mekanizmayla preterm doğuma yol açtığı açık değildir (10).

Uterusun aşırı gerilmesine yol açan çoğul gebelik veya polihidramnios gibi sebeplerin de preterm eylem etyolojisinde yer aldığı bilinse de, bunu başlatan mekanizma bilinmemektedir.

Plasenta dekolmanı, gebelik haftasından bağımsız olarak kuvvetli uterus kontraksiyonlarına ve preterm doğuma yol açabilir.

Servikal yetmezlik, serviksin bir intrauterin gebeliği terme kadar tutamaması sonucu ağrısız ikinci trimester servikal dilatasyonuna ve abortusa yol açabilen durum olarak tanımlanabilir. İkinci trimester gebelik kayıplarının önemli nedenlerindendir. Erken üçüncü trimester kayıplarının %20 kadarı da servikal yetmezlik nedeniyledir. Tanısal kriterlere göre, servikal yetmezlik preterm doğumların % 0,1-2'sinden sorumlu tutulmaktadır. Gebe olmayanlarda serviksten 8 no'lu Hegar bujisinin krampsız geçişi, histerosalpingografide 8 mm olan servikal açıklık, lateral cul de sac'a uzanan servikal laserasyon, DES'e (Diethylstil besterol) maruziyet öyküsü sonucu ortaya çıkabilen servikal anomaliler servikal yetmezliği tanımlamak için objektif kriterlerdir (11). Gebe kadınlarda ise bu kriterler; servikte bir parmak girişine izin veren açıklık, USG'de uterin isthmusun hunileşmesi, servikal uzunluğun 20 mm'den kısa olarak ölçülmesi ve internal os dilatasyonunun gözlenmesidir. Servikal yetmezlik tedavisinde serklaj uygulanır. McDonald ve Shrodkar teknikleri en sık kullanılan yöntemlerdir. Her iki yöntemin de başarı oranları birbirine yakındır (12).

Bazı genital patojenlerin subklinik ya da klinik enfeksiyonlarla preterm eylem ve PROM'a yol açtığı öne sürülmektedir. Klinik belirti vermeyen intrauterin enfeksiyonlar % 15-25 oranında preterm eylemden sorumlu tutulmaktadır (13).

Maternal dolaşımdan intrauterin kaviteye transplasental yolla geçen mikroorganizmaların preterm eyleme yol açmasının yanı sıra endoservikte kolonize bakteriler de asendan yolla membranları doğrudan etkileyip önce erken membran rüptürüne daha sonra da preterm eyleme yol açarlar. Erken membran rüptür'lü hastalarda anaeroblar iki kat daha fazla oranda kültürlerde izole edilmiştir (14).

Multipar bir serviksin daha fazla bakteri barındırıp fetal membranlara yayılması yoluyla preterm eyleme yol açtığı sanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda multiparlar da erken membran rüptürü insidansı daha yüksek olarak bulunmuştur.

Gebeliklerinde B grubu streptokokla kolonize kadınlarda preterm eylem riski artmaktadır (15). Önceki çalışmaların aksine, son çalışmalar Ureaplasma urealyticum kolonizasyonunun da preterm eylemle ilişkili olduğu bulunmuştur (16).

Etyoloji de önemli bir yere sahip olması sebebiyle preterm eylem ile başvuran hastalarda idrar analizi ve kültürü yapılarak üriner sistem enfeksiyonları ekarte edilmelidir.

RİSK FAKTÖRLERİ

1-DEMOGRAFİK RİSKLER :

YAŞ VE İRK : 20 yaş altında ve 35 yaş üzerinde olmak ve siyah ırktan olmak preterm eylem için risk yaratmaktadır. Siyah kadınlarda preterm doğum oranı %18,9 iken beyazlarda bu oran % 8,8'e düşmektedir (17). Düşük doğum ağırlığı, genç yaştaki gebelerde daha fazla görülmektedir, bu doğumların % 24,6' sı genç annelere aittir (18).

SOSYOEKONOMİK DURUM : Yapılan bir çok çalışma sonucunda, düşük sosyoekonomik düzeyin düşük doğum ağırlıklı bebekler doğmasına sebep olduğu bulunmuştur. Düşük doğum ağırlığı hem intrauterin gelişme geriliği hem de gerçek preterm doğumlardan kaynaklanmaktadır. Yapılan çalışmalar sonucunda kadınlar 5 ayrı sosyoekonomik sınıfa ayrılmış, birinci sınıftaki (en üst sınıf) kadınlarla beşinci sınıftaki (en alt sınıf) kadınlar arası preterm doğum hızları arasında önemli fark bulunmuş ve beşinci sınıfta 5.5 kat fazla preterm doğum riski tespit edilmiştir (19).

2-DAVRANIŞ ve ÇEVREYE AİT RİSKLER :

SİGARA İÇİMİ : İntrauterin gelişme geriliğine yol açmasının yanı sıra sigara içiminin preterm eylemi tetiklediği belirtilmektedir. Kadınların %30'nun sigara içtiği A.B.D.'de tüm preterm doğumların %13-20'si maternal sigara içimine bağlanmıştır. Bu risk içilen sigara sayısı ile orantılıdır. Sigara içmeyenlerde preterm doğum hızı %12.5 iken günde 20 veya daha fazla sigara içenlerde ise %29.7'ye çıkmaktadır (20).

YETERSİZ BESLENME, AZ KİLO ALIMI VE FAZLA KİLO ALIMI: Aşırı beslenme bozukluğu ve açlık düşük doğum ağırlığına sebep olmaktadır. Gebelikte yetersiz kilo alımı, preterm eylem riskini %50-60 oranında artırır. Düşük vücut-kitle indeksine (19.8 kg/m'den az) sahip kadınlarda erken doğum riski daha yüksektir (21). Gebelik başlangıcında 50 kg'dan az ağırlığa sahip anne, 57 kg veya daha fazla ağırlığı olan anneden 3 kat daha fazla preterm eylem riski taşımaktadır. Fazla kilo alımı da preterm doğum riskiyle birliktedir.

AŞIRI FİZİKSEL AKTİVİTE : Preterm doğumların, daha uzun çalışma süresinde, bazı meslek gruplarında ve ayakta durmayı gerektiren işlerde çalışanlarda, yoğun fiziksel yorgunluğa sebep olan mesleklerde çalışanlarda daha fazla olduğu görülmüştür (22). Ancak gebelikte çalışan ve çalışmayan kadınların bulundukları ortamlar birbirinden çok farklıdır ve tüm bu faktörleri birlikte değerlendiren çok az çalışma yapılmıştır.

SEKSÜEL AKTİVİTE : Literatürde preterm eylem ve PROM ile cinsel aktivite arasında ilişki olduğunu belirten çok sayıda çalışma vardır. Doğumdan önceki ayda koitus sayısı ile amniyotik sıvı enfeksiyonu varlığı ve prenatal mortalite hızı arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Koitusla birlikte koryoamniyonit

varlığında, bu ikisinin olmadığı duruma göre erken membran rüptür nedenli preterm doğumların 11 kat fazla olduğu görülmüştür. Sonuç olarak koitusun preterm doğum insidansı üzerine etkisi tartışmalıdır. Ancak koitusla seminal prostoglandinin uterin aktiviteyi uyarabileceği konusunda şüphe yoktur (23).

PRENATAL BAKIM EKSİKLİĞİ : Bir çok davranışsal risk faktörleri gibi prenatal bakım yokluğu ya da yetersizliği olan kadınlar, preterm eylem ve düşük doğum ağırlığı açısından riskli grupta yer alırlar. Prenatal bakımda amaç mümkün olduğunca komplikasyonsuz bir gebelik sağlamak ve bu süreci canlı bir bebeğin doğması ile sonuçlandırmaktır. Prekonsepsiyonel dönemde anne adayının sigara içimi, alkol, ilaç kullanımı, teratojenlere maruz kalma konusunda uyarılması preterm eylem riskini azalatacaktır.

3-GEBELİK ÖNCESİ MEDİKAL RİSKLER :

KÖTÜ OBSTETRİK ÖYKÜ : Önceki preterm doğum öyküsü %17-40 oranında rekürrens riski taşımaktadır. Mercer ve arkadaşları (24), daha önce bir tane erken doğum öyküsü olan kadınların bir sonraki gebeliğinde erken doğurma riskinin 2.5 kat arttığını bildirmişlerdir. Bir veya daha fazla ikinci trimester abortus öyküsü kadınlar daha sonraki gebeliklerinde belirgin olarak artmış preterm eylem riski taşımaktadırlar (25). Birinci trimester abortusları olan kadınlar da yüksek preterm doğum riskine sahiptirler. Bazı araştırmacılar bununla uyumlu sonuçlar bildirmekle beraber, bazıları böyle bir ilişki olmadığını vurgulamaktadırlar.

UTERUSA AİT KONJENİTAL YA DA AKKİZ MALFORMASYONLAR :

Uterin malformasyonu olan gebeler %3-16 oranında preterm doğum riski gösterirler. Unicornuat veya bicornuat uterus, komplet uterin septuma sahip kadınlar

daha kötü gebelik sonuçlarına sahiptirler (26). Uterin septum varlığında %4-17, diğer anomalilerde ise %20-80 preterm eylem riski vardır. Bazı hastalarda metroplasti ile gebelik sonuçları düzeltilebilmektedir. Diethylstilbesterol'e maruziyet % 15-28 oranında pretrem doğumu, %20-40 oranında da spontan abortus riskini beraberinde getirir (27). Gebeliklerin %0.3-7.2'sinde mevcut olan uterin leiomyomların büyümesi ve ardından yıkımı estrogen tarafından uyarıldıkça uterin irritabilite artar. Bu nedenle de leiomyomlarla komplike olmuş gebeliklerde gebelik kaybı ve preterm doğumların insidansı artış göstermektedir (28).

4-GEBELİKLE BİRLİKTE OLAN RİSKLER :

ÇOĞUL GEBELİKLER : Preterm doğum için önemli bir risk faktörü olan çoğul gebelikler, tüm preterm doğumların %8.7'sini oluşturmaktadır. Ortalama gestasyon uzunluğu tekil gebelikler için 39 hafta, ikiz gebelikler için 36 hafta, üçüz gebelikler için 33 hafta ve dördüz gebelikler için 31 haftadır. Tüm çoğul gebeliklerin %30-50'si 37. gebelik haftasından önce sona ermektedir (29).

AMNİYOTİK SIVI VOLÜM ANOMALİLERİ : Polihidramniosla birlikte anensefali veya oligohidramniosla birlikte olan renal ageneziste preterm eylem riski artmaktadır.

VAGİNAL KANAMA : Birinci ve ikinci trimester vaginal kanama öyküsü bulunması preterm eylem riskini iki katına arttırmaktadır. Plasenta previa veya ablatio plasenta'ya bağlı olarak gelişen vaginal kanama da yüksek preterm doğum riskiyle ilişkilidir.

FETAL ANOMALİLER : Anensefali, renal agenezis ve diğer fetal anomalilerde preterm eylem riski artmaktadır.

AĞIR ENFEKSİYONLAR ve SİSTEMİK HASTALIKLAR : Sistemik hastalığı bulunan gebeler daha yüksek oranda preterm doğum riskine sahiptirler. Diabetik nefropati, kollojen vasküler hastalıklar, hipertiroidizm, kalp hastalıkları, gebelik kolestazı, hepatit ve anemi gibi sistemik hastalıkların varlığında, fetal büyüme geriliği ve fetal distrese bağlı olarak preterm doğum riski artmaktadır. Asemptomatik bakteriüri de artmış prematürite riskiyle birlikte. Bakteriyel pnömoni, pyelonefrit, akut apandisit gibi sistemik enfeksiyonlar sıklıkla artmış uterin aktivite ile potansiyel olarak preterm doğuma yol açarlar.

ABDOMİNAL CERRAHİ : Son iki trimesterde uygulanan abdominal cerrahi, uterin aktivite artışı ile preterm eyleme neden olabilir.

YÜKSEK RİSKLİ HASTALARDA PRENATAL TAKİP

Düşük sosyoekonomik statüsü bulunan, daha önce erken doğum yapan, çoğul gebeliği bulunan, uterin anomalisi veya servikal yetmezliği bulunan, üriner sistem enfeksiyonu veya bakteriyel vaginozisi bulunan hastalar yüksek risk grubunu oluştururlar ki bu gruba erken doğum belirtileri öğretilmelidir;

- Vaginal akıntıda artma ve şekil değişikliği,
- Uterin kasılmalar,
- Vaginal kanama ve sıvı gelmesi,
- Pelvik basınç veya bel ağrısıdır.

Hastaya bu belirtilerle karşılaşırsa doktoruna başvurması öğütlenmelidir. Perinatal periyotta en önemli dönem 22 ile 32. gebelik haftalar arasındır. Bu 10 haftalık dönemde yüksek riskli gruptaki hastalar 1-2 hafta ara ile kontrole çağrılıp kilo ölçümü, kan basıncı, idrarda glukoz ve albumin tayini, uterus fundus ölçümü ve

fetal kalp atım hızı ölçülmelidir. Bakteriyel vaginosisin erken tayini için vaginal muayene yapılmalıdır. Gerekirse uterin monitörizasyon uygulanmalıdır. Düşük amplitüd ve düzensiz frekanstaki Braxton-Hicks kontraksiyonları fizyolojiktir. Fakat yüksek amplitüdlü ve 20 dakikada üç veya daha fazla sayıda kontraksiyon varlığı patolojiktir.

BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLER

Son zamanlarda spontan preterm doğum patofizyolojisine artan eğilim, biyokimyasal markerların, preterm doğumu tahmin edebileceğini göstermiştir. Bugün için en güçlü biyokimyasal marker fetal fibronektin'dir. Fibronektin hücresel adezyonda etkili olan, plazma ve ekstrasellüler matrikste bulunan 440.000 dalton molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Fetal fibronektin plasental doku, desidua parietalis ile koryon arasındaki aralıkta ve daha fazla miktarda olmak üzere amniyotik sıvıda bulunur. Membranların mekanik veya enflamasyonuna bağlı koriodesidua hasar, preterm eylemden önce bu proteinin serviks yada vaginaya sızmasına neden olabilir. Gebeliğin ilk yarısında gebelik kesesinin uterus içine implante olması ile fibronektin normal olarak servikovaginal sıvıda bulunur. Ancak 20. haftadan sonra bulunması patolojik olup membranların desidudan ayrıldığını gösterir. İlk olarak Lockwood ve arkadaşlarının çalışmasında, preterm kontraksiyonları olan hastalardan serviko-vaginal fibronektini pozitif olanların negatif olanlara göre daha erken haftalarda doğum yaptıkları bildirilmiştir. Bir başka Lockwood çalışmasında, 24-36 hafta arasındaki gebelerde tek bir servikal fibronektin ölçümü ile 50 ng/ml üstündeki değerlerde preterm eylem tahminindeki sensitivite %68, spesifite %80, pozitif prediktif değer %30, negatif prediktif değer

%95 olarak bulunmuştur. Klinik açıdan fetal fibronektin testinin en önemli karakteristiği negatif prediktif değeridir. Preterm eylem soru işareti olan gebelerde, eğer test negatif ise bu gebelerin % 1'den azı, test pozitif ise % 20'si 1 veya 2 hafta içinde doğuracaktır (30-31).

Maternal serum alfa fetoprotein değerlerinin gebeliğin ilk yarısında artış göstermesi ile preterm doğum arasında ilişki bulunmuştur. 3 MoM değerinin üstündeki değerlerin preterm doğum riskini 4 kat arttırmış olduğu bulunmuştur, ancak bu testin spesifite ve sensivitesi düşüktür (32).

Preterm veya term doğumlar öncesinde anne plazmasında artış gösteren plasental proteinlerden olan Corticotropin Releasing Hormone (CRH) doğum eyleminin potansiyel düzenleyicisi olarak görülmektedir. Preterm doğum ile ilgili olarak prediktivitesi yüksek olan yararlı bir testtir, ancak preterm doğumlarla birlikte intrauterin enfeksiyonlar, prematür membran rüptürü, idiyopatik preterm eylem gibi birçok durumda da yükselmesi marker olarak kullanımını kısıtlar. CRH ile ilgili klinik etkinliğin saptanması için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

İntrauterin enfeksiyonlarla birlikte olan preterm doğumlarda ise amniotik sıvıda Interlökin-1 ve Interlökin-6, TNF gibi sitokinler, fosfolipaz-A2 ve glicolipid ceronide lactaside gibi fagositoz ürünlerinin yükselmeleri, bunların preterm eylem tanısında kullanılabileceğini düşündürmüştür. Ancak literatürde bu markerlarla ilgili yeterli çalışma yoktur.

SERVİKAL MATÜRASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Serviks esas olarak fibröz doku içerir. İstmus ise kas dokusu içerir. Serviks 3 bölüme ayrıldığında alt 1/3'ünde kas dokusu oranı %6.5, orta 1/3'ünde %18, üst 1/3'ünde ise %25'dir. Gebeliğin 3. ayından itibaren istmus, uterin kavitenin alt kısmını oluşturmak üzere uzar ve genişler. Gebelik boyunca serviksin uzunluğu ortalama 3.5 cm'dir. Doğum yaklaştıkça, serviks kısalır, yumuşar, anteriora döner ve sonra dilate olur. Bu değişiklikler gestasyonel yaşa bakmaksızın doğumdan haftalar önce başlar. Digital muayene servikal matürasyonu anlamak için geleneksel metottur. Eğer eksternal os kapalı ise, internal osu digital muayene ile değerlendirmek imkansızdır. İnternal os genişlemesi multigravidlerde primigravidlere oranla daha erken gelişir. Sonuç olarak serviksin olgunlaşma mekanizması tam olarak anlaşılamamakla birlikte bağ dokusunun biyokimyasal ve morfolojik yeniden organizasyonu ile gerçekleştiği sanılmaktadır.

SERVİKSİN ULTRASONOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ

Servikal uzunluğun ultrasonografik ölçümü preterm eylem ve doğumu belirlemede objektif ve non-invaziv bir yöntem olarak önemli bir yere sahiptir. Servikal sonografi digital muayeneye oranla daha üstün bulunmuştur. Servikal kanal uzunluğu, eksternal-internal os arası ölçülerek yapılır. Abdominal USG ile yapılan ölçümler transvaginal USG ile yapılan ölçümlere oranla daha uzun bir serviks boyu rapor etmektedir (33). Ayrıca abdominal USG'de anne mesanesinin orta miktarda dolu olması gibi bir zorunluluk vardır. Mesane boş olduğunda servikal kanalın tanınması güçleşmekte, aşırı dolu olduğunda ise servikal kanal baskı altında kalarak

uzunluğun daha fazla ölçülmesine neden olur. Bu nedenlerden ötürü serviksin değerlendirmesinde tercih edilen vaginal ultrasonografidir.

Serviksin 30 mm'den kısa ölçülmesinin preterm eylemi belirlemedeki pozitif prediktif değeri %65'tir. Serviksin uzunluğunun 30 mm'den kısa olması preterm doğum riskini 4 kat arttırmaktadır. Bu sınır eşik alındığında preterm doğumların %76'sının önceden tanınması mümkün olmaktadır (34).

Preterm doğum riski, servikal uzunluğun kısalması kadar internal os'un 5 mm' den yüksek olmasıyla da artar. Okitsu ve arkadaşları (35) doğumdan yaklaşık 10 hafta önce servikal uzunluktaki değişikliklerin oluşmaya başladığını bildirmişlerdir. Transvaginal USG ile yapılan bir çalışma da gebeliğin 20-25 haftasına kadar servikal uzunluğun progresif bir biçimde arttığı daha sonraki haftalarda ise azaldığı gösterilmiştir (36).

Bir obstetrisyen için preterm eylem tanısını koymak kimi zaman zor olabilir. Bir çok çalışma bu tanıyı alan gebelerin % 50-75'nin tedavisiz terme yakın doğurduğunu doğrulamaktadır. Bu nedenle geleneksel olarak, hastalar tokolitik tedavi başlamadan, kortikosteroid verilmeden veya taburcu edilmeden önce birkaç saat servikal değişiklikler açısından izlenmelidir. Çünkü son yıllarda yapılan bir çok çalışma şunu göstermiştir ki; servikal veya vaginal fetal fibronektin saptanması ve de USG ile kısa serviks saptanması gerçek preterm eylemdeki gebelerle, olmayanların ayrımını net bir şekilde ortaya koyabilmektedir. Fetal fibronektini negatif olan ve servikal uzunluğu 30 mm'den uzun olan gebelerin doğumunun 1 hafta içinde olabilirliği %1'den az bulunmuştur. Bu yüzden de bu tip hastaların tedavi uygulanmadan güvenle eve gönderilebileceği bildirilmiştir.

KORUNMA

Preterm doğumdan korunmak için risk faktörlerini azaltmak, emosyonel ve fiziksel stresi azaltarak beslenme desteğini arttırmayı kapsayan hayat kalitesini iyileştirmek amaçlanmalıdır. Preterm doğumu önlemek için diğer çabalar, erken kontraksiyonları veya servikal değişiklikleri doğum başlangıcından önce saptayabilmek için yapılacak taramalara odaklanmıştır. Bu yaklaşımları şu şekilde sıralayabiliriz ;

- 1- Erken kasılmaları anlayacak şekilde hasta eğitimi,
- 2- Servikal değişiklikleri erkenden saptamak için vaginal muayene,
- 3- Evde uterin aktivite monitorizasyonu.

Eğitim programları genel olarak; erken doğum kasılmalarını, pelvik bası ve vaginal değişimler gibi preterm doğum semptomlarını algılama konusunda gebeleri eğitmeyi amaçlar. Buna ek olarak, doğum başlangıcından önce servikal değişiklikleri erkenden yakalamak için haftalık vaginal muayeneyi kapsar. Newmon ve arkadaşları (37) tarafından yapılan bir çalışma da elle palpasyonla uterin aktivite takibi konusunda eğitilen gebelerin sadece %15'inde monitörle kontraksiyon saptanmıştır. Evde uterin aktivite monitorizasyonu bu probleme yönelik çözüm için önemini korumaktadır (38). Ancak bu konuyla ilgili geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak, riskleri azaltmak ve erken tanı gibi korunma ve tedaviye yönelik çabalar hala tam olarak preterm doğum insidansını azaltmada çok etkili değildir.

TEDAVİ

Preterm eylemin önlenmesi ile doğumun term gestasyona kadar ertelenmesi yerine, prematürite ve gestasyonun uzatılmasıyla gelişebilecek fetal ve maternal risklerin dengelenmesi tercih edilmektedir. **Amaçlar ;**

- 1-Hastayı daha iyi bir neonatal bakım için tersiyer sağlık kuruluşuna transfer edebilmek,
- 2-Fetüsün inutero gelişimi için yeterli zaman sağlayabilmek,
- 3-Mortalite ve morbidite riskini azaltmak,
- 4-Hastanede kalış süresini kısaltmak,
- 5-Rekürren preterm eylem nedeniyle hastaneye başvuru sayısını azaltmaktır.

Preterm doğumun engellenmesi şu kriterler bulunmalıdır ;

- 1- Preterm eylem tanısı konmalı,
- 2- > 15 hafta ve < 34 hafta gestasyonel yaş olmalı,
- 3- Doğumun engellenmesi için tıbbi veya obstetrik bir kontrendikasyon bulunmamalı,
- 4- Spesifik ajanların kullanımı ile ilgili kontrendikasyon bulunmamalı.

Preterm eylemin engellenmesi için kontrendikasyonlar ise şöyle sıralanabilir ;

- 1- İntra-uterin morte fetalis (IUMF),
- 2- Hayatla bağdaşmayan fetal anomali,
- 3- Fetal disstres,
- 4- Ciddi IUGR,
- 5- Koryoamniyonit,
- 6- Plasenta previa veya plasenta dekolmanı'na bağlı ciddi vaginal kanama varlığında,
- 7- Maternal kalp hastalıkları, hipertirodizm, travma, diabetik ketoasidoz, ateşli enfeksiyöz hastalıklar gibi kontrol altına alınamayan durumlarda,
- 8- Eklampsi veya ciddi preeklampsi.

YATAK İSTİRAHATİ

Preterm eylem'den korunmada veya tedavisinde en çok kullanılan yöntemlerden birisi de yatak istirahatidir. Maalesef, preterm doğumun engellenmesinde ve tek gebeliklerde tedavisinde yatak istirahatinin etkinliğini değerlendiren prospektif randomize çalışmalar yoktur. İkiz gebelerde yapılan dört randomize çalışmadan ikisinde yatak istirahatinin hiçbir yararı olmadığı gibi preterm doğum insidansını da arttırdığı görülmüştür. Bununla beraber fiziksel aktivite kısıtlamasının preterm doğum riski olan bazı kadınlarda uygun olduğu, özellikle de kesin yatak istirahatinin preterm doğumu azalttığı görülmüştür. A.B.D.'de gebeliklerin % 20'sine en az 1 hafta yatak istirahati reçete edildiği bildirilmektedir.

İkizlerde zararlı olup preterm doğumu arttırabileceği belirtilen bu yöntemin sonuç olarak, preterm doğum tedavisinde ve önlenmesinde henüz standart bir yöntem olmadığı, çünkü hakkında yeterli kanıtın olmadığı söylenebilir (39).

HİDRASYON ve SEDASYON

Bu tedavinin amacı uterusu giden kan akımını artırıp intrauterin ortamı iyileştirmek ve uterus kontraksiyonlarını durdurmaktır. Bu amaçla hasta sol yan tarafına yatırılarak 30-60 dakika içinde 500-1000 ml (500 cc % 5 dekstroz ve 500 cc ringer laktat) IV mayi ile hidrate edilir. Bunu takiben de saatte en az 125 ml gidecek şekilde tedaviye devam edilmelidir. Sedasyon amacıyla 100 mg fenobarbital PO veya IM verilebilir.

Bazı klinisyenler gerçek ve yalancı preterm eylemi birbirinden ayırt etmek için bu yöntemi kullanırlar. Hidrasyonun preterm eylemi nasıl tedavi ettiğine dair birkaç teori vardır. İlki; hayvanlarda gösterilen hidrasyonun ADH üretimini Henry-Gauer

reflexi üzerinden inhibe etmesidir. İkincisi; preterm eylemdeki kadınların plazma volümünün normalin altında olduğu ve hidrasyonun bu açığı kapatarak etkili olduğudur (39).

Pircon ve arkadaşları (40), 48 hastada yaptıkları randomize prospektif çalışmada hidrasyonun hiçbir fayda sağlamadığını saptamışlardır. Guinn ve arkadaşları da (41) 179 preterm kontraksiyonu olan hastada yaptıkları çalışmada benzer sonuçlar elde etmişlerdir. Bu araştırmada hastaların bir grubuna sadece gözlem, bir grubuna IV hidrasyon ve diğer bir grubuna da sadece tek doz SC terbutalin verilmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde, her üç grup arasında doğuma kadar geçen ortalama gün ve preterm doğum insidansı arasında fark görülmemiştir. Bu nedenle bugün için IV hidrasyon tedavisinin rutin kullanımı veya gerçek-yalancı preterm doğumu ayırmak için kullanımı önerilmemektedir.

Sedasyonun klinik uygulamada etkinliğini gösteren veriler sınırlıdır. Helfgott ve arkadaşları (42) 119 preterm eylemdeki hastada prospektif kompetatif bir çalışma yapmışlardır. Gebelerin bir grubuna hidrasyon ve sedasyon uygulanırken, diğer gruba sadece yatak istirahati uygulanmıştır. Sedasyon olarak IM 8-12 mg. morfin sülfat uygulanmıştır. Her iki grup arasında preterm doğum ve kontraksiyonların durması arasında belirgin bir fark bulunmamıştır. Literatür, hidrasyon ve/veya sedasyonun preterm doğumun başlangıç tedavisi için kullanılmasını desteklemese de, bugün için bir çok klinikte preterm eylemle başvuran hastalara tokolitik uygulamadan önce IV hidrasyon-sedasyon tedavisi uygulanmaktadır.

PROGESTERON

Doğumun başlamasında progesteron çekilme hipotezine dayanılarak preterm doğum önlenmesinde ve/veya tedavisinde progesteron ve progestinlerin kullanılması yıllardır düşünülmektedir. Preterm eylemin engellenmesi için profilaktik olarak 17-alfa hidroksi progesteron kaproatın kullanıldığı randomize kontrollü altı çalışmanın meta analizinde preterm doğum insidansında belirgin bir düşüş gözlenmiştir (43). Bununla beraber; progestinlerin kullanımı aktif preterm eylemi başarılı bir şekilde durduramamaktadır.

BETA ADRENERJİK RESEPTÖR AGONİSTLERİ

İnsanlarda bilinen üç tip β -adrenerjik reseptör vardır. β_1 reseptörleri primer olarak kalp, ince barsak ve yağ dokusunda, β_2 reseptörleri uterus, kan damarları, bronşöller ve karaciğerde, β_3 reseptörleri ise baskın olarak beyaz ve kahverengi yağ hücrelerinde bulunur. β -adrenerjik ajanlar uygulandığında vücuttaki tüm β -adrenerjik reseptörleri stimüle olur. β_1 adrenejik reseptörlerin stimülasyonu; kalp hızı ve atım hacmini artırır, lipolize neden olur ve ince barsak düz kas relaksasyonuna yol açar. β_2 adrenejik reseptörlerin stimülasyonu; uterin relaksasyonu, kas glikonejölizi, vazodilatasyon ve bronkodilatasyona yol açar. β -adrenerjik ilaçlar myometrial hücrede c-AMP konsantrasyonunu artırarak kalsiyumun intrasellüler sarkoplazmik retikuluma bağlanmasına, dolayısıyla da intrasellüler serbest kalsiyum konsantrasyonunun düşmesine neden olarak myometrial hücrenin elektriksel potansiyelinin azalmasıyla uterin kontraksiyonların durmasına yol açar.

Ritodrin; preterm eylemin engellenmesi için FDA (United States Food and Drug Administration) tarafından onaylanan tek ilaçtır. IV (İntravenöz), IM (İntramuskuler)

veya oral olarak uygulanabilir. Maksimum biyoyararlanım için akut tokolizde IV olarak kullanılması önerilmektedir. Ancak IM olarak 2-4 saatte bir 5-10 mg uygulandığında çok az yan etki görülmektedir. IV uygulama için önerilen doz şeması; 50 mg/dk ile infüzyona başlanmasını, 20 dk'da bir uterin sessizlik sağlanıncaya, kabul edilemez yan etkiler görülünceye veya 350 mg/dk doza ulaşınca kadar arttırılması şeklindedir. Eylem önlendiğinde, infüzyon dozu 60 dk daha sürdürülmeli ve 30 dk'da bir doz azaltılarak en düşük efektif doza inilmelidir ve 12 saat devam edilmelidir. Ancak başlangıç dozu olan 50 mg/dk'nın altına inilmemelidir. Eğer 12 saatlik periyotta eylem tekrar başlarsa işleme devam edilir (44). Ritodrin ile plasebonun karşılaştırıldığı çok merkezli geniş bir çalışmada ritodrin'in doğumu 24 saat geciktirdiği ancak perinatal sonuçlara pek fazla bir katkıda bulunmadığı saptanmıştır. King ve arkadaşları (45), 16 klinik çalışmayı içeren (890 gebe) metaanaliz yapmışlar ve sonuçta ritodrin alan gebelerin tedavi başlangıcından 24-48 saat sonra hala doğurmadıklarını bulmuşlardır. Bununla birlikte RDS, <2500 gram doğum ağırlığı ve perinatal ölüm insidanslarında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmamıştır. Ancak bilinmesi gereken, bu çalışmaların antenatal steroid tedavisi yaygınlaşmadan yapılmış olmasıdır. Ritodrin A.B.D.'de yan etki profili, perinatal sonuçlara etkisindeki yetersizlik ve pahalılığı yüzünden artık eskisi kadar çok kullanılmamaktadır.

Maternal Yan Etkileri :

Çoğu maternal yan etkiler vücuttaki β -reseptör uyarımına bağlıdır. Ciddi kardiopulmoner yan etkiler; hipotansiyon, taşikardi ve kardiyak aritmileri içerir. β_2 adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu diastolik hipotansiyonla sonuçlanan vazodilatasyona yol açar. Bu da kalp hızı, atım hacmi, kardiyak out put ve sistolik kan

basıncında kompensatuvar artışa sebep olur. Hemodinamik bozuklukla birliktelik göstermeyen supraventriküler taşikardi en sık görülen aritmidir. Myokardiyal iskemi diğer bir yan etkidir. Diğer maternal semptomlar göğüs ağrısı, nefes darlığı, çarpıntı, titreme, bulantı, kusma, baş ağrısı, sinirlilik ve anksiyetedir. Bu semptomlar infüzyon hızı artarken veya maksimumda iken en fazla görülür. Geçmişte en ciddi yan etkilerden olan pulmoner ödemin, parenteral ritodrin alan gebelerin % 4'ünde görüldüğü rapor edilmiştir. Pulmoner ödeme predispozisyon yaratan faktörler olarak; çoğul gebelik, pozitif sıvı dengesi, kan transfüzyonu, anemi, enfeksiyon, polihidramnios ve altta yatan kardiyak hastalıktır. Sıvı alımı, ilaç dozu ve betamimetik tedavi süresi minimumda tutulduğu sürece pulmoner ödem insidansı son derece düşüktür. Ritodrin'le ilgili bildirilmiş maternal mortalite genellikle pulmoner ödem veya kardiyak aritmilerle ilişkilidir. Bu nedenlerden ötürü, IV ritodrin alan gebeler nabız, kan basıncı ve respiratuar durum yönünden yakın takip edilmeli ve respiratuar distress veya dakikada 130'u geçen kardiyak atımda tedavi kesilmelidir. Beta agonistlerin parenteral uygulaması plazma glukoz konsantrasyonlarında akut artışa neden olur. Buna neden olarak, maternal pankreasın beta adrenerjiklerce stimülasyonunun glukagon sekresyonunda artışa yol açması, bununda glukoneogenez ve glikojenolizle sonuçlanması gösterilmiştir. Diabetik olmayan gebelerde bu durum aynı anda insülin salgılanması artışına bağlı olarak kan glukoz seviyelerini normale döndürür. Diabetik olgularda ise kan insülin seviyesi arttırılamadığı için ciddi hiperglisemik ketoasidoz gelişebilir.

Fetal Yan Etkileri :

Beta agonistler plasentayı geçerek fetus ve yenidoğanda annede görülene benzer değişikliklere neden olabilir. Maternal β -mimetik tedavi sırasında, fetal kalp hızının

preinfüzyon düzeyinin üzerine çıkması nadir değildir. Supraventriküler taşikardi ve atrial flutter gibi ritm bozuklukları fetal kardiyak komplikasyonlar olarak tanımlanmıştır. Bu durum tedavinin sona ermesinden sonraki birkaç gün ile 2 hafta arasında düzelir. Yine maternal ritodrin tedavisiyle fetal kardiyak septal hipertrofi bildirilmiştir. Hipertrofinin derecesi tedavinin süresi ile korreledir ve 3 ay içinde genellikle düzelir. Diğer önemli fetal yan etkiler; hidrops, pulmoner ödem ve kardiyak yetmezliktir. Histolojik olarak kanıtlanmış myokard iskemisi nedeniyle fetal veya neonatal ölüm de bildirilmiştir. Beta sempatomimetiklerin diğer potansiyel komplikasyonu, neonatal hipoglisemidir ve doğum tedaviden 2 gün sonra gerçekleştiğinde ortaya çıkar. Hipoglisemi geçicidir ve hiperinsülinemi ile sonuçlanır. Yine β -sempatomimetik tedaviyle neonatal periventriküler-intraventriküler hemoraji olabilir. 2827 preterm doğum yapan kadını içeren retrospektif çalışmada, β -mimetik alan annelerin bebeklerinde 2 kat fazla intraventriküler hemeoraji saptanmıştır (46). Ancak bu bulgu diğer çalışmalarda doğrulanmamıştır.

β_2 -spesifik agonistler uteroplental kan akımı, fetal kan gazları, asit-baz dengesi veya neonatal Apgar skorlarının belirgin olarak değiştirmez.

Kontrendikasyonları :

β -agonistler; kardiyak hastalık, tedavi edilmemiş hipertiroidi ve kontrolsüz diabeti bulunan kadınlarda kullanılmamalı ya da son derece dikkatli kullanılmalıdır.

Terbutalin ; IV (İntravenöz), SC (subkutan) ve oral formlarda uygulanabilmektedir. Preterm eylem için spesifik kullanımı FDA tarafından onaylanmamış olmasına rağmen güvenliğine ve etkinliğine ilişkin güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Son yıllarda daha sık tercih edilen terbutalin infüzyonuna 3.5-5 mg/dk

ile başlanır ve 20 dk'da bir maksimum 25 mg/dk olacak şekilde 5 mg/dk artırılır. Eylem engellenirse efektif doza 1 saat devam edilir ve 30 dk'da bir en düşük efektif doza kadar 2.5 mg/dk azaltılır. Bu doza 12 saat boyunca devam edilir. Daha yüksek dozda kullanımlar da bildirilmiştir. SC olarak her 1-6 saatte bir 0.25 mgr doz akut tokoliz için kullanılmıştır. Uterin aktivite ve maternal yan etkilere göre dozlar tekrar edilebilir. Oral doz ise, rekürren preterm eylemin engellenmesi için önerilmektedir. 4 saatte bir 5 mg verildiğinde rekürren preterm eylemi engelleme ve gebeliği uzatmada oral ritodrine üstün olduğu gösterilmiştir (47). Lam ve arkadaşları oral ve IV kullanımı karşılaştırmışlar, Guinn ve arkadaşları da prospektif çift kör randomize çalışmada IV ile plasebo kullanımı karşılaştırmışlardır. Sonuçta IV terbutalin ile preterm doğum oranlarının düşmediği, neonatal sonuçların iyileşmediği gösterilmiştir (39).

MAGNEZYUM SÜLFAT (MgSO₄)

Magnezyum sülfatın plasma membranındaki voltaj bağımlı kalsiyum kanallarında, kalsiyumla kompetatif inhibisyona girerek etki ettiği düşünülmekte olup, intrasellüler kalsiyumla da direkt yarışabileceği bilinmektedir.

Kullanımı : IV , IM ve oral olarak kullanılabilir. Önerilen doz başlangıç olarak 6 gram IV 20 dakikada ve takiben 3-4 gram /saat devamlı infüzyondur. Maternal toksisite klinik olarak (Derin tendon refleksi kaybı) veya serum magnezyum konsantrasyonları takibiyle belirlenebilir. Magnezyum kullanılan gebelerde sıvı kısıtlaması ve sıvı durumunun yakın monitörizasyonu önerilir. Oral preparatlar akut tokoliz için kullanılmalıdır (44). MgSO₄ tokolitik ajan olarak ilk kez Steer ve Petrie tarafından preterm eylemi olan 71 kadında uygulanan randomize bir çalışmada kullanılmıştır. Hastalardan bir gruba IV MgSO₄ (4 gram bolus, idame olarak 2 gram/saat), bir gruba

etanol, bir gruba plasebo için dekstroz verilmiştir. Başarı 24 saat içinde kontraksiyonların ortadan kalkması olarak tanımlanmış ve başarı oranı plaseboda %44, etanolde %45, MgSO₄ grubunda %77 olarak bulunmuştur (48). Miller ve arkadaşları MgSO₄ ve terbutalini randomize olarak karşılaştırmışlar ve magnezyum sülfatın terbutalinle benzer etkinlikte olduğunu, yan etkisinin ise terbutaline göre daha az olduğunu bildirmişlerdir (49). Ricci ve arkadaşları ise, enterik kaplı magnezyum klorürün oral tokolitik ajan olarak etkinliğini randomize prospektif bir çalışma ile araştırmışlardır. Ritodrinle karşılaştırıldığında magnezyumun gebeliği uzatma ve rekürren preterm eylemi önlemede en az ritodrin kadar etkili olduğunu görmüşlerdir (50).

Maternal Yan Etkileri : Magnezyum sülfat infüzyonu ardından; sıcak basması, bulantı, bulanık görme, nistagmus ve letarji görülebilir. 5-8 mg/dl'lik serum Mg düzeyleri myometrial aktiviteyi inhibe etmek için terapötik doz olarak kabul edilirler. Terapötik dozların biraz üzerindeki değerlerde, ciddi maternal toksik etkiler oluşabilir. Derin tendon refleksinin kaybı serum Mg düzeyi 12 mg/dl'yi (10mEq/L) aşınca görülür. Ciddi respiratuar baskılanma serum Mg düzeyleri 14-18 mg/dl'ye (12-14mEq/L) ulaşınca görülebilir. Kardiak arrest ise serum Mg düzeyi 18 mg/dl'yi (15mEq/L) geçince görülür. Hastalar vital bulgu, idrar çıkışı, refleks ve pulmoner status açısından sıkı bir takip ile izlenmelidir. Ca-glukonat (1 gr IV) antidot olarak uygulanabilir. Ciddi durumlarda ventilatör desteği gerekebilir. Ciddi yan etkilerden olan pulmoner ödem, magnezyum sülfatla tedavi edilen kadınların %1'inde rapor edilmiştir. Çoğul gebeliklerde ve kombine tokolitik tedavi alanlarda pulmoner ödem görülme sıklığı artabilmektedir.

Fetal yan etkileri : Magnezyum sülfatın transplasental geçişi ile fetusta non-reaktif kalp hızı ve azalmış solunum hareketleri, yenidoğanda ise hipotoni ve letarji görölebilir.

Uzun süreli kullanım, kemiklerin demineralizasyonuna neden olabilir.

Kontrendikasyonları : Kardiopulmoner depresyon riskine bağlı olarak, magnezyum sülfat infüzyonu myastenia gravis, kalp bloğu ve myokardiyal hasar bulunan hastalara uygulanmamalıdır. Renal yetmezliği bulunan hastalar toksisite açısından yakın monitorize edilmelidir.

PROSTOGLANDİN SENTETAZ İNHİBİTÖRLERİ

Prostoglandinler, membran fosfolipidlerinden (primer olarak araşidonik asit) fosfolipaz A₂ ve siklooksijenaz (prostogandin sentetaz) aracılığıyla meydana gelen 20-carboncyclopentane carboxylic acids deriveleridir. Asetilsalisilik asit, indometazin, ibuprofen, sulindak prostoglandin sentetaz inhibitörlerindendir. Bu farmakolojik ajanlarla prostoglandin düzeyini düşürüp myometriyal kontraktiliteyi azaltmak amaçlanır.

Preterm eylem tedavisinde daha fazla tercih edilen prostoglandin sentetaz inhibitörü indometazindir. Oral veya rektal yolla uygulanabilir. 50-100 mg'lık yükleme dozu ve her 4-6 saatte bir 25 mg şeklinde kullanılır. Günlük maksimum doz 200 mg'dır. Oral kullanımdan 1-2 saat sonra indometazinin kan konsantrasyonu en yüksek düzeyine ulaşır. Bu süre rektal uygulamada daha kısadır.

Birçok alışma preterm eylem tedavisinde indometazin kullanımının 24-48 saat süreyle kısıtlanmasını önermektedir (44). Buna neden olarak, indometazinin oligohidramnios ve duktus arteriozus konstrüksiyonu gibi istenmeyen yan etkileri gösterilmektedir. İndometazin kullanılan gebeler amniotik sıvı indeksi ve fetal kardiyak

fonksiyon açısından sık değerlendirilmelidir. 34 haftanın altındaki kısa dönem indometazin alan 500 kadının infantlarında, prematür duktus kapanması veya persistan fetal dolaşım vakası görülmemiştir. Ancak bu komplikasyonlar, indometazine yüksek maruziyet olduğunda bildirilmiştir. Duktal konstrüksiyon gestasyonel yaşa bağımlı görünmektedir. Bu nedenle indometazinin 32 haftanın altındaki preterm eylem tanısı alan gebelere uygulanması önerilmektedir. 32 haftanın üzerinde indometazin kullanıldığında fetüslerin %50'sinin duktal konstrüksiyon geliştirdiği tahmin edilmektedir.

Maternal yan etkileri : İndometazinle maternal yan etkiler minimaldir. Bulantı, dispepsi ve kusma tedavi edilen kadınların %4'ünde görülür. Hemodinamik değişiklikler minimaldir.

Fetal yan etkiler : Uzun süreli indometazin tedavisi oligohidramnios gelişimi ile sonuçlanabilir. Bu nedenle amniotik sıvı indeksi (AFI) 5 cm'in altında düşerse tedavi kesilmelidir. Genellikle tedavinin kesilmesinden sonraki 48 saat içinde oligohidramnios düzelir. Bunun yanı sıra persistan anüri, renal mikrokistik lezyonlar ve neonatal ölüm prenatal indometazin tedavisiyle bildirilmiştir. Bu hastaların çoğu yeterli AFI takibi yapılmadan, 48 saatten uzun süre ve 200 mg/gün dozundan daha yüksek dozlara maruz kalmışlardır. İndometazine maruz kalan fetuslarda bildirilen bir diğer komplikasyon artmış nekrotizan enterokolit riskidir. Norton ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada doğumdan hemen önce indometazine maruz kalan ve en az 30 hafta ve üzerinde doğurtulan 57 fetus, kontrol grubuna ait 57 fetusla karşılaştırılmıştır. İndometazin grubunda nekrotizan enterokolit %29, kontrol grubunda ise bu oran %8 bulunmuştur. Ek olarak indometazine maruz kalan fetuslarda, intraventriküler hemoraji ve patent duktus arteriozus insidansı yüksek bulunmuştur (51).

Maternal kontrendikasyonlar :

- Koagülasyon bozuklukları,
- GİS’de ülseratif hastalık,
- Hepatik disfonksiyon,
- Renal disfonksiyon,
- Aspirin duyarlı hastalarda astım.

Fetal kontrendikasyonlar :

- Oligohidramnios,
- Konjenital kalp hastalığı.

İndometazin ilk olarak Zukerman tarafından tokolitik olarak kullanılmıştır (52). 48 saat içinde 50 hastanın 40’ında tokoliz başarılı olmuştur. Niebly ve arkadaşlarının yaptığı ilk prospektif çift kör plasebo kontrollü çalışmada; 30 gebeden 15’i plasebo grubu, 15’i de indometazin alan grup olarak belirlenmiş. İndometazin alan 15 gebeden sadece 1’inde 24 saatin sonunda başarısız olunmuştur (53). Morales yaptığı çalışmada indometazinle ritodrin karşılaştırmış ve doğumu 2 ile 7 gün arasında geciktirmede benzer oranda etkileri olduğunu göstermiştir. Ritodrin alan grupta maternal yan etkiler daha fazla görülmüştür (54). Bu çalışmaya benzer bir çalışmada, indometazinle MgSO₄ karşılaştırılmış ve benzer etkinlikleri olduğu gösterilmiştir.

Sonuçta, indometazin uygun şekilde ve dikkatli kullanıldığında (32 haftanın altında ve 48 saat süreden kısa) rölatif olarak güvenli ve etkili tokolitik ajan olarak görülmektedir.

Sulindak yapısı indometazine yakın olan diğer bir prostoglandin sentetaz inhibitörüdür. Preterm eylemi inhibe etmede indometazinle benzer etkinliği vardır. Tokolitik olarak kullanıldığında, indometazine oranla daha fazla yan etkisi olduğu bildirilmiştir. Kramer ve arkadaşları, sulindak ve terbutalini karşılaştırdıkları çalışmalarında, sulindak uygulanan grupta fetal idrar akımında ve amniyotik sıvı volümünde ciddi azalma olduğunu göstermişlerdir. Yine bu çalışmada sulindak

uygulanan gruptaki 2 fetusta ciddi duktal konstrüksiyon geliştiği görülmüştür (55). Sulindak indometazinin çoğu fetal yan etkisini paylaşan ve güvenilirliği çok belirgin olmayan bir ajan olarak, tokoliz için pek tercih edilmez.

KALSIYUM KANAL ANTAGONİSTLERİ

Voltaj bağımlı kalsiyum kanallarını bloke edip, sarkolemmal depolardan hücre içine kalsiyum salınımını önleyerek ve hücre dışına kalsiyum salınımını arttırarak etki ederler. Nifedipin tokoliz için kullanılan en sık kalsiyum kanal antagonistidir. Oral veya sublingual yolla uygulanabilir. Tamamına yakını gastrointestinal kanaldan emilir. Sublingual uygulama ile 5 dakika içerisinde kandaki düzeyleri ölçülebilir hale gelir. Plasentayı hızlıca geçer ve fetal-maternal serum konsantrasyonları karşılaştırılabilir. Tokoliz için önerilen uygulama; her 20 dakikada bir 10 mg 4 doza kadar oral uygulama ve takiben 4-8 saatte bir 20 mg şeklindedir (44). Akut hipotansiyona oral formdan daha sık yol açabilmesi nedeniyle tokoliz amacıyla sublingual form önerilmemektedir.

Maternal yan etkiler : Nifedipin periferik vazodilatatördür. Bulantı, flushing, sersemlik, baş ağrısı, çarpıntı gibi semptomlar görülebilir. Arteriel düz kas relaksasyonuna bağlı olarak ortalama arteriel kan basıncında düşme ve kalp hızında refleks artışa sebep olur. Bu yan etkilerin insidansı yaklaşık %17'dir. %2-5 hastada ise ciddi yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmek zorunda kalınabilir.

Fetal yan etkiler : Kalsiyum kanal antagonistlerinin fetal etkilerini inceleyen çalışmalar kısıtlıdır. Nifedipinin uterin ve umbilikal kan akımı üzerine olumsuz etkileri olduğu ve uterin kan akımını ve fetal O₂ saturasyonunu azalttığı yönünde görüşler vardır. Ancak bazı raporlar bu görüşlerin aksine, nifedipin alan hastalarda fetal veya uteroplasental

kan akımında tedavi boyunca önemli bir yan etki olmadığını göstermişlerdir. Ancak diğer tokolitik ajanlarda olduğu gibi bu konuda da daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ulmsten ve arkadaşları ilk olarak 10 hastada nifedipin ile kontraksiyonların 3 gün içinde durduklarını rapor etmişlerdir (56). Read ve Wellby ise nifedipin alanlarda ritodrin ve plaseboya göre belirgin olarak doğum süresinin ertelendiğini bildirmişlerdir (57). Ferguson, nifedipinin, ritodrin kadar gebeliği etkili bir şekilde uzattığını ve tedavinin kesilmesine yol açan yan etkilerin daha az olduğunu göstermiştir (58). Kısıtlı literatüre göre; kalsiyum kanal antagonistleri, preterm eylem tedavisinde magnezyum sülfattan daha iyi etkinliğe sahiptir. Bunun yanı sıra, tedavi edilen preterm eylemli gebelerde oral nifedipinin gebeliği uzatma oranı, tedavisiz gruba ya da kontrol grubuyla eşit bulunmuştur.

OKSİTOSİN RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Atosiban, oksitosine bağlı myometrial kontraksiyonları inhibe edebilen selektif bir oksitosin-vazopressin reseptör antagonistidir. Mekanizması; myometrium ve desidüadaki oksitosin reseptörlerinin kompetitif inhibisyonudur. Atosibanın, myometrium ve fetal membranlar üzerine oldukça yüksek organ spesifitesi mevcut olması, yan etkisini minime indirir.

Atosiban, FDA tarafından onaylanmadığı için A.B.D’de bugün için kullanılmamaktadır. Ancak Avrupa ülkelerinde kullanılmaktadır. Akut tokolizde IV olarak kullanılan nanopeptiddir. En geniş randomize çalışmalar; 6.75 mg IV bolusu takiben 3 saat boyunca 300 mikrogram /dakika infüzyon şeklinde uygulanmasını önerir. İdame tedavisi 18 saat boyunca 100 mikrogram/dakika şeklinde olmalıdır (39).

Kontrendikasyonları : Kesin bir maternal kontrendikasyon bildirilmemiştir.

Kullanımının 28 haftanın üzerindeki gebelerle sınırlandırılması önerilmiştir (44).

Maternal yan etkiler : Atosiban alan kadınlarda, plasebo kontrollü yapılan çalışmalar sonunda enjeksiyon yeri reaksiyonlarının yüksekliği dışında yan etkiler atosiban ve plasebo için benzer bulunmuştur.

Fetal yan etkiler : Yapılan bir çalışmada atosiban alan bir grupta fetal-infant ölümlerinin fazla olduğu bildirilmiştir. Atosibana bağlı olumsuz etkiler ekarte edilemezken, bu fetal-infant ölümlerinin enfeksiyon ve aşırı prematürite nedeniyle olduğu ağırlık kazanmıştır.

Akerlund ve arkadaşları, 13 hastada kısa dönemli atosiban infüzyonuyla preterm eylemi durdurduklarını bildirmişlerdir. Bununla beraber, bu kadınların 10'unda daha sonra β -agonistlerle tokoliz gerekmiştir (59). Benzer şekilde Anderson ve arkadaşları da, 12 hastayı atosiban ile tedavi etmişler ve dokuzunda kontraksiyonların durduğunu belirtmişlerdir (60). Goodwin ve arkadaşları, 2 saatlik atosiban infüzyonu ile plaseboya göre kasılma sıklığının azaldığını belirtmişlerdir (61). Romero ve arkadaşları, 501 preterm eylemdeki kadında atosibanın doğumu 24-48 saat geciktirmede plasebodan çok daha başarılı olduğunu göstermişlerdir. Ancak perinatal sonuçlarda iyileşme görülmemiştir (62). Moutquin ve arkadaşları, atosibanı, ritodrinle 212 kadını içeren randomize kontrollü çalışmada karşılaştırmışlardır. Atosibanın etkilerinin ritodrin kadar iyi olduğunu ve atosibanın yan etkilerinin daha az olduğunu bulmuşlardır. Fakat iki grup arasında neonatal sonuçlar bakımından fark bulunmamıştır (63). Valenzuela ve arkadaşları, daha önce preterm eylemi durdurulan 513 kadını içeren çift kör kontrollü multi-merkezli çalışmada idame için plasebo ve atosibanı karşılaştırmışlardır. Preterm

eylem rekürrensine kadar geçen süre atosibanda, plaseboya göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (64). Yine de atosibanla ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

NİTRİK OKSİT DONÖRLERİ

Nitrik oksit (NO) damarlarda, barsaklarda ve uterustaki düz kaslarda relaksasyon sağlayan potent endojen bir hormondur. Nitrogliserin gebelikte hızlı uterin relaksasyon için makat geliş, uterus inversiyonu, plasenta retansiyonu ve versiyonda kullanılmaktadır.

Nitrik oksit donörleri IV ve transdermal bantlarla uygulanmaktadır. Doz, normal kan basıncını sağlama ve kontraksiyonların durdurulmasına göre ayarlanır. En yoğun şekilde çok merkezli çalışmalarda kullanılan transdermal uygulama rejimi; 10 mg transdermal Glisero-trinitrat uygulaması şeklinde olup, eğer 1 saat içinde kontraksiyonların sıklığı ve kuvvetinde azalma yoksa ek bir bant daha yapıştırılması şeklindedir. Aynı anda ikiden fazla bant yapıştırılmaz ve yapıştırıldıktan 24 sonra çıkarılır (44).

Yan etkiler : Primer yan etki, kan damarlarındaki düz kas gevşemesine bağlı maternal hipotansiyondur. Semptomlar; baş ağrısı, baş dönmesi, sersemlik, bulantı ve kusmadır. Nitrik oksit donörlerinin santral ve periferik dolaşımdaki potansiyel hemodinamik yan etkileri göz önüne alındığında bu ajanların gebelerde çok dikkatli kullanılmaları kaçınılmazdır. Nitrik oksit donörlerinin preterm eylem tedavisinde kullanımları deneysel olarak kalmıştır.

Lees ve arkadaşları, preterm eylem tanısı alan 24-34 haftalık gebelikleri olan 245 kadında transdermal Gliserol-trinitrat ile ritodrin tokoliz açısından karşılaştırmışlardır. Tokolitik etki ve neonatal sonuçlar açısından ikisi arasında fark

bulunamamıştır (65). Clavin ve arkadaşları, 34 preterm eylem tanılı kadına tokoliz için IV nitrogliserin veya $MgSO_4$ vermişler ve iki tedavi arasında etkinlik açısından farklılık bulmamışlardır (66). El-Sayed ise, yaptığı benzer bir çalışmada, nitrogliserinle tedavi edilenlerde magnezyum sülfata göre başarısızlık oranının daha fazla olduğunu görmüştür (67).

TOKOLİTİK AJANLAR - ÖZET

Çoğu gebede tokolitikler geçici olarak uterin kasılmaları durdurmakta, ama nadiren preterm doğumu önleyebilmektedir. En önemlisi de yalnız kullanıldığında, fetal veya neonatal sonuçlara katkısının çok az veya hiç yok gibi görünmesidir.

Tokolitiklerin kadınlar üzerinde sağlıkla ilgili yan etkilere sahip olduğu da bilinmektedir. Tokolitiklerden, en azından başarılı bir kortikosteroid uygulaması için yeterli süreyi sağlayacak kadar doğumu geciktirmesi beklenir. Bu nedenle, genel kural olarak eğer tokolitikler verilirse, birlikte kortikosteroid de verilmelidir.

Tokolizin uygulandığı gestasyonel yaş sınırı tartışmaya açıktır. 34. hafta ve üzerinde steroidler uygulanmazlar. Çünkü ileri gestasyonel haftalarda preterm yenidoğanlar için perinatal sonuçlar genelde iyidir. Çoğu yazarlar, 34. hafta ve sonrasında tokolitik kullanımını önermezler. Tokolitik kullanımı için gestasyonel yaşın alt sınırı konusunda ise konsensus yoktur.

PRETERM EYLEM ve ANTİBİYOTİKLER

Preterm doğum özellikle 30. gestasyonel hafta öncesinde sıklıkla okkült üst genital traktus enfeksiyonu ile ilgilidir. Bu nedenle de antibiotiklerin potansiyel preterm doğumu tehdidini önlemede önemi olabilir (39). Sekiz randomize kontrollü çalışmayı

özetleyen Cochrane meta-analizi, antibiotik ile plaseboyu preterm doğumu olan kadınlarda karşılaştırmış, iki grup arasında gebeliğin devamı, preterm doğum, RDS, neonatal sepsis açısından fark bulamamıştır (68). Preterm eylemi olan kadınlarda yapılan 2 randomize çalışmada metronidazol ve ampisilin kombinasyonunun 6-8 gün verildiği kadınlarda doğumun belirgin şekilde ertelendiği, doğum ağırlığının arttığı, nekrotizan enterokolit ve sepsis gibi neonatal sonuçlarda belirgin düzelme olduğu bildirilmiştir (69-70).

İntakt membranlı preterm doğum eyleminde, çeşitli antibiotik tedavilerinin değerlendirilmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Ancak şu an, preterm doğumdan korunmak için antibiotik kullanımı genellikle önerilmemektedir.

PRETERM EYLEMDE KORTİKOSTEROİD KULLANIMI

Neonatal RDS'nin önlenmesi için antenatal kortikosteroid kullanımının temelleri Liggins ve Howie tarafından 1960'ların sonlarında yapılan hayvan deneylerine dayanmaktadır. Cowley'in meta-analizinde, antenatal glukokortikoidin belirgin şekilde RDS'nin sıklığı ve şiddetini, neonatal mortalite, nekrotizan enterokolit ve intraventriküler hemorajiyi de azalttığı bildirilmiştir. Bu faydaların, doğum, uygulamadan 24 saat sonra ve 7 gün içinde olursa, maksimum olduğu da gösterilmiştir (71). Bütün bu sonuçlara göre 24-34. gestasyonel hafta arasında olup da preterm eylem riski olan hastalarda antenatal kortikosteroid tedavisi kesinlikle önerilmektedir. Tek doz kullanılan kortikosteroidlerin güvenli ve etkili olduğu, herhangi bir ters etkisinin olmadığı söylenebilir. Fetal matürite için sık olarak kullanılan steroidler, betametazone (12 mg IM 24 saat arayla 2 doz) ve deksametazone' (6 mg IV 6 saate bir 4 doz) dur. Her ikisi de uzun yarı ömürlü, plasentayı kolayca geçen, sınırlı mineralokortikoid

etkisi olan, en uygun preparatlardır (39). Yapılan bir çalışma, betametazonun intraventriküler hemoraji ve periventriküler lökomalakiyi engellemekte daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu nedenle preterm eylemli gebelerde betametazone daha çok tercih edilmektedir (72).

Antenatal kortikosteroid kullanım protokolü 2001 yılında Avrupa Perinatal Tıp Birliği (European Association of Perinatal Medicine) tarafından da onaylanarak yayımlanmıştır.

- 1- Preterm doğum riski olan 26-34 gebelik haftasındaki tüm gebeler tek doz (betametazon) antenatal kortikosteroid tedavisine adaydırlar.
- 2- 34-37. gebelik haftalarındakilere fetal akciğer matürite testleri ile immatürite saptanmış ise tedavi verilmesi önerilmiştir.
- 3- 24-26. gebelik haftaları belirsiz alan olarak tanımlanmıştır. 26. gebelik haftası öncesinde yapılan antenatal kortikosteroid tedavisinin yararlı olmadığına dair ön sonuçlar bildirilmiştir.
- 4- Tekrarlayan kür kortikosteroid tedavisi önerilmemiştir.
- 5- IUGR tanısı konan gebelere kortikosteroid tedavisinden önce fetal akciğer matürite testleri yapılması uygun görülmüştür.
- 6- Perinatal mortalite ve morbidite açısından betametazon'un deksametazon'dan daha etkili olduğu saptanmıştır.

MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2003 ile Ocak 2004 tarihleri arasında İzmir SSK Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesinde yapıldı. Çalışmaya 24-35 gebelik haftalarında preterm doğum eylemi ön tanısıyla hospitalize edilen tekil veya çoğul gebeliği olan toplam 190 gebe dahil edildi. Membran rüptürü olan, ekstrauterin yaşamla bağdaşmayan anomalisi olan ve tokoliz için kontrendikasyonu olan hastalar çalışma grubuna dahil edilmediler. Membran rüptürü, öncelikli olarak iyi bir anamnez ve spekulum muayenesinde vaginal göllenmenin olmaması ile ekarte edildi. Şüpheli durumlarda Nitrazin testi uygulandı.

Creasy kriterlerine göre, servikal efasmanı %80 ve üzerinde, servikal dilatasyonu 2 cm üzerinde ve düzenli kontraksiyonları hastalar preterm doğum eylemi tanısı aldılar. Creasy kriterleri olmaksızın düzenli uterin aktivitesi olan hastalar ise preterm doğum tehditi olarak değerlendirildiler.

Hospitalize edilen gebeler öncelikle litotomi pozisyonunda vaginal muayeneye alındılar ve dilatasyon, efasman, prezentasyon ve su kesesinin açılıp açılmaması yönünden vaginal tuşe ile değerlendirildiler. Daha sonra fetal kalp hareketleri (FHR) ve uterin kontraksiyonların tespiti için kardiotokografi aletine bağlandılar. Daha sonra da tüm gebelere servikal açıklık ve uzunluk incelemesi için hep aynı hekim tarafından olmak üzere Aloka® SSD-1700 ultrasonografi cihazıyla 5 MHz frekansında vaginal ultrasonografi yapıldı.

Tüm gebelere tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, idrar kültürü incelemesi yapıldı. Klinik olarak alt genital sistem enfeksiyonu semptomları olan gebelere, vaginal muayene yanında, akıntıdan alınan örneklerin mikroskopik incelemesi ve serviko-vaginal kültür için örnek alınması işlemleri yapıldı. Gebelerde özellikle anemiye,

lökositoza, üriner sistem ve alt genital sistem enfeksiyonu olup olmamasına dikkat edildi.

Çalışmaya dahil edilen 190 gebeye tedavi amacıyla uygulanan, hidrasyon-sedasyon-yatak istirahati veya tokolitik ajanların kullanılma endikasyonları hastaları izleyen hekimlerin insiyatifine bırakıldı. Preterm doğum eylemi veya preterm doğum tehditi ile başvuran gebelerin 70 tanesine tedavi amacıyla hidrasyon-sedasyon-yatak istirahati uygulandı ve Grup 1 olarak tanımlandı. 60 gebeye hidrasyon-sedasyon-yatak istirahati sonrası yapılan vaginal muayenede efasman ve dilatasyon miktarının artması veya uterin kontraksiyonların durmaması sonucu tokoliz tedavisi uygulandı ve Grup 2 olarak tanımlandı. 60 gebeye de direkt tokoliz tedavisi uygulandı ve Grup 3 olarak tanımlandı.

Hidrasyon için; 500 cc % 5 Dekstroz ve 500 cc Ringer laktat olmak üzere toplam 1000 cc mayi 60 dakika da gidecek şekilde IV uygulandı. Sedasyon için; Diazepam 10 mg amp. IV uygulandı ve gebeler sol yan pozisyonda yatak istirahatine alındılar.

Tokolitik ajanlar olarak Nifedipin (Nidilat® 10 mg caps., Sanofi-Doğu-Fransa) veya Ritodrin (Pre-par® 50 mg/5ml amp ve 10 mg tbl., Eczacıbaşı-Türkiye) kullanıldı. Nifedipin 20 mg PO ve 10 mg SL olarak uygulanan yükleme dozundan 4 saat sonra ilk gün için 4 x 2, ikinci gün 3 x 2, üçüncü ve sonraki günler 3 x 1 dozunda devam edildi. Verapamil HCI (İsoptin® 5 mg amp , Knoll-Almanya) taşikardiyi önlemek için ritodrin'le birlikte verildi. Ritodrin'e 50 mcg / dk (4 damla/dk) ile başlandı (500 cc % 5 dekstroz içerisine 2 amp. Pre-par® ve 2 amp. İsoptin®). Uterin kontraksiyonlar duruncaya kadar her 15 dakika da bir 50 mcg/dk arttırıldı. Maksimum 350 mcg/dk'ya çıkıldı. Eğer yan etkiler ortaya çıkarsa verilmekte olan dozun yarısına düşüldü. Uterin

kontraksiyonları kontrol altına alan düzeyde 12 saat infüzyona devam edildikten sonra her iki saatte bir 50 mcg/dk. düşülerek en son 100 mcg/dk.'da kalındı. Oral tedaviye infüzyon kesilmeden 30 dakika önce başlandı ve 2 saat arayla 10 mg tbl. şeklinde devam edilerek, daha sonraki günler tedrici olarak azaltıldı.

Ek tedavi olarak, üriner sistem enfeksiyonu saptanan gebelere ampisilin (Günlük doz; Ampisina® Mustafa Nevzat-Türkiye, 1 gram tbl.'den her 6 saatte bir) ve nitrofurantoin (Günlük doz; Pyeloseptyl®, Biofarma-Türkiye 50 mg caps.'den her 6 saatte bir) uygulandı. Alt genital sistem enfeksiyonu saptanan gebelere ise etkene yönelik olarak, kandida enfeksiyonu için; Pimarisin vaginal tbl. her gün bir tane 20 gün (Pimafucin® 25 mg tbl, Santa Farma-İtalya) ve pomad günde üç kez (Pimafucin® %2 lik) kullanıldı. Bakteriel vaginosis için; 5 gün süreyle günde bir kez %0,75 Metronidazol vaginal jel (Roza® %0,75 jel, Orva-Türkiye) veya 7 gün süreyle günde bir kez %2 Clindamysin krem intravaginal uygulandı. Trikomanas vaginiti için; Ornidazole (Biteral®, Roche-İsviçre 500 vaginal tbl.) her gün bir vaginal tablet şeklinde uygulandı.

Tüm gebeler doğuma kadar takip edilerek, doğum şekilleri ve doğum kiloları kaydedildi. Başvuru sırasındaki gebelik haftalarıyla uygulanan tedaviler sonrası doğuma kadar geçen süreler (latent period) kaydedildi ve tedavi başarıları gruplar arasında karşılaştırıldı.

İstatiksel olarak analizlerin hesaplanmasında Chi-square, student's *t*-test, Mc Nemar testi, Varyans analizi, Bonferroni yöntemi kullanıldı. Tüm verilerde ortalama değer, standart sapma, minimum ve maksimum değerler hesaplandı. Efasman-dilatasyon, servikal açıklık, servikal uzunluk ve uterin kontraksiyonların birbirleriyle ve tedaviler sonrası doğuma kadar geçen süre ve doğum kilolarının gruplar arasındaki karşılaştırılmasında ki istatistiksel anlamlılık $p < 0,005$ ile tanımlandı.

BULGULAR

Çalışmaya preterm eylem ön tanısıyla hospitalize edilen toplam 190 gebe dahil edildi. Yapılan vajinal muayene, vajinal ultrasonografi ve kardiotokografi sonuçlarına göre hastaları takip eden hekimlerin insiyatifinde 70 hastaya tedavi amaçlı hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati uygulandı ve Grup 1 olarak tanımlandı. 60 hastaya yine hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati uygulandı, ancak vaginal muayene bulgularının ilerlemesi ve uterin kontraksiyonların durmaması sonucu tokoliz tedavisi uygulandı ve Grup 2 olarak tanımlandı. 60 hastaya ise, direkt tokoliz tedavisi uygulandı ve Grup 3 olarak tanımlandı.

Tüm hastaların yaş ortalaması 26.1 (min:18, max:38) olarak bulundu. Grup 1'deki hastaların yaş ortalaması 26.4, Grup 2'deki hastaların yaş ortalaması 26.6, Grup 3'deki hastaların yaş ortalaması 25.1 olarak bulundu. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından Chi-Square testine göre istatistiki fark saptanmadı ($p < 0.487$).

Tüm hastaların median gravidaları 2, pariteleri 0.5, abortusları 0.0, tahliye küretajları 0.0 olarak bulundu. Gruplar arasında median gravidaları ($p < 0.499$), pariteleri ($p < 0.755$), abortusları ($p < 0.317$) ve tahliye küretajları ($p < 0.285$) açısından Chi-Square testine göre istatistiksel fark saptanmadı.

Toplam 190 hastanın başvuru sırasındaki gestasyonel yaş ortalaması 31.9 hafta idi. Grup 1'deki hastaların gestasyonel yaş ortalaması 32.1 , Grup 2'deki hastaların gestasyonel yaş ortalaması 31.7 , Grup 3'deki hastaların gestasyonel yaş ortalaması ise 31.8 olarak bulundu. Gruplar arasında başvuru sırasındaki gestasyonel yaşlar açısından Chi-Square testine göre istatistiki fark anlamlı bulunmadı ($p < 0.195$).

Toplam 190 hastanın %49.5'i multipar, %50.5'i primipar idi. 190 hastanın %50.5'nin önceden doğumu yoktu. %35.3'ünün önceki doğumu normal spontan vaginal

doğum ile, %14.2'sinin ise önceki doğumu sezeryan ile gerçekleşmişti. Gruplar arasında önceki doğumlar açısından Chi-Square testine göre istatistiki fark anlamlı bulunmadı ($p<0.957$).

Toplam 190 hastaya uygulanan tedaviler sonrası doğuma kadar geçen süre 31.2 gün olarak bulundu. Grup 1'de bu süre 35.8 gün, Grup 2'de bu süre 31.8 gün, Grup 3'de ise bu süre 25.4 olarak bulundu. 190 hastanın ortalama doğum kilosu 2790 gram olarak bulundu. Grup 1'de 2970 gr. , Grup 2'de 2780 gr. , Grup 3'de 2580 gr. olarak bulundu.

Ortalama Değişimler	Toplam 190 Hastanın
Yaş (yıl)	26.1
Evlilik süresi (yıl)	4.5
Gravida	2.17
Parite	0.77
Yaşayan	0.68
Abortus	0.30
T/C	0.10
Doğum yapmayanların oranı	% 50.5
Önceki doğumu NSVD olanların oranı	% 35.3
Önceki doğumu C/S olanların oranı	% 14.2
Multipar olanların oranı	% 49.5
Primipar olanların oranı	% 50.5

Tablo 1. Tüm hastaların yaş, evlilik süresi, gravida, parite, yaşayan, abortus ve tahliye küretaj ortalamaları, önceki doğum şekilleri ve multipar-primipar oranları

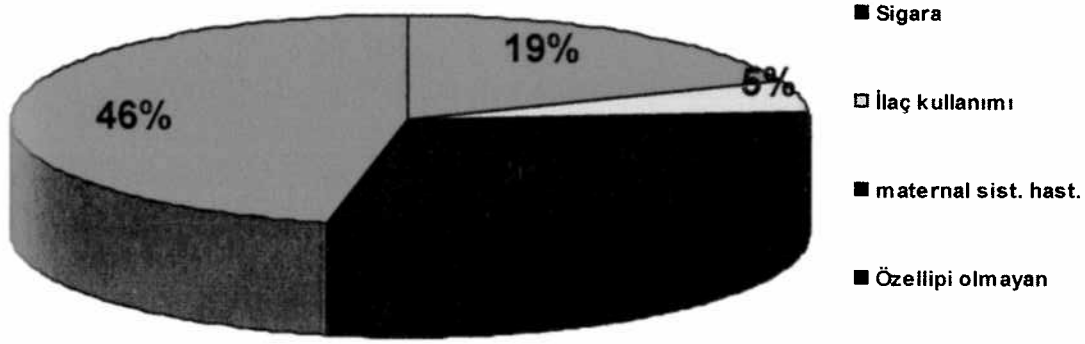
Ortalama Değişimler	Toplam 190 Hastanın	Max	Min
Başvuru sırasındaki gebelik haftası	31.9 (hafta)	35 (hafta)	24 (hafta)
Doğuma kadar geçen süre	31.2 (gün)	96 (gün)	1 (gün)
Doğum ağırlığı	2790 (gr)	4000 (gr)	650 (gr)

Tablo 2. Tüm hastaların başvuru sırasındaki gestasyonel yaş ortalamaları ve tedaviler sonrası doğuma kadar geçen süre ve doğum ağırlıklarının ortalaması.

Gruplar	Ortalama Doğum kilosu	Ortalama Doğum Süresi
Grup 1 (70 hasta)	2970 (gr)	35.8 (gün)
Grup 2 (60 hasta)	2780 (gr)	31.8 (gün)
Grup 3 (60 hasta)	2580 (gr)	25.4 (gün)

Tablo 3. Uygulanan tedaviler sonrası doğum ağırlıkları ve doğuma kadar geçen sürelerin ortalaması.

Tüm hastaların özgeçmişleri incelendiğinde; %5'nin medikal bir hastalık için ilaç kullandığı, %19'nun gebeliğinde sigara içicisi olduğu belirlendi. Hastaların %30'nun sistemik bir hastalığının olduğu, %46'sının ise herhangi bir özelliğinin olmadığı görüldü. Gruplar arasında özgeçmiş dağılımı bakımından Chi-Square testine göre istatistiki farklılık anlamlı bulunmadı ($p < 0.948$) (Grafik 1).



Grafik 1. Tüm hastaların özgeçmişlerindeki faktörlerin dağılımı.

EFASMAN	GRUP 1 Tedavi	GRUP 2 Tedavi	GRUP 3 Tedavi	Toplam
Yok	45 % 44.6	35 % 34.7	21 % 20.8	101 %100
% 0-40	17 % 32.1	19 % 35.8	17 % 32.1	53 % 100
% 50-60	6 % 19.4	5 % 16.1	20 % 64.5	31 % 100
% 70 ve üstü	2 % 40.0	1 % 20.0	2 % 40.0	5 %100

Tablo 4. Hastalara ilk vaginal muayenede saptanan efasman oranlarına göre uygulanan tedavi şekilleri.

Tablo 4’de de görüldüğü gibi, efasman oranları arttıkça tokoliz tedavisi daha çok tercih edilirken, efasman oranları azaldıkça hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisi daha çok tercih edilmiştir. Efasman oranlarına göre uygulanan tedavi şekilleri açısından istatistiki farklılık Chi-Square testine göre anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

DİLATASYON	GRUP 1 Tedavi	GRUP 2 Tedavi	GRUP 3 Tedavi	Toplam
Kapalı	43 % 43.4	35 % 35.4	21 % 21.2	99 %100
1-2 cm	21 % 29.6	23 % 32.4	27 % 38.0	71 % 100
3-4 cm	5 % 27.8	2 % 11.1	11 % 61.1	18 % 100
5 cm ve üstü	1 % 50.0	- -	1 % 50.0	2 %100

Tablo 5. Hastalara ilk vaginal muayenede saptanan dilatasyon oranlarına göre uygulanan tedavi şekilleri.

Tablo 5’de de görüldüğü gibi, dilatasyon oranları azaldıkça Grup 1 tedavi, Grup 2 ve 3’e göre daha fazla tercih edilmiştir. Aksine dilatasyon oranları arttıkça Grup 3 tedavi, Grup 1 ve 2’ ye göre daha fazla tercih edilmiştir. Dilatasyon oranlarına göre uygulanan tedavi şekilleri açısından istatistiki farklılık Chi-Square testine göre anlamlı bulunmuştur ($p<0.016$).

SERVİKAL UZUNLUK	GRUP 1 Tedavi	GRUP 2 Tedavi	GRUP 3 Tedavi	Toplam
15-19 mm	- -	2 % 50.0	2 % 50.0	4 %100
20-25 mm	4 % 12.5	10 % 31.3	18 % 56.3	32 % 100
26-30 mm	27 % 32.9	29 % 35.4	26 % 31.7	82 % 100
31-35 mm	36 % 54.5	16 % 24.2	14 % 21.2	66 % 100
36-40 mm	3 % 50.0	3 % 50.0	- -	6 % 100

Tablo 6. Vaginal ultrasonografide saptanan servikal uzunluk oranlarına göre uygulanan tedavi şekilleri.

Tablo 6’da da görüldüğü üzere, servikal uzunluk miktarı arttıkça Grup 1 tedavi, Grup 2 ve 3 tedavilerine oranla daha çok tercih edilmiş. Servikal uzunluk miktarı azaldığında ise Grup 3 tedavi, Grup 1 ve 2 tedavilerine oranla daha fazla tercih edilmiştir. Servikal uzunluk oranlarına göre uygulanan tedavi şekilleri açısından istatistiki farklılık Chi-Square testine göre anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

SERVİKAL AÇIKLIK	GRUP 1 Tedavi	GRUP 2 Tedavi	GRUP 3 Tedavi	Toplam
yok	40 % 46.5	27 % 31.4	19 % 22.1	86 %100
1-5 mm	11 % 34.4	13 % 40.6	8 % 25.0	32 % 100
6-10 mm	17 % 28.3	18 % 30.0	25 % 41.7	60 % 100
11-15 mm	2 % 16.7	2 % 16.7	8 % 66.6	12 % 100

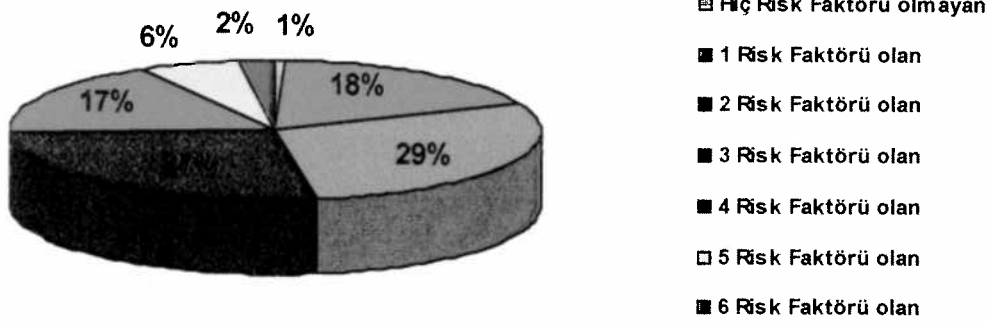
Tablo 7. Vaginal ultrasonografide saptanan servikal açıklık oranlarına göre uygulanan tedavi şekilleri.

Tablo 7’de de görüldüğü gibi, servikal açıklık miktarı azaldıkça Grup 1 ve 2 tedaviler, Grup 3 tedavisine oranla daha fazla tercih edilmişlerdir. Servikal açıklık miktarı arttıkça Grup 3 tedavi, Grup 1 ve 2 tedavilere oranla daha fazla tercih edilmiştir. Servikal açıklık oranlarına göre uygulanan tedavi şekilleri açısından istatistiki farklılık Chi-Square testine göre anlamlı bulunmuştur ($p<0.014$).

Uterin Kontraksiyon	GRUP 1 Tedavi	GRUP 2 Tedavi	GRUP 3 Tedavi	Toplam
Kontraksiyon yok	4 % 44.4	- -	5 % 55.6	9 %100
Düzensiz Kontraksiyon	32 % 41.0	23 % 29.5	23 % 29.5	78 % 100
Düzenli Kontraksiyon	34 % 33.0	37 % 35.9	32 % 31.5	103 % 100

Tablo 8. Hastaların ilk kardiotokografisindeki uterin kontraksiyonların durumuna göre seçilen tedavi şeklinin karşılaştırılması.

Tablo 8’de de görüldüğü gibi, başvuru sırasındaki uterin kontraksiyonların durumu seçilecek tedavi şeklini etkilememektedir. Uterin kontraksiyonlara göre seçilen tedavi şekilleri arasında istatistiki farklılık Chi-Square testine göre anlamlı bulunmamıştır ($p<0.182$).



Grafik 2. Hiç risk faktörü olmayan ve birden fazla risk faktörü olan hastaların yüzdeleri.

Risk Faktörleri	190 hastanın
Ağır iş yükü	23
Gebelikte geçirilmiş operasyon	1
Travma	7
Az kilo alımı	22
Çok kilo alımı	6
Vaginal kanama öyküsü	61
Yardımcı üreme teknikleri ile gebelik	9
Düşük sosyo-ekonomik düzey	82
Erken doğum öyküsü	38
Çoğul gebelik	14
Multiparite	38
Fetal anomali	6
Uterin anomali	8
Servikal yetmezlik	8
Alt genital sistem enfeksiyonu	37
İdrar yolu enfeksiyonu	67
Hidramniyoz	14
Plasenta patolojisi	19
Anemi	53

Tablo 9. 190 hastadaki risk faktörlerinin sayısal dağılımı.

190 hastanın sadece birinde (%0.5) gebelikte geçirilmiş operasyon öyküsü mevcuttu. Bu operasyon; orak hücreli anemisi bulunan 28 haftalık gebeye tekrarlayan akut kolesistit atakları nedeniyle uygulanan kolesistektomi operasyonu idi. Hastaya intraoperatif ve postoperatif dönemde tokoliz uygulandı ve doğumu 44 gün geciktirildi.

Preterm doğum öyküsü bulunan 38 olgunun 4'ünün önceki gebeliği 28-30. gebelik haftalarında, 19'unun 30-32. gebelik haftalarında, 10'unun 32-34. gebelik

haftalarında ve 5'inin de 34-36. gebelik haftalarında sonlandığı bulundu. Preterm doğum öyküsü bulunan 38 hastadan 11'ine Grup 1 tedavi, 12'sine Grup 2 tedavi, 15'ine Grup 3 tedavi uygulanmıştır. Preterm doğum öyküsü bulunan hastalara seçilen tedaviler arasında Chi-Square testine göre istatistiki farklılık anlamlı bulunmadı ($p<0.419$).

Uterin anomali olarak değerlendirilen 8 hastanın 5'inde leiomyom, 2'sinde uterus subseptus, 1'inde de bicornus unikollis uterus saptandı. Leiomyom saptanan 5 hastanın başvuru sırasındaki gestasyonel yaş ortalaması 31.6 hafta iken, uterus subseptus saptanan 2 hastanın başvuru sırasındaki gestasyonel yaş ortalaması 31.5 hafta idi. Uterus bicornis unikollis saptanan tek hasta ise 29. gestasyonel haftada başvurmuştu. Risk faktörü olarak uterin anomali saptanan 8 hastadan; 1'ine Grup 1 tedavi , 4'üne Grup 2 tedavi , 3'üne de Grup 3 tedavi uygulandı. Bu hastalara seçilen tedaviler arasında Chi-Square testine göre istatistiki farklılık anlamlı bulunmadı ($p<0.311$).

Fetal anomali saptanan 6 olgudan 2'sinde gastrointestinal sistem obstrüksiyonu, 1'inde omfalosel, 3'ünde üriner sistem anomalisi (fetal böbrek pelvisleri 10 mm üzerinde olan) saptandı. Bu 6 olgudan 2'sine Grup 1 tedavi , 3'üne Grup 2 tedavi , 1'ine Grup 3 tedavi uygulanmıştır. Fetal anomali olarak değerlendirilen hastalara seçilen tedaviler arasında Chi-Square testine göre istatistiki farklılık anlamlı bulunmadı ($p<0.497$).

Çoğul gebelik ile başvuran 14 olgudan 13'ü ikiz gebelik, biri üçüz gebelikti. Ortalama gestasyonel yaş 31.5 haftaydı. 14 hastanın 3'ü Grup1 ile tedavi , 5'i Grup 2 ile tedavi, 6'sı Grup 3 ile tedavi edilmişlerdir. Çoğul gebeliklerde seçilen tedaviler arasında Chi-Square testine göre istatistiki farklılık anlamlı bulunmadı ($p<0.435$).

Üriner sistem enfeksiyonu saptanan 67 hastadan 33'ünde Grup 1 tedavi , 20'sinde Grup 2 tedavi , 14'ünde Grup 3 tedavi uygulanmıştır. Grup 1 tedavi , Grup 2 ve 3 tedavilere göre daha fazla tercih edildiği için üriner sistem enfeksiyonu bulunan hastalara seçilen tedavi şekilleri arasında Chi-Square testine göre istatistiki farklılık anlamlı bulundu ($p<0.17$).

Gebeliğin herhangi bir döneminde vaginal kanama geçiren toplam 61 hastanın 44'ünde (%72.1) plasenta patolojisi yokken, 17'sinde ise (%27.9) USG ile saptanan plasenta patolojisi mevcuttu. Chi-Square testine göre vaginal kanama öyküsü ile plasenta patolojisi arasındaki ilişki anlamlı bulundu ($p<0.005$).

Ağır iş yükü, travma, gebelikte az veya çok kilo alımı,yardımcı üreme teknikleri ile oluşan gebelik, düşük sosyoekonomik düzey, multiparite, servikal yetmezlik, vaginit, hidramnios, anemi gibi risk faktörlerinin bulunduğu hastalarla seçilen tedavi şekilleri arasında Chi-Square testine göre istatistiksel anlamda farklılık bulunmamıştır.

EFASMAN	SERVİKAL UZUNLUK					Toplam
	15-19 mm	20-25 mm	26-30 mm	31-35 mm	36-40 mm	
Yok	-	1	35	59	6	101
	-	% 1.0	% 34.7	% 58.4	% 5.9	% 100
% 0-40	1	14	31	7	-	53
	% 1.9	% 26.4	% 58.5	% 13.2	-	% 100
% 50-60	1	14	16	-	-	31
	% 3.2	% 45.2	% 51.6	-	-	% 100
% 70 ve üstü	2	3	-	-	-	5
	% 40.0	% 60.0	-	-	-	% 100

Tablo 10. Efasman yüzdesi ile servikal uzunluk arasındaki ilişki.

Tablo 10'dan anlaşılabacağı üzere, hastaların ilk vaginal muayenelerindeki efasman yüzdesi arttıkça ultrasonografiyle saptanan servikal uzunluk miktarı azalmaktadır. Tersine, efasman yüzdesi azaldıkça servikal uzunluk miktarı artmaktadır. Efasman yüzdesiyle, servikal uzunluk arasında negatif korelasyon anlamlı bulundu. R_s (korelasyon katsayısı) = 0.675 , $p < 0.001$

EFASMAN	SERVİKAL AÇIKLIK				TOPLAM
	yok	1-5 mm	6-10 mm	11-15 mm	
Yok	76 % 75.2	14 % 13.9	11 % 10.9	- -	101 % 100
% 0-40	9 % 17.0	16 % 30.2	27 % 50.9	1 % 1.9	53 % 100
% 50-60	1 % 3.2	2 % 6.5	21 % 67.7	7 % 22.6	31 % 100
% 70 ve üstü	- -	- -	1 % 20.0	4 % 80.0	5 % 100

Tablo 11. Efasman yüzdesi ile servikal açıklık arasındaki ilişki.

Tablo 11'dan anlaşılabacağı üzere, hastaların ilk vaginal muayenelerindeki efasman yüzdesi arttıkça ultrasonografiyle saptanan servikal açıklık miktarı artmaktadır. Efasman yüzdesi azaldıkça servikal açıklık miktarı da azalmaktadır. Efasman yüzdesiyle, servikal açıklık arasında pozitif korelasyon anlamlı bulundu. R_s = 0.717 , $p < 0.001$)

DİLATASYON (cm)	SERVİKAL UZUNLUK (mm)					TOPLAM
	15-19	20-25	26-30	31-35	36-40	
Kapalı	-	1	35	57	6	99
	-	% 1.0	% 35.4	57.6	% 6.1	% 100
1-2	2	18	42	9	-	53
	% 2.8	% 25.4	% 59.2	% 12.7	-	% 100
3-4	1	12	5	-	-	18
	% 5.6	% 66.7	% 27.8	-	-	% 100
5 ve üstü	1	1	-	-	-	5
	% 50.0	% 50.0	-	-	-	% 100

Tablo 12. Dilatasyon ile servikal uzunluk arasındaki ilişki.

Tablo 12’den anlaşılacağı üzere, hastaların ilk vaginal muayenelerindeki dilatasyon miktarı arttıkça ultrasonografiyle saptanan servikal uzunluk miktarı azalmaktadır. Dilatasyon miktarı azaldıkça servikal uzunluk miktarı artmaktadır. Dilatasyon miktarı ile servikal uzunluk arasında negatif korelasyon anlamlı bulundu ($R_s = 0.659$, $p < 0.000$).

DİLATASYON (cm)	SERVİKAL AÇIKLIK				TOPLAM
	yok	1-5 mm	6-10 mm	11-15 mm	
Kapalı	75 % 75.8	14 % 14.1	10 % 10.1	- -	99 % 100
1-2	11 % 15.5	18 % 25.4	40 % 56.3	2 % 2.8	71 % 100
3-4	- -	- -	10 % 55.6	8 % 44.4	18 % 100
5 ve üstü	- -	- -	- -	2 % 100	2 % 100

Tablo 13. Dilatasyon ile servikal açıklık arasındaki ilişki.

Tablo 13'den de anlaşılacağı üzere, hastaların ilk vaginal muayenelerindeki dilatasyon miktarı arttıkça ultrasonografiyle saptanan servikal açıklık miktarı artmaktadır. Dilatasyon miktarı azaldıkça servikal açıklık miktarı da azalmaktadır. Dilatasyon miktarı ile servikal uzunluk arasında pozitif korelasyon anlamlı bulundu. ($R_s = 0.717$, $p < 0.000$)

EFASMAN	İLK UTERİN KONTRAKSİYON			TOPLAM
	Kontraksiyon yok	Düzensiz kontraksiyon	Düzenli kontraksiyon	
Yok	1 % 1.0	45 % 44.6	55 % 54.5	101 % 100
% 0-40	5 % 9.4	19 % 35.8	29 % 54.7	53 % 100
% 50-60	3 % 9.7	12 % 38.7	16 % 51.6	31 % 100
% 70 ve üstü	- -	2 % 40	3 % 60.0	5 % 100

Tablo 14. Efasman yüzdesi ile ilk uterin kontraksiyonların karşılaştırılması.

Tablo 14' deki bulguların eşliğinde hastaların ilk vaginal muayenelerindeki efasman yüzdesi ile ilk uterin kontraksiyonların şekilleri arasındaki ilişki Chi-Square testine göre anlamlı bulunmadı ($p < 0.234$).

DİLATASYON (cm)	İLK UTERİN KONTRAKSİYON			TOPLAM
	Kontraksiyon yok	Düzensiz kontraksiyon	Düzenli kontraksiyon	
Kapalı	1 % 1.0	45 % 44.5	53 % 53.5	99 % 100
1-2	6 % 8.5	26 % 36.6	39 % 54.9	71 % 100
3-4	2 % 11.1	6 % 33.3	10 % 55.6	18 % 100
5 ve üstü	- -	1 % 50.0	1 % 50.0	2 % 100

Tablo 15. Dilatasyon miktarı ile ilk uterin kontraksiyonların karşılaştırılması.

Tablo 15’ deki bulguların eşliğinde hastaların ilk vaginal muayenelerindeki dilatasyon miktarı ile ilk uterin kontraksiyonların şekilleri arasındaki ilişki Chi-Square testine göre anlamlı bulunmadı ($p<0.257$).

SERVİKAL UZUNLUK (mm)	İLK UTERİN KONTRAKSIYON			TOPLAM
	Kontraksiyon yok	Düzensiz kontraksiyon	Düzenli kontraksiyon	
15-19	-	3	1	4
	-	% 75.0	% 25.0	% 100
20-25	1	12	19	32
	% 3.1	% 37.5	% 59.4	% 100
26-30	7	26	49	31
	% 8.5	% 31.7	% 59.8	% 100
31-35	1	33	32	66
	% 1.5	% 50.0	% 48.5	% 100
36-40	-	4	2	6
	-	% 66.7	% 33.3	% 100

Tablo 16. Servikal uzunluğun ilk uterin kontraksiyonlarla karşılaştırılması.

Tablo 16’ deki bulguların eşliğinde hastaların vaginal ultrasonografide saptanan servikal uzunluk miktarı ile ilk uterin kontraksiyonların şekilleri arasındaki ilişki Chi-Square testine göre anlamlı bulunmadı ($p<0.154$).

SERVİKAL AÇIKLIK (mm)	İLK UTERİN KONTRAKSİYON			TOPLAM
	Kontraksiyon yok	Düzensiz kontraksiyon	Düzenli kontraksiyon	
yok	1 % 1.2	41 % 47.7	44 % 51.2	86 % 100
1-5	- -	12 % 37.5	20 % 62.5	32 % 100
6-10	7 % 11.7	22 % 36.7	31 % 51.7	60 % 100
11-15	1 % 8.3	3 % 25.0	8 % 66.7	12 % 100

Tablo 17. Servikal açıklığın ilk uterin kontraksiyonlarla karşılaştırılması.

Tablo 17’ deki bulguların eşliğinde hastaların vaginal ultrasonografide saptanan servikal açıklık miktarı ile ilk uterin kontraksiyonların şekilleri arasındaki ilişki Chi-Square testine göre anlamlı bulunmadı ($p < 0.309$).

İLK UTERİN KONTRAKSİYON	Alt Genital Sistem Enf.		Toplam
	Yok	Var	
kontraksiyon yok	8 % 88.9	1 % 11.1	9 % 100
düzensiz kontraksiyon	68 % 87.2	10 % 12.8	78 % 100
düzenli kontraksiyon	77 % 74.8	26 % 25.2	103 % 100
Toplam	153 % 80.5	37 % 19.5	190 % 100

Tablo 18. Alt genital sistem enfeksiyonu ile ilk uterin kontraksiyon şekilleri arasındaki ilişki.

Tablo 18'e göre alt genital sistem enfeksiyonu varolan gebelerin ilk uterin kontraksiyonlarının düzenli kontraksiyon olma oranı artmaktadır. Chi-Square testine göre bu ilişki anlamlıdır ($p<0.037$). Ancak alt genital sistem enfeksiyonu olan ve olmayanlar arasında ilk uterin kontraksiyonların şekilleri bakımından farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p<0.910$).

İLK UTERİN KONTRAKSİYON	Üriner Sistem Enfeksiyonu		Toplam
	Yok	Var	
kontraksiyon yok	8 % 88.9	1 % 11.1	9 % 100
düzensiz kontraksiyon	53 % 67.9	25 % 32.9	78 % 100
düzenli kontraksiyon	62 % 60.2	41 % 39.8	103 % 100
Toplam	123 % 64.7	67 % 35.3	190 % 100

Tablo 19. Üriner sistem enfeksiyonu ile ilk uterin kontraksiyon şekilleri arasındaki ilişki.

Tablo 19'a göre üriner sistem enfeksiyonu varolan gebelerin ilk uterin kontraksiyonlarının düzenli kontraksiyon olma oranı artmaktadır. Chi-Square testine göre bu ilişki anlamlıdır ($p<0.077$). Ancak üriner sistem enfeksiyonu olan ve olmayanlar arasında ilk uterin kontraksiyonların şekilleri bakımından farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p<0.167$).

İLK UTERİN KONTRAKSİYON	TEDAVİ SONRASI KONTRAKSİYONLAR			Toplam
	kontraksiyon yok	düzensiz kontraksiyon	düzenli kontraksiyon	
kontraksiyon yok	9 % 100	- -	- -	9 % 100
düzensiz kontraksiyon	63 % 80.8	14 % 17.9	1 % 1.3	78 % 100
düzenli kontraksiyon	65 % 63.1	31 % 30.1	7 % 6.8	103 % 100
Toplam	137 % 72.1	45 % 23.7	8 % 4.2	190 % 100

Tablo 20. 190 hastanın ilk ve son uterin kontraksiyonlarının karşılaştırılması.

Tablo 20'deki bulgulara göre; tüm gruplar birlikte ele alındığında başvuru sırasında kontraksiyonu olmayan 9 hastanın tümünde tedavi sonrası da kontraksiyon yoktur. İlk kontraksiyonları düzensiz olan 78 hastanın tedavi sonrası 63'ünde kontraksiyon kalmazken, 14'ünde düzensiz şekilde kontraksiyonlar devam etmiş, 1 hastada ise düzenli kontraksiyonlar başlamıştır. İlk kontraksiyonları düzenli olan 103 hastanın tedavi sonrası 65'inde kontraksiyon kalmazken, 31'inde kontraksiyonlar düzensiz hale dönüşmüş, 7 'sinde ise düzenli kontraksiyonlar devam etmiştir. 190 hastanın tedavi öncesindeki uterin kontraksiyonları ile tedavi sonrasındaki kontraksiyon şekilleri arasında istatistiki farklılık Mc Nemar testine göre anlamlı bulunmuştur ($p<0.000$).

İLK UTERİN KONTRAKSİYON	TEDAVİ SONRASI KONTRAKSİYONLAR			Toplam
	kontraksiyon yok	düzensiz kontraksiyon	düzenli kontraksiyon	
kontraksiyon yok	4 % 100	- -	- -	4 % 100
düzensiz kontraksiyon	32 % 100	- -	- -	32 % 100
düzenli kontraksiyon	29 % 85.3	3 % 8.8	2 % 5.9	34 % 100
Toplam	65 % 92.9	3 % 4.3	2 % 2.9	70 % 100

Tablo 21. Grup 1 için ilk ve son uterin kontraksiyonlarının karşılaştırılması.

Grup 1'deki toplam 70 hastanın ilk ve tedavi sonrasındaki uterin kontraksiyon şekilleri arasında Mc Nemar testine göre istatistiki farklılık anlamlı bulundu ($p<0.000$). Bir başka şekilde ifade etmek gerekirse, başvuru sırasında düzenli veya düzensiz kontraksiyonları olan toplam 66 hastanın 61'inde hidrasyon, sedasyon ve yatak istirahati tedavisinden sonra uterin kontraksiyon kalmamıştır.

İLK UTERİN KONTRAKSİYON	TEDAVİ SONRASI KONTRAKSİYONLAR			Toplam
	kontraksiyon yok	düzensiz kontraksiyon	düzenli kontraksiyon	
düzensiz kontraksiyon	17 % 73.9	5 % 21.7	1 % 4.3	23 % 100
düzenli kontraksiyon	19 % 51.4	15 % 40.5	3 % 8.1	37 % 100
Toplam	36 % 60.0	20 % 33.3	4 % 6.7	60 % 100

Tablo 22. Grup 2 için ilk ve son uterin kontraksiyonlarının karşılaştırılması.

Grup 2'deki toplam 60 hastanın ilk ve tedavi sonrasındaki uterin kontraksiyon şekilleri arasında Mc Nemar testine göre istatistiki farklılık anlamlı bulundu ($p<0.000$). Başvuru esnasında ki ilk uterin kontraksiyonları düzenli veya düzensiz olan toplam 60 hastanın 36'sında hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati sonrası uygulanan tokoliz tedavisinden sonra kontraksiyon kalmazken, 20'sinde düzensiz, 4'ünde düzenli kontraksiyonlar devam etmiştir.

İLK UTERİN KONTRAKSİYON	TEDAVİ SONRASI KONTRAKSİYONLAR			Toplam
	kontraksiyon yok	düzensiz kontraksiyon	düzenli kontraksiyon	
kontraksiyon yok	5 % 100	- -	- -	5 % 100
düzensiz kontraksiyon	14 % 60.9	9 % 39.1	- -	23 % 100
düzenli kontraksiyon	17 % 53.1	13 % 40.6	2 % 6.3	32 % 100
Toplam	36 % 60.0	22 % 36.7	2 % 3.3	60 % 100

Tablo 23. Grup 3 için ilk ve son uterin kontraksiyonlarının karşılaştırılması.

Grup 3'deki toplam 60 hastanın ilk ve tedavi sonrasındaki uterin kontraksiyon şekilleri arasında Mc Nemar testine göre istatistiki farklılık anlamlı bulundu ($p<0.000$). Bir başka ifadeyle; başvuru esnasındaki uterin kontraksiyonları düzenli veya düzensiz olan toplam 55 hastanın 31'nde direkt tokoliz tedavisi sonrası uterin kontraksiyon kalmazken, 24'ünde düzensiz veya düzenli uterin kontraksiyon devam etmiştir.

	Gruplar	Toplam Hasta Sayısı	Ortalama	Standart Sapma	Minimum	Maximum
Doğum süresi (gün)	Grup 1	70	35.8	21.3	1.0	96.0
	Grup 2	60	31.8	17.8	3.0	76.0
	Grup 3	60	25.4	17.2	1.0	71.0
	Toplam	190	31.2	19.4	1.0	96.0
Doğum kilosu (gr.)	Grup 1	70	2977.1	598.5	650.0	3900.0
	Grup 2	60	2781.6	714.0	1200.0	3950.0
	Grup 3	60	2580.8	686.0	800.0	4000.0
	Toplam	190	2790.2	681.0	650.0	4000.0

Tablo 24. Grupların doğum ağırlığı ve doğuma kadar geçen sürelerinin ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri.

Hidrasyon, sedasyon ve yatak istirahati tedavisi alan 70 hastanın başvuru esnasından doğuma kadar geçen süreleri ortalama 35.8 gün, ortalama doğum ağırlıkları 2977.1 gram iken, direkt tokoliz tedavisi alan 60 hastada bu süre 25.4 gün ve 2580 gram olarak bulundu.

Grup	Ek Tedavi	Ortalama Doğum Süresi (gün)	Toplam (hasta sayısı)
1	yok	29.7	24
	var	38.3	46
	toplam	35.8	70
2 veya 3	yok	27.1	67
	var	31.4	53
	toplam	28.6	120
Toplam	yok	27.8	91
	var	34.5	99
	toplam	31.2	190

Tablo 25. Grup 1 ± ek tedavi ile Grup 2 veya 3 ± ek tedavi sonrası doğuma kadar geçen sürelerinin karşılaştırılması

Tedavi olarak hidrasyon, sedasyon ve yatak istirahati uygulanan hastalara ek tedavi uygulanmadığında doğuma kadar geçen süre 29.7 gün iken, ek tedavi (alt genital sistem enfeksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonu tedavisi) uygulandığında bu süre 38.9 güne çıkmaktadır. Tokoliz tedavisi alan ve ek bir tedavi uygulanmayan hastalarda doğuma kadar geçen süre 27.1 gün iken, ek tedavi uygulandığında bu süre 31.4 güne çıkmaktadır. Yapılan varyans analizine göre; sadece hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisi alan hastalarla, sadece tokoliz tedavisi alan hastalar arasında doğuma kadar geçen süreler açısından istatistiki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p<0.80$) . Hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati ve ek tedavi alan hastalarla, tokoliz ve ek tedavi alan hastalar arasında doğuma kadar geçen süreler açısından istatistiki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p<0.95$).

Grup	Ek Tedavi	Ortalama Doğum Kilosu (gr.)	Toplam (hasta sayısı)
1	yok	2743.7	24
	var	3110.6	46
	toplam	2977.1	70
2 veya 3	yok	2691.7	67
	var	2713.6	53
	toplam	2681.2	120
Toplam	yok	2705.4	91
	var	2899.2	99
	toplam	2790.2	190

Tablo 26. Grup 1 ± ek tedavi ile Grup 2 veya 3 ± ek tedavi sonrası ortalama doğum ağırlığının karşılaştırılması.

Tedavi olarak hidrasyon, sedasyon ve yatak istirahati uygulanan hastalara ek tedavi uygulanmadığında ortalama doğum ağırlığı 2743.7 gram iken, ilave olarak ek tedavi (alt genital sistem enfeksiyonu ve üriner sistem enfeksiyonu tedavisi) uygulandığında bu ağırlık 3110.6 gram'a çıkmaktadır. Tokoliz tedavisi alan ve ek bir tedavi uygulanmayan hastalarda ortalama doğum ağırlığı 2691.7 gram iken, tokolize ilave ek tedavi uygulandığında bu ağırlık 2713.6 gram'a çıkmaktadır. Yapılan varyans analizine göre; sadece hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisi alan hastalarla, sadece tokoliz tedavisi alan hastalar arasında ortalama doğum ağırlıkları açısından istatistiki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p<0.110$). Hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati ve ek tedavi alan hastalarla, tokoliz ve ek tedavi alan hastalar arasında ortalama doğum ağırlıkları açısından istatistiki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p<0.129$).

Grup	Ek Tedavi	Ortalama Doğum Süresi (gün)	Toplam (hasta sayısı)
1	yok	29.7	24
	var	38.3	46
	toplam	35.8	70
2	yok	32.5	28
	var	32.6	32
	toplam	31.8	60
3	yok	23.4	39
	var	29.6	21
	toplam	25.4	60

Tablo 27. Üç grubun ek tedavili ve ek tedavisiz birbirleriyle ortalama doğum süreleri açısından karşılaştırılması.

Ek tedavi uygulanmadan hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisi alan hastalarla, bu tedavi sonrası tokoliz tedavisi alan hastalar ve direkt tokoliz tedavisi alan hastalar arasında yapılan varyans analizine göre; doğuma kadar geçen süreler açısından istatistiki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p<0.133$). Hastalar bu tedavilere ilave olarak ek tedavi aldığı da, varyans analizine göre; doğuma kadar geçen süreler açısından istatistiki farklılık anlamlı bulunmamıştır ($p<0.230$).

Grup	Ek Tedavi	Ortalama Doğum Kilosu (gr.)	Toplam (hasta sayısı)
1	yok	2743.7	24
	var	3111.1	46
	toplam	2977.1	70
2	yok	2848.2	28
	var	2836.5	32
	toplam	2781.6	60
3	yok	2579.4	39
	var	2607.1	21
	toplam	2580.8	60

Tablo 28. Üç grubun ek tedavili ve ek tedavisiz birbirleriyle ortalama doğum ağırlıkları açısından karşılaştırılması.

Hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisi alan hastalarla, bu tedavi sonrası tokoliz tedavisi alan hastalar ve direkt tokoliz tedavisi alan hastalar arasında yapılan varyans analizine göre; ortalama doğum ağırlıkları açısından istatistiki farklılık anlamlı bulunmuştur ($p<0.16$). Hangi gruplar arasında farklılık olduğunu anlamak için Bonferroni yöntemi ile bakıldığında, hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisi alan hastalarla, direkt tokoliz tedavisi alan hastalar arasındaki farklılık anlamlı bulunmuştur. Hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisi alan hastalar, direkt tokoliz tedavisi alan hastalardan ortalama 396.3 gram daha fazla doğum ağırlıklı bebek doğurmuşlardır.

Grup	Efasman (%)	Ortalama Doğum süresi (gün)	Toplam (hasta sayısı)
1	Yok	41.2	45
	0-40	32.4	17
	50-60	16.5	6
	70 ve üstü	1.0	2
	Toplam	35.8	70
2	Yok	40.9	35
	0-40	21.3	19
	50-60	13.6	5
	70 ve üstü	5.0	1
	Toplam	31.8	60
3	Yok	36.8	21
	0-40	26.0	17
	50-60	14.3	20
	70 ve üstü	12.0	2
	Toplam	25.4	60

Tablo 29. Başvuru esnasında vaginal tuşedeki efasman oranlarına göre hastalara uygulanan tedaviler sonrası doğuma kadar geçen ortalama sürelerin karşılaştırılması.

Başvuru sırasında efasmanı olmayan hastalara daha çok hidrasyon, sedasyon ve yatak istirahati tedavisi tercih edilirken, efasmanı %50 ve üzerinde olan hastalara hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati sonrası tokoliz veya direkt tokoliz tedavisi daha çok tercih edilmiştir. Efasmanı olmayan veya düşük olan hastalarda, doğumu geciktirme süresi, uygulanan her üç tedavi şekliyle de, benzer oranda yüksek bulunurken, efasman yüzdesi yüksek olan hastalarda ise, direkt tokoliz tedavisi ile doğumu geciktirme süresi diğer tedavilere oranla daha yüksek bulunmuştur. Tablo 29'dan da anlaşılacağı gibi,

başvuru sırasındaki efasmanı % 70 ve üzerinde olan hastalarda direkt tokoliz tedavisiyle doğum ortalama 12 gün geciktirilirken, bu süre hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati uygulanan hastalarda ortalama 1 gün ile sınırlı kalmıştır.

Bonferroni yöntemi ile yapılan ikili analizlerde; efasmanı olmayan hastalarla, efasmanı % 0-40 , % 50-60 veya % 70 ve üzerinde olan hastalar arasında uygulanan tedavilerden sonra doğuma kadar geçen ortalama süreler açısından istatistiki farklılık anlamlı bulundu ($p<0.05$) .

Grup	Efasman (%)	Ortalama Doğum Kilosu (gr.)	Toplam (hasta sayısı)
1	Yok	3108.8	45
	0-40	2811.7	17
	50-60	2683.3	6
	70 ve üstü	2300.0	2
	Toplam	2977.1	70
2	Yok	3027.1	35
	0-40	2494.7	19
	50-60	2470.0	5
	70 ve üstü	1200.0	1
	Toplam	2781.6	60
3	Yok	2973.8	21
	0-40	2667.6	17
	50-60	2202.5	20
	70 ve üstü	1500.0	2
	Toplam	2580.8	60

Tablo 30. Başvuru esnasında vaginal tuşedeki efasman oranlarına göre hastalara uygulanan tedaviler sonrası ortalama doğum ağırlıklarının karşılaştırılması.

Başvuru sırasında efasmanı olmayan hastalarda uygulanan her üç tedavi sonrasında da benzer oranda ve yüksek doğum ağırlıkları elde edilirken, efasman oranları artmış hastalarda ortalama doğum ağırlıkları düşmektedir. Efasmanı % 70 ve üzerinde olan 5 hastadan 2'sine hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisi uygulanmış ve ortalama doğum ağırlığı 2300 gr olarak bulunmuşken, bu ağırlık direkt tokoliz uygulanan 2 hastada 1500 gr, hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati sonrası tokoliz uygulanan 1 hastada 1200 gr bulunmuştur.

Bonferroni yöntemi ile yapılan ikili analizlerde; efasmanı olmayan hastalarla, efasmanı % 0-40 , % 50-60 veya % 70 ve üzerinde olan hastalar arasında uygulanan tedavilerden sonra ortalama doğum ağırlıkları açısından istatistiki farklılık anlamlı bulundu ($p<0.05$).

Grup	Dilatasyon (cm)	Ortalama Doğum süresi (gün)	Toplam (hasta sayısı)
1	Kapalı	41.2	43
	1-2	31.9	21
	3-4	12.6	5
	5 ve üstü	1.0	1
	Toplam	35.8	70
2	Kapalı	40.9	35
	1-2	20.3	23
	3-4	5.5	2
	Toplam	31.8	60
3	Kapalı	36.8	21
	1-2	25.3	27
	3-4	5.9	11
	5 ve üstü	3.0	1
	Toplam	25.4	60

Tablo 31. Başvuru esnasında vaginal tuşedeki dilatasyon miktarlarına göre hastalara uygulanan tedaviler sonrası doğuma kadar geçen ortalama sürelerin karşılaştırılması.

Başvuru sırasında dilatasyonu olmayan hastalara daha çok hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisi tercih edilirken, dilatasyonu 1-2 cm olan hastalara her üç tedavi şekli de benzer oranlarda tercih edilmiştir. Dilatasyonu 3-4 cm olan hastalara direkt tokoliz tedavisi, diğer tedavilere oranla daha çok tercih edilmiştir. Dilatasyonu 5 cm ve üzerindeki iki hastadan birine hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisi uygulanmış

ve doğum 1 gün geciktirilebilmişken, diğer hastaya direkt tokoliz tedavisi uygulanmış ve doğum 3 gün geciktirilebilmiştir.

Bonferroni yöntemi ile yapılan ikili analizlerde; dilatasyonu olmayan hastalarla, dilatasyonu 1-2 cm, 3-4 cm veya 5 cm ve üzerinde olan hastalar arasında ve dilatasyonu 1-2 cm olan hastalarla 3-4 cm olan hastalar arasında uygulanan tedavilerden sonra doğuma kadar geçen süreler açısından istatistiki farklılık anlamlı bulundu ($p<0.05$) .

Grup	Dilatasyon (cm)	Ortalama Doğum Kilosu (gr.)	Toplam (hasta sayısı)
1	Kapalı	3116.2	43
	1-2	2766.6	21
	3-4	2820.0	5
	5 ve üstü	2200.0	1
	Toplam	2977.1	70
2	Kapalı	3027.1	35
	1-2	2493.4	23
	3-4	1800.0	2
	Toplam	2781.6	60
3	Kapalı	2973.8	21
	1-2	2553.7	27
	3-4	2040.9	11
	5 ve üstü	1000.0	1
	Toplam	2580.8	60

Tablo 32. Başvuru esnasında vaginal tüşedeki dilatasyon miktarlarına göre hastalara uygulanan tedaviler sonrası ortalama doğum ağırlıklarının karşılaştırılması.

Dilatasyonu olmayan hastalarda her üç tedavi sonrası da, doğumdaki ortalama ağırlıklar birbirine benzer ve yüksek bulunmuştur. Dilatasyon miktarı arttıkça ortalama doğum ağırlıkları azalmaktadır. Dilatasyonu 5 cm ve üzerindeki iki hastadan birine hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisi uygulanmış ve bu hasta 2200 gr doğurmuşken, diğer hastaya direkt tokoliz tedavisi uygulanmış ve bu hasta da 1000 gr doğurmuştur.

Bonferroni yöntemi ile yapılan ikili analizlerde; dilatasyonu olmayan hastalarla, dilatasyonu 1-2 cm, 3-4 cm veya 5 cm ve üzerinde olan hastalar arasında uygulanan tedavilerden sonra ortalama doğum ağırlıkları açısından istatistiki farklılık anlamlı bulundu ($p<0.05$) .

Grup	Servikal Uzunluk (mm)	Ortalama Doğum Süresi (gün)	Toplam (hasta sayısı)
1	20-25	9.7	4
	26-30	32.8	27
	31-35	40.6	36
	36-40	38.6	3
	Toplam	35.8	70
2	15-19	25.0	2
	20-25	20.1	10
	26-30	28.5	29
	31-35	40.6	16
	36-40	61.0	3
	Toplam	31.8	60
3	15-19	4.5	2
	20-25	14.6	18
	26-30	27.1	26
	31-35	39.2	14
	Toplam	25.4	60

Tablo 33. Başvuru sırasında yapılan vaginal USG'deki servikal uzunluk miktarlarına göre hastalara uygulanan tedaviler sonrası doğuma kadar geçen ortalama sürelerin karşılaştırılması.

Servikal uzunluğun 30 mm'den fazla olduğu durumlarda hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisi diğer tedavi şekillerine göre daha fazla tercih edilmiştir. Servikal uzunluğun 26 mm'den kısa olduğu durumlarda ise tokoliz tedavisi, hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisine göre daha fazla tercih edilmiştir. 26-30 mm servikal uzunluğa sahip olan hastalar büyük çoğunluğu oluşturmuştur ve bu servikal uzunluğa

sahip hastalara her üç tedavi şekli de benzer oranlarda uygulanmıştır. Servikal uzunluğu 36 ile 40 mm arasında olan hastalarda direkt tokoliz tedavisi hiç tercih edilmezken, 15-19 mm arasındaki hastalarda hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisi hiç tercih edilmemiştir. Servikal uzunluğun yüksek olduğu durumlarda her üç tedavi şeklinin uygulanması benzer oranlarda doğumu geciktirirken, servikal uzunluğun azaldığı durumlarda tokoliz uygulaması hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisine göre doğumu daha fazla geciktirmiştir.

Bonferroni yöntemi ile yapılan ikili analizlerde; servikal uzunluğu 15-19 mm olan hastalarla, 31-35 mm veya 36-40 mm olan hastalar arasında, yine servikal uzunluğu 20-25 mm olan hastalarla, 26-30mm, 31-35 mm veya 36-40 mm olan hastalar arasında ve son olarak, servikal uzunluğu 26-30 mm olan hastalarla, 31-35 mm olan hastalar arasında uygulanan tedaviler sonrası doğuma kadar geçen ortalama süreler açısından istatistiki farklılık anlamlı bulundu ($p<0.05$) .

Grup	Servikal Açıklık (mm)	Ortalama Doğum Süresi (gün)	Toplam (hasta sayısı)
1	Yok	42.5	40
	1-5	36.0	11
	6-10	24.0	17
	11-15	1.0	2
	Toplam	35.8	70
2	Yok	42.0	27
	1-5	28.5	13
	6-10	21.6	8
	11-15	8.5	2
	Toplam	31.8	60
3	Yok	37.5	19
	1-5	29.6	8
	6-10	21.3	25
	11-15	5.2	8
	Toplam	25.4	60

Tablo 34. Başvuru sırasında yapılan vaginal USG'deki servikal açıklık oranlarına göre hastalara uygulanan tedaviler sonrası doğuma kadar geçen ortalama sürelerin karşılaştırılması.

Servikal açıklığın olmadığı durumlarda hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisi diğer tedavi şekillerine göre daha fazla tercih edilmiştir. Servikal açıklığın 5 mm'den fazla olduğu durumlarda ise tokoliz tedavisi, hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisine göre daha fazla tercih edilmiştir. 6-10 mm servikal açıklığa sahip olan hastalar büyük çoğunluğu oluşturmuştur ve bu servikal uzunluğa sahip hastalara her üç tedavi şekli de, direkt tokoliz tedavisi biraz daha fazla olmak üzere, benzer

oranlarda uygulanmıştır. Servikal açıklığın arttığı durumlarda her u tedavi şeklinin uygulanması benzer oranlarda doğumu geciktirirken, servikal açıklığın azaldığı durumlarda hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisi, hidrasyon sonrası tokoliz tedavisiyle birlikte direkt tokoliz tedavisine göre doğumu daha fazla geciktirmiştir.

Bonferroni yöntemi ile yapılan ikili analizlerde; servikal açıklığı olmayan hastalarla, servikal açıklığı 1-5 mm, 6-10 mm veya 11-15 mm olan hastalar arasında, servikal açıklığı 1-5 mm olan hastalarla, 11-15 mm olan hastalar arasında ve servikal açıklığı 6-10 mm olan hastalarla, 11-15 mm olan hastalar arasında uygulanan tedaviler sonrası doğuma kadar geçen ortalama süreler açısından istatistiki farklılık anlamlı bulundu ($p<0.05$) .

TARTIŞMA

Preterm doğum, tüm gebeliklerin % 5-10'unda görülen, neonatal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebeplerinden biridir. Preterm eylem etyolojisi ile ilişkili birçok etken olmasına rağmen, çoğu vakada etyoloji belli değildir. Preterm doğum yapacak kadınları belirlemek zordur. Risk faktörleri, biyolojik markerler ve ultrasonografi preterm doğumun sınırlı prediktörleridir. Preterm eylemi önlemedeki çabaların çoğu etkili bulunmamıştır ve bir çoğu da başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Preterm eylem tedavisi, yatak istirahati, sedasyon, hidrasyon, farmakolojik müdahaleler ve bunların kombinasyonunu içerir. Deneyimli bir ekibin ve yenidoğan yoğun bakım ünitesinin bulunduğu medikal merkezlerde gerçekleşen preterm doğumlar neonatal sonuçları iyileştirecektir.

Preterm eylem tedavisinde kullanılan tokolitik ajanlar maternal ve fetal yan etkilere yol açabilir. Özellikle de dikkatsiz ve gereksiz kullanımları bu yan etkilerin daha şiddetli olmasına neden olur. Bu noktadan hareketle, çalışmamızda preterm eylem ön tanısıyla başvuran hastalarda hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati ve etkene yönelik tedaviyle, tokoliz tedavisini doğum ağırlıkları ve doğuma kadar geçen süreler açısından başarılarını karşılaştırdık ve tokolitik ajanların endikasyonu olmadığına kullanılmamasını vurgulamayı amaçladık.

Berkman ve arkadaşları (73) 1966-1999 yılları arasında preterm doğumlu kadınlar üzerindeki retrospektif çalışmalarında uterin kontraksiyonları sona erdirmek için kullanılan tokolitik ajanları (beta-mimetikler, kalsiyum kanal blokerleri, magnezyum sülfat, nonsteroidal antienflamatuarlar ve etanol) plaseboyla yarar ve zararları açısından karşılaştırmışlar ve sonuçta termde doğum açısından tokolitik ajanların plaseboya az bir üstünlük gösterdiğini bulmuşlardır. Neonatal mortalite veya

morbidite üzerine yararlı etkiyi gösteren yeterli veri bulunamamıştır. Etanol'ün diğer ajanlara oranla daha az yararlı bulunduğu, beta-mimetiklerin ise diğer tokolitiklere üstünlüğü olmadığı ve diğer ajanlara oranla maternal potansiyel zararlara neden olabileceği belirtilmiştir. Yine söz konusu çalışmaya göre idame tedavisinin değerinin olmadığı sonucu elde edilmiştir.

Preterm eylem tehdidinde intravenöz hidrasyon tedavisinin ilk adım olup olamayacağını belirlemek için Freda ve arkadaşları (74) literatürü incelemişler ve preterm doğumu durdurmada hidrasyonun etkisini inceleyen az sayıda yayın olduğunu, hidrasyonun etkisinin yatak istirahati veya tokolitik ajanlardan anlamlı derecede farklı olmadığını, hipervoleminin uterin kontraksiyonları durdurabileceği beklentisine rağmen, hidrasyon kullanımının gebeliği uzattığına dair kanıt olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca IV hidrasyon tedavisinin dikkat gerektirdiğini, fazla miktarlarda sıvı yüklenmesinden sonra tokolitik ajanların uygulanmasıyla pulmoner ödem gelişme riskinin arttığını belirtmişlerdir.

Guinn ve arkadaşları (41), 20-34 haftalık tekil gebelikleri, intakt membranları, 30 dakikada 3 veya daha fazla kontraksiyonu ve efasmanı % 80'den dilatasyonu 1 cm'den az olan 179 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; hastaların 56'sına sadece gözlem uygulanmış, 62'sine IV hidrasyon, 61'ine ise tek doz SC terbutalin verilmiştir ve sonuçlar değerlendirilmiştir. Ortalama gebelik yaşı 30.3 haftaydı. Doğuma kadar geçen süre ortalama 58 ± 28 gündü. Hastaların %7'si 34. haftadan önce %24'ü 37. haftadan önce doğurmuşlardı. Her üç grup arasında doğuma kadar geçen ortalama gün ve preterm doğum insidansı arasında fark görülmemiştir.

Valenzuela ve ark. (75) regüler uterin kontraksiyonları olan 184 gebeyi hidrasyon ve sedasyonla tedavi ettikten sonra değerlendirmişlerdir. Hastaların 101'i

(%55) hidrasyon-sedasyon tedavisine yanıt vermiştir. 101 hastanın da 15'i (%15) daha sonra ilerlemiş erken doğuma dönmüştür (4 cm'den fazla servikal dilatasyon veya membran rüptürü) ve 37. haftadan önce doğum yapmışlardır. 101 hastanın 9'una (%9) tokolitik tedavi uygulanmış, 6 (%6) hasta ise ikinci bir kür hidrasyon-sedasyon tedavisine cevap vermiştir. Geriye kalan 71 (%70) hasta olaysız bir şekilde terme kadar gebeliklerini devam ettirmişlerdir. Hidrasyon-sedasyon tedavisine yanıt vermeyen 83 (%45) hasta tokolitik ajanlarla tedavi edilmiştir ve bu 83 hastanın 31'i (%37) 37. haftadan önce, 52'si (%63) 37. haftadan sonra doğurmuştur. Valenzuela ve arkadaşları sonuç olarak; progresif servikal değişiklikler göz önüne alınmadığında hidrasyon-sedasyon tedavisine yanıt veren hastaların gerçek preterm doğuma sahip hastalardan ayırdedilemediğini belirtmişlerdir. Hidrasyon-sedasyon tedavisine yanıt veren hastaların normal popülasyona göre 2.6 kat daha fazla erken doğurma şansı ve tokolitik tedaviye gereksinim duyabileceğini belirterek bu grup hastaların preterm doğum için yüksek riskli kabul edilip yakın takibe alınmaları gerektiğini vurgulamışlardır.

Pircon ve arkadaşları (40) yaptıkları çalışmada, 48 hastadan 28'ine hidrasyon, 20'sine sadece yatak istirahati uygulayıp (kontrol grubu) tedavi sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Yaş, parite, gravida, önceki preterm doğumlar ve başvuru sırasındaki gestasyonel yaş açısından gruplar arasında anlamlı fark bulamamışlardır. Ek olarak servikal dilatasyon, efasman ve uterin kontraksiyon sıklığı ve süresi açısından da fark bulamamışlardır. Hidrasyon alan 28 hastadan 15'inde (%53.6), kontrol grubundaki 20 hastadan 7'sinde (%35) kontraksiyonlar durmuştur. Preterm kontraksiyonların sonlanması açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Kontraksiyonları durmayan kontrol grubundaki 13 hastadan 12'si sonradan IV hidrasyonla tedavi edilmiş ve sadece 1 hastanın kontraksiyonları durmuştur. Diğer 11 hastada ise, tokolitik

tedaviye ihtiyaç duyulmuştur. İlk tedavi periyodu sırasında kontraksiyonları duran 22 hastanın 7'sinde 36. haftadan önce tekrar kontraksiyonlar izlenmiş ve bu 7 hastanın 2'si yatak istirahati 5'i hidrasyon ve yatak istirahati ile tedavi edilmişlerdir. Tedavi sonuçları değerlendirildiğinde, toplam 48 hastadan 17'si (%35) preterm doğum yapmıştır. Bunların 6'sının kontrol grubundan 11'inin hidrasyon grubundan olduğu bulunmuştur. Pircon ve arkadaşları yaptıkları bu randomize prospektif çalışmaya göre, hidrasyon tedavisinin preterm doğum tedavisinde hiçbir fayda sağlamadığını belirtmişlerdir.

Stan ve arkadaşları (76), preterm eylem tedavisinde kullanılan hidrasyonla ilgili çalışmaları incelemişler ve sonuçlarını yayınlamışlardır. Membranları intakt olan preterm doğumlu 228 kadın ele alınmış ve 37. haftadan önce preterm doğum hidrasyon ve kontrol gruplarında benzer bulunmuştur. Her iki grupta yenidoğanları neonatal yoğun bakım ünitesine gönderme aynı sıklıkta bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen hidrasyon grubunda tedavi ücreti biraz daha yüksek bulunmuştur. Hidrasyon grubunda daha az tokolitik ilaç kullanımı rapor edilmiştir, ancak bu da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Stan ve arkadaşlarının inceledikleri çalışmalar sonucunda; preterm eylem tanısının zor olduğunu ve bu çalışmalarda incelenen kadınların %30'undan azının preterm doğum yaptığını, bunun yanı sıra %30 hastanın hidrasyon veya yatak istirahati sonrası tokoliz tedavisi aldığını belirtmişlerdir. Terapötik olarak tokolitik ilaç uygulanmadan önce bir süre hastayı yatak istirahati veya hidrasyonla değerlendirmenin doğruluğunu belirterek, bu şekilde gereksiz tedavi ve yan etkilerin neden olduğu risklerden kaçınılabileceğini vurgulamışlardır. Bunun dışında dehidratasyonlu kadınlar hariç, IV hidrasyon kullanmanın yararlı olmadığını belirtmişlerdir. Son olarak da yapılan incelemelerde hidrasyonun ekonomik yararını gösteren kanıta da rastlanmamıştır.

Sedasyonun klinik uygulamada etkinliğini gösteren veriler sınırlıdır. Helfgott ve arkadaşları (42), 119 preterm eylemdeki hastada prospektif bir çalışma yapmışlardır. Randomize olarak hastaların bir grubuna hidrasyon ve sedasyon uygulanırken, diğer gruba sadece yatak istirahati uygulanmıştır. Hidrasyon-sedasyon grubuna IV 30 dk'da 500 cc ringer laktat verilmiş ve IM 8-12 mg morfin sülfat uygulanmıştır. Her iki grup arasında preterm doğum ve kontraksiyonların durması açısından belirgin fark bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda, tüm hastalar ele alındığında başvuru sırasındaki gestasyonel yaş ortalaması 31.9 hafta, tedaviler sonrası doğuma kadar geçen süre ortalama 31.2 gün, ortalama doğum ağırlığı 2790 gramdı. Hidrasyon, sedasyon ve yatak istirahati tedavisi alan 70 hastanın (Grup 1) başvuru esnasından doğuma kadar geçen süreleri ortalama 35.8 gün, ortalama doğum ağırlıkları 2977 gram iken hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati sonrası tokolize ihtiyaç duyan 60 hastanın (Grup 2) başvuru esnasından doğuma kadar geçen süreleri ortalama 31.8 gün, ortalama doğum ağırlığı 2780 gram olarak bulunmuştur. Direkt tokoliz tedavisi alan 60 hastada (Grup 3) ise bu süre 25.4 gün ve ortalama ağırlık 2580 gram idi. Grup 1 ile Grup 3 arasındaki yaklaşık 10 günlük ve 400 gram'lık ağırlık farkının, dilatasyon ve efasmanı düşük, servikal açıklığın az veya olmadığı, servikal uzunluğun ise 30 mm'nin üzerinde olduğu, bir başka deyişle gerçek preterm eylem'de olmayıp preterm eylem tehditi altında olan hastalarda daha çok hidrasyon, sedasyon ve yatak istirahati tedavisinin tercih edilmesinden, aksine dilatasyon ve efasman oranlarının yüksek olduğu, servikal açıklılığın arttığı, servikal uzunluğun azaldığı yani gerçek preterm eylem'deki hastalarda direkt tokoliz tedavisinin kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati uygulanan 70 hastanın ek tedavi (alt genital sistem enfeksiyonu veya üriner sistem enfeksiyonu tedavisi) uygulanmadığında başlangıçtan doğuma kadar geçen ortalama süreleri 29.7 gün, ortalama doğum ağırlığı 2743 gram iken, bu süre ek tedavi uygulandığında 38.3 güne ve doğum ağırlığı 3110 gram'a çıkmış olarak bulunmuştur. Hem doğuma kadar geçen süre hem de ortalama doğum ağırlıklarındaki bu belirgin artışlar alt genital sistem ve üriner sistem enfeksiyonlarının zamanında tanı ve tedavisinin önemini ortaya koymaktadır.

Hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisi sonrası tokolize ihtiyaç duyulan 60 hasta ve direkt tokoliz uygulanan 60 hasta birlikte ele alındığında, toplam 120 tokoliz tedavisi alan hastaların ek tedavi uygulanmadığında başlangıçtan doğuma kadar geçen ortalama süreleri 27.1 gün, ortalama doğum ağırlığı 2691 gram iken , bu süre ek tedavi uygulandığında 31.4 güne ve doğum ağırlığı ortalama 2713 grama çıkmıştır. Tokoliz alan hastalarda, doğuma kadar geçen süre ve ortalama doğum ağırlıklarında ek tedavi uygulandığında çok belirgin bir artış olmamasına rağmen, preterm eylemdeki hastalarda doğumun geciktirilmesinde bir günün bile çok değer taşıması, üriner ve alt genital sistem enfeksiyonlarının tanı ve tedavisinin önemini ortaya koymaktadır.

Yaptığımız bu çalışmada yüksek efasman oranlarıyla başvuran hastalarda hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisinin doğum ağırlığı açısından diğer tedavilere göre başarılı olduğu bulundu, ancak yüksek efasman oranlarındaki hasta sayılarının az olması ve o andaki gestasyonel yaşın hesaba katılmaması çok net bir değerlendirme yapılmasını engellemektedir.

Yine, dilatasyonu 3-4 cm olan hastalara tercih edilen hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisinin, diğer tedavilere göre doğumu daha fazla gün geciktirmiş olması

bu tedavinin bir başarısı olarak görülebilir, ancak 3-4 cm dilatasyonu olan hastaların gruplardaki sayılarının eşit olmaması net bir değerlendirme yapılmasını engellemektedir

Çalışmamızdaki yüksek dilatasyon oranlarında başvuran hastalara uygulanan hidrasyon, sedasyon, yatak istirahati tedavisinin doğum ağırlığı açısından direkt tokoliz tedavisine göre başarılı olduğu belirtilebilir, ancak hasta sayılarının az olması ve o andaki gestasyonel yaşıns hesaba katılmaması çok net bir değerlendirme yapılmasını engellemektedir.

Sonuç olarak, literatürde preterm eylem’li hastalarda IV hidrasyon, sedasyon ve yatak istirahati tedavisinin başarısını değerlendiren az sayıda yayın vardır. Preterm eylem tedavisinde başarılı olduğuna dair, kesin bir kanıt olmamasına rağmen bugün için bir çok klinikte preterm eylem ile başvuran hastalara öncelikle yatak istirahati, hidrasyon ve sedasyon ile tedaviye başlanmaktadır. Bazı klinikler gerçek ve yalancı preterm eylemi birbirinden ayırt etmek için hidrasyon tedavisini kullanmaktadırlar. Yapılan çalışmalar, preterm eylemdeki hastalara tokoliz uygulamadan önce bir süre beklemeyi ve bu süre içerisinde hastalara yatak istirahati eşliğinde IV hidrasyon ve sedasyon uygulanmasını ve sonraki dönemde uterin kontraksiyonların devam edip etmemesine göre tokoliz başlanmasını önermektedirler. Böylece tokolitik ajanların gereksiz kullanımından ve yan etkilerinden korunulmuş olunacaktır. Ancak hidrasyon, tedavisiyle ilgili sağlıklı yorum yapmak için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

- 1- Christopher A. Sullivan and John C. Morrison : Emergent management of the preterm labor. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 22 (2), 197, 1995.
- 2- Hack M, Taylor HG, Klein N, Eiben R, Schatschneider C, Mercuri-Minich N. School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. *N Engl J Med* 1994;331 : 753-9.
- 3- Tucker JM, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Winkler CL, Hauth JC. Etiologies of preterm birth in an indigent population : Is prevention a logical expectation ? *Obstet Gynecol* 1991 ; 77 : 343-7.
- 4- Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of extremely low birth weight infants between 1982 and 1988. *NEJM* 1989 ; 321 : 1642-7.
- 5- Wood B, Katz V, Bose C, Goolsby R, Kraybill E. Survival and morbidity of extremely premature infants based on obstetric assessment of gestational age. *Obstet Gynecol* 1989 ; 74 : 889-92.
- 6- Ferrara TB, Hoekstra RE, Gaziano E, Knox GE, Couser RJ, Frangman JJ. Changing outcome of extremely premature infants (<26 weeks gestation and <750 g) : Survival and follow up at a tertiary center. *Am J Obstet Gynecol* 1989 ; 161 : 1114-18.
- 7- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm birth. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1500-7.
- 8- Guzik DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1985 ; 65 : 11-6.

- 9- Watts DH, Krohn MA, Hiller SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *ObstetGynecol* 1992 ; 79 : 351-7.
- 10- Preston Gqzaway C, Lynn Mullinsi. Prevention of preterm labor and premature of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 29 : 835, 1986.
- 11- Stubbs TM, Van Dorsten P, Miller Mc. The preterm cervix and preterm labor relative risks, predictive value and change over time. *Am J Obstet Gynecol* 155- 829, 1986.
- 12- James R. Scott. *Obstet Gynecol* 1990, Sixth edition.
- 13- Newton E.R. , Dinsmor M.J. , Gibbs R.S. : A randomized, blinded placebo controlled trial of antibiotics in idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol* 74 : 562, 1989.
- 14- Creatsas G, Pavlatos M, Lewis D, Aravantions D : Bacterial contamination of the cervix and premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 139 : 522 , 1981.
- 15- Regan JA, Chaos, James LS. Premature rupture of membranes, preterm delivery and group β streptococcal colonization of mothers. *Am J Obstet Gynecol* 141 : 184 , 1981.
- 16- Ruth B. Kundsine, Alan Leviton, Elizabeth N. Allred and Sharon A. Poulin. *Ureaplasma urealyticum* infection of the placenta in pregnancies that ended prematurely. *Obstet Gynecol* 87 : 122 , 1996.
- 17- Meis PJ, Ernest JM, Moore ML. Causes of low birth weight births in public and private patients. *Am J Obstet Gynecol* 1987 ; 156 : 1165-8.
- 18- Creasy R.K. Resnik R. Preterm labor and delivery in. *Maternal-fetal medicine; principles and practice*. 520 : 494 , 1994.

- 19- Fedrick J. Anderson ABM. Factors associated with spontaneous preterm birth. Brj. Obstet Gynecol 83 : 342 , 1976.
- 20- Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG. Smoking and drinking during pregnancy. JAMA 1986 ; 255 : 82-4.
- 21- Wen SW, Goldenberg RL, Cutter G, Hoffman HJ, Cliver SP. Intrauterine growth retardation and preterm delivery : Prenatal risk factors in an indigent population. Am J Obstet Gynecol 1990 ; 162 : 213-8.
- 22- Schwartz RW : Pregnancy in physicians : Characteristics and complications. Obstet Gynecol 66 : 672 , 1985.
- 23- Neaye R.L. Coitus and associated amniotic fluid infections N. Eng. J. Med 301 : 1198 , 1979.
- 24- Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The preterm prediction study : Effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal - Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol 1999 ; 181 : 1216-21.
- 25- Creasy R.K. Gummer B.A. and Liggins G.C. : System for predicting spontaneous preterm birth. Obstet Gynecol 55 : 693 , 1986.
- 26- Heinonen P. Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies : Acta Obstet Gynecol Scand 61 : 157 , 1982.
- 27- Kaufman RH, Nollerk, Adam E, et al : Upper genital tract abnormalities and pregnancy outcome in diethylstilbestrol exposed pregnancy. N Eng.J.Med. 313 , 1322 , 1985.

- 28- Muran D, Gilliesan M, Walteres J. Myomas of the uterus in pregnancy : Ultrasonographic follow-up. *Am J. Obstet Gynecol* 138 , 16 , 1980.
- 29- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC III, Hauth JC, Wenstrom KD, eds. *Williams Obstetrics*. 21 st ed-Newyork : Mc Graw Hill, 2001 : 780.
- 30- Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms : A multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 177 : 13-8.
- 31- Goldenberg RL, Iams JD, Das A, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, et al. The preterm prediction study : Fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1996 ; 87 : 636-43.
- 32- Mueller-Heubach E, Guzick DS. Evaluation of risk scoring in a preterm birth prevention study scoring of indigent patients. *Am J Obstet Gynecol* 1989 ; 160 : 829.
- 33- TR Varma RH, patel and pillia. Ultrasonic assesment of cervix in at risk patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 65 : 147 , 1986
- 34- Aman E, Petrie RH. Role of ultrasonography in the management of preterm labor. Chervenak FA, Isoacson GC, Campbell S (eds) : *Ultrasound in Obstetrics and Gynecolgy*. Little, Brown and Company, Boston, 1993 : 1467-77.
- 35- Okitsu O, Mimuna T, Nakayoma T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992 ; 2 : 402.
- 36- Murakawalt, Utumi Hasegava, Tanoka et al. Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Obstet Gynecol* 82 : 829 , 1993.
- 37- Newman RB, Gill PJ, Wittreich P, Katz M. Maternal perception of prelabor uterine activity. *Obstet Gynecol* 1986 ; 68 : 765-9.

- 38- Dyson DC, Danbe KH, Banber JA, Crites YM, Field DR, Maier JA, et al. Monitoring women at risk for preterm labor. *N Engl. J Med.* 1998 ; 338 : 15.
- 39- Robert L, Goldenberg RL: The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002 ; 100 : 1020-37.
- 40- Pircon RA, Strassner HT, Kirz DS, Towers CV : Controlled trial of hydration and bed alone in the evaluation of preterm uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1989 Sep ; 161 (3) : 775-79.
- 41- Guinn DA, Goepfert AR, Owen J, Brumfield C, Hauth JC : Management options in women with preterm uterine contractions a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Oct ; 177 (4) : 814-8.
- 42- Helfgott AW, Willis D, Blanco J. Is sadation beneficial in the treatment of thereatened preterm labor ? A preliminary report. *J Maternal- Fetal Medicine* 1994 ; 3-37-42.
- 43- Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski M, Varner MW, Levono KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM ; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17-alpha-hdroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* 2003 Jun 12 ; 348 (24) : 2453-5.
- 44- Jeyebalan A, Caritis SN : Pharmacologic inhibition of preterm labor. *Clinical obstetrics and Gynecology* 2002 ; 45 (1) : 99-113.
- 45- King JF, Grant A, Keirse MJ, Chalmers I : Beta-mimetics in preterm labor: an over wiew of the randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 1998 Mar; 95(3) :211-22.

- 46- Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver SP, Davis RO, Copper RL. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal β -sympathomimetic tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1992 ; 167 : 873-9.
- 47- Caritis S, Toig G, Hedderinger L, et al. A double-blind study comparing ritodrine and terbutaline in the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1984 ; 150 : 7-14.
- 48- Steer CM, Petrie RH. A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1997 Sep 1 ; 129 (1) : 1-4.
- 49- Miller JM, Keane MW, Horger EO 3rd. A comparison of magnesium sulfate and terbutaline for the arrest of premature labor. *J Reprod Med*. 1982 ; 27 : 348-51.
- 50- Ricci JM, Hariharan S, Helfgott A, Reed K, O'Sullivan MJ : Oral tocolysis with magnesium chloride ; a randomized controlled prospective clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1992 Oct ; 167 (4 pt 1) : 1155-6.
- 51- Norton ME, Merrill J, Copper BA, Kuller JA, Clyman RI. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N Engl J Med*. 1993;329:1602
- 52- Zuckerman H, Reiss U, Rubinstein I. Inhibition of human premature labor by indomethacin. *Obstet Gynecol* 1974 ; 44 : 787-92.
- 53- Niebyl JR, Blake DA, White RD, Kumor KM, Dubin NH, Robinson JL, et al. The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136: 1014-9
- 54- Morales WJ, Madhaw H. Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor : A randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993 ; 169 : 97-102.

- 55- Kramer W, Sade G, Belfort M, Dorman K, Mayes M, Mose K. Randomized, double-blind study comparing sulindac to terbutaline : Am J Obstet Gynecol 1996 ; 174 : 326.
- 56- Ulmsten U, Andersson KE, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. Arch Gynecol 1980 Jan ; 229 (1) : 1-5.
- 57- Read MD, Wellby DE. The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labor. Br J Obstet Gynecol 1986 Sep ; 93 (9) : 933-7.
- 58- Ferguson JE 2nd, Dyson DC, Scutz 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 Jul ; 163 (1 Pt) : 105-11.
- 59- Akerlund M, Stromberg P, Hauksson A, Anderson LF, Lyndrup J, Tronjar J, et al. Inhibition of uterine contractions of premature labor with an oxytocin analogue. Results from a pilot study. Br J Obstet Gynecol 1987 ; 94 : 1040-4.
- 60- Andersen LF, Lyndrup J, Akerlund M, Melin P. Oxytocin receptor blockade: A new principle in the treatment of preterm labor ? Am J Perinatol 1989 ; 6 : 196-9.
- 61- Goodwin TM, Paul R, Silver H, Spellacy W, Parsons M, Chez R, et al. The effect of the oxytocin receptor antagonist (atosiban) on preterm uterine activity in the human. Am J Obstet Gynecol 1994 ; 170 : 474.
- 62- Romero R, Sibai BM, Sanchez-Ramos L, Valenzuela GJ, Veille JC, Tabor B, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor : A randomized, double-blind, placebo controlled trial with tocolytic rescue. Am J Obstet Gynecol 2000 ; 182 : 1191-9.

- 63- Moutquin JM, Sherman D, Cohen H, Mohide PT, Hochner-Celnikier D, Fejgin M, et al. Double-blind, randomized, controlled trial of atosiban and ritodrine in the treatment of preterm labor : A multicenter effectiveness and safety study. *Am J Obstet Gynecol* 2000 ; 182 : 1191-9.
- 64- Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, Silver HM, Kotlun WD, Millar L, 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.
- 65- Lees CC, Lojcono A, Thompson C, Danti L, Black RS, Tanzi P, White IR, Campbell S. Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis. GTN Preterm Labour Investigation Group. *Obstet Gynecol* 1999 Sep ; 94 (3) : 403-8.
- 66- Clavin DK, Bayhi DA, Nolan TE, Rigby FB, Cork RC, Miller JM. Comparison of intravenous magnesium sulfate and nitroglycerin from preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 174 : 307.
- 67- El-Sayed YY, Riley ET, Holbrook RH Jr, Cohen SE, Chitkara U, Druzin ML. Randomized comparison of intravenous nitroglycerin and magnesium sulfate for treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1999 Jan ; 93 (1) : 79-83.
- 68- King J, Flenady V. Antibiotics for preterm labor with intact membranes. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 ; 2 CD000246.
- 69- Norman K, Pattinson RC, de Souza J, de Jong P, Moller G, Kirsten G. Ampicillin and metronidazole treatment in preterm labor : A multicenter, randomized controlled trial. *Br J Obstet Gynecol* 1994 ; 101 : 404-8.
- 70- Svare J, Langhoff-Roos J, Anderson LF, Kryger-Baggesen N, Borch-Christensen H, Heisterberg L, et al. Ampicillin-metronidazole treatment in idiopathic preterm labor : A randomized controlled multicenter trial. *Br J Obstet Gynecol* 1997 ; 104 : 892-7.

71- Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2000 ; (2) : CD000065.

72- Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jareau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very preterm infants. N Engl J Med. 1999 ; 341 : 1190-6.

73- Berkman ND, Thorp JM Jr, Lohr KN, Coney TS, Hortmen KE, Gavin NI, Hasselblad V, Idicula AE. Tocolytic treatment for the management of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 2003 Jun ; 188 (6) : 1648-59.

74- Freda MC, Devore N. Should intravenous hydration be the first line of defense with threatened preterm labor ? A critical review of the literature. J Perinatol 1996 Sep-Oct ; 16 (5) : 385-9.

75- Guillermo Valenzuela, Susan Cline, Robert H, Hayasku MD. Follow up hydration and sedation in the pretherapy of premature labor. Am J Obstet Gynecol 147: 396, 1983.

76- Stan C, Boulvain M, Hirsbrunner-Amagbaly P, Pfister R. Hydration for treatment of preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2002 ; (2) : CD003096.