

Tokolitik Tedavide Güncel Yaklaşımlar

Current Approaches to Tocolytic Treatment

Osman KÖSE¹

¹ Yenimahalle Devlet Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Yenimahalle, ANKARA

ÖZET

Uzun yıllardır kullanılmakta olan tokolitik ajanların, son literatür bilgileri ile etkinliği ve yan etkilerinin değerlendirilerek; ilk tercih edilmesi gereken tokolitik ajanın belirlemeyi amaçladık. Erken doğum eylemi tanısı ile izlenen hastalarda uygulanan tıbbi tedavilerden β agonistler, Ca kanal blokerleri ve atosibana göre daha fazla yan etkiye neden olmakta, atosiban ise yan etkisi daha az ve ruhsatlı olmasına rağmen daha pahalı olması dezavantajını taşımaktadır. Nifedipin için hala ruhsatlı olmaması doz çalışmalarının yapılmamış olması dezavantajları olarak görülmektedir. Sonuç olarak ilk tercih edilmesi gereken tokolitik tedavi henüz belirlenememiş olup geniş kapsamlı randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Tokoliz, Ca kanal blokerleri, β agonistler, $MgSO_4$

ABSTRACT

We aimed to determine the first choice of tocolytic agents used for many years, evaluating efficacy and side effects due to in the recent literature. β agonists one of the medical treatment options for preterm labor, cause more side effects than Ca channel blockers and atosiban. Although atosiban has less side effects and licensed, is more expensive creating a possible disadvantage. The disadvantages of nifedipine are being still not licensed and absence of studies regarding dosage. In conclusion, the first option tocolytic therapy, isn't determined yet, and is in need of large-scale randomized studies.

Keywords: Tocolysis, Ca channel blockers, β -agonists, $MgSO_4$

GİRİŞ

Erken doğum eylemi (EDE), 37. gebelik haftasından önce, düzenli uterin kontraksiyonlar ile ilerleyici servikal değişikliklerin birlikte oluşmasıdır. İnsidansı gelişmiş ülkelerde %5-10 arasındadır. ABD'de son yirmi yılda EDE insidansında %30'luk bir artış izlenmiştir (1,2). Prematürite, perinatal ölümlerin en sık sebebidir (41/1000 canlı doğum) ve serebral palsi, gecikmiş nörolojik gelişim ve kronik akciğer hastalıkları gibi uzun süreli morbiditenin önemli bir sebebidir (3). Yenidoğan sonuçları doğumdaki gebelik haftası ile yakından ilişkilidir. Morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla EDE'de yaklaşım, eylemin

başlamasını engellemeye ve sebep olan durumun akut tedavisine yönelik olmalıdır (Tablo 1).

Geçirilmiş erken doğum bir sonraki için en büyük risk faktörüdür. Birinciden sonra tekrar preterm doğum riski %16'dır. İkinci preterm doğumdan sonra ise tekrarlama riski %41'dir (4). EDE'ni engellemek hekimin birincil görevlerindedir. Bu amaçla cerrahi olarak servikal serklaj ve medikal olarak antibiyotik tedavisi veya progesteron kullanımı gündeme gelmektedir (5).

Tablo 1. EDE sebepleri**Fetal**

- Çoğul gebelik
- Polihidramnion
- İntrauterin gelişme geriliği
- İntrauterin ölüm
- Konjenital anomaliler
- Konjenital enfeksiyonlar

Maternal

- İntrauterin ya da sistemik enfeksiyonlar
- Servikal yetmezlik
- Erken membran rüptürü
- Sistemik hastalıklar
- Uterin anomaliler
- Travma
- Pre-eklampsi

Plasental

- Plasenta previa
- Ablasyo plasenta

İdiyopatik**EDE'nin Önlenmesinde Antibiyotiklerin Rolü**

Bakteriyel vajinozis polimikrobiyal bir durumdur ve laktobasillerin azalmasına sebep olur ve anaerop/aerop bakteri oranında artış görülür. Vakaların %50'si asemptomatiktir; ancak gebelikte erken doğum eylemiyle ilişkili olduğu konusunda şüphe yoktur. Bu nedenle yüksek riskli kadınlar gebeliklerinde bakteriyel vajinozis açısından taranmalıdırlar ve tedavi edilmelidirler. Düşük riskli olanlar ise ancak durum ortaya çıkarsa veya semptomlar izlenirse tedavi edilmelidirler. Tedavide oral klindamisine veya topikal tedavilerin faydalı olacağı söylenebilir ancak desidual kolonizasyon durumunda sistemik antibiyotiklerin daha faydalı olacağı kesindir (5).

Progesteron

Progesteronun etki mekanizması karışıktır ve yıkımıyla doğum arasındaki ilişki de tartışmalıdır. 17-alfa OH-progesteron kaproat kullanılarak yapılan çalışmalar bu

tedavinin plaseboyla karşılaştırıldığında erken doğum oranlarını anlamlı olarak azalttığını göstermişlerdir (6,7). Ancak progesteron tedavisini rutin profilaksinin bir parçası yapabilmek için henüz yeterli randomize çalışma bulunmamaktadır. En ciddi çalışma NICHD Maternal Fetal Tıp Ünitesi ağı tarafından yapılmış ve erken doğum öyküsü bulunan 310 gebeye 17-hidroksiprogesteron kaproat, 153 gebeye ise inert yağ verilmiş. Progesteron tedavisi alan grupta anlamlı oranda erken doğumun azaldığı görülmüştür (8). Yapılan tüm çalışmalarda erken doğum engellediği düşünülse de oluşabilecek zararlar konusunda yetersiz olduğu bildirilmiştir (9).

Maternal Steroidler

Anneye steroid uygulanması yenidoğan Respiratuar distres sendromu insidans ve ciddiyeti ile neonatal ölümleri ve intraventriküler kanamaları azaltır. Betametazon, deksametazona göre immatür fetal beyin için daha güvenli ve koruyucudur (10). Steroidlerin etkileri en belirgin şekilde uygulamadan sonraki 24 saat-7 gün aralığında izlenir. Birden fazla doz uygulamasının henüz bir faydası olduğu net olarak gösterilememiştir. Steroid kullanımı koryoamniyonit, porfiri ve tüberküloz durumlarında kontrendikedir. Maternal diyabet ise her ne kadar relatif kontrendikasyon olsa da pek çok klinikte steroid uygulanmasına engel olarak görülmemektedir (5).

ERKEN DOĞUM EYLEMİ MEDİKAL TEDAVİSİ (TOKOLİTİKLER)

Tokoliz terimi ilk kez 1964'te Mosler tarafından kullanılmıştır (11). Tokolitik tedavi anne ve intrauterin bebeğin, prematüre yenidoğanın bakımını sağlayabilecek bir merkeze transportu ve antenatal steroid uygulanması için zaman kazanmak amacıyla kullanılmalıdır. Tokolitik ajanların kullanımından önce tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve ultrasonografik inceleme yapılmalıdır. Tedavi ancak muhtemel yararları risklerinden fazlaysa düşünülmelidir. Günümüzde kullanılan tokolitik ajanlar arasında beta-sempatomimetikler, kalsiyum kanal

blokörleri, magnezyum sülfat, oksitosin antagonistleri, nitrik oksit ve non-steroidal anti-enflamatuvar ajanlar yer almaktadır

Ruhsatı olan tokolitikler

- Beta adrenerjik agonistler
- Magnezyum sülfat
- Oksitosin antagonistleri

Ruhsatı olmayan tokolitikler

- Kalsiyum kanal blokörleri
- Siklooksijenaz inhibitörleri
- Nitrik oksit donörleri

Kalsiyum Kanal Blokörleri

Kalsiyum kanal blokörü bu ilaçlar L-tipi kalsiyum kanallarının miyometriumda da yaygın olarak bulunması itibariyle EDE tedavisinde kullanılabilirler. Bu ilaçlar miyometrial L-tipi voltaj bağımlı kalsiyum kanallarının iç kısmına bağlanıp kapalı kalmalarına sebep olurlar ve uterin kontraktiletiyi engellerler. Nifedipin yavaş kanal transportunu engellemede düz kaslarda kalp kasına göre 15 kat daha fazla etkindir. Nifedipinin tokolitik amaçlı ilk kullanımı İsveç'ten 1980 yılında 10 hastada bildirilmiştir (12). Bazı yayınlara göre kalsiyum kanal blokörleri β agonistlere göre daha güvenli ve etkili tokolitiklerdir. β agonistlerin yan etkiler nedeniyle kullanılmadığı hastalarda güvenle tercih edilebilirler. Ancak kalsiyum kanal blokörlerinin gebelik üzerine etkilerini değerlendiren yeterli randomize plasebo kontrollü çalışma bulunmadığından güvenilirlikleri net olarak belirlenmemiştir. Bu nedenle gebelikte kullanımları hala onaylanmadığından tokolizde ruhsatsız olarak kullanılmaktadırlar. Tokolitik kullanımıyla ilgili bildirilmiş en ciddi yan etkisi pulmoner ödemdir. Vaast ve arkadaşları tarafından yapılan ve 218 hastaya tokolitik amaçlı Nikardipin verilen bir çalışmada 5 hastada akut pulmoner ödem geliştiği bildirilmiştir. Bu vakaların her birinde tedavinin kesilmesini takiben 48 saat içinde durumun düzeldiği belirtilmiş ve vasküler etkileri olan tokolitiklerin yüksek riskli kadınlarda çok dikkatli kullanılması önerilmiştir (13). Kalsiyum kanal blokörlerinin diğer tüm tokolitiklere üstünlükleri ucuz

olmaları ve oral olarak kullanılmalarıdır ki bu idame tedavisinde de uyumu kolaylaştırmaktadır (14). Nifedipin kullanımına bağlı fetal yan etkiler maternal kan basıncı düşüşüne bağlıdır. Literatürde Nifedipine bağlı fetal ölüm sadece bir olgu sunumunda bildirilmiştir Bu nedenle Nifedipinin kardiyotokografi ve kan basıncı monitorizasyonu altında verilmesi önerilmektedir (15). Bununla birlikte gebelikte antihipertansif ilaçların kullanımına bağlı olarak iyatrojenik fetal stres gelişebilir. Gebeliğe bağlı hipertansiyonun kontrolünde 10 mg sublingual Nifedipin kullanımına bağlı olarak fetal stres gelişebileceği de bildirilmiştir (16). Literatürde kalsiyum kanal blokörlerini plasebo veya izlem ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yoktur ancak β agonistlerle karşılaştıran çalışmalara göre etkinliği benzerdir ve yan etki profili daha uygundur. β agonistlere göre daha etkin olduğunu savunan çalışmalar da yayınlanmıştır (17,18). Kalsiyum kanal blokörleri hala ruhsatsız olarak kullanıldıklarından ters etkilerini değerlendirmek henüz mümkün değildir çünkü hekimler endikasyonsuz kullandıkları ilaca bağlı gelişen ters etkileri bildirmekten çekinirler. Ayrıca ilacın ruhsatsız olarak kullanımından dolayı henüz tokoliz amacıyla bir doz belirlenmemiştir. Ancak bu konudaki yaygın görüş ve kullanım daha güvenli olduklarından dolayı kısa etkili formların ilk bir saatte 40 mg olarak yüklenmesi ve ardından idame tedavisi yapılmasıdır. İdamede günlük total doz 40-60 mg arasında tercih edilmektedir (14). Etkinliği yaklaşık altı saat sürer ve maksimum etkinlik otuz dakika ile iki saat içinde görülür, yarı ömrü yaklaşık 3 saattir.

Belirtilen tüm yan etkiler ışığında kalsiyum kanal blokörlerinin kullanımıyla ilgili bazı öneriler sunulmuştur. Bunlar; intravenöz β agonistlerle birlikte verilmemesi, kardiyovasküler sorunları olan gebelerde intravenöz Nikardipin ve yüksek doz (≥ 150 mg) oral Nifedipin verilmemesi ve bütün hastalarda yükleme tedavisi sırasında maternal kan basıncı ve fetal kalp atımı monitorizasyonunun yapılmasıdır (19).

Beta-adrenerjik agonistler

Yapılan çalışmalar ve meta-analizler ışığında özellikle Ritodrin olmak üzere β agonistler preterm doğumun tedavisinde ilk tercih ilaçlar olarak düşünülmüştür. Ancak β adrenerjik reseptörlerin uterin miyometriuma spesifik olmamaları ve pek çok dokuda bulunmaları nedeniyle fenoterol, ritodrin, salbutamol ve terbutalin etkilerini tüm vücutta göstermektedirler. Bu nedenle de özellikle kardiyovasküler olaylar yönünden güvenlik konusu gündeme gelmektedir. β agonistler, cAMP aktivasyonuna sebep olurlar. Bu da fosforilasyon ile ve hücre içi kalsiyumu azaltarak miyozin kinaz aktivitesini azaltır ve düz kasların kasılabilirliğini engeller (20). Ritodrin yavaş infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Başlangıç dozu 0,05 mg/dakikadır. İstenilen sonuç sağlanana ya da yan etkiler nedeniyle kesilmesi gerekene kadar her 10-15 dakikada bir doz 0,05 mg arttırılır. Genellikle 0,15-0,35 mg/dk aralığında yanıt almır. 0,15 mg/dk hızında verildiğinde 40 ng/dL olan maksimum plazma seviyesine hızla ulaşır ve infüzyon kesildiğinde plazmadaki seviyesi 6-9 dakika içinde yarıya düşer. 2004'te Cochrane veritabanında yayınlanan ve 11 çalışma, 1320 kadını içeren bir meta-analizde β agonistlerin tokolitik özellikleri değerlendirilmiştir. β agonistlerin gebeliği 48 saat uzatmada etkili olduğu bulunmuş ancak anlamlı olarak yedi gün uzatmadığı izlenmiştir. Ayrıca perinatal ve yenidoğan ölüm oranlarında bir azalma sağlamamıştır. Respiratuar distres sendromu üzerine belirgin bir etkisi izlenmemiştir. Sonuçta β agonistlerin bir üst merkeze hasta transportu sırasında kullanılabilirlik etkili tokolitikler olduğu ancak yan etki profili nedeniyle dikkatli kullanılmaları gerektiği bildirilmiştir. Daha sonra pek çok çalışmada da gösterildiği üzere β agonistler erken doğum eylemini belirgin olarak 48 saat geciktirmede etkilidirler (21). Tokolitik tedavide kullanımlarında bildirilmiş en ciddi yan etkileri pulmoner ödemdir ve tahmini insidansı 1/350-400'dür. Ayrıca bugüne kadar beta-agonist tokolizine bağlı en az 24 maternal ölüm vakası bildirilmiştir (22). Bunun dışında kardiyak aritmi ve

santral sinir sistemi bozuklukları hiperglisemi ve hipopotasemiye sebep olabilirler. Ayrıca %10-15 sıklıkla tremor, bulantı, kusma, baş ağrısı ya da eriteme, %5-10 sinirlilik ve anksiyeteye ve %3 ihtimalle EKG değişiklikleri ve göğüs ağrısı gibi yan etkilere neden olmaktadır. 2006'da Cochrane veritabanında yayınlanan ve 11 randomize kontrollü çalışmayı değerlendiren bir meta-analiz sonuçlarına göre EDE tedavisinde tokoliz sonrası oral β agonistlerle idame tedavisinin anlamlı faydası yoktur (23). Macanos ve arkadaşları hazırladıkları meta analizde oral β agonistlerin tokoliz açısından yararlı olmadıklarını saptamışlardır (24).

Nifedipin-Ritodrin Karşılaştırması

2003 yılında Cochrane veritabanında yayınlanan ve 1000'den fazla kadını içeren bir meta-analize göre kalsiyum kanal blokörleri tedaviye başlandıktan sonraki yedi gün içinde preterm doğumları anlamlı olarak azaltmıştır. Bu meta-analiz sonuçlarına göre Nifedipin ile Ritodrine göre daha az ilaç yan etkisi, Respiratuar distres sendromu, Nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama ve yenidoğan sarılığı görülmektedir. Doğum sonuçları arasında 5. dakika APGAR skoru < 7 olması, doğum ağırlığı, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ve perinatal mortalite açısından fark bulunamamıştır (19).

Magnezyum Sülfat (MgSO₄)

Magnezyum sülfat tedavisinin kesin mekanizması henüz belli değildir ancak muhtemelen magnezyumun myometrial voltaj bağımlı kanallarda kalsiyum ile yarışmasıdır. (25). Tipik Amerikan tokolitik rejimlerinde 4-6 gr'lık yükleme dozunu takiben 24 saat veya daha uzun süre 2-4 gr/saat idame tedavisi yapılmaktadır (minimum doz en az 52-102 gram). 2002'de Cochrane veritabanında yayınlanan bir derlemeye göre magnezyum sülfatın diğer tokolitiklere ve plaseboya karşı gebelik süresini uzatmada bir üstünlüğü yoktur. Bununla birlikte fetal ve infant ölüm oranlarında artışa sebep olmaktadır (26). 1995'te

Amerika'da başlatılan MagNET çalışmasının başlangıcından onbeş ay sonra yapılan ara değerlendirmede magnezyum sülfata bağlı infant mortalite oranlarında artış tespit edilmiş ve çalışma sonlandırılmıştır. Ayrıca MagNET çalışmasında doğum sırasında annelerin kan iyonize magnezyum seviyelerine bakılmış ve intraventriküler kanaması olan bebeklerin annelerinde anlamlı olarak daha yüksek seviyelerde bulunmuştur. Avustralya'da yapılan ve 522 gebenin dahil edildiği ACTOMgSO₄ çalışmasında 30. gebelik haftasının altında profilaktik dozda magnezyum verilmiş ve sinir sistemi üzerindeki koruyucu etkisi araştırılmıştır. Bebekler 2 yaşına geldiklerinde magnezyum alan grupta motor fonksiyonların daha gelişmiş olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca ilacın düşük dozlarda serebral palsiye karşı koruyucu olacağı belirtilmiştir ve Avrupa Birliği ülkeleri gibi magnezyumu tokolitik amaçlı kullanmayan ülkelerde düşük dozda magnezyum eklenmesinin serebral palsy oranlarında azalma yaratacağı öngörülmüştür (27). MgSO₄ kullanımına bağlı olarak görülebilecek major yan etkiler pulmoner ödem ve nöromusküler blokaj iken; minör yan etkiler arasında kızarma, terleme, bulantı, kusma, baş ağrısı, nistagmus, çarpıntı ve hipokalsemi vardır. Magnezyum toksisitesi durumunda tedavi intravenöz kalsiyum glukonat infüzyonudur. Birlikte kalsiyum kanal blokörleri kullanılmamalıdır, bu durumda toksisiteleri ciddi şekilde artmaktadır.

Nitrik Oksit Donörleri

Nitrik oksit normal düz kas tonusunun sağlanmasında görevli bir vazodilatördür. Nitrik oksit donörlerinin cGMP sentezini arttırmak suretiyle miyozin kinaz inhibisyonunu arttırdığı ve bu şekilde tokolitik etki gösterdiği düşünülmektedir (28). Nitrogliserini Mg SO₄ ile karşılaştıran bir çalışma doğumu 12 saat geciktirme açısından daha başarısız bulmuştur. Ancak plasebo ile karşılaştıran bir çalışmada transdermal nitrogliserinin doğumu 48 saat geciktirmede etkili olduğu belirtilmiştir. Nitrik oksit donörleriyle ilgili en geniş çalışmada 245 kadın transdermal gliseril trinitrat

kullanmıştır ve doğumu 48 saat uzatmada etkili olduğu tespit edilmiştir (29). Ancak Smith ve ark. tarafından 153 tane 24-32 hafta arasındaki gebelerde yapılan çalışmaya göre nitrik oksit donörleri yenidoğan komplikasyonlarını (kronik akciğer hastalığı, intraventriküler kanama, periventriküler lökomalazi ve nekrotizan enterokolit) ve ölüm oranlarını arttırmaktadır (30).

Prostaglandin Sentez İnhibitörleri

İndometazin siklooksijenazı inhibe ederek araşidonik asitten prostaglandin sentezini engelleyen bir non-steroidal anti-enflamatuardır. Etkinliği çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda plasebo ile karşılaştırılarak belirlenmiştir (31). İndometazin plasentayı hızla geçebilir ve fetüste de prostaglandin sentezini inhibe edebilir. Yan etkileri ise çalışmalardaki hasta sayısı azlığı nedeniyle yeteri kadar değerlendirilemese de en önemli yan etkisi olarak prematüre duktus kapanması öne çıkmaktadır. Yeni bir COX-2 selektif antagonist olan refekoksib magnezyum sülfat ile karşılaştırılmış ve daha etkili ve daha kolay tolere edilebilir olduğu tespit edilmiştir (32).

Kullanımı 100 mg rektal suppozituar ile yükleme dozu şeklinde başlar, kontraksiyonların devam etmesi halinde doz 1-2 saat sonra tekrar edilir. Takiben idame tedavisinde altı saat aralarla 50 mg indometazin 48 saat boyunca oral yoldan kullanılır. 2005'te Loe ve arkadaşları tarafından yapılan ve 6008 infantı kapsayan bir meta-analiz sonuçlarına göre intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit, patent duktus arteriosus veya neonatal mortalite açısından diğer tokolitiklerle anlamlı bir farkı yoktur. Ancak burada değerlendirilen üç randomize kontrollü çalışmadan birinde indometazin kullanımıyla bronkopulmoner displazi insidansında artış bildirilmiştir. Bu sistematik analiz sonuçlarına göre indometazin 34 haftanın altında EDE tedavisinde güvenle kullanılabilir (33).

Oksitosin Antagonistleri

Atosiban sentetik bir oksitosin analogudur ve oksitosinin kompetitif antagonistidir. Kullanımı 6,75

mg SF içinde intravenöz bolus yapılarak başlar. Ardından ilk 3 saat 300 mikrogram/dk %5 dekstroz içinde ve sonraki saatlerde de 100 mikrogram/dk %5 dekstroz içinde infüzyon ile devam edilir. 2005'te Papatsonis ve ark. tarafından Cochrane veritabanında yayınlanan ve altı çalışma ve 1696 kadının sonuçlarını değerlendiren bir meta-analizde atosiban plasebo ve ritodrin ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmalardan birinde atosibanın 1 yaşındaki infant ölümleriyle ilişkili olduğu bulunmuştur ancak bu çalışmada atosiban daha çok 26 haftadan küçük gebeliklere randomize edilmiştir. Ayrıca 4 çalışmada (1044 kadın) Atosiban β agonistlerle karşılaştırılmış ve atosibanla 1500 gr altında doğumların daha çok olduğu ancak daha az maternal yan etkiler görüldüğü tespit edilmiştir. Sonuçta bu derlemede atosibanın β agonistlere ve plaseboya tokolitik açıdan ve infant sonuçları açısından anlamlı üstünlüğü bulunmadığı yorumu getirilmiştir (34). Atosibanın diğer tokolitiklere bazı üstünlükleri vardır: Bunlar spesifik olarak sadece miyometrial hücreleri etkilemesi, plasental geçişinin çok az olması nedeniyle fetüs üzerine daha az yan etkisi olmasıdır. Atosibanın diğer tokolitiklere göre dezavantajı ise kullanımındaki zorluktur. İntravenöz yoldan bolus olarak ve takiben infüzyon şeklinde kullanılmaktadır. Bu durum özellikle hastanın uzak bir merkeze transportu sırasında önem kazanmaktadır. Bunun dışında bir dezavantajı da atosibanın diğer tokolitiklere göre çok pahalı olmasıdır. Atosiban Avrupa Birliği ülkelerinde ve Yeni Zelanda'da ruhsatlandırılmıştır ancak nifedipin ve magnezyum sülfatın da ruhsatsız olarak kullanıldığı Amerika ve Avustralya'da henüz ruhsatlandırılmamıştır. Atosibanla ilgili olarak bildirilen yan etkiler bulantı (%13), enjeksiyon yerinde reaksiyon, baş ağrısı (%10) ve sersemlik hissidir (%13). Maternal ve fetal kardiyovasküler etkileri (sırasıyla %4 ve %17,4) ise β agonistlerle kıyaslanamayacak kadar düşüktür. Donders ve ark. tarafından yapılan bir vaka sunumunda kardiyojenik olmayan akciğer ödemeine sebep olduğu bildirilmiştir (35) Atosiban ve ritodrinin fetüs üzerine etkilerini

araştıran bir çalışmada; Ritodrinin daha fazla fetal taşikardi, daha az fetal kalp atımı variabilitesi tespit edilmiştir. Ancak her iki ilaçla da 1. ve 5. dakika APGAR sonuçları benzer bulunmuştur (36). Yenidoğan sonuçlarını iyileştirdiğine dair henüz ikna edici bir kanıt bulunamadığından tokolizi 48 saatten daha fazla sürdürmenin gerekliliği tartışmalıdır. Ancak 36. haftaya kadar subkütan atosiban idame tedavisinin doğumu belirgin olarak geciktirdiği düşünülmektedir. Atosiban özellikle EDE tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş bir oksitosin antagonistidir. β agonistlere göre 10 kat daha az kardiyovasküler riske sahip olduğu gösterilmiştir. Atosibanı Nifedipin ile karşılaştıran tek çalışmanın sonuçlarına göre her iki ilaç benzer etkinliğe sahiptir ve atosibanın özellikle kardiyovasküler etkiler olmak üzere daha az yan etkisi mevcuttur (37).

Sonuç olarak, birinci basamak tokolitik tedavi ile tehdit erken doğum yönetimi gebelik uzatabilir. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) son önerilerine göre ilk tercih edilmesi gereken tokolitik henüz belirlenmemiştir ve antibiyotikler gebeliği uzatmamaktadır (Kanıt Düzeyi A). Ne idame tokolitik tedavisi ne de yeniden akut tokolizin tekrarlanması perinatal sonuçları iyileştirmemektedir bu nedenle her iki uygulamanın da rutin olmasından kaçınılmalıdır (Kanıt Düzeyi A). Yatak istirahati ve hidrasyonun erken doğum eylemini engellemede faydası yoktur bu nedenle rutin uygulamada kullanılmamalıdır (Kanıt Düzeyi B). Servikal ultrasonografik değerlendirme ve fetal fibronektin testlerinin negatif prediktif değerleri yüksektir ve birlikte ya da ayrı ayrı hangi hastalara tokoliz gerekmeyeceğini göstermek için kullanılabilirler (Kanıt Düzeyi B) (38). β agonistlerin belirgin yan etkileri nedeniyle Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) son kılavuzunda β agonistlerin yerine benzer etkinliğe ve daha az yan etkiye sahip atosiban veya nifedipin tercih edilmesini, β agonistlerin ise tokoliz amacıyla daha fazla kullanılmalarını önermiştir. Atosibanın ruhsatlı

olmasına rağmen dezavantajının pahalı olması belirtilmiş, Nifedipinin ise hala ruhsatlı olmaması ve doz çalışmasının yapılamamış olması dezavantaj olarak bildirilmiştir. Tokolizin bebeğin sağlığına ek bir katkısı olmayacağı ancak maternal etkilerinin olabileceğinin aile ile tartışılması ve tokolitik seçiminin onlara bırakılması önerilmiştir (39). Tokolitik ajanların kullanımı bireysel ve anne durumu, potansiyel yan etkileri ve gebelik yaşı dayanmalıdır. Fransa'da 107 merkezin dahil edildiği bir araştırmaya (EVAPRIMA) göre merkezler arasında ilk tercih edilen tokolitikler arasında fark vardır. Bu çalışmaya göre kalsiyum kanal blokörleri merkezlerin %53'ünde ilk tercih olarak kullanılmaktadır. Bunu %35,9 ile β agonistler ve %8,7 ile oksitosin antagonistleri izlemektedir (40).

KAYNAKLAR

1. IOM report of preterm birth [http://newton.nap.edu/catalog/11622].
2. Editorial: Preterm birth: crisis and opportunity. *Lancet*. 2006; 368:339.
3. Magowan BA, Bain M, Juszczak E, McInney K. Neonatal mortality amongst Scottish preterm singleton births (1985-1994). *Br J Obstet Gynaecol*. 1998; 105: 1005e10.
4. Blom SL, Yost NP, McIntire DD, Leveno KJ. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstet Gynecol*. 2001; 98(3): 379-85.
5. Tara PN, Thornton S. Current medical therapy in the prevention and treatment of preterm labour. *Seminars in Fetal Neonatal Med*. 2004; 9: 481-89.
6. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188: 419e24.
7. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alphahydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*. 2003; 348(24): 2379-85.
8. Tita AT, Rouse DJ. Progesterone for preterm birth prevention: an evolving intervention. *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200(3): 219-24.
9. Whitelaw A, Thoresen M. Antenatal steroids and the developing brain. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000; 83:F154e7.
10. Keirse MJ. The history of tocolysis. *Br J Obstet Gynaecol*. 2003; 110(Suppl 20): 94-7.
11. Ulmsten U, Andersson KE, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol*. 1980; 229: 1-5.
12. Vaast P, Dubreucq-Fossaert S, Houfflin-Debarge V, Provost-Helou N, Ducloy-Bouthors AS, Puech F, Subtil D. Acute pulmonary oedema during nicardipine therapy for preterm labour, report of 5 cases. *Eur J Obstet Gynaecol*. 2004; 113(1): 98-9.
13. Oei SG. Calcium channel blockers for vtocolysis: A review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol*. 2006; 126: 137-45.
14. van Veen AJ, Pelinck PJ, Pampus MG, Erwich JJ. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *Br J Obstet Gynaecol*. 2005; 112: 509-10.
15. Impey L. Severe hypotension and tal distress following sublingual administration of nifedipine to a patient with severe pregnancy induced hypertension at 33 weeks. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993; 100: 9599-61.
16. King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour: A systematic review of

- the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003; 43(3): 192-8.
17. Lyell DJ, Pullen K, Campbell L, Ching S, Druzin ML, Chitkara U, Burrs D, Caughey AB, El-Sayed YY. Magnesium sulfate compared with nifedipine for acute tocolysis of preterm labor: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007; 110(1): 61-7.
18. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 3.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003.
19. Gabor H, James MR. Biochemistry and pharmacology of the myometrium and labor: regulation at the cellular and molecular levels. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1982; 142: 225-37.
20. Anotayanonth S, Subhedar NV, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2004; 18(4): CD004352.
21. Besinger R, Lannucci T. Tocolytic therapy. In: Elder MG, Lamont RF, Romero R, editors. *Preterm Labor.* New York: Churchill Livingstone; 1997: 243-97.
22. Dodd JM, Crowther CA, Dare MR, Middleton P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006; 25(1): CD003927.
23. Macones GA, Berlin M, Berlin JA. Efficacy of oral beta-agonist maintenance therapy in preterm labor: A meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 1995; 85(2): 313-7.
24. Donders GG, Van Keirsbilck J, De Roo T, Scheverren L, Hanssens M. Non-cardiogenic lung edema in a woman treated with atosiban for preterm labor. *J Perinat Med* 2008; 36(5):455-7.
25. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour [Cochrane review]. *The Cochrane Library* 2002; Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
26. Mittendorf R, Pryde PG. A review of the role for magnesium sulphate in preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 2005; 112: 84-8.
27. Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Eng J Med.* 2007; 357: 477-87.
28. Lees CC, Lojcono A, Thompson C, Danti L, Black RS, Tanzi P, White IR, Campbell S. Glyceryl trinitrate and ritodrine in tocolysis: an international multicenter randomized study. *Obstet Gynecol.* 1999; 94(3): 403-8.
29. Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomised, double-blind, placebo controlled pilot study assessing nitroglycerin as a tocolytic. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106: 736-9.
30. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclooxygenase (cox) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 18(2): CD001992.
31. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour [Cochrane review]. *The Cochrane Library* 2004; 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
32. Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis. A systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2005; 106: 173-9.
33. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 20(3): CD004452.
34. Donders GG, Van Keirsbilck J, De Roo T, Scheverren L, Hanssens M. Non-cardiogenic lung

- edema in awoman treated with atosiban for preterm labor. *J Perinat Med.* 2008; 36(5): 455-7.
35. Neri I, Monari F, Valensise H, Vasapollo B, Facchinetti F, Volpe A. Computerized evaluation of fetal heart rate during tocolytic treatment: comparison between atosiban and ritodrine. *Am J Perinatol.* 2009; 26(4): 259-63.
36. Kashanian M, Akbaria AR, Soltanzadeh M. Atosiban and nifedipine for the treatment of preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet Int.* 2005; 91: 10-14.
37. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Management of preterm labor. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2003 May. 9 p. (ACOG practice bulletin; no. 43). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Clinical Guideline No. 1(B) 2002.
38. Parant O, Maillard F, Tsatsarir V, Delattre M, Subtil D, Goffinet F on behalf of the EVAPRIMA Group. Management of threatened preterm delivery in France: a national practice survey (the EVAPRIMA study). *Br J Obstet Gynaecol.* 2008; 115: 1538-46.