

PRETERM EYLEM NEDENİ İLE RİTODRİN TOKOLİZİ UYGULANAN OLGULARDA MATERNAL-FETAL KAN AKIM HIZI DALGA FORMLARINDAKİ DEĞİŞİKLİKLER

Changes in Maternal-Fetal Blood Flow Velocity Wave Forms with Ritodrine Tocolysis in Preterm Labor.

Raziye Narin¹, Ragıp Atakan Al², Mehmet Ali Narin¹, İsmail Dölen³,

ÖZET

Amaç: Ritodrinin maternal ve fetal kan akımlarına etkisini değerlendirmek.

Materyal ve Metod: Çalışmaya 28-35. gebelik haftalarında olan 86 gebe dahil edildi. Ritodrin tedavisine başlanmadan önce ve tedaviye başlandıktan en az altı saatlik infüzyonu takiben 24 saat içinde tüm hastalara umbilikal arter (UA), orta serebral arter (OCA) ve uterin arter (UtA) Doppler ölçümleri yapılarak sonuçlar maksimum sistolik akım/ diastol sonu akım oranı (S/D) olarak kaydedildi.

Bulgular ve Sonuç: Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında, UtA ve UA S/D oranlarının ritodrin tokolizi sonrası azaldığı, OSA Doppler ölçümlerinde ise anlamlı bir farklılık oluşmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar kelimeler: *Preterm eylem, Tokoliz, Doppler*

SUMMARY

Objective: To evaluate the effects of ritodrine on the maternal and fetal blood flow.

Material and Methods: Eighty-six women in the 28-35 week of pregnancy were included in the study. Doppler wave forms were recorded from maternal uterine and fetal umbilical and middle cerebral artery before and after the treatment with ritodrine.

Results and Conclusion: Ritodrine infusion caused a decrease in S/D ratio of uterine and umbilical artery Doppler. There was no effect on the middle cerebral artery.

Key words: *Preterm labor, Tocolysis, Doppler.*

¹Adana Numune Eğitim ve Araştırma hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Adana

²Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Erzurum

³Etilik Zübeyde Hanım Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Ankara

Raziye Narin, Uzm. Dr.
Ragıp Atakan Al, Doç. Dr.
Mehmet Ali Narin, Doç. Dr.
İsmail Dölen, Doç. Dr.

İletişim:
Uzm Raziye Narin, M.D.
Adana Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
Adana

Tel: : 0 (542) 6882828

e-mail:
ryencilek@yahoo.com.tr

GİRİŞ

Preterm eylem preterm doğumların yaklaşık % 50 sinden sorumludur. Önemli bir perinatal mortalite nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nin 2007 yılındaki verilerine göre, bir yılda 4 milyonun üzerinde doğum gerçekleşmektedir ve bunların % 12.7 si preterm doğumla sonuçlanmaktadır. Preterm doğumla ilgili perinatal ölümlerin %75 inden fazlası 22 ile 31 hafta arasında doğan bebeklerde görülmektedir (1). Günümüzde pek çok tokolitik ajan preterm doğumların önlenmesi amacıyla kullanılmaktadır ve doğumu geciktirmede ilaç kullanmamaya göre belirgin olarak üstündürler (2). Tokolitik ajanın seçimi sadece klinik etkinliğine değil aynı zamanda fetus üzerinde yarattığı değişikliklere göre yapılmaktadır. Dolayısıyla ilaca olan fetal cevabın Doppler ile değerlendirilmesi önem arz etmektedir. Tokolitik ilaçların kan akım dalga formlarına olan etkisi Doppler ultrasonografi ile değerlendirilebilmektedir.

Ritodrin pek çok ülkede tokolitik olarak kullanılan bir betasempatomimetik ilaçtır. Uterus üzerinde bulunan $\beta 2$ adrenerjik resöptörler aracılığıyla uterin kontraksiyonları azaltırken, kalpte bulunan $\beta 1$ adrenerjik resöptörler üzerinden kalp hızını artırmakta, sistemik vasküler direnci azaltmakta dolayısıyla sistolik kan basıncını azaltıp diastolik kan basıncında artışa yol açmaktadır (3). Ritodrin plasentayı geçmekte ve fetal dolaşıma girmektedir (4). Bizim yaptığımız çalışmada ritodrinin fetus ve anne üzerindeki hemodinamik etkileri araştırılmıştır.

MATERYAL VE METOD

Sağlık Bakanlığı Etlik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi perinatoloji ve doğumhane kliniklerine başvuran ve preterm eylem tanısı alan 28- 35 tamamlanmış haftalar arası 86 gebe çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm gebelere çalışma hakkında bilgi verilmiş ve aydınlanmış onam formu alınmıştır. Preterm eylem kriteri olarak 1 saat içinde seri muayenelerde servikal silinmeye neden olan 4' ün üzerinde düzenli uterin kontraksiyonların varlığı esas alınmıştır (5-6).

Son adet tarihi (SAT) ve ultrasonografi ölçümleri ile gestasyonel yaşları belirlenmiş gebelerin; vital bulguları (kan basıncı, nabız, ateş, solunum sayısı), pelvik muayeneleri, vücut kitle indeksleri, önceki gebeliklerde preterm eylem öyküsü varlığı, tokoliz süresi, tokolitik tedavi komplikasyonları kaydedildi. Tüm gebelerden tam idrar tetkiki, idrar kültürü ve vajen kültürü alınarak sonuçta enfeksiyon tespit edilenlere spesifik antibiyotik tedavisi verildi. Membran rüptürü olan, çoğul gebelikler, fetal anomalili gebelikler, intrauterin gelişme geriliği, preeklamsi, ablasyo ve plasenta previa, koryoamninit ve maternal hastalıklı (diabet, kronik hipertansiyon, kalp hastalığı vb.) olgular ile ≥ 4 cm açıklık ve ≥ 80 silinme olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Preterm eylem tanısıyla intravenöz ritodrin tokolizi başlanan olgular çalışmaya alındı. Gestasyonel yaşı ≤ 34 hafta olan tüm gebelere 12 saat arayla 12 mg betametazon (Celestone Chronodose- Schering) fetal akciğer matürasyonunu indüklemek amacıyla intramusküler olarak uygulanmıştır. Tokolitik ajan olarak, bir efedrin derivesi olan ve betasempatomimetik etki yapan ritodrin hcl (Prepar 5 ml-50mg ampul-Zentiva) kullanılmıştır. 500 ml %5 dekstroz içine 1 ampul (50 mg) ritodrin konularak hazırlanan solüsyon(0.1 mg/ml) dakikada 5 damlayla başlanıp, kontraksiyonlar duruncaya kadar her 15 dakikada bir 5 damla (maksimum 0.35 mg/dk) artırılarak verildi. Kontraksiyonların durduğu en düşük dozda infüzyona 12 saat daha devam edildi. Tüm olgular bebeğin iyilik halinin ve kontraksiyonların değerlendirilmesi amacıyla aralıklı olarak monitorize edildi.

Tokolitik tedaviye başlamadan önce ve en az altı saatlik infüzyonu takiben 24 saat içinde tüm hastalarda uterin arter, umbilikal arter ve orta serebral arter doppler ölçümleri yapılarak sonuçlar S/D oranları kaydedildi. Ölçümler ALOKA Pro-Sound SSD 5500, 5 Mhz konvex prob ile aynı kişi tarafından yapıldı.

İntravenöz ritodrin tedavisinin başlangıcından itibaren uterus aktivitesinin 48 saat ve daha fazla süreyle durdurulması başarılı; maksimal doza rağmen kontraksiyonların devam etmesi ve 48 saat içinde doğum eyleminin gerçekleşmesi başarısız tokoliz olarak kabul edildi. Bu gebelerin bebeklerinin doğum haftası, doğum kilosu, neonatal yoğun bakım ünitesi (NYBÜ) gereksinimi ve postpartum maternal-fetal komplikasyonlar kaydedildi.

Veriler SPSS 10.0 (Statistical Package for Social Sciences, Chigago- Illinois) programında toplanıp analiz edildi. Sonuçlar ortalama \pm standart deviasyon veya sayı ve yüzde olarak sunuldu. Tedavi öncesi ve sonrası doppler ölçümlerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı.

SONUÇLAR

Çalışmaya dahil edilen 86 olgunun ortalama yaşı 24, ortalama vücut kitle indeksi 25 olarak belirlendi, ortalama gestasyonel yaş 33 (27-35) hafta ile uyumlu idi. Önceki gebeliklerinde preterm eylem öyküsü bulunan 9 hasta mevcuttu. Vajen kültüründe üreme olan 13 hastanın sekizinde kandida, üçünde koliform, ikisinde de kandida+koliform bakterisi, idrar kültüründe üreme olan 16 hastanın tamamında E.Coli üremiş ve bu hastalara uygun antibiyotik tedavi verilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1- Hastaların demografik özellikleri.

Yaş (yıl)	24 (18-35)
VKİ (kg/m ²)	25 (21-31)
Gravida	2 (1-6)
Yaşayan	1 (0-3)
Preterm eylem öyküsü	9 (10.5)
Gestasyonel yaş (hafta)	33 (27-35)
Vajen kültüründe üreme	13 (15.1)
İdrar kültüründe üreme	16 (18.6)

Ortalama tokoliz süresi 9 saat olup, bir hastada 30 saat tokoliz uygulanmıştır. Hastaların %65' inde tedaviye ara vermeyi gerektiren tokoliz komplikasyonu gelişmiştir. Bunların tümü maternal taşikardi (nabız>120/dk) şeklindeydi. Hiçbir hastada ek medikasyona ihtiyaç duyulmadı. 48 saat içinde doğum yaparak başarısız tokoliz kabul edilen 5 hasta (%5.8) vardı (Tablo 2).

Tablo 2- Tokolitik tedavi sonuçları.

Tokoliz süresi (saat)	9 (6-30)
Tokoliz komplikasyonu	56 (65.1)
Başarısız tokoliz	5 (5.8)
Yenidoğan yoğun bakım kabul oranı	10 (11.6)
Yenidoğan yoğun bakım yatış endikasyonları	
RDS†	7 (8.1)
Hipoglisemi	2 (2.3)
MAS‡	1 (1.2)

† RDS : respiratuar distres sendromu,

‡ MAS : mekonyum aspirasyon sendromu.

Tedavi öncesi ölçülen Doppler bulguları Tablo 3' de verilmiştir. 31 olguda (%36) uterin arter Doppler değerleri normal sınırlar içerisinde değildi. Ritodrin tokolizi sonrası, hastaların Doppler kan akım bulgularında değişiklik olduğu saptandı (Tablo 4). Tedavi öncesi ve sonrası değerler karşılaştırıldığında uterin ve umbilikal arter S/D oranlarının ritodrin tokolizi sonrası azaldığı saptanmıştır (uterin ve umbilikal arterler için sırasıyla bulunan sonuçlar $z=-4.9$, $p<0.001$; $z=-2.1$, $p=0.04$). OSA Doppler ölçümlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($z=-1.6$, $p=0.3$).

Tablo 3- Tedavi öncesi Doppler bulguları.

Arter	Ortalama	Anormal*
Uterin arter S/D	2.45±0.88	31 (36)
Umbilikal arter S/D	2.85±0.80	16 (18.6)
OSA S/D†	4.23±1.03	1 (1.2)

*Gestasyonel yaşlarına göre nomogram dışındaki değerler anormal olarak kabul edilmiştir. † OSA: orta serebral arter.

Tablo 4- Tedavi öncesi ve sonrası Doppler ölçümlerinin karşılaştırılması.

Arter	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	P*
Uterin arter S/D	2.22(1.56-5.68)	1.97(1.25-4.65)	p<0.001
Umbilikal arter S/D	2.68(1.75-5.36)	2.49(1.17-5.28)	p=0.04
OSA†	4.30(2.03-6.60)	4.34(2.29-6.80)	p=0.3

*p<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

TARTIŞMA

Preterm eylem ve doğum hızları günümüzde önemli ölçüde değişmemekle birlikte, perinatal mortalite, morbidite ve düşük doğum ağırlığının başlıca katılımcısı olmaya devam etmektedir. Doppler velositometri, vasküler perfüzyonun non invaziv olarak değerlendirilmesini sağlar. Ayrıca Doppler ölçümleri sadece uteroplasental ve fetoplasental dolaşımların araştırılması değil, yüksek riskli gebeliklerin gözetimi ve klinik tedavilerinin yönlendirilmesine de olanak sağlar. Intrauterin gelişme geriliği ve gebeliğin indüklediği hipertansiyon olgularında bozulmuş uteroplasental, fetoplasental perfüzyon ile ilgili birçok araştırma vardır. Tokoliz amaçlı kullanılan ajanlardan biri olan ritodrinin kan akımları üzerine etkisi ile ilgili çok fazla çalışma yoktur. Çalışmamıza 86 preterm gebe dahil edildi. Ritodrin tokolizi öncesi ve sonrasında uterin arter, umbilikal arter ve orta serebral arter doppler ölçümleri yapılarak S/D oranları karşılaştırıldı. Çalışmanın amacı preterm eylem nedeni ile hospitalize edilen hastalarda ritodrine bağlı Doppler değişikliklerinin tespiti idi. Tedavi öncesi Doppler bulguları ile tokoliz sonrası Doppler ölçümleri karşılaştırıldığında, umbilikal ve uterin arterlerin S/D oranında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı. Orta serebral arterde ise an-

lamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun nedeni, plasental yataktan fetal dolaşıma geçen ritodrin konsantrasyonunun maternal düzeyin ancak %2-3 ü kadar olmasından kaynaklanabilir (7).

Vesalainen ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, ritodrinin rezistan arterlerde vazodilatator β 2 adrenerjik reseptör aktivasyonu ile vasküler direnci azalttığını, bu etkinin de kısmen nitrik oksit yolu aracılığı ile gerçekleştiğini ileri sürmüşlerdir. Vazodilatasyon arteriyel basıncı düşürüp, böylece periferel direçte azalmaya yol açmaktadır (8).

Joupilla ve arkadaşlarının çalışmasında, uteroplasental vazodilatasyon ve myometrial relaksasyon, plasental vasküler direnci azaltabilen iki faktör olarak gösterilmiştir. Ana uterin ve spiral arterlerin otonom sinir innervasyonu, göreceli olarak yetersiz B-adrenerjik reseptör bulunması ile karakterizedir. Bu nedenle, ritodrin infüzyonu ile oluşan myometrial relaksasyonun plasental vasküler direnci azaltan ve intervillöz kan akımını tedavi boyunca koruyan ana sebep olduğunu belirtmişlerdir (9).

Gökay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, preterm eylem nedeni ile ritodrin tokolizi uygulanan 12 gebede fetal hemodinamik değişiklikler incelenmiş ve bizim çalışmamızla benzer sonuçlar elde edilmiş (10).

Sayın ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise ritodrin ve magnezyum sülfat verilen 83 preterm gebenin doppler kan akımları çalışılmış, Ritodrin verilen gebelerde umbilikal ve orta serebral arter dopplerinin anlamlı ölçüde azaldığı bulunmuştur (11).

REFERANSLAR

1. Queenan JT, Hobbins JC, Spong CY. Protocols for High-Risk Pregnancies: An Evidence-Based Approach, Fifth Edition. Oxford, Wiley-Blackwell; 2010:442-8.
2. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009;113(3):585-94.
3. Benedetti TJ. Maternal complications of parenteral beta sympathomimetic therapy for premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145(1) :1-5.
4. Kast A, Hermer M. Beta adrenoreceptor tocolysis and effects on the heart of fetus and neonate. *A Rev J Perinat Med* 1993;21(2):97-106.
5. Guinn DA, Goepfert AR, Owen J, Wenstrom KD, Hauth JC. Terbutaline pump maintenance therapy for prevention of preterm delivery: a double blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(4):874-8.
6. Rust OA, Bofill JA, Arriola RM, Andrew ME, Morrison JC. The clinical efficacy of oral tocolytic therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175 (1) :838-42.
7. Sodha RJ, Schneider H. Transplacental transfer of beta-adrenergic drugs studied by an invitro perfusion method of an isolated human placental lobule. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147(3)303-7.
8. Veselainen RK, Ekholm EMK, Jartti TT, Tahvanainen KUO, Erkkola RU et al. Effects of tocolytic treatment with ritodrin on cardiovascular autonomic regulation. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106(3):238-43.
9. Jouppila P, Kirkinen P, Koivula A, Ylikorkala O. Ritodrine infusion during late pregnancy; Effects on fetal and placental blood flow, prostacycline and thromboxane. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151(8):1028-32.
10. Gokay Z, Ozcan T, Copel JA. Changes in fetal hemodynamics with ritodrine tocolysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;18(1):44-6.
11. Sayın CN, Arda S, Varol FG, Süt N. The effects of ritodrine and magnesium sulfate on maternal and fetal Doppler blood flow patterns in women with preterm labor. *E J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010;152(1):50-4.