

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

ERKEN DOĞUM TEHDİDİNDE UYGULANAN NİFEDİPİN VE RİTODRİN
TEDAVİLERİNİN, ANNE VE FETÜSE ETKİLERİNİN, KLİNİK VE DOPPLER USG
İLE KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Baran Özhan BAYKAL

Tez yöneticisi
Doç. Dr. Metin İNGEÇ
Uzmanlık Tezi
ERZURUM- 2008

İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR.....	3
2. TEŞEKKÜR.....	4
3. ÖZET.....	5
4. GİRİŞ.....	7
5. GENEL BİLGİLER.....	9
6. MATERYAL VE METOD.....	29
7. BULGULAR.....	32
8. TARTIŞMA.....	35
9. SONUÇ.....	40
10. KAYNAKLAR.....	41

1.KISALTMALAR

EDT: Erken doğum tehdidi

IUGR: İntra uterin gelişme geriliği

LUA: Sol uterin arter

MCA: Orta Serebral Arter

PG: Prostaglandin

PI: Pulsatile indeksi

RI: Rezistans indeksi

RR: Relatif risk

RUA: Sağ uterin arter

SAT: Son adet tarihi

SD: Standart deviasyon

UA: Uterin arter

Umb Art: Umblikal arter

USG: Ultrasonografi

Ca⁺²: Kalsiyum

2.TEŞEKKÜR

Bu araştırmaya beni yönlendiren ve bu çalışmanın her aşamasında desteğini esirgemeyen değerli hocam Sayın Doç. Dr. Metin İngeç'e en içten dileklerimle teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman desteklerini gördüğüm Sayın Prof.Dr. Sedat Kadanalı ve Doç.Dr.Yakup Kumtepe, Yrd.Doç.Dr.Bünyamin Börekçi, Yrd.Doç.Dr.Ragıp Atakan Al'a ve her zaman bana destek olan eşime ve kızıma teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca istatistik konusunda bana yol gösteren Doç.Dr.Armağan Hayırlı'ya teşekkür ederim.

3.ÖZET

Bu çalışmanın amacı, erken doğum tehdidi ile kliniğimize başvuran preterm gebelere uygulanan tokolitikler olan nifedipin ve ritodrinin, fetal ve maternal doppler değişikliklerini ve gebelik üzerine klinik yan etkilerini araştırmak ve sonuçlarını karşılaştırmaktır.

Bu çalışma, Haziran 2007 tarihinden Nisan 2008'e kadar Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne preterm doğum eylemi nedeniyle başvuran 60 hastada yapıldı. Olgular, 24-36.gebelik haftaları arasında, travayın latent fazında olan, iki saatlik yatak istirahatine rağmen, elle muayene ya da tokokardiyografi cihazı ile 10 dakikada 2 veya daha fazla uterin kontraksiyon tespit edilen ve bu kontraksiyonları devam eden tekil gebelerden rastgele seçildi. Fetal distres, dekolman plasenta, koryoamnionit, preeklampsi ve fetal anomalisi olan gebeler çalışma dışı tutuldu. Çalışmaya her iki ilaç grubundan toplam 60 hasta randomize olarak dahil edildi. Randomize olarak iki gruba ayrılan bir grup hastaya ritodrin, diğer gruba ise nifedipin tedavisi uygulandı. Çalışmaya alınan gebelerin klinik ve laboratuvar parametreleri, fetal yan etkiler, erken ve geç dönem umbilikal, her iki uterin ve orta serebral arter doppler ultrasonografi değerleri incelendi

Çalışmanın sonuçları incelendiğinde; her iki uterin arter, umbilikal arter, orta serebral arter dopplerleri PI, RI, S/D ve orta serebral arter için ek olarak PSV erken ve geç dönem değerleri, ilaçların doğum süresini geciktirme süreleri ve fetal mortalite ve morbidite açısından her iki grup arasındaki değerler istatistiki olarak anlamsız bulundu. Ancak, taşikardi, bulantı, kusma, anksiyete gibi maternal yan etkiler nifedipin grubunda ritodrin grubuna göre anlamlı şekilde daha sık görüldü.

Sonuç olarak, tokolitik tedavide kullanılan nifedipin ve ritodrin uteroplental kan akımı ve fetal vasküler sistem üzerinde tedavi öncesine göre erken dönem ve geç dönemde önemli bir doppler değişikliğine neden olmadı. Bu ölçümlerin sonucunda nifedipin ve ritodrinin uteroplental kan akımı ve fetal vasküler yatağın kan akımını etkilemediği sonucuna varılabilir. Her iki ilacın etkinliğinin ve vasküler yan etkilerinin benzer olması nedeniyle tokolitik tedavide kullanılacak olan ilacın belirlenmesinde yan etki profili, ilacın maliyeti, kolay uygulanabilirliği ve hasta uyumu göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Doppler ultrasonografi, nifedipin, ritodrin, tokoliz, umbilikal arter, uterin arter, orta serebral arter.

SUMMARY

The aim of this study was to compare and evaluate the effects of two tocolytics, nifedipine and ritodrine, on fetal and maternal parameters and clinical side effects and outcomes.

The study was carried out on 60 patients with diagnosis of preterm delivery, admitted to Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Atatürk University from June 2007 to April 2008. The cases were randomly selected singleton pregnancies between 24-36 weeks of gestation who were in the latent phase of labor and despite 2 hours of bed rest, 2 or more uterine contractions in 10 minutes were detected with either manual examination or tococardiographic evaluation. Patients with preterm delivery accompanying fetal distress, ablatio placentae, chorioamnionitis, preeclampsia and fetal anomalies were excluded from our study. A total of 60 patients were randomly divided into two groups according to administration of either ritodrine or nifedipine. Clinical and laboratory parameters, fetal side effects and early and late doppler measurements of umbilical artery, bilateral uterine arteries, middle cerebral artery were recorded.

When we evaluated the results of the study there were statistically no difference between two groups' early and late doppler PI, RI, S/D and PSV values for bilateral uterine arteries, umbilical artery, middle cerebral artery. Also there were no statistically difference between two groups in terms of prolongation of pregnancy, fetal mortality and morbidity. However compared to the nifedipine group; tachycardia, nausea, vomiting and anxiety were significantly higher in ritodrine group.

In conclusion, both nifedipine and ritodrine were found to cause no significant difference in fetal vascular system and uteroplacental blood flow in terms of early and late doppler measurements. Thus, it can be concluded that both nifedipine and ritodrine doesn't alter uteroplacental and fetal vascular blood flow. Since efficiency and vascular side effects of both drugs were recorded to be similar, the choice of tocolytic agent in preterm labor should be made according to the side effect profile, cost, applicability in clinical settings and patient coherence to treatment.

Key words: Doppler ultrasonography, nifedipine, ritodrine, umbilical artery, tocolytic, uterine artery, middle cerebral artery.

4.GİRİŞ

Erken doğum eylemi, 20-37.gebelik haftaları arasında, 10 dakikada üç veya daha fazla uterin kasılmanın olması ve bu duruma ilerleyici servikal değişikliklerin eşlik etmesi veya servikal açılmanın 2cm veya daha fazla olması yada servikal silinmenin % 80'den fazla olması durumudur. Son adet tarihi (SAT)' ne göre 37. gebelik haftası dolmadan meydana gelen doğumlar da erken doğum olarak adlandırılır (1-3).

Preterm doğum, neonatal mortalite ve morbiditenin en sık nedenidir. Değişik toplumlarda farklılık göstermekle birlikte tüm doğumların %10-11'i preterm olarak gerçekleşmekte ve son yıllarda intrauterin fetal değerlendirme tekniklerinin gelişmesiyle bu oranda artış tespit edilmektedir. Özellikle 32. gebelik haftasının altında doğan yenidoğanlarda nörolojik ve işitme defektleri yüksek oranda görülmektedir (3-5) .

Uterin kontraksiyonları başlayan hastalarda, uterin enfeksiyon, fetal distres, erken membran rüptürü gibi doğum eylemini durdurmanın kontrendike olduğu durumlar yokken, % 0.9 luk NaCl ile intravenöz hidrasyona cevap alınamayan olgularda kalsiyum kanal blokerleri (nifedipine), beta adrenerjikmimetikler (ritodrin) ve indometazin gibi, tek ya da kombine tedavilerin kullanılması en sık uygulanan tokolitik yöntemlerdir (6).

Modern obstetri kliniklerinde fetal akciğer matürasyonu, respiratuar distres sendromu, nekrotizan enterokolit, intrakranial kanama gibi komplikasyonları azaltan steroidlerin, etkilerinin ortaya çıkması için zaman kazanmak amacıyla tokolitik tedaviler sıkça kullanılmaktadır.

Son yıllarda doppler ultrasonografi tanı metodu olarak obstetrik kullanıma girmiş ve özellikle riskli gebeleri değerlendirmede yerini almıştır. Fetal dolaşımın doppler USG ile değerlendirilmesi gebeliğin fizyopatolojisi hakkında bize bilgi vermekte ve obstetrik yönetimde faydalı olmaktadır.

Mortalite ve morbiditenin en aza indirgenmesi için uygun maternal-fetal takip ve yönetimin, en doğru ve hızlı biçimde yapılması gerekmektedir. Erken doğum tehditinde birçok tokolitik ilaç kullanılmaktadır, bu ilaçların beklendiği üzere bazı yan etkileri olabilmektedir ve dahası uteroplental, fetal serebral kan akımına olan etkileri henüz tam olarak netliğe kavuşmamıştır (7). Son yıllarda Doppler ultrasonografinin obstetrik kullanıma girmesiyle özellikle riskli gebelerin değerlendirilmesinde önemli bir yöntem haline gelmiştir. Fetal

dolaşımın Doppler ile değerlendirilmesi gebeliğin fizyopatolojisi hakkında bize bilgi vermekte ve obstetrik yönetimde faydalı olmaktadır.

Uygulanan tokolitik tedavinin fetal dolaşım üzerine etkilerinin daha iyi anlaşılması, kullanılacak tedavi ajanının seğiminde faydalı olmaktadır. Bu amaçla tokolitik tedavi uygulanan gebeliklerde fetal doppler USG incelemesi önemli bir yol gösterici olabilir.

5.GENEL BİLGİLER

Erken Doğum Eylemi ve Erken Doğum ;

Erken doğum, SAT' ne göre 37.gebelik haftası dolmadan gerçekleşen doğum olarak adlandırılmaktadır. Erken doğum eylemi 20-37.gebelik haftaları arasında, 20 dakikada 3 veya daha fazla uterus kontraksiyonu olması ve buna serviks ağzındaki değişikliklerin eşlik etmesi durumudur. Erken doğum eylemi tanısı koyabilmek için gerekli kriterler; 20-37.gebelik haftaları arasında yaklaşık 5 dakikada bir gelen düzenli uterus kasılmalarına aşağıdakilerden bir veya birkaçı eşlik etmelidir. Serviks açıklığının 2 cm veya daha fazla olması, Servikte ilerleyici değişiklikler olması, Servikal efasmanın %80 veya daha fazla olması (1-3). 20.gebelik haftasından önce sonlanan gebelikler ise düşük olarak adlandırılır.

Erken Doğum Eyleminin prevalansı;

Erken doğum eyleminin görülme oranı, genellikle erken doğumun intrauterin gelişme geriliği ile ayrıcı tanısı tam olarak yapılamadığından net olarak bilinmemektedir. Yapılan çok merkezli geniş araştırmalar sonucunda erken doğum oranı yaklaşık olarak % 7-9'dur. Ancak bu oran, farklı olgu gruplarında risk faktörlerine göre farklı olabilir (3-5). American College of Obstetrics and Gynecology'nin 2003 yılı verilerinde Amerika Birleşik Devletlerinde 467000 doğumda yapılan araştırmada erken doğum oranı %11,5 olarak belirtilmektedir. Ülkemizde 1989 yılında 20291 gebe üzerinde yapılan bir çalışmaya göre erken doğum eyleminin sıklığı %13 olarak tespit edilmiştir (8).

Erken Doğum Eyleminin Nedenleri;

Erken doğum sıklıkla multifaktöriyel bir olaydır. Çok sayıda ve değişik sistemlerle ilgili maternal hastalıklar erken doğuma öncülük edebilir. Ortaya çıkarılan risk faktörlerinin nasıl erken doğum eylemine yol açtıkları hala araştırma konusu olmaktadır.

Erken doğum eylemi nedenlerine göre 2 grupta incelenmektedir (7);

- Medikal ve/veya obstetrik patolojilerde anne ve/veya fetus hayatını riske atan tıbbi zorunluluk nedeniyle doğumun gerçekleştirilmesi ile meydana gelen erken doğumlar (mecburi erken doğumlar, %30).
- Anne veya fetusa medikal ve/veya obstetrik bir sorun tespit edilmeksizin doğum eyleminin spontan başlaması ile meydana gelen erken doğumlar (spontan erken doğumlar, %70).

Mecburi Erken Doğumlar:

Mecburi erken doğum, anne ve/veya fetus hayatını tehlikeye atan tıbbi veya obstetrik patolojilerde iatrojenik olarak doğumun gerçekleştirilmesidir (9). Nedenleri arasında maternal akut veya kronik hipertansiyon, plasenta previa, maternal diabet, IUGR, dekolman plasenta yer almaktadır. Mecburi erken doğumlar 37.gebelik haftasından önce olan doğumların %25' ini, bütün doğumların yaklaşık % 1-4' ünü oluşturmaktadır. Meis ve arkadaşları tarafından zorunlu erken doğumun risk faktörlerini belirlemek amacıyla 2929 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada preeklampsinin % 42, fetal distresin % 26, IUGR' ın %10, ablatio plasentanin % 6, fetal ölümün % 6 oranında mecburi erken doğumla birlikte olduğu saptanmıştır. Bunlara ek olarak maternal proteinüri, kronik hipertansiyon, müllerian anomalilerinin belirgin şekilde zorunlu erken doğuma eşlik ettikleri tespit edilmiştir (10,11).

Spontan Erken Doğumlar:

Spontan erken doğumlar, anne veya fetusla ilgili tıbbi ve/veya obstetrik bir sorun bulunmaksızın doğum eyleminin başlaması ile gerçekleşir. Erken doğumların % 75'ini spontan erken doğumlar oluşturmaktadır (9). Düşük sosyoekonomik düzey (12,13), vücut kitle indeksinin 19' dan küçük olması (10,13) , anne yaşının 18'den küçük, 35'den büyük olması (14) , sigara kullanımı (10,15) , daha önce erken doğum öyküsü olması (16) , yardımcı üreme teknikleri ile gebelik elde edilmesi (17) , konjenital anomalileri olan fetus (18) ve çoğul gebelik (19,20) spontan erken doğum sebepleri olarak sayılabilir.

Spontan erken doğum eylemi için risk faktörleri topluca Tablo 1'de görülmektedir (21).

Tablo 1: Spontan erken doğumda risk faktörleri;

Çoğul gebelik
Anne yaşının 20 den küçük olması
Anne yaşının 30 dan büyük olması
Gebelik öncesi kilonun 50 kg' dan az olması
Uterus anomalileri
Kötü sosyoekonomik durum
Polihidramnios
Maternal pulmoner hastalık
Geçirilmiş abdominal ve/veya servikal operasyonlar
Yardımcı üreme teknikleri ile elde edilmiş gebelikler
Sigara kullanımı

Önceki gebelikte erken doğum
Artmış maternal serum AFP düzeyi
Üriner sistem enfeksiyonu
Servikal konizasyon
Bakteriyel vajinozis

Enfeksiyon ile erken doğum arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk yayınlar 1950 lere dayanmaktadır (22). Hastanelere erken doğum ve erken membran rüptürü ile başvuran hastaların vagina, serviks, desidua ve amniyotik sıvılarından pek çok mikroorganizma etken olarak izole edilmiştir (tablo 2) (23).

Tablo 2: Erken doğum ve erken membran rüptüründe vagina, serviks, desidua ve amniyotik sıvılarda tespit edilen bakteriler.

Anaerobik Streptokoklar
Trichomonas vaginalis
Escherichia Coli
Fusobacterium nucleatum
Mycoplasma hominis
Üreoplasma urealyticum
Grup B streptokok
Bacteroides sp.
Mobilincus
Chlamydia trachomatis

Vajen, serviks, desidua ve amniyotik sıvıda tespit edilen mikroorganizmaların uterusu nasıl, ne zaman ve hangi yolla ulaştıkları hala tam olarak anlaşılamamıştır. Bir açıklamaya göre doğum eylemi ile serviks açılınca mikroorganizmalar uterusu ulaşmaktadır (24). Diğer bir açıklama ise mikroorganizmaların vaginal yoldan desidua, membranlar ve amniyotik sıvıya ulaşarak, desidua, membranlar ve fetuste enflamatur bir reaksiyona neden olduklarıdır (25). Erken doğum yapan kadınların % 20-30' unda amniyotik sıvı kültürleri pozitif olarak tespit edilmektedir (26). Özellikle tokolitik ajanlara dirençli hastalarda amniotik sıvı kültürlerinin pozitifliği gözlenmektedir (27).

. Klinik belirti vermeyen intrauterin enfeksiyonlar bile erken doğumların % 15-30' undan sorumlu olabilmektedir (28). Genital sistem enfeksiyonları ve subklinik amniyotik sıvı enfeksiyonlarının erken doğum eylemi ve prematüriteye sebep olduğuna dair bulgular vardır (29,30).

Maternal genital sistem enfeksiyonlarının hangi mekanizma ile prematür eyleme yol açtığı hala tartışmalıdır. Prostaglandinlerin doğumu indükleyen ana mekanizma olduğu düşünülmektedir (31). Mikroorganizmalar fosfolipaz A2 sentezleyebilmektedir. Sentezlenen fosfolipaz A2, fetal membran ve desidual hücrelerin membranlarından arasıdonik asit salınımına neden olmaktadır (32). Diğer bir görüş ise bazı mikroorganizmaların koryo-amniyon tabakasını direkt olarak invaze ettikleri veya hasara uğrattıklarını savunmaktadır. Böylece inflamasyon ortaya çıkmakta ve prostoglandin salınımı gerçekleşmektedir. Erken doğumun etyolojisi ve patogenezi açıklamak çok zor olsa da erken doğuma yol açtığı düşünülen bazı faktörler bulunmaktadır. “National Institute of Child Health and Development” tarafından özellikle 35.gebelik haftasından önce meydana gelen spontan erken doğumlar için bildirilen risk faktörleri şunlardır (33,34);

- 35. gebelik haftasından önce doğum yapma öyküsü
- Transvaginal ultrason ile serviks boyunun 25 mm' den kısa ölçülmesi
- Servikovaginal sekresyonlarda fetal fibronektin varlığı

Fibronektin bir ekstraselüler matriks proteindir ve fetal membranlar ve desiduanın arasında birleştirici rol oynadığı kabul edilmektedir. Gebeliğin ilk yarısında servikal sekresyonlarda tespit edilmesi normal olarak kabul edilirken daha sonra saptanması doğumun belirtilerinden biridir. Fibronektinin varlığı aynı zamanda bakteriyel vaginosis, koryoamniyonit ve neonatal sepsisin bir belirtici olabilir (35).

Serviksin kısalığı, özellikle servikal yetmezlik, 26. gebelik haftasından önce meydana gelen erken doğumlarda karşımıza çıkmaktadır. Yapılan çalışmalarda serviks kısaldıkça doğum haftasının azaldığı, ancak bu durumun sadece serviks yetmezliği ile alakalı olmayıp, diğer spontan doğum sebeplerinde de öncülük etmektedir (36).

Son 2 dekatta serviksin transvaginal, transabdominal, ve transperineal yolla görüntülenebilmesi serviks hakkında daha ayrıntılı ve geniş çalışmalar yapılmasına olanak vermiştir (37).

Ultrasonografinin serviksin görüntülenmesi için kullanılmaya başlanması ile erken doğum ve servikal yetmezlikte serviksin rolünü araştıran birçok çalışmada ikinci ve üçüncü trimesterde

serviks uzunlukları hesaplanarak erken doğum için risk oluşturacak parametreler belirlenmiştir. Doğumdan birkaç hafta öncesine kadar serviks uzunluğunun 25 mm'den kısa olması erken doğum eylemi için önemli bir risk faktörüdür (38). Souka 1999 yılında 215 gebede yaptığı ultrasonografik çalışmasında, serviks uzunluğu 25 mm ve daha kısa ölçülmesinin preterm doğumu 28.gebelik haftasında %100, 30.gebelik haftasında %80, 32.gebelik haftasında %47 duyarlılıkta öngördüğünü tespit etmiştir (39).

Erken Doğum Eyleminin Mekanizması;

Doğum eyleminin başlamasında pek çok etken rol oynamaktadır (32,37,40). Memeli hayvanlarda progesteron düzeyleri gebeliğin sonuna doğru azalır. Progesterondaki düşüş ve gebelikteki yüksek östrojen düzeyi nedeniyle, hücrelerarası gap-junctionlar artar. İnsanlarda plasental progesteron üretiminde azalma olmamakla birlikte endojen bir progestin olan kortizolün benzer mekanizma ile doğumu başlattığı düşünülmektedir. Gebeliğin sonunda fetal adrenal bezden kortizol salgısı artar, kortizol progesteron ile yarışır. Bu durumu CRH geni düzenler (32,37,41). Prostaglandin sentezinin de artmasıyla uterus kasılmaları başlayarak servikal değişiklikler meydana gelir.

Erken doğum eyleminde fizyopatolojinin giderek daha fazla anlaşılmasıyla erken doğum eyleminin önceden belirlenmesine yönelik çalışmalar ve tanı yöntemleri gün geçtikçe artmaktadır.

Genital sistemden assendan yolla gelişen amniyo-koriyonik-desidual infeksiyon ve lokal inflamasyona yol açan mikroorganizmalar, endotoksin ve inflamatuvar sitokin (IL-1 ve TNF) üretiminde artışa neden olur. Böylece amniyo-koriyonik zar ve desiduada prostaglandin birikimi gerçekleşir. Bu sitokinler aynı zamanda lökotrien ve endotelin üretimini de arttırarak kontraksiyonların başlamasına neden olurlar. Prostaglandin ve sitokinlerin etkisi ile amniyo-koriyonik zar ve ekstraselüler matriks yıkımında rol oynayan kollajenaz ve ekstraselüler matriks yıkımında en etkili proteaz olan elastaz aktive olur. Ayrıca amniyo-koriyonik, desidual ve servikal IL-8 üretimi artarak polimorfonükleer lökositler bölgede toplanır. Kollajenaz ve elastaz aktivitesi sonucunda servikste değişiklikler oluşur, koriyonun desiduada ayrılarak membranların prematür olarak açılmasına zemin hazırlar (29).

İnflamatuvar süreçte gelişen desidual vaskülopati sonucunda uterus kan akımının azalmasıyla uteroplazental iskemi gelişir. Bunun sonucunda serbestleşen lipid peroksidazlar ve serbest radikallerin etkisi sonucu lokal doku hasarı giderek artar. Desidual yıkım ve kanamayla birlikte, uteroplazental vasküler yetersizlik oluşur. Maternal enfeksiyon veya fetusta hipoksi

nedenli stres durumu, adrenal ve hipotalamik kökenli değişik stres hormonlarının salınmasına neden olur. Sonuçta plasenta, desidua ve amniyo-korionda kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) miktarı artar ve bu hormonun parakrin etkisi ile lokal PG üretimi daha da artarak kontraksiyonların şiddeti ve sıklığının artmasına neden olur (41).

Erken doğum eyleminin tanısı;

Erken doğum eyleminin tanısının konulması oldukça güçtür. Çoğunlukla tanı kriterleri, düzenli kasılma aktivitesinin varlığına bağlıdır (20 dakikada 4 kasılma) (2). Eğer amniyon zarı yırtılmışsa ve uterus kasılma aktivitesi varsa tanı kesinleşir. Membranlar açılmamışsa tanı güçleşmektedir. Bu durumda tanıya servikal değişikliklerin saptanması ile gidilir. Serviks 2cm ve üzerinde açıklıktaysa ya da % 80 ve üzerinde efasman gerçekleşmişse erken doğum eylemi tanısı kesinleşir (2). Eğer servikal değişiklik saptanmıyorsa, yatak istirahati ve hidrasyon ile bekleme önerilmektedir. Bu tedaviye rağmen uterus kasılma aktivitesi değişmiyor ve servikte ilerleyen değişiklikler saptanıyorsa tanı konulur (2). Doğum eylemi sırasında fetusun solunum hareketlerinin azalması fetal prostoglandin konsantrasyonlarının artışı ile ilgili fizyolojik bir olaydır (42). Fetusun solunum hareketlerinin kaybolduğunun ultrasonografik olarak saptanmasıyla, bu bulguyu izleyen 48 saat içerisinde doğumun gerçekleşmesinin birbiriyle bağlantılı olduğu saptanmıştır. Ancak solunum hareketlerinin devam ettiğinin saptanması erken doğum eylemi tanısından uzaklaştırmaz (43,44) .

Erken doğum eylemi olan ve amnion zarı açılmadan başvuran hastalarda servikovaginal akıntıda fetal fibronektin varlığının tespit edilmesinin, erken doğum eylemi tanısında kullanılabileceği belirtilmektedir (45). Erken uterin kasılmaları ve servikte doğumla ilişkili değişiklikler, fetusun solunum hareketlerinde azalmanın tespit edilmesi, ultrasonografide servikal uzunluğun kısalması ve serviko-vaginal akıntıda fetal fibronektin varlığı gösterilmesi ile erken doğum eylemi tanısında yalancı pozitiflik oranları belirgin ölçüde azalmaktadır (37). Gerçekleştirilen birçok çalışma sonucunda servikal uzunluk 30 mm'den kısa olduğunda transvaginal ultrasonografinin erken doğum eylemini ayırt edebilme için sensitivitesi % 100, spesifitesi % 55 (46); solunum hareketlerinin azalmasının sensitivitesi % 96, spesifitesi % 80 (43); fetal fibronektinin sensitivitesi % 82, spesifitesi % 83' idi (45).

Erken doğum eyleminde tedavi

Erken doğum eyleminin tedavisinde başarıyı etkileyen en önemli faktör servikal değişiklik oluşmadan erken tanının konulmasıdır. Servikte 4–5 cm’ den fazla açıklık oluşmuş ise tedavi şansı oldukça düşüktür (47). Erken doğum eyleminde uygulanan terapötik girişimlerin amaçları uterin kontraksiyonların şiddet ve sıklığını azaltarak doğuma kadar olan süreyi geciktirmek ve doğum gerçekleşmeden önce fetal durumu mümkün olduğunca iyileştirmektir.

Erken doğum eyleminde uygulanan tedaviler ;

1. Yatak İstirahati

Tedavide ilk aşama yatak istirahatidir. Preterm eylemden korunmada ve preterm eylem tehdidi bulunan olgulara en sık uygulanan tedavi yöntemlerinden birisidir. Bu tedavi yönteminin etkinliği konusunda tekil gebeliklerde yapılmış prospektif randomize çalışma olmamasına rağmen ikiz gebeliklerde yapılan çalışmalarda yararının olmadığı ve preterm doğum oranının arttığı şeklinde sonuçlar bildirilmektedir. Gebeliklerde fiziksel aktivitenin kısıtlanmasının preterm eylem için riski azalttığı düşünülsede bunu destekleyen bir kanıt bulunmamaktadır. Dolayısıyla preterm eylem tedavisinde yatak istirahatinin geçerliliği tartışmalıdır (48).

2. Sedasyon – Hidrasyon

Bir diğer tedavi yöntemi de sedasyon ve izotonik ile hidrasyondur. İntravenöz hidrasyon tedavisi intravasküler sıvı hacmini ve uterin kan akımını artırır, hipofizer antidiüretik hormon ve oksitosin salınımı azaltır ve sonuçta uterin kontraktilete azalır (49,50). Son dönemde yapılan çalışmalarda her ne kadar sedasyon ve hidrasyon tedavisinin yararı olduğu kanıtlanamamış ise de anksiyeteyi azaltması ve gerçek erken doğum eylemi ile gerçek olmayan doğum eylemini birbirinden ayırt edebilmesi açısından yararlı olduğu düşünülmektedir (51,52).

3. Progesteron

Preterm eyleminin önlenmesinde 17-hidroksiprogesteron kaproat profilaktik olarak kullanılabilir. Progesteron genellikle haftalık 200 mg vaginal ya da 250 mg intramusküler yoldan uygulanmaktadır (53,54). Ancak optimal doz, kullanım şekli ve ne kadar süreyle uygulanacağı konusunda belirsizlikler vardır. The American College of Obstetrics and Gynecology optimal progesteron kullanım şekli, süresi ve dozu konusunda ileri çalışmalar yapılması gerektiğini belirtmektedir (55). Bazı çalışmalarda progesteron tedavisinin preterm doğumu anlamlı şekilde azalttığı bildirilmektedir (52). Tersine progesteron uygulanmasının yararlarının preterm doğum ve perinatal ölümü azaltmadığını gösteren yayınlarda mevcuttur (56-59).

4. Tokolitik Ajanlar

Tokoliz, uterin kontraksiyonların durdurulması anlamına gelmektedir. Tokolitik tedaviye başlama kriterleri olarak, gebelik haftasının 20 – 37 hafta arsında olması, fetüste yaşamla bağdaşmayan anomali olmaması, servikal açıklığın 4 cm’ den, silinmenin % 80’ den az olması ve membranların intakt olması sayılabilir.

Tokolitik tedavide;

1. Betamimetik ajanlar
2. Magnezyum sülfat
3. Prostoglandin sentetaz inhibitörleri
4. Kalsiyum kanal blokerleri
5. Nitrik Oksit
6. Oksitosin reseptör antagonisti.

1. Betamimetik ajanlar: Ritodrin, terbutalin ve salbutamol preterm eylem tedavisinde sıklıkla kullanılan ajanlardır. Ritodrin preterm eylem tedavisi amacıyla FDA onayı almış tek ajandır (34). İnsanda iki tip beta-adrenerjik reseptör tanımlanmıştır. Beta 1 reseptörleri kalp, ince barsak ve yağ dokusunda daha fazla bulunurken, beta 2 reseptörler genellikle uterus, kan damarları, bronşioler ve diafragmanın düz kas hücrelerinde bulunurlar. Beta adrenerjik agonistler bu hücrelerdeki membran içi reseptörlere bağlanarak adenilat siklaz enzimini aktive ederler ve sonuçta hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) konsantrasyonu yükselir. cAMP miktarının hücre içinde artması sonucu bir dizi hücresel reaksiyon başlar ve sonuçta hücre içi kalsiyum seviyesi azalır. cAMP’nin bir diğer etkisi de myozin hafif zincir kinaz enziminin fosforilasyonunu sağlayarak myozin hafif zincir kinaz’ın calmoduline affinitesini azaltır. Sonuçta MHZK’nin kalsiyuma olan duyarlılığı ve belli konsantrasyondaki aktivitesi azalır (34). Betamimetik tedavisinin doğumu 3-7 gün kadar geciktirebildiği ve bunun yararının da fetal akciğer maturasyonunu sağlamak için kortikosteroid uygulanmasına ve ileri bir sağlık kuruluşuna sevk edilmesine zaman kazandırmak olduğu belirtilmektedir (60). Bu ilaçların her ne kadar sadece beta-2 reseptörlerine özgü olduğu belirtilmiş olsada, intravenöz tedavi sırasında çoğu organdaki beta-1 reseptörleri de uyarıldığından bir çok maternal yan etki ortaya çıkmaktadır. Beta adrenerjik ajanların etkileri şunlardır (61).

Beta-1 reseptör aktivasyonu:

Kardiak: Taşikardi, koroner arter dilatasyonu, stroke volümde artma

İnce barsak: Motilitede azalma

Yağ doku: Lipoliz ve sonucunda serbest yağ asitlerinde artış

Beta-2 reseptör aktivasyonu:

Düz kas: Vasküler tonusta azalma sonucu hipotansiyon, bronşial relaksasyon, uterus relaksasyonu

Böbrek: Sodyum ve su retansiyonu (Renin-anjiyotensin sistem aktivasyonu)

Pankreas: Glukagon artışı (glukoneojenez ve glikojenoliz), insülin artışı

Maternal Yan Etkiler:

Betamimetiklerin yan etkileri en yoğun olarak kardiyovasküler sistemde görülür. Vazodilatasyon sonucu kompensatuar mekanizma olarak kalp hızı, sistolik kan basıncı ve kardiyak output artar, diastolik basınç düşer ve nabız basıncı yükselir. Kardiyak aritmilerden de supraventriküler taşikardiye sıkça rastlanır. Bu ajanların myokardial iskemi riski hemen her zaman vardır (62). Dispne, hiperventilasyon ve göğüs ağrısı diğer görülen yan etkilere aittir. En tehlikeli ve mortal komplikasyon ise pulmoner ödemdir (63,64). Pulmoner ödemin gerçek etyolojisi bilinmemekle beraber, sıvı yüklenmesi ve sodyum retansiyonu nedeniyle meydana gelebileceği düşünülmektedir. İkiz gebeliklerde uygulanan tokolitik tedavisi daha fazla pulmoner ödem riski taşımaktadır. Betamimetikler, pankreasta reseptörlerini uyararak glukagon salınımına yol açarlar. Glukoneojenez ve glikojenoliz sonucu artan kan şekeri cevabı olarak insülin salınımı artar, hücre içine potasyum girişi artar ve hipokalemi görülür (62-65). İskelet kasındaki glikojenoliz sonucu ortaya çıkan laktik asit, kendisini karbondioksit'e dönüştürecek enzimlerin kas dokusunda bulunmaması nedeniyle kas dokusunda birikerek hiperlaktik asidemiye neden olurlar. Tip-1 diabetes mellitusu olan hastalarda betamimetiklerle tokolitik tedavi yapılacaksa kan şekeri sık aralıklarla takip edilmelidir. Bulantı, kusma, ishal, epigastrik ağrı ve ileus gibi diğer yan etkilere sahip betamimetikler ayrıca migren tanısı almış hastalarda serebral vazospazma neden olabilirler. Myastenia gravis hastalarında ise kas güçsüzlüğünü arttırabilir (66). Ayrıca sinirlilik, saldırganlık, kaygı, güçsüzlük ve hallüsinasyona neden olabilirler (66). Fetüste taşikardi, hiperinsülinemi, laktik asidoz, kardiyak aritmeye neden olduğu bildirilmişse de betamimetiklerin uzun dönemde fetüste olumsuz etkileri gösterilememiştir (66). İnfüzyon pompası ile intravenöz olarak 0.005-0.05 mg/dk dozu ile tedaviye başlanır ve kontraksiyonlar durana kadar veya yan etki görülene kadar (maksimum doz: 0.35 mg/dk) her 10-20 dakikada bir 0.05mg/dk arttırılır, kontraksiyonların durmasından 12-24 saat sonra tedavi sonlandırılır (67). Kardiyak aritmiler, kontrolsüz diabetes mellitus, kontrolsüz hipertansiyon ve tirotoksikozda betamimetiklerin kullanımı kontrendikedir.

2. Magnezyum sülfat: Yıllardır preeklampsi tedavisinde kullanılan bir ajan olmasına rağmen tokoliz amacıyla son 20 yıldır kullanılmaktadır. Myometrium kontraktilitesine olan depresan etkisi uzun zamandır bilinmekle beraber hangi mekanizmayla bu etkiyi gerçekleştirdiği

hala tam olarak netleşmemiştir. Kalsiyum ile kompetitif antagonist etkileşime girerek aktin-myozin aktivasyonu için gerekli olan intraselüler serbest kalsiyum miktarının azalmasına neden olur. Magnezyum sülfatın yüksek dozda kullanımı asetilkolin salınımını ve asetilkoline karşı sinir ucunun duyarlılığını azaltmaktadır. Uterin kontraksiyonların durdurulması için gerekli serum konsantrasyonu 4.8-8.4 mEq/L arasında olmalıdır. Magnezyum 10-12 mEq/L düzeyleri arasında olursa derin tendon refleksi kaybı; 12-15 mEq/L aralığında ise solunum depresyonu; daha yüksek düzeylerde ise kardiyak arrest ile sonuçlanabilir. Derin tendon reflekslerinin kaybı toksisite sınırının aşıldığını göstermesi açısından tedavi sırasında derin tendon reflekslerinin takibiklinik izlemde kullanılır. İlacın atılımı böbrekler yoluyla olduğundan böbrek fonksiyonlarının ve idrar miktarının izlenmesinin önemi büyüktür (65). 4-6gr yükleme dozu sonrası saatte 2 gr'lık idame dozunun uygulanması önerilmektedir. Böbrek yetmezliği, myastenia Gravis ve hipokalsemi de kullanımı kontrendikedir. Magnezyum sülfatın yan etkileri daha az görüldüğü halde terapötik aralığı dardır. Magnezyum toksisitesi geliştiğinde halinde 10 ml %10 kalsiyum glukonat uygulanır. Yan etki olarak sıcaklık hissi, terleme, kızarıklık ve çarpıntı görülebilir. Komplikasyonları arasında pulmoner ödem, solunum arresti, solunum depresyonu, kardiyak arrest, tetani, kas paralizisi ve hipotansiyon yer alır.

3. Prostaglandin sentez inhibitörleri: Prostaglandinler myometrial gap-junction oluşumunu ve intraselüler kalsiyum miktarını arttırarak uterin kontraksiyonlara neden olurlar. Asetil salisilik asit, indometazin, naproksen gibi nonsteroid ajanlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostoglandin sentezini kontrol altına alır ve tokolitik etki gösterirler. Bu amaçla indometazin klinik uygulamada en sık kullanılan nonsteroidal antiinflamatuvar ajandır (68). Bir nonselektif COX inhibitörü olan indometazini plasebo ile karşılaştıran çalışmalarda doğumu 48 saat – 7 gün arasında geciktirebildiği gösterilmiştir (69).

En sık görülen maternal yan etkileri bulantı, kusma, retrosternal yanma, fetal yan etkilerde duktus arteriosusun erken kapanması, pulmoner hipertansiyon, oligohidramnios, intraventriküler kanama, hiperbilirübinemi, nekrotizan enterokolittir. Pulmoner hipertansiyon ile sonuçlanan duktus arteriosusun erken kapanmasına yol açabileceğinden kullanımı 48 saatle ve 32 gebelik haftasının altındaki gebelik haftalarıyla sınırlandırılmıştır (34).

4. Kalsiyum kanal blokerleri: Nifedipin, myometrium hücre membranında yer alan kalsiyum kanallarında kalsiyum akımını inhibe eden bir ajandır. Böylece myometrial kasılma için gerekli intraselüler kalsiyumu azaltarak ve myometrial kontraktiletiyi inhibe ederek fonksiyon

gösterir. Dihidropridin kalsiyum kanal blokeri olan nifedipinin, diğer tokolitikler kadar preterm doğumu engellemede etkili olduğu, daha az maternal yan etkileri olduğundan avantajlı olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Fakat uygulanmasında kısıtlayıcı bir etken olarak uteroplasental kan akımındaki olumsuz değişiklikler rapor edilmiştir (34). Kardiak hastalığı olanlarda kullanımı kontrendike olup geçici hipotansiyon, baş ağrısı ve baş dönmesi yan etkileridir. Nifedipin oral ya da sublingual uygulanabilir. Oral uygulamanın ardından maksimum plazma konsantrasyonlarına 20-90 dakikada ulaşır, plazma yarı ömrü yaklaşık 2-3 saattir. Vücuttan eliminasyonu büyük oranda idrar (%70), daha az oranda gayta (%30) ile olur. Sublingual uygulamadan sonra ise 5 dakikada anlamlı serum düzeyine ulaşır. Nifedipin uterus düz kasında olduğu gibi diğer düz kaslarda da gevşemeye neden olur. Bunun sonucunda hipotansiyon, refleks taşikardi, baş ağrısı ve ciltte kızarıklık gibi yan etkiler görülür ancak sıklığı daha azdır. Hipotansif hastalarda ve diyabetik gebelerde preterm doğum eyleminin engellenmesinde nifedipinin ilk tercih olarak kullanılması önerilmektedir. Fetal yan etkileri daha az görülmekle birlikte hiperkapni, asidoz, hipoksemi, fetal taşikardi olguları bildirilmiştir (70).

5. Nitrik Oksit: Barsak, kas, ve uterus düz kaslarında myorelaksan etkili bir ajandır. Düz kas hücrelerinde cGMP düzeylerini arttırarak cGMP bağımlı protein kinaz' ı aktive ederek ekstraselüler alandan hücreye Ca^{+2} girişini ve intraselüler depolardan da Ca^{+2} salınımını inhibe eder. Tokolitik tedavi amacıyla nitrogliserin transdermal uygulanmaktadır (69). Yan etki olarak maternal hipotansiyon ve şiddetli baş ağrısı görülebilir ancak plasebo ile karşılaştırıldığında fetüste kronik akciğer hastalığı, intraventriküler hemoraji, periventriküler lökomalazi, nekrotizan enterokolit ve fetal ölüm daha az oranda görülür (69).

6. Oksitosin reseptör antagonisti: Oksitosin reseptörlerine bağlanmak için oksitosin ile yarışarak antagonistik etki gösterirler. Yapılan çalışmalarda plasebo ile karşılaştırıldığında etkili bir ajan olduğu görülmüş ancak çalışma grubunda 24. gebelik haftası altında fetal – neonatal ölüm oranlarının daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (71). Oksitosin antagonisti olarak kullanılan atosibanın neonatal ölüm oranlarını artırabileceği için FDA onayı yoktur. Maternal yan etki olarak çarpıntı, hiperglisemi, taşikardi; fetal yan etkiler olarak bradikardi, taşikardi, neonatal apne, akut respiratuar distres sendromu ortaya çıkabilir (67, 72-74).

Doppler Ultrasonografinin Obstetrikte Kullanımı

Bir dalga herhangi bir cisimden yansıdığında dalganın özelliği, dalganın gidiş ve dönüşte katettiği mesafe, dalganın ilerlediği ortam ve yansıtıcının özellikleri dönen ekoyu belirler. Sistem hareket ettiğinde giden ve dönen dalgaların katettiği yol farklı olur ve ekonun özellikleri değişir. Dalgayı gönderen, yansıtan veya alandan herhangi birisi teorik olarak hareket edebilir. Ultrasonun klinik uygulamasında dalgayı gönderen ve alan aynı transducerde sabit fakat farklı kristallerdir. Yansıtıcı, damarlardaki eritrositlerdir ve hareket ederek katedilen mesafeyi değiştirirler. En kolay ifadeyle doppler prensibi, gözlemci ile osilasyon kaynağı arasındaki relatif hareket tarafından etkilenen osilasyon frekansının ölçülmesine dayanır. Sabit frekanslı transducerdan gönderilen ses dalgaları hareket eden eritrositlere çarptığında dönen sinyalin frekansı gönderilen sinyalden farklıdır. Doppler aletleri Doppler değişim frekansını ölçerler. Elektronikteki muazzam ilerlemeler sonucunda bu fizik kuralı tıpta uygulanarak kan akımının değerlendirilmesinde temel yöntem olan doppler ultrasonografi geliştirilmiştir (75). Dopplerde frekans değişikliğinin miktarı, ses hızına, yansıtıcı ve kaynağın birbirlerine göre rölatif hızlarına ve kaynağın frekansına bağlıdır. Doppler kayması bu formülle ifade edilir :

$$f=2vxf_0\cos\theta/c$$

θ =ses demetinin açısı

Δf =Doppler kayması frekansı

v =kaynağın hızı

c =ortamdaki ses hızı

f_0 =gönderilen ses demetinin frekansı

Doppler kayması frekansı, transdüser frekansı ile doğru orantılıdır ve belli bir cismin hızında transdüser frekansı ne kadar büyük olursa frekans farkı dolayısıyla duyarlılıkta o kadar büyük olur (76,77).

Renkli Doppler Ultrasonografi

Doppler eğrisi: Doppler spektrumu, bandın genişliği, Doppler eğrisinin eğiminin dikliği, sistolik ve enddiastolik hızlar ile tanımlanmaktadır. Eğrinin sol yanı sistolün başlangıcına, sağ yanı ise enddiastolik akıma karşılık gelmektedir. Genellikle spektrumların analiz edilmesi için bir veya daha fazla kalp siklusu değerlendirilmektedir. Spektrumun şekli, bu sırada kanlanan organın lokal bulgularını yansıtmaktadır. Obstetrikte doppler eğrisinin analizi için kantitatif ölçüm teknikleri yerine kalitatif değerlendirme imkanı veren değişik indeksler kullanılmaktadır. Buradaki temel neden kalitatif endekslerin kantitatif ölçümlerin aksine açıdan bağımsız olarak kullanılabilmesidir. Klinik uygulamada sıkça yapılan hatalardan birisi, bu endekslerin

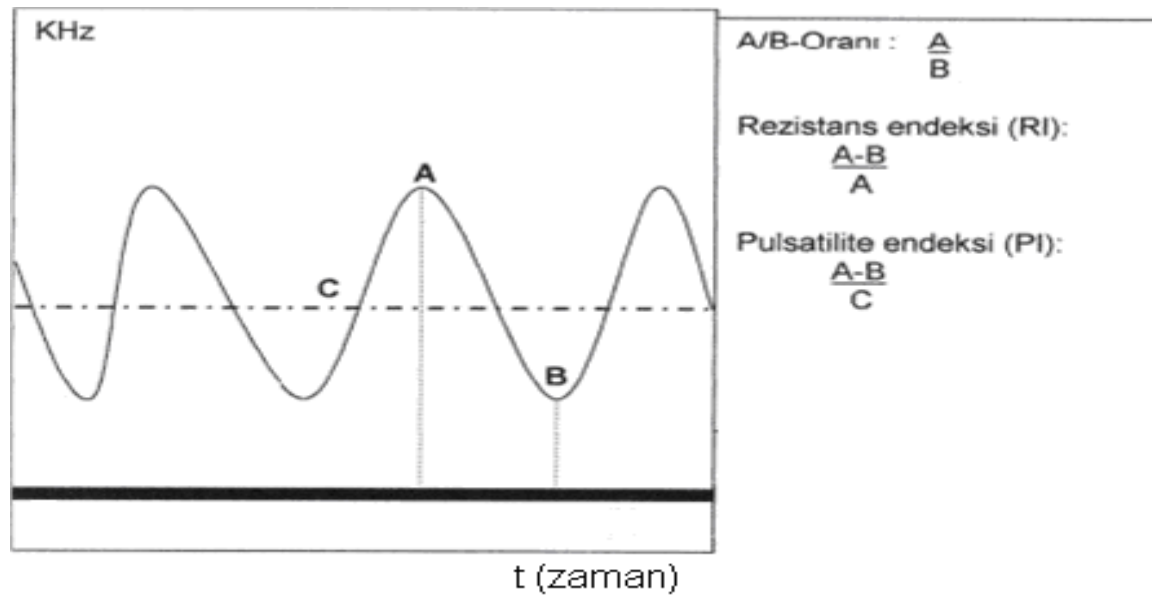
kullanımında açıdan bağımsız kabul edilerek doppler prensiplerine aykırı olarak ölçümlerin yapılmasıdır. Doppler analizinde değerlendirilen damara en fazla 60 derece açı ile ölçümler yapılmalıdır.

Pulsatilité endeksi (PI): Maksimum sistolik hız – Minimum diastolik hız /Ortalama hız. Siklusta sistol ve diastoldeki akımın farkını değerlendirmekte kullanılır.

Rezistans endeksi (RI): Maksimum sistolik hız – Minimum diastolik hız /Maksimum sistolik hız. RI, pulsatilitenin açıdan bağımsız ölçülmesini sağlar. S maksimal peak frekansını, D enddiastolik frekansa karşılık gelir (78).

Sistolik/Diastolik (S/D veya A/B) oranı: Yaygın ve basitleştirilmiş şekliyle maksimal sistolik peak frekansı ve enddiastolik frekansın birbirine oranı kullanılmaktadır.

Semikantitatif analiz için tarif edilen birçok endeks arasında sadece S/D veya A/B oranı, RI ve PI gibi yaygın kabul görmüştür.



Şekil 1: Doppler Eğrisi.

Açı düzeltimi ile ölçülen Doppler kayma frekansı, akım hızı yanında spektral alanın dikkate alınması ile akım miktarı konusunda kantitatif bilgiler verir (Şekil 1). Real time ultrason incelemesi sırasında akım ve hıza ait bilginin renk kodu olarak B-mod incelemedeki damar görüntüsünün içine yerleştirilmesi ile “Renkli Doppler Ultrasonografi” (RDUS) elde edilmektedir. RDUS akım hakkında kalitatif bilgiler verir. Bu nedenle klinikte tek başına değil spektral analiz ile birlikte kullanılır. Dupleks Dopplerden tek farkı damardaki akımın renkli olarak gösterilmesi olduğundan bu yönüme “Renkli Dupleks Doppler” ismi verilmektedir (79).

Kan Akımının Değerlendirilmesi:

Doppler ultrasonografinin temel işlevi akımın yönünün ve varlığının saptanmasıdır.

Tüm Doppler yöntemleriyle akım varlığı kolayca saptanabilir. Renkli Doppler görüntülemenin önemli bir üstünlüğü, B-mod ile gösterilemeyecek kadar küçük damarların yerlerinin, lümenlerindeki akımın renkli kodlanması sayesinde belirlenmesi ve istenilen ölçümün gerçekleştirilebilmesine olanak vermesidir (80). Akım hızı ve akan kanın hacmi Doppler ultrasonografinin kantitatif verileridir. Akım hızı Doppler eşitliğinden hesaplanır. Akım hacmi ise, damarın bir kesitinden değişik hızlarda akan kanın tümünü temsil etmesi nedeniyle, lümendeki tüm farklı hızlar ölçülebilirse, aşağıdaki eşitliğe göre hesaplanabilir:

$$\text{Akım (cm/sn)} = \text{Ortalama hız (cm/sn)} \times \text{kesit yüzeyi (cm}^2\text{)}$$

Damar kesit yüzeyinin sistol ve diastolde değişmesi ve her zaman dairesel olmaması, ortalama hız hesaplama yöntemlerinin hata paylarının yüksekliği, akım hacmi ölçümünün sensitivitesini düşürür böylece akım volüm değeri sadece kısıtlı bir yaklaşım olarak kalır.

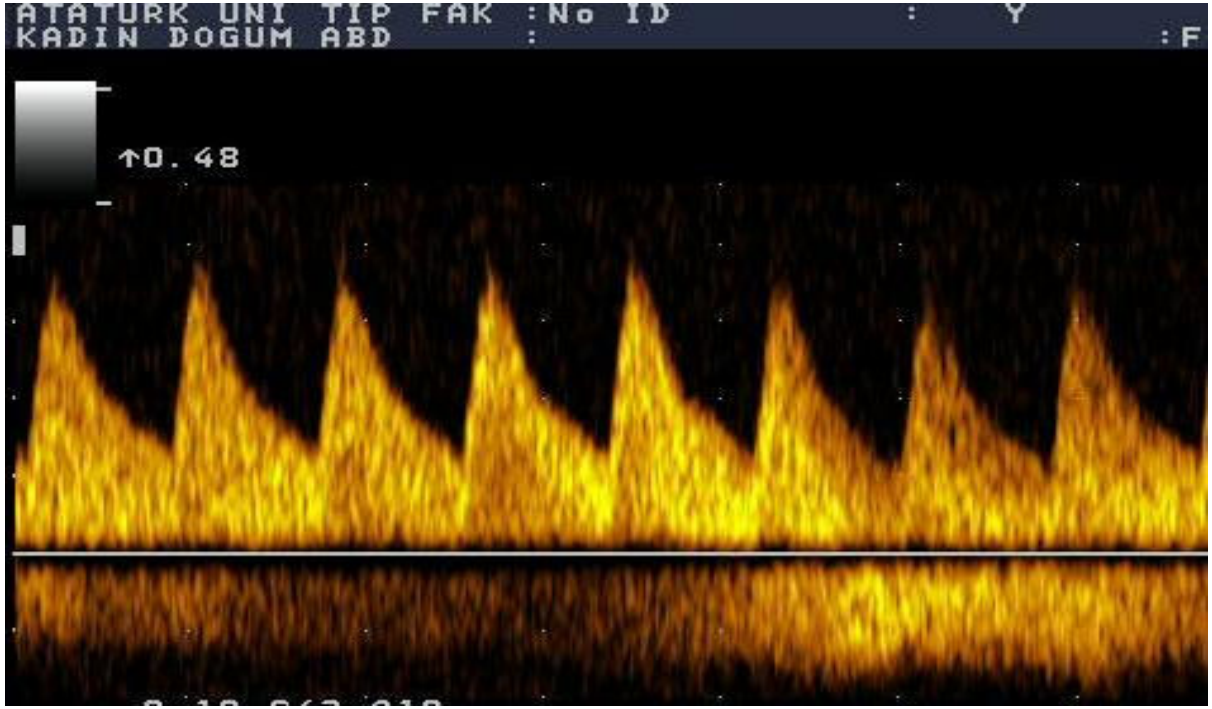
Ölçülen değerlerin tanımlanması;

Sistol-Diastol (S/D), Pulsatilité İndeksi (PI), Rezistans İndeksi (RI); Bu indekslerin farklı ya da aynı uygulayıcının neden olabileceği hata payları oldukça düşüktür. Obstetrik incelemede, dupleks Doppler ultrasonografide bu oran %10'dan azdır. Vajinal renkli Doppler içinse %7-10 civarındadır (81,82). Doppler ultrasonografinin obstetrikte kullanılmasıyla birlikte daha invazif yöntemlerle elde edilen kan akımının ölçülmesine yönelmiştir. Kantitatif hacim ölçümlerinde doğruluk, bu hesaplarda bir çok değişkenin olması nedeniyle azdır ve bu nedenle yaygınlık kazanmamıştır. Kantitatif akım ölçümlerinde ortaya çıkan hataları gidermek için maksimum frekans çalışmaları gündeme gelmiştir. Doppler-değişimli frekansların değerlendirilmesi daha basittir ve düşük inter ve intra observer değişkenlikle beraberdir (83). Dalga formunun şekli arterde kan akımının pulsatil şeklini göstermektedir. Fetal kardiyak kontraksiyon basınç şeklinde bir kuvvet yaratır ve bu aorta ve umbilikal arterdeki eritrositleri etkiler. Yüksek basınç farkı oluşturulur ve kan hücreleri hızlanarak umbilikal arter dalga formunun artan eğimini oluşturur. Kontraksiyon dalgası kalpten uzaklaştıkça akselerasyon azalarak kaybolur ve kan en yüksek sistolik hıza ulaşır ve sonra deselere olarak dalga formunun azalan eğimini oluşturur. Akım hızı dalga formları kan hızı ve vasküler impedansı gösterir. Gerçek velositenin elde edilmesi ultrason akımı ile kan akımı arasındaki açının sıfır dereceye yakın olmasına bağlıdır. Açının artmasıyla kan hızı daha düşük ölçülür. Bu nedenle açıdan bağımsız indeksler kullanılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan üç indeks vardır: 1. Rezistivite indeksi 2. Pulsatilité indeksi 3. Sistolik diastolik oran (S/D oranı).

Klinik uygulamada umbilikal arter, serebral arter ve uterin arter için bir indeksin diğerine avantajı yoktur ve herhangi birisi kullanılabilir. Mikrodolaşımın gerçekleştiği damarlarda özellikle diyastolik akımın tersine döndüğü veya olmadığı durumlarda pulsatilite indeksin kullanılması daha elverişli olmaktadır. Bu indeksler vasküler rezistanstan çok vasküler impedans hakkında bilgi verir (84). İmpedansın rezistanstan daha geniş anlamı vardır, impedans; vasküler rezistans, preload, kalp hızı, kardiyak kontraktiliteye bağlıdır. Doppler ultrasonun obstetrikte kullanılmaya başlanmasıyla birlikte fetal damarlar için çok sayıda normal dalga formu paterni tanımlanmıştır (85). Fetal kan akımı; fetal solunum, kalp hızı deselerasyonu ve akselerasyonu, plasental impedans ve farklı damar yataklarının sempatik uyarısında içeren birçok faktör tarafından belirlenir. Fetal kan akım hızının dalgaformları incelenen damarın lokalizasyonu göz önüne alınmaksızın fetal inaktivite sırasında ölçüm yapılmalıdır.

Umbilikal Arter

Fetal kardiyak outputun yaklaşık %40'ını oksijenasyon, besin alımı, atıkların uzaklaştırılması için plasentaya taşır. Fetal kardiyak outputun plasentaya giden bölümünün oranı gebelik ilerledikçe azalır. Bu durum diğer vasküler yataklardaki rezistansın daha fazla azalması nedeniyledir. Plasentada yeni vasküler yapıların oluşumuyla plasental rezistans azalır. Fetal kalp hızı veya kan basıncının artmasıyla birlikte umbilikal kan akımı artar (86). Umbilikal dolaşım fetüsün kontrolünde değildir. Umbilikal damarlar innervasyonlara sahip değildir ve katekolaminlere yanıt vermezler. Fetal arteriyel kan gazındaki akut değişimler umbilikal kan akımında çok düşük düzeylerde etkili olur (87).



Şekil 2: Umbilikal arterin akım hızı dalgaları.

Umbilikal arter Doppler ultrasonografinin obstetrikte kullanılmaya başlanmasıyla birlikte üzerinde en çok çalışılan damar olmuştur (85). Umbilikal arterin abdominal duvar ile plasental insersiyon yerinde ölçülen akım hızı dalgaformları farklıdır (88). Fetal batın duvarına yakın yerden ölçülen indeksler daha yüksek bulunmaktadır. Ancak bu fark anlamsız derecede düşüktür ve bu nedenle dalga formlarının aynı seviyeden ölçülmeleri gerekli değildir. Umbilikal arter akım hızı dalga formlarını değerlendirmek için herhangi bir indeks (S/D oranı, PI, RI) kullanılabilir. Normal gebelikte, kardiyak siklusun hem sistolik hem de diyastolik fazında ileri akımın olduğu düşük rezistanslı umbilikal arter dalgaformu görülür (şekil 2). Gebelik haftasının ilerlemesiyle umbilikal arter dalga formunda değişiklikler olur. Birinci trimesterde diyastol sonu akım izlenmezken gebeliğin ilerlemesiyle diyastolik akımda artış saptanır (89). Gebelik haftasının ilerlemesiyle vasküler rezistans azalır ve PI, RI ve S/D oranı azalır (90,91). Gebelik süresince plasentanın genişlemesi ve villus sayısının artması umbilikal plasental vasküler yapının devamlı genişlemesine neden olarak vasküler rezistansı düşürür. Yapılan hayvan çalışmalarında fetal plasental dolaşımın embolizasyonla oblitere edilmesi dalga formunu düşük diyastolik akım hızlı yüksek rezistanslı paterne değiştirir. Vasküler rezistans umbilikal artere etki eden tek faktör değildir. Doppler dalga formunu belirleyen indeksler vasküler impedansın ölçümüdür. Bu nedenle kalp hızı gibi diğer faktörler de bu indeksleri etkiler. Umbilikal arter indeksleri ile kalp hızı arasında ters orantı vardır. Fetal kalp atımının 120-160/dakika arasında olduğu durumlarda indeksin kalp hızına göre düzeltilmesi gerekli değildir (90).

Uteroplasental Kan Akımı

Uterin kan akımı gebelik haftası ilerledikçe artarak 50 ml/dk dan terme kadar 700 ml/dakika'ya kadar ulaşır. Maternal damarlara trofoblast invazyonu 2.trimesterin başlarında gerçekleşir ve dilate spiral arterler gelişir. Bu dilatasyon nedeniyle düşük impedans alanı meydana gelir ve uterus perfüzyonunda yaklaşık 10 kat artar. Böylece fetusun ihtiyacı olan kan akımı sağlanmış olur. Düşük impedanslı damarlarda sürekli ileri akım gözlenir (92). Doppler çalışması yapmak için uygun damarların seçilmesi önemlidir. Araştırmacılar uteroplasental doppler hızı dalga formu elde etmek için değişik damarlar kullanmışlardır. Bu damarlar uterin arter (92), uterus yan duvarı boyunca arkuat arter ve subplasental damarlardır (93,94). Diğer damarların aksine uterin arter uteroplasental vasküler yatakta toplam rezistansı gösterdiğinden uteroplasental perfüzyonu daha doğru gösterir (80,95). Uterin arter rezistansı sağ ve sol uterin arterde farklıdır, bu nedenle her iki uterin arterin incelenmeside önemlidir (96,97). Plasentanın yerleştiği tarafta RI ve S/D oranları daha düşüktür ancak gebelik 3.trimestre ilerlediğinde bu fark ortadan kalkar (98).

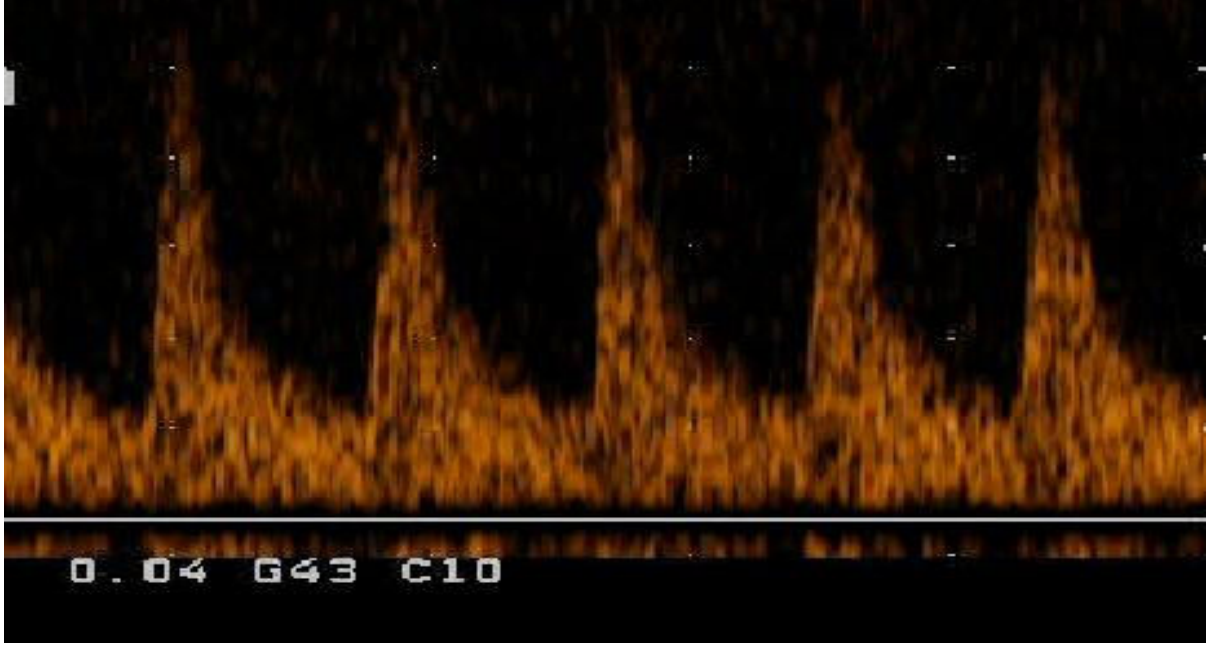
Uterin Arter Doppler Dalgaformu

Birinci trimesterde plasentanın implantasyon yerinden elde edilen akım hızı dalgaformları düşük impedans ile karakterizedir. Uterin arterden elde edilen velosite dalgaformunda S/D oranında artma, end-diastolik hızda azalma ve sistolik deselerasyon eğiminde girinti saptanır (99). İkinci trimesterde ise vasküler rezistans azalır (99,100). İkinci trimesterde uterin arterin yüzey alanında artış (101), velosite ve volüm akım hızında artma (102) ve kan akımının impedansında azalma görülür (103-105). Gebeliğin 24.-26.haftalarında diastolik notch ve plasental ile nonplasental alandaki S/D oranları arasında fark kaybolmaktadır (92).

Willis Poligonu

Önde a.serebri anterior, arkada a.serebri posteriordan oluşur. Karotis internanın dalı olan a.serebri media ile birlikte beyni besler. Bu arterlerin farklı akım velosite dalga formları vardır (106,107). Orta serebral arter beyin koruyucu etkiyi göstermesi ve ölçüm yapmanın kolay olması nedeniyle fetal serebral dolaşımı değerlendirmek için tercih edilir (108) (Şekil-3). Hayvan ve insanlarda yapılan deneylerde intrauterin gelişme geriliği olan fetuslarda beyne giden kan akımının arttığı gösterilmiştir (109-111). Serebral damarların vazodilatasyonu sonucu impedans düşer ve fetus beynine oksijen ve besin taşınması devam eder. Beyin kan akımındaki bu artış orta serebral arterin incelenmesiyle saptanabilir (111). Bu etki PI'nın düşük değeri ile saptanır ve "beyin koruyucu

etki” olarak ifade edilir. İUGG’liği olan fetuslarda PI’nın normal değerlerin altında olması kötü perinatal sonuç riskini gösterir (111). Beyin koruyucu etkinin kalıcı olmadığı hayvan deneylerindedir gösterilmiştir (112). Uzun dönem devam eden fetal stres sonucu insan fetüslerinde beyin koruyucu etkiyi ortadan kalkar (113,114).



Şekil 3: Orta serebral arter dopplerinde dalga formu.

Hayvanlar üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar intrauterin periyodda kan akımının beynin değişik bölgelerinde farklı olduğu ortaya çıkmıştır (115). Orta serebral arterde peak sistolik hızdaki artış gelişen bir fetal aneminin belirtici olarak kabul edilmekte ve Rh izoimmunizasyonunda intrauterin fetal transfüzyon kararı almada kullanılmaktadır.

Klinikte doppler ultrasonografi:

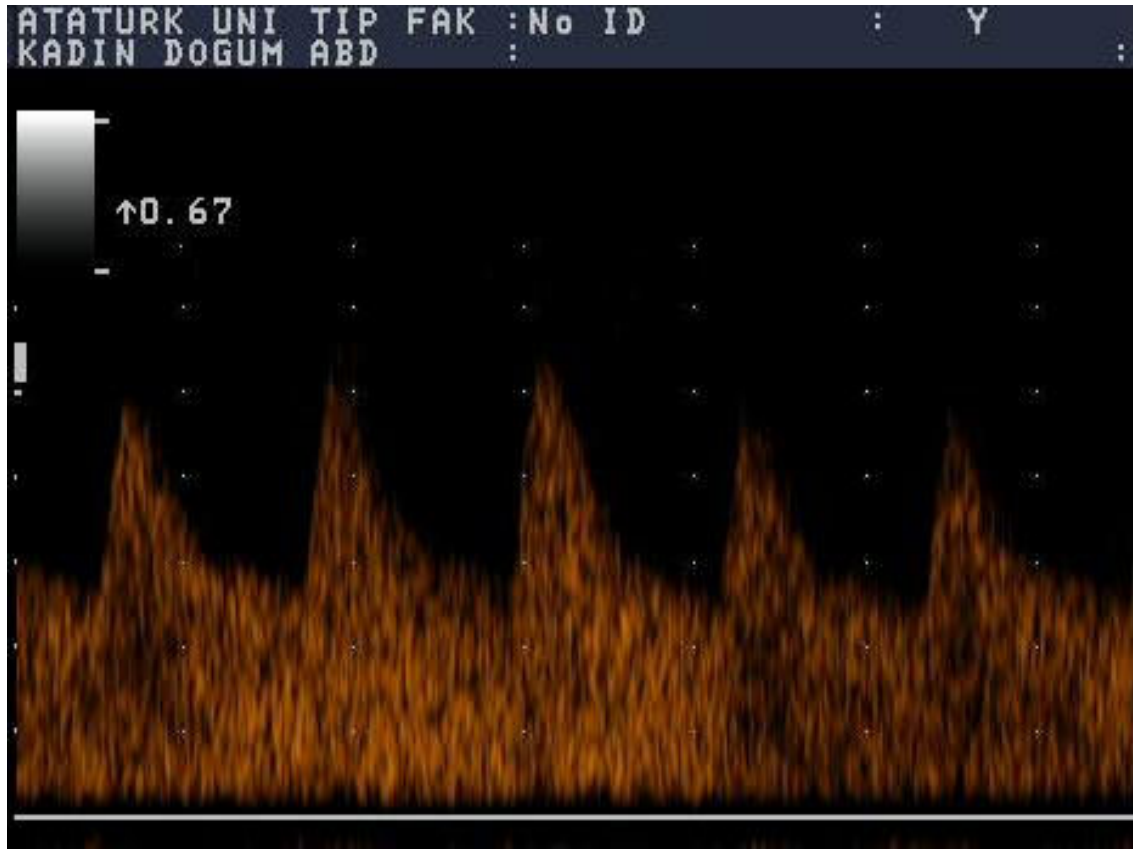
Perinatal incelemelerin en önemli amaçlarından birisi de perinatal morbidite ve mortalite açısından yüksek risk altındaki fetüslerin saptanmasıdır.

Doppler ultrasonografinin obstetrikte kullanım alanları şunlardır (88):

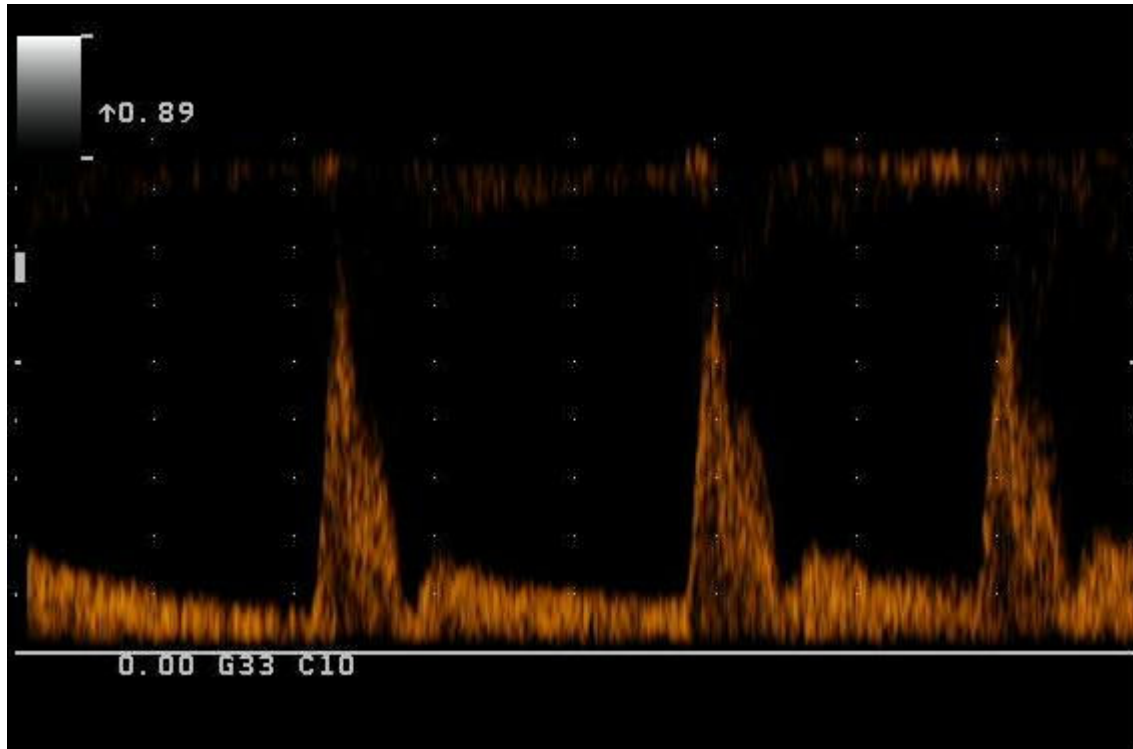
1. Fetal anemi
2. İntrauterin gelişme kısıtlılığı
3. Fetal fizyoloji
4. Fetal ekokardiyogram
5. Fetal dolaşıma ilaçların etkisi

Obstetrikte Doppler ultrasonografinin kullanımı ilk kez umbilikal arterin incelenmesiyle başlamıştır. Devam eden süreçte diğer birçok fetal damar incelenmiştir. Gestasyon ilerledikçe PI,

RI ve S/D oranı azalmaktadır. Plasental yetersizlik durumunda umbilikal arter dalga formlarında plasental rezistanstaki artışı gösteren diastolik komponentte azalma izlenir (116). Plasental yetmezlik ilerledikçe diastolik hız giderek azalır ve kaybolur ancak plasental yetmezlik daha da ilerlerse revers akım gelişir. S/D oranındaki yükseklik yüksek morbidite ve mortalite ile birliktedir (117). Uterin arterin erken dönem gebelikte saptanan erken diastolik çentik preeklampsinin belirteci olarak kabul edilir (118). İlerleyen gebelikte birlikte spiral arterlere trofoblast invazyonu ve artan uterin kan akımı sonucunda uterin arter end diastolik akımı artar ve uterin arterin akım hızı dalga formuna kendine özgü şeklini verir. İntrauterin gelişme geriliği ve preeklampsi gibi problemlili gebeliklerde spiral arterlerde trofoblast invazyonu zayıftır beklenen end diastolik akım artışı gerçekleşmez veya diastolik çentik görülür(119) (şekil-4).



A



B

Şekil 4: A-normal uterin arter dalga formu. B-preeklampsili gebede uterin arterde erken diastolik çentik.

6. MATERYAL METOD

Çalışmamıza 01.06.2007- 01.04.2008 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aziziye Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına erken doğum tehditi ile başvuran olgular dahil edildi. Çalışma prospektif randomize olacak şekilde planlandı.

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

- Gebelik haftasının 24-36 haftalar arasında olması,
- Olgularının 18-44 yaş arasında olması,
- Tekil gebelik olması,
- İki saatlik yatak istirahatine rağmen, elle muayene ya da tokokardiyografi cihazı ile 10dakikada 2 veya daha fazla uterin kontraksiyonun tespit edilmesi ve bu kontraksiyonların devam etmesi,
- NST veya USG de fetal kalp atımlarının izlenmesi,
- Olgularda fetal distres, dekolman plasenta, koryoamnionit, preeklampsi, fetal anomali olmaması,
- Olguların travayın latent fazında olması.

Hastalar randomize olarak verilen tokolitik tedaviye göre 2 gruba ayrıldı; nifedipin uygulanan hastalar (n=30), ritodrin uygulanan hastalar (n=30).

Nifedipin uygulaması; başlangıç dozu 20 dakika aralarla 3 doz 10 mg oral uygulamayı takiben, idame dozu olarak 6 saat aralarla 10 mg, günlük toplam doz 40 mg olacak şekilde yapıldı. Kontraksiyonları duran hastalarda, 48 saat sonunda tedaviye son verildi.

Ritodrin uygulaması; 500 cc 5% dekstrozu solüsyon içerisine 150 mg ritodrin eklenerek infüzyon pompası ile intravenöz yoldan 12 ml/saat (0.05 mg / dakika) dozunda başlandı, hastanın tolere edebileceği doza yani 20 ml/saate (0,08 mg / dakika) kadar kademeli olarak yükseltildi. Kontraksiyonların durduğu en düşük dozda tedaviye devam edildi ve kontraksiyonların durmasını takiben 12 saat sonrası tedaviye son verildi.

İlaçların başlangıç dozunu izleyen ilk 2 saat içerisinde kontraksiyonları duran hastalar olumlu cevap alınan hastalar olarak kabul edilerek tedaviye devam edildi, 2 saat içerisinde cevap alınamayan hastalarda ise diğer tedavi protokollerine geçildi. Bu şekilde yeni tedavi protokollerine geçen nifedipin grubunda 7 hasta, ritodrin grubunda 6 hastanın yerine randomize olarak yeni hastalar çalışma gruplarına dahil edildi..

Olguların ultrasonografik değerlendirmesinde 5MHz konveks prob Aloka alfa-10 ultrason cihazı kullanıldı. Tüm olguların doppler incelemesi aynı kişi tarafından gerçekleştirildi. Hata

payını en aza indirmek için her ölçüm 3 kez tekrarlandı ve ortalama değeri alındı. Çalışmaya dahil olan hastalarda tokolitik tedaviye başlamadan önce, tedavinin 2. saatinde (erken dönem) ve tedavinin 48. saatinde (geç dönem) doppler incelemeleri tekrarlandı. İliak damarların medialinde ve isthmus seviyesinde her iki uterin arter görüntülendikten sonra en az beş kalp siklusu elde edilerek Doppler ölçümleri yapıldı. Umbilikal arterden yapılan Doppler incelemesi için öncelikle kordun yerleşiminde ve yapısına bakıldı. Ölçümler umbilikal kordun serbest ansından fetusa ve plasentaya uzak olacak şekilde yapıldı. Elde edilen dalga formlarının en az beş kalp siklusu boyunca sabit kaldığının izlenmesini takiben üç farklı siklustan ölçüm yapılarak ortalamaları hesaplandı. Fetal orta serebral arter ölçümlerinde ise Willis poligonuna ait vasküler yapılar, renkli kodlamanın yardımıyla tespit edildikten sonra, iki orta serebral arterden herhangi birisinden Doppler indekslerinin ölçümü gerçekleştirildi. Doppler uygulamasında, fetal solunum hareketi ve fetal gövde hareketinin olmadığı dönemlerde, her iki arteria uterina, arteria umbilicalis ve arteria cerebri media incelenerek, PI, RI ve S/D, PSV değerleri kaydedildi.

Erken doğum tehdidi nedeniyle kliniğimize yatışı yapılan ve belirlenen kriterlere uyan tüm olgulara, tıbbi ve obstetrik öyküyü takiben fizik muayene yapıldı. Vajinal tuşe yapılarak serviksin açıklık, silinme ve pozisyonu, vajinal kanama varlığı, fetusun önde gelen kısmı ve seviyesi ile amniyon zarının mevcudiyeti kaydedildi. Maternal kan basıncı ve nabız sayısı yarım saatlik aralıklarla ölçüldü, değerler stabil olduktan sonra 4 saatlik takibe alındı. Maternal kanda AST, ALT, LDH, Glukoz, Na, Cl, K, Hemoglobin, Beyaz küre ve trombosit seviyeleri ile ürogram incelemeleri yapıldı. Olguların yaş, gravide, parite, abortus sayıları, 10 dakikadaki kontraksiyon sıklığı, servikal dilatasyon ve silinme değerleri ile Bishop skorları kaydedildi.

Çalışmaya katılan hastalardan 34.gebelik haftasından küçük olanlara fetal akciğer matürasyonunu hızlandırmak amacıyla betametazon asetat 6 mg ve betametazon disodyumfosfat 6 mg dozunda, 24 saat arayla 2 doz şeklinde, toplam 24 mg betametazon verilecek şekilde her iki gruba uygulandı. Başvuru sırasında 5 cm'den daha fazla servikal dilatasyon, % 80'den fazla servikal silinmesi olanlar, polihidramnios, fetal anomali, fetal distress tespit edilenler ile uterin enfeksiyon şüphesi, preeklampsi, hipertiroidi, diabeti olanlar ve ilacı tolere edemeyenler çalışmaya dahil edilmedi.

Doğum yapan hastalarda, yenidoğanın 1. ve 5. dakika apgar skorları, doğum ağırlığı, plasental ağırlıklar ölçüldü. Fetusta respiratuvar distress sendromu, nekrotizan enterokolit, intrakranial hemoraji, fetal enfeksiyon gibi komplikasyonlar kaydedildi.

Verilerin istatistiksel analizleri SPSS 13 paket programı ile yapıldı. Değerlendirmede tanımlayıcı istatistiksel metod olarak analyzes of covariance (ANCOVA) kullanıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında student t testi kullanıldı. Sonuçlar için anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde kabul edildi.

7.BULGULAR

Çalışmaya alınan preterm eylemli hastalardan nifedipin ve nitrat tedavisi gören hastaların demografik özellikleri benzerdir (Tablo 3).

Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri.

	Nifedipin (n=30)	Ritodrin (n=30)	p
	Median (ort.)	Median (ort.)	
Yaş (Yıl)	26,9±5,71	27,4±5,85	0,73
Başvuru anındaki gebelik haftası	32,9±2,02	32,4±2,09	0,35
Gravida	1,86±1,16	2,23±1,04	0,20
Parite	1,76±0,93	2,03±1,06	0,30

Hastaların yapılan değerlendirmelerinde başlıca laboratuvar parametreleri açısından başvuru sırasında ve tedavinin 48.saatinden sonra gruplar arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Tablo 4: Nifedipin grubunun başlıca laboratuvar parametreleri açısından tedavi öncesi ve tedavi sonrası 48.saat değerlendirmeleri.

Nifedipin (n=30)	Başlangıç Median (ort.)	48.saat Median (ort.)	p
AST	16,36±5,85	17,73±6,72	0,42
ALT	19,50±6,76	19,53±7,07	0,98
LDH	46,03±20,11	59,86±31,97	0,05
Hemoglobin	12,35±1,37	12,49±1,20	0,66
Htc	39,33±3,27	38,01±4,52	0,48
Beyaz küre	5843,33±1425,79	6010,00±1205,26	0,62
Glukoz	83,90±8,65	83,96±8,72	0,97
Na	138,63±3,27	138,33±4,17	0,75
K	4,11±0,60	4,15±0,57	0,79
Kreatinin	0,94±0,09	0,73±0,20	0,27
Trombosit	308722±90291	283388±93497	0,41
Tansiyon Arteriyel (ortalama tansiyon basıncı)	90,42±5,65	88,41±5,60	0,173

Tablo 5: Ritodrin grubunun başlıca laboratuvar parametreleri açısından tedavi öncesi ve tedavi sonrası 48.saat değerlendirmeleri.

Ritodrin (n=30)	Başlangıç Median (ort.)	48.saat Median (ort.)	p
AST	16,10±5,85	17,30±6,49	0,45
ALT	19,06±6,68	19,26±7,12	0,91
LDH	46,43±20,54	59,83±31,88	0,05
Hemoglobin	12,34±1,24	12,48±1,37	0,68
Htc	37,32±3,93	38,43±4,39	0,58
Beyaz küre	5863,33±1318,91	5966,66±1465,34	0,77
Glukoz	84,90±8,18	86,03±8,18	0,62
Na	139,66±3,76	138,56±3,97	0,27
K	4,14±0,56	4,16±0,58	0,91
Kreatinin	0,93±0,17	0,72±0,09	0,24
Trombosit	286545±105962	260400±92949	0,55
Tansiyon Arteriyel (ortalama tansiyon basıncı)	89,80±6,12	87,58±5,36	0,141

Olguların 47'si (%84) spontan vajinal doğum yaparken 13'ü sezaryen ile doğurtuldu (%26). Nifedipin kullanan grupta 8 gebe sezaryen ile doğum yaparken ritodrin kullanan grupta 5 gebe sezaryen ile doğum yaptı. Başlıca sezaryen endikasyonları prezentasyon anomalisi, önceki sezaryen doğum öyküsü, pelvis darlığı ve fetal distres idi. Çalışmanın ana değerlendirme kriterlerinden biri olan 2 tedavi grubu arasında doğum için geçen süreye ilaçların etkileri incelendiğinde ise her iki grupta yaklaşık olarak 11 günlük gecikme sağlandığı görüldü. Bu değerler istatistiksel fark göstermedi. Tedavinin 48.saatindeki tansiyon arteriyel arasında da fark görülmedi. Ortalama arteriyel kan basıncı $\text{Sistolik basınç} + (2 \times \text{Diastolik basınç}) / 3$ formülü ile hesaplandı. Olguların klinik özellikleri tablo 6'da görülmektedir. Her iki ilacın vasküler alana yapabileceği etkiler nedeniyle karşılaştırıldığında tansiyon arteriyel açısından ve olası uteroplasental akım değişikliklerine bağlı sekonder etkileriyle değişebilecek parametreler açısından bebeklerin 1. ve 5. dakika Apgar skorları, bebek ağırlığı ve plasenta ağırlıkları açısından da gruplar karşılaştırıldı ve istatistiksel fark izlenmedi (tablo 6).

Tablo 6: Tedavi gruplarının klinik özellikleri.

	Nifedipin (n=30)	Ritodrin (n=30)	p
İlaç başlangıcı-doğum arası süre (gün)	11,50±1,61	11,26±2,09	0,631
Apgar 1.dakika	7,13±0,77	7,13±0,73	1,00
Apgar 5.dakika	8,10±0,71	8,23±0,67	0,461
Bebek ağırlığı (gr)	1989±288	2000±293	0,89
Plasenta ağırlığı (gr)	363±57	359±62	0,79

Doğum sonrası her iki ilaç grubu için fetal komplikasyonlar değerlendirildi. Her iki hasta grubunda da neonatal sepsis, nekrotizan enterokolit, grade 3 veya 4 intraventriküler kanama, respiratuvar distress sendromu ve perinatal ölüm saptanmadı. Ancak ritodrin grubunda 2 ve nifedipin grubunda 1 bebekte yenidoğanın geçici takipnesi görüldü. Her iki grupta da respiratuvar distress sendromuna rastlanmadı.

Tablo 7: Tedavi gruplarında izlenen maternal komplikasyonlar

	Ritodrin (n=30)	Nifedipin (n=30)
Taşikardi (n,%)	22 (73,3)	6 (20)
Bulantı-kusma (n,%)	4 (13,3)	1 (3,3)
Anksiyete (n,%)	4 (13,3)	-
Dispne (n,%)	1 (3,3)	-
Göğüs ağrısı (n,%)	1 (3,3)	-
Pulmoner ödem (n,%)	-	-
Baş ağrısı (n,%)	1 (3,3)	4 (13,3)
Döküntü (%1,6)	-	1 (3,3)

Tedavi gruplarında tespit edilen maternal komplikasyonlar ise tablo 6 da görülmektedir. Ritodrinin en sık yan etkisi olarak hastaların yaklaşık $\frac{3}{4}$ ünde taşikardi görüldü. Bulantı-kusma, anksiyete, dispne, göğüs ağrısı ve baş ağrısı da ritodrin uygulanan gebelerde diğer maternal komplikasyonlar olarak izlendi. Nifedipin uygulanan gebelerde ise en sık yan etki baş ağrısı idi, taşikardi, bulantı-kusma, cilt döküntüleri ise daha az oranda görülen maternal komplikasyonları oluşturdu.

Nifedipin ve Ritodrinin tokolitik tedaviye başlamadan önce (0.saat), başladıktan 2 saat ve 48 saat sonraki umblikal arter, uterin arter ve arteria serebri media doppler akımlarının zamana göre karşılaştırılması yapıldı. Her iki ilacın neden olduğu doppler akım değişikliği ilacın kendi grubu içerisinde zamana karşı incelendiğindeki değişim ile iki ilaç arasındaki fark ve her iki ilacın 3 farklı zamanda gösterdiği doppler akım değişiklikleri incelendiğinde aralarında anlamlı bir farklılık olmadığı görüldü (Tablo 8).

Tablo 8: Tedavi gruplarında doppler incelemeleri.(ANCOVA)

variable	Ritodrin			Nifedipin			SEM	p		
	0	2	48	0	2	48		İ	T	İxT
umbpi	1,01	0,92	0,93	1,00	0,96	0,97	0,03	0,49	0,25	0,74
umbri	0,62	0,60	0,60	0,62	0,61	0,61	0,01	0,55	0,24	0,87
umbsd	2,77	2,61	2,58	2,73	2,59	2,63	0,08	0,98	0,13	0,84
sagUpi	0,84	0,80	0,87	0,81	0,84	0,80	0,04	0,62	0,96	0,45
sagUri	0,53	0,52	0,53	0,51	0,54	0,51	0,01	0,69	0,89	0,43
sagUsd	2,25	2,17	2,20	2,11	2,27	2,17	0,09	0,75	0,93	0,44
solUpi	0,86	0,84	0,86	0,83	0,82	0,83	0,05	0,52	0,95	0,99
solUri	0,55	0,53	0,54	0,53	0,52	0,56	0,01	0,74	0,52	0,69
solUsd	2,37	2,30	2,43	2,26	2,24	2,39	0,12	0,50	0,51	0,95
mcapı	1,76	1,74	1,73	1,85	1,81	1,86	0,06	0,07	0,83	0,91
mcari	0,83	0,80	0,81	0,84	0,83	0,82	0,01	0,05	0,14	0,76
mcasd	6,05	6,08	6,20	6,72	6,610	6,25	0,40	0,22	0,91	0,72
mcapsv	42,90	44,64	44,02	42,90	43,13	44,01	0,50	0,22	0,05	0,22

Umb: umblikal arter, sağ: sağ uterin arter, sol: sol uterin arter, mca: middle serebral arter, pi: pulsatilite indeksi, ri: rezistans index, s/d: sistol/diastol oranı, psv:pik sistolik hız, SEM: standart hata, İ: ilaç, T: zaman, İxT: ilaç-zaman ilişkisi.

8.TARTIŞMA

Erken doğum neonatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerindendir. Yaklaşık olarak tüm doğumların %5-15 ini erken doğumlar oluşturmaktadır (120-123). Süt çocuğu, neonatal ve postnatal ölüm oranlarında son 20 yılda yaklaşık olarak yarı yarıya azalma elde edilmesine rağmen, preterm (< 37gebelik haftası) ve düşük doğum ağırlıklı (<2500gram) bebeklerde mortalite oranlarında belirgin bir azalma sağlanamamıştır (124). Buna karşın A.B.D’de preterm doğumlar, 1990 yılından 2002 yılına kadar % 14 artış göstererek, tüm doğumların % 12,1’ ini oluşturduğu saptanmıştır (120).

Preterm doğum için yüksek riskli grubun belirlenmesi amacıyla öykü, fizik ve genital muayenenin dikkat ve özenli yapılması, preterm doğum ve komplikasyonlarının azaltılması yönünde önlemlerin alınması, bu hastalara uygulanan tokolitik tedavilerin anne ve fetüs üzerindeki yan etkilerinin belirlenip bu yönde tedavi şemalarının oluşturulması kadın hastalıkları ve doğum branşının en önemli konularının başında gelmektedir.

Son dönem perinataloji pratiğine doppler ultrasonografinin girmesi, özellikle intrauterin gelişme gerilikli ve fetal anemisi olan fetüslerde fetal iyilik halinin tespitinde ve tedavisinin planlanmasında önemli bir rol oynamaktadır.Yine kardiyovasküler sistem üzerine yan etki gösteren tokolitik ilaçların uteroplasental kan akımı ve fetal vasküler sistem üzerine yaptıkları değişiklikleri ortaya koyabilir. Birçok çalışmada gerek nifedipin gerekse ritodrin tedavilerinin doğum için geçen süre üzerine etkilerinin benzer olduğu bildirilmektedir (6,125,126). Cararach ve arkadaşlarının 78 hastada yaptığı çalışmada ise nifedipinin doğum süresini 29,4 gün, ritodrinin ise 28 gün uzattığı; doğum ağırlığında herhangi bir istatistiksel anlamlı farka neden olmadığı belirtilmektedir (6). J.A. Garcia-Velasco nun 1998 yılında 52 gebede yaptığı çalışmada gebelik süresi nifedipinde 43 gün ve ritodrinde 64 gün uzayarak her iki ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır (125). Van D Water’in nifedipin ve ritodrin uygulanan 93 gebede yaptığı 2008 yılı çalışmasında ritodrin grubunda 4.3 hafta, nifedipin grubunda 5.0 hafta doğum eylemi geciktirilmiş ve iki ilaç arasında etkinlik açısından fark saptanamamıştır (127). Çalışmamızda ise ilaç uygulama başlangıcı ile doğum arasında geçen süre nifedipin için 11,5 gün, ritodrin için 11,2 gün olup bu değerler her iki ilacın doğumu geciktirmedeki etki gücünün istatistiksel olarak benzer olduğunu göstermektedir. Çalışmamızda plasenta ve bebek ağırlıkları arasında da anlamlı bir fark saptanamamıştır.

Ritodrin tedavisinin nifedipine göre yan etki potansiyelinin daha fazla olduğu bildirilmektedir (125). Özellikle taşikardi, bulantı, kusma ve anksiyete ritodrinin en sık görülen yan etkileri arasındadır (6,125,126). Çalışmamızda da en çok karşılaştığımız yan etkiler %73,3 ile taşikardi, %13,3 ile bulantı-kusma ve anksiyetedir.

Bir kalsiyum kanal blokörü olan dihidropridin grubunda bulunan nifedipinin, tokolitik amaçlı kullanımına uteroplasental perfüzyon ve fetal oksijenizasyon üzerindeki potansiyel zararlı etkileri nedeniyle kuşkuyla bakılmaktadır (128). Nifedipin kalsiyum kanallarını bloke eder ve düz kasların kasılmasını inhibe ederek uterin vasküler rezistansı azaltır (129). Nifedipin teratojenik olmamasına rağmen plasentayı geçtiği için vazodilatör etkisine bağlı olarak fetal dolaşım sistemi üzerindeki potansiyel etkileri endişeye neden olmaktadır (130). Nifedipin üzerine yapılan hayvan çalışmaları ise çelişkili sonuçlar ortaya koymaktadır (131,132). Ducsay ve arkadaşları rhesus maymunları, Harake B ve arkadaşları ise gebe koyunlar üzerinde yaptıkları fetal ve maternal hemodinami ve kardiyorespiratuvar sistem incelemeleri sonucunda azalmış uterin kan akımına neden olduğunu tespit etmişlerdir (131,132). Bunun aksine başka hayvan çalışmalarında ise nifedipinin fetal ve uterin kan akımı üzerinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı bildirilmektedir (133,134). Tokolitik tedavi verilen gebe kadınlarda yapılan doppler sonografi incelemeleri ise literatürde sınırlı sayıdadır. Bunlar arasında, Güçlü ve arkadaşlarının 21 gebe üzerinde yaptığı çalışmada nifedipinin tedavi öncesi ve tedavi başladıktan 3 saat sonrası yapılan umbilikal arter, fetal middle serebral arter(MCA) doppler ölçümlerinde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (49). Diğer bir çalışmada da nifedipin tedavisinden 2-3 saat sonra bakılan umbilikal arter PI ve RI doppler ölçümlerinde anlamlı bir fark görülmemiştir (125). Bizim çalışmamızda da nifedipin uygulanan gebelerde tedavi öncesi ve sonrası erken dönemde (2. saat) umbilikal arter, her iki uterin arter PI, RI, S/D değerleri ve orta serebral arter (MCA) PI, RI, S/D, PSV (peak sistolik velocity) değerlerini içeren doppler analizleri sonucunda bu iki zaman dilimindeki değerler arasında anlamlı bir fark belirlemedik. Bu bulgular da bize nifedipinin erken dönem yükleme şeklinde verilen 30 mg ve 6 saatlik aralarla verilen 10mg (günlük toplam 40mg) dozun uteroplasental yatak ve fetal vasküler sistem üzerinde olumsuz bir değişikliğe neden olmadığını göstermektedir. Güçlü ve arkadaşlarının nifedipin tedavisinin geç dönem etkilerini inceledikleri diğer bir çalışmalarında tedaviden 24-48 saat sonraki doppler ölçümlerinde umbilikal arter PI değeri değişiklik göstermemiş, ancak uterin arter PI ve MCA PI değerleri anlamlı bir şekilde azalmıştır (49). Bu değişiklikler, nifedipinin fetal vasküler sistemde belirgin redistribisyona neden olduğu ve serebral kan akımını değiştirdiği şeklinde yorumlanmıştır (126). Bizim çalışmamızda ise nifedipin uygulanan hastaların umbilikal arter ve her iki uterin arter PI, RI, S/D ile orta serebral arter (MCA) PI, RI, S/D, PSV 48 saat sonraki doppler değerleri ile tedavi öncesi ve 2 saat sonraki

değerleri arasında anlamlı bir fark görülmedi. Bu durum nifedipinin fetal vasküler sistem, fetal serebral sistem ve uteroplental vasküler yatak üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığını göstermektedir. Güçlü'nün çalışmasında sadece PI değerleri incelenmiş, çalışmamızda ise PI, RI, S/D ve MCA PSV değerleri incelenmiştir. İnsan fetüsünün serebral dolaşımı hipoksemiye algılayıp kan akım rezistansını azaltacak ve aktif otoregülasyon (beyin koruyucu etki) yapabilecek kapasitededir. Bu aktif otoregülasyon özellikle MCA PSV değerindeki artışla ortaya konulmaktadır, çalışmamızda ölçülen MCA PSV değerlerinde zamana bağlı anlamlı değişiklik izlenmemesi nifedipinin fetal serebral dolaşıma aksi yönde (hipoksi) etki etmediğini göstermektedir. Nifedipin ile tokoliz tedavisi uygulamasına ait etkilerine dair geç dönem doppler çalışmalar açısından yeterli çalışma bulunmamaktadır. İki çalışma arasındaki bu çelişki ileride yapılacak olan kapsamlı ve daha geniş olgu sayıları içeren çalışmalarla aydınlatılabilir.

Preterm doğum eyleminde betamimetik ajan olan ritodrinin kullanımının onaylandığı 1980 li yıllardan beri birçok yayında ciddi ve hayatı tehdit eden yan etkilerden bahsedilmektedir (135,136). Diabetik hastalarda bozulmuş glukoz toleransına ve artmış plazma glukoz seviyelerine neden olabilmektedir (137). Ritodrin kullanımını sınırlayan yan etkiler taşikardi, bulantı, kusma, anksiyete, dispne, göğüs ağrısı, ödem, baş ağrısı ve döküntü olarak özetlenebilir. Ritodrin ve konjugatları plasentayı geçer, fetal dolaşıma katılır ve böylece fetal ve maternal plazma konsantrasyonları eşit seviyelerde seyrederek (138-140). Bu da ritodrinin direkt olarak fetal dolaşımı etkileyebileceğini göstermektedir. Gökay ve arkadaşlarının ritodrin kullanan gebelerde yaptıkları çalışmada MCA PI değerleri artış gösterirken, umbilikal arter PI değerleri ise azalmaktadır (139). Rasanen'in çalışmasında ise MCA PI değerleri azalırken, umbilikal doppler indekslerinde herhangi bir değişiklik gerçekleşmemiştir (141). Maternal dolaşıma verilen ritodrin miktarı fetal perfüzyon basıncını doza bağlı olarak etkilemektedir (142). Bu iki çalışma arasındaki doppler bulguları arasındaki farklılık muhtemelen kullanılan ilacın dozuyla ilişkilidir. Gökay ve arkadaşları maksimum 350 mikrogram/dakika doz kullanırken, Rasanen ise maksimum 200 mikrogram/dakika dozunu kullanmışlardır. Bu sonuçlar bize verilen ilaç dozunun doğrudan doppler değerlerini ve fetomaternal kan akımını etkileyebileceğini göstermektedir. Bizim çalışmamızda ise ritodrin dozu 50 mikrogram/dakika dozunda başlandı ve kontraksiyonların durdurulduğu en düşük doza kadar yükseltildi. Maksimum doz ise 125 mikrogram/dakika idi. Umbilikal arter ve her iki uterin arter PI, RI, S/D ile orta serebral arter (MCA) PI, RI, S/D, PSV değerlerini içeren doppler analizleri sonucunda ritodrin için tedaviye başlamadan hemen önceki değerler ile, 2.saat (erken dönem) ve 48. saat (geç dönem) arası değerler arasında anlamlı bir fark tespit etmedik. Bu sonuçlar tokolitik tedavi amacıyla kullanılan ritodrinin uteroplental kan akımı ve fetal vasküler sistem üzerinde tedavi öncesine göre, erken dönem ve geç dönemde

önemli bir doppler akım değişikliğine neden olmadığını göstermektedir. Diğer çalışmalarla ortaya çıkan bu fark muhtemelen kullandığımız ilaç dozunun kontrollü artırılması ve daha düşük dozda kullanılmasından kaynaklanmaktadır.

Birçok çalışma antenatal betametazon kullanımının prematüriteye bağlı neonatal respiratuvar distres sendromu (143-145), evre 3 ve 4 intraventriküler hemoraji (146), nekrotizan enterokolit (147,148) gibi komplikasyonları azalttığını ortaya koymaktadır. Çalışmamız sırasında bu potansiyel komplikasyonları önlemek amacıyla betametazon tedavisi uyguladık. Her iki ilaç grubunda 1. ve 5. dakika apgar skorları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. 5. dakika apgar skorlarının 8 in üzerinde olması ile bu bebeklerin uzun dönem prognozlarının iyi olacağı belirtilmektedir (6). Bu bulgu, çalışmamızda 5.dakika apgar skorlarının her iki grupta da 8 in üzerinde bulunması ve fetal kayıp olmaması ile de uyumludur.

9.SONUÇ

Preterm eylemin geciktirilmesinde gerek ritodrin kullanımı gerekse nifedipin kullanımı benzer derecede etkilere sahiptir. Çalışmamızda tokolitik tedavilerin anne ve fetus üzerine uteroplental ve fetal vasküler etkilerini göstermek amacıyla, tedavi başlamadan hemen önce, başladıktan 2 saat sonra (erken dönem) ve 48 saat sonraki (geç dönem) umbilikal arter ve her iki uterin arter PI, RI, S/D ile orta serebral arter (MCA), PI, RI, S/D, PSV değerlerini içeren doppler analizleri sonucunda nifedipin ve ritodrin için elde edilen değerler arasında anlamlı bir fark görülmedi. Bu sonuçlar tokolitik tedavi amacıyla kullanılan nifedipin ve ritodrinin uteroplental kan akımı ve fetal vasküler sistem üzerinde tedavi öncesine göre erken dönem ve geç dönemde önemli bir doppler değişikliğine neden olmadığını göstermektedir. Bu ölçümlerin sonucunda nifedipin ve ritodrinin uteroplental kan akımı ve fetal vasküler yatağın kan akımını etkilemediği sonucuna varılabilir. Her iki ilacın etkinliğinin ve vasküler yan etkilerinin benzer olması nedeniyle tokolitik tedavide kullanılacak olan ilacın belirlenmesinde yan etki profili, ilacın maliyeti, kolay uygulanabilirliği ve hasta uyumu göz önünde bulundurulmalıdır.

10.KAYNAKLAR

1. Herron M.A, Katz M, Creasy R. Evaluation of a preterm birth prevention program. Preliminary report. *Obstet Gynecol.* 1982;59: 452
2. Creasy R.K. Preterm labor and delivery. *Maternal Fetal medicine* 3.Edition, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Ch 33. 1994: 494
3. Guinn D.A, Goepfert A. R, Owen J. Management options in women with preterm uterine contractions. A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177: 814
4. Cooper R. L, Goldenberg R. L, Creasy R. K, et al. A Multicenter study of preterm weight and gestational age spesific mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168: 78
5. Berkowitz G. S, Papiernik E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev.* 1993; 15: 141-143
- 6.Vicenç C, Palacio M, Sergi Martinez et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor Comparison of their efficacy and secondary effects. *European journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology* 127(2006)204-208
7. Timor-Tritsch I. E, Boozarjomehri F, Masakowski Y, Monteagudo A, Chao C. R. Can a snapshot saggital view of the cervix by transvaginal ultrasonography predict active preterm labor? *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174: 990-995
8. Ayhan A, Yüce K, Kişnişçi H. A. Analysis of 20.291 deliveries in a Turkish 43 institution. *Int J Gynecol Obstet* 1989; 29(2): 131-134
9. Meis P. J, Errest J. M, Moore M. L, et al. Regional programme for prevention of premature birth in Northwestern North Carolina. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 157: 550
10. Meis P. J, Michielutte R, Peters T. J, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales: II. Indicated spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173: 597
11. Klebanoff M. A, Shino P. H, Moise K. J. Anemia and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164: 59
12. Illsley R, Thompson R: Social characteristics identifying women at risk for premature delivery. In Thurnbull AC, Woodward FP(eds). *Prevention of Handicap through Antenatal Care.* Associated Scientific Publishers. Amsterdam. 1976
13. Fedrick J, Anderson A. B. M. Factors associated with spontaneous preterm birth. *Br J Obstet Gynecol.* 1991; 164: 141
14. Bakketing L. S, Hoffman H. J. Epidemiology of the preterm birth, Results from a longitudinal study of births in Norway. In Elder MG, Hendricks CH(eds): *Preterm Labor.* Butterworths, London, 1981

15. Wen S. W, Goldenberg R. L, Cutter G. R. Smoking, maternal age, fetal growth and gestational age at delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 162: 53
16. Mercer B. M, Goldenberg R. L, Moawad A, et al. Prediction of spontaneous prematurity based on prior obstetric outcome. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172: 404
17. Australian Institute of Health and Welfare National Perinatal Statistics Unit. Assisted conception in Australia and New Zealand. Sydney 1990. 1992; ISSN 1038-7234
18. Honnebier W. J, Swaab D. F. The influence of anencephaly upon intrauterine growth of fetus and placenta and upon gestational length. *J Obstet Gynecol Br Common.* 1973; 80: 577
19. Gummerus M, Halonen C. Prophylactic long-term oral tocolysis of multiple pregnancies. *Br J Obstet Gynecol.* 1987; 94: 249
20. Gardner M. O, Goldenberg R. L, Cliver S. P, et al. The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1978; 85: 47
21. Martin L., Pernoll. Late pregnancy complications; Current Obs. And Gynecologic Diagnosis and treatment: 1994 *Lance* pp: 331
22. Knox I. C, Hoerner J. K. The role of infection premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1950; 59: 190
23. Hillier S. L, Nugent R. P, Klebanoff M. A, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low birthweight infant. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1737
24. MacDonald P. C, Casey M. L. Preterm birth. *Sci Am.* 1996; 3: 42
25. Essenbach D. Amniotic fluid infection is a fetal infection. *Prenat Neonat Med.* 1998; 3: 76
26. Watts D. H, Krohn M. A, Hillier S. I, et al. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1992; 79: 351
27. Duff P, Kopelman J. N. Subclinical intra-amniotic infection in asymptomatic patients with refractory preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1997; 69: 756
28. Uludoğan M, Kuyumcuoğlu U, Görgen H. Preterm doğum eyleminde intraamniotik enfeksiyon ve amniotik sıvıda glukoz düzeyleri. *Perinataloji Dergisi.* 1995; 3: 59
29. Alvarez dela Rosa M, Rebollo FJ. Maternal serum interleukin 1, 2, 6, 8 and interleukin 2 receptor levels in preterm labour and delivery. *Eur J obstet gynecol Reprod. Biol.* 2000;1: 57-60
30. Lockwood CJ. Recent advantages in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patient at risk and preventative therapies. *Curr Opin obstet gynecol* 1994;6: 7-8
31. Schwarz B. E, Schultz F. M, MacDonald P. C, et al. Initiation of human parturition: Demonstration of phospholipase A₂ in the lysosomes of human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 1976; 125: 1089

32. Bejar R, Curbelo V, Davis C, et al. Premature labor. Bacterial sources of phospholipase. *Obstet Gynecol.* 1981; 57: 479
33. Iams JD, Goldenberg RL. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Eng J Med* 1996;334: 567-572
34. Errol R, Norwitz and Julian N. Robinson. A Systematic Approach to the management of Preterm Labor. *Seminars in perinatology*, Vol 25, No 4, 2001: 223-235
35. Goldenberg R. L, Thom E, Moawad A. H, et al. The preterm prediction study: Fetal fibronectin bacterial vaginosis and peripartum infection. *Obstet Gynecol.* 1996; 87: 656
36. Andersen H. F, Nugent C. E, Wanty S. D, et al. Prediction risk of preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 1990; 163: 859
37. Iams J. D. Cervical ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 10: 156
38. Fonesca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH, for the Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med* 2007;357:462–9.
39. Souka AP, Heath V, Flint S, et al. Cervical length 23 weeks in twins in predicting spontaneous preterm delivery. *Obst Gynecol* 1994: 450, 1999.
40. Altınok T, Aksu M. F, Atasu T. Doğumun başlamasında anne progesteron, 17 β östradiol ve kortizon düzeylerinin etkinliği. *Zeynep Kamil Tıp Bülteni.* 1983; 14: 339
41. Lockwood C. J. The diagnosis of preterm labor and the prediction of preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol.* 1995; 38: 675
42. Dawes G. S. The central control of fetal breathing and skeletal movements. *J Physiol.* 1984; 346: 1
43. Castle B. M, Thurnbull A. C. The presence or absence of fetal breathing movements predict the outcome of premature labor. *Lancet.* 1983; II: 471
44. Bessinger R. E, Compton A. A, Hayashi R. H. The presence or the absence of fetal breathing movements as a predictor of outcome in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 157: 733
45. Lockwood C. J, Senjei A. E, Dirche M. R. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Eng J Med.* 1991; 325: 669
46. Iams J. D, Paraskos J, Landon M. B. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol.* 1994; 84: 40
47. Renaud R, Irrmann M, Gandar R, Flynn M. G. The use of ritodrine in the treatment of premature labor. *J Obstet Gynecol Br Common.* 1974; 81: 182
48. Goldenberg R. L. The management of preterm labor. *Obstetric and Gynecology*, November 2002, Vol 100 No 5, Part 1: 1020 – 1037

49. Stan C, Boulvain M, Hirsbrunner-Amagbaly P, Pfister R. Hydration for treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD003096.
50. 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.
51. Guinn D.A, Goepfert A. R, Owen J. Management options in women with preterm uterine contractions: A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1997; 177: 814
52. Helfgott A. W, Willis D. C, Blanco J. D. Is hydration and sedation beneficial in the treatment of threatened premature labor? A preliminary report. *J Maternal Fetal Med*. 1994; 3: 37
53. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004947.
54. Jodie M. Dodd, PhD, FRANZCOG, Vicki J. Flenady, RN, MPH, Robert Cincotta, Franzcog, and Caroline A. Crowther, MD, Franzcog. Progesterone for the Prevention of Preterm Birth A Systematic Review. *Obstetrics & Gynecology*. vol. 112, no. 1, july 2008.
55. ACOG Committee Opinion No. 291. Use of progesterone to reduce preterm birth. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2003; 102:1115–6.
56. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour. A randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2008; 48: 58–63.
57. Hauth JC, Gilstrap LC 3rd, Brekken AL, Hauth JM. The effect of 17 alpha hydroxyprogesterone caproate on pregnancy outcome in an active-duty military population. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:187–90.
58. Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, Dante G, Volpe A. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196 453e1–4.
59. Jim G. Thornton. Progesterone and Preterm Labor. Still No Definitive Answers. *The New England Journal of Medicine*. 2007; 357: 5-499.
60. Creasy R. K, Katz M: Beta adrenergic tocolytics. Basis research and clinical experience in the United States. In Fuchs F, Stubblefield PG(eds): *Preterm Birth: Causes, Prevention and Management*. New York, Macmillan, 1984
61. Boyde J. G: Beta adrenergic agonists. *Clin Obstet gynecol* 1995;8: 688-696
62. Bieniarz J, Ivankovich A and Scommegna A. Cardiac output during ritodrine treatment in premature labor. *Am J obstet gynecol*. 1974;118:910.
63. Von der Pool B.A. Preterm labor. Diagnosis and treatment. *American Family Phisician* May 15, 1998; 10 : 2457 - 64
64. Weismiller DV. Preterm labor. *American Family Physician* February 1, 1999;59: 593-602

65. Roberts JM. Current understanding of pharmacologic mechanisms in the prevention of preterm birth. Clin obstet gynecol. 1984;27:3.
66. Greber EA. Dilemmas in the pharmacological management of preterm labor obstet gynecol survey 1989;7:44.
67. The Worldwide Atosiban versus Beta-agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta-adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108:133-142.
68. Vane J. R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action aspirin-like drugs. Nature New Biol. 1971; 231: 232
69. Hyagriv N., Simhan, Steve N., Caritis. Prevention of Drug Therapy. New England Journal of Medicine 2007;5: 477.
70. S.Güçlü. The short term effect of nifedipine tocolysis on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler waveforms. Ultrasound Obstet Gynecol 2004;24: 761-765.
71. Romero R, Sibai B. M, Sanchez-Ramos L, Valenzuela G. J, Veille J. C, Tabor B, Perry K. G, et al. An oxytocin receptor antagonist (atosiban) in the treatment of preterm labor: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial with tocolytic rescue. 2000; 5: 1173-1183
72. Veronica S. Alfredo M. Germain & Jorge A. Carvajal. Atosiban: Perspectives On The Etiological Management of Preterm Labor: The Internet Journal of Gynecology and Obstetrics. 2003; 2:1.
73. Luis Sanchez-Ramos, Andrew M.K aunitz. Atosiban was similarly effective but better tolerated than beta-agonists for treatment of preterm labour. Br J Obstet Gynaecol 2001; 108:133-142.
74. Kam KY, Lamount RF, Developments in the pharmacotherapeutic management of spontaneous preterm labor. Expert Opin. Pharmacother. 2008; 7:1153-68.
75. Burns PN. The physical principals of Doppler and spectral analysis. J Clin Ultrasound 1987;15: 567-590.
76. Benson CB, Doubilet PM. Doppler criteria for intrauterine growth retardation predictive values. J Ultrasound Med 1988;7: 665-669.
77. Gill RW. Doppler ultrasound. Physical aspects. Semin Perinatol 1987;4:292-299.
78. Brosens I, Dixon HG, Robertson WB: Fetal growth retardation and the arteries of the placental bed. Br J Obstet Gynecol 1977;84:656-663.
79. Wells PN. Doppler ultrasound in medical diagnosis: Review article. Br J Radiol 1989;62: 399-420.

80. Pearce JM, Campbell S, Cohen OT. Reference ranges and sources of variation for indices of pulsed Doppler flow velocity waveforms from the uteroplacental and fetal circulation. *Br J Obstet Gynecol* 1988;95: 248-255.
81. Berkowitz GS, Mehelet K, Chitkara U, Rosenberg J, Cogswell C. Doppler umbilical velocimetry in the prediction of adverse outcome in pregnancies at risk for intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1988;71: 742-746.
82. Deutinge J, Rudelstorfer R, Bernaschek G. Vaginosonographic velocimetry of both main uterine arteries by visual vessel recognition and pulsed Doppler method during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989;159: 1072-1080.
83. Raphael NP, Micheal YD. Intrauterine growth retardation: Definition, classification and etiology. *Clin Obstet Gynecol* 1992;35:99-107.
84. Milnor WR. Pulsatile blood flow. *N Engl J Med* 287:27-34, 1972.
85. Fitzgerald DE, Drumm J. Noninvasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: A new method. *Br Med J* 1977;1450-1451.
86. Bewlwey S, Campbell S, Cooper D. Uteroplacental Doppler flow velocity waveforms in the second trimester: A complex circulation. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96:1040-1047.
87. Walker AM. Effects of hypercapnia on uterine and umbilical circulations in conscious pregnant sheep. *J Appl physiol* 1976;41:727-735.
88. Mavlik D, Yarlagaadda AP, Youngblood JP. Components of variability of umbilical arterial Doppler velocimetry; A prospective analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;6: 1406-1412.
89. Wladimiroff JW, Huisman TWA, Stewart PA. Fetal and umbilical flow velocity waveforms between 10-16 weeks' gestation: A preliminary study. *Obstet Gynecol* 1991;7: 812-814.
90. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Fetal umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: Clinical significance. *Br J Obstet Gynecol* 1985;92:23-30.
91. Trudinger BJ, Stevens D, Connelly A. Umbilical artery flow velocity waveforms and placental resistance: The effects of embolization of umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157: 1443-1449.
92. Schulman H, Ducey J, Farmakides G: Uterine artery doppler velocimetry. The significance of divergent systolic/diastolic ratios. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:1939-1946.
93. Hanretty KP, Whittle MJ, Rubin PC. Doppler uteroplacental waveforms in pregnancy-induced hypertension: a reappraisal *Lancet* 1988;1:850-859.
94. Trudinger BJ, Giles WB, Cook CM. Flow velocity waveforms in the maternal uteroplacental and fetal umbilical placental circulations. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:155- 163.
95. Mari G. Regional cerebral flow velocity waveforms in human fetus. *J Ultrasound Med* 1994;13:343-346.

96. Kofinas AD, Espeland MA, Penry M. Uteroplacental Doppler flow velocity Waveform indices in normal pregnancy: A statistical exercise and development of appropriate reference values. *Am J Perinatal* 1992;9:94-99.
97. Kofinas AD, Penry M, Swain M. Effect of placental laterality on uterine artery resistance and development of preeclampsia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1988;161: 1536-1541.
98. Oosterhof H, Aanoudse JG. Ultrasound pulsed Doppler studies of uteroplacental circulation: The influence of sampling site and placental implantation. *Gynecol Obstet Invest* 1992;33: 75-83.
99. Merce LT, Barca MJ. Doppler velocimetry measured in retrochorionic space and uterine arteries during early human pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989;68:603- 611.
100. Den O, Cohen TE, Wladimiroff JW. Uterine and fetal umbilical artery flow velocity waveforms in normal first trimester pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97: 716-720.
101. Thaler I, Monor D, Itskovitz J. Changes in uterine blood flow during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:121-126.
102. Palmer SK, Zamudio S, Caffin C. Quantitative estimation of human uterine artery blood flow and pelvic blood flow distribution in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992; 80:100- 107.
103. Jurkovic D, Jauniaux E, Hustin J. Transvaginal color Doppler assessment of the uteroplacental circulation in early pregnancy. 1991;77:365-371.
104. Kofinas AD, Penry M, Simon N. Interrelationship and clinical significance of increased resistance in the uterine arteries in patients with hypertension or preeclampsia or both. *Am J Obstet Gynecol*: 1992;166:601-611.
105. McCowan LM, Ritcie K, Mo LY. Uterine artery flow velocity waveforms in normal and growth retarded pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 158:499-506, 1988.
106. Mari G, Moise JK, Deter RL. Doppler assessment of pulsatility index in the cerebral circulation of the human fetus *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:698-703.
107. Wladimiroff JW, Tange HM, Stewart PA. Doppler ultrasound assessment of cerebral blood flow in human fetus. *Br J Obstet Gynecol* 1986;93:471-475.
108. Bates JA, Evans JA, Mason G. Differentiation of growth retarded from normally grown fetuses and prediction of intrauterine growth retardation using Doppler ultrasound. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:670-675.
109. Dobbing J, Sands J. Timing of neuroblast multiplication in developing brain. *Nature* 1970;226: 639-640.
110. Cohen HE, Sacks EJ, Heymann MA. Cardiovascular responses to hypoxemia and acidemia in fetal lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:817-824.

111. Mari G, Deter RL. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in normal and small for gestational age fetuses. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1262-1270.
112. Richardson BS, Rurak D, Patrick JE. Cerebral oxidative metabolism during sustained hypoxaemia in fetal sheep. *J Dev Physiol* 1989;11:37-43.
113. Mari G, Wasserstrum N. Flow velocity waveforms of the fetal circulation preceeding fetal demise in a case of lupus anticoagulant. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:776-778.
114. Vyas S, Nicolaides KH, Bower S. Middle cerebral artery flow velocity waveforms in fetal hypoxemia. *Br J Obstet Gynecol* 1990;97, 797-803.
115. Ashwal S, Dale PS, Longo LD. Regional cerebral blood flow: Studies in fetal lamb during hypoxia, hypercapnia, acidosis and hypotension. *Pediatr Res* 1984;18:1309-1316.
116. Deveno LD, Gardner P, Dear C. The Significance of Increasing Umbilical Artery Systolic-Diastolic Ratios in Third Trimester Pregnancy. *Obstet and Gynecol*, 1992; 80: 684.
117. Rochelson BL, Schulman H, Fleischer A. The Clinical Significance of Doppler Umbilical Artery Velocimetry in SGA Fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 1987; 5: 1223.
118. Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. Sonography in Obstetrics and Gynecology. Principles and Practice. Fifth Edition, 1996; Chapter 13.
119. Divon MY, Ferber A. Doppler evaluation of the fetus, *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 1015-1025.
120. Kjell H, Jan Helge S. M, Anne-Lone W. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2003; 82: 687-704
121. Kişnişi H.A, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu L. S. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1996; 1465-1480
122. Cunningham F. G, Gant N. F, Leveno K. J, Gilstrap III L. C, Hauth J. C, Wenstrom K. D. Williams Obstetrics 21 st Edition. 2001; 689-727
123. Joyce A. M, Kenneth D. K, Donna M.S, Bernard G, Marian F. M. Annual Summary of Vital Statistics – 2003. *Pediatrics Official Journal of the American Academy of Pediatrics*. 2005; 115: 619-634
124. Wright L, Vohr B. R, Fanaroff A. A. Perinatal-Neonatal Epidemiology. Avery's Diseases of the Newborn. Taeusch H. W, Ballard R. A, Gleason C. A 8 th Edition, Elsevier Saunders, Philadelphia. 2005; 1- 8
125. J.A.Garcia-Velasco, A.Gonzalez Gonzalez. A prospective, randomized trial of nifedipine vs. ritodrine in threatened preterm labor, *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 1998;61:239-244.

126. S.Güçlü, M.Göl, U.Saygılı, N.Demir, O.Sezer and A.A.Baschat. Nifedine therapy for preterm labor:effects on placental, fetal cerebral and atrioventricular Doppler parameters in the first 48 hours, *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27:403-408.
127. Van D Water, Kessel ET, De Kleine MJ, Oei SG. Tocolytic effectiveness of nifedipine versus ritodrine and follow-up of newborns: a randomised controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 3: 340-5.
128. Glock JL, Morales WJ. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:960-964.
129. Braunwald E. Mechanisms of action of calcium-channel-blocking agents. *N Engl J Med* 1982;307:1618-1627.
130. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, Sage SR, Conover B, Cook L et al. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy : a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:823 -828.
131. Ducsay CA, Thompson JS, Wu AT, Novy MJ. Effects of calcium blockers tocolysis in rhesus macaques: fetal plasma concentrations and cardiorespiratory changes. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157: 1482-1486.
132. Harake B, Gilbert RD, Ashwal S, Power GG. Nifedipine: effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157: 1003-1008.
133. Csapo AI. Deactivation of the uterus during normal and premature labor at the calcium antagonist nicardipine. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:483.
134. Golichowsky AM. Tocolytic and hemodynamic effects of nifedipine in the ewe. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:1134-1140.
135. Benedetti TJ. Maternal complications of parental beta sympathomimetic therapy for premature labor. *AM J Obstet Gynecol* 1983; 145:1-6.
136. Fergusson II JE, Holbrook RH, Jr, Stevenson DK, Hensleigh PA, Kredenster D. Adjunctive magnesium sulfate does not alter metabolic changes associated with ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:103-107.
137. Fergusson II JE, Dyson DC, Holbrook H, Jr, Schutz T, Stevenson DK. Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161: 788-795.
138. Brashear WT, BR Kuhnert, R Wei. Maternal and neonatal urinary excretion of sulfate and glucuronide ritodrine conjugates. *Clin Pharmacol Ther* . 1988; 43: 634.
139. Gokay Z, T Ozcan, JA Copel. Changes in fetal hemodynamics with ritodrine tocolysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;181: 44.

140. Van Lierde M, K Thomas: Ritodrine concentrations in maternal and fetal serum and amniotic fluid. *J Perinat Med.* 1982; 10: 119.
141. Rasanen J. The effects of Ritodrine infusion on fetal myocardial function and fetal hemodynamics. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1990; 69: 487–92.
142. Ohashi M, Asai M, Maeda K, Suzuki M, Noguchi M, Nakanishi M. Effect of ritodrine hydrochloride on fetal perfusion pressure in dually perfused human placenta. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1995; 47: 237–42.
143. Collaborative Group of Antenatal Steroid Therapy. Effects of antenatal dexamethasone administration on the prevention of respiratory distress syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 141: 276.
144. Gamasu HR, BM Mullinger, P Donnai, CH Dash. Antenatal administration of betamethasone to prevent respiratory distress syndrome in preterm infants: report of the UK multicentre trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 401.
145. Liggins GC, RN Howie. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 512.
146. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 3 (2002) CD000065.
147. Dorr HG, HT Versmold, WG Sippell, F Bidlingmaier, D Knorr. Antenatal betamethasone therapy. Effects on maternal, fetal, and neonatal mineralocorticosteroids, glucocorticosteroids and progestins. *J Pediat.* 1986; 108: 990.
148. Gardner MO, RL Goldenberg. The clinical use of antenatal corticosteroids. *Clinical Obstet Gynecol.* 1995; 38: 4746.