Preterm Eylem & Doğum

Öngörü & Önleme & Yönetim

Prof.Dr. İskender Başer

Ankara

Preterm Eylem

Tanım

Doğum Eylemi

- Persistan Uterin Kontraksiyon
  - 20 dk da en az 4
  - 1 saat'te en az 8
- Silinme (Efasman): › % 50
- Servikal Dilatasyon: 1-3 cm

- Viabilite (22-28h<) ……. <37 h

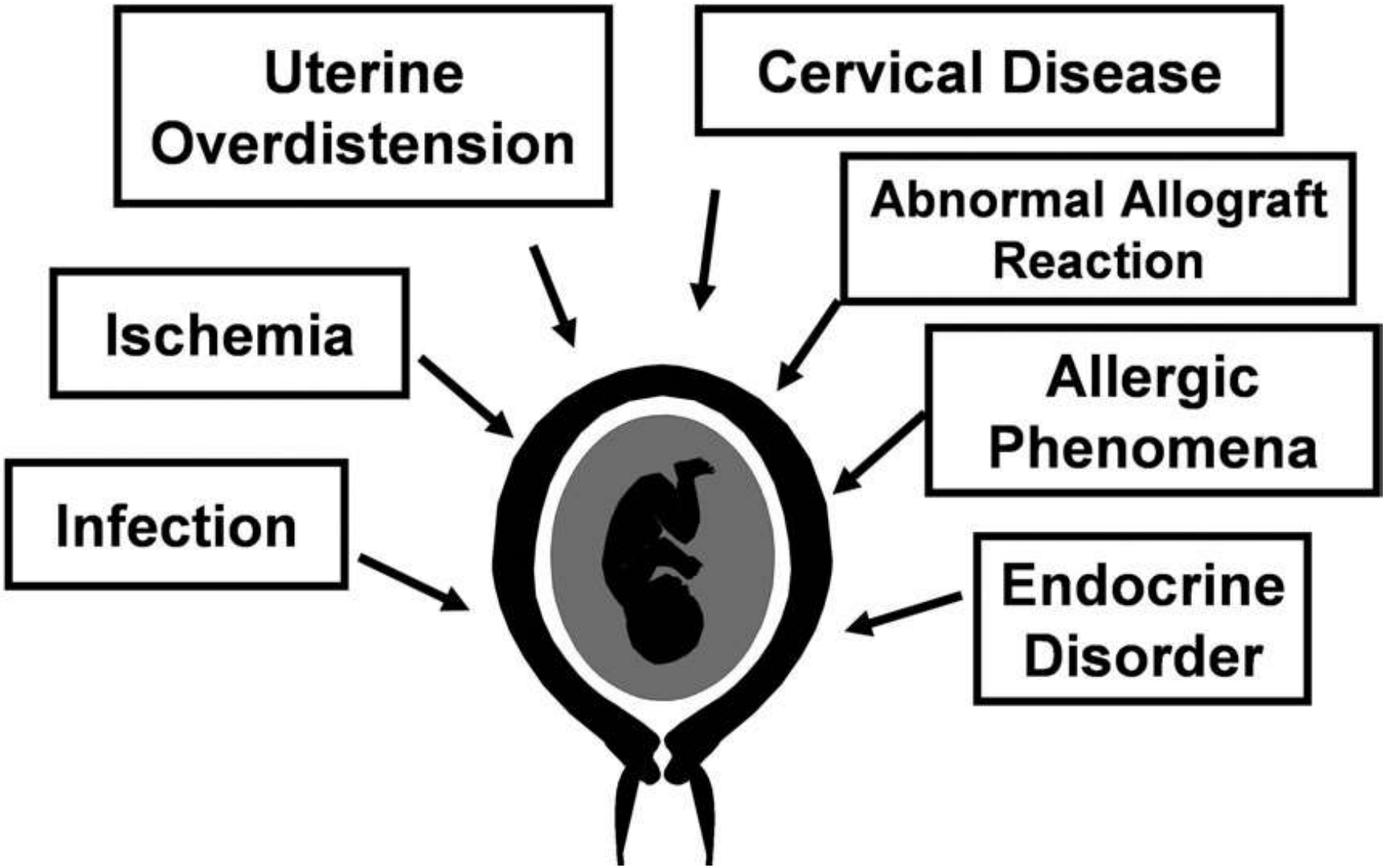
Perinatal Mortalite ve Handikap

% 90

- Fetal Anomaliler
- Preterm doğum
- Eksik plasentasyon & Plasental problemler
- Doğum Sırasındaki Komplikasyonlar

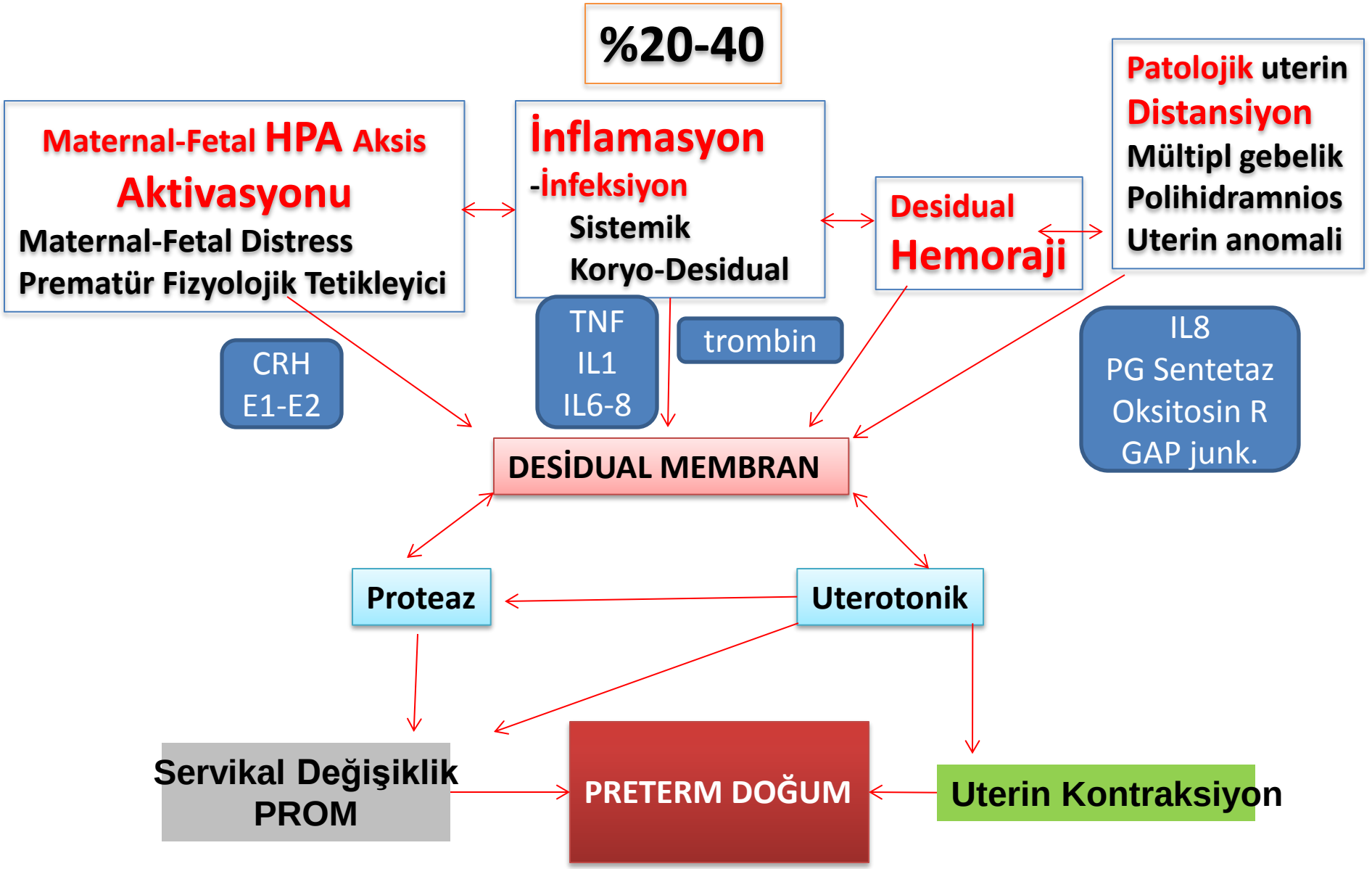
Fetal Medicine Foundation, UK, 2004

The Preterm Parturition Syndrome

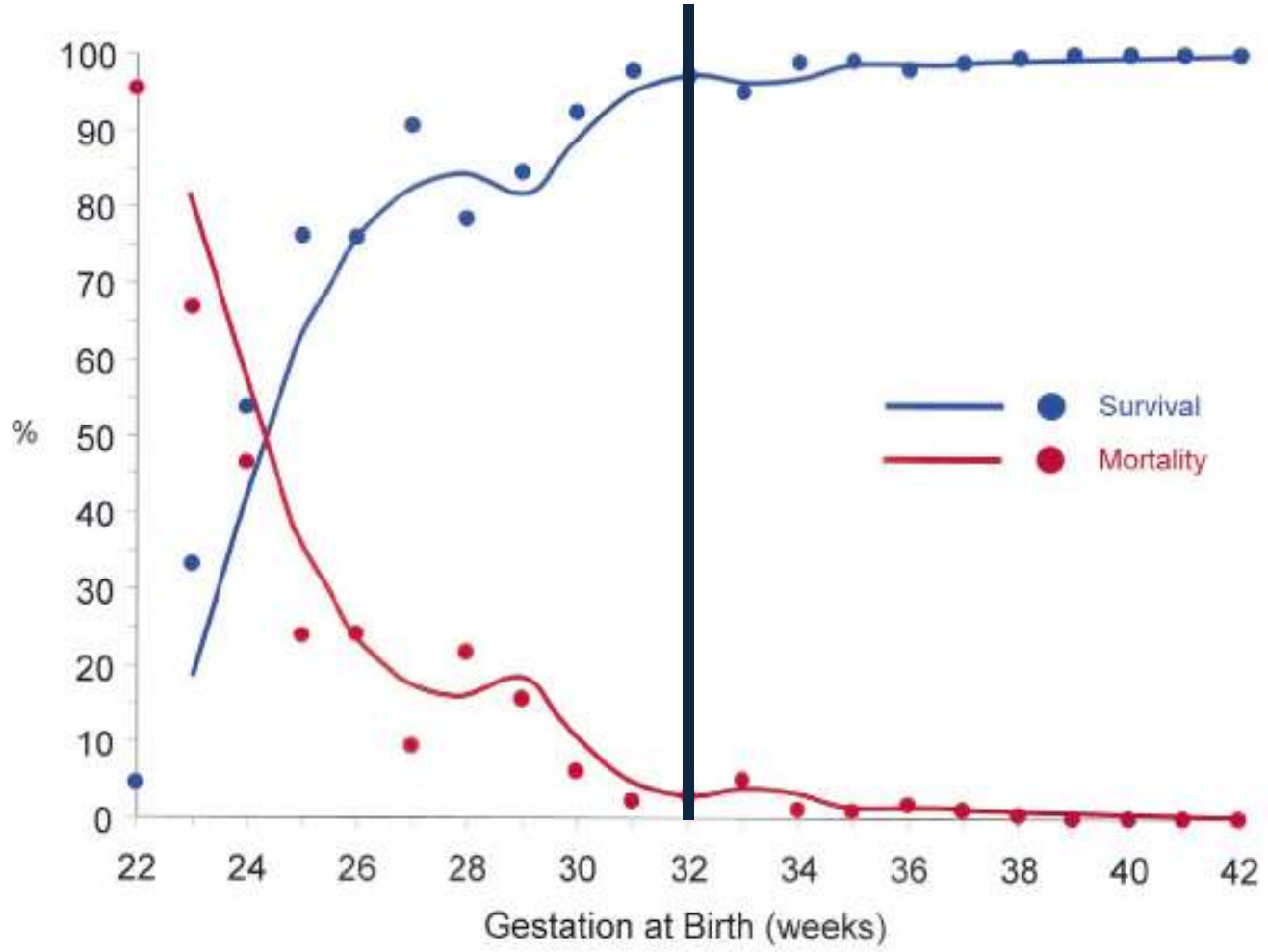


Shali Mazaki-Tovi, et all. Recurrent Preterm Birth. Semin Perinatol 31:142-158. © 2007.

Preterm Eylem PATOGENEZ



Survival by gestational age among live-born resuscitated infants

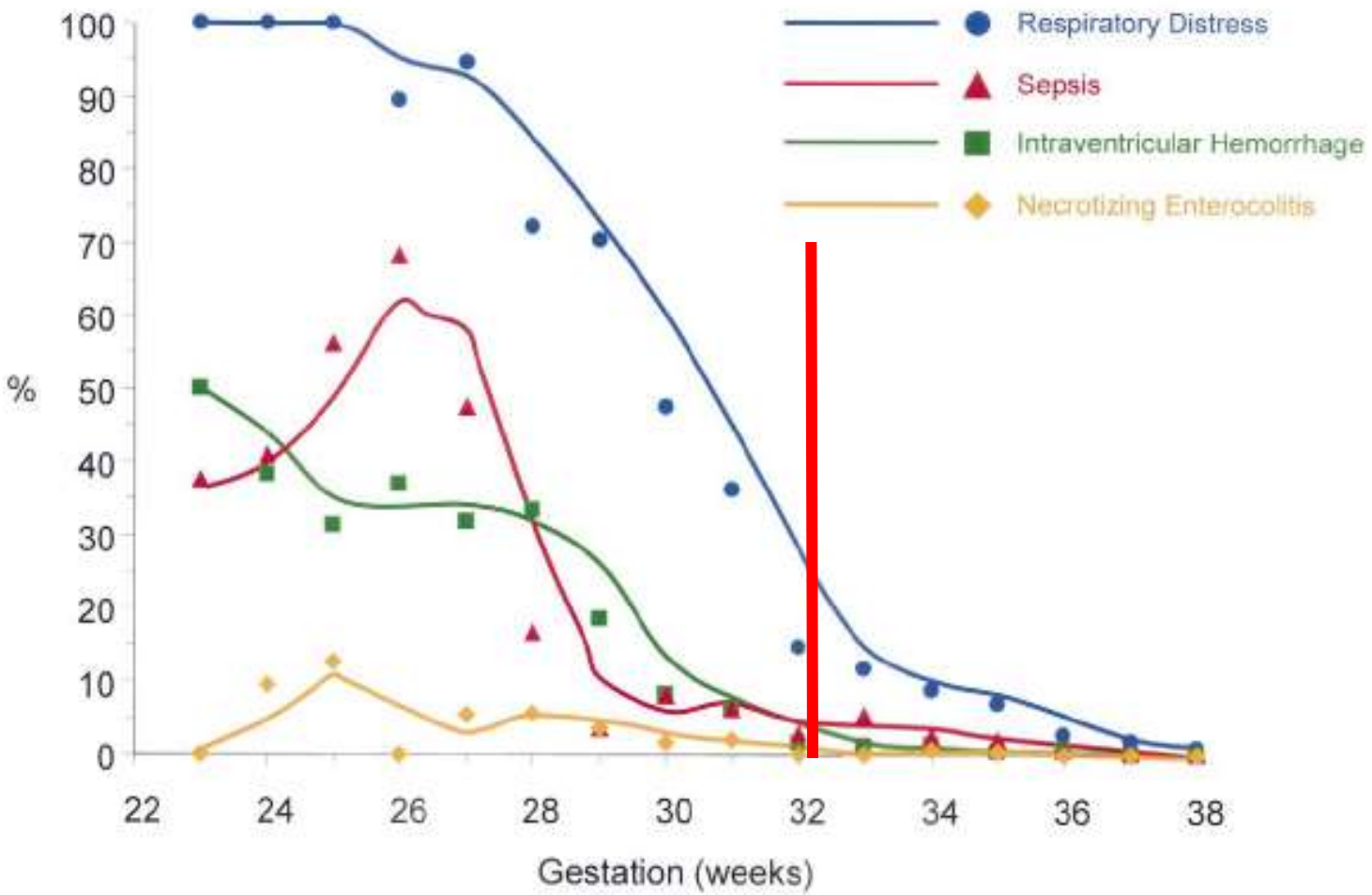


Results of a community-based evaluation of 8523 deliveries, 1997–1998, Shelby County, Tennessee

Mercer BM Obstet Gynecol 2003;101:178 –93.

Morbidite ?

Acute morbidity by gestational age among surviving infants



Results of a community-based evaluation of 8523 deliveries, 1997–1998, Shelby County, Tennessee

Mercer BM Obstet Gynecol 2003;101:178 –93.

gelişimsel sorunlar oranları

Uzun dönem nörolojik etkilenmenin % 50 inden sorumludur

Vohr BR

Neorodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks gestation between 1993 and 1998

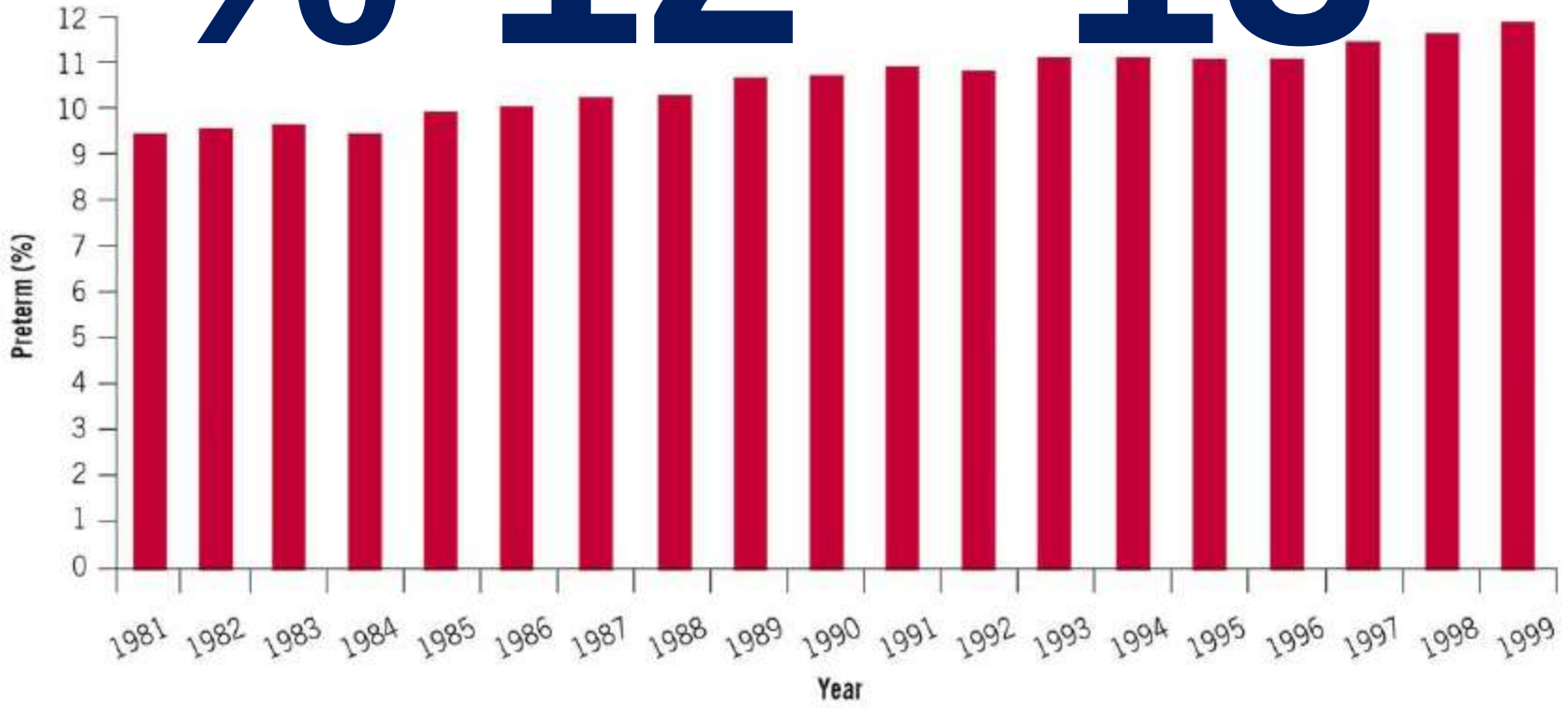
Pediatrics 2005;116(3):635-643

22-26 hafta → % 45-50

27-32 hafta → % 28-40

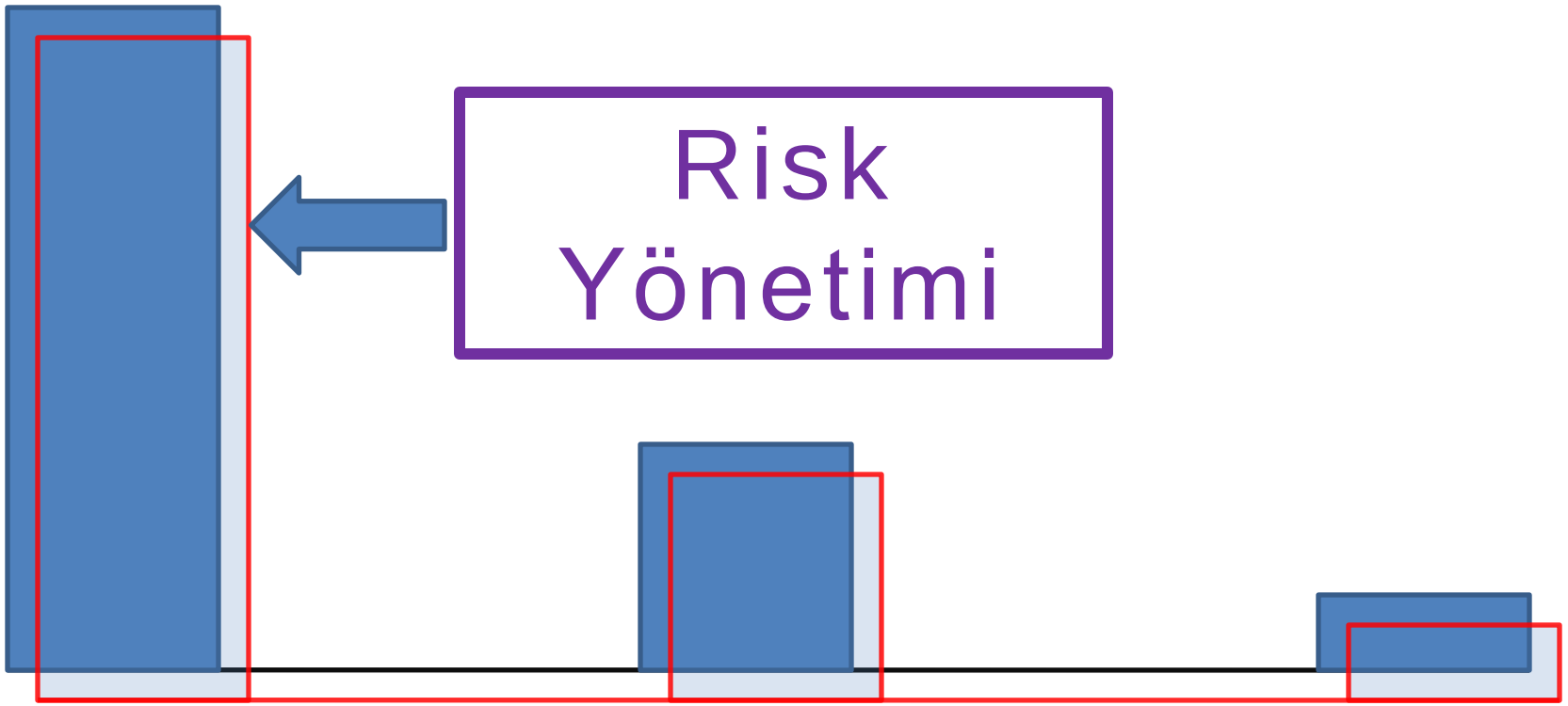
Preterm Doğum - İnsidans

% 12 - 13



Martin JA, Natl Vital Stat Rep 2002.

Prevention
Populasyon



Primer
Risk Prevention
Screening
Media

Sekonder
Prediction
Allocation

Tersiyer
Management
Treatement

Preterm Eylem: Risk Faktörleri

- Önlenebilir Risk Faktörleri
  - Önceki Obstetrik Komplikasyonlar
  - Maternal Hastalıklar
  - Üreme Kanal Enfeksiyonları
  - Çoğul Gebelik
  - Uterin Malformasyonlar
  - Sıgara içimi
  - Bağımlılık yapan madde alışkanlığı
  - Gebelikler arası süre
  - Maternal Anemi

- Önlenemeyen Faktörler
  - Önceki Preterm Eylem Hikayesi
  - Irk
  - Servikal cerrahi
  - Maternal iş-Meşkuliyetler
  - Sosyoekonomik durum
  - Genç maternal yaş
  - Önceden Abortus indiksiyonu
  - Uzamış mestruasyon-Kontrasepsiyon intervali

Julian N.et all. **The Epidemiology of Preterm Labor.** *Seminars in Perinatology, 2001*

Preterm Doğum

Risk Faktörleri

Risk Faktörü	RR	Preterm Eylem (%)
Çoğul gebelik	6.4	51
Preterm Doğum hikayesi	4.1	31
Uterin anomali	4.0	33
Polihidramnios	3.1	26
2 nci trimester kanama	2.6	21
1 ikinci trimester abortus	1.8	14
2 ikinci trimester abortus	2.4	20
Pyelonefrit	1.5	12

Risk of recurrent preterm birth in a third pregnancy
PTB: preterm birth.
Data from: McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T.
Recurrence risk for preterm delivery.
Am J Obstet Gynecol 2007; 196:576.

Obstetrical history	Risk of PTB (percent)
Two prior preterm births	42
Both at 32 to 36 weeks	33
Both at less than 32 weeks	57
Term birth followed by PTB	21
PTB followed by term birth	13
Two prior term births	5

Problemler nelerdir ?

- **Nedeni → Kesin belli değildir**
- **Tanı → Zordur**
- **Metod → Tartışmalı**
- **Sonuç → Önceden tahmini zor**
- **Maliyet → Aşırı yüksek**

- **Kanıta Dayalı Tıp Çalışma Sonucları Heterojen dir …….Kanıtlar: 2 B..C**

Preterm Doğum Sendromu Önlenebilir mi?

HAYIR

1. Uygun tersiyer merkeze transferi sağlamak

2. Fetal akciğer maturasyonuna zaman saglamak
   - ❖ Steroid tedavisi

3. Neonatal riski azaltmak
   - ❖ Sepsis — Antibiyotik profilaksisi
   - ❖ MgSO4 — Nöroprotection

Neyi Öngörmek Önemli ?

48 saat	• **Steroid tedavisi'**nin maksimum etkinliği
7 gün	• **Tokolitik tedavi** uygulama gereksinimi
35. hf	• **Perinatal mortalite ve morbidite** riski

Prevention
Servikal Değerlendirme

Serviksin TVUSG ile değerlendirilmesi

Fetal Fibronektin (fFN)

Servikal TVUSG + f FN kombinasyonu

Primer

Sekonder

Prediction

Allocation

Tersiyer

Servikal Uzunluk Ölçümü

TV USG – Servikal Değerlendirme

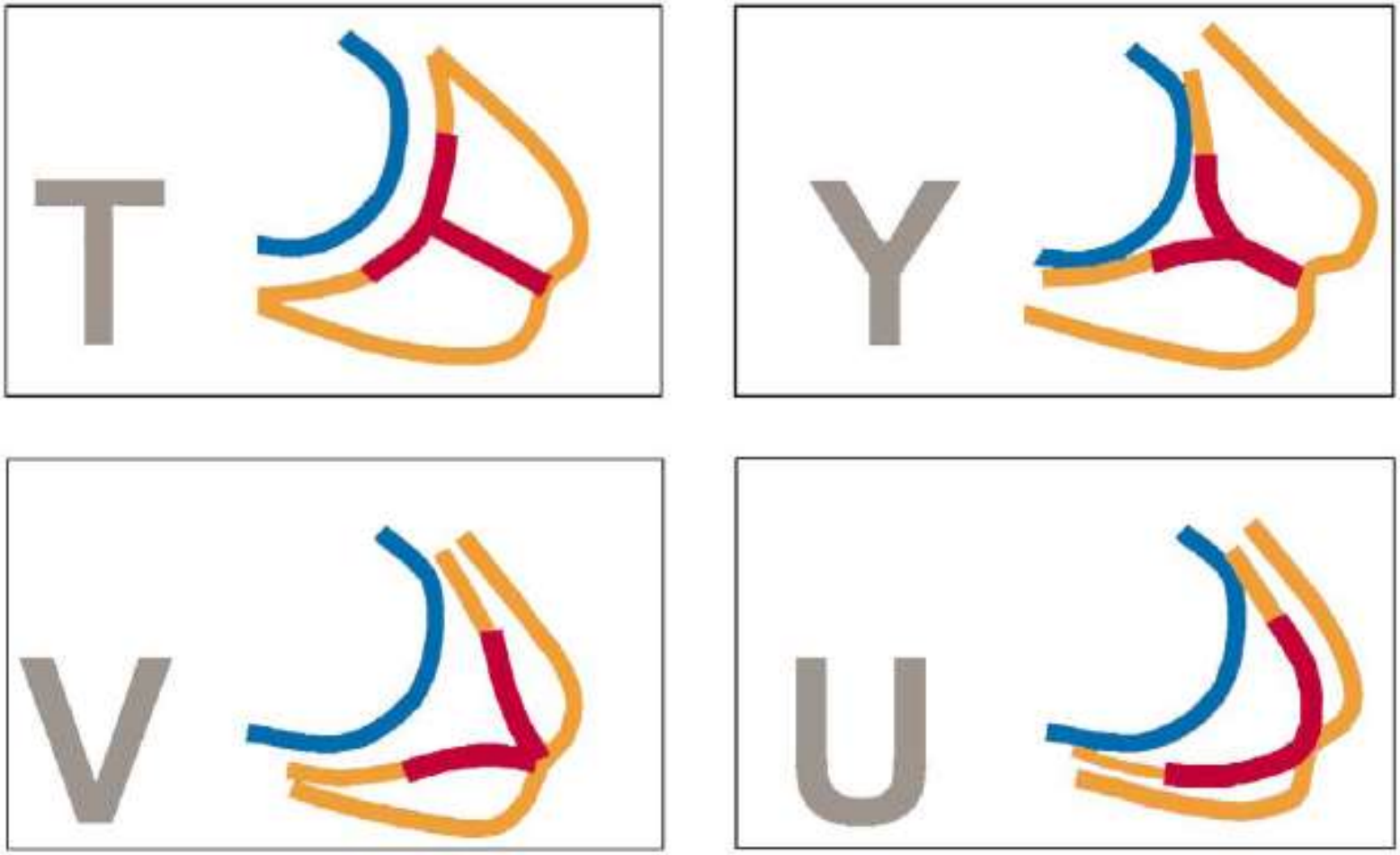
18 – 28 hafta arası uygun

- 24.h dan once
- **Kısa Cx uzunluk**

- **Artmış Preterm riski**

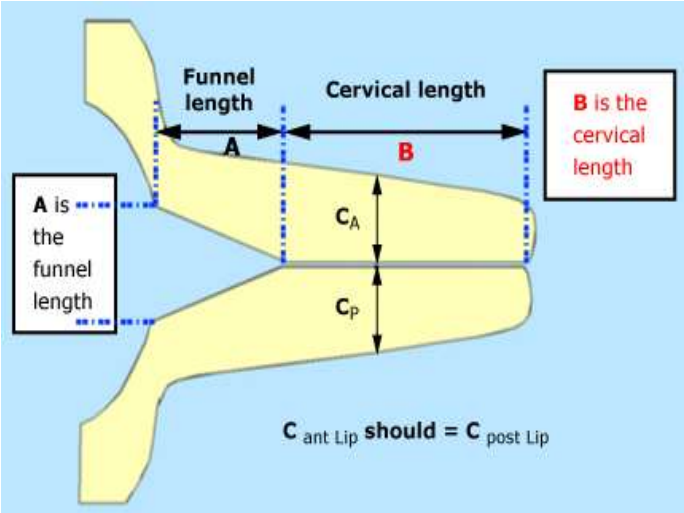
Owen J, Am J Obstet Gynecol, 2004

Servikal Değişiklik Evreleri

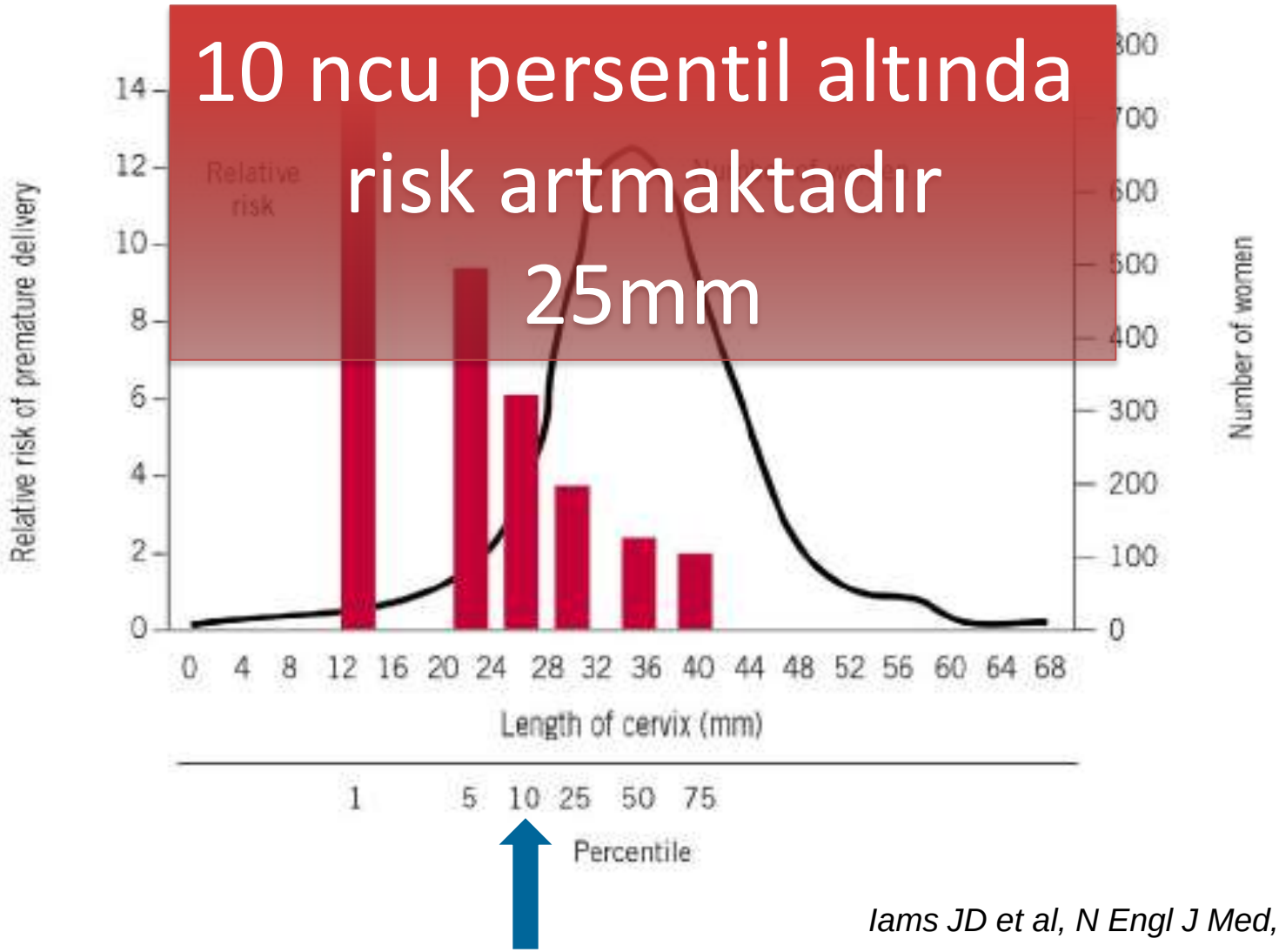


Servikal Uzunluk

Ölçüm Yöntemi

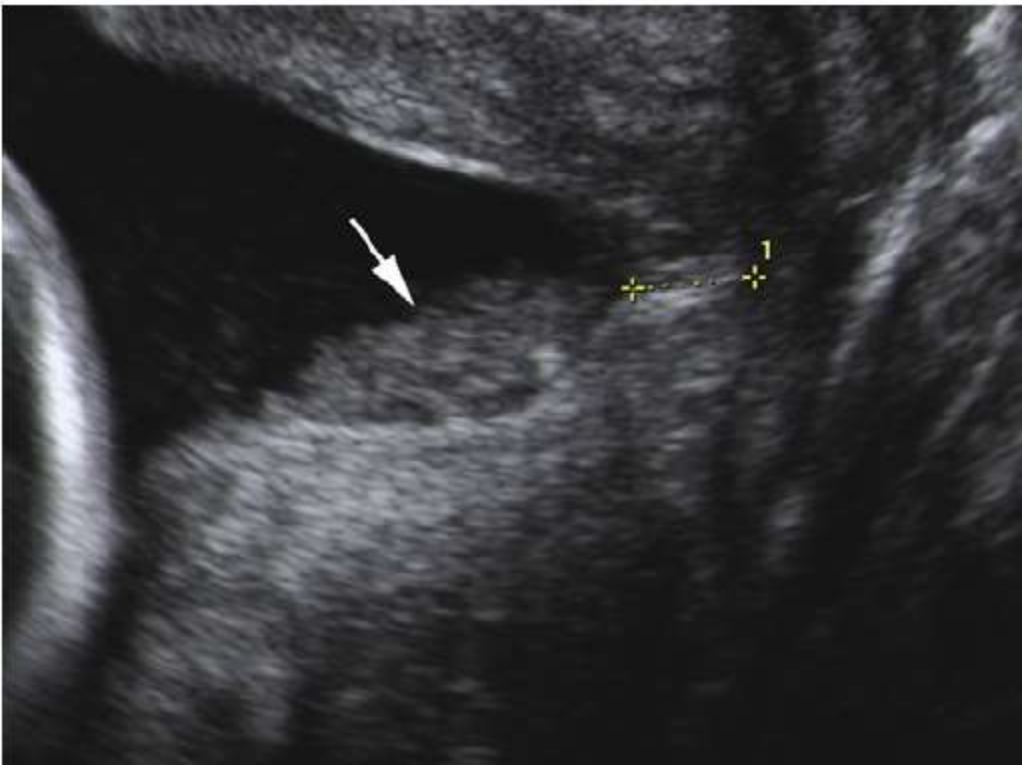


Servikal Uzunluk Ölçümü
24.haft kısa cx %30 <35h dogum yapar
Berghella 2005



Iams JD et al, N Engl J Med, 1996

Debris varlığı



- Membranların desiduadan ayrılması
- TV USG' de amniotik sıvıda gözlenen tortu
  - Subklinik infeksiyonu gösterir.
  - Kötü prognozu işaret eder.

Asemptomatik

Yüksek Riskli Olgular

Sistematik review

14/322 çalışma

N:2258 ;Yüksek riskli gebe

1. Previous preterm doğum

2. Servikal cerrahi

3. Uterin anomaliler.

2.trimester kısa serviks PTD'u predikte eder
Servikal uzunluk azaldıkça, Test LR+ artışı korelasyon gösterir

Crane JM, Ultrasound Obstet Gynecol, 2008

1. Previous preterm doğum,

Sistematik review 6 çalışma

663 previous preterm doğum hikayeli tekgebelik

Cut off : 25 mm

35 nci hf öncesi doğum

Gebelik haftası	+ LR
20 hf öncesi	11.30
20-24 hf arası	2.86
24 hf sonrası	4,31

Crane JM, Ultrasound Obstet Gynecol, 2008

Sistematik review

9 merkezli multisenter çalışma

N:183 ;Yüksek riskli tekil gebelik

Spontan previous preterm doğum hikayesi

2 nci Trimester servikal uzunluk ölçümü

35 hf öncesi doğum prediksiyonu

16-18 hf - Tek ölçüm cut off: 25 mm

RR: 3.3

Sensitivite	**% 19**
Spesifisite	% 98

Tek ölçümün prediktif değeri vardır

Owen J et al, JAMA, 2001

24 ncü hf'ya kadar seri ölçüm
cut off: 25 mm

RR: 4.5

Sensitivite	**% 69**
Spesifisite	% 80

Seri ölçüm yapılırsa;
Tek ölçüme göre prediktif değeri artmaktadır

Owen J et al, JAMA, 2001

- Çoğul gebelikler
- Previous servikal cerrahi
- Kısa serviks

<35hf erken doğum ile korelasyon gösterir

- Veri kısıtlı, metodoloji dağınık
- Servikal uzunluk ölçümü yapılan hafta risk hesabını önemli oranda etkiler
- Yeni çalışmalar gereklidir

Vistine;2008, Airoldi;2005, Berghella;2004, Berghella;2004

Asemptomatik

Düşük Riskli Olgular

Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, et al
The length of the cervix and the risk of
spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human
Development Maternal Fetal Medicine Unit Network.
N Engl J Med 1996;
334(9):567–72.

a multicenter study of 2915 women

Table 1. Sensitivity, Specificity, and Predictive Value of Cervical Length, Funneling, and Bishop Score for Preterm Delivery before 35 Weeks of Gestation.*

Variable	Cervix at 24 Wk						Cervix at 28 Wk					
	≤20 mm	≤25 mm	≤30 mm	Presence of funnel	Bishop score ≥6	Bishop score ≥4	≤20 mm	≤25 mm	≤30 mm	Presence of funnel	Bishop score ≥6	Bishop score ≥4
	percent											
Sensitivity	23.0	37.3	54.0	25.4	7.9	27.6	31.3	49.4	69.9	32.5	15.8	42.5
Specificity	97.0	92.2	76.3	94.5	99.4	90.9	94.7	86.8	68.5	91.6	97.9	82.5
Positive predictive value	25.7	17.8	9.3	17.3	38.5	12.1	16.7	11.3	7.0	11.6	25.6	9.9
Negative predictive value	96.5	97.0	97.4	96.6	96.0	96.5	97.6	98.0	98.5	97.6	96.3	96.9

*The rate of spontaneous delivery before 35 weeks was 4.3 percent among the women examined at 24 weeks and 5.3 percent among those examined at 28 weeks.

Prospektif Çalışma

N:3694 ;Düşük riskli gebe

18-22. GH larında servikal uzunluk ölçümü

35 hf altında doğum

Cx uzunluk 29 mm altı → **+ LR: 8**

+

İnternal Cx os dilatasyonu 5 mm üzerinde → **+ LR: 28**

35. GH öncesi kısa serviks ölçümünün sensitivite ve prediktif değeri düşüktür

Düşük risk grubunda servikal uzunluk ölçümü önerilmemelidir

Taipale P et al, Obstet Gynecol, 1998 ACOG practice Bulletin, Obstet Gynecol, 2003

Semptomatik

Olgular

Prospektif Çalışma

N:253 ;Semptomatik gebe

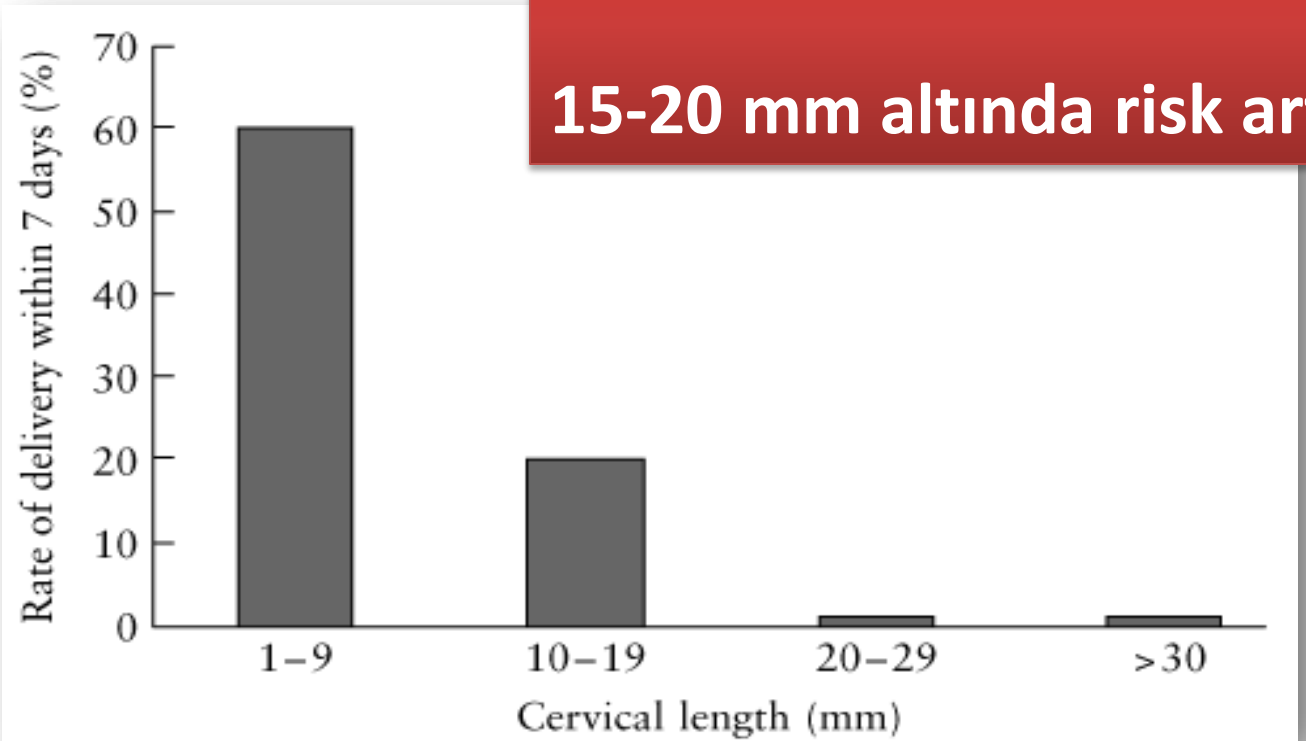
Başvuru sırasında servikal uzunluk ölçümü

Cut off: 15 mm

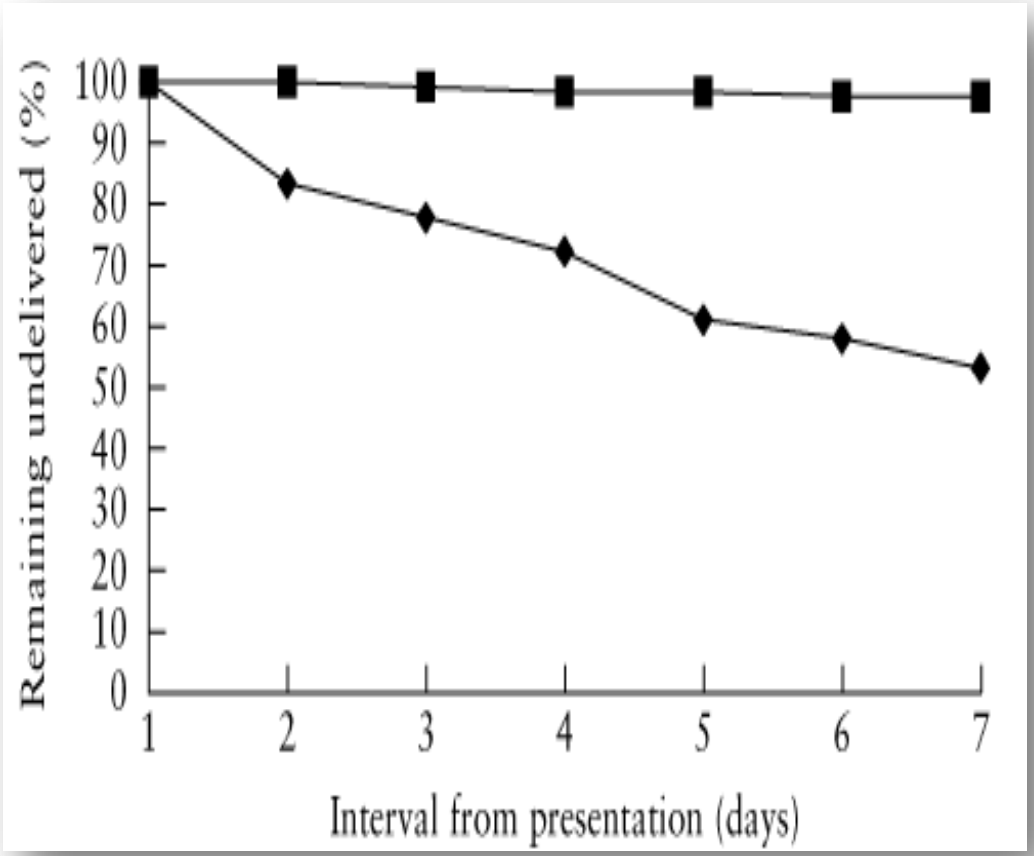
7 gün içinde doğum

Fusch IB et al, Ultrasound Obstet Gynecol, 2004

15-20 mm altında risk artar



Semptomatik Olgular
n: 235



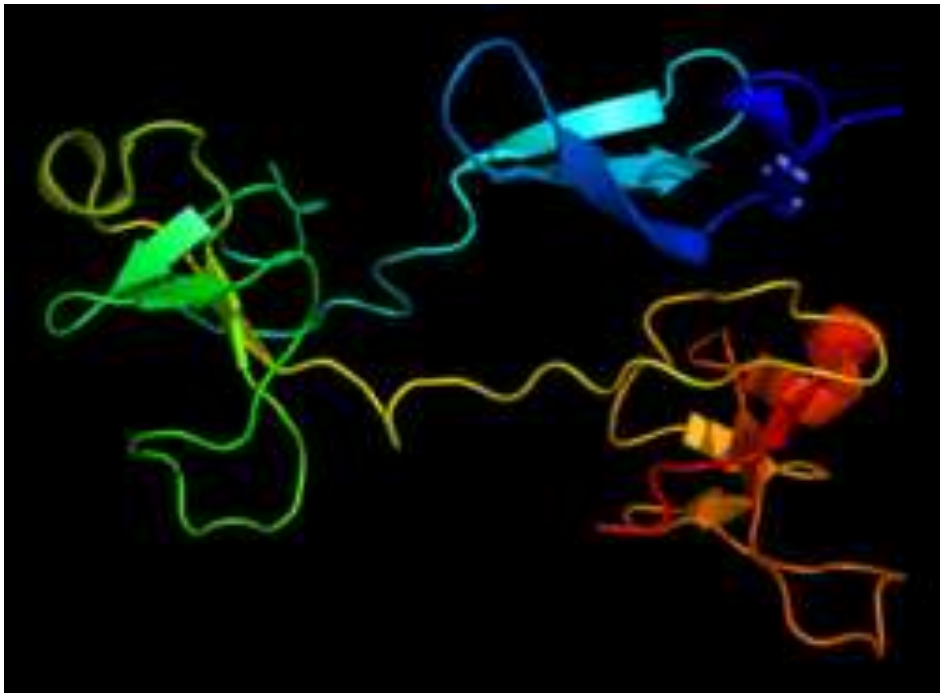
Cut off 15 mm
7 gün içinde doğum

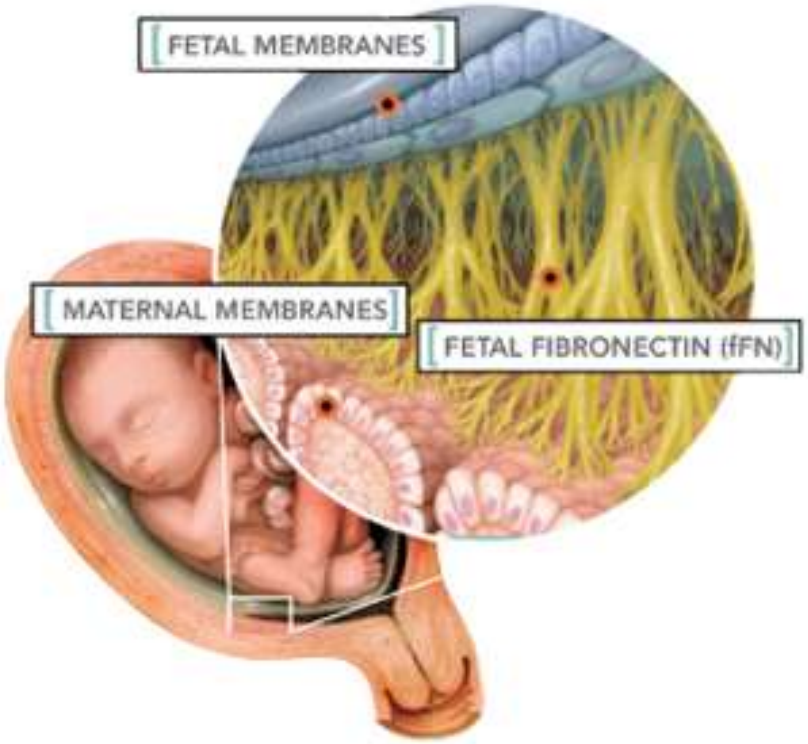
> 15 mm	< 15 mm
% 1.8	% 47.2

Fusch IB et al, Ultrasound Obstet Gynecol, 2004

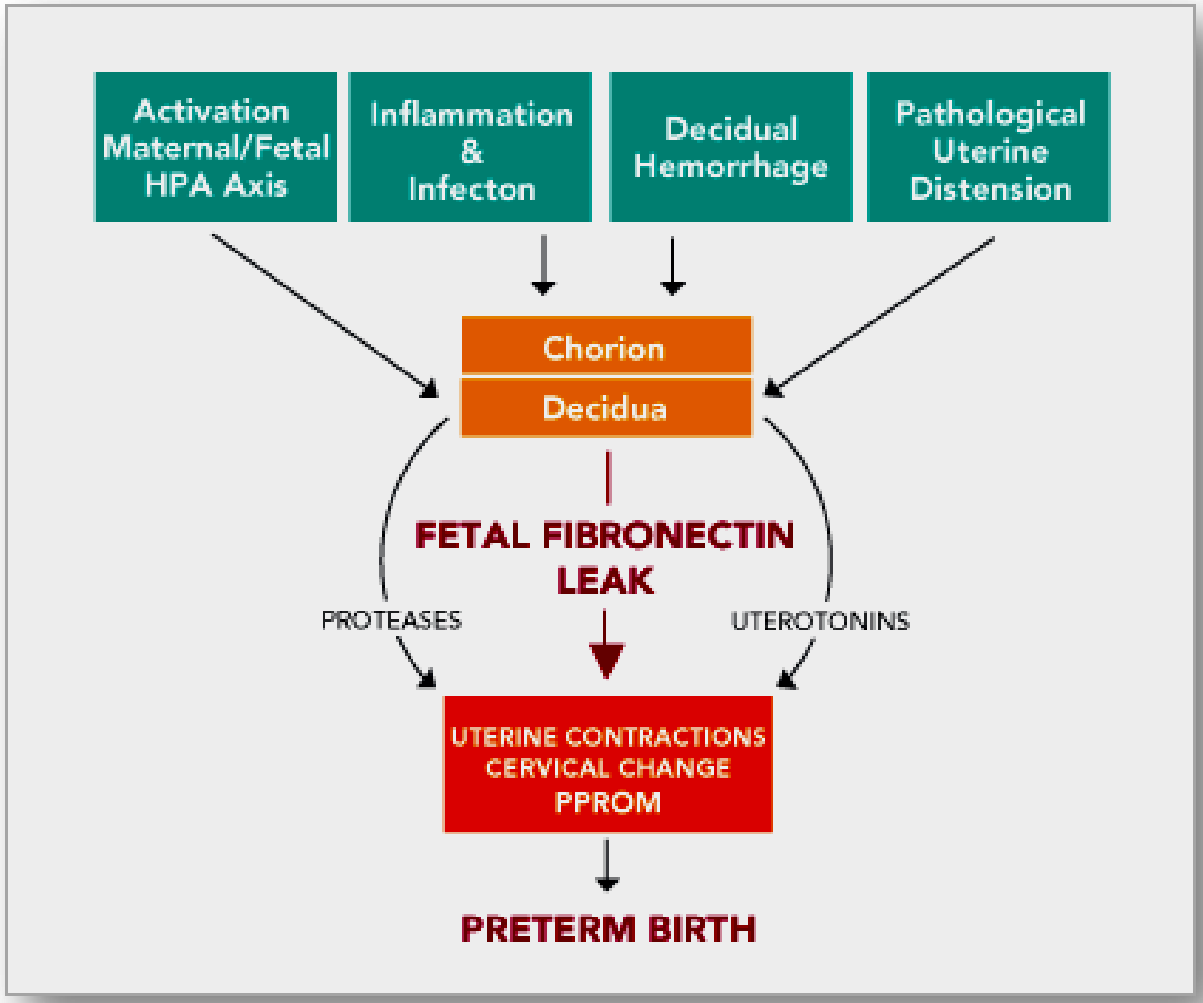
Servikovajinal fFN Ölçümü

Fetal Fibronectin (fFN)
440 kdal ekstraselluler matrix
gliko protein





Fetal Fibronectin (fFN)
20 – 35 hafta arası



Servikovajinal fFN
FDC-6 monoklonal antibody

ELİSA

- 24-48 saatte sonuç
- Kantitatif
- Merkez

TLİ

- 1-2 saatte sonuç
- Semikantitatif
- Hastane laboratuarı

Cut off: 50 ng/ml

Servikovajinal Fetal Fibronektin

1. Semptomatik olgularda PTD risk prediksiyonu
2. Asemptomatik yüksek riskli olgularda PTD riski yüksek olanları belirlemek

- Uygun olgular
  - Intakt fetal membranlar
  - Cx dilatasyon 3cm altı
  - 22 – 35. GH' lar arası

Asemptomatik Olgular

Sistematik review

28 çalışma

N:28876

Asemptomatik tekil gebelik

2 nci Trimester servikovajinal fFN ölçümü

34. hf öncesi doğum prediksiyonu

Pozitif LR	**4.01**
Negatif LR	0.78

Asemptomatik gebelerde fFN ölçümünün

preterm doğumu saptamada prediktif değeri

düşük

Honest H et al, BMJ, 2002

Semptomatik Olgular

Sistematik review

40 çalışma

N:28876

Semptomatik tekil gebelik

2 nci Trimester servikovajinal fFN ölçümü

7 gün içinde doğum prediksiyonu

Pozitif LR	**5.42**
Negatif LR	0.25

Servikovajinal fFN ölçümünün 7 gün içerisinde doğumu saptamada prediktif değeri yüksektir

Honest H et al, BMJ, 2002

Sistematik review

32 Kohort çalışma

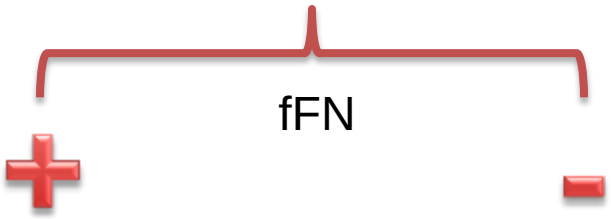
N: 5355 Semptomatik

tekil ve çoğul gebelik

Başvuru sırasında servikovajinal fFN ölçümü

7 gün içinde doğum

7 gün içinde doğum olasılığı



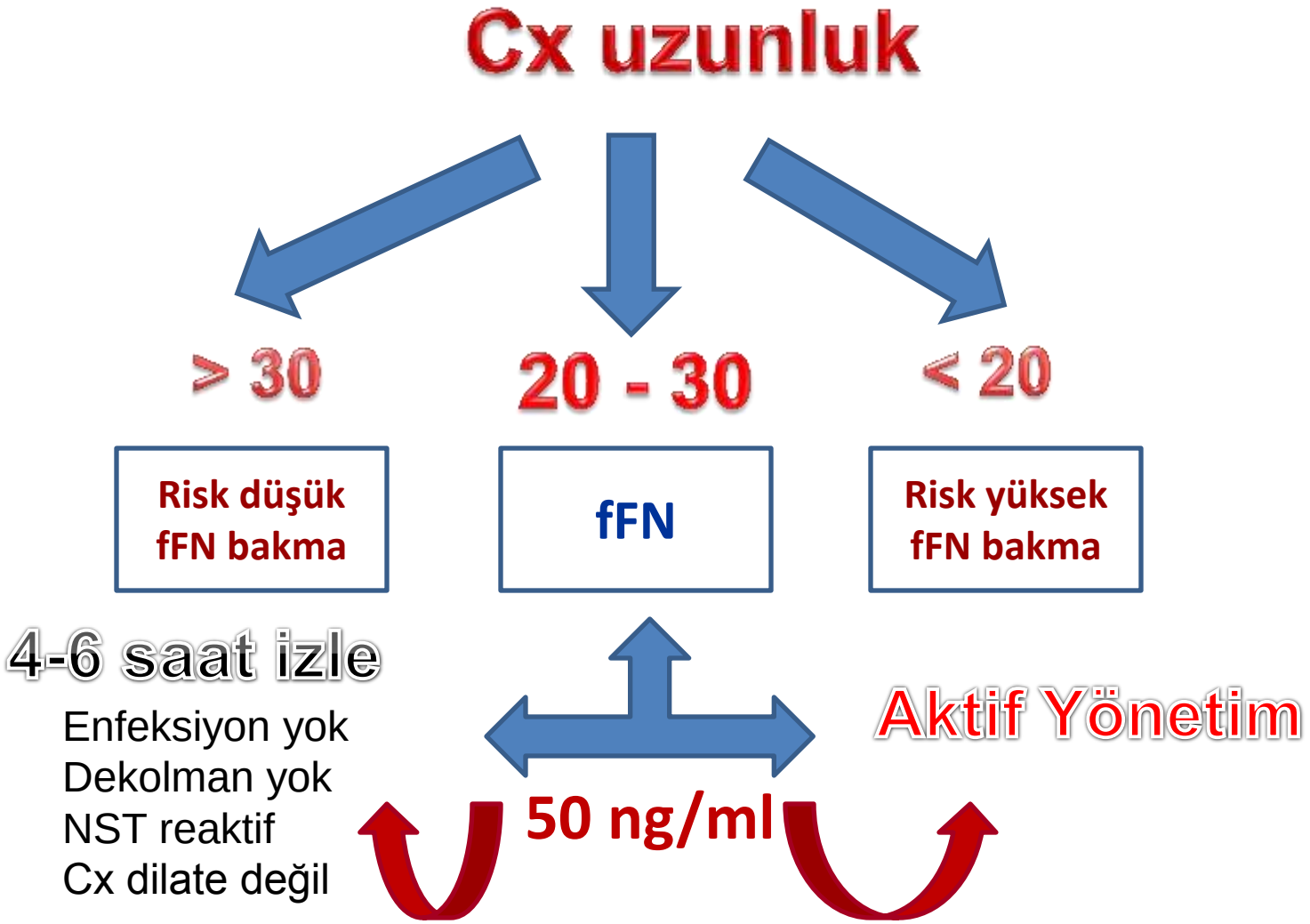
% 26 **% 2.4**

Pozitif LR	**4.2**
Negatif LR	0.29
Sensitivite	% 76
Spesifisite	% 82

Sanches Ramos L et al, Obstet Gynecol, 2009

Kombine Yöntemler

Preterm Eylem
Sekonder Prevention



Upto date online 2013

Diğer Yöntemler

- Tükrükte Estriol Ölçümü
- Uterin Aktivite Monitörizasyonu
- Bakteriel Vajinozis Araştırılması

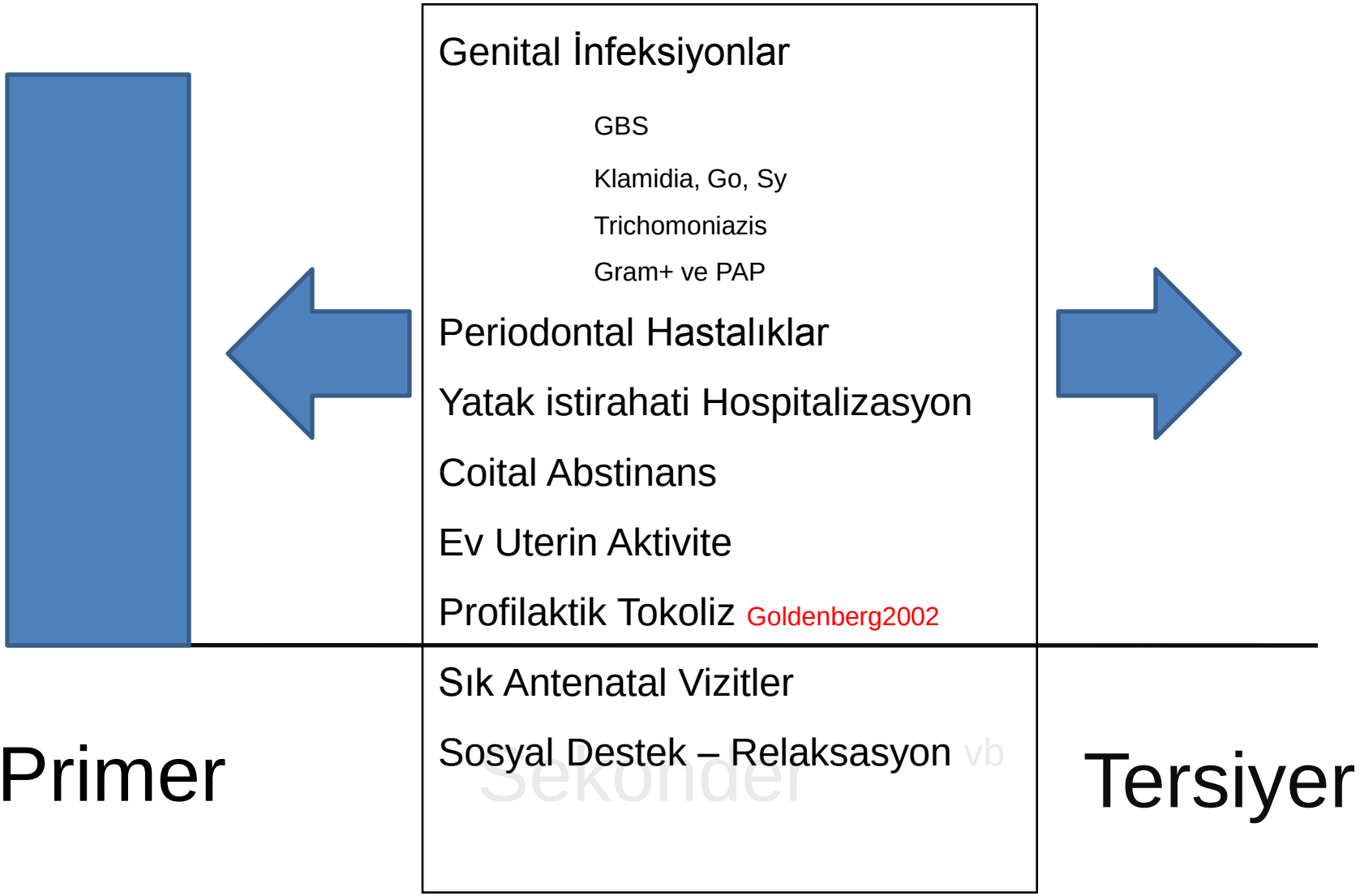
Preterm Eylem Prediksyonu
İyi Uygulamalar

- P eylem ileri değerlendirmesinde
- Cx uzunluk ölçümü önerilmelidir (2C)
  - 18 -24 hafta arası
  - fFN kullanım degeri
- yüksek negatif prediktif değerinden kaynaklıdır (>%99)
- Asemptomatik düşük riskli grupta önerilmemelidir.
- Asemptomatik yüksek riskli olgularda
  - Cx uzunluk + fFN kullanılmalıdır (2C)

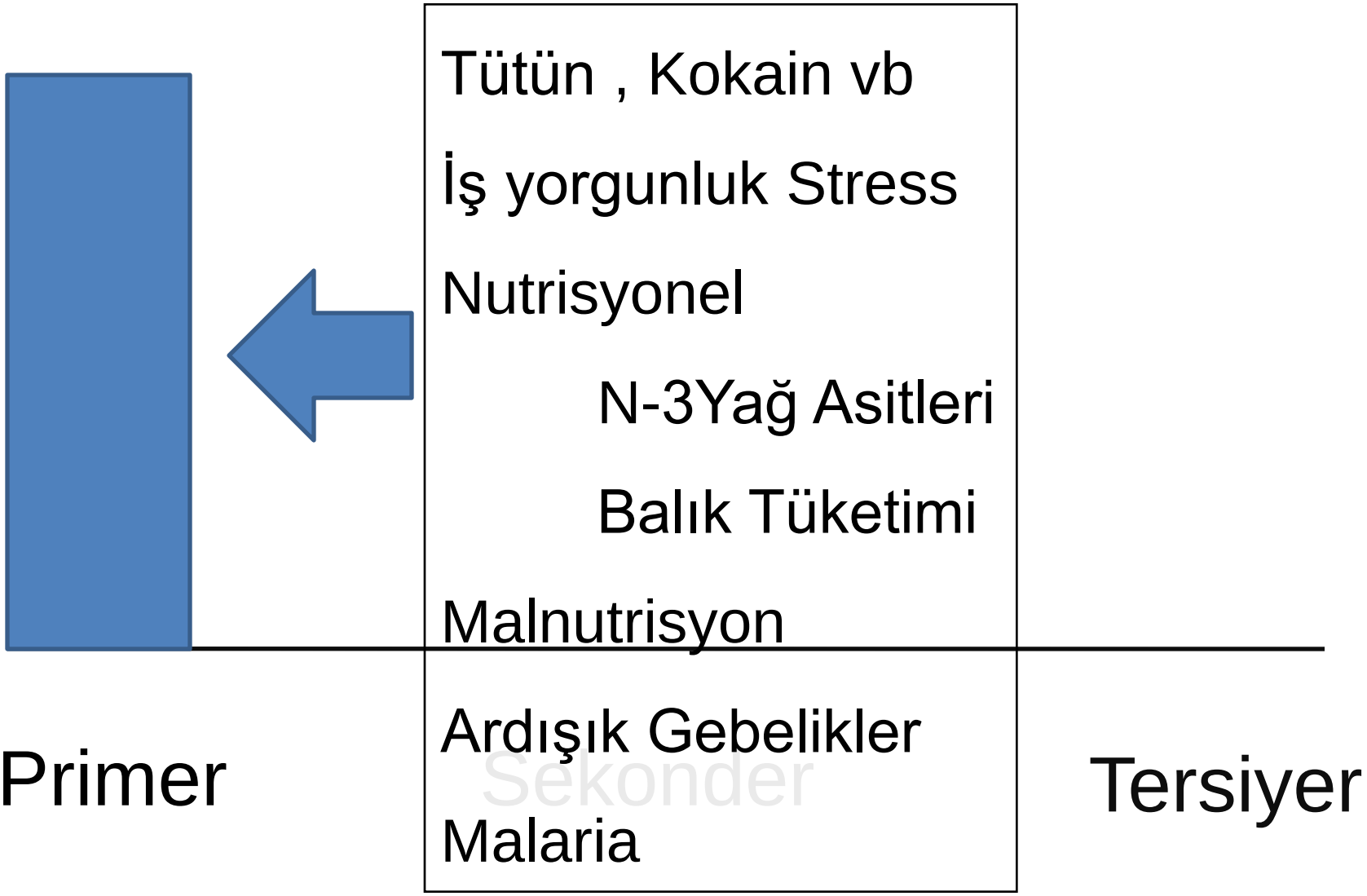
Yönetim

- Kanıtlanmamış yöntemler
  - Muhtemel **Etkili yöntemler**
    - **Etkili Tedavi (tersiyer) Yöntemleri**
      - Asemptomatik Bakteriuri
      - Tiroid Hormon Tedavisi
      - Progesteron
      - Tokoliz
      - Serklaj (Peser)
      - Antenatal
      - Steroid
      - $MgSO_4$

Kanıtlanmamış yöntemler



Muhtemel Etkili Yöntemler



Tedavi Yöntemleri

Asemptomatik Bakteriuri

Tiroid Hormon Tedavisi

Progesteron

Tokoliz

Serklaj peser

Antenatal steroid

MgSO4

Tersiyer

Asemptomatik Bakteriuri

- Tedavi PD risk Düşürür

- OR: 0,60 s
- Metaanaliz 14 RCT
  - » Smail Cochrane 2001

- 1.trimester idrar Kulturu
- Riskli Grupta Duzenli İzlem

Tiroid Hormon Tedavisi

- Euthyroid
- + Thyroid Peroxidase Abs

- Levothyroxin Ted
- RR 0,28

- RCT #115
  - » Negro 2006

Pro- Gestational Steroidal KetOne

Progesterone

- Erken Gebelik (7 – 9 h) Vitaldir
- Gebelik 2.yarısı

1. Myometrium:
   - Uterin relaksasyon, PG sentezi, Kontraksiyon Proteinleri, İyon Kanallar, Oxytocin Prostoglandinler, GAP junctions ……..BASKILAR

2. Fetal Membranlar:
   - Apoptozisi Engeller
   - Antiinflamatuar Etkisi

Progesteron Preparatlar

1. 17-alpha-hydroxyprogesterone, +Caproate
   - 17P
     - 16h başlangıç
     - 25-1000 mg/h IM
     - 2011 FDA Approved
2. Vaginal Progesteron
   - VP
     - 16 – 18h başlangıç
     - Yüksek Uterin BioYararlanım
     - Tipik 100 mg akşam 1*1 (90-400mg)
     - 90mg Mikronize Jel %8

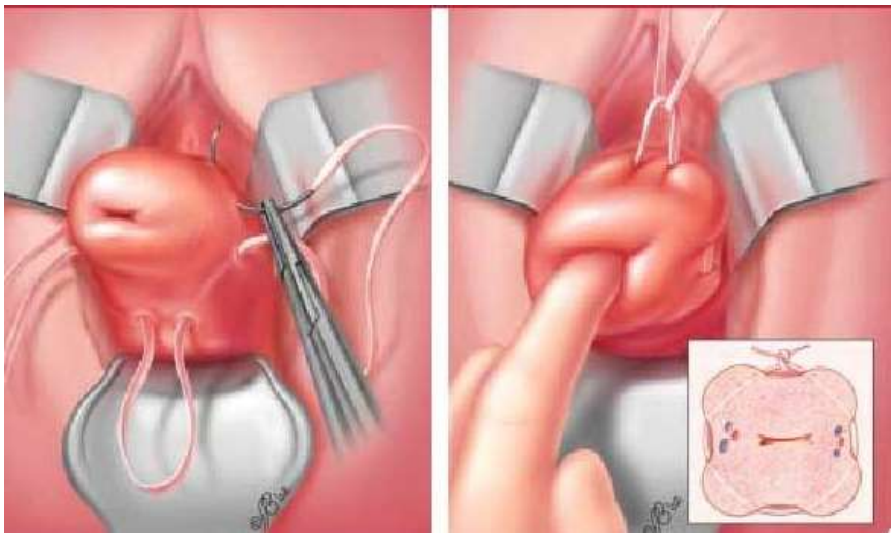
Progesteron Uygulama Protokolleri

Kondüsyon Endikasyon			P endike Kanıt	Yöntem	Uygulama Periyodu	not
Gebelik # -Ek Kondusyon	Prev ED	Cx				
1	E	N	E 2B	17P	18 -36h	PD 1/3 Oranında azalmaktadır
1	E	< 25mm	E	Serklaj + 17P	18 -36h	"
1	E-İkiz	N	Muhtemel	17P	18 -36h	
1	H	< 20mm	E 2C	VP	18 -36h	
2	H	N	H	0	0	
2	E	N	Muhtemel	17P	18 -36h	
2	E	<20mm	Muhtemel	VP	18 -36h	
1 PPROM			H			
1 + Ffn test			H			
1 Peylem İnhibe Oldu			Belirsiz			

Servikal Yetmezlik
Klinik

- Obstetrik Anamnez
  - Ağrısız dilatasyon
    - 2< 2trim kayıp, kısa eylem, 3< <34h PD
- Servikal Faktörler
  - Kojenital
    - Kollagen
    - Uterin Anomaliler
    - DES
    - Biyolojik Varyasyonlar
  - Edinsel
    - Servikal Trauma

Servikal Yetmezlik
Serklaj



- 12 – 14 h arası !

Serklaj
Endikasyonlar
Tümü Olmalıdır

- Obstetrik anamnez
  - 2< 2trim kayıp
  - Risk faktorleri
  - PD diğer sebepler ekarte
- Servikal US
  - 24h önce <25mm cx , Progress

Serklaj + 17P 36h

Serklaj
cx us endike

- Meta analiz <24h cx<25mm

- Neonatal
  - Mortalite %15 vs 24 RR:0,64 S
  - Morbidite
- PD % si (35h) %28 vs 41 RR:0,70 S

Berghella 2011 obstetGynecol

Serklaj sonuç

- Obstetrik anamnez endike
- Cx US endike
- Serklaj
- Perinatal outcome ları arasında istatistiksel fark Yoktur
- CxUS endike serklaj Cerrahi oranlarını %42 azaltabilir

Berghella 2011 obstetGynecol
4RCT METAANALİZ# 467

Preterm Doğum Antibiotik

- Klinik infeksiyon yoksa Antibiotik Uygulamıyoruz. (2B)
- GBS profilaksisi yapıyoruz

Tokoliz

Hidrasyonun Etkinliği Nedir?

- Küçük çaplı 2 çalışma mevcut

32 hf öncesi doğumu önlemede (RR: 0.76)
34 hf öncesi doğumu önlemede (RR: 0.72)
37 hf öncesi doğumu önlemede (RR: 1.09)
YBÜ Kabul (RR: 0.99)

Anlamlı fark saptanmamıştır

The Cochrane Library, 2009, Issue 4

TOKOLİZ'in AMAÇLARI

- **Fetusun tersiyer merkezlere gönderilmesi için zaman kazanma,**
- **Yeni doğan RDS/IVH riskini azaltmak için, steroid uygulaması için zaman kazanma,**
- **Neonatal, B streptokok enfeksiyonuna karşı önlem alma**

Preterm Eylem
Kime Tokoliz Uygulayalım

•Preterm eylem semptomları ile gelen hastaların

% 30 spontan olarak rezolüsyona uğrar.

•Hospitalize edilenlerin % 50 si termde doğum yapar.

- Progresyon olasılığı,
- Gestasyonel yaş
- Tedavi riski

Goldenberg RL, Obstet Gynecol, 2002

Tokoliz
Kime Uygulamayalım

- İntrauterin fetal exitus
- Letal fetal anomali
- Nonreassuring fetal status
- Ciddi IUGR
- Ciddi preeklampsi
- Maternal hemoraji
- Korioamnionit

Tokolitik Seçimi

- **Safety (Güvenlik)**
  - Anne, Fetus ve Yenidoğan
- **Efficacy (Etkinlik)**
  - RDS oranı
  - Perinatal mortalite
  - 48 saat içinde doğum
  - 7 gün içinde doğum

Tokolitik Ajanlar

- **Beta-Adrenerjik Reseptör Agonistleri**
  - Ritodrine, Terbutaline, Salbutamol
- **Kalsiyum Kanal Blokörleri**
  - Nifedipine, Nicardipine
- **Magnesium Sülfat**
- **COX İnhibitörleri**
  - İndomethacin
- **Oksitosin Reseptör Antagonistleri**
  - Atosiban
- **NO Donörleri**
- **Progesteron**

Tokolitik Ajanlar

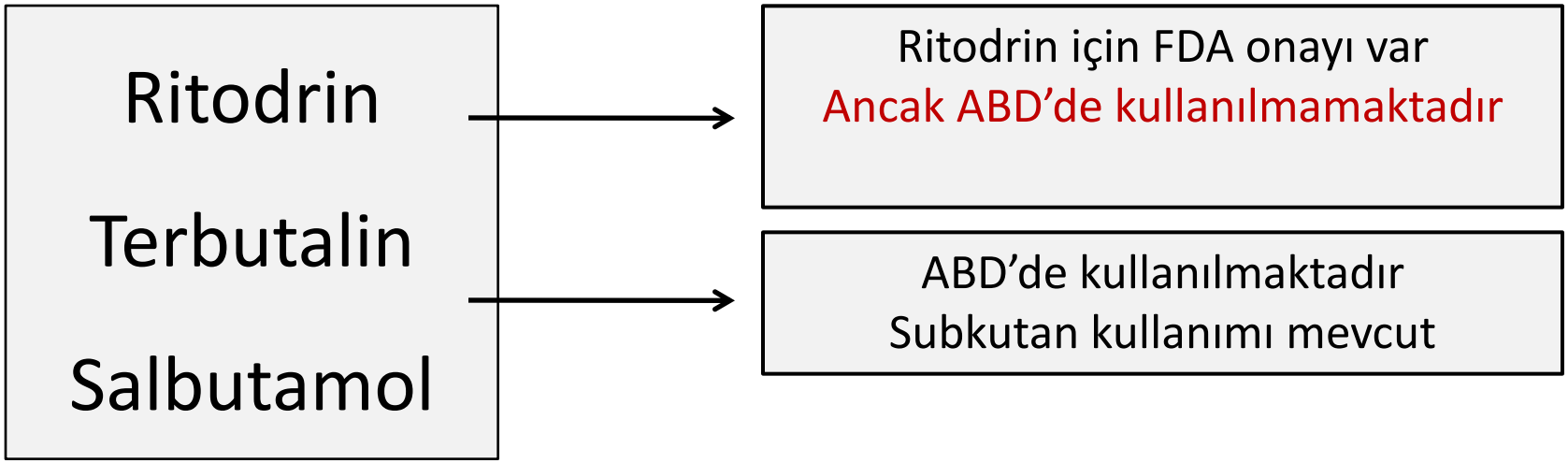
- Ruhsatlı :
  - Beta- Adrenerjik Agonistler (Ritodrin, Terbutalin)
  - Magnezyum Sulfat
  - Oksitosin Reseptör Antagonistleri (Atosiban)

- Ruhsatsız :
  - Kalsiyum Kanal Blokürleri (Nifedipin, Nikardipin)
  - Siklooksijenaz İnhibitörleri (İndometazin)
  - Nitrik Oksit Donörleri

Çeşitli ülkelerdeki tokolitik tercihleri

Ülke	Rutin Kullanılan Tokolitikler	EDE Tedavisinde İlk Seçenek Tokolitik
İsveç	Atosiban	33 haftaya kadar Atosiban
Danimarka	Terbutalin, İndometazin	Atosiban (yeni ruhsatlandırılmış) veya Terbutalin
İtalya	Ritodrin, İndometazin	<34 gebelik haftasında Ritodrin
Avusturya	Atosiban, Beta-agonist, $MgSO_4$	Atosiban
Almanya	Fenoterol	Fenoterol, Atosiban
Hollanda	Ritodrin, Fenoterol, İndometazin, Nifedipin	24 - 34. haftalar arası Ritodrin veya Fenoterol, Atosiban
İspanya	Ritodrin, İndometazin, Nifedipin	Ritodrin
Kanada	$MgSO_4$, İndometazin	$MgSO_4$
Fransa	Salbutamol, Nifedipin, Nikardipin, Atosiban	Atosiban, Salbutamol
İngiltere	Atosiban, Ritodrin, İndometazin	Klinikten kliniğe farklı (Atosiban sık)

Beta-Adrenerjik Reseptör Agonistleri



Beta Mimetik Ajanlar- Cochrane Database Syst Rev. 2004

Yan Etkiler

- Tremor
- Bulantı kusma
- Baş ağrısı
- Taşikardi
- Çarpıntı
- Hipotansiyon
- Dispne
- Göğüs ağrısı
- Hipopotasemi
- Hiperglisemi
- Myokardial iskemi
- Pulmoner ödem

- Fetal taşikardi
- Neonatal hipoglisemi

- Beta-1 adrenerjik reseptörlere etkilemesi ile
  - Kalp hızının artması
  - Atım hacminin artması
- Beta-2 adrenerjik reseptörleri etkilemesi ile
  - Periferik vazodilatasyon
  - Diyastolik hipotansiyon
  - Bronşial relaksasyon

- Pulmoner ödem (% 0.3);
  - Sıvı yüklenmesi
  - Diyastolik dolum zamanının kısalması
  - Gebeliğe bağlı plazma hacminin artışı
  - Preeklampsi, enfeksiyonlar gibi durumlarda kapiller geçirgenliğin artması

Plasental geçiş ile !!

Fetal Hiperinsülinemi !!

ETKİNLİK	Çalışma Sayısı	Gebe Sayısı	Odds Ratio (%95 CI)
48 saat içinde doğum	10	1209	0.63 (0.53 – 0.75)
7 gün içinde doğum	5	911	0.78 (0.68 – 0.90)

FETAL SONUÇLAR	Çalışma Sayısı	Gebe Sayısı	Odds Ratio (%95 CI)
Perinatal Ölüm	11	1332	0.84 (0.46 – 1.55)
Neonatal Ölüm	6	1174	1.00 (0.48 – 2.09)
RDS	8	1239	0.87 (0.71 – 1.08)
Serebral Palsy	1	246	0.19 (0.02 – 1.63)
Nekrotizan enterokolit	2	149	0.42 (0.06 – 2.78)

Cochrane Database Syst Rev. 2004 5Oct 18;(4):CD00432

ETKİNLİK

Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour (Review)

Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW

This record should be cited as:
Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060.

This version first published online: 21 October 2002 in Issue 4, 2002.
Date of most recent substantive amendment: 27 August 2002

THE COCHRANE COLLABORATION®

- MgSO4 etkinliği araştırılmış
- 23 randomize kontrollü çalışma
- 2000 gebe

Plasebo İle Karşılaştırıldığında	
ETKİNLİK	Rölatif Risk [%95 CI]
48 içinde doğum	0.57 [0.28, 1.15]
RDS	1.09 [0.98, 1.22]

Diğer tokolitik ajanlar ile kıyaslandığında (48 saat içinde doğum riski)	
TOKOLİTİK AJAN	Rölatif Risk [%95 CI]
Beta-reseptör agonisti	1.08 [0.72, 1.63]
Kalsiyum kanal blokeri	1.20 [0.60, 2.39]
Siklooksijenaz inhibitörü	1.51 [0.53, 4.30]
Plasebo	0.85 [0.58, 1.25]

Cochrane Database Syst Rev. 2002

Siklooksijenaz İnhibitörleri

+

İndometazin → En sık kullanılan -Endol®

Etki mekanizması:

- Prostaglandinler servikal olgunlaşma ve doğum ile yakın ilişki içerisindedirler
- Düz kas hücresi içerisindeki kalsiyum miktarını arttırarak kontraktiliteye neden olur.
- Siklooksijenaz inhibitörleri prostaglandin oluşumunu engellerler.

Optimal doz:

- 100 mg yükleme dozu (rektal supp) - Kontraksiyonların devam etmesi halinde 1 -2 saat sonra tekrar 100 mg rektal supp.
- 6 saat ara ile 50 mg indometazin (Oral tedavi) (48 saat)

Kalsiyum Kanal Blokerleri

	O.R.	CI	p
34 hf öncesi doğumu önleme	0.83	0.69-0.99	0.042
7 gün içinde doğumu önleme	0.76	0.60-0.97	0.026
Maternal ilaç rx	0.32	0.24-0.41	0.00001
Tedaviyi kesmeyi gerektirecek ilaç rx	0.14	0.05-0.36	0.000058

37 hf öncesi doğumu önlemede
48 saat içinde doğumu önlemede

Anlamlı fark Saptanmamıştır

The Cochrane Library 2010, Issue 3

Ca Kanal Blokerleri
Etkinlik

Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour (Review)

King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbonne B

This record should be cited as:
King JF, Flenady VJ, Papatsonis DNM, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD002255. DOI: 10.1002/14651858.CD002255.

This version first published online: 20 January 2003 in Issue 1, 2003.
Date of most recent substantive amendment: 20 September 2002

THE COCHRANE COLLABORATION®

- Beta-mimetiklerle karşılaştırılmış
- 1029 hasta
- 12 randomize çalışma

ETKİNLİK	Çalışma Sayısı	Gebe Sayısı	Rölatif Risk (%95 CI)
7 gün içinde doğum	4	453	0.76 (0.60 – 0.97)
<34 hafta doğum	6	619	0.83 (0.69 – 0.99)

GÜVENİLİRLİK	Çalışma Sayısı	Gebe Sayısı	Rölatif Risk (%95 CI)
Yan etki nedeni ile tedavi kesilmesi	10	833	0.14 (0.05 – 0.36)

FETAL SONUÇLAR	Çalışma Sayısı	Gebe Sayısı	Rölatif Risk (%95 CI)
RDS	9	763	0.63 (0.46 – 0.88)
Nekrotizan enterokolit	3	323	0.21 (0.05 – 0.96)
İntraventriküler hemoraji	3	340	0.59 (0.36 – 0.98)
Neonatal sarılık	2	227	0.73 (0.57 – 0.93)

Cochrane Database Syst Rev. 2003

Oksitosin Reseptör Blokerleri +

Atosiban → Avrupa ve ABD'de yaygın kullanılmaktadır

Optimal doz:

- Yükleme dozu 6.75 mg IV bolus
- Takiben 3 saat 300 mcg/dk IV infüzyon
- Takiben 45 saate kadar 100 mcg/dk

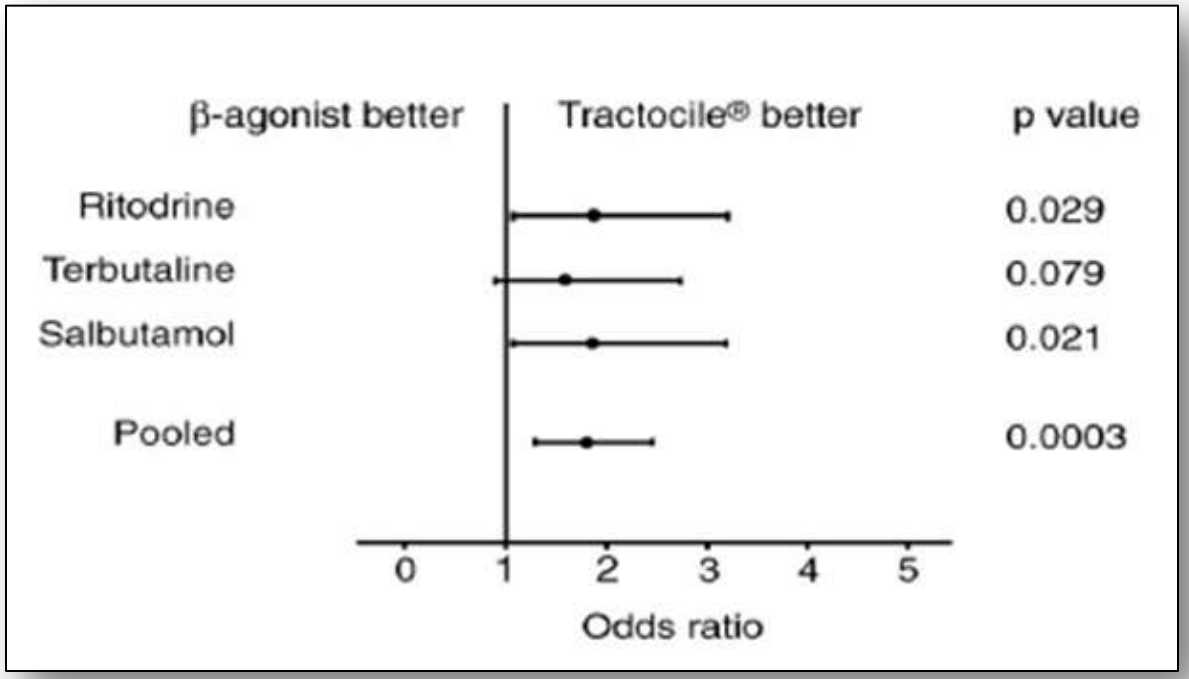
- Sadece myometrium üzerine etkili olduğu için diğer ajanlar gibi ciddi sistemik yan etkiler göstermezler

- Herhangi bir kontrendikasyonu yoktur

Etkinlik

Beta-Agonist vs atosiban

Ek Tokolitik Tedavi İhtiyaç Olmadan 7 Gün İçinde Doğum



	Atosiban (n=361)	Beta-agonist (n=372)	P
Alternatif Tokolitik Tedavi İhtiyacı	134 (%37.1)	173 (%46.5)	0.01

Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. Obstet Gynecol. Mar 2009;113(3):585-94.

Medline 1950- 2009

Embase 1988-2008

Cochrane 2007

CINAHL 1982-2008

- N=58 çalışma
- **I.basamak Tokolitik tedavi uygulaması ile:**
  - **48 saat doğumun gecikmesi**
    - Plasebo: %53
    - Tokolitik:%75-93
  - **7 gün gecikme**
    - Plasebo: %39
    - Tokolitik:%61-78

RCOG GUIDELINE, 2002

- Tokolitik seçiminde yan etkileri ve etkinlikleri değerlendirildiğinde,
  - Nifedipin ve Atosiban öncelikli tercih olmalıdır (A)

ACOG GUIDELINE, 2003

- Tokolitik seçiminde ilk tercih ilaç net olarak ortaya konulamamıştır.
  - Klinik duruma ve hekim tercihine bırakılmalıdır (A)

Tokoliz
tipik protokoller

- 24-32h PE
  1. İndometazin(2C)
  2. Nifedipin (2C)
  3. Nöroprotection: MgSO4

- 32 – 34 h
  1. Nifedipin
  2. Bmimetik veya atosiban

Antenatal Steroid

Respiratory Distress Syndrome

İntraventricular Hemorrhage

Necrotizing Enterocolitis

Sepsis

Neonatal Mortality

Yaklaşık % 50 Düşürüyor

Antenatal Steroid Dozu ve veriliş yolu

- **Betametazon(asetat veya sodyum fosfat)**
  - 24 saat ara ile 2 doz 12 mg i.m.
- **Deksametazon(fosfat)**
  - 12 saat ara ile 4 doz 6 mg i.m.

- **Her iki rejimde de total doz: 24 mg**

Consensus Conference. JAMA 1995
Crowley P, (Cochrane Review) In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001 Oxford: Update Software

Antenatal MgSO4

- 24-32h arası Nöroprotection Sonuçları

- PD 24 saat icinde bekleniyorsa MgSO+ uygulaması
- CP OR: 0,68
- Ağır Motor Disfonksiyon OR: 0,60
- Engelliyor (2B)
- Cochrane 2010

Teşekkürler.....

The Prognosis of Preterm Neonates is a Function of Gestational Age at Birth

Preterm Doğum Sınıflama

- **Gestasyon haftası**

1. Moderate 32-<37

Late34-36 6/7

2. Very 28-32
3. Extremely <28

- **Doğum Ağırlığı**

1.LBW <2500 2.VLBW <1500 3. ELBW <1000

- **Spontan e**

1. Spontan %70 -80

%40 50 spont

%20-30 P PROM

2. Provoke (endike) %20-30

- **Kombine**

1. Kondusyon 2.Eylem Kliniği 3.Doğum Başlangıcı