

Antenatal uygulamaların prematür bebek üzerindeki sonuçları

Prof. Dr. Saadet Arsan, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi



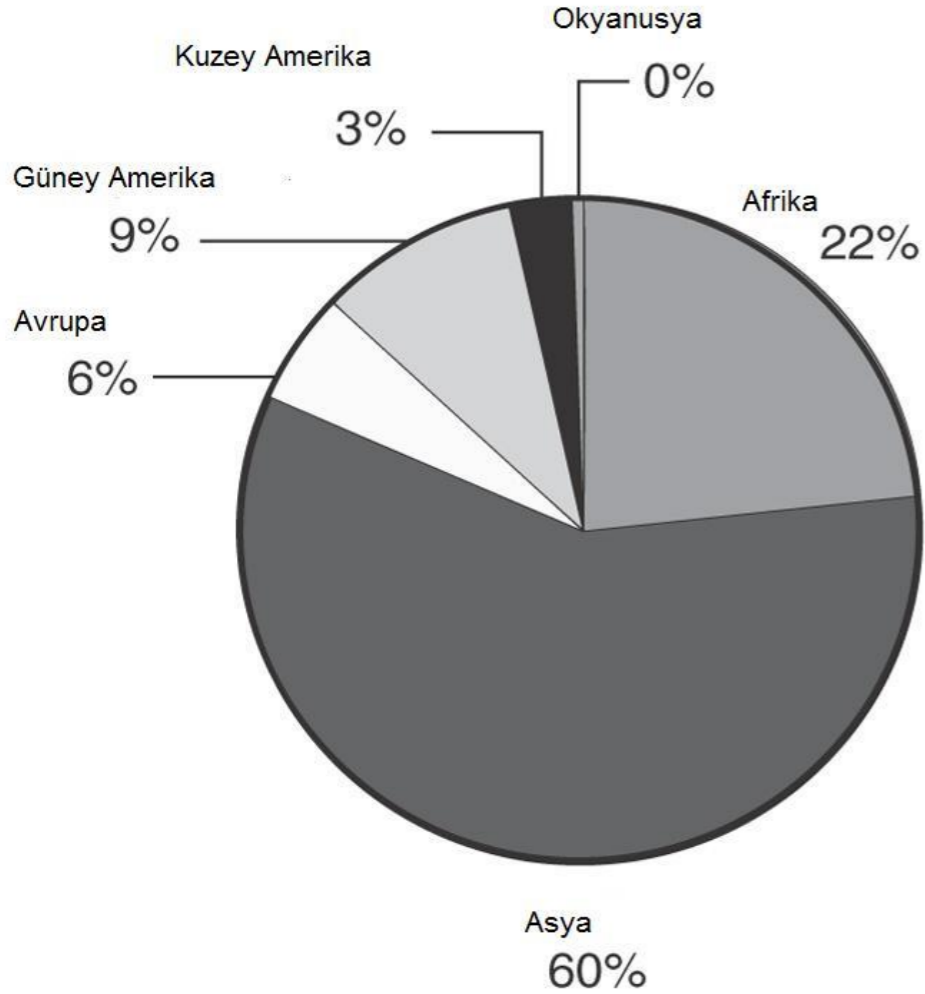
26 Eylül 2014, Türkiye Maternal Tıp ve Perinatoloji Derneği IX. Ulusal Kongresi, Harbiye Askeri Müze, İstanbul

Prematüre doğumların önlenmesi neden önemli?

- ❖ Birleşmiş Milletler Milenyum Gelişme Hedefleri (MDG) 4 ve 5 (1990):
 - ❖ 2015'e dek <5 yaş çocuk ölümlerini ve anne ölümlerini %75 azaltmak
 - ❖ <5 yaş çocuk ölümlerinin %40'ı: Neonatal ölümler
 - ❖ Neonatal ölümlerin %99'u geliştirmekte olan ve az gelişmiş ülkelerde
 - ❖ Neonatal ölümlerin en önemli nedeni: Prematürite ve DDA

Neonatal ölümlere küresel bakış

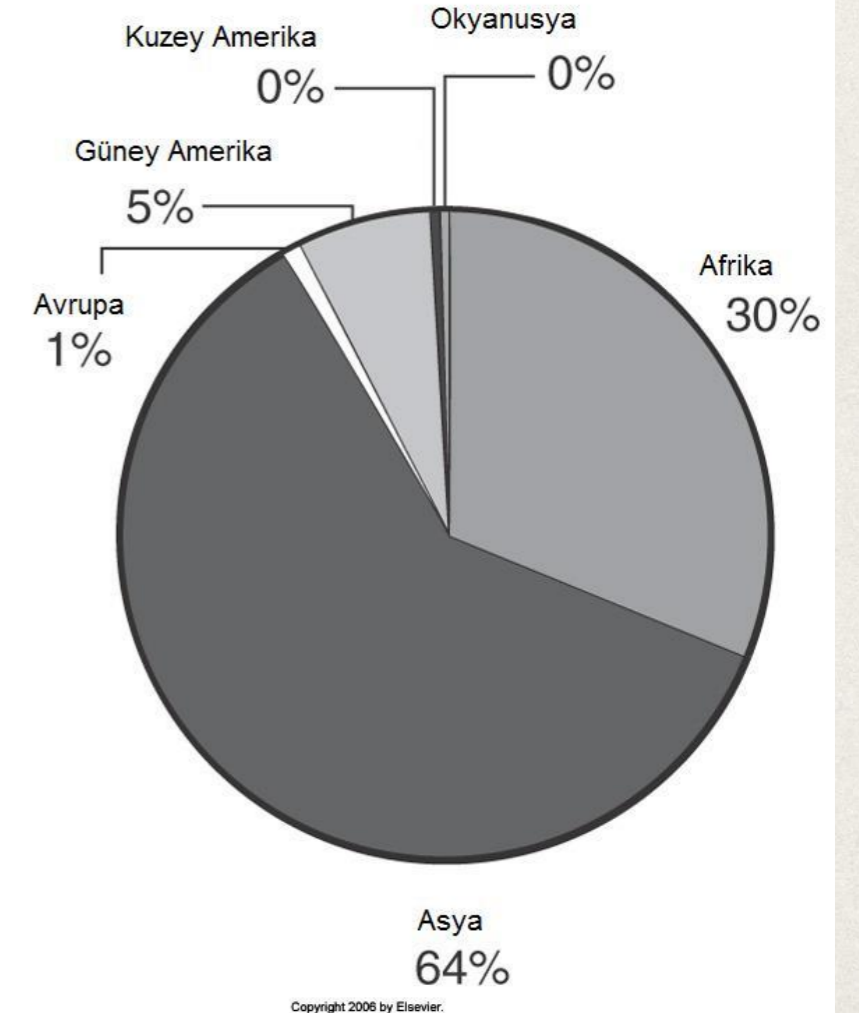
Dünyadaki yıllık doğumlar:



130 milyon doğum/yıl

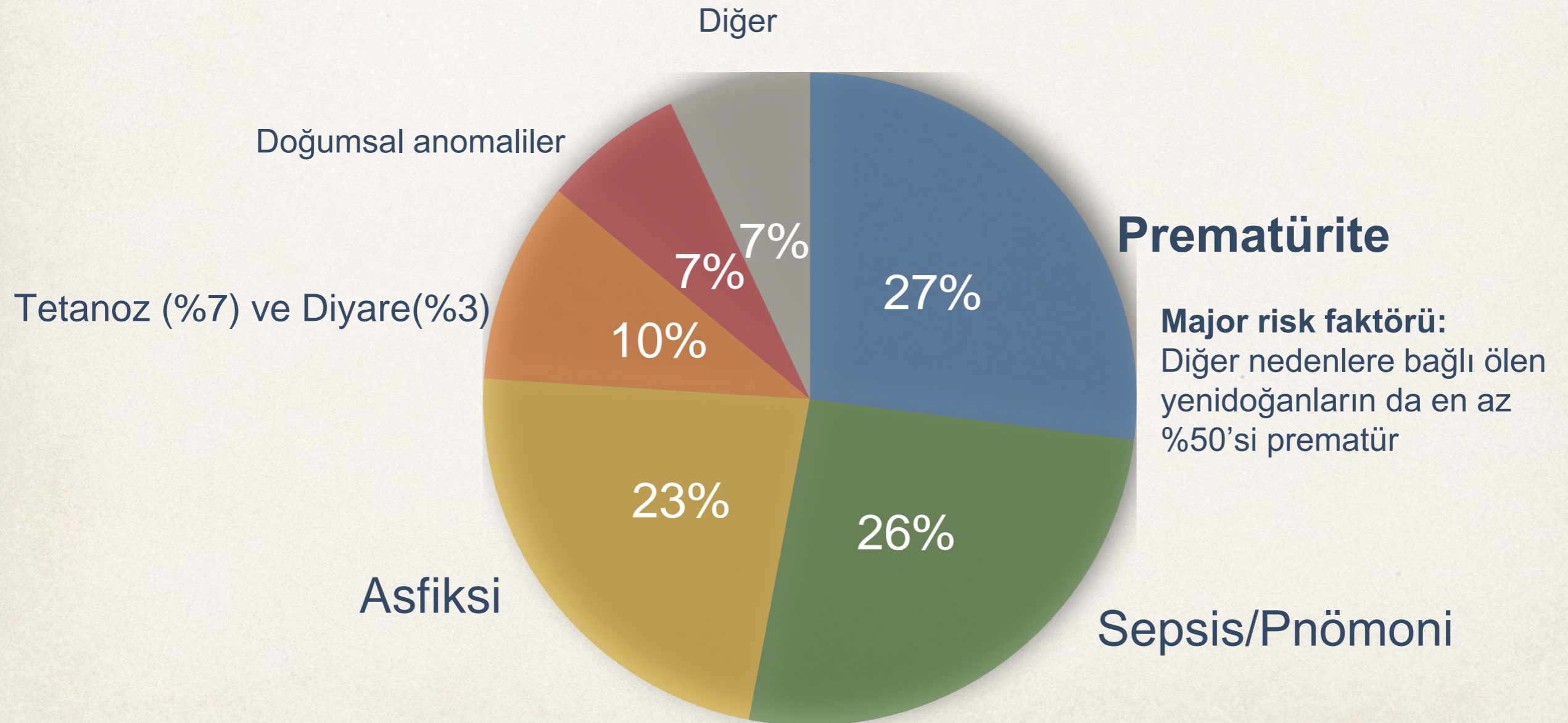


Neonatal ölümler:



3.1 milyon ölüm/yıl

Yenidoğanlar neden ölüyor?

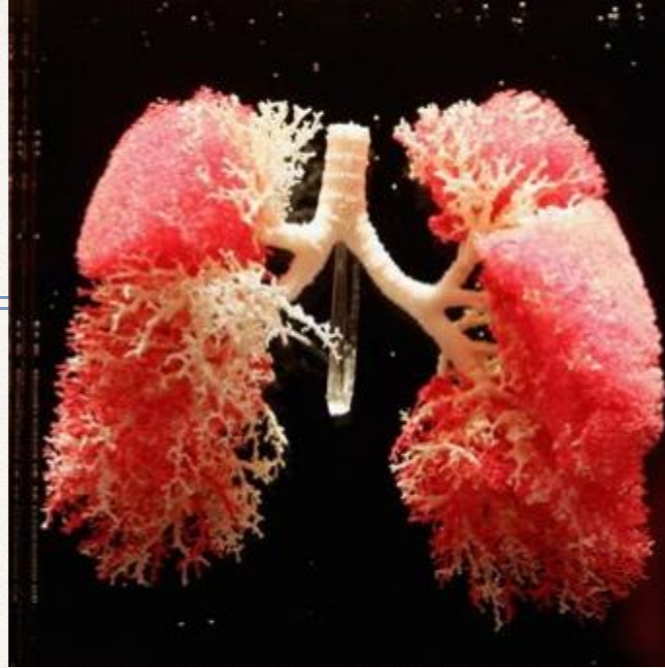


Prematür doğumun sonuçları

- ❖ **Mortalite:** %27 doğrudan (1 milyon ölüm/yıl) + %50 dolaylı
- ❖ **Prematüre morbiditeleri**
- ❖ Bebek ölümlülüğü zamanında doğanlara göre %10-15 daha fazla
- ❖ Yineleyen ve uzun hastane yatışları, yoğun sağlık hizmeti gereksinimi: **Yüksek maliyet!**



Sınıflama



- ❖ <28 hafta: Aşırı prematür (%2-3 ama mortalitenin >%50'si)
- ❖ 28-32 hafta: Ciddi prematür
- ❖ 32-37 hafta: Orta/geç prematür (%85, son 10 yılda %25 artış)

Etyoloji

❖ Spontan:

- Hormonal ve diğer nedenlere bağlı desidual aktivasyon:
 - Hemoraji
 - Enfeksiyon ve inflamasyon
 - EMR
 - Uterin travma veya gerilme
 - Fetal distress sinyalleri
- Patolojik uterin aşırı gerilme (Multifetal gebelikler)
- Servikal yetmezlik/kısa serviks

❖ İyatrojenik (%25):

- Gebeliğin devamının anne veya fetus için doğumdan daha riskli olduğu durumlar
- Multifetal gebelikler: İkizlerin %50'si, üçüzlerin %90'ı prematür

Erken doğuma yönelik antenatal uygulamalar

❖ Primer önleyici yaklaşımlar (Genetik ve çevresel risk faktörlerine yönelik yaklaşımlar):

- Vitamin C ve E, Ca, Omega 3 suplemantasyonu, bakteriyel vajinozisi elimine etme, periodontal hastalıkları önleyici/tedavi edici yaklaşımlar
- VKİ aşırı uçları, ergen gebelikler, ileri yaş gebelikleri, siyah ırk, kısa serviks (???)

Multifetal gebeliklerin sonlandırılma zamanı ve terme yakın-geç preterm C/S kararlarının rehberlere bağlanması

❖ Sekonder önleyici yaklaşımlar:

- Progesteron
- Serklaj/Pesser

❖ Erken eylemin tedavisi (Doğumu >48 saat geciktirme):

- Tokoliz
- Fetal akciğer matürasyonuna yönelik antenatal kortikosteroid uygulamaları
- Fokal ve sistemik enfeksiyonların antibiyotikle tedavisi
- Hastaneye yatış ve yatak istirahati

Antenatal uygulamaların yenidoğandaki sonuçları/hedefleri

- ❖ **Daha büyük gebelik yaşı ve doğum ağırlığı**
 - ❖ Daha az sayıda ve kısa süre NICU yatışı
 - ❖ Daha az ölüm
 - ❖ Daha az MV gereksinimi, BPD
 - ❖ Daha az metabolik sorun, beslenme sorunu
 - ❖ Daha az ROP, İVK ve PVL:
 - ❖ Daha az duyuşsal, gelişimsel ve davranışsal sorun
 - ❖ Daha az CP...

Progesteron



Progestational agents for treating threatened or established preterm labour (Review)

Su LL, Samuel M, Chong YS

Cochrane Database Syst Rev. 2014 Jan 31;1:CD006770

7 çalışmanın (n: 538) metaanalizi:

- <37 hafta EDE'ni ve servikal kısalmayı azaltıyor
- DA'nı arttırıyor
- Veriler henüz yeterli değil

Servikal serklaj



Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy

Zarko Alfirevic, Tamara Stampalija, Devender Roberts, Andrea L Jorgensen

Cochrane Database Syst Rev. 2012 Apr 18;4:CD008991

12 çalışmanın (n: 3328) metaanalizi:

Serklaj (+) vs Serklaj (-)

- Prematür doğumları azaltıyor (RR: 0.8)
- Perinatal ölümler: %8.4 vs %10.7 (NS)
- Neonatal morbidite: %9.6 vs %10.2 (NS)
- C/S doğumları arttırıyor (RR: 1.19)
- Maternal yan etkiler:
 - Vajinal akıntı, kanama, ateş (RR: 2.25)

Servikal pessser



Cervical pessary for preventing preterm birth

Hany Abdel-Aleem, Omar M Shaaban, Mahmoud A Abdel-Aleem

Cochrane Database Syst Rev. 2013 May 31;5:CD007873

Serklaj invaziv bir teknik, anestezi gerektiriyor, komplikasyonları olabilir.

1 randomize kontrollü çalışma (n: 385)

18-22 hafta arası serviks \leq 25 mm

Pessser (+) vs Pessser (-)

- <37 hafta EDE'ni azaltıyor (RR: 0.36)
- <34 hafta EDE'ni azaltıyor (RR:0.24)
- Doğumdaki GY: 37.7 vs 34.9
- Pessser (+) grupta daha az tokolitik (RR:0.63) ve ANS (RR:0.66)
- Pessser (+) grupta daha az NICU yatışı (RR:0.17)

İkiz gebeliklerde pessser + vajinal progesteron EDE'ni azaltıyor. (Zacharis D et al. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012; 25:52)

Erken doğumu önlemeye yönelik güncel öneri

- ❖ 16-24 hafta arasında TVUSG
- ❖ Serviks ≤ 25 mm: Progesteron
- ❖ Serviks ≤ 25 mm + daha önce prematür doğum/gebelik kaybı: Progesteron + Serklaj

Yenidoğan için hangisi daha iyi? (Progesteron? Serklaj? Pesser?)

Am J Obstet Gynecol. 2013 January ; 208(1): 42

VAGINAL PROGESTERONE VERSUS CERVICAL CERCLAGE FOR THE PREVENTION OF PRETERM BIRTH IN WOMEN WITH A SONOGRAPHIC SHORT CERVIX, SINGAPORE

Agustin CONDE-AGUDELO, MD, MPH¹, Roberto ROMERO, MD, D.Med.Sci¹, Kypros NICOLAIDES, MD², Tinnakorn CHAIWORAPONGSA, MD^{1,9}, John M. O'BRIEN, MD³

Literatürdeki 5606 makaleden 9 çalışma ile “adjusted” meta-analiz:

- 4 Çalışma (n:158): V Progesteron vs Plasebo (Çift kör kontrollü)
- 5 Çalışma (n: 504): Serklaj (+) vs Serklaj (-)
- n: 662 gebe, CL \leq 25 mm

Yenidoğan için hangisi daha iyi? (V-Progesteron mu? Serklaj mı?)

Am J Obstet Gynecol. 2013 January ; 208(1): 42

Sonuçlar	V-Progesteron vs Plasebo	Serklaj (+) vs (-)	V-Progesteron vs Serklaj
Preterm doğum <32	0.47 (NNT:7)	0.66 (NNT:10)	0.71, p=0.88
Perinatal mort-morb	0.43 (NNT:7)	0.64 (NNT:11)	0.67, p=0.86
Preterm doğum <37	0.84	0.70	1.20, p=0.94
Preterm doğum <35	0.66	0.70	0.94, p=0.98
Preterm doğum <28	0.51	0.64	0.80, p=0.92
RDS	0.38	0.61	0.62, p=0.84
İVK (>III)	0.50	0.28	1.79, p=0.80
NEK	0.47	0.62	0.76, p=0.90
Sepsis	0.25	0.47	0.53, p=0.78
BPD	0.31	1.10	0.28, p=0.58
Neonatal morbidite (kompozit)	0.29	0.60	0.48, p=0.75
Perinatal mortalite	0.73	0.65	1.12, p=0.96
NICU yatışı	0.39	0.63	0.62, p=0.84
DA >2500 g	0.79	0.65	1.22, p=0.93
DA >1500 g	0.53	0.64	0.83, p=0.93

Erken doğumun tedavisi:

Tokoliz ve tokolitik ajanlar

- ❖ 24-34 hafta arasında
- ❖ Mümkün olan en kısa süre için (48 saat)
- ❖ En etkili tokolitik (?)
- ❖ En az yan etkili tokolitik (?)

- *Betamimetikler*
- *Oksitosin antagonistleri*
- *Kalsiyum antagonistleri*
- *NO donörleri*
- *PG sentez inhibitörleri*
- *MgSO4*

Outcomes of Preterm Labour? A Systematic Review and Meta-Analysis of Women w

David N Hackney*, Courtney Olson-Chen and Lorelei L. Thornburg

Paediatr Perinat Epidemiol. 2013 Sep;27(5):452-60

1950-2011 arasında tokoliz uygulanmayan preterm doğum eylemi olan gebeliklerle ilgili literatür taraması: 385 atıf, 26 seçilmiş çalışma:

- 48-72 saat içinde doğurmamış olma: %62.8
- 7. günde doğurmamış olma: %53.4
- Zamanında doğurma: %40.4

Tokoliz almayan gebelerin yarısından fazlası 1 hafta içinde doğurmuyor, yarıya yakını da zamanında doğuruyor!

Betamimetikler:



Betamimetics for preventing preterm labour

Anotayanonth S, Subhedar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S

Cochrane Database Syst Rev. 2010;2:CD004352

- Doğumu 2-7 gün geciktiriyorlar ama,
- PNM'yi değiştirmiyorlar
- Maternal yan etkileri çok fazla

Gaudet LM et al. PLoS ONE 2012; 7(2), e31679

- Terbutalin pompası ile idame tokoliz:
- NICU yatışlarını azaltıyor,
- DA'nı arttırıyor
- Veriler yeterince güvenilir değil



Oksitosin antagonistleri (Atosiban)



Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour

Papatsonis DNM, Flenady V, Liley HG

Cochrane Database Syst Rev. 2013;10:CD005938



1 PRCT (n:513)

- Neonatal morbidite ve PNM'yi deęiřtirmiyor

Atosiban versus betamimetics in the treatment of preterm labour in Italy: clinical and economic importance of side-effects

Wex J1, Abou-Setta AM, Clerici G, Di Renzo GC
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 Aug;157(2):128-35

9 RCT:

- Neonatal, perinatal sonuçlar aynı
- Atosiban maliyeti daha düşük

Kalsiyum antagonistleri (Nifedipine)



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour

Gaunekar NN, Raman P, Bain E, Crowther CA

Cochrane Database Syst Rev. 2013;10:CD004071

6 çalışma (n: 794):

Nifedipin vs Plasebo

- Doğumu 5.35 gün geciktiriyor ama,
- <34 hafta, <28 hafta, 7 gün içinde doğumda fark yok
- Doğumdaki GY'ları ve neonatal morbiditeler aynı

Akut ve idame tokolizde Nifedipine

Conde-Agudelo A et al. Am J Obstet Gynecol 2011;204:134

❖ Akut tokoliz:

❖ Nifedipine vs Betamimetikler

❖ Nifedipine vs MgSO₄

❖ Nifedipine vs Atosiban

❖ Nifedipine vs NO donörleri

❖ İdame tokoliz:

❖ Nifedipine vs Plasebo/Nifedipine (-)

Akut tokoliz

- ❖ **Nifedipine vs Betamimetikler (16 çalışma, n:1278):**
 - ❖ <37 hafta veya 48 saat içinde doğum, PNM, fetal ve neonatal ölüm, neonatal sepsis, ROP, 2 yaşta NDI ve 9-12 yaşta psikososyal ve devinimsel işlevsel yeti yitimi riski aynı
 - ❖ 7 gün içinde ve <34 hafta doğum riski **Nifedipine** ile daha düşük (NNT: 12 ve 7)
 - ❖ RDS, NEK, İVK, sarılık, NICU yatışı ve kalış süresi **Nifedipine** ile daha az (NNT: 6-37)

Akut tokoliz

- ❖ **Nifedipine vs MgSO4** (5 çalışma, n: 556):
 - ❖ <34, <37 hafta veya 48 saat içinde doğum riski aynı
 - ❖ Maternal istenmeyen etkiler Nifedipine ile daha az
 - ❖ NICU yatış ve daha uzun süre yatış riski **Nifedipine** ile daha düşük (NNT: 7), ama
 - ❖ Neonatal sonuçlarda fark yok!

Akut tokoliz

- ❖ **Nifedipine vs Atosiban (1 çalışma, n:80) ve Nifedipine vs NO donörleri (1 çalışma, n: 50):**
 - ❖ 7 gün veya 48 saat içinde doğum riski aynı
 - ❖ **Neonatal sonuçlara ilişkin veri yok**

İdame tokoliz

Conde-Agudelo A et al. Am J Obstet Gynecol 2011;204:134

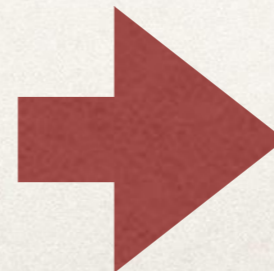
(3 çalışma, n: 215) Doğumu 6.3 gün geciktiriyor ama neonatal sonuçlar aynı!

Sonuçlar	Nifedipin	Plasebo/(-)	RR
DA (g)	125	120	-29.4
RDS	7/77	9/77	0.78
NEK	2/77	1/77	1.67
İVK	2/77	3/77	0.71
Sepsis	2/40	1/40	2.00
Mortalite	0/40	2/40	0.20
NICU (yatış)	22/77	19/77	1.16
NICU (gün)	125	120	-0.3
Preterm doğum<34			1.33
Preterm doğum<37			0.87
Doğumun gecikmesi (gün)			6.3

NO donörleri (Transdermal Nitrogliserin)



- ❖ **Nitrogliserin vs Plasebo** (2 çalışma, n: 186):
 - ❖ 48 saat içinde, <28, <34, <37 haftada doğumlar, doğumdaki GY aynı
 - ❖ Major neonatal/perinatal sonuçlar ve 12-24 aydaki NDI arasında fark yok
 - ❖ Smith, 2007: BPD, NEK, İVK >3-4, PVL ve perinatal ölüm birleşik sonuçları Nitrogliserin ile daha iyi
- ❖ **Nitrogliserin vs Betamimetikler** (9 çalışma, n: 1024)
 - ❖ <34 ve <37 haftada doğum, NICU yatışı, MV, PDA (NS), PNM (NS) riskinde Nitrogliserin ile azalma
- ❖ **Nitrogliserin vs MgSO4** (1 çalışma, n: 42)
- ❖ **Nitrogliserin vs Nifedipine** (1 çalışma, n: 50)



Neonatal veri yok!

PG sentez inhibitörleri

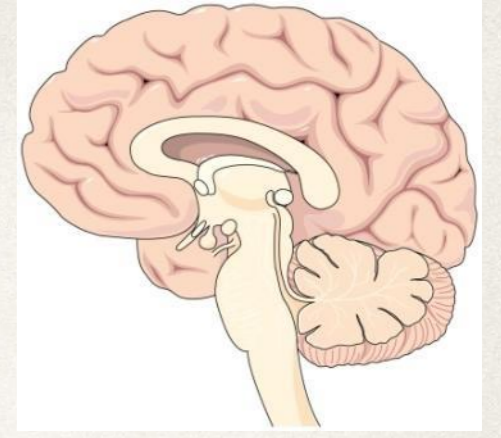


- ❖ Plasentayı geçer
- ❖ >48 saat kullanımda:
 - ❖ Amniotik sıvıda azalma, fetal anüri
 - ❖ PDA kapanması (%50)
 - ❖ PVL'de artış (OR: 2)
 - ❖ NEK'de artış (OR: 2.2)

Amin SB, et al. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 486

Smith V et al. Eur J Obstet Gynecol and Repr Biol 2009; 142

MgSO₄



- ❖ 23 çalışma (n: 2036): Doğumu 48 saat, 34 ve 37. haftalara kadar geciktirmede etkili değil (*Cochrane, 2002*)
- ❖ >24 saat yüksek doz uygulama PNM'de 2.82 kat artışa neden oluyor (*Cochrane, 2002*)
- ❖ İVK'da %31 azalma sağlıyor, nöroprotektif etkisi var (*Cochrane, 2009*)
 - Glutamat reseptör blokajı, antitrombotik etki, antioksidan etki (?)
- ❖ Betamimetik + MgSO₄ kombinasyonu, diğer tüm tokoliz seçeneklerine göre en fazla İVK ile sonuçlanıyor (*German Neonatal Network, 2011*)
- ❖ **MgSO₄ idame tedavisi:** <37 hafta doğumu azaltmıyor, PNM'yi 5 kat arttırıyor (*Cochrane, 2013*)

Antenatal kortikosteroidler



Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth

Devender Roberts, Stuart R Dalziel
Cochrane Database Syst Rev. 2006;3:CD004454

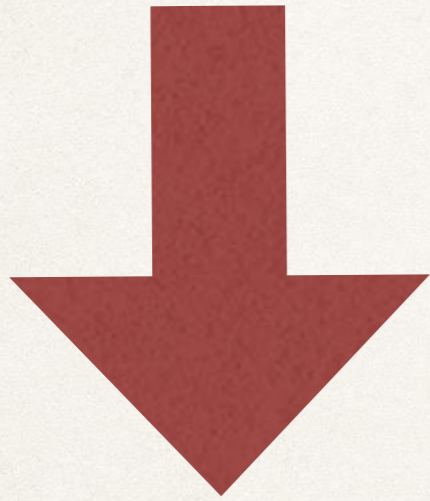
Systematic Reviews www.AJOG.org

OBSTETRICS

Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review

Christopher J. D. McKinlay, MBChB; Caroline A. Crowther, MD; Philippa Middleton, MPH; Jane E. Harding, DPhil

Am J Obstet Gynecol 2012: 187



- Mortalite, RDS, MV, İVK, NEK, NICU yatışı, ilk 48 saatte sepsisi azaltır
- Maternal mortalite, koryoamniyonit, puerperal sepsis riskini arttırmaz
- EMR ve hipertansiyonda kullanılabilir
- İlk kürden sonra ≥ 7 gün geçmişse < 3 tekrar dozları etkin ve NDI açısından güvenli

Deksametazon/Betametazon?



Different corticosteroids and regimens for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth

Brownfoot FC, Gagliardi DI, Bain E, Middleton P, Crowther CA
Cochrane Database Syst Rev. 2013;8:CD006764

- Mortalite, RDS, NICU yatışı benzer
- Deksametazon'la İVK ve NICU yatış süresi daha az
- Deksametazon için İM uygulama oral yola göre daha güvenli (sepsis)
- Betametazon doz aralığı (12 vs 24 saat): Etkinlik benzer
- 400-1000 g: Betametazonla 18-22 ayda NDI (NS) ve sağırılık daha az

Antenatal kortikosteroidler: 22-26 hafta?

- ❖ >23 hafta:
 - ❖ Mortalite, İVK (3-4) daha az
 - ❖ RDS, BPD azalmıyor
 - ❖ SGA, preeklampsi ve hipertansif gebeliklerde olumlu etki yok
 - ❖ 18-22 ayda daha az mortalite ve NDI
- ❖ 22 hafta: (?) Ancak GY belirsizliği göz önüne alınmalı
- ❖ NNT: 7-9

Antibiyotik kullanımı/profilaksi

- ❖ Spontan prematüre eylemli gebelerde enfeksiyon kanıtları güçlü
 - ❖ İnflamatuvar sitokinler
 - ❖ Mikrobiyolojik kolonizasyon: UEMR'de %32, EMR'siz EDE'de %22, eylemsiz termde %1
- ❖ Prematüre doğumların %25-40'ından enfeksiyon sorumlu
- ❖ <22 haftada: Anormal vajinal flora (+) gebelerde **Klindamisin** prematüre doğumu %40 azaltıyor. Oral kullanım daha etkili.
- ❖ Anormal vajinal flora kanıtı olmayan kadınlarda, geç gebelik haftalarında uygun olmayan antibiyotik kullanımı etkisiz.

Antibiyotik kullanımı: EMR (+)/(-)



Prophylactic antibiotics for inhibiting PTL with intact membranes

Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N

Cochrane Database Syst Rev. 2013;12:CD000246

- 14 çalışma (ORACLE II): 7837 olgu
- Prematüre doğumu engellemiyor
- Neonatal mortalite, NDI ve CP daha fazla
- Makrolid ve beta laktam antibiyotiklere dikkat!

Annede enfeksiyon kanıtı yoksa EMR'siz EDE'de antibiyotik kullanımı önerilmemektedir.

Antibiotics for PROM

Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP

Cochrane Database Syst Rev. 2013;12:CD001058

- 22 çalışma: 6872 olgu
- 48 saat ve 7 gün içinde PTD daha az
- Neonatal sepsis, surfaktan gereksinimi, TFUSG'de anormallik daha az
- Ko-amoksilav ile daha sık NEK

EDE-EMR +: Antibiyotik önerilmektedir.

Doğum şekli neonatal sonuçları değiştiriyor mu?

- ❖ Vertex prezantasyonu:
 - ❖ <1500 g prematürelere vajinal doğum İVK'yı arttırabilir, ama diğer neonatal sonuçlar ve NDI üzerinde olumsuz etkisi yok, güvenli kabul edilebilir (Cochrane, 2012)
- ❖ Makat prezantasyonu:
 - ❖ C/S sadece yaşam şansı öngörülen, kaçınılmaz vajinal doğumun ve maternal risk faktörlerinin söz konusu olmadığı durumlarda göz önüne alınmalı
 - ❖ Vajinal doğum planlanmış olsa bile %70'i C/S ile sonuçlanıyor
- ❖ Yaşam sınırındaki haftalar (22-26 hafta)
 - ❖ IUGR ve malprezantasyonu olanlarda C/S neonatal sağkalımı arttırabilir

ORIGINAL ARTICLE

Perinatal risk factors and mode of delivery associated with mortality in very low birth weight infants

Serife Esra Cetinkaya¹, Emel Okulu², Feride Soylemez¹, İlke Mungan Akin², Seda Sahin¹, Tugba Akyel¹, Serdar Alan², Begum Atasay², Saadet Arsan², and Acar Koc¹

- 2008-2012: <1500 g (241 olgu)
- DA: 1100 g (400-1500 g)
- %23 (n: 56): ≤ 27 hafta
- C/S oranı: %75

Neonatal mortaliteyi etkileyen başlıca faktörler:

- GY ve ANS
- Doğum şekli diğer perinatal faktörlerden arındırıldığında mortalite ile ilişkili değil

Yenidođancılar ne ister?



- ❖ 16-24 haftalarda serviks \leq 25 mm: **Progesteron**
- ❖ Serviks \leq 25 mm + daha önce prematür doğum/gebelik kaybı: **Progesteron + Serklaj/Pesser**
- ❖ Mümkün olan en kısa süre, en etkin, en az yan etkili tokolitik kullanımı (Nifedipine, NO donörleri)
- ❖ **Mutlaka** antenatal steroid (Dxm/Bm, 12-24 saat arayla bizim için fark etmez)
- ❖ <22 haftada anormal vajinal kolonizasyonda oral Klindamisin profilaksisi
- ❖ EMR + EDE'de antibiyotik (Amosilin klavulonat?)
- ❖ Doğum şekli: Size kalmış:))

