

Erken doğum eyleminin tedavisinde Magnezyum Sülfat ve Ritodrin Hidroklorürün karşılaştırılması

The comparison of Magnesium Sulfate and Ritodrine Hydrochloride for management of preterm labor

Hatice Ender Soydinç¹, Gonca Yıldırım², Metin Nurluoğlu²

¹ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 21280, Diyarbakır, Türkiye

² Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İstanbul, Türkiye

Geliş Tarihi / Received: 13.01.2012, Kabul Tarihi / Accepted: 20.04.2012

ÖZET

Amaç: Erken doğum eylemi tedavisinde kullanılan magnezyum sülfat ve ritodrinin etkinlik, maternal ve fetal sonuçlarının karşılaştırılmasını amaçladık.

Gereç ve yöntem: Erken doğum eylemi tanısı ile yatırılan 28-36. gebelik haftaları arasında 80 gebe kadın rastgele iki gruba ayrıldı. Bir gruba magnezyum sülfat, ikinci gruba ritodrin hidroklorür tedavisi uygulandı. Erken doğum eylemi, servikal değişikliklerle birlikte 10 dakikada en az iki kontraksiyon olması şeklinde tanımlandı. Magnezyum sülfat 4,5 gr/saat bolus verildi ve 1-2gr/saat infüzyon hızında devam edildi. Ritodrin hidroklorür, 50 mcg/dakika infüzyon şeklinde başlandı ve kontraksiyonlar duruncaya veya ciddi yan etkiler oluşana kadar 15-20 dakikada bir 50 mcg/dakika arttırıldı. Tokolitik etki ve maternal-fetal sonuçlar istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki tokolitik tedavi grubu arasında doğumun ≥ 48 saat ve ≥ 7 gün uzatılması, gebeliğin 36. gebelik haftasından sonra sonlanması, kazanılan gün sayısı ve doğumdaki gebelik haftası açısından anlamlı fark bulunmadı. Her iki grupta yaşamı tehdit edici ciddi yan etki saptanmadı. Yan etkiler magnezyum sülfat grubunda ritodrin grubuna göre daha az gözlemlendi. Her iki grubun ortalama yenidoğan ağırlık ve apgar skorları arasında anlamlı fark saptanmadı.

Sonuç: Magnezyum sülfat ve ritodrin hidroklorür, tedavilerinin etkinlik, fetal ve yenidoğan sonuçları arasında fark bulunmadı. Ancak maternal yan etkiler dikkate alındığında magnezyum sülfat tedavisi ritodrin hidroklorüre göre daha üstün bulundu.

Anahtar kelimeler: Erken doğum eylemi, magnezyum sülfat, ritodrin hidroklorür, tokoliz

ABSTRACT

Objectives: We aimed to compare the efficacy, and maternal and fetal outcomes of magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride treatments in preterm labor.

Materials and methods: Eighty pregnant women with premature labor between 28 and 36 weeks of pregnancy were divided into two groups randomly. One group received magnesium sulfate and the other received ritodrine hydrochloride. Preterm labor was defined as the occurrence of at least two contractions in 10 minutes accompanied by cervical changes. Magnesium sulfate was administered as a 4,5 gram bolus, then continued 1-2 gr/h infusion rate. Ritodrine hydrochloride was started 50 mcg/minute infusion, and was increased to 50 mcg/minute every 15-20 minutes until the contractions stops or occurs the serious side effects. The intravenous treatments with both agents were continued with oral maintenance therapy. Tocolytic effect and maternal-fetal outcomes were statistically compared.

Results: There was no significant difference between both tocolytic treatment groups in terms of the prolongation of pregnancy ≥ 48 hours and ≥ 7 days, termination of pregnancy after 36 weeks, the delayed the number of days after onset of preterm labor and gestational weeks at the birth. Life-threatening serious adverse effects were not observed in both groups. Side effects were less observed in magnesium sulfate group. No significant difference was found in newborn weight and apgar scores between two groups.

Conclusion: There is no difference between these two treatments for efficacy, fetal and neonatal outcomes. However, considering the maternal adverse effects, magnesium sulfate treatment is superior to ritodrine hydrochloride.

Keywords: Preterm labor, Magnesium sulfate, Ritodrine hydrochloride, Tocolysis

Yazışma Adresi /Correspondence: Dr. Hatice Ender Soydinç

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Diyarbakır, Türkiye Email: endersoydinc@hotmail.com
Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2012, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Erken doğum, 20. gestasyonel haftadan 37. gestasyonel haftanın sonuna kadar herhangi bir dönemde doğum ağrılarınin başlaması ve doğumun sonlanması olarak tanımlanmaktadır.¹ İnsidensi, popülasyona ve risk faktörlerinin varlığına göre değişmesine rağmen, 2005’de tüm doğumların %12,7’sini oluşturduğu bulundu.² Etiyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte birtakım risk faktörlerinin erken doğum oluşumunda etkili olduğu saptanmıştır. Bu risk faktörleri arasında daha önce erken doğum öyküsü, maternal yaş, aile öyküsü, servikal kısalık, uterin anomaliler, düşük sosyoekonomik düzey, sigara-alkol kullanımı, polihidramnios, çoğul gebelik, maternal enfeksiyonlar sayılabilir.³⁻⁷ Erken doğum eyleminin tanısı zor olmakla birlikte düzenli uterin kontraksiyonlara servikal silinme ve açılmanın eşlik etmesiyle konulmaktadır.⁸ Tedavide yatak istirahati ve hidrasyon yanında tokolitik olarak kullanılan çeşitli ajanlar mevcuttur. Progesteron ve deriveleri, etanol, diazoksid, prostaglandin inhibitörleri ve oksitosin antagonistleri tokolitik olarak kullanılmakla birlikte daha yaygın olarak kalsiyum kanal blokerleri, beta sempatomimetikler ve magnezyum sülfat tercih edilmektedir.

Günümüzde erken doğum, perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli nedenini oluşturmaktadır. Perinatal mortalite etyolojisinin %85’inden sorumludur. Bu kötü sonucun oluşmasını sağlayan, kuşkusuz preterm yenidoğanı bekleyen respiratuar, gastrointestinal, nörolojik ve renal sistemleri ilgilendiren çeşitli ciddi komplikasyonlardır.^{9,10} Bu nedenle gebelerin ve sağlık çalışanlarının bilgilendirilmesi, sinsi ve belirtsiz başlayabilen erken doğumun tanısı ve irreversibl olmadan tedavi edilmesi çok önemlidir.

Yaptığımız çalışmada, erken doğum eylemi tanısı konmuş olgularda magnezyum sülfat ve ritodrin hidroklorür tedavilerinin etkinlik, maternal ve fetal yan etki ve sonuçlarını karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Sosyal Sigortalar Kurumu Bakırköy Doğumevi Çocuk ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi’ne erken doğum eylemi tanısıyla yatırılan 28-36. gebelik haftaları arasındaki 80 gebe üzerinde yapıldı. Erken doğum eylemi tanısı alan hastalar servise yatış sırasına göre randomize edildi. Rastlantısal olarak bir olgu magnezyum sülfat, bir olgu

ritodrin hidroklorür grubuna alındı. Örneklem büyüklüğünü belirlemek için Cohen tarafından bildirilen power analiz formülü kullanıldı.¹¹ %95 güven aralığında $\alpha=0,05$ ve $\beta=0,20$ ve $d=0,80$ kabul edildiğinde her grup için örneklem büyüklüğünün 26 olması yeterli bulundu. Ancak, başvuran hasta popülasyonu ve çalışma süresi göz önüne alındığında her iki grup için örneklem büyüklüğü 40 olarak belirlendi. Çalışma için lokal etik kurul raporu alındı.

Erken doğum eylemi belirtileriyle başvuran gebelere öncelikle pelvik muayene uygulandı. Spekulum muayenesi ile amnios sıvısı geliş kontrolü, dijital muayene ile servikal açıklık değerlendirildi. Uterin kontraksiyonları belirlemek için eksternal monitörizasyon ve palpasyon; gestasyonel hafta, ölü fetus, fetal anomali, ablasyo plasenta, gelişme geriliği gibi patolojileri tanımak için rutin ultrasonografi yapıldı. Erken doğum eylemi, 37. gebelik haftasından önce, 30-60 dakikalık izleme süresinde, her 10 dakikada en az iki kez olan ve en az 30 saniye süren, düzenli, ağrılı ve palpabl uterus kontraksiyonlarıyla birlikte, artan servikal açıklık ve silinme olması şeklinde tanımlandı.⁸ Erken doğum eylemi ile birlikte ölü fetus, fetal distres, hayatla bağdaşmayan anomali, intrauterin gelişme geriliği, preeklampsi, eklampsi, ablasyo plasenta ve 4 cm’den fazla servikal açıklık, erken membran rüptürü ve koryoamnioniti olan gebeler çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Erken doğum eylemi tanısıyla yatırılan tüm hastalar yatak istirahatına alındı. Rutin tetkik olarak tam kan sayımı, biyokimya, tam idrar tahlili yapıldı. Üriner enfeksiyon saptananlara antibiyotik tedavisi, 28-32. gestasyonel hafta arasındaki gebelere beta-metazon (12mg/gün) yapıldı. Gebeler tedavi boyunca tansiyon ve nabız, ateş, solunum sayısı gibi vital bulgular, kardiak açıdan EKG, uterin kontraksiyonlar için non-stres test (NST) ve yan etkiler açısından takip edildi. Ayrıca magnezyum sülfat grubunda derin tendon refleksi ve diürez açısından izlendi.

Magnezyum Sülfat ile tokolitik tedavi⁸

Başlangıçta 3 ampul magnezyum sülfat (1 ampul 1,5 gr) 20 dakikada intravenöz infüzyola verilerek bolus doz uygulandı. Takiben infüzyon pompasıyla 1-2 gr/saat dozunda idame tedavisine geçildi. Kontraksiyonlar duruncaya kadar veya ciddi yan etkiler oluşana kadar 30 dakikada bir 0,5gr/saat şeklinde doz artırıldı. Maksimum doz 3 gr/saat olarak belir-

lendi. Oniki saatlik kontraksiyonsuz süreyi takiben infüzyon tedavisi kesilmeden 30 dakika önce 4 saatte bir 300mg dozunda magnezyum sitrat ile oral tedaviye geçildi. Oral tedaviye 36. gebelik haftasının bitimine kadar devam edildi.

Ritodrin hidroklorür ile tokolitik tedavi⁸

Başlangıçta 500 cc %5 dekstroza içine 2 ampul ritodrin hidroklorid (1 ampul 50 mg) konularak, infüzyon pompasıyla 50 mcg/dakika dozunda uygulandı. Kontraksiyonlar duruncaya kadar veya ciddi yan etkiler oluşana kadar doz 15-20 dakikada bir 50 mcg/dakika arttırıldı. Maksimum doz 350 mcg/dakika olarak belirlendi. Oniki saatlik kontraksiyonsuz süreyi takiben infüzyon tedavisi kesilmeden 30 dakika önce 2 saatte bir 10 mg oral tedaviye geçildi. Daha sonra ağrılar olmadığı takdirde doz 4 saatte bir 10 mg'a düşüldü. Oral tedaviye 36. gebelik haftasının bitimine kadar devam edildi.

Tokolitik tedavinin kesilmesi, dozun azaltılması ve değiştirilmesi

Tedavi sırasında, membran rüptürü, maksimum dozlara rağmen kontraksiyonların devam etmesiyle birlikte servikal açıklığın 4 cm'i aşması durumunda tedavi kesildi. Anne nabzının 130 atım/dakikanın üzerine çıkması, tansiyonun 80/40 mmHg'nin altına düşmesi, göğüs ağrısı, göğüs sıkışma hissi, letarji, şiddetli bulantı-kusma, daire gelişmesi gibi yan etkilerin oluşması durumunda doz azaltılması veya tedavi kesilmesi yapıldı. İnfüzyon tedavisi sırasında maksimum doza rağmen ağrılarının devam etmesi ve servikal açıklığın 4 cm'in altında olması durumunda çalışmadaki diğer tokolitik ajanla infüzyon tedavisine geçilirken, oral tedavi sırasında uterin kontraksiyonları tekrar başlayan gebelere aynı ajanla infüzyon şeklinde tokolitik tedaviye başlandı.

İstatistiksel analiz

Çalışmada elde edilen veriler EPI INFO 6,04 istatistik paket programına girilerek değerlendirildi. Karşılaştırılmalarda Student's t, Mann Whitney U, Ki-kare, Fisher exact test ve eşli t testi (paired samples t test) kullanılmıştır. İstatistiksel farklılık için P<0,05 anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Erken doğum eylemi tanısı ile magnezyum sülfat (MS) ve ritodrin hidroklorür (RH) ile tedavi edilen

iki gruptaki gebelerin, başvuru sırasındaki yaş, parite, gestasyonel hafta, servikal açılma ve silinme özellikleri benzerdi (Tablo 1). Her iki grup arasında erken doğum tehdidinde rol oynayan ürener enfeksiyon, erken doğum öyküsü, çoğul gebelik, polihidramnios, abortus, plasenta previa gibi predispozan faktörler açısından önemli bir fark saptanmadı. Magnezyum sülfat grubunda ortalama 1,5 ± 9 g; Ritodrin Hidroklorür grubunda 250 ± 11 mcg dozlarında tokolitik etki sağlandı.

Servikal muayene bulguları dikkate alınmadan, tokolitik tedaviyle kazanılan süre ≥ 2 gün (MS grubunda %92,5; RH grubunda %95 [p>0,05]) ve ≥ 7 gün (MS grubunda %77,5; RH grubunda %77,5 [p>0,05]) olarak sınıflandırıldığında her iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Ayrıca her iki grup servikal muayene bulgularına göre servikal açıklığı ≤ 2cm ve > 2cm; servikal silinme < 0,50 ve ≥ 0,50 olarak sınıflandırıldığında kazanılan gün sayısı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 2). Gebeliğin 36. gebelik haftasından sonra sonlanma oranları, doğumdaki gebelik haftası ve tokolitik tedavi sırasında kazanılan gün sayısı açısından MS ve RH grupları arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 3).

Magnezyum sülfat grubunda erken membran rüptürü (1 olgu), fetal distres (1 olgu) ve kontraksiyonların durmaması (4 olgu) nedeniyle; RH grubunda ise erken membran rüptürü (1 olgu) ve kontraksiyonların durmaması (5 olgu) nedeniyle başarısız tedavi ortaya çıktı. Magnezyum sülfat grubundaki 3 olguda oral tedavi sırasında kontraksiyonların başlaması üzerine, tekrar intravenöz (İV) tedaviye geçilirken, RH grubunda 4 olguda oral tedavide başarısızlık nedeniyle İV tedaviye geçildi.

Her iki grupta intravenöz (İV) tedavi sırasında ortaya çıkan yan etkiler farklıydı. RH grubunda titreme, taşikardi, çarpıntı ve taşipne; MS grubunda ise sıcak basması ve gözlerde yanma hissi anlamlı derecede daha fazla bulundu. Ritodrin Hidroklorür grubunda bu yan etkilerden dolayı doz azaltılması gerekirken, MS grubunda herhangi bir müdahaleye gerek kalmadı. İntravenöz MS tedavisi sırasında maternal sistolik kan basıncı (SKB) ve diastolik kan basıncının (DKB) anlamlı olarak düştüğü, maternal nabız dakika sayısı (NDS) ve fetal kalp hızının (FKH) anlamlı olarak arttığı bulundu (p<0,05). İntravenöz RH tedavisi sırasında SKB ve DKB'nın anlamlı düştüğü (sırasıyla p<0,05 ve p<0,001), NDS ve FKH'nın anlamlı arttığı saptandı (p<0,001). MS

ve RH grupları karşılaştırıldığında SKB, DKB, yenidoğan apgar skorları ve kiloları açısından anlamlı fark bulunmazken; RH grubunda NDS ve FKH anlamlı olarak yüksek bulundu (Tablo 4). Oral tedavi sırasında yan etki olarak MS grubunda bulantı, kusma, yumuşak dışkılama, daire, yorgunluk hissi; RH grubunda bulantı, kusma, çarpıntı ve baş ağrısı gözlemlendi. RH grubunda gözlenen çarpıntı dışında her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=1,15$). RH grubunda doz değişikliği gerekmezken, MS grubunda iki olguda aşırı bulantı ve kusma nedeniyle doz azaltılmasına gidildi.

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri

	MgSO ₄	Ritodrin HCl	p
Yaş	24,72±4,79	25,07±4,13	0,728
Parite	0,75±1,21	0,52±0,78	0,854
Gestasyonel hafta	32,77±1,67	33,02±1,65	0,504
Servikal açılma	2,20±0,79	2,00±0,90	0,296
Servikal silinme	0,42±0,13	0,42±0,13	-

Tablo 2. Servikal muayene bulgularına göre kazanılan gün sayısının karşılaştırılması

	Kazanılan gün sayısı	MgSO ₄	Ritodrin HCl	p
Servikal açıklık ≤2	<2 gün	-	-	0,520
	2-7 gün	2	3	
	≥7 gün	21	21	
Servikal açıklık >2	<2 gün	3	2	0,828
	2-7 gün	4	4	
	≥7 gün	10	10	
Servikal silinme <0,50	<2 gün	-	-	0,517
	2-7 gün	1	2	
	≥7 gün	20	20	
Servikal silinme ≥0,50	<2 gün	3	2	0,842
	2-7 gün	5	5	
	≥7 gün	11	11	

Tablo 3. Grupların kazanılan gün sayısı, doğumdaki gebelik haftası ve 36 gebelik haftasını aşan olgu sayısına göre karşılaştırılması

	MgSO ₄	Ritodrin HCl	p
Kazanılan gün sayısı	19,9±13,6	16,12±11,8	0,191
Doğumdaki gebelik haftası	35,5±2,6	35,22±1,9	0,596
>36 hafta gebelik sayısı n (%)	12/40 (30)	16/40 (40)	0,348

Tablo 4. Grupların maternal kan basıncı, nabız dakika sayısı, fetal kalp hızı, yenidoğan apgar ve kilolarının karşılaştırılması

	MgSO ₄		Ritodrin HCl		*p
	TÖ	TS	TÖ	TS	
SKB	112±10	109±11	116±10	114±11	0,067
DKB	66±9	63±9	67±8	65±6	0,247
NDS	83±5	84±6	83±6	108±8	0,001
FKH	133±7	134±7	134±7	143±8	0,001
Apgar 5.dk	-	8,65	-	8,3	0,072
Yenidoğan ağırlığı(gr)	-	2460	-	2784	0,778

TÖ: tedavi öncesi; TS: tedavi sonrası; SKB: sistolik kan basıncı; DKB: diastolik kan basıncı; NDS: nabız dakika sayısı; FKH: fetal kalp hızı. *p: her iki grup arasında tedavi sonrasındaki verilerin "p" değeri.

TARTIŞMA

Preterm doğum, gelişmiş ülkelerde dahi perinatal mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir.¹² Preterm doğum eylemi, gerçek teşhisi zor ve tedavisinde yan etkileri yüksek olan ilaçların kullanıldığı yüksek riskli gebelik durumudur. Tedavide yaygın olarak kalsiyum kanal blokerleri, beta sempatomimetikler ve magnezyum sülfat kullanılmaktadır. Amaç, gebeliği terme kadar ulaştırmak veya gestasyonel haftayı ilerleterek bebeğin doğum kilosunu arttırmak veya en azından fetal akciğer matürasyonuna katkıda bulunan kortikosteroid uygulanmasına zaman kazanmaktır.¹³ Ancak bu ilaçların etkinliği yanında çeşitli potansiyel yan etkileri mevcuttur. Bu nedenle etkinliği yüksek ancak yan etki potansiyeli düşük olan tedavinin tercih edilmesi önem taşımaktadır. Çalışmamızda tokolitik tedavide yaygın olarak kullanılan magnezyum sülfat ve ritodrin hidroklorürün etkinlik, maternal, fetal ve neonatal etkilerini karşılaştırarak hangi tedavi protokolünün tercih edilebileceğine ışık tutmaya çalıştık.

Preterm doğum eyleminde amaç, uterin kontraksiyonları azaltarak gebelik süresini uzatmaktır. Magnezyumun, kalsiyum ile kompetitif antagonist etkileşime girerek intrasellüler kalsiyumu azalttığı, sinir dokusunda kalsiyumla yer değiştirerek impulsların geçişinin yavaşlattığı ve direk sellüler etkiyle myometrial kontraktiliteyi azalttığı bildirilmektedir.^{14,15} Myometrial kontraktilite serum magnezyum

düzeyleri 5-8mg/dl iken inhibe olmaktadır.^{14,16} Beta 2 adrenerjik reseptör uyararı olan ritodrin, uterus-taki beta 2 adrenerjik reseptörleri uyararak hem siklik adenozin monofosfat (cAMP) oluşumu ve hücre içine kalsiyum girişini, hem de aktin myozin kompleksinin oluşumunu engelleyerek uterus düz kaslarında gevşeme meydana getirmektedir. Bu etki mekanizmalarıyla her iki ajanın tokolitik olarak etkili olduğu kabul edilmektedir.¹⁷⁻¹⁹ Tokolitik tedavinin başarısı, doğumu ne kadar süreyle geciktirdiğinin değerlendirilmesiyle yapılmaktadır. Spisso ve ark. MS'in primer tokolitik ajan olarak başarı sağladığını, Madden ve ark. ise 48 saat için %80, 7 gün ve üzeri için %61 oranında doğumu geciktirdiklerini bildirdiler.^{20,21} Leveno ve ark yaptıkları çalışmada tokolitik tedavide ritodrinin kısa süre için etkili olduğunu, uzun süre için bir yararı olmadığını gösterdi.²² Tokolitik olarak MS ve RH'ün kullanıldığı çalışmalarda her ikisinin başarılı olduğu saptandı.^{23,24} Son yıllarda yapılan çalışmalar ise MS'in tokolitik olarak etkinliği oladığı yönündedir. Mercer ve Merlino, 19 randomize klinik çalışmayı değerlendirdikleri çalışmalarında MS'in doğumu 48 saat ve 7 gün geciktirmede başarılı olmadığını bildirirken, başka bir meta analizde de MS'in erken doğumu önlemede veya geciktirmede etkili olmadığı yayınlandı.^{14,25} Başka bir çalışmada ise tokolitik olarak RH'ün başarısız olduğu durumlarda MS ile destekleyici tedavinin doğumu geciktirmede etkili olduğu yayınlandı.¹⁵ Çalışmamızda, MS grubunda %92,5; RH grubunda %95 olguda doğumun 2 günden fazla geciktirildiği gözlemlendi. Doğumun 7 günden fazla geciktirilme oranı ise her iki grupta aynı idi (%77,5). Tokolitik tedavide kullanılan her iki ajanın birbirine üstünlüğü saptanmadı. İntravenöz MS veya RH tedavisinin oral tedavi ile sürdürülmesine ilişkin yapılan çalışmalarda, her iki tokolitik tedavinin, birbirine üstünlüğünü arttırmada katkı sağlamadığı gibi, ilaç kullanılmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da doğum süresini uzatma açısından anlamlı bir fark bulunmadı.^{26,27} Çalışmamızda, her iki grupta da intravenöz tedavi sonrası oral tokolitik tedavi sürdürüldü ve başarı oranları benzerdi.

MS ve RH'ün doğumu geciktirmede başarılı olmalarına rağmen çeşitli istenmeyen yan etkileri mevcuttur. MS tedavisi sırasında sıcak basması, güçsüzlük, bulantı, kusma, baş dönmesi, gözlerde yanma şikayetlerine rastlanmaktadır.^{24,28-30} RH ile bulantı, kusma, baş ağrısı, titreme, çarpıntı, taşikardi, taşipne ortaya çıkmaktadır.^{24,28,30} Çalışmamızda

İV tedavi sırasında MS grubunda sıcak basması ve gözlerde yanma; RH grubunda çarpıntı, taşikardi, titreme ve solunumun hızlanması anlamlı fazla idi. İV tedavi sırasında MS grubunda doz ayarlaması gerekmezken, RH grubunda 8 olguda aşırı taşikardi nedeniyle doz azaltıldı. İV tedavi sonrasında başlanan oral tedavi ile gözlenen semptomlar hafifti, ancak, oral magnezyum tedavisi sırasında oluşan aşırı bulantı kusma nedeniyle doz azaltılması gerekti.

Her iki ilaç tedavisinin maternal kardiyovasküler sistem üzerine etkileri bulunmaktadır. Thiagarajah ve ark'ı çalışmalarında MS'in SKB'ı anlamlı düşürdüğünü, DKB'ı değiştirmedeğini; RH'ün SKB'ı değiştirmeyip DKB'ı düşürdüğünü buldular.²⁴ Çalışmamızda hem MS hem de RH'ün SKB ve DKB'ı düşürdüğü, NDS'nin arttırdığı saptandı. Her iki tedavi grubu karşılaştırıldığında NDS'nin RH ile anlamlı derecede daha yüksek olduğu gözlemlendi.

Magnezyum sülfat ve RH tedavisinin fetüs kardiyovasküler sistemi üzerine de istenmeyen etkileri mevcuttur. Her iki ilaç tedavisi ile de fetal kalp hızını arttırmaktadır.²⁴ Çalışmamızda da benzer sonuçlar bulundu. Özellikle RH grubunda MS grubuna göre FKH'nin anlamlı derecede yüksek olduğu gözlemlendi. Yapılan çalışmalar MS ve RH'ün yenidoğan ağırlığı, apgar skorları ve perinatal sonuçlar üzerine yararlı etkileri olmadığını gösterdi.^{19,25,26} Ancak, son zamanlarda MS'in yenidoğan da nöroprotektif etkisi olduğuna ilişkin kanıtlar sunuldu.^{31,32} Erken doğum tehdidi için MS tedavisi alan kadınların 6145 bebeğinin incelendiği bir çalışmada, MS'in yenidoğan mortalitesi üzerine anlamlı etkisinin olmadığı, serebral palsy ve motor disfonksiyonu azalttığı bildirildi.³¹ Çalışmamızda sadece perinatal sonuçlar değerlendirilmiş olup, her iki tedavi grubu arasında yenidoğan apgar skoru ve kiloları açısından anlamlı bir fark saptanmadı.

Bu çalışma sadece MS ve RH'ün etkinliği, yan etki potansiyeli ve fetal sonuçlarını karşılaştırmak için yapılması dolayısıyla kontrol grubu oluşturulmadı. Ancak kontrol grubunun oluşturulması, her iki ajanla hem İV, hem de oral tedavinin karşılaştırılması açısından önemli katkıda bulunabilir.

Sonuç olarak, erken doğum tehdidi tanısında kullanılan MS ve RH arasında başarılı tokolitik tedavi, tokolitik tedavinin kesilmesi veya değiştirilmesi açısından anlamlı bir fark saptanmadı. Ancak, intravenöz tedavide MS ile tedavi edilen grupta maternal yan etkilerin daha az olduğu saptandı. Her iki

grupta oral tedaviye uyum benzerdi. Fetal kalp hızı RH tedavisiyle belirgin artarken, yenidoğan apgar ve kiloları arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Maternal ve fetal yan etkiler göze alındığında, erken doğum tehdidinde MS tedavisinin öncelikle uygulanabileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

- Gibbs RS, Danforth DN, Karlan BY, Haney AF: Preterm labor. Danforth's obstetrics and gynecology: Preterm labor and post-term delivery, 10th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008: 165-97.
- Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2005. Natl Vital Stat Rep 2006;55(11):1-18.
- Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31(5):579-87.
- Winkvist A, Mogren I, Högborg U. Familial patterns in birth characteristics: impact on individual and population risks. Int J Epidemiol 1998;27(2):248-54.
- Wen SW, Goldenberg RL, Cutter GR et al. Smoking, maternal age, fetal growth, and gestational age at delivery. Am J Obstet Gynecol 1990;162(1):53-8.
- Roberts WE, Morrison JC, Hamer C, Wisner WL. The incidence of preterm labor and specific risk factors. Obstet Gynecol 1990;76(1 Suppl):85-9.
- Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B et al. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol 1995;173(4):1231-5.
- Creasy RK, Resnik R, Iams JD. Preterm labor and delivery. Maternal-fetal medicine: principles and practice, 5th edition. Philadelphia, Elsevier Health Sciences, 2004: 623-63.
- Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL, Corliss DK, Andrews JB, Carpenter AH. The Alabama preterm birth prevention project. Obstet Gynecol 1990;75(6):933-9.
- Katar S, Devocioğlu C. Dicle Üniversitesi Yenidoğan Bakım Ünitesinde izlenen çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerin değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi 2006;33(4):248-51.
- Cohen, J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. New York: Academic Press, 1977: 75-107.
- Lumney J. Epidemiology of preterm birth. Balliere's Clin Obstet Gynecol 1993;7:477-98
- Berkman ND, Thorp JM Jr, Lohr KN et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: a review of the evidence. Am J Obstet Gynecol 2003;188(6):1648-59.
- Mercer BM, Merlino AA. Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth. Obstet Gynecol 2009;114(3):650-68.
- Kawagoe Y, Sameshima H, Ikenoue T, Yasuhi I, Kawarabayashi T. Magnesium sulfate as a second-line tocolytic agent for preterm labor: a randomized controlled trial in Kyushu Island. J Pregnancy 2011;2011:965060.
- Petrie RH. Preterm parturition. Tocolysis using magnesium sulfate. Semin Perinatol 1981;5(3):266-73.
- Macones GA, Sehdev HM, Berlin M, Morgan MA, Berlin JA. Evidence for magnesium sulfate as a tocolytic agent. Obstet Gynecol Surv 1997;52(10):652-8.
- Anotayanonth S, Subhedhar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. Cochrane Database Syst Rev 2004;18(4):CD004352.
- Cox SM, Sherman ML, Leveno KJ. Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. Am J Obstet Gynecol 1990;163(3):767-72.
- Spisso KR, Harbert GM Jr, Thiagarajah S. The use of magnesium sulfate as the primary tocolytic agent to prevent premature delivery. Am J Obstet Gynecol. 1982;142(7):840-5.
- Madden C, Owen J, Hauth JC. Magnesium tocolysis: serum levels versus success. Am J Obstet Gynecol 1990;162(5):1177-80.
- Leveno KJ, Little BB, Cunningham FG. The national impact of ritodrine hydrochloride for inhibition of preterm labor. Obstet Gynecol 1990;76(1):12-5.
- Hollander DI, Nagey DA, Pupkin MJ. Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride: a randomized comparison. Am J Obstet Gynecol 1987;156(3):631-7.
- Wilkins IA, Lynch L, Mehalek KE, Berkowitz GS, Berkowitz RL. Efficacy and side effects of magnesium sulfate and ritodrine as tocolytic agents. Am J Obstet Gynecol 1988;159(3):685-9.
- Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database Syst Rev. 2002;(4):CD001060.
- Ricci JM, Hariharan S, Helfgott A, Reed K, O'Sullivan MJ. Oral tocolysis with magnesium chloride: a randomized controlled prospective clinical trial. Am J Obstet Gynecol 1991;165(3):603-10.
- Martin RW, Perry KG Jr, Hess LW, Martin JN Jr, Morrison JC. Oral magnesium and the prevention of preterm labor in a high-risk group of patients. Am J Obstet Gynecol 1992;166(1Pt1):144-7.
- Beall MH, Edgar BW, Paul RH, Smith-Wallace T. A comparison of ritodrine, terbutaline, and magnesium sulfate for the suppression of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1985;153(8):854-9.
- Nassar AH, Sakhel K, Maarouf H, Naassan GR, Usta IM. Adverse maternal and neonatal outcome of prolonged course of magnesium sulfate tocolysis. Acta Obstet Gynecol Scand 2006;85(9):1099-103.
- Ridgway LE, Muise K, Wright JW, Patterson RM, Newton ER. A prospective randomized comparison of oral terbutaline and magnesium oxide for the maintenance of tocolysis. Am J Obstet Gynecol 1990;163(3):879-82.
- Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database Syst Rev 2009;21(1):CD004661.
- Marret S, Chollat C, Levèque C, Marpeau L. Prevention of cerebral palsy using magnesium sulfate in pre-term newborns. Arch Pediatr 2011;18(3):324-30.