

# Preterm Eylemde Tokolizle Birlikte Eritromisin Tedavisinin Gebelik Prognozuna Etkisi\*

Sibel PEKDEMİR<sup>1</sup>, Turgut YARDIM<sup>2</sup>, Füsun VAROL<sup>3</sup>, M.Ali YÜCE<sup>3</sup>

## ÖZET

20-36. gebelik haftaları arasında preterm eylem saptanan membranları intakt 41 gebe çalışmaya alındı. Hastalara ritodrin ile tokoliz başlandı ve 18 kişilik hasta grubuna tokolize ek olarak 2g/gün oral eritromisin 7 gün süreyle verildi, gebeligin izlediği seyir takip edildi. Eritromisin alan grupta PROM oranıyla (%22) ile almayan grup (%21) arasında fark yoktu. Eritromisin grubunda  $230 \pm 10 \mu\text{g}/\text{d}$  ve Kontrol grupta  $210 \pm 65 \mu\text{g}/\text{d}$ . lik ritodrin dozu ile esefektif tokolitik tedavi sağlandı. Uygulanan tokoliz süresi eritromisin verilen grupta ( $31.36 \pm 17.47$ ) kontrol grubuna oranla ( $20.33 \pm 9.72$ ) daha uzun devam etti, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ). Aynı gebelikte preterm eylem, eritromisin alan 3 (%16) hastada, kontrol grunda ise 2 (%8) hastada tekrarladı. Eritromisin verilen hastaların 5'i (%27), eritromisin verilmeyen hastaların 8'i (%34) preterm doğum yaptı. Doğum haftası ve doğum tarihi gruplar arası farklılık içermiyordu. En göze çarpan fark gebelik uzama süresinde gözlandı. Bu süre eritromisin alan grupta  $70.45 \pm 34.52$  gün, Kontrol grupta  $46.93 \pm 30.74$  gündü ( $p < 0.05$ ). Empirik eritromisin kullanımı, gebelik süresini uzatmaya ve dolayısıyla preterm doğum oranını azaltmaya, neonatal kayıpları önlemeye yardımcı olmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Preterm eylem, eritromisin

## SUMMARY

### THE EFFECT OF ERYTROMYCIN IN COMBINATION WITH TOCOLYTIC THERAPY IN PRETERM LABOR TO PREGNANCY PROGNOSIS

Fortyone patients with premature contractions and intact membranes between 20-36 weeks of gestation were taken into the study. Tocolysis was initiated with ritodrin and 18 patients had erythromycin orally (2g/day) for 7 days in addition to tocolysis. The patients were followed during the rest of their pregnancy. There was no significant difference in the incidence of PROM between the groups with erythromycin (%22) and without erythromycin (%21).

For erythromycin group, effective tocolysis was maintained with  $230 \pm 10 \mu\text{g}/\text{min}$  whereas other group had same result with  $210 \pm 65 \mu\text{g}/\text{min}$  ( $p > 0.05$ ). The duration of tocolysis in erythromycin group ( $31.36 \pm 17.47$ ) was longer than that in non-user group ( $20.33 \pm 9.72$ ), however there was no statistical significance ( $p > 0.05$ ). Moreover, preterm contractions recurred in 3 patients of erythromycin group and 2 patients in non-user group. Preterm delivery occurred in 5 (27%) patients in erythromycin group and 8 (34%) patients in non-user group. There were no statistical difference in terms of birth weight and duration of gestation between two groups. Nevertheless, there was a significant difference in lengthening of duration of gestation. This duration was  $70.49 \pm 34.52$  days in erythromycin group and  $46.93 \pm 30.74$  days in non-user group ( $p < 0.05$ ). In conclusion, empirical use of erythromycin may help lengthening the duration of gestation, so reducing preterm labor and neonatal loss.

**Key Words:** Preterm labor, erythromycin

\* 5.Uluslararası Perinatoloji Kongresinde poster olarak tebliğ edilmiştir.

<sup>1</sup> Uzm.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, EDİRNE

<sup>2</sup> Prof.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, EDİRNE

<sup>3</sup> Yrd.Doç.Dr., Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, EDİRNE

Preterm doğum, perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Membranlar intaktken spontan preterm eylem, bütün preterm doğumların üçte birinden daha fazlasından sorumludur (1,2). Bu hastalarda standart tedavi, tokolitik ajanlarla gebelik süresini uzatmaya yöneliktir. Amniotik kavitede subklinik mikrobial invazyon bulunması ile idiopatik preterm doğum arasındaki ilişkiyi gösterir pek çok sayıda çalışmanın varlığı tedaviye antibiyotik eklenmesinin gerekliliği sonucunu doğurmıştır. Sorumlu tutulan mikroorganizmalar, daha çok servikovajinal mikroorganizmalardır. Bu ajanlar asendan yolla direk olarak desidua, korioamnion, plasentaya yayılarak enfeksiyona yol açarlar (2,3,4). Sadece birkaç çalışmada antibiyotik kullanımının gebeliği uzattığı yönünde sonuçlar vardır, çok daha fazla çalışmada ise anlamlı sonuca raslanmamıştır (5,6,7).

Bu çalışmada, kliniğimizde nedeni açıklanamayan preterm eylem tanısıyla yatırılan hastalarda rutin tokolitik tedaviyle birlikte eritromisin verilmesinin gebeliğin gidişine olan etkisini saptamayı amaçladık.

## MATERİYAL VE METOD

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına Eylül 93 ile Ağustos 94 arasında çeşitli nedenlerle başvurup, preterm eylem saptanan, membranları rüptüre olmamış, yaşıları 17-36 arasında değişen olgular araştırma kapsamına alındı. Diğer obstetrik komplikasyonu bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Karin, kasık ve bel ağrısı, uterus kontraksiyonu, aşağıya doğru basınç hissi, hafif kanama, vajinal yoldan sıvı veya mukus gelmesi şikayetleri olan tüm hastalar klinik ve ultrasonografik değerlendirmeden sonra Nihon Kohden OMF-8100K kardiotokodinamometre cihazı ile kontraksiyonları izlendi. En az 10 dakikada 1 kontraksiyon olan ve sedasyon ve hidrasyona (1000 cc %5 Dekstroz 2 saatte gidecek şekilde) cevap alınamayan hastalar preterm eylem düşünülerek eğer bir kontrendikasyon yoksa ritodrin infüzyonuna başlandı. Kontraksiyonları 48 saatin üzerinde durdurulan ritodrin dozu maksimum doz olarak belirlendi. Kalp hızı 120 vurum/ dakikayı aşlığında ritodrin dozunun 1/10 u kadar verapamil infüzyon sıvısına eklendi. Tokolitik tedavi 36. gebelik haftası bitiminde sonlandırıldı. Bu hastalar içinden rasgele seçilen 18 kişilik hasta grubuna ise 2g/gün den 7 gün oral eritromisin eklendi. Bir

hastada gelişen gastrointestinal yakınmalar dışında hastalar eritromisini tolere ettiler.

Tedavi edilen ve tokolitik ilaçları kesilen hastalarda yeniden kontraksiyonları başlaması durumunda tokoliz tekrarlandı. Her iki grupta toplam 5 hastada yeniden tokolitik tedavi başlamak gerekti.

Yapılan tedaviler süresince hastalar biyokimyasal ve hematolojik parametrelerle de takip edildi. Vakaların doğum haftaları, bebeklerin doğum tarihi, PROM ve preterm doğum gelişimi kaydedildi.

Sonuçlar NCSS (Number Cruncher Statistical System, 4.21, Utah) istatistik yazılımı ile değerlendirildi. İstatistik değerler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Gruplar arası farklar Mann-Whitney testi, grup içi farklılıklar Wilcoxon testi ile değerlendirildi.

## BULGULAR

41 gebe protokol kapsamına alındı. Bunlardan 23 ü sadece tokolitik tedavi alırken 18 i tokolizle birlikte eritromisin kullandı. Grupların demografik, reproduktif, obstetrik öyküleri arasında klinik ve istatistik olarak bir fark yoktu. Grupların bu özelliklerini Tablo I de gösterilmiştir.

**TABLO I:** Demografik, obstetrik öykü

	Eritromisin	Kontrol
Yaş	26.21 $\pm$ 4.88	27.05 $\pm$ 4.72
Gebelik yaşı	30.76 $\pm$ 4.79	32.14 $\pm$ 2.41
↓ Sosyo-ek.	%5.6(1/18)	%17.4(4/23)
Primigravid	%61.1(11/18)	%47.8(11/23)
Primipar+Multipar	%38.9(7/18)	%52.2(12/23)
Abortus	%11.1(2/18)	%13(3/23)
Önceki preterm	27.8(5/18)	%26.1(6/23)
Sigara	%11.1(2/18)	%4.3(1/23)

Bu tabloda dikkat çekici parametre, hastaların daha önceki gebeliklerinde preterm eylem geçirmiş olma oranıdır. Her iki grupta da yaklaşık her 4 gebeden biri önceki gebeliğinde yine preterm doğum riskiyle karşılaştı, bu da idiopatik preterm eylemli hastalarda literatürde gösterilen en önemli risk faktörlerinden biridir.

Grupların alınan serviko vaginal sıvının mikrobiyolojik incelemesinde eritromisin alan grupta 3 hastada bakterial vajinosis, 1 hastada trikomonas, 1 hastada klamidya, 1 hastada gonore ve 5 hastada kandida saptandı. Kontrol grubunda ise 2 hastada bakterial vajinosis, 1 hastada klamidya, 1 hastada B grubu streptokok ve 5 hastada kandida görüldü.

Yapılan servikal muayenede her iki grupta da Bishop skoru 2 ve üzerinde idi. Gruplar seçilirken Bishop skoru yönünden ayırm yapılmadı. Hastaların tokoliz dozu ve süreleri aşağıdaki tabloda yer almaktadır.

**TABLO II:** Tokoliz dozu ve süresi

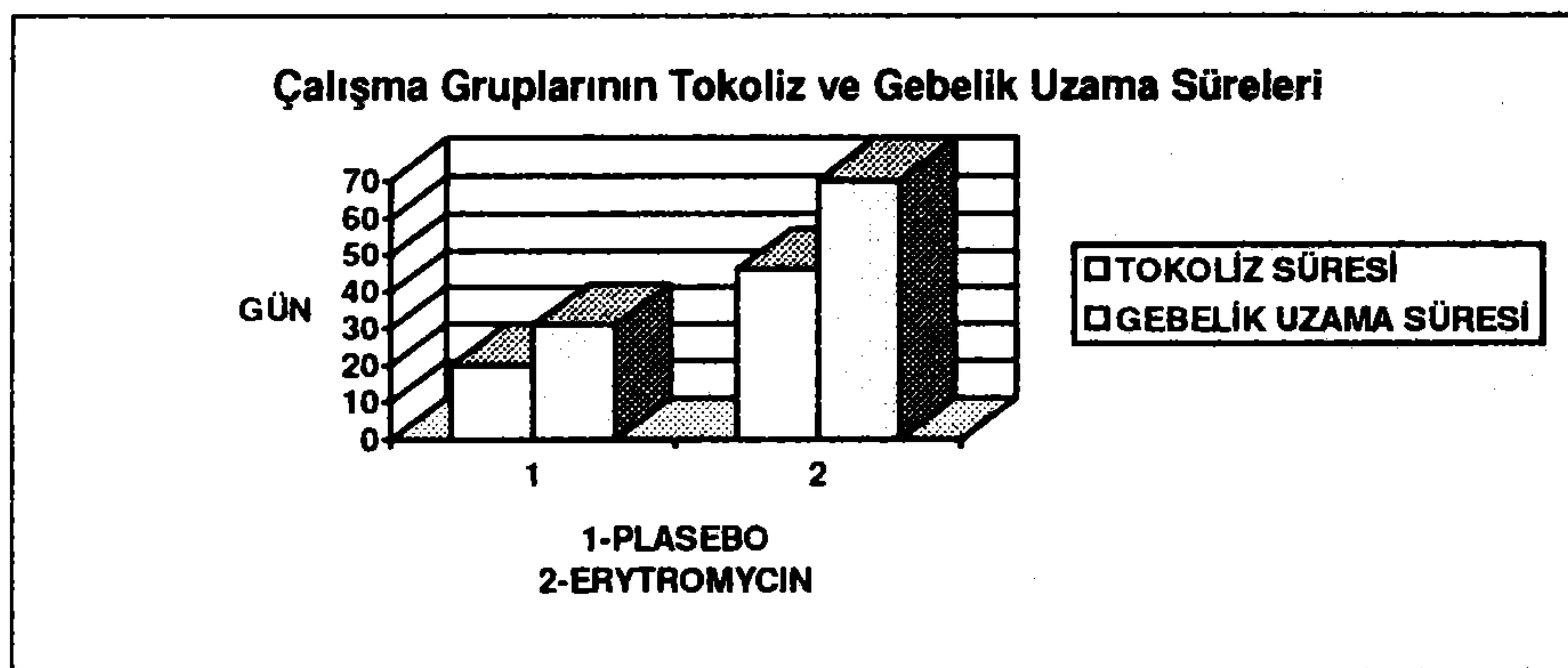
	Eritromisin	Kontrol	p.....
Tokoliz dozu	230±10	210±65	0.37
Tokoliz süresi	31.36±17.47	20.33±9.72	0.65

Grupların ikisinde de kontraksiyonları durdurmak için gerekli olan ritodrin dozu  $230\pm10 \mu\text{g}/\text{dk}$ . ve  $210\pm65 \mu\text{g}/\text{dk}$ . gibi birbirine yakın düzeydeydi. Eritromisin uygulanması efektif dozu azaltmadı, hatta daikada 20  $\mu\text{g}$  daha fazla ritodrin gerektirdi. Tokoliz süresini ele aldığımızda eritromisin eklemekle 11.03 gün daha fazla tokolitik tedaviye devam etme olanağına sahip olduk.

Olguların PROM oranı, eylem tekrarı, doğum haftası, gebelik uzama süresi, doğum tarihi, preterm doğum oranları Tablo 3 te gösterilmiştir.

**TABLO III:** Obstetrik prognoz.

	Eritromisin	Kontrol	p.....
PROM	4/18(%22)	5/23(%21)	
Eylem tekrarı	3/18(%16)	2/23(%8)	
Gebelik uzama süresi	70.45±34.52	46.96±30.74	0.01
Doğum haftası	36.72±2.78	36.21±2.92	0.84
Preterm doğum	5/18(%27)	8/23(%34)	
Doğum tarihi	2956±539	2850±573	0.73

**GRAFİK 1:**

PROM oranının ve eylem tekrarında gruplar arası farklılık gözlenmemesi tedaviye eritromisin eklenmesinin enfeksiyon kaynağının eredike edilemediğini gösteriyor. Bu da eritromisinin bakteriostatik etkisi ve vajen pH'nda inaktiv olmasıyla açıklanabilir. İşte bu noktada varsa spesifik etkenin saptanması ve uygun antibiyotik kullanılması ağırlık kazanmaktadır. Tokoliz süresinin uzatılmasına ve gebelik süresinin istatistiksel olarak anlamlı derecede ( $p<0.05$ ) uzamasına karşılık doğum haftasının 0.51 hafta gibi hiç dikkate alınmayacak bir fark göstermesi, sadece tokoliz alan grupta gebelerin tokolitik tedavi kesilmesinden sonra % 56 (12/23)ının 38.haftayı doldurduktan sonra doğum yapmasından

kaynaklanmaktadır. Yine eritromisin kullanımının, preterm doğum oranını %7 gerilettiği görülmektedir. İstatistiksel açıdan anlamlı olmamakla birlikte antibiyotik grubunda 106 gramlık bir tari kazancı saptanmıştır.

## TARTIŞMA

Biz intakt membranlı açıklanamayan preterm eylemde patofizyolojik mekanizmaları dikkate alarak, oral eritromisin kullandık. Bu amaca götüren neden servikovajinal mikroorganizmaların direk ya da indirek yolla alt uterin segmente yerleşerek preterm eyleme yol açtığı geçerlidir. Temel mekanizma da fetal zarlarda bulunan

gliserofosfolipitlerin parçalanması sonucu açığa çıkan PG lerdır. Fosfolipaz A2 ve C aktivitesi bu parçalanmadan sorumludur (8,9). Bunun bir başka kanıtı, amniotik sıvıda ve sezeryan sırasında alt uterin segmentte alt genital trakt mikroorganizmalarına ait mikroorganizmaların üretilmesidir. Servikal dilatasyon mikroorganizmaların yerleşimini daha da kolaylaştırmaktadır. Eritromisin özellikle serviksi dilate olan vakalarda daha etkifiz izlenmiştir (10).

Schneider'in yaptığı çalışmada vakaların %25 inde tokolitik tedavi yetersiz kaldı. Tokolitiklere steroid ve antibiyotiklerin eklenmesinin özellikle 30. gebelik haftasından önce düşük doğum ağırlıklı infantlarda yaşam süvisini artutmaya büyük oranda yardımcı olduğunu göstermiştir(11)

Eritromisin hem aerob hemde anaeroblara etkili bakteriostatik ajandır. Özellikle proteazların üretimi ve salınımına etkilidir. Serviksi 1cm. den daha fazla dilate olanlarda 1 haftalık eritromisin kullanımı istatiksel anlamlıdır. Bu anlamlık gebelik stresini uzatma ve preterm doğumların engellenmesinde görülmüştür (8,10).

Eritromisin, vajinal pH'da inaktiftir, maternal seruma eşdeğer konsantrasyonda uterin dokularda bulunur. Efektif endometrial konsantrasyon düzeyi, servikovajinal mikroorganizmaların yayılımını

önler, subinhibitör konsantrasyonlarda bile bakteriyel protein sentezini ve bakteriyel virulans faktörlerinin salınımını azaltır (1).

Çalışmamızda PROM ve eylem tekrarının gruplar arası farklılık göstermemesi eritromisinin bakteri yükünü efektif gerçekleştirememesinden- dendir. Bu noktada etken olan mikroorganizmanın ortaya çıkartılarak, etkene yönelik tedavi yapılması daha yararlı olacaktır.

Granovsky-Grisaru ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada in vitro olarak gebe fare myometriumunda eritromisinin stimülantlardan bağımsız olarak kontraksiyonları azaltmaya yol açtığı saptanmıştır. Eritromisin, antibiyotik olmasının yanısıra primer uterin kontraksiyonları gerileterek gebelik süresini uzatabilir (12).

Sonuçta empirik olarak kullanıldığından bile eritramisinin tokoliz süresini uzatması ve gebelik süresini uzatması, bebeğin doğumunu geciktirerek bize zaman kazandırması açısından anlamlıdır. Özellikle preterm bebekler için intrauterin geçireceği sürenin, postpartum morbidite ve mortalite riski dolayısıyla önemi bilinen bir geçektir. Üstelik bu bebeklerin postpartum bakımları ve izlemeleri, preterm eylemin önlenmesi ve tedavisinden çok daha fazla maddi ve manevi külfettir.

## KAYNAKLAR

1. Roberto Romero et al. Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes : A multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 169: 764-74,1993.
2. Crasy. Preterm birth prevention: Where are we?. *Am J Obstet Gynecol*. 168: 1223-1230, 1993.
3. James A McGregor et al. Cervicovaginal microflora and pregnancy outcome: Result of a double-blind, placebo-controlled trial of erytromycin treatment. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 163: 1580-91, 1990.
4. Sharon L. Hillier et al. Microbiologic causes and neonatal outcomes associated with chorioamnion infection. *Am. J. Obstet Gynecol.* 165: 955-61,1991.
5. Winkler M. et al. Erytromycin therapy for subclinical intrauterine infections in threatened preterm delivery-a preliminary report. *J.Perinat. Med.* 16:253-5, 1988.
6. McGregor JA, French J, Seo K. Adjunctive clindamycin therapy for preterm labor: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J. Obstet. Gynecol.* 165:867-75,1991.
7. Morales WJ. et al. A randomized study of antibiotic therapy in idiopathic preterm labor. *Obstet. Gynecol.* 72: 829-33, 1988.
8. James A. McGregor. et al. Association of cervicovaginal infections with increased vaginal fluid phospholipase A2 activity. *Am.J.Obstet Gynecol.* 167: 1588-94, 1992.
9. Bennett., M. N. Elder. The mechanisms of preterm labor: Common genital tract pathogens do not metabolize arachidonic acid prostaglandins or to other eicosanoids. *Am. J. Obstet Gynecol.* 166: 1541-45,1992.
10. JA. McGregor. et al. Adjunctive erytromycin treatment for idiopathic preterm labor: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 154: 98-103, 1986.
11. Schneider et al. Klassifikation der Frühgeburt und ihre Bedeutung für die prevention. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, 54: 12-19,1994.
12. Granovsky-Grisaru S. et al. Effects of erytromycin on contractility of isolated myometrium from pregnant rats. *Am. J. Obstet Gynecol.* 174(1): 636, 1996.