

İndometazin' in Fetal Beyin Orta, Renal ve Umbilikal Arter Kan Akımı ve Amnios Sıvısı Üzerine Etkileri*

Gürsel ERKİLİNÇ, Nuray GÜNAY, Cemal ARK, Ahmet GÜL
SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

ÖZET

İNDOMETAZİNİN FETAL BEYİN ORTA, RENAL VE UMBİLİKAL ARTER KAN AKIMI VE AMNİOS SIVISI ÜZERİNE ETKİLERİ

Erken doğum tehdidinde tokolitik olarak kullanılabileceği önerilen İndometazin'in beyin orta arter, renal arter, umbilikal arter ve amniotik sıvı indeksi üzerine etkilerini incelemektir. 24-32. gebelik haftaları arasında çalışmaya katılmayı kabul eden 50 sağlıklı primigravid gebe çalışma grubu olarak alınmıştır. Ultrasonografi ile biyometrik ölçümler yapılarak sol lateral dekübitus pozisyonunda indometazin tedavisi öncesi ve 100 mg. anal supozituar indometazin verildikten 2-3 saat sonra ve 2x100 mg/gün 4 günlük indometazin tedavi sonrası beyin orta arter, renal arter, pulsatil indeks (PI), umbilikal arter sistol/diastol (S/D) ölçümleri kaydedilmiş ve ayrıca indometazin başlamadan önce ve başladıktan 4 gün sonra amniotik sıvı indeksi ölçümleri yapılmıştır. İndometazin başlamadan önce ve başladıktan 2-3 saat ve 4 gün sonraki orta beyin arter, renal arter PI, umbilikal arter S/D değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir (P>0.05). 50 olgunun 6'sında amniotik sıvı indeksi anlamlı derecede azalmıştır. İzlenebilen 31 fetusta erken neonatal dönemde kardiyopulmoner sorun gözlenmemiştir. 24-32 gebelik haftaları arasında amniotik sıvı indeksi haftada en az 2 kez ölçülerek indometazin alternatif tokolitik olarak kısa süreli (3-4 gün) kullanılabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: İndometazin, beyin orta arter, renal arter, umbilikal arter, amniotik sıvı indeksi.

SUMMARY

THE EFFECTS OF INDOMETHACIN ON THE MIDDLE CEREBRAL ARTERY, RENAL ARTERY AND UMBILICAL ARTERY BLOOD FLOW AND ON THE AMNIOTIC FLUID

To investigate the effects of indomethacin on the middle cerebral artery, renal artery and umbilical artery blood flow and on the amniotic fluid index (AFI) in the cases of preterm pregnancy. Fifty (50) healthy primigravid women varying between 24-32 gestational weeks were included in the study. Before indomethacin treatment and 2-3 hours after 100 mg. indomethacin anal suppository and four days after 2x100 mg/day indomethacin received middle cerebral artery, renal artery pulsatility index (PI) and umbilical artery systole/diastole (S/D) ratios and amniotic fluid index were recorded and compared. Middle cerebral artery, renal artery PI and umbilical artery S/D ratios were not significantly different before and after indomethacin therapy. But ASI were decreased in six cases (12%) out of fifty. Thirteenth one (31) fetuses who were followed up to early neonatal age and there were not found any cardiopulmonary side effects. We concluded that between 24-32 gestational weeks, indomethacin can be used as an alternative tocolytic agent followed with amniotic fluid index evaluation at least two times a week.

Key Words: Indomethacin, middle cerebral artery, renal artery, umbilical artery, amniotic fluid index.

İndometazin gebelikte preterm doğum eylemin (1,2) ve polihidramnios (3,4) tedavisinde kullanılmaktadır. İndometazin fetal duktus arteriosusun geçici daralmasına (5) neden olduğunu ve renal arter kan akımının azalttığını (6) bildiren çalışmalar mevcuttur. Duktus arteriosusun geçici daralması ya da kapanması durumunda sol ventrikülden daha fazla kan hacmi çıkışı olmakta ve beyne daha fazla kan akımı olacağı bildirilmektedir (7). Bu çalışmanın amacı erken doğum tehdidinde ve polihidramnios tedavisinde

kullanılabileceği önerilen indometazinin, fetal kan akımı ve amniotik sıvısı üzerine etkisini araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD

SSK Bakırköy Doğumevi Kadın Hastalıkları ve Çocuk Hastanesi Gebe Polikliniği'ne, 1994 Ekim-Aralık tarihlerinde normal gebelik kontrolü amacıyla başvurmuş 24-32. gebelik haftalarında değişen ve çalışmaya katılmayı kabul eden 50 primigravid gebe çalışma grubunu oluşturmuştur. Üriner enfeksiyonu, preeklampsi, ailesel veya saptanmış diabeti bulunanlar çalışma grubuna alınmamıştır.

Ultrasonografi ile biyometrik ölçümler yapılarak, sırtüstü ve yarı sola yatar biçimde fetal renal, orta beyin

(*) 1. Uluslararası Obstetrik ve Jinekoloji Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur. 2-6 Haziran 95, Belek/Antalya.

Yazışma adresi: Dr. Ahmet Gül, SSK Bakırköy Doğumevi Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Bakırköy/İstanbul

ve umbilikal arterlerde Doppler değerleri araştırılmıştır. İndometazin 100 mg anal supozituar verildikten 2-3 saat ve 2x100 mg/gün 4 günlük tedavi sonrası aynı damarlarda Doppler ölçümleri yapılarak kaydedilmiştir.

Dalga akım formları renal arterde aorta abdominalis ile hilus renalis ortasından, beyin orta arterinde fetal kranyumun transvers kesitinde, talamuslar düzeyinde sylvian fissür bölgesinde, umbilikal arterde ise bir serbest halkada ölçülmüştür. Renal ve beyin orta arterinde pulsatil indeks (PI), umbilikal arterde sistol/diastol (S/D) ölçüm değerleri istatistik çalışmaya alınmıştır. Amniotik sıvı indeksleri (ASI), Phelan tekniğine (8) uygun olarak, dört kadranda olmak üzere, tedavi öncesi ve tedavinin 4. günü olmak üzere iki kez ölçülmüştür. 10 cm'den büyükse normal, 5-10 cm orta derecede ve 5 cm'den küçük azalmış olarak kabul edilmiştir.

Çalışma grubunda bulunan gebelerin 31'i doğuma kadar izlenmiş, sonuçlar ayrıca değerlendirilmiştir.

Doppler uygulamaları, Toshiba SSA-270 A scanner ile 3.75 Mhz probe kullanılarak medium filtre ayarında yapıldı. Birbiri ile uyumlu 5-6 kardiak atım dalgası görüldüğünde görüntü donduruldu. En az üç kan akım dalgasında ilgili değerler ölçüldü ve ortalama değer kaydedildi. İstatistik analizde "Student t" testi kullanıldı.

BULGULAR

İndometazin 100 mg anal supozituar verildikten 2-3 saat sonraki ve 2x100 mg/gün 4 günlük tedavi sonrası fetal renal, beyin orta arter PI, umbilikal arter S/D ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir ($P>0.05$) (Tablo 1).

Dört günlük indometazin uygulaması sonrasında ASI'de 6 olguda (% 12) orta derecede, bunların 2'sinde şiddetli bir azalma görülmüştür. Bu grupta da tedavi öncesi ve sonrası Doppler değer değişiklikleri anlamlı bulunmamıştır ($P>0.05$) (Tablo 2).

İzlenebilen 31 olguda, 3 preterm doğum (%: 9.6) görülmüş, fetal distress nedeniyle 2 olguya (% 6.4) sezaryen uygulanmış ve ortalama doğum ağırlıkları 3445 gram bulunmuş ve erken neonatal dönemde kardiyopulmoner sorun gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

Prostaglandinlerin uterin kontraksiyonları ve doğum eylemini başlattığına (9,10) ilişkin kanıtlar mevcuttur. Aspirin, indometazin ve naproksen gibi non-steroid bileşiklerin araziidonik asidin değişik prostag-

landinlere dönüşümünü sağlayan sikloksijenaz enzimini reversible biçimde inhibe ederek prostaglandinlerin sentezini baskıladığı bilinmektedir (11). Prostaglandinler myometrium hücreleri arasındaki "gap junction" sayısını ve intraselüler kalsiyum yoğunluğunu artırarak uterin kontraksiyonlara neden olmaktadır (12). İndometazin oral ve anal yoldan emilmekte, maksimum plasma konsantrasyonuna oral uygulamadan 1-2 saat sonra ve rektal uygulamada ise, oral uygulamadan daha sonra ulaşmaktadır (13). İndometazinın tamamına yakını plasma proteinlere bağlanır ve değişime uğramadan vücuttan atılır (14). İndometazin plasentayı rahatlıkla geçer ve oral uygulamadan 5 saat sonra umbilikal arter yoğunluğu maternal plazma yoğunluğuna ulaşır. Termdeki yeni doğanda yarılanma ömrü yaklaşık 11 saat, pretermde ise biraz daha uzundur (15).

Randomize çift kör bir çalışmada 26-34 haftaları arasındaki gebelerde tokolitik olarak indometazin ve nylidrine kullanmış; indometazin kullanılan 14 olgudan 9'unda duktus arteriosusda geçici daralma olmuş, buna karşın nylidrine alanlarda hiç gözlenmemiştir (16). Tuzler ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 53 fetusda indometazin tokolitik olarak kullanmış; 31-34 gebelik haftalarında % 61, 27-30 gebelik haftalarında % 43 duktusta geçici daralma gözlemişler; 27 gebelik haftasının altında ise hiç gözlememişlerdir (17). Giancarlo Mari ve ark. indometazin tedavi sonrası fetal duktus arteriosusun geçici daralması olan fetustlarda orta beyin arter PI değerlerini ölçmüşler ve triküspid yetmezliği olmayan duktusta geçici daralma gelişen fetustlarda beyin orta arter PI değerlerinde bir değişiklik gözlememişler, ancak triküspid yetmezliği ve duktus daralması beraber gelişen fetustlarda beyin orta arter PI değerleri anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir (5).

24-32 gebelik haftalarında 50 fetusta yaptığımız bu çalışmada 100 mg anal supozituar indometazin verildikten 2-3 saat sonra ve 4 günlük 2X100 mg/gün tedavi sonrası beyin orta arter PI ve umbilikal S/D Doppler değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Bu bulgulardan, kısa süreli indometazin tedavisi sırasında beyin orta arter akımında Doppler PI ölçümleri ile tespit edilebilir bir değişiklik gözlenmemiştir. indometazin polihidramnios durumunda tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Michael Manopoulos ve ark. polihidramnioslu fetusta 24.6-34.6 gebelik haftaları arasında 2-2.3 mg/kg indometazin en azla 4 hafta uygulamışlar ve amnios sıvı azalmasını en fazla iki hafta gözlemişler; ayrıca doğumdan bir yaşına kadar izlenen çocuklarda indometazine ait yan etki gözlenmemişlerdir (18). Uzun süreli indometazin kullanımı fetal idrar miktarını azaltmakta ve oligohidramnio-sa neden olmaktadır (19). Susan Arnould ve ark. koyun fetustlarda yaptıkları çalışmada; koyun fetustları normoksik, orta ve ağır hipoksik şartlarda ve prostaglandin sentez inhibitörü olan meklofenomate in-

Tablo 1. İndometazin Verilmeden Önce (I), Verildikten 2-3 Saat Sonra (II), ve 4. Gün (III) Yapılan Doppler Değerleri Ortalaması. AD, Anlamlı Değil ($P>0.05$)

Gebelik Haftası	n	Renal Arter			Beyin Orta Arter			Umbilikal Arter			AD
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	
24-26	11	1.95	1.79	1.72	1.90	2.67	1.96	3.20	2.68	3.31	AD
27-29	29	1.92	1.90	1.94	2.23	2.25	2.27	3.31	2.94	3.21	AD
30-32	10	1.79	1.84	1.97	1.98	1.69	1.99	2.82	2.85	2.51	AD

Tablo 2. İndometazin Tedavisi Sırasında Amniyotik Sıvı İndeksinde Görülen Değişiklikler

Amnios Sıvı İndeksi	n	%
> 10 cm	44	88
5-10 cm	4	8
<5 cm	2	4

füzyon sırasında renal arter akımı üzerine etkilerini kateterize ederek incelemişler ve kan basıncı, ventriküler output, renal kan akımı, renal vasküler dirençte anlamlı bir değişiklik gözlenmemişlerdir (6). Buna karşın Masson ve ark. kateterize edilen 8 koyun fetusta indometazin uygulaması sonrası renal kan akımı azalmış, renal vasküler direnç ve glomerüler fraksiyone filtrasyon oranı artmış ve glomerüler perfüzyon korteksin iç kısmında azalmış, ancak glomerüler filtrasyon hızında azalma görülmemiş ve indometazin uygulaması sonrası aldosteron ile ilişkili olmaksızın plazma renin aktivitesi azalmıştır (20). Bu sonuçlardan prostaglandinlerin renal kan akımını ve renin salgısında düzenleyici bir rol aldığını bildirmişlerdir. Ayrıca, Kirshan ve ark. erken doğum tehdidinde tokolitik olarak indometazin kullanmışlar ve tedaviye başladıktan 5 saat sonra fetal idrar yapımında azalma olduğunu gözlemişlerdir (21).

24-35. gebelik haftalarında 17 fetusta yapılan bir çalışmada 6 saatte bir 25 mg. oral indometazin verilmiş; indometazin öncesi ve ilk 24 saatteki renal arter PI değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir (22).

Bizim sunduğumuz bu çalışmada 4 günlük 2x100 mg/gün indometazin tedavisi sırasında tedavinin 2-3 saat ve 4 gün sonraki renal arter PI değerlerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Ancak, 50 fetustan 6'sında ASİ'de anlamlı derecede azalma olmuştur. İzlenebilen 31 fetusta erken neonatal dönemde indometazine bağlı bir yan etki gözlenmemiştir. Dört günlük indometazin tedavisi sırasında renal arter kan akımında Doppler PI değerleri ile tespit edilebilir bir değişiklik olmamıştır.

SONUÇ

indometazin preterm doğum tehdidinde ve polihidramniosta etkili bir tedavi sağlamaktadır. Ancak fetal duktus arteriosusta geçici bir daralma yaptığı bildirilmesine karşın geniş serilerde neonatal dönemde kardiopulmoner olumsuz etkilenme gözlenmemiştir. İndometazin kullanımında gebelik yaşının sınırlandırılması tartışmalıdır. Artan klinik tecrübeler göstermektedir ki; 34 haftadan önce 24-72 saat tokolitik olarak kullanıldığında beta-adrenerjik ve plasebo gruba göre fetal ölüm ve perinatal morbidite yönünden fark olmadığıdır (23-24). Ancak uzun süreli tedavide haftalık fetal eko-kardiografi önerilmektedir (25). Yapılan çalışmalardan genel olarak beyin orta ve renal arter PI değerlerinde değişiklik bildirilmemiştir. Ancak, fetal idrar atılımını ve amnios sıvısını azalttığı bildirilmektedir.

İndometazin preterm doğum tehdidinde 32 haftadan küçük olgularda kısa süreli (3-4 gün) seçilmiş

hastalarda amnios sıvısını haftada en az 2 kez ölçerek alternatif bir tokolitik olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Zuckerman H., Reissu, Rubinstein I. Inhibition of human premature labor by indomethacin. *Obstet Gynecol.* 44: 787-92, 1974.
2. Nichyl Jr, Blacke DA, White RD et al. The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynecol.* 136: 1014-9, 1980
3. Cabrol D, Landesman R, MuUer J., Uzan M., Sureau c, Saxena BB. Treatment of polyhydramnios with prostaglandin synthetase inhibitor (indomethacin). *Am J Obstet Gynecol.* 157: 422-6, 1987.
4. Krishon B., Cotton DB. Polyhydramnios associated with a ring chlamyosoma managed with indomethacin, *Am J Obstet Gynecol.* 158: 1063-4, 1988.
5. Gioncarlo Mari, MD., Kenneth J. Moise, Jr. MD., Russell L. Peter, MD. et al. Doppler assessment of the Pulsatility index of the middle cerebral artery during construction of the fetal ductus arteriosus after indomethacin therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 161: 1528-31, 1989.
6. Susan A. Arnold-Aldea, MD., Ron A. Austender, MD., and Julian T., Paren MD. PhD. The effect of the inhibition of prostaglandin synthesis on renal blood flow in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol.* 165: 185-90, 1991.
7. Rudolph Am. Distributor and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circ. Res.* 57:811-21, 1985.
8. Phelan JP, Ahn MO, Smith CU, Rutherford SE, Anderson E. Amniotic fluid measurement during pregnancy. *J. Reprod Med.* 32: 601-4, 1987.
9. Okazaki T., Caese ML, Okita JR, et al. Initiation of human parturition. XII. Biosynthesis and metabolism of prostoglandins in human fetal membranes and uterine decidua. *Am J Obstet Gynecol.* 139-43, 1981.
10. Casey ML., Mac Donald DC: Decidual activation: The Role of prostaglandins in labor. NIH workshop on initiation of labor, Ithaca, Perinatology press, p. 141, 1988.
11. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for Aspirin like drugs. *Nature New Biol.* 231: 232, 1971.
12. Robert IC. Creasy, MD., Robert Resnik M.D. Maternal-Fetal medicine, p. 509 3rd. Edition W.B. Saunders Company 1994.
13. Aluan G., Orne M, Bertilsson I, et al. Pharmacokinetics of indomethacin. *Clin pharmacol Ther.* 18: 364, 1976.
14. Trager A. Naschel H, Zaumseil J. The Pharmacokinetics of indomethacin in pregnant and parturient women and in their newborn infants. *Zentralbl. Gynaekol.* 95: 635, 1973.
15. Bhat R, Vidyasager. D, vada pelli MD, et al. Disposition of indomethacin in preterm infants. *J Pediatr.* 95: 313, 1979.
16. Eronen M, Pesanen E, Kurkr T, et al. The effects of indomethacin and a Betasymphathomimetic agent on the fetal ductus during treatment at premature labor. A randomized double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 164: 141, 1991.
17. Tulzer G, Gud Mundsson S. Tews G, et al. Incidence of indomethacin induced fetal ductal constriction. *J Maternal-Fetal Invest.* 1; 267, 1992.
18. Michael mamopoulos, MD, Efstatios Assima-Kopoulos MD, E. Albert Reece MD. et al. Maternal indomethacin therapy in the treatment of polyhydramnios *Am J Obstet Gynecol.* 162: 1225-9, 1990.
19. Kirshan B, Moise JK, Mari G, Willi R. Long term indomethacin therapy decrease fetal urine output and results in oligohydramnios. *Am J Perinatol.* 8:86-8, 1991.
20. James R. Matson John B. Strokes and Jean E. Robillard. Effects of inhibition of prostaglandin synthesis on fetal renal function. *Kidney International.* 20: 621-7, 1981.
21. Kirshan B, Moise KJ Jr. Waserstrum et al. Influence of short term indomethacin therapy fetal urine output. *Obstet-Gynecol.* 72: 51-3, 1988.
22. Giancarlo Mari, MD, Kenneth J. Moise, Jr. MD, Russel L. Peter, MD, Brian Kirshan MD, and Robert J Carpenter, MD. Doppler Assessment of the renal blood flow velocity wave form during indomethacin therapy for preterm labor and polyhydramnios *obstet gynecol.* 75: 199-201, 1990.
23. Zuckermann H, Shaleu e., Guad G, et al. Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin Part I. *J Perinat Med.* 12: 19, 1984.
24. Marale S W, Smith Sa, Ange JL, et al. Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the management of preterm labor. A randomized study. *Obstet Gynecol.* 74: 67, 1989.
25. Kenneth J. Moise, JR, M.D., James C. Huhta, M.D., Dawod S. Sharif, M.D., et al. Indomethacin in the treatment of premature labor. Effects on the fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 319: 327-31, 1988.