

Preterm Eylem Tedavisinde Nifedipin'in Yeri (*)

Başar TEKİN, Turgay ŞENER, Mine İNAN, Hikmet HASSA, Atilla YILDIRIM, Fezan ŞAHİN
Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı ve Biostatistik Bilim Dalı

ÖZET

Preterm eylem tedavisinde kalsiyum kanal blokeri olarak nifedipin'in etkinliği ve yan etkileri değerlendirildi. Nifedipin, kalsiyumun hücre içine alınımını ve hücre içinde transportunu bloke ederek tokolitik etki göstermektedir. Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda preterm eylem tanısı alan rastgele 32 olguya oral nifedipin, 34 olguya intravenöz ritodrin HCl uygulandı.

Her iki çalışma grubu arasında başvuru parametreleri olan gebelik sayıları, başvuru sırasındaki gebelik haftası, yaş, bishop skoru ve obstetrik öykü benzer bulundu. Nifedipin ve ritodrin in tokolitik başarısı sırası ile % 65.6 ve % 85.2 olarak saptandı ($p>0.05$). Ritodrin HCl grubunda, maternal ve fetal biyokimyasal veriler, elektro-kardiyogram (EKG) bulguları, kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri nifedipin grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulundu. Nifedipin'in en önemli yan etkileri ciltte kızarma ve ısı duygusu (flushing) ve baş ağrısı olarak saptandı. Nifedipin, fetomaternal yan etkisini tespit etmediğimiz, özellikle Bishop skoru 4'ün altında olan preterm eylem olguları için iyi bir tokolitik ajandır.

Anahtar kelimeler: Nifedipin, preterm eylem, ritodrin hidroklorür, tokoliz

Use of Nifedipine in The Treatment of Preterm Labor

The objective of the study was to evaluate the efficacy and side effects of an orally administered calcium antagonist, nifedipine in suppressing premature uterine activity. Tocolytic action of nifedipine occurs through blockage of calcium through membranous slow channels, eventually limiting the concentration of calcium influx into the sarcolemma. Sixty-six women in preterm labor were selected randomly to receive either oral nifedipine or intravenous ritodrine hydrochloride. Both groups were comparable in terms of a number of entry variables, including gravida, age, gestational age, cervical examination and contraction frequency. The tocolytic efficacies of nifedipine and ritodrine hydrochloride were found % 65.6 and % 85.2, respectively ($p>0.05$). The effect of ritodrin HCl on maternal and fetal biochemical data, ECG findings, on cardiovascular system was significantly high. In the nifedipine group, there was no significant effect on the data. The most common side effect of nifedipine were flushing and headache. Nifedipine is a safe drug as a tocolytic agent (especially for the Bishop's score less than 4) without any fetomaternal side effect.

Key words: Nifedipine, preterm labor, ritodrine hydrochloride, tocolysis

GİRİŞ

Preterm eylem, tüm doğumların % 5 ila % 15'ini oluşturmakta ve Perinatoloji'de önemli bir sorun teşkil etmekte ve neonatal morbidite ve mortalite'ye neden olmaktadır. Anomalisi olmayan yenidoğan bebeklerin % 75'inin mortalite nedeni preterm doğumdur. Bu bebeklerde neonatal dönemde respiratuar distres sendromu, hyalen membran hastalığı, intraventriküler kanama, yaşamları süresince de kronik akciğer hastalıkları ve nörolojik gelişim bozukluğu, mental hasarlar (mental retardasyon, "cerebral

palsy" (=beyin felci), konvülsif hastalıklar v.b.) daha fazla görülmektedir⁽¹⁻⁴⁾.

Fakültemizde 1986 ve 1989'da yapılmış 2 çalışmada preterm eylem insidansı % 3.8⁽⁵⁾ ile % 3.6⁽⁶⁾ olarak tespit edilmiştir.

Preterm eylem ile başvuran hastalarda tokolitik tedavi ancak % 10 oranında başarılı iken, erken teşhis edilmişlerde tokolitik ajanların kullanımı ile sağlanan başarı % 35-45'lere çıkmıştır. Bu amaçla, erken tanı için aile eğitimi yanında, servikal haftalık ya da aylık muayenelerle, uterin kontraksiyon monitörizasyonu ve farklı hemşirelik hizmetleri uygulanmıştır⁽⁷⁻⁹⁾.

(*) Zeynep Kamil Jinekoloji Kongresi'nde tebliğ edilmiştir.
16-18 Mayıs 1994, İstanbul
Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Başar Tekin, Deliklikaş Mah.
Avar Sok. 15/6 26090 Eskişehir

Preterm eylem teşhisi almış gebede betamimetikler, magnezyum sülfat, prostaglandin sentez inhibitörleri, ethanol, kalsiyum kanal blokerleri gibi bir çok tokolitik ajan tanımlanmıştır. İlaçların relatif etkileri çoğu çalışmalarda benzer bulunmuştur. Ancak seçilecek tokolitik ajanda aranan özellik yüksek terapötik/toksik orana sahip olmasıdır. Betamimetikler ve magnezyum sülfat, obstetrisyenler arasında en yaygın kullanılan, klinik etkileri yüksek ve yan etkileri daha az olan ajanlardandır^(1-4,10-11). Ritodrin HC1, FDA (Food and Drug Administration) tarafından ABD'de 1980'de ilk tokolitik ilaç olarak onaylanmış bir Beta-2 reseptör agonistidir. Etkisini adenil siklaz enziminin aracılık ettiği işlem üzerinden gösterir. Böylece artmış olan sellüler siklik AMP, hücre membranındaki intrasellüler kalsiyumda azalma nedeni olabilen, protein kinazlar üzerine etkilidir. Bu da düz kas kontraktilesini inhibe etmektedir^(1,4,10).

Nifedipin tokolitik olarak kullanılabilen kalsiyum kanal blokeri bir ilaçtır. Dihidropiridin derivativesidir. İlk kez 1970'lerde klinik olarak kullanılmıştır. Etkisini hücre membranında voltaj bağımlı Ca (kalsiyum) kanallarını bloke ederek gösterir⁽¹¹⁻¹³⁾. Uterin kaslarda aktivite ekstrasellüler kalsiyum iyonuna bağlı olduğundan kalsiyum antagonistleri tokolitik ajan olan kullanılmıştır⁽¹⁰⁻²⁰⁾. Ekstrasellüler Ca iyonunun hücre içine alınmasını inhibe eder. Uterin kontraksiyon için kritik etkileşim miyozinin fosforilizasyonudur. Bu, aktin ile miyozinin etkileşmesine yol açar. Miyozinin fosforilizasyonu için, miyozin kısa zincir kinaz enzimi ile kalmudin-kalsiyum kompleksinin etkileşimi gerekmektedir. Hücre içi serbest Ca miktarının azaltılması ile bu etkileşim engellenerek uterin kontraksiyonlar önlenir. Nifedipin myometriyumda direkt (-) inotropik etki yapmaktadır^(1,4,18,20).

Nifedipin'in parenteral uygulanması uygun değildir. Ancak oral uygulandığında tüm gastrointestinal sistem mukozası boyunca hızla ve tamamen absorbe olur^(18,20).

Ca kanal blokerlerinin uterin relaksasyon yapıcı etkisi, başlangıçta hayvan deneylerinde değerlendirildi. Prostaglandin ve oksitosin ile başlatılmış uterin kontraksiyonları azalttığı tespit edildi. Önceki maymun deneylerinde, Ca kanal blokerlerinin tokolizde kullanımı ile umbilikal kan akımında azalma, fetusta asidoz ve hipoksiden bahsedilmiştir⁽²¹⁻²³⁾. Ancak

daha sonra yapılan insan çalışmalarında Doppler tekniğinin de kullanımı ile nifedipin tedavisi sırasında fetal ve uteroplasental kan akımında değişim tespit edilmemiştir⁽¹⁷⁻²³⁾.

Çalışmamızda, ritodrin HC1 ile kalsiyum kanal blokeri nifedipin'in tokolitik etkinliği ve yan etkileri rastgele ve kontrollü olarak araştırıldı.

MATERYAL ve METOD

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne 1 Mart 1991 ve 1 Aralık 1993 arasında başvuran 111 preterm eylem tanısı almış olgudan 66'sı çalışmaya alındı.

Bu hastaların uterin kontraksiyonları elektronik monitörizasyon yöntemi ile izlendi. Uterin kontraksiyonlar 30 dakikalık takipte regüler olarak 10 dakikada en az iki kez gelen ve en az 30 saniye süren karakterde ise, buna internal pelvik muayenede servikal açıklık ve silinme eşlik ediyorsa preterm eylem tanısı olarak çalışma grubuna alındı⁽¹⁻⁴⁾.

Servikal açıklık 4 cm'den fazla olanlar, prematür membran rüptürü (PROM), çoğul gebelik, gebelik yaşları 20 haftanın altında olanlar ve 37 haftanın üzerinde olanlar, maternal ve fetal koşulları doğumu gerektirenler çalışmaya alınmadı. Buna göre preterm eylem tanısı almış 111 hastadan 66'sı çalışma grubunu oluşturdu. Randomize olarak bir gruba nifedipin, diğer gruba ritodrin HC1 uygulandı.

Çalışma için seçilen tüm hastalara hidrasyon amacıyla % 5 dekstroz içinde ringer laktat içeren solüsyondan 500 cc 30 dakika sürede verildi. Gözlem sürecinde hikaye, fizik muayene, tam kan sayımı, elektrolitler, EKG ve kültürleri değerlendirildi. Bu hidrasyon sonunda kontraksiyonlar gerilemiyor ise ve yapılan incelemelerde herhangi bir kontrendikasyon bulunmadı ise ilaç tedavisine geçildi.

Tedaviye, hidrasyon sonunda, 10 mg'i dil altı ve 20 mg'i yutularak toplam 30 mg nifedipin yükleme dozu ile başlandı. Sonra aynı gün 4x20 mg (po), ikinci gün 3x20 mg (po) ve idame için 3x10 mg (po) kullanıldı. Otuz yedinci gebelik haftasına kadar idame dozuna devam edildi.

Nifedipinin etkisinin değerlendirilmesi için 2 saat sürenin geçmesi beklendi. Yükleme dozunda iki saat sonunda uterin kontraksiyonlar tokodinamometrik kayıta sebat ediyor ise medikasyon başarısız kabul edilip, kliniğimizde etkinliği bilinen, ritodrin HC1 ile intravenöz tokolize geçildi. Eğer idame dozu uygulanırken, preterm eylem tekrarlar ise tekrar nifedipin yükleme tedavisi uygulandı. Başarısızlık halinde, ritodrin HC1 ile tokolize geçildi.

Uterin aktivitenin tokoliz uygulamasının başlanmasından 48 saat ya da daha fazla sürede durdurulması, tokolizde başarı olarak tanımlandı. Buna karşılık başarısızlık, maksimal doza rağmen kontraksiyonların kesilmemesi, tedavi esnasında membran rüptürü gelişmesi, servikal açıklığın 4

cm'nin üzerine çıkması veya medikasyonun kesilmesini gerektirecek kadar önemli yan etkilerin oluşmasını ifade etmektedir.

Ritodrin HCl 50 mikrogram/dakika doz ile (% 5'lik dekstroza 500 cc içinde % 1'lik solüsyonla) başlandı. Kontraksiyonlar ortadan kalkıncaya kadar her 10 dakikada bir 50 mikrogram/dak. oranında doz artırıldı, maksimum doz 350 mikrogram/dakika olarak uygulandı. Kontraksiyonların kesildiği dozda 2 saat daha intravenöz tokolize devam edildi, son yarım saatinde 10 mg (po) ritodrin verildi ve idame dozu 6x10 mg (po) 37. gebelik haftası tamamlanıncaya kadar devam edildi. Bu tedavi sırasında önemli yan etki oluştu ise veya tedavi başarısız kaldığında intravenöz magnezyum sülfat ile tokolize geçildi. İdame dozu sırasında tekrarlayan olgularda intravenöz ritodrin HCl uygulandı.

Tüm hastalarda vital bulgular (ateş, kalp tepe atımı, solunum, arteriyel tansiyon) infüzyon süresince 15 dakikada bir, infüzyon sonlandıktan sonra saatlik takip edildi. Tedaviden 6 saat sonra kan tablosu ve EKG tekrarlandı. Ultrasonografik inceleme (USG) en yakın zamanda amniyotik sıvı, konjenital anomali ve gebelik yaşı açısından değerlendirildi.

Yirmidördüncü gebelik haftasının üzerinde olanlara fetal akciğer matürasyonuna yönelik, betamethazon 24 mg 12 saat ara ile iki kez (im), her hafta bir kür olacak şekilde uygulandı.

Maternal başvuru verileri, servikal muayene, doğumdaki gebelik yaşı, kazanılan gün sayısı, perinatal sonuçlar, yan etkilerinin karşılaştırılması her iki ilaç için değerlendirildi. Olguların istatistiki değerlendirmeleri T testi, eşleştirilmiş T testi ve χ^2 analizi ile yapıldı.

BULGULAR

Kliniğimizde Marl 1991, Aralık 1993 tarihleri arasında 1255 doğum oldu ve bunların 111 (% 8.8) tanesi gebeliğinin herhangi bir döneminde preterm eylem tanısı ile tedavi edildi. Ancak bu olguların 45'i (32 olgu PROM, 3 olgu çoğul gebelik, 2 olgu kanamalı plasenta previa, 4 olgu maternal koşulları nedeniyle, 3 olgu 4 cm'den fazla servikal açıklık nedeniyle, 1 olgu korioamnionitis oluşması nedeniyle) çalışma grubunun dışında tutuldu. Rastgele olarak seçilen bir gruba (32 olgu) tokolitik olarak nifedipin, 2. gruba (34 olgu) ritodrin HCl verildi.

Her iki grup maternal yaş, kilo, boy, başvuru gebelik haftaları, obstetrik öykü (önceki preterm doğum, abortus, termde doğum öyküsü) ve tedavi öncesi pelvik muayene bulguları benzer bulundu (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma grubunun başvuru sırasında saptanan özellikleri

Özellikler	Nifedipin	Ritodrin HCl
Yaş	26.4±4.4	25.3±4.7
Ağırlık (kg)	66.7±11.4	61.9±11.4
Boy (cm)	162.9±6.9	159.9±5.4
Başvuru hafta	32.5±4.1	32.9±3.5
Primigravida (n)	15	15
Multigravida (n)	17	19
Obstetrik öykü		
Term doğum (n)	10	10
Preterm doğum (n)	2	3
Spontan abortus (n)	9	9
Tokoliz öncesi pelvik muayene:		
Servikal dilatasyon (cm)	1.47±0.69	1.23±0.56
Bishop skoru	2.46±1.81	2.18±1.23

χ^2 testi $p>0.05$

Tablo 2. Kullanılan tokolitik ajanların etkinliği.

Sonuç	Nifedipin (n:32)	Ritodrin HCl (n:34)
Başarılı tokoliz	21 (% 65.7)	29 (% 85.3)
Başarısız tokoliz	11 (% 34.3)	5 (% 14.7)
Toplam tokoliz olgusu	32 (% 100)	34 (% 100)

χ^2 testi $p>0.05$

Nifedipin verilen 32 kişilik gruptan 21'inde ve ritodrin HCl verilen 34 kişinin 29'unda, eylem 48 saat ve üzerindeki bir sürede durduruldu. Nifedipin grubunda başarısız olguların 11 olguya intravenöz ritodrin HCl verildi. Bunların 5'inde eylem durdurulamadı ve 3'ünde PROM gelişmesi nedeni ile bu medikasyon başarısız sayıldı. Üç olguda ise intravenöz ritodrin HCl medikasyonu başarılı oldu ve gebeler miadında doğum yaptılar. İlk ajan olarak intravenöz ritodrin HCl verilen grupta 5 olgunun 4'ünde eylem durdurulamaması nedeni ile magnezyum sülfat ile intravenöz tokoliz uygulandı. 1 olguda PROM gelişmesi ve fetal matürasyon testlerinde matürite tespit edilmesi nedeni ile doğum eylemine bırakıldı. Magnezyum sülfat verilen olguların birinde eylem 3 gün geciktirildi, 3 olguda ise eylem durdurulamadı. Her iki grup arasında başarı oranları arasında fark bulunmadı (Tablo 2).

Tablo 3'de görüldüğü gibi nifedipin ve ritodrin verilen iki çalışma grubu etkinlikleri tokoliz öncesi Bishop skorları ile karşılaştırıldığında, tedavinin başarılı olduğu grupta tokoliz başlangıcındaki servikal açıklık ve silinmenin ritodrin alan grupta önemli

Tablo 3. Tokolitik ajanların etkinliklerinin bishop skoru ile ilişkisi.

Verilen Ajan	BİSHOP SKORU		p
	Başarılı Tokoliz Grubu	Başarısız Tokoliz Grubu	
Nifedipin	2.688±1.23	3.556±1.73	p<0.001
Ritodrin	3.265±1.81	2.876±2.3	p<0.05
Eşleştirilmiş T testi	p<0.01	p>0.05	

Tablo 4. Her iki tokolitik ajanın kazandırdığı gün sayısı.

Tokolitik ilaç	Ortalama kazanılan gün sayısı	Kazanılan gün sayısı	
		<=3	>3
Ritodrin HCl	23.4±3.4	6	28
Nifedipin	16.6±4.6	15	17

χ^2 testi p<0.05

olarak fazla olduğu gözlemlendi (p<0.01). Nifedipin alan ve ritodrin alan gruplarda bishop skoru yüksek olanlarda bu ilacın başarısızlığın önemli olarak arttığı saptandı (sırası ile p<0.001, p>0.05).

Tokolitik ajanların etkinliği açısından kazanılan ortalama gün sayıları karşılaştırıldı (Tablo 4). Ritodrin verilen grupta ortalama 23.4±3.4 gün, nifedipin grubunda 16.09±4.6 gün olarak bulundu (p>0.05).

Ritodrin HCl tedavisi sırasında önemli yan etkiler oluştu, ancak bunların hiçbiri medikasyonun kesilmesini gerektirmedi. En fazla görülen yan etki çarpıntı hissi, anksiyete ve halsizlik olarak saptandı. Göğüs ağrısı olan iki olguda çekilen EKG'de önemsiz ST-T değişimleri ve sinusoidal taşikardi tespit edildi. Nifedipin alan grupta yüzde, boyunda ve göğüste oluşan kızarıklık ve yanma hissi olguların % 93'ünde en sık görülen yan etki idi. Baş ağrısı

Tablo 5. Maternal yan etkiler.

Yan etki	Nifedipin	Ritodrin
"Flushing"	30	3
Göğüs ağrısı	0	2
Bulantı hissi	1	5
Baş ağrısı	10	5
Çarpıntı	5	19
Terleme	0	3
Anksiyete	0	8
Halsizlik	2	16

Tablo 6. Tedavi sonrası kardiyovasküler sistem değişimlerinin karşılaştırılması.

Bulgular	Ritodrin HCl	Nifedipin
Maternal nabız (atım/dk)	(+) 38.4±13.9*	(+)12.2±7.8 "
Fetal kardiyak aktivite (atım/dk)	(+) 23.8±10*	(+)2.09±8.6 Ø
Maternal sistolik tansiyon (mm/Hg)	(+) 9.4±17>>	(-) 7.18±18.7 ψ
Maternal diyastolik tansiyon (mm/Hg)	(-) 19.8±14*	(-) 13.1 *

Ø p>0.05 ψ p<0.05 " p<0.01 * p<0.01
(+) artma (-) azalma anlamına gelmektedir.

sıklıkla rastlanan semptomlardandı (Tablo 5).

Kardiyovasküler sistem üzerinde tokolitik ilaçların etkisi incelendiğinde, her iki grupta tedavi öncesi maternal nabız, sistolik ve diyastolik tansiyon değerleri, fetal kardiyak aktivite arasında istatistiksel fark bulunmadı. Tedavi sonrası maternal nabızda ritodrin HCl alan grupta önemli yükselme saptandı. Fetal kardiyak aktivitede ritodrin HCl alan grupta istatistiksel olarak önemli yükselme bulundu (p>0.05). Ritodrin HCl maternal sistolik tansiyonda önemli artış yaparken, diyastolik tansiyonda önemli düşmeye neden oldu. Nifedipin'in sistolik (p>0.05) ve diyastolik (p<0.01) tansiyonda istatistiksel olarak önemli düşüş yaptığı saptandı (Tablo 6).

Tokoliz uygulanan olgularda tedavinin 6. ve 24. saati arasında alınan EKG bulguları değerlendirildi. Nifedipin alan kadınların % 75'inde (24 olgu), ritodrin HCl alanların ise ancak % 35'inde (11 olgu) normal EKG bulguları saptandı. Nifedipin alan bir olguda nadir ventriküler ekstrasistol, bir olguda sinüs bradikardisi ve bir olguda da EKG'de non-spesifik ST-T değişikliği görülmüştür. Bu değişiklikler herhangi bir medikasyon gerektirmedi. Nifedipin grubunda 6 olguda sinüs taşikardisi görülürken, ritodrin HCl grubunda bu bulgu majör EKG anomalisini oluşturdu. Ritodrin HCl grubunda diğer EKG anomalileri, 5 olguda önemsiz ST-T değişimleri, 1 olguda nadir ventriküler ekstrasistol, 1 olguda supraventriküler erken vuru saptandı. EKG bulguları açısından iki grup arasında fark önemli bulundu (p>0.01) (Tablo 7).

Tablo 7. Nifedipin ve ritodrin HCl alan gebelerde EKG sonuçları.

EKG bulgular	Nifedipin (n)	Ritodrin HCl (n)
Sinüs bradikardisi	1	0
Sinüs taşikardisi	6	27
ST-T değişiklikleri	1	5
Nadir ventriküler ekstrasistol	1	1
Supraventriküler erken vuru	0	1

χ^2 testi $p<0.01$

Tablo 8. Tokolitik ajanların kan biyokimyasına etkileri.

Biyokimyasal değerler	Ritodrin HCl	Nifedipin
Potasyum	(-) 0.51±0.36*	(+) 0.034±0.57 ω
Klor	(+) 2.61±5.39"	(+) 0.88±5.01 ω
Açlık kan şekeri	(+) 18.1±13.9*	(+) 2.8±18.7 ω
LDH	(+) 27.5±35.6*	(+) 14.5±23.8*
CPK	(+) 21.9±30.9*	(+) 23.7±32.9*

ω $p>0.05$

" $p<0.01$

* $p<0.001$

(+) artma, (-) azalma anlamına gelmektedir.

Her iki medikasyon verilen grupta tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal veriler karşılaştırıldı (Tablo 8). Ritodrin HCl verilen grupta tokoliz sonrası potasyum değerinde önemli azalma olurken, klor, açlık kan şekeri, laktik dehidrogenaz (LDH) ve kreatinin fosfokinaz (CPK) değerlerinde istatistiksel açıdan önemli artış saptandı ($p<0.001$). Nifedipin alan grupta da CPK ve LDH değerlerinde istatistiksel açıdan önemli artış saptandı ($p<0.001$) (Tablo 8).

Neonatal etkiler değerlendirildiğinde, nifedipin ve ritodrin HCl alan iki grup arasında neonatal ölüm, doğum ağırlıkları ve APGAR skorları açısından fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 9). Nifedipin alan grupta fetüslerin sırası ile % 62.5, ritodrin alan grupta ise % 76'sı 37 haftaya ulaşırken, bebeklerin nifedipin grubunda % 84.3'ü, ritodrin grubunda ise % 85'i 2500 gram ve üzerinde doğmuşlardır. Neonatal ölüm oranları sırası ile % 6 ve % 9 idi. Bu bebeklerin tümü 28 haftadan önce doğan bebeklerdi. Ritodrin alan anne bebeklerinden 2'si hipoglisemi nedeni ile neonatoloji ünitesinde izlendi. Bunlar gebelik haf-tasına göre uyumlu bebeklerdi.

Tokolitik olarak kullanılan her iki ajanın da neonatal veriler açısından farklı gruplar oluşturmadılar ($p>0.05$).

Tablo 9. Tokolitik ajanların verilere etkisi.

Neonatal veriler	Nifedipin	Ritodrin HCl
Neonatal ölüm	2	3
Doğum ağırlıkları (gr)	3044±771.1	3092±758.4
Apgar skorlar ortalamaları		
1. dakika	7.1±1.6	7.3±1.7
2. dakika	8.4±1.9	8.4±2.0
Terme ulaşan gebe sayısı	20	26
Doğum ağırlığı =>2500 gr	27	29

χ^2 testi $p<0.01$

TARTIŞMA

Preterm eylem tedavisinde ritodrin HCl ve magnezyum sülfat ilk kullanılan medikasyonlardır. Bu ilaçların kullanımını sınırlayan nedenler, kullanımları sırasında gelişen önemli maternal yan etkileridir. Bu nedenle tokolitik amaçla nifedipin üzerinde yapılan çalışmalar incelendiğinde, diğer tokolitik ilaçlarla benzer etkinlik gösterdiği ve maternal-fetal yan etkilerinin daha az olduğu bulunmuştur (10-20). Çalışma grubumuzda nifedipin için 48 saat ve üzerinde preterm eylemi durdurma başarısı % 65.6, ritodrin için ise % 85.2 olarak bulundu (Tablo 2). Aralarında istatistiksel fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

Nifedipin ve ritodrin verilen gruplarda kontraksiyonların kesilmesi ve en azından 48 saat ve üzerinde eylemin geciktirilmesi açısından önemli fark bulunmadı ($p>0.05$). Tablo 3'de görüldüğü gibi Bishop skoru yüksek olanlarda ritodrin'in başarısı nifedipin'e göre yüksek bulundu ($p<0.01$). Ritodrin alan grupta preterm eylemin ertelenme süresi nifedipin grubuna göre yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4). Read ve Wellby (12) yaptığı çalışmalarında ritodrin'in kazandırdığı gün sayısı 25.1±5.7 gün, nifedipin'in ise 36.3±5.1 gün ile daha yüksek bulmuşlardır. Ulmsten ve ark. ' ' ise nifedipinin eylemi durdurma süresini 14 gün olarak bildirmişler ve uzun süreli kazanılan gün sayılarını yanlış konulmuş preterm eylem tanısına bağlamışlardır.

Jacob ve arkadaşlarının (17) yaptığı çalışmada nifedipin ve magnezyum sülfat sırası ile % 92 ve % 93 başarılı bulunmuş, yan etkilerine bakıldığında aralarında önemli bir fark gözlenmemiştir. Ancak magnezyum sülfat verilen grubun % 10'unda ilaç kesilmesini gerektiren önemli yan etkiler olduğu bildirilmiştir. Meyer ve arkadaşları (6) 58 preterm

eylemli gebede nifedipinin etkinliğinin ritodrine benzer olduğu ve maternal yan etkilerinin daha az olduğunu tespit etmişler, tedavi kesilmesini gerektiren yan etki insidansı nifedipin için % 3, ritodrin için % 16 bulmuşlardır. Aynı çalışmada umbilikal arter Doppler çalışmalarında uteroplental akımda önemli değişiklikler tespit edilmemiştir. Read ve Wellby⁽¹²⁾, 40 kişilik çalışma gruplarında, nifedipinin ritodrine göre daha etkin (% 75'e karşılık % 35) olduğunu ve daha az maternal yan etki insidansına sahip olduğunu bildirmişlerdir. Ferguson ve arkadaşları⁽¹¹⁾ 128 kişilik grupta nifedipin ve ritodrin HCl etkinliğini araştırmışlar, nifedipin için % 53, ritodrin için % 50 etkinlik saptamışlardır. Tüm bu çalışmalarda nifedipine bağlı önemli fetal ve neonatal yan etki rapor edilmemiştir.

Ritodrin HCl'nin istenmeyen yan etkileri, sıklıkla beta adrenerjik reseptörlere etkileri nedeniyledir. En sık olumsuz etki, kardiyovasküler sistem üzerinde görülmektedir. Çok sık rastlanan maternal yan etkiler, çarpıntı, taşikardi, titreme, bulantı, halsizlik ve anksiyetedir. Ayrıca göğüs ağrısı ve baş ağrısı da olabilir^(8,24,30).

Nifedipin'in en sık görülen yan etkileri geçici "flushing", baş ağrısı ve bulantıdır^(8,6-18,22). Tablo 5'de görüldüğü gibi nifedipin alan olgularımız en sık, "flushing", baş ağrısı ve çarpıntı hissinden yakındılar. Ancak hiçbir olgumuzda medikasyon kesilmedi.

Ritodrin HCl'ün kardiyovasküler sistem üzerinde en yaygın etkisi, kalp hızı artışıdır. Ayrıca sistolik kan basıncı, nabız basıncı, "stroke" volüm ve kardiyak "output" artar. Periferik vasküler dirençte ve diyastolik tansiyonda düşüş beklenebilmektedir. Nifedipin periferik vasküler rezistansta azalma yapar ve vazodilatasyon ile hipotansiyon nedeni olur^(8,16-18,22). Çalışmamızda nifedipin alan grupta tedavi öncesine göre sistolik ve diyastolik tansiyon değerlerinde önemli azalma bulundu ancak bu fark (sistolik için 7.1, diyastolik 8.7 mmHg azalma oldu) klinik belirti vermedi ve sublingual doz uygulamasını takiben ilk iki saat içerisinde geçici bir sürede oluştu, devam etmedi. Nifedipin'in geçici hipotansif etkisinin sınırlı olması, tedaviye başlamadan önce verilen kristalloid solüsyonunun etkisiyle olduğu düşünüldü (Tablo 6).

Ritodrin HCl'nin direkt etkisi olmasa dahi kullanılanlarda kardiyak aritmiler belirtilmiştir. En sık supra-ventriküler taşikardi olmak üzere, prematür atrial kontraksiyon, ventriküler erken vuru ve atrial fibrilasyon bildirilen aritmilerdir^(8,20,21,25). Ritodrin HCl verilen olgularımızın % 35'inde, nifedipin verilenlerin % 75'inde EKG değerlendirmelerinde patoloji saptanmadı. Ritodrin HCl grubunda en sık rastlanılan EKG anormalliği supraventriküler taşikardi ve önemsiz ST-T değişimleri idi. Nifedipin verilen çalışma grubumuzda ise sinüs taşikardisi idi (Tablo 7). Meyer ve arkadaşları (14) nifedipin alan olguların % 88'inde ritodrin alanların % 58'inde normal EKG bulguları bildirmiştir. Çalışmalarına nifedipin grubunda prematür ventriküler erken vuru, sinüs taşikardisi ve bradikardisi, anormal EKG bulgularını oluşturmamıştı. Ritodrin HCl kullanan grupta ise en sık rastlanan bulgu sinuzal taşikardi idi. Nifedipin atriyoventriküler iletimi bozarak kardiyak disfonksiyonlara neden olabileceği bildirilse de^(8,14,16,20), bu tip bir patoloji ile karşılaşmadık.

Bu medikasyonları alanlarda artmış kalp hızı ve miyokardiyal kontraktilete, miyokardiyal iskemiye predispozisyon yaratabilir. Koroner arter perfüzyonu, diyastolik dolma zamanı ve kan basıncında düşme nedeni ile azalmaktadır. Bu etkiler miyokardiyumda mikro nekroz nedeni olabilir. EKG'de ST segment depresyonu ve ters T dalgaları gözlenebilir. Çalışmamızda ST-T değişimlerinin bu nedenlerle olabileceği düşünüldü (Tablo 7). Bu amaçla yapılan çalışmalarda kardiyak enzimlerde önemli yükselmeler bulunmazken⁽¹⁰⁾, miyokardiyal iskemi yönünden bizim yaptığımız değerlendirmelerde, nifedipin ve ritodrin alanlarda tokoliz sonrası CPK ve LDH'da önemli yükselme gözlemlendi. Ancak bu yükselmeler normal sınırlar üzerine çıkmadı. Ritodrin HCl kullananlarda, metabolik değişiklikler beta sempatomimetik etkiden dolayı sık rastlanılır. İnsülinde artış glikojenolizi ve lipolizi artırır. Kanda laktat ve glukoz seviyesi artar. İntrasellüler boşluğa potasyum geçişi nedeni ile hipokalemi görülür^(10,12,16,24-27). Çalışmada klor ($p < 0.01$), glukoz, potasyum ($p > 0.001$) değişimleri ritodrin alan grupta istatistiksel anlamlı bulundu. Nifedipinin anlamlı metabolik yan etkisine rastlanmamıştır (Tablo 8). Özellikle metabolik değişimlere aday olan 2. ve 3. trimestre gebelerinde, risk söz konusu olduğunda, bu konu dikkate alınmalıdır.

Nifedipin ve ritodrin HC1, transplasental olarak geçiş göstermektedir. Ritodrin fetüste taşikardi, fetal endomiyokardiyal hipertrofi ve neonatal hipoglisemi gibi yan etkiler yapabilirken, nifedipine bağlı fetal yan etki bildirilmemiştir^(10,12,16,24-27).

SONUÇ

Çalışmamızda preterm eylem tedavisinde nifedipin ve ritodrin HC1 başarısı istatistiki olarak benzer bulundu. Nifedipin tokolitik olarak özellikle ritodrin HC1 kontrendike olduğu diyabet, hipertansiyon, kalp hastalığı bulunan olgularda kullanılabilir yan etki insidansı düşük, tokolitik etkinliği yüksek bir ajandır.

Bishop skoru düşük olgularda nifedipinin ritodrin'e göre daha iyi bir tokolitik ajan olduğu, büyük Bishop skorlaması olan olgularda ise ritodrin'in daha iyi bir seçenek olduğu sonucuna varıldı.

KAYNAKLAR

1. **Anderson HF, Merkartz IR:** Preterm labor. In Scott JR, DiSaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (eds): Danford's Obstetrics and Gynecology. JB Lippincott Co, Philadelphia, p.335, 1990.
2. **Pernoll ML:** Late pregnancy complications. In Pernoll ML (ed): Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment Appleton&Lange, Connecticut, p.326, 1991.
3. **Lipshitz J:** Preterm Labor. In Rivlin ME, Morrison JC, Bates GW (eds): Manual of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology, Little Brown and Co, Boston, p.102, 1990.
4. **Frederikson M:** Labor Inhibition. Dopp R, Eschenbach Da, Sciarra JJ (eds): Gynecology and Obstetrics. JB Lippincott Co, Philadelphia, Vol.3, Chap.87, 1992.
5. **Dillen İ, Yıldırım A, Karacadağ O, Hassa H, Özalp S, Şüküroğlu MA:** Prematür doğum yapan 116 olgunun antenatal ve natal özelliklerinin değerlendirilmesi. Zeynep Kamil Bülteni 9:453-9, 1987.
6. **Şener T, Yıldırım A, Özalp S, Hassa H, Sönmez Ç:** Kliniğimiz olgularında tokolitik tedavi başarısını etkileyen bazı faktörlerin incelenmesi. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 12:391-8, 1990.
7. **Morrison JC:** Preterm birth: A puzzle worth solving. Obstet Gynecol 76:5, 1991.
8. **Hill CW, Fleming AD, Martin RW, Hamer C, Knuppel AR, et al:** Home uterine activity monitoring is associated with a reduction in preterm birth. Obstet Gynecol, 76:16, 1990.
9. **Brustman EL, Langer O, Anyaegbunam A, Belle C, Merkartz IR:** Educaion does no improve patient perception of preterm uterine contractility. Obstet Gynecol 76:97, 1990.

10. **Kenneth H, Xenakis MJ, Paverstein CJ:** Do tocolytic agents stop preterm labor? A critical and comprehensive review of efficacy and safety. Am J Obstet Gynecol 168:1247-59, 1993.
11. **Ferguson JE, Dyson DC, Schultz T, Stevenson DK:** A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine: Analysis of efficacy and maternal fetal and neonatal oucoine. Am J Obstet Gynecol 163:105, 1990.
12. **Read MD, Wellby DE:** The use of a calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labor. Br J Obstet Gynecol 93:933-7, 1986.
13. **Ulmsten U, Andersson KE:** Relaxing effects of nifedipine on the nonpregnant human uterus in vitro and in vivo. Obstet Gynecol 52:436-41, 1978.
14. **Ulmsten U, Anderson KE:** Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. Arch Gynecol 229:1-5, 1980.
15. **Andersson KE, Ingemarsson I, Ulmsten U, Wingerup L:** Nifedipine versus prostoglandin-induced uterine activity by nifedipine. Br J Obstet Gynecol 86:175-9, 1979.
16. **Meyer RW, Rendall WH, Graves LV:** Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. J Rep Med 35:649-53, 1993.
17. **Glock JL, Moreles WJ:** Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 169:960-4, 1993.
18. **Ferguson JE, Schultz T, Stevenson DK, Blaschke T:** Nifedipine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis. Am J Obstet Gynecol 161:1485-90, 1989.
19. **Lowwood DL:** Nifedipine for preterm labor. Drug intelligence and clinical pharmacy. 22:330-1, 1988.
20. **Şarkin EM, Clinsold SP, Brogden RN:** Nifedipine: A review. Drugs 30:182-247, 1985.
21. **Fleckstein A:** Specific pharmacology of calcium in myocardium cardiac pacemaker ad vascular smoth muscle. Ann Rev PHarmacol Toxicol 17:149, 1977.
22. **Holbrook RH, Gibson RN, Voss EM:** Tocolytic and cardiovascular effects of the calcium antagonist diltiazem in the term pregnant rabbit. Am J Obstet Gynecol 159:591-5, 1988.
23. **Mari G, Kirshan B, Moinejr KJ:** Doppler assesment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. Am J Obstet Gynecol 161:649-53, 1983.
24. **Morgan DJ:** Clinical Pharmacokinetics of 6-Agonists. Clinical Pharmacokinet 18(4):270-94, 1990.
25. **Harake G, Gilbert RD, Ashual S, Power GG:** Nifedipine: effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. Am J Obstet Gynecol 157:1003-8, 1987.
26. **Benedetti TJ:** Maternal complications of parenteral beta sympathomimetic therapy for premature labor. Am J Obstet Gynecol 145:1-6, 1983.
27. **Beal MH, Edger BW, Paul RH, Wallace TS:** A comparison of ritodrine, terbutaline and magnesium sulfate for the suppression of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 153:854-91, 1985.
28. **Hadi HA, Abdulla MA, Fadel HE, Stefadouros Ma, Methy WP:** Cardiovascular effects of ritodrine tocolysis: A new noninvasive method to measure pulmonary capillary pressure during pregnancy. Obstet Gynecol 70:608, 1987.
29. **Schneider EP, Jones E, Tejani N:** Detection of cardiac events by continuous electrocardiogram monitoring during ritodrin infusion. Obstet Gynecol 71:361, 1988.
30. **Hollender I, Nagay DA, Pupkin MJ:** Magnesium sulfate and ritodrine HCl randomized comparison. Am J Obstet Gynecol 156:631-7, 1987.