

Erken Doğum Tehdidinde Nifedipin ve Ritodrin Tedavilerinin Karşılaştırılması

COMPARISON OF NIFEDIPINE AND RITODRINE FOR THE TREATMENT OF PRETERM LABOR

Hüseyin İVİT*, Atilla KÖKSAL**, H.Töre YAVUZŞEN*, Küral ÇUKUROVA*, Adnan KEKLİK*, Aşkın YILDIZ*, Yasemin ZEYBEK***

* Op.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

** Prof.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

*** Uz.Dr., Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İZMİR

Özet

Amaç: Kalsiyum kanal blokleri olan nifedipinin, erken eylemin önlenmesindeki etkinliğini araştırmak, etkinliği kanıtlanmış bir tokolitik ajan olan ritodrin ile ilaç etkinliğini ve maternal yan etkilerini karşılaştırmak.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 3. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği.

Materyal ve Metod: Kliniğe başvuran ve erken doğum tehdidi tanısı olan 64 gebe çalışmaya alındı. Gebelerin tamamı 22-36 gebelik haftaları arasında idi. Erken doğum tehdidi tanısı, obstetrik inceleme ve kardiyotakogram sonuçlarına göre kondu. Gebeler başvuru sırasına göre randomize iki gruba ayrıldı. Buna göre 31 gebeye nifedipin ile 33 gebeye ritodrin ile tokoliz uygulandı. Tedavinin çarpıntı, bulantı, kusma, göğüs ağrısı, yüz kızarması, pulmoner ödem, baş ağrısı gibi maternal yan etkileri her iki ilaç için araştırıldı. Maternal başvuru verileri, tedaviye verilen cevap ve maternal yan etkiler her iki ilaç için değerlendirildi.

Bulgular: Nifedipin grubundaki 31 hastanın 28'inde (%90.3) doğum en az 48 saat geciktirildi ve 26 tanesinde (%83.9) en az bir hafta süre kazanıldı. Ritodrin grubundaki 33 hastanın 31'inde (%93.9) doğum en az 48 saat geciktirildi, 24 tanesinde ise (%72.7) en az bir hafta süre kazanıldı. Kazanılan süreler açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanamadı. Maternal yan etkiler açısından karşılaştırıldığında nifedipin grubunda 28 hastada (%90.3), ritodrin grubunda 23 hastada (%69.7) herhangi bir yan etki saptanmadı. Nifedipine cevap veremeyerek, ritodrin başlanan ve maternal taşikardi nedeniyle tedavi kesilen bir hasta dışında hiçbir hastada, yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesi gerekmedi.

Sonuç: Erken doğum tehdidi tanısı alan 64 gebe, randomize olarak iki gruba ayrılarak, birinci gruba nifedipin, ikinci gruba ise ritodrin ile tokoliz uygulandı. Her iki grup arasında tedavinin etkinliği açısından anlamlı fark bulunamadı. Maternal yan etkiler yönünden değerlendirildiğinde nifedipinin daha az yan etkiye neden olduğu saptandı. Sonuç olarak, nifedipin tokoliz amacıyla güvenle kullanılabilir bir ilaçtır. Uygulama kolaylığı ve iyi hasta uyumu nedeniyle ritodrine üstündür.

Anahtar Kelimeler: Nifedipin, Ritodrin, Erken doğum tehdidi

T Klin Jinekoloj Obst 2003, 13:26-30

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness of the nifedipine, which is a calcium channel blocker, on preventing preterm labor action and compare with the effectiveness and the maternal side effects of the ritodrine as a verified tocolytic agent.

Institution: Izmir Atatürk Education and Research Hospital 3. Gynecology and Obstetrics Clinic

Patients and Methods: 64 pregnant women, who had preterm labor threat and applied to our clinic, had taken in to the trial. All of the pregnancies are in 22-36. gestational weeks. Preterm labor threat is diagnosed with obstetric examinations and cardiotocogram tests. The women were separated into two randomized groups by their reference order. According to this, the nifedipine was applied to 31 of them and the ritodrine was given to 33 of them. Maternal side effects like palpitation, nausea, vomiting, chest pain, flushing, pulmonary edema, headache were investigated for each drug. Maternal reference data, response to treatment, and maternal side effects were evaluated for every two drugs.

Result: For 28 of 31 (%90.3) patients, at the nifedipine group, births were delayed at least 48 hours and for 26 of them (%83.9), at least one week was gained. At the ritodrine group, for 31 of 33 (%93.9) patient, births were delayed at least 48 hour and for 24 of them (%72.7) at least one week was gained. There was no statistically significant difference between groups about time gaining. On comparing about maternal side effects, at the nifedipine group, there was no side effect for 28 of patients (%90.3) and at the ritodrine group, for 23 patient (%69.7) there was no side effect.

Conclusion: 64 pregnant women, had a preterm labor threat were separated into two groups randomly. First group treated by the nifedipine and second group treated by the ritodrine for tocolysis. There was no significant difference between groups about the effectiveness of treatment. About maternal side effects, the nifedipine determined as having less side effects. As a conclusion; the nifedipine is a drug that can be used safely for tocolysis. And, by its easiness of application and well patient adaptation, the nifedipine is superior to the ritodrine.

Key Words: Nifedipine, Ritodrin, Preterm Labor Threat

T Klin J Gynecol Obst 2003, 13:26-30

Prematüre doğumlar perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindedir. Teknolojideki ve hasta izlemindeki gelişmelere karşın gebelikte rastlanabilen pek çok sorunun aksine görülme sıklığında önemli bir azalma kaydedilmemiştir. Erken doğan bir bebeğin neonatal yoğun bakım gereksinimi ve prematüriteye bağlı gelişen sekellerin tedavisi, ülke ekonomisi açısından, önemli bir gider oluştururken, ailesine getirdiği psikolojik maliyet ölçülemeyecek boyutlardadır. Erken doğumun önlenmesi için birçok tedavi yöntemi denenmiştir. Bu çalışmanın ana amacı, bir kalsiyum kanal blokeri olan nifedipin ile etkinliği kanıtlanmış bir tokolitik ajan olan ritodrinin etkinliklerini karşılaştırmaktır.

Materyel ve Metod

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 3.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği' ne 1 Haziran 1998 – 31 Ağustos 1999 tarihleri arasında başvuran ve erken doğum tehdidi tanısı olan 64 gebe çalışmaya alındı. Gebeler başvuru sırasına göre tek başvuru numarası olan kadınlar ritodrin, çift başvuru numarası olanlar ise nifedipin grubu olmak üzere randomize iki gruba ayrıldı.

Gebelerin tamamı 22–36. gebelik haftaları arasında idi. Erken doğum tehdidi tanısı, obstetrik inceleme ve kardiyotokogram sonuçlarına göre kondu. Hastaların uterin kontraksiyonları tokografi ile 20 dakika takip edilerek, kontraksiyonlar her 10 dakikada bir en az iki kez gelen ve en az 30 saniye süren karakterde ise, erken doğum tehdidi tanısı konularak çalışma grubuna alındı. Servikal açıklığı 4 cm' den fazla olanlar, fetal anomali ve ölü fetus tespit edilenler, ablasyo plasenta, hipertansiyon, enfeksiyon ve herhangi sistemik veya metabolik hastalığı olan hastalar çalışma dışında tutuldu.

Çalışmaya alınan tüm gebeler tedaviye başlamadan önce ön koldan alınan venöz kanda tam kan sayımı ve kan biyokimyası, tam idrar tetkiki, EKG ve ultrasonografi ile değerlendirildi. Hastalar yatak istirahatine alınarak hidrasyon amacı ile %5 dekstroz serum infüzyonuna başlandı ve 100 cc/saat olacak şekilde devam edildi.

Nifedipin ile tokolize 10 mg kapsül sublingual verilerek başlandı. Kontraksiyonlar devam ediyorsa sublingual 10 mg' lık doz 20 dakikalık aralar ile maksimum 40 mg'a ulaşana dek tekrar edildi. Uterin kontraksiyonların durduğu dozdan itibaren 6 saatte bir 30 mg oral nifedipin ile idame tedavisine geçildi. Nifedipin idame dozu uygulanırken kontraksiyonlar yinelerse yeniden yükleme tedavisi uygulandı.

Ritodrin ile tokolize %5'lik dekstroz 500 cc içinde %1'lik solüsyonla 50 mikrogram / dakika dozda başlandı. Kontraksiyonlar ortadan kalkıncaya kadar, her 10 dakikada bir 50 mikrogram / dakika arttırıldı. Maksimum doz 350 mikrogram / dakika olarak uygulandı. Maternal taşikardiyi önlemek için her 500 cc %5 dekstroza verapamil HCL 5

mg eklendi. Eğer ciddi yan etkiler ortaya çıkarsa verilmekte olan ritodrin dozu azaltıldı. Kontraksiyonların kesildiği dozda 12 saat daha tokolize devam edildi. İntravenöz tedavinin son yarım saatinde 10 mg ritodrin tablet oral olarak verildi ve ilk gün 2 saatte bir 10 mg, ikinci gün 3 saatte bir 10 mg ve idame dozu 4 saatte bir 10 mg şeklinde devam edildi. Verapamil 40 mg 8 saat ara ile oral uygulandı. İdame tedavisi sırasında kontraksiyonları tekrarlayan olgularda yeniden intravenöz tedaviye geçildi.

Vajinal enfeksiyon eradikasyonu amacıyla tüm olgulara eritromisin 500 mg tablet 6 saat ara ile oral olarak başlandı. 28. İle 34. Hafta arasındaki gebelere akciğer matürasyonu için 12 saat ara ile 2 kez Betametazon 12 mg intramuskuler uygulandı. Her iki grupta da tedaviye rağmen kontraksiyonları devam eden gebelerde indometazin suppozituar rektal yolla günlük maksimum doz 300 mg'ı aşmayacak şekilde tedaviye eklendi.

Tüm olgularda tansiyon arteryel, nabız ve solunum sayısı tedavinin başlangıcında 15'er dakika ara ile, kontraksiyonlar durduktan sonra saatlik aralar ile takip edildi. Tedavinin çarpıntı, bulantı, kusma, göğüs ağrısı, yüz kızarması, pulmoner ödem, baş ağrısı gibi maternal yan etkileri, her iki ilaç için de araştırıldı. Tokolize cevap vererek taburcu edilen hastalar haftalık kontrollere çağrıldı. Maternal başvuru verileri, tedaviye verilen cevap ve maternal yan etkiler her iki ilaç için değerlendirildi.

İstatistiksel analizlerde Student's t test, Fischer'in tam olasılık testi ve ki-kare testi uygulandı. İstatistiksel hesaplamalarda SPSS release 8.0 kullanıldı.

Bulgular

Nifedipin grubunda 31 gebenin yaşları 17 – 36, ritodrin grubundaki 33 gebenin yaşları ise 17 – 33 arasında değişmekte idi. Her iki grubun gebelik haftaları 22 – 36. haftalar arasında idi. Nifedipin ve ritodrin grubundaki gebelerin demografik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Nifedipin grubundaki 31 hastanın 28'inde (%90.3) doğum en az 48 saat geciktirildi ve 26 tanesinde (%83.9) en az bir hafta süre kazanıldı. Ritodrin grubundaki 33 hastanın 31'inde (%93.9) doğum en az 48 saat geciktirildi, 24 tanesinde ise (%72.7) en az bir hafta süre kazanıldı. Kazanılan süreler açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanamadı. Tablo 2'de nifedipin ve ritodrinle kazanılan süreler karşılaştırılmıştır.

Ritodrin grubunda 1, nifedipin grubunda 2 gebede maksimum doza ulaşıldığı halde kontraksiyonlar kesilmediği için tedaviye indometazin eklendi. Buna rağmen servikal değişikliklerde ilerleme saptanan bu gebelerde ilk 48 saat içinde doğum gerçekleşti.

Nifedipin grubunda 1, ritodrin grubunda 3 tane ikiz gebelik vardı. Ritodrin grubundaki ikiz gebeliklerden biri tedaviye cevap vermeyerek ilk 48 saat içinde doğumla

Tablo 1. Nifedipin ve Ritodrin grubundaki gebelerin demografik özellikleri

ÖZELLİKLER	NİFEDİPİN	RİTODRİN	t
Yaş(yıl) *	24,4194 ± 0.8808	25,9091 ± 0,7826	1,268
Gebelik yaşı (hafta) *	31,6774 ± 0,5836	29,7273 ± 0,7579	2,020
Parite *	0,5484 ± 0,1527	0,6667 ± 0,1353	0,581
0	18 / 31	16 / 33	
>0	13 / 31	17 / 33	
Servikal dilatasyon(cm)*	1,7742± 0,2485	1,9063± 0,2216	0,397
<2	22 / 31	23 / 33	
>2, ≤4	9 / 31	9 / 33	
Servikal effasman (%)*	24,5161 ± 3,2738	25,0 ± 4,5570	
Erken membran rüptürü	2 / 31	0 / 33	0,230
İkiz gebelik	1 / 31	3 / 33	0,330
Betametazon kullanımı	20 / 31	20 / 33	

*ortalama ± Standart hata, hiçbirisi istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

Tablo 2. Nifedipin ve ritodrin grubunda kazanılan süreler

İLAÇ	0-48 Saat	48 Saat	7 gün
Nifedipin	3 (% 9.7)	28 (%90.3)	26 (%83.9)
Ritodrin	2 (%6.1)	31 (%93.9)	24 (%72.7)
Total	5 (%7.8)	59 (%92.2)	50 (%78.1)

sonuçlandı. Diğer ikiz gebeliklerde ise bir haftadan fazla süre kazanıldı.

Nifedipin grubunda kontraksiyonları yineleyen ve bu kontraksiyonları tokolize cevap vermeyen bir gebede alternatif tedavi olarak ritodrin başlandı, ancak 130 atım / dakika üzerinde maternal taşikardiye neden olması üzerine tedavi kesilerek doğum eylemine bırakıldı. Bu hastada 48 saatten fazla zaman kazanıldı. Ritodrin grubundaki 3 gebede ve nifedipin grubundaki 5 gebede idame tedavisi sırasında kontraksiyonların yinelemesi üzerine yeniden yükleme tedavisi ve rektal indometazin uygulandı.

Ritodrin grubunda plasenta previa saptanan bir gebede tokoliz ile kontraksiyonlara hakim olunarak 7 günden fazla zaman kazanıldı.

Maternal yan etkiler açısından karşılaştırıldığında nifedipin grubunda 28 hastada (%90.3), ritodrin grubunda 23 hastada (%69.7) herhangi bir yan etki saptanmadı. Nifedipin grubundaki gebelerden 2' sinde (%6.4) yan etki olarak baş ağrısı saptandı. Baş ağrısı hastaların ikisinde de parasetamol ile kontrol altına alınabildi. Ritodrin grubunda baş ağrısına rastlanmadı. Gastrointestinal yan etki olarak, nifedipin grubunda 1 hastada (%32) bulantı-kusma, ritodrin grubunda 1 hastada (%3.2) mide yanması saptandı. Nifedipin grubundaki hastada yakınmalar tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar şiddetli olmayıp idame tedavisi sırasında herhangi ek bir tedaviye gerek olmadan kendiliğinden düzeldi. Ritodrin grubundaki hastada ise mide

yanması ile birlikte çarpıntı ve dispne yakınması da mevcuttu. Bu hastada, mide yanması çok şiddetli olmamakla beraber, çarpıntı ve dispne göz önüne alınarak ritodrin dozu azaltılarak tedaviye devam edildi. Ritodrin grubunda 10 hastada (%30.3) karşılaşılan çarpıntı yakınması, en sık görülen yan etki idi. Nifedipin grubunda çarpıntı gözlenmedi. Ritodrin grubunda 1 hastada (%3.2) yan etki olarak anksiyete saptandı. Nifedipine cevap vermeyerek, ritodrin başlanan ve maternal taşikardi nedeniyle tedavi kesilen bir hasta dışında hiçbir hastada, yan etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesi gerekmedi.

Tartışma

Nifedipinin tokolitik etkinliğini araştırmak amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Yayınlanmış ilk randomize çalışmada, Read ve Wellby nifedipinin tokolitik etkinliğini ritodrin ve tedavi almayan grupla karşılaştırmışlardır. Her grupta 20 hastanın olduğu bu çalışmada, nifedipinin, ritodrin ve tedavi almayan gruptan anlamlı olarak daha etkili olduğu ve ritodrinde daha az yan etkiye neden olduğu sonucuna varmışlardır (1). Takip eden randomize çalışmalarda Meyer ve arkadaşları, Kupfermanc ve arkadaşları ile Brocero ve arkadaşları nifedipinin ritodrine eş değerde tokolitik etkili bir ajan olduğu sonucuna varmışlardır (2-4). Ferguson ve arkadaşları ile Papatsonis ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda, nifedipinin yükleme dozunu sublingual olarak uygulamışlardır. Her iki çalışmada da yükleme dozu 10 mg sublingual olarak başlanmış,

kontraksiyonların devamına bağlı olarak 1 saatte maksimum doz 40 mg olacak şekilde devam etmişlerdir (5,6). Ferguson ve arkadaşları çalışmalarında ritodrine eş nifedipin etkinliği elde ederken; Papatsonis ve arkadaşları, nifedipinin tokolitik etkinlik olarak ritodrine üstün olduğu sonucuna varmışlardır.

Erken membran rüptürü saptanan olgularda tokolitik tedavi uygulanması tartışılmıştır. Ancak Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde bir çok hastanede fetal akciğer matürasyonun sağlamak amacıyla steroid uygulaması için zaman kazanmak amacıyla bu ajanlar kullanılmaktadır (7). Bu çalışmada erken membran rüptürü saptanan iki hastada tokolitik tedavi başlandı ancak her ikisinde de doğum eylemi 48 saatten önce gerçekleşerek tokoliz başarısızlıkla sonuçlandı. Ferguson ve arkadaşlarının çalışmalarında erken membran rüptürü saptanan ve nifedipin kullanan 8 hastanın 6'sında, ritodrin kullanan 6 hastanın 2'sinde 48 saat zaman kazanılarak tokoliz sonlandırılmıştı (5).

Kupfermine ve arkadaşları çalışmalarında ikiz gebeliklere de yer vermişlerdir. Çalışmalarındaki ikiz gebeliklerden nifedipin grubundaki 6 gebeden 5'inde ve ritodrin grubundaki 5 gebeden 3'ünde başarılı sonuç elde etmişlerdir (3). Bu çalışmada nifedipin grubunda 1, ritodrin grubunda 3 ikiz gebelik vardı. Bu hastalardan ritodrin grubundaki 1 gebe dışında bir haftadan fazla süre kazanıldı. Ancak çalışma grubunda ikiz gebeliklerin sayısının az olması nedeniyle tedavi etkinliğinin daha büyük bir grupla değerlendirilmesi gerektiği düşünüldü.

Preterm eylem muhtemelen değişik nedenlerin yol açtığı bir bozukluklar sendromudur ve uterus kontraktilesini kontrol eden mekanizmalardaki bir aksaklık ile ilişkilidir. Her ne kadar uterus kontraktilesinin düzenlenmesi kompleks ve tam anlaşılammış ise de, betaadrenerjik ve kalsiyum kanal blokeri ajanların farklı sellüler mekanizmalar üzerinden yaptığı kabul edilmektedir. Bu nedenle tokolitik etki yerleri farklı olacağından nifedipin ve ritodrin, biriyle uygulanan tedavi protokolünün başarısızlığında, birbirlerinin yerine kullanılabilir. Ferguson ve arkadaşları çalışmalarında ritodrin tedavisinin başarısız olduğu hastalarda nifedipin tedavisinin veya tersinin doğumu geciktirmede faydalı olabileceğini göstermişlerdir (5). Bu çalışmada tokolitik tedavinin başarısızlıkla sonuçlandığı 5 gebeden 4'ünde servikal değişiklikler çok ilerlediği için tedavi kesilmek zorunda kalındı. Sadece nifedipin kullanan bir hastada alternatif olarak ritodrin tedavisine geçildi. Ancak maternal taşikardi nedeniyle tedavi kesilmek zorunda kalındı. Bu nedenle alternatif tedavi uygulamasını değerlendirmek mümkün olmadı. Ancak maternal taşikardi nedeniyle aday hastaları tedavisiz bırakmaktansa, alternatif tedavi başlanmasının bu hastaların zaman kazanma şanslarını arttıracığı kanaatine varıldı.

Tokolitik bir ajan seçilirken, dikkate alınan bir özelliği de neden olduğu maternal ve fetal yan etkileridir. Sözü

edilen tüm araştırmacılar ve bu çalışmada, nifedipinin ritodrin ile karşılaştırıldığında daha az maternal yan etkiye yol açtığı sonucuna vardılar. Nifedipin grubunda en sık rastlanan yan etki baş ağrısı idi ve bu diğer çalışmalar ile uyumlu idi. Diğer çalışmalarda nifedipinin en sık yan etkilerinden biri olarak flushingden bahsedilmekte idi (4,8,2,6). Ancak bunların aksine bu çalışmada hiçbir hastada flushing saptanmadı. Ferguson ve arkadaşları Wilkens ve arkadaşları ile Benedetti çalışmalarında bir grup hastanın kardiyak sorunlar nedeniyle beta adrenerjik tedaviyi tolere edemediğini göstermişlerdir (9-11). Bu çalışmada ritodrin grubunda tedavinin, verapamil ile kombine edilmesine rağmen, hastaların bir kısmında ortaya çıkan ciddi taşikardi nedeniyle dozlar yeterince arttırılmadı ve sık sık yükseltilebilir dozlardan tekrar eski doza dönülmesi gerekti.

Hayvan çalışmalarında nifedipinin maternal hemodinamik etkileri incelenmiş ve anne kalp hızında ılımlı artış, ortalama arteriyel basınçta düşme, kardiyak output'da artma ve total periferik dirençte azalma saptanmıştır (12). Klinik çalışmalar preterm eylem tedavisi için uygulanan nifedipin kan basıncında önemsiz bir düşmeye ve maternal kalp hızında herhangi bir değişikliğe neden olmadığını veya geçici bir hipotansiyon yarattığını göstermiştir (8,13,2,1,14). Bu çalışma sırasında arteriyel basınçta ve nabız sayısında önemsiz olduğu düşünülen değişiklikler gözlemlendi.

Ferguson ve arkadaşları, Meyer ve arkadaşları nifedipin ve ritodrinin metabolik etkilerini karşılaştırmışlardır (15,2). Nifedipinin hematokrit, kalsiyum ve kan üre nitrojeninde vazodilatasyona bağlı düşme, potasyum, diğer elektrolitler ve anyon açığında değişiklik yapmadığı ve glikoz konsantrasyonunda önemsiz bir artışa neden olduğu sonucuna varmışlardır. Ritodrin ile karşılaştırdıklarında, ritodrinin hematokritte daha belirgin düşme yaptığını, potasyum ve bikarbonat düzeylerini belirgin olarak azalttığını ve klorünü arttırdığını ve hiperglisemiye yol açtığını görmüşlerdir. Bu çalışmada elektrolitleri düzenli olarak her hastada izlenemediği için değerlendirmeye alınmadı.

Yapılan çalışmalar sırasında bir hastada hepatotoksisite görüldüğü rapor edilmiş, nifedipin tedavisinin kesilmesi ile birlikte asemptomatik karaciğer enzimlerindeki artışın geri döndüğü bildirilmiştir (16). Kombine magnezyum sülfat ve nifedipin kullanımına bağlı iki hastada nöromusküler blokaj bildirilmiştir (9,17).

Nifedipin fetal etkilerini araştırmak için yapılan hayvan çalışmalarında uteroplental kan akımında azalma, hiperkapni, asidoz, hipoksemi ve fetal ölüm gibi sonuçlar rapor edilmiş, ancak insan çalışmalarında, Doppler velosimetri ile uteroplental, maternal veya fetal serebral, renal veya kardiyovasküler dolaşımında istenmeyen etkiyle karşılaşılmamıştır (18-20). Şimdiye kadar nifedipin kullanımına bağlı ciddi fetal veya neonatal yan etkiye rastlanmamıştır.

Nifedipinin gerek yükleme dozunun gerekse idame dozunun oral olarak kullanılabilmesi hem uygulama kolaylığı sağlayan hem de hasta uyumunu arttıran bir diğer avantajdır.

KAYNAKLAR

1. Read MD, Wellby DE. The use of calcium antagonist (nifedipine) to suppress preterm labour. *Br. J Obstet Gynaecol* 1986; 93:933 – 7.
2. Meyer WR, Randall HW, Graves WL. Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor *J Reprod Med* 1990 35: 649 – 53.
3. Kupfermine M, Lessing JB, Yaron Y, Peyser MR, Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor. *Br. J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 1090 – 4.
4. Brocero LA, Liekin E, Kirshenbaum N, Tejani N. Comparison of nifedipine and ritodrine for the treatment of preterm labor. *Am J Perinat.* 1991; 8: 365-9.
5. Ferguson JE II, Dyson DC, Schutz T, Stevenson DK. A comparison of tocolysis with nifedipine or ritodrine. Analysis of efficacy and maternal, fetal and neonatal outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 105 – 11.
6. Papatsonis DNM, Van Geijn HP, Ader HJ, Lange FM, Bleker OP Dekker GD, Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor a randomized multicenter trial *Obstet Gynecol* 1997; 90: 230 – 41.
7. Keirse MJNC. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 618 – 28.
8. Ben – Ami M, Gilodi Y, Shalcu E. The combination of magnesium sulfate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. *Br J Obstet Gynecol.* 1994; 101: 262 – 263.
9. Ferguson JE II, Hengleight PA, Kredenster D. Adjunctive use of magnesium sulfate with ritodrine for preterm labor tocolysis. *Am J Obstet Gynecol.* 1984; 148: 166 – 171.
10. Wilkens IA, Lynch L. Meholch KE, Berkowitz GS, Berkowitz RL. Efficacy and side effects of magnesium sulfate and ritodrine as tocolytic agents. *Am J Obstet Gynecol.* 1998; 159: 685-9.
11. Benedetti TJ. Maternal complications of parenteral betasympathomimetic therapy for pramature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 145: 1-6.
12. Golichowski AM, Hathaway DR, Fineburg N, Peleg D. Tocoytic and hemodynamic effects of nifedipine in the ewe. *Am J Obstet, Gynecol* 1985; 151: 1134-1140.
13. Glock JL, Maraks WJ. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 169: 960 – 964.
14. Smith CS, Woodland MB. Clinical comparison of oral nifedipine and subcutaneous terbutaline for initial tocolysis. *Am j Perinatol* 1993; 10: 280 – 284.
15. Ferguson JE, Dyson DC, Holbrook RH et al. Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 788 – 795.
16. Sawaya GF, Robertson PA. Hepatotoxicity with the administration of nifedipine for treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 512 – 513.
17. Snyder SW, Cordwell MS. Neuromuscular blockade with magnesium sulfate and nifedipine. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 35 – 36.
18. Holbrook RH Jr. Effects of calcium antagonists during pregnancy *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1018-1019.
19. Hanretty KP, Whittle MJ, Howsiz CA, et al. Effect of nifedipine on Doppler flow velocity waveforms in severe preeclampsia. *Br Med J.* 1985; 299: 1205-1206.
20. Mari G, Kirshan B, Maise KJ Jr et al. Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1514 – 1518.

Geliş Tarihi: 25.03.2002

Yazışma Adresi: Dr.Hüseyin İVİT

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
3.Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği
İZMİR