

Preterm Eylem Tedavisinde Nifedipin ve Magnezyum Sülfatın Akut Tokolitik Etkinliklerin ve Güvenilirliklerinin Karşılaştırılması

Comparison of Efficacy and Safety of Nifedipin and Magnesium Sulfate for the Treatment of Preterm Labour: A Randomized Study

Dr. Erhan MUTLUER,^a
Dr. Salim ERKAYA,^a
Dr. Serdar YALVAÇ,^a
Dr. Deniz KARÇAALTINCABA,^a
Dr. Ali HABERAL^a

^aEtilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 04.02.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 31.03.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Deniz KARÇAALTINCABA
Etilik Zübeyde Hanım Kadın Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara,
TÜRKİYE/TURKEY
dkarcaaltin@hotmail.com

ÖZET Amaç: Preterm eylem ve prematürite, yenidoğan morbidite ve mortalitesinin en önemli nedenlerinden biridir. Bu çalışmada, preterm eylem tedavisinde tokoliz amacıyla kullanılan magnezyum sülfat ile nifedipinin etkililiğini ve yan etkilerini karşılaştırmak amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** 26-36. gestasyonel haftalar arasında preterm eylem tanısı almış gebe kadınlara randomize olarak magnezyum sülfat veya nifedipin tokolizi başlandı. Her iki tedavinin preterm eylemi durdurmada ilk 48 saatteki akut etkililikleri ve yan etkileri karşılaştırıldı. **Bulgular:** Çalışmaya toplam 80 hasta dahil edildi. Kırk hastaya magnezyum sülfat tokolizi, diğer 40 hastaya ise nifedipin tokolizi verildi. Her iki grup arasında demografik değişkenler ve obstetrik özellikler açısından fark yoktu. Tokolitik ajanların ilk 48 saatteki akut etkililikleri benzerdi. Nifedipin kullanılan olguların %75'inde, magnezyum sülfat kullanılan olguların ise %70'inde tedavi başarı sağlandı ($p=0.62$). Nifedipinin kontraksiyonları durdurmadaki süresi magnezyum sülfata oranla daha kısa (4.8 ± 3.1 saat, 8.6 ± 6.2 saat $p<0.05$) idi. Bununla birlikte, magnezyum sülfat grubundaki hastaların hastanede kalış süreleri nifedipin grubuna kıyasla daha uzun bulundu (3.41 ± 1.83 saat, 2.56 ± 0.95 saat $p<0.05$). Neonatal sonuçlar bebeklerin doğum ağırlıkları, 2.500 g'ın altındaki doğumlar, 1. dakika Apgar skorları, yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı ve neonatal mortalite açısından değerlendirildiğinde nifedipin ve magnezyum sülfat tedavi grupları arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Maternal yan etkiler ise magnezyum sülfat tokolizi alan grubun %85'inde izlenirken, nifedipin alan grupta %67.5 oranında izlendi ($p=0.07$). **Sonuç:** Nifedipin preterm eylemin tedavisinde etkili, güvenli, kolay uygulanabilir bir ajan olup, halen kullanılmakta olan diğer tokolitiklere oranla daha az bir maternal ve neonatal yan etkilere sahip ve hasta tarafından daha iyi tolere edilebilen tokolitik ajandır.

Anahtar Kelimeler: Nifedipin; magnezyum sülfat; preterm eylem; etkililik; güvenilirlik

ABSTRACT Objective: Preterm labour and prematurity are one of the most important cause of mortality and morbidity of newborn. In this study we wanted to compare the efficacy and side effects of intravenous magnesium to oral nifedipine for acute tocolysis of preterm labor. **Material and Methods:** In this randomized trial pregnant women who were at 26-36 gestational weeks and diagnosed as preterm labour were randomly assigned to receive nifedipine and magnesium sulfate. We compared tocolytic effectiveness of both drugs defined as prevention of delivery with uterine quiescence within 48 hours and side effects of the drugs. **Results:** Eighty patients were enrolled as 40 patients in each group. There were no differences between the groups with regard to patient demographics and obstetric characteristics. The tocolytic effectiveness in the first 48 hours were similar between two groups (nifedipin 75%, magnesium sulfate 70% $p=0.62$) but the time to uterine quiescence was faster with patients treated with nifedipine (4.8 ± 3.1 hours, 8.6 ± 6.2 hours $p<0.05$). The duration of stay in hospital were more in magnesium sulfate group (magnesium sulfate 3.41 ± 1.83 days, nifedipin 2.56 ± 0.95 days $p<0.05$). Birth weight, birth weight less than 2.500 g, 1st minute Apgar scores, need for intensive care unit and neonatal morbidities were similar between groups. Maternal adverse effects in magnesium sulfate group was 85% and in nifedipin group was 67.5% ($p=0.07$). **Conclusion:** Nifedipine is an effective and safe drug in treatment of preterm labour associated with fewer maternal and neonatal adverse effects compare to other tocolytics. Because of oral administration nifedipin is easily tolerated.

Key Words: Nifedipine; magnesium sulfate; obstetric labor, premature; treatment outcome; safety

Preterm doğum, neden olduğu yüksek perinatal mortalite ve morbidite hızlarıyla günümüzde halen ciddiyetini koruyan önemli bir obstetrik sorundur. Özellikle geçen son 20 yılda yardımcı üreme teknikleriyle oluşan çoğul gebeliklerin artması ile birlikte preterm doğum sıklığı daha da artmıştır. Yaklaşık olarak tüm gebeliklerin %5-15'i preterm doğum ile sonlanır, bu durum neonatal mortalite ve morbiditenin %75-85'inden sorumludur. Preterm olarak doğmasına rağmen yaşama şansına sahip olan bebeklerin önemli bir bölümünde ise fiziksel ve mental açıdan ciddi problemler gelişmektedir.¹⁻³

Tokolitik ajanlar preterm eylemi durdurmak ve kazanılacak bu zaman zarfında da antenatal steroidlerin etkisini göstermesine fırsat sağlamak için kullanılan ilaçlardır. magnezyum sülfat ($MgSO_4$) özellikle Kuzey Amerika'da çok kullanılan ilk seçenек tokolitik ajandır.^{4,5} $MgSO_4$ tokoliz amacıyla sık olarak kullanılan diğer bir ajan olan betamimetikler ile karşılaştırıldığı çalışmalarda aynı tokolitik etkililiğe sahip olup, maternal yan etki bakımından daha güvenilir bulunmuştur.⁵ $MgSO_4$ parenteral yoldan uygulanması ve yüksek plazma konsantrasyonlarında ciddi toksisitelere yol açabilmesi nedeni ile sıkı plazma konsantrasyon takibi gerektirir.^{6,7} Nifedipin ise kalsiyum kanallarını inhibe ederek uterin kontraksiyonları durduran bir ajandır. Oral olarak kullanılması uygulama kolaylığı sağlamakta ve daha iyi tolere edilebilmektedir. Betamimetik ajanlar ile karşılaştırıldıkları çalışmalarda etkililik açısından ritodrine eş değer, yan etkileri bakımından daha güvenilir bulunmuştur.⁸⁻¹⁴ $MgSO_4$ ve nifedipin yaygın olarak kullanılmasına rağmen bu iki ajanın etkililiklerini ve yan etkilerini karşılaştıran çalışma az sayıdadır.^{15,16} Bu çalışmada, preterm eylemin tedavisinde yaygın olarak kullanılan iki ajan olan $MgSO_4$ ve nifedipinin ilk 48 saatteki akut tedavi etkililiklerini, maternal-neonatal yan etkilerini ve güvenirliliklerini karşılaştırmayı amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi Doğum Servisine Kasım 2006-Mart 2007 tarihleri arasında preterm eylem tanısı alan

26-36. gestasyonel haftalar arasındaki toplam 80 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Preterm eylem, 20 dakikalık izlemde servikal değişikliklerle birlikte 20 saniyeden uzun süren amplitütü 20 mmHg ve üzerinde en az 4 kontraksiyonunun olması veya servikal dilatasyonun 2 cm veya üzeri ve silinmenin %60 ve üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Anormal fetal kalp trasesi, kronik sistemik maternal hastalık (renal, kardiyak vb.), acil olarak gebeliğin sonlandırılması gereken durumlar (şiddetli preeklampsi, eklampsi, majör vajinal kanama.), intrauterin gelişme geriliği (UGR), fetal anomali, intrauterin eks fetus, çoğul gebelik, preterm prematüre membran rüptürü, ilaca karşı bilinen hipersensitivite varlığı, şüpheli intrauterin enfeksiyon (ateş $> 37.5^{\circ}C$) ve daha önce tokolitik tedavi alma öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma için hastane etik kurulundan onay alınmıştır. Ayrıca, her hastadan hastaneye başvurusunda bilgilendirilmiş onam formu ile onam alınmıştır.

Preterm eylem tanısı ile servise kabul edilen ve çalışma kriterlerini sağlayan hastaların hepsinden tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, kan grubu ve karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakılmıştır. Rutin kan basıncı ölçümü ve nabız sayımı yapılmıştır. Obstetrik ultrasonografi (USG) yardımı ile fetus ve ekleri değerlendirilmiştir. Vajinal muayene ile servikal açıklık, silinme ve prezente olan kısmın seviyesi belirlenmiş, bishop skoru kaydedilmiştir. Kardiyotokografik izlemde 20 dakikadaki kontraksiyon sayısı not edilmiştir. Hastalara öncelikle intramusküler (İM) 10 mg diazem ile sedasyon, 500 mL %5 dekstroz ve 500 mL ringer laktat solüsyonu ile hidrasyon yapılmıştır. Akciğer matürasyonunu sağlamak amacıyla hastalara 24 saat arayla iki kez 12 mg deksametazon yapılmıştır. Sedasyon ve hidrasyon ile kontraksiyonları durmayan hastalara tokolitik tedavi başlanmıştır. Bilgisayar programı ile üretilen rastgele sayılarla hastalar iki gruba randomize edilip tokolitik tedavi olarak bir gruba nifedipin (grup 1), diğer gruba $MgSO_4$ (grup 2) tokolizi başlanmıştır. Tokolitik tedavi başlanan hastalara hangi tokolitik ajanın başlandığı, başlanma zamanı, tokolizin başlandığı gebelik haf-

tası ve kontraksiyonların tokolitik tedavi başlandıktan ne kadar süre sonra durduğu kaydedilmiştir. MgSO₄ tokolizi için 100 mL %5 dekstroz solüsyonu içerisine 6 g MgSO₄ konularak 20 dakika içerisinde gidecek şekilde yükleme dozunu takiben, 1.000 mL ringer laktat içerisine 30 g MgSO₄ eklenerek 2 g/100 mL/saat gidecek şekilde infüzyon pompası ile idame tedaviye geçilmiştir. Persiste preterm eylem olgularında tedavi dozunun 4 g/saat dozuna kadar çıkılablmesine izin verilmiştir. Tedavi sırasında saatlik tansiyon, nabız, solunum sayısı, derin tendon refleksi muayenesi, aldığı sıvı ve 24 saatlik idrar takibi yapılmıştır. Tedavi süresince hastalar eksternal fetal monitörizasyon ile takip edilmiştir. Tedavinin her 4-6 saatlik periyodlarında maternal serum magnezyum düzeyi gönderilmiştir. Kan magnezyum düzeyi yeterli olmasına rağmen (4-8 mg/dL) kontraksiyonları devam eden hastalarda MgSO₄ tokolizine son verilip alternatif bir tokoliz seçeneğine başlanmıştır. Kontraksiyonları duran hastalarda kontraksiyonların durduğu saatten itibaren tokolize 12 saat daha devam edilmiştir. Nifedipin tokolizine 10 mg nidilat kapsül oral yoldan verilerek başlanmıştır. Kontraksiyonların devam ettiği olgularda her 20 dakikada bir 10 mg nidilat kapsül oral verilerek 60 dakikalık tedavi boyunca maksimum 40 mg nidilat verilmiştir. Kontraksiyonların durması halinde 48 saat süreyle her 6 saatte bir 20 mg nidilat ile oral yoldan tedaviye devam edilmiştir. Her iki tedavi prokolü, kontraksiyon sayısı < 4/saat olduğunda ve servikal değişiklik izlenmediğinde başarılı olarak kabul edilmiştir. Her iki grupta da ilk 48 saat içerisinde maksimum dozda tedaviye karşın servikal dilasyonun ve efasmanın ilerlemesi, uterin kontraksiyonların devam etmesiyle alternatif ilaca geçilmesi, membranların spontan rüptürü, doğum olması, tolere edilemeyen yan etkilerin oluşması nedeni ile ilacın kesilmesi ve preterm eylemin tekrar etmesi, tedavide başarısızlık olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmadaki primer amacımız, ilk 48 saat içinde doğum yapmamış gebelerin oranını belirleyerek MgSO₄ ve nifedipinin akut tokolitik etkilerini karşılaştırmaktır. Tedavinin ikincil amacı tedavi sırasında annede meydana gelen yan etkiler [sıcak basması, yüzde kızarma, baş ağrısı, bulantı, kusma,

görme bozukluğu, hipotansiyon (maternal diyastolik kan basıncında 10 mmHg, sistolik basınçta 15 mmHg'lık bir azalma), taşikardi (nabız > 100/dakika olması), nefes darlığı, çarpıntı hissi, letarji] ve neonatal morbidite (doğumun gerçekleştiği gebelik haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, Apgar skoru ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi ihtiyacı) ölçüsünde tedavi güvenilirliğini değerlendirmektir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi, SPSS 10.0 istatistik programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ölçümlü değişkenler için ortalama ± standard sapma (SD) veya ortanca (minimum-maksimum) biçiminde gösterilirken, kategorik değişkenler gözlem sayısı (%) şeklinde ifade edilmiştir. Normal dağılım testleri gerçekleştirildikten sonra, gruplar arasında niteliksel değişkenlerin karşılaştırılması için ki-kare ve fisher exact testi, niteliksel olmayan değişkenlerin karşılaştırılması için ise bağımsız gruplar Student t-testi ve Mann Whitney U testi kullanılmıştır. p değerinin 0.05'ten küçük olduğu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Bu çalışma preterm eylem tanısı konulup nifedipin ve MgSO₄ tedavisi başlanan 40'ar hastadan oluşan iki grubu içeren prospektif, randomize kontrollü bir çalışmadır. Çalışmaya dahil edilen olguların maternal ve obstetrik açıdan demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir. İki tedavi grubu arasında ortalama yaş benzer (nifedipin= 25.07 ± 4.50, MgSO₄= 26.08 ± 3.8 p= 0.9) bulunmuştur. Ortalama

TABLO 1: Olguların demografik özellikleri.

	Nifedipin (n= 40)	MgSO ₄ (n= 40)	p
Yaş (ortalama ± SD)	25.07 ± 4.50	26.08 ± 3.8	0.9
Gravida (ortalama ± SD)	2.18 ± 1.52	2.35 ± 1.34	0.7
Parite (ortalama ± SD)	0.72 ± 0.74	0.96 ± 0.62	0.4
Gebelik haftası (hafta) (ortalama ± SD)	30.9 ± 3.1	31.3 ± 2.5	0.7
Preterm eylem öyküsü (%)	20	17.5	0.4
Bishop skoru (ortalama ± SD)	3.61 ± 1.62	3.45 ± 1.86	0.6

SD: Standart sapma.

	Nifedipin (n= 40)	MgSO ₄ (n= 40)	p
Kontraksiyonların durma süresi (saat) ortalama ± SD	4.8 ± 3.1	8.6 ± 6.2	0.02
48 saatte tedavi başarısı (n, %)	30/75	28/70	0.6
7 günde tedavi başarısı (n, %)	25, 62.5	25/62.5	1
Kazanılan gün sayısı	23.06 ± 15.42	22 ± 14.75	0.5
Doğumdaki gestasyonel hafta	34.42 ± 4.58	35.24 ± 3.89	0.4
> 36 gebelik haftası (n, %)	23/57.5	23/57.5	1
Hastanede kalış süresi (gün) ortalama ± SD	2.56 ± 0.95	3.41 ± 1.83	0.03

SD: Standart sapma.

gebelik haftası nifedipin grubunda 30.9 ± 3.1 , MgSO₄ grubunda ise 31.3 ± 2.5 olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak benzer olduğu görülmüştür ($p=0.7$). Gravida, parite, preterm eylem öyküsü, bishop skoru¹⁷ açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.07$, $p=0.4$, $p=0.4$, $p=0.6$).

Her bir tokolitik tedavinin etkililiği Tablo 2'de görülmektedir. İlk 48 saatteki [nifedipin= 30 (%75), MgSO₄= 28 (%70) $p=0.7$] ve 7. gündeki etkililikleri arasında fark bulunmamıştır [nifedipin= 25 (%62.5), MgSO₄= 25 (%62.5) $p=0.7$]. Kontraksiyonların durma süresi nifedipin grubunda MgSO₄ grubuna oranla anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur (4.8 ± 3.1 saat, 8.6 ± 6.2 saat, $p=0.02$). Kazanılan gün sayısı (nifedipin= 23.06 ± 15.42 , MgSO₄= 22 ± 14.75 , $p=0.5$), doğumdaki gestasyonel hafta (nifedipin= 34.42 ± 4.58 , MgSO₄= 35.24 ± 3.89 , $p=0.4$) ve gebeliğin 36. gestasyonel haftadan sonra sonlanma oranlarına [nifedipin= 23 (%57.5), MgSO₄: 23 (%57.5) $p=1$] bakıldığında her iki tokolitik tedavi grubu arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Bunun yanında MgSO₄ grubundaki

hastaların hastanede kalış süreleri nifedipin grubuna oranla daha uzun bulunmuştur (3.41 ± 1.83 saat 2.56 ± 0.95 saat, $p=0.03$) (Tablo 2).

Tedavilerin neonatal sonuçlarının değerlendirilmesinde, ortalama doğum ağırlıklarına bakıldığında nifedipin grubunda değerler 2.740 ± 854 g, MgSO₄ grubunda 2.580 ± 714 g bulunmuştur. 2.500 g'ın altında doğan bebeklerin yüzdesi açısından da gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yenidoğanların 1. dakika Apgar skorları, yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) ihtiyacı, YBÜ'ye alınan bebeklerin haftaları, doğum ağırlıkları, yoğun bakımda kalış süreleri ve neonatal mortalite açısından tedavi grupları karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tablo 3).

Maternal yan etkilere bakıldığında nifedipin grubunda herhangi bir yan etki gelişmeyen olgu oranı %32.5 (13/40), MgSO₄ grubunda ise yalnızca %15 (6/40) olarak saptanmıştır. Nifedipin grubunda en sık görülen maternal yan etkiler sırasıyla hipotansiyon, taşikardi ve sıcak basması olmuştur.

	Nifedipin (n= 40)	MgSO ₄ (n= 40)	p
Doğum ağırlığı (g) ortalama ± SD	2740 ± 854	2580 ± 714	0.6
Doğum ağırlığı < 2.500 g (n, %)	11/27.5	8/20	0.4
Apgar skoru (1. dakika)	8.3 ± 2.1	8.2 ± 7	0.8
YDYBÜ ihtiyacı (n, %)	5/12.5	4/10	0.4
YDYBÜ bebeklerinin haftası ortalama ± SD	31.4 ± 2.3	32.6 ± 2.1	0.6
YDYBÜ bebeklerinin ağırlığı (g) ortalama ± SD	1.820 ± 480	2.025 ± 510	0.1
YDYBÜ bebeklerinin kalış süresi (gün) ortalama ± SD	10.9 ± 14.5	13.6 ± 20.3	0.08
Neonatal mortalite (n, %)	1/2.5	1/2.5	1

YDYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi.

MgSO₄ grubunda görülen en sık yan etkiler ise sıcak basması, bulantı, görme bozukluğu ve baş ağrısı olarak saptanmıştır. Sonuç olarak, nifedipin tokolizi alan grupta maternal yan etkiler MgSO₄ tokolizi alan gruba göre daha az görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p= 0.07). Nifedipin tokolizinde hipotansiyona bağlı 5 (%12.5) olguda alternatif bir tokolitik tedaviye geçilirken, MgSO₄ grubunda 8 (%20) hastada maternal yan etkiye bağlı alternatif bir tokolitik tedaviye geçilmiştir (p= 0.4) (Tablo 4). Nifedipin tokolizi alan ve hipotansiyon gelişen bir olgunun monitörizasyonunda ise fetal deselerasyon izlenmiştir.

TARTIŞMA

Çalışmamız, preterm eylem gibi morbiditesi yüksek, gerçek teşhisi zor ve tedavisinde yan etkileri yüksek ilaçların kullanıldığı durumlarda alternatif bir tedavi yönteminin etkililiğinin ve muhtemel yan etkilerinin araştırıldığı randomize prospektif klinik bir çalışmadır. Bu çalışmada MgSO₄ ve nifedipin tedavilerinin preterm eylemi durdurmadaki akut etkililiğinin karşılaştırılması yanında her iki tedavinin gebeliği uzatma süreleri, maternal yan etkileri ve neonatal sonuçları değerlendirilmiştir.

MgSO₄ ve nifedipin en sık tercih edilen tokolitik ajanlar arasındadır ve iki ajanın etkililiğinin karşılaştırıldığı az sayıda çalışma vardır.^{15,16} Ritod-

rin “Food and Drug Administration (FDA)” onaylı tek tokolitik ajan olmasına rağmen, yan etkilerinin sıklığı ve ciddiyeti nedeni ile MgSO₄ tokolizi özellikle Amerika’da preterm eylemin tedavisinde ilk tercih edilen tokolitik ajan olmuştur. Ancak bir kalsiyum kanal blokleri olan nifedipin ile yapılan çalışmalar göstermiştir ki, nifedipin oral alımının kolaylığı, serum kan düzeyi takibi gerektirmemesi, maternal yan etkilerinin azlığı gibi avantajlarının yanında diğer tokolitik tedavilerin etkililiklerine eş değer düzeyde başarılı olması nedeni ile preterm eylem tedavisinde alternatif bir ajandır. Dört yüzden fazla hastayı içeren nifedipinin ritodrin tedavisiyle karşılaştırıldığı 7 adet prospektif randomize klinik araştırma serisinde nifedipinin tokolitik etkililiği bazı çalışmalarda ritodrine benzer, bazı çalışmalarda ise üstünlük göstermiştir. Ayrıca, nifedipinin yan etkileri ritodrine oranla daha az bulunmuştur.⁸⁻¹⁴

Çalışmamızda nifedipin ve MgSO₄ tedavilerinin preterm eylemi durdurmadaki ilk 48 saatlik akut etkililikleri benzer oranlarda bulunmuştur. Nifedipinin kontraksiyonları durdurmadaki süresinin MgSO₄ tokolizine oranla daha kısa olduğu görülmüştür. Bu da bishop skorunun yüksek olduğu ve kontraksiyonların fazla olduğu acil tokoliz gerektiren olgularda nifedipinin daha etkili bir tokolitik ajan olabileceğini göstermektedir. Lyell ve ark.nın yaptıkları çalışmada MgSO₄ tokolizinin

TABLO 4: Maternal yan etkiler.

	Nifedipin (n= 40)		MgSO ₄ (n= 40)		p
	n	%	n	%	
Sıcak basması	25	62.5	12	30	
Yüzde kızarma	2	5	2	5	
Baş ağrısı	10	25	5	12.5	
Bulantı	11	27.5	5	12.5	
Kusma	2	5	1	2.5	
Görme bozukluğu	9	22.5	1	2.5	
Hipotansiyon	1	2.5	14	35	
Taşikardi (nabız > 100/dakika)	2	5	8	20	
Çarpıntı	1	2.5	8	20	
Nefes darlığı	1	2.5	5	12.5	
Letarji	2	2.5			
Toplam yan etki görülen olgu	32	85	32	85	0.07
Maternal yan etkiye bağlı alternatif tedaviye geçme	5	12.5	8	20	0.4

akut etkililiği nifedipine oranla daha yüksek (%87'ye karşı %72), kontraksiyonların durma süreleri nifedipin tokolizinde daha kısa bulunmuştur.¹⁵ Bizim çalışmamızda ise 48 saat ve 7 günlük etkililik benzer bulunmuştur.

Larmon ve ark.nın yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak kazanılan süre ve doğumdaki gestasyonel hafta açısından her iki tedavi grubu arasında fark gözlenmemiştir.¹⁶

Çalışmamızın neonatal sonuçları değerlendirildiğinde bebeklerin doğum ağırlıkları, 2.500 g'ın altındaki doğumlar, 1. dakika Apgar skorları ve YDYBÜ ihtiyacı, neonatal mortalite bakımından nifedipin ve MgSO₄ tedavi grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Yine yoğun bakım ihtiyacı olan bebeklerin haftaları, ağırlıkları ve yoğun bakımda kalış süreleri açısından hesaplanan ortalama değerlerde iki tedavi grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Lyell ve ark.nın yaptıkları çalışmada MgSO₄ tokolizi alan bebeklerin ortalama yoğun bakımda kalış süreleri nifedipine oranla daha uzun bulunmuştur (8.7 gün, 4.2 gün). Ayrıca, MgSO₄ tokolizine maruz kalan bebeklerin 3 kat daha fazla olasılıkla YDYBÜ'ye başvurdukları saptanmıştır, ancak MgSO₄ tedavisiyle arasında anlamlı bir ilişki kurulamamıştır.¹⁴ Bazı çalışmalarda MgSO₄ tokolizine bağlı fetal ve neonatal ölümlerde artış olduğu, magnezyum gruplarında ciddi fetal anomali sıklığı ve ikizden ikize transfüzyon sendromu olgularının daha sık görüldüğü ifade edilmiştir.^{6,18} Yapılan Cochrane meta- analizinde 7 çalışma incelemeye alınmış ve MgSO₄ tokolizine bağlı neonatal ve pediatrik ölümlerin rölatif riski 2.82 olarak belirlenmiştir.¹⁹

Her iki tokoliz modalitesinin maternal yan etkileri üzerinde durulduğunda, çalışmamızda MgSO₄ tokolizinde nifedipine oranla, istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen, herhangi bir yan etki görülme sıklığı daha fazladır (%85'e karşı %67.5). Hiçbir tedavi grubunda pulmoner ödem, miyokardiyal iskemi gibi majör maternal yan etkiler görülmemiştir. Glock ve Morales, hipotansiyonu çıkartarak nifedipin ve MgSO₄ tokolizlerinin yan etkilerini sırasıyla %13 ve %31 oranlarında bulmuşlardır. Çalışmalarında nifedipin grubunda

ilk sublingual dozu takiben %41 olguda 10-15 dakika süren geçici hipotansiyon saptanmıştır ve hipotansiyona sekonder iki fetusun monitörizasyonunda deselerasyon saptanmıştır. MgSO₄ grubunda yan etkiye bağlı 4 (%10) hastada tedavi kesilmiş, nifedipine tokolizinde ise yan etkiye bağlı tedavi kesilen olgu olmamıştır.²⁰ Bizim çalışmamızda nifedipin tokolizi sırasında meydana gelen hipotansiyona bağlı 5 (%12.5) olguda alternatif bir tokolitik tedaviye geçilirken, MgSO₄ grubunda 8 (%20) hastada yan etkiye bağlı alternatif bir tokolitik tedaviye geçilmiştir.

Yapılan araştırmalarda, nifedipin tokolizi esnasında ilk sublingual dozu takiben ilk 5-10 dakika içerisinde %8 oranında diyastolik kan basıncında düşme saptanmıştır. Buna bağlı olarak kalp hızında artma saptanmış ve bu etki yaklaşık 3 saat sürmüştür. İlk doz oral verildiği takdirde diyastolik kan basıncında düşme %11 oranında olmuştur.^{9,21} Literatürde nifedipin tokolizine bağlı gelişen ciddi hipotansiyona sekonder fetal ölüm bildirilmiştir.²² Bazı hayvan çalışmaları, kalsiyum kanal blokerlerinin plasental kan akımını azalttığını bildirmişlerdir.²³ Bunun yanında insanlarda nifedipin verilmesini takiben uteroplasental akımlar üzerinde yapılan doppler çalışmalarında böyle bir etki görülmemiştir.²⁴ Buna rağmen hastaların tokoliz öncesi yeterince hidrate edilmesi, tokoliz esnasında kan basınçlarının düzenli aralıklarla takip edilmesi, hipertansif ve kardiyak hastalığı olan kadınlarda kalsiyum kanal blokerlerinin kullanılmaması önerilmektedir.⁹

SONUÇ

Nifedipin çalışmamızda akut tokolitik etkililik açısından bir "first line" tokolitik ajan olarak kullanılan MgSO₄ tokoliziyle eş değer etkililiğe sahiptir. Maternal yan etki sıklığının azlığı, kullanım kolaylığı ve yüksek tolerabilitesi nifedipinin uygun bir tokolitik ajan olduğunu gösteren diğer özellikleridir.

Teşekkür

İstatistik Uzmanı Sayın Ahmet Gül'e yardımlarından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Bozkurt N, Himmetoglu Ö. [Current approach to preterm labor]. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2004;14(3):175-81.
2. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002;360(9344):1489-97.
3. Iams JD. The epidemiology of preterm birth. *Clin Perinatol* 2003;30(4):651-64.
4. Lewis DF. Magnesium sulfate: the first-line tocolytic. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32(3):485-500.
5. Berkman ND, Thorp JM Jr, Lohr KN, Carey TS, Hartman KE, Gavin NI, et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: A review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(6):1648-59.
6. Grimes DA, Nanda K. Magnesium sulfate tocolysis: time to quit. *Obstet Gynecol* 2006;108(4):986-9.
7. Pryde PG, Janeczek S, Mittendorf R. Risk-benefit effects of tocolytic therapy. *Expert Opin Drug Saf* 2004;3(6):639-54.
8. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002255.
9. Ferguson JE 2nd, Dyson DC, Holbrook RH Jr, Schutz T, Stevenson DK. Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(3):788-95.
10. Bracero LA, Leikin E, Kirshenbaum N, Tejani N. Comparison of nifedipine and ritodrine for the treatment of preterm labor. *Am J Perinatol* 1991;8(6):365-9.
11. Kupferminc M, Lessing JB, Yaron Y, Peysner MR. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100(12):1090-4.
12. Meyer WR, Randall HW, Graves WL. Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. *J Reprod Med* 1990;35(6):649-53.
13. Papatsonis DN, Van Geijn HP, Adèr HJ, Lange FM, Bleker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997;90(2):230-4.
14. Smith CS, Woodland MB. Clinical comparison of oral nifedipine and subcutaneous terbutaline for initial tocolysis. *Am J Perinatol* 1993;10(4):280-4.
15. Lyell DJ, Pullen K, Campbell L, Ching S, Druzin ML, Chitkara U, et al. Magnesium sulfate compared with nifedipine for acute tocolysis of preterm labor: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110(1):61-7.
16. Larmon JE, Ross BS, May WL, Dickerson GA, Fischer RG, Morrison JC. Oral nicardipine versus intravenous magnesium sulfate for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(6):1432-7.
17. Bishop EH. Pelvic scoring for elective induction. *Obstet Gynecol* 1964;24:266-8.
18. 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.
19. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001060.
20. Glock JL, Morales WJ. Efficacy and safety of nifedipine vs. magnesium sulfate in the management of preterm labour: a randomised study. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(4):960-4.
21. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, Kowey P. Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA* 1996;276(16):1328-31.
22. Johnson KA, Mason GC. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *BJOG* 2005;112(11):1583.
23. Harake B, Gilbert RD, Ashwal S, Power GG. Nifedipine: effects on fetal and maternal hemodynamics in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1987;157(4 Pt 1):1003-8.
24. Mari G, Kirshon B, Moise KJ Jr, Lee W, Cotton DB. Doppler assessment of the fetal and uteroplacental circulation during nifedipine therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(6 Pt 1):1514-8.