

PRETERM EYLEM TEDAVİSİNDE NİFEDİPİN'İN ETKİNLİĞİ

Effectiveness of Nifedipine in Management of Preterm Labor

Hakan Cevdet BAŞER¹, Özhan ÖZDEMİR², Niyazi KILIÇ¹, Fadime DEMİRCAN¹, Fırat EKMEZ¹, Oğuz YÜCEL¹

¹Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum, Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

²Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara

Hakan Cevdet BAŞER, Uzm. Dr.
Özhan ÖZDEMİR, Uzm. Dr.
Niyazi KILIÇ, Uzm. Dr.
Fadime DEMİRCAN, Uzm. Dr.
Fırat EKMEZ, Uzm. Dr.
Oğuz YÜCEL, Prof. Dr.

İletişim:

Uzm. Dr. Özhan ÖZDEMİR
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, 06010, Ankara
Tel: 0 505 225 50 78
e-mail: seyozi@hotmail.com

Geliş tarihi/Received: 16.05.2014
Kabul tarihi/Accepted: 26.08.2014

Bozok Tıp Derg 2014;4(3):41-7
Bozok Med J 2014;4(3):41-7

ÖZET

Amaç: Preterm eylem tedavisinde tokolitik olarak nifedipin kullanılan hastaların sonuçları incelenerek nifedipinin etkinliği ve doğumun geciktirilmesinde katkısı olabilecek faktörleri belirlemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Ocak 2007- Aralık 2011 tarihleri arasında Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi'nde preterm eylem tanısıyla hospitalize edilen ve nifedipin ile tokolitik tedavi alan, 24-37 haftalar arasındaki 112 gebe dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar doğumun geciktirildiği gün sayısına göre 7 gün veya daha az geciktirilenler ve 7 günden daha fazla geciktirilenler olmak üzere iki gruba ayrılarak her iki grup demografik özellikler ile perinatal, neonatal ve maternal sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

Bulgular: Her iki grup arasında yaş, vücut kitle indeksi, gravida, parite, başvuru anındaki servikal kanal uzunluğu, Bishop skoru, tanı anındaki ortalama gebelik haftaları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p < 0.05$). Hastaların %69,7'de doğum 7 günden daha fazla geciktirilmiş olup 34 haftadan önce doğum yapan hasta sayısı 32'dir ve bu hastaların 21(%65,6)'i 7 gün ve daha az doğumun geciktirilebildiği grupta izlendi ($p = 0,021$). Doğum şekilleri açısından, kazanılan gün sayısı > 7 gün olan grupta, sezaryen doğum oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olarak bulundu (%61,8 & %34,6, $p = 0,008$). Neonatal komplikasyonlar açısından gruplar karşılaştırıldığında 7 gün ve daha az doğumun geciktirildiği grupta respiratuar distres sendromu ve yoğun bakım ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak tespit edildi (sırasıyla $p = 0,017$; $p = 0,036$).

Sonuç: Ciddi maternal ve fetal yan etkilerinin olmaması ve oral kullanıma uygun olması nedeniyle tokolitik olarak nifedipinlerin kullanımı giderek artmıştır. Ancak nifedipinlerin etkinliğine yönelik yeterli plasebo kontrollü klinik çalışmalar ve ideal rejim bulunmamaktadır.

Anahtar kelimeler: Tokoliz; Nifedipin; Preterm eylem

ABSTRACT

Objective: Our aim is to determine the effectiveness of nifedipine as a tocolytic in woman with preterm labor and to determine the factors to prolong pregnancy.

Material and Methods: 112 woman in 24-37 weeks' gestation who were admitted to Suleymaniye Birth And Women Health Education And Research Hospital and hospitalized to take nifedipine as tocolytic from January 2007 to 2011 december were added to our study. Participants were divided into two groups according to their delay in timing of birth: Less than seven days and longer than seven days. These groups were compared on the basis of their demographical feature, neonatal and maternal follow-up results.

Results: There were no statistically difference in between two groups for age, body mass index, gravidity, parity, cervical length at time of admission, Bishop score and the mean gestational age ($p < 0,05$). In 69,7% of patients delivery was prolonged for longer than 7 days and 32 patients gave birth before 34 weeks. 21 of these 32 patients (65,6%) was in the first group in which delivery was prolonged for 7 days or less ($p = 0,021$). In the other group as compared for mode of delivery cesarean section was statistically low (61,8% vs 34,6% $p = 0,008$). Neonatal complications as respiratory distress syndrome need for intensive care unit was statistically high in less than 7 days prolonged for gestation group ($p = 0,017$, $p = 0,036$ respectively).

Conclusion: Use of nifedipine is pervaded as a tocolytic since it has minimal adverse effects on fetal and maternal systems with its simple oral usage, but there is no satisfactory placebo clinical trials on ideal medication.

Keywords: Tocolizis; Nifedipine; Preterm labor

GİRİŞ

Neonatal morbidite ve mortalitenin en sık nedeni preterm doğumlar olup Amerika Birleşik Devletleri'nde preterm doğum oranı %12-13 iken; Avrupa ve diğer gelişmiş ülkelerde %5-11 oranında izlenmektedir. Tüm neonatal ölümlerin yaklaşık %75'i ve nörolojik morbiditelerin de yaklaşık %50'i preterm doğumlara bağlı olarak görüldüğünden obstetride en önemli sorunların başında gelmektedir (1). Bu hastalardaki neonatal sonuçların düzeltilmesine yönelik olarak, akciğer matürasyonu için kortikosteroid kullanımı ve yenidoğan yoğun bakım ünitesi olan tersiyer bir merkeze intrauterin transferin sağlanması en önemli amaçların başında gelmektedir. Bu amaca yönelik olarak kortikosteroidlerin maksimum etkinliğinin sağlanabilmesi ve transferin gerçekleştirilebilmesi için birçok merkezde 48 saat boyunca doğumun tokolitik ajanlarla ertelenmesi hedeflenmektedir (2).

Preterm eylem tedavisinde, β adrenerejiklerden ritodrin ve terbütalin, oksitosin reseptör antagonisti olan atosiban, prostoglandin sentez inhibitörü olan indometazin, kalsiyum kanal blokörü olan nifedipin ve magnezyum gibi çeşitli tokolitik ajanlar kullanılmaktadır. Birçok metaanalizde de tokolitik ajanların doğumu 48 saatten fazla geciktirmede plasebodan üstün olduğunu göstermektedir (3). Ancak ilk seçenek tokolitik ajanın hangisi olacağına yönelik tartışma halen devam etmektedir. Seçilecek olan ajan, preterm eylemi geciktirmede etkili olmalı, anne ve fetus açısından güvenli olmalı ve neonatal mortalite ve morbiditeyi de azaltmalıdır. Bazı yazarlar tarafından nifedipin gibi kalsiyum kanal blokörlerinin daha az maternal yan etkileri ve daha iyi neonatal sonuçları olduğu için tokolitikler içerisinde ilk sırada kullanılması gereken ajan olduğu önerilse de bu konu halen aydınlatılabilmemiş değildir (4). Cochrane veri tabanında da doğum eyleminin 7 gün geciktirilmesinde Nifedipin'in diğer tokolitik ajanlara oranla belirgin olarak üstün olduğu belirtilmiştir ve nifedipin tokolizi ile yenidoğanda respiratuar distres sendromu, nekrotizan enterokolit, intraventriküler kanama ve neonatal sarılık riskini azalttığı da gösterilmiştir (5).

Kalsiyum kanal blokerleri erişkinlerde özellikle hipertansiyon, angina pectoris ve aritmi tedavisinde kullanılan nonspesifik düz kas gevşeticileridir. Tokolitik etkilerini miyometrial hücre içerisine voltaj bağımlı

kanallardan ekstraselüler kalsiyum iyonlarının geçişini önleyerek gösterirler. En sık kullanılan ve çalışma yapılan kalsiyum kanal blokeri bir dihidropridin grubu üyesi olan nifedipindir. Kalsiyum kanal blokerleri, oral alımı takiben gastrointestinal sistemden hızla absorbe olurlar ve farmakokinetikleri gebe olmayan kadınlardakine benzerdir. Nifedipin oral alımı takiben birkaç dakika içerisinde plazmada bulunur ve pik konsantrasyona 15-90 dakika içerisinde ulaşır (6). Çalışmamızda preterm eylem tedavisinde tokolitik olarak nifedipin kullanılan hastaların sonuçları incelenerek nifedipinin etkinliği ve doğumun geciktirilmesinde katkısı olabilecek faktörleri belirlemeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Araştırmamıza Süleymaniye Doğum ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi'nde, Ocak 2007 - Aralık 2011 tarihleri arasında preterm eylem tanısıyla hospitalize edilen ve nifedipin ile tokolitik tedavi alan, 24-37 haftalar arasındaki 112 gebe dahil edildi. Hastanemize karında kasılma, sertleşme, pelvik bası hissi, bel ağrısı, ve vajinal akıntı gibi preterm eylem belirtileriyle başvuran gebelere öncelikle pelvik muayene uygulandı. Spekulum muayenesi ile amnios sıvısı geliş kontrolü, dijital muayene ile servikal açıklık değerlendirilmesi (Bishop skorlaması) yapıldı. Uterin kontraksiyonları belirlemek için eksternal monitörizasyon; fetal biyometrik ölçümler, amniyon sıvı indeksi, fetal kardiyak aktivite, fetal anomali, intrauterin gelişme geriliği ve plasental patolojileri tanımak için abdominal ultrasonografi ve servikal kanal uzunluğunun tespiti için ise transvajinal ultrasonografi yapıldı. Gebelik yaşı tayini son adet tarihine göre; son adet tarihini bilmeyenlerde ise erken gebelik haftalarındaki ultrasonografik ölçümlerine göre hesap edildi. Preterm eylem tanısında 20 dakikada 4 veya 60 dakikada 6 kez gelen ve etkin (45-50 mmHg) uterin kontraksiyonların varlığının yanı sıra ≥ 2 cm servikal açıklık veya gözlem sırasında servikal değişikliklerden birinin bulunması kriter olarak alındı. Preterm eylem ile birlikte ölü fetus, fetal distres, hayatla bağdaşmayan anomali, intrauterin gelişme geriliği, çoğul gebelik, pre-eklampsi, eklampsi, ablasyo plasenta ve 4 cm'den fazla servikal açıklık, erken membran rüptürü ve koryoamniyoniti olan gebeler çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Preterm eylem tanısıyla yatırılan tüm hastalar yatak istirahatine alındı. Rutin tetkik olarak tam kan sayımı, biyokimya, tam idrar tahlili tetkikleri yapıldı. Hastaların kliniğe ilk kabulünden sonra 1000 cc %5 dekstroz ile hidrasyon yapıp, diazem ampul I.M 1x1 ile sedasyon uygulandı. Çalışma grubundaki 24-34. haftalar arasındaki tüm gebelere fetal akciğer matürasyonunu uyarmak amacıyla başvuru esnasında ve ilk dozdan 24 saat sonra olmak üzere iki kez 12 mg betametazon (Celestone®) uygulandı. Kontrol sırasında kontraksiyonları devam eden gebelere nifedipin (Nidilat®) tokoliz protokolu başlandı. Yükleme dozu olarak nifedipin 10 mg kapsül, 20 dakika ara ile 1x1, toplam 3 doz, oral olarak verildi. Takiben idame tedaviye nifedipin 10 mg kapsül 4x2, oral olarak 48 saat devam edildi. Kontraksiyon saptanmayan gebelerde 48 saat sonra idame tedavi sonlandırılırken; 48 saat sonunda kontraksiyonları devam eden gebelerde ise kontraksiyonlar sonlanıncaya kadar idame tedaviye devam edildi. Gebeler tedavi boyunca tansiyon ve nabız, ateş, solunum sayısı gibi vital bulgular, kardiyak açıdan EKG, uterin kontraksiyonlar (Hewlett Packard, USA marka kardiyotokografi cihazı ile) ve yan etkiler açısından takip edildi. Maternal şiddetli taşikardinin (>130 atım/dakika), hipotansiyonun (<80/40 mmHg), göğüs ağrısı, göğüs sıkışma hissi, letarji, şiddetli bulantı-kusma, daire gibi yan etkilerin oluşması durumunda doz azaltılması veya tedavi kesilmesi yapıldı. Bu tedavi sırasında önemli yan etki oluşması durumunda veya tedavinin başarısız kalması durumunda (yükleme dozundan 2 saat sonra kontraksiyonların devamı) diğer tokolitik ajanlardan birine geçildi. Tedavi sırasında, membran rüptürü, idame tedaviye rağmen kontraksiyonların devam etmesiyle birlikte servikal açıklığın 4 cm' i aşması durumunda tedavi kesildi.

Maternal demografik özellikleri, başvuru anındaki bulguları, servikal muayene, doğumdaki gebelik haftası, doğum kilosu, kazanılan gün sayısı, ve neonatal sonuçlar (respiratuar distres sendromu, ciddi intraventriküler kanama, sepsis, nekrotizan enterokolit) kaydedildi. Cochrane veri tabanındaki metaanalizde nifedipin tokolizindeki başarının değerlendirilmesinde sınır değer olarak 7 gün alınmış olup çalışmamızda da tokolitik tedavi ile doğum 7 günden fazla geciktirmiş ise başarılı olarak değerlendirildi (7). Çalışmaya dahil edilen

hastalar doğumun geciktirildiği gün sayısına göre 7 gün veya daha az geciktirilenler ve 7 günden daha fazla geciktirilenler olmak üzere iki gruba ayrılarak her iki grup karşılaştırıldı.

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences for Windows version 17.0 (SPSS, Chicago, IL) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney-U testi, normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Kazanılan günü etkileyen faktörleri belirlemede logistik regresyon analizi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95 lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Nifedipin tokolizi uygulanan 112 hasta çalışmaya dahil edildi ve hastalar doğumun geciktirildiği gün sayısına göre ≤ 7 gün ve 7 günden fazla geciktirilmiş olanlar olmak üzere iki gruba ayrılarak her iki grup karşılaştırıldı. Çalışmaya alınan 78 hastada 7 günden fazla süre doğum günü geciktirilirken, 34 hastada ise doğum 7 gün veya daha az geciktirilmişti. Her iki grupta yaş, vücut kitle indeksi, gravida, parite ve abortus öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. Ayrıca her iki grup arasında sigara kullanımı ve akraba evliliği öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (Tablo 1). Her iki gruptaki hastaların tanı anındaki ortalama gebelik haftaları karşılaştırıldığında sırasıyla $31,97 \pm 2,47$ ve $32,06 \pm 1,78$ hafta olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,821$).

Hastaların vajinal muayene ve ultrasonografik incelemelerinden elde edilen servikal uzunluk ve bishop skorunun verdiğimiz tedavinin etkinliği ile ilişkisine baktığımızda, her iki grup arasında tanı anındaki servikal kanal uzunlukları (mm) ve Bishop Skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi (sırasıyla $p = 0,442$; $p = 0,313$).

Tablo 1; Doğumun geciktirildiği gün sayısı ile hastaların demografik ve obstetrik özellikleri arasındaki ilişki

	Doğumu ≤7 gün Geciktirilenler	Doğumu >7 gün Geciktirilenler	p
n (%)	34 (%30,3)	78 (%69,7)	
Yaş	25,38±5,32	25,58±5,24	0,858
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	24,83±2,31	25,31±2,74	0,755
Tanı anındaki gebelik haftası	31,97±2,47	32,06±1,78	0,821
Gravida	2,09±1,22	1,85±1,07	0,301
Parite	0,68±0,81	0,6±0,87	0,460
Abortus	0,38±0,92	0,19±0,43	0,618
Sigara kullanımı (n, %)			
- Yok	28 (% 82,4)	66 (% 84,6)	0,764
- Var	6 (% 17,6)	12 (% 15,4)	
Akraba evliliği			
- Yok	29 (% 85,3)	67 (% 85,9)	0,933
- Var	5 (% 14,7)	11 (% 14,1)	
Servikal Uzunluk (mm)	35,24±8,21	36,67±9,34	0,442
Bishop Skoru	2,35±1,57	2,44±1,32	0,313
Tokoliz süresi (gün)	2±1,5	2,4±1,29	0,003
Toplam Nifedipin dozu (mg)	13,47±10,45	18,54±10,54	0,004
Doğum şekli (n, %)			
- Normal vajinal	13 (% 38,2)	51 (% 65,4)	0,008
- Sezaryen	21 (% 61,8)	27 (% 34,6)	
Perinatal Sonuçlar			
- 1. dakika APGAR	6,56±1,48	7,32±1,13	0,004
- 5. dakika APGAR	8,35±1,1	8,83±0,95	0,02
- Doğum Kilosu (kg)	2186,47±617,3	2923,64±558,39	0,0001
- Doğum haftası	35 hf 5 gün ±1,1 gün	36 hf 4 gün ±1,5 gün	0,653
- <34. hf doğum (n, %)	21 (%65,6)	11 (34,4)	0,021
- RDS (n)	11	4	0,017
- Perinatal ölüm (n)	4	2	0,878
- Yoğun bakım ihtiyacı (n)	32	21	0,036

Hastalara verilen nifedipin tokolizinin süresi ve bu süre içinde hastaların aldığı nifedipin dozu açısından gruplar karşılaştırıldığında, kazanılan gün sayısı >7 gün olan grupta tokolizin süresi ve toplam nifedipin dozu istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu (sırasıyla p=0,003; p=0,004). İlaç dozu ve tokolizin süresinin kazanılan gün sayısı ile arasındaki ilişki logistik regresyon analizi ile incelendiğinde ilaç dozu (p=0,013) ve tokoliz süresinin (p=0,045) kazanılan gün için etkili faktörler olduğu belirlendi.

Ortalama doğum haftalarına bakıldığında kazanılan gün sayısı >7 gün olan grupta doğum haftası daha büyük olsa da her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,653). Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde 34 haftadan önce doğum yapan hasta sayısı 32 olup, bu hastaların 21(%65,6)'i 7 gün ve daha az doğumun geciktirebildiği grupta izlendi (p=0,021).

Doğum şekilleri açısından, nifedipin tokolizi sonrası kazanılan gün sayısı >7 gün olan grupta, sezaryen doğum oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olarak bulundu (%61,8 & %34,6, p=0,008). Yenidoğan APGAR skoru ve doğum kilosu karşılaştırıldığında ise kazanılan gün sayısı >7 gün olan grupta 1. ve 5. dakika APGAR skoru ve doğum kilosu istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu (sırasıyla p=0,004; p=0,02; p=0,0001). Neonatal komplikasyonlar açısından gruplar karşılaştırıldığında 7 gün ve daha az doğumun geciktirildiği grupta respiratuar distres sendromu ve yoğun bakım ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu (sırasıyla p=0,017; p=0,036).

Hastaların hiçbirinde nifedipine bağlı ciddi yan etki izlenmemiş olup en sık görülen yan etki başağrısı (%14) olarak gözlemlendi (Tablo 2).

Tablo 2; Hastalarda izlenen yan etkilerin dağılımı

Maternal yan etki (n)	Doğumu ≤7 gün Geciktirilenler	Doğumu >7 gün Geciktirilenler
- Göğüs ağrısı	1	3
- Bulantı-kusma	-	3
- Çarpıntı	7	9
- Flushing	3	7
- Başğarısı	4	12

TARTIŞMA

Preterm eylemin yönetiminde myometrial kontraksiyonların durdurulması teröpatik yaklaşımların odak noktasını oluşturmaktadır. Myometrial kontraksiyonları durdurma amacı ile çeşitli tokolitik ajanlar kullanılmaktadır. Bu ajanların etkinliğini değerlendirmedeki en önemli kriter preterm doğumla doğan bebeklerdeki neonatal sonuçlardır. Ancak çoğu çalışma bu konuda yeterli güce sahip değildir. Cochrane veri tabanında son yapılan derlemeye göre nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerleri ve atosiban gibi oksitosin reseptör antagonistleri doğumu 2-7 gün elverişli bir şekilde geciktirmektedirler (5,7). β adrenerjik ajanlar ise doğumu 48 saat geciktirmelerine rağmen diğer tokolitik ajanlara göre daha fazla yan etkileri bulunmaktadır (8). Magnezyum sülfat ise son çalışmalarda etkisiz bulunmuş olup, prostoglandin sentez inhibitörlerini desteklemek için yeterli veri olmadığı belirtilmiştir (9,10). Tokolitik tedavide ilk seçenek olarak hangi ajanın kullanılması gerektiği konusunda ise tartışmalar halen devam etmekte olup, her bir hasta için etkinlik, risk ve yan etki açısından en uygun tokolitik ajan seçilmelidir.

Nifedipin ilk kez 1980 de bir gözlemsel çalışmada yan etkileri az olan etkili tokolitik ajan olduğu bildirilmiştir (11). Klinik pratikte ise son yıllarda tokolitik ajan olarak betamimetiklerin yerini nifedipin almaya başlamış ve takip eden çalışmalarda nifedipin tedavisinin etkili ve güvenli olmasının tespiti ile günümüzde çok yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Kalsiyum kanal blokerlerinin tokolitik ajanlarla karşılaştırmalı yapılmış randomize kontrollü çalışmaların sistematik olarak derlemesinde; 12 çalışma ve 20-36 gebelik haftaları arasındaki 1029 olgu alınmıştır. Diğer tokolitik ajanlarla karşılaştırıldığında

kalsiyum kanal blokeri kullanımı ile tedavinin başlanmasından sonraki 7 gün içinde ve 34. gebelik haftasından önce doğumun gerçekleştiği kadın sayısında istatistiksel olarak belirgin azalma olduğu tespit edilmiştir. Kalsiyum kanal blokeri kullanımı ile maternal ilaca bağlı gelişen yan etkilerde azalma tespit edilmiş ve maternal ilaç reaksiyonuna bağlı tedavinin sonlandırılması belirgin olarak azalmıştır.

Bu derlemedeki verilere dayanarak kalsiyum kanala blokerlerinin β adrenerjik tokolitik ajanlara göre daha etkili olduğu (tedavinin başlanmasından sonraki 7 gün içinde ve 34. gebelik haftasından önce daha az sayıda doğumların olduğu), klinik olarak önemli bazı neonatal sonuçlarda (Respiratuar distres sendromu, intraventricüler kanama, nekrotizan enterokolit, yenidoğan sarılığı ve yenidoğan yoğun bakım gerekliliğinde azalmalar) gelişmeler sağlandığı gösterilmiş ve ilacın maternal yan etkilerinde belirgin bir azalma tespit edilmiştir. Yapılan karşılaştırmalı çalışmaların değerlendiren bu derleme tokolitik tedaviden fayda görecekt kadınlar nifedipinin β adrenerjiklere tercih edilebileceğini desteklemektedir (12). Nifedipin'in β adrenerjikler ile karşılaştırıldığı 9 çalışmayı inceleyen diğer bir derlemede ise gebeliğin uzatılmasında nifedipin β adrenerjiklere göre daha etkili olduğu, daha iyi tolere edildiği, ayrıca nifedipin respiratuar disters sendromu gelişimi ve yenidoğan yoğun bakım ünitelerine gerekliliğin daha azaldığı belirtilerek nifedipinin tokolizde seçilecek ilk tedavi basamağı olarak düşünülmesi gerektiğini belirtmişlerdir (13). Bizde kliniğimizde tokolitik ajanlar içerisinde nifedipini yaygın olarak kullanılmaktadır ve çalışmamızda literatüre uygun olarak hiçbir hastada ciddi maternal ve fetal yan etki izlenmedi. Ayrıca nifedipin tokolizi uygulanan hastaların %69,7'de doğum 7 günden daha fazla geciktirilmiş olup tokoliz için etkili ve güvenli bir ilaç olduğunu da belirledik. Preterm eylem risk faktörleri arasında maternal yaş, sigara kullanımı, abortus öyküsü, obezite ve multiparite yer almaktadır (14). Bu faktörler her ne kadar preterm eylem için bir risk faktörü olsa da çalışmamızda doğum süresinin 7 günden fazla ve 7 günden daha az süre geciktirildiği grup arasında yaş, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi, gravide, parite ve abortus sayıları açısından anlamlı bir istatistiksel farka rastlanmadı.

Bu durum bize tokoliz yanıtında demografik özellikler dışında hasta bazlı daha farklı faktörler olduğunu işaret etmektedir. Örneğin kollajen yapısı, inflamasyon yanıt genleri, fetusun maturasyon sinyalleri, lokal enzimatik faktörler bu cevabın süresinin belirlenmesinde etkili olabilir (15,16). Preterm eylemin genetik temelleri olduğu, preterm eylemde özellikle inflamasyona yanıt genleri ve kollajen doku bozukluklarının rolünden son zamanlarda sıklıkla söz edilmektedir (17). Mumtaz G ve ark. akrabalık durumu ve preterm eylem arasındaki ilişkiyi araştırmış, 1. ve 2. derece kuzen evliliklerinin erken preterm doğum riskini artırdığını, geç preterm doğum riskini artırmadığını saptamışlardır (18). Bizim çalışmamızda tokolizin başarısı açısından akrabalık durumu anlamlı bir faktör olarak bulunmadı. Başvuru anındaki servikal uzunluk ve Bishop skoru tokoliz başarısındaki en önemli faktörlerdendir. Bizim çalışmamızda seçilen hasta grupları benzer servikal uzunluk ve Bishop skorları olan hastalardan seçilmiş olup bu durum bize nifedipinin etkinliğinin değerlendirilmesinde daha doğru bir kıyaslama imkanı sağlamıştır. Nifedipin kullanımına bağlı en sık görülen yan etkiler ise hipotansiyon, taşikardi, baş ağrısı ve vertigodur (6). Çalışmamıza dahil edilen hastaların hiçbirinde nifedipine bağlı ciddi yan etki izlenmemiş olup en sık görülen yan etki ise baş ağrısı (%14) olarak gözlemlenmiştir.

Preterm eylem ve erken membran rüptürü olgularında gebelik haftaları ile doğuma kadar geçen süre ters orantılı olduğu bilinmekte olup gebelik haftası ne kadar küçük ise doğum o kadar erken olma eğilimindedir (19). Çalışmamızda ise tokolizin başarısına göre oluşturulan iki grup arasında başvuru anındaki gebelik haftaları açısından anlamlı bir fark izlenmemiştir. Başarılı bir tokoliz ile operatif doğum oranı azalmaktadır ve preterm doğum olgularında doğumun geciktirilmesi ile normal doğum oranında da artış izlenmektedir (20). Çalışmamızda da literatüre uygun olarak, doğumun 7 günden daha uzun süre geciktirildiği olgularda normal doğum oranının sezeryan oranına göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı. Erken doğum eylemindeki ana hedeflerden biri prematüriteyi ve prematüriteye bağlı peri-

natal morbidite ve mortalitenin azaltılmasıdır. Fetusun tokoliz sonucunda anne karnında kalış süresi arttıkça; respiratuar distress sendromu, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit riskinde azalma ve doğum kilosunda artış olmaktadır.

Bu da APGAR skoruna pozitif olarak yansımaktadır. Çalışmamızda nifedipinin etkin tokoliz yaptığı grupta (başarı süresi 7 gün alındığında) 1. ve 5. dakika APGAR skorları ve bebeklerin doğum kilo ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece yüksek bulundu. Buna karşın Cochrane veri tabanındaki meta-analizde kalsium kanal blokerleri preterm eylemde 5.dakika APGAR skorunu ve ortalama doğum kilosunu iyileştirmediği belirtilmiştir.5 Çalışmamızda nifedipin tokolizinin etkili olduğu grupta APGAR skorlarının ve yenidoğan doğum kilosu ortalamasının daha yüksek olması elimizdeki veriler ışığında bu grupta toplam tokoliz süresi ve ilaç dozunun daha fazla olması ile açıklanabilir. Dolayısıyla güvenlik etkinliği uzun süredir bilinen nifedipin uygun endikasyon varlığında uzun süre ve gereği halinde görece yüksek dozlarda kullanımı uygun olabilir. Bu kapsamda nifedipinin dozu, kullanım süresi, etkinliği ile neonatal sonuçlar arasındaki ilişkiyi araştıran geniş kapsamlı, randomize, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Ciddi maternal ve fetal yan etkilerinin olmaması ve oral kullanıma uygun olması nedeniyle tokolitik olarak nifedipinlerin kullanımı giderek artmıştır. Ancak nifedipinlerin etkinliğine yönelik yeterli plasebo kontrollü klinik çalışmalar ve ideal rejim bulunmamaktadır. Genel olarak nifedipinler magnezyum veya β adrenerjiklerle kombine edilmemelidirler ve hipertansiyonu veya kalp hastalığı olanlarda da dikkatli kullanılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. van Vliet EO, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, Gyselaers W, et al. Nifedipine versus atosiban in the treatment of threatened preterm labour (Assessment of Perinatal Outcome after Specific Tocolysis in Early Labour: APOSTEL III-Trial). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014 Mar 3;14:93. doi: 10.1186/1471-2393-14-93.
2. Kara M, Yılmaz E, Avcı İ, Öge T. Comparison of nifedipine with magnesium sulphate plus terbutaline for treatment of preterm labor. *J Turk Soc Obstet Gynecol*. 2009; 6(4): 250- 6.
3. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: systematic review and network metaanalysis. *BMJ*. 2012 Oct 9;345:e6226. doi: 10.1136/bmj.e6226.
4. Conde-Agudelo A, Romero R, Kusanovic JP. Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Feb;204(2):134. e1-20. doi: 10.1016/j.ajog.2010.11.038.
5. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(1):2255.
6. Ferguson JE, Schutz T, Pershe R, Stevenson DK, Blaschke T. Nifedipine pharmacokinetics during preterm labor tocolysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1989;161(6):1485-90.
7. Papatsonis D, Flenady V, Liley H. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;21(1):5938.
8. Anotayanonth S, Subhedhar NV, Garner P, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;18(4):4352.
9. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(4):1060.
10. King J, Flenady V, Cole S, Thornton S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;18(2):1992.
11. Ulmsten U, Anderson KE, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol*. 1980; 229(1): 1-5.
12. King JF, Flenady V, Papatsonis DN, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor ; a systematic review of the evidence and a protocol for administration of nifedipine. *Aus and New Zealand J Obstet Gynecol*. 2003;43(3): 192-8.
13. Tsatsaris V, Papatsonis DN, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis with nifedipine or beta-adrenergic agonist: A meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2001;97(5 Pt 2):840-7.
14. Kacmar J, Bhimani L, Boyd M, Shah-Hosseini R, Peipert J. Route of delivery as a risk factor for emergent peripartum hysterectomy: a case-control study. *Obstet Gynecol*. 2003; 102(2):141-5.
15. Lockwood CJ. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk and preventative therapies. *J Matern Fetal Medicine*. 1994; 6(1): 7-18.
16. Alvarez dela Rosa M, Rebollo FJ. Maternal serum interleukin 1, 2, 6, 8 and interleukin 2 receptor levels in preterm labour and delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;88(1):57-60.
17. Gibson CS, MacLennan AH, Dekker GA, Goldwater PN, Dambrosia JM, Munroe DJ et al. Genetic polymorphisms and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007;109(2):384-91.
18. Mumtaz G, Nassar A, Mahfoud Z, Abdallah A, Khalid Y. Consanguinity, a risk factor for preterm birth at less than 33 weeks' Gestation. *Am J Epidemiol*. 2010;172(12):1424-30.
19. Caroll SG, Blott M, Nicolaides KH. preterm prelabour amniorrhexis: Outcome of live births. *Obstet Gynecol*. 1995;86(1):18-25.
20. Grant A, Penn ZJ, Steer PJ: Elective or selective caesarean delivery of the small baby? A systematic review of the controlled trials. *Br J Obstet Gynecol*. 1996;103(12):1197-200.