

Preterm Eylemlerde Nifedipin ile Ritodrin Tedavisinin Karşılaştırılması

H.Güler ŞAHİN, Şahin ZETEROĞLU, Mansur KAMACI, Ramazan SÜRÜCÜ, İhsan KAHRAMANOĞLU
Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D. - VAN

ÖZET

PRETERM EYLEMLERDE NİFEDİPİN İLE RİTODRİN TEDAVİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmada bir kalsiyum kanal blokleri olan nifedipin ile beta-adrenerjik agonist olan ritodrinin preterm eylem tedavisindeki etkinliklerinin ve yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Bu çalışma randomize prospektif olarak planlandı. Şubat 1999- Nisan 2002 tarihleri arasında kliniğimizde yatarak tedavi gören preterm eylem tanısı almış 60 olgu değerlendirildi. 30 olguya (grup1) Nifedipin (Nidilat 10 mg kapsül, Doğu İlaç®), diğer 30 olguya (grup2) ise İV Ritodrin (Prepar 50 mg ampül Eczacıbaşı®) tedavisi uygulandı. Doğumun 37.haftaya kadar önlenebildiği olgular mutlak başarılı, 48 saatten fazla zaman kazanılan ancak 37.haftaya ulaşamayan olgular rölatif başarılı ve 48 saatten daha az zaman kazanılan olgular da ise tedavi başarısız kabul edildi.

Bulgular: Gruplar arasında yaş, gravida, parite, bishops skorları açısından anlamlı fark yoktu. Birinci grupta mutlak başarı, rölatif başarı ve başarısızlık oranları sırasıyla; 20 (%66.70), 5 (%16.70) ve 5(%16.70) olarak saptanırken, aynı değerler ikinci grupta sırasıyla 16 (%53.30), 6(%20) ve 8 (%26.70) olarak saptandı. Tedavi ile kazanılan gün ise birinci ve ikinci grupta sırasıyla; 23.66±21.15 ve 16.83±14.83 gün olarak tespit edildi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte, tedavi başarısı ve kazanılan gün sayısı birinci grupta daha yüksekti. Yan etkiler ikinci grupta daha fazla gözlemlendi.

Sonuç: Nifedipin hem kullanım kolaylığı açısından hem de yan etkilerinin daha az olması nedeniyle preterm eylem tedavisinde, ritodrin yerine kullanılabilecek iyi bir alternatiftir.

Anahtar kelimeler: Preterm eylem, nifedipin, ritodrin.

SUMMARY

COMPARISON OF NIFEDIPINE AND RITODRINE IN THE TREATMENT OF PRETERM LABOR

Objective: Comparison of efficacy and side-effects of nifedipine, a calcium channel blocker and ritodrine, a beta-adrenergic agonist in treatment of preterm labor is aimed.

Materials and Methods: The study was prospectively randomized. Between February-1999 and April-2002, 60 subjects diagnosed as preterm labor and treated as inpatients in our clinic were included. Nifedipine (Nidilat 10 mg capsul, Doğu İlaç) was given to 30 cases (group 1), the other 30 cases (group 2) were treated with intravenous Ritodrine (Pre-par 50 mg ampul, Eczacıbaşı).

Cases whose delivery is prevented until 37th week were regarded as absolute success, more than 48 hours prolongation of pregnancy when it didn't reach 37th week was described as relatively successful and if delay of delivery was less than 48 hours the treatment was accepted as failed.

Results: There were no significant differences between mean age, gravidity, parity and Bishop scores of the two groups. In the first group, the absolute success, relative success and failure rates were 20(%66.70), 5(%16.70), 5(%16.70) respectively. The same rates were determined as 16(%53.30), 6(%20) and 8(%26.70) respectively in the second group. The number of days gained by treatment in the first and second group was 23.66±21.15 and 16.83 ±14.83 respectively. Despite the difference was not statistically significant, the absolute success rate of the treatment and the number of days gained were higher in the first group. More side effects were observed in the second group.

Conclusion: Nifedipine is a good alternative to Ritodrine in the treatment of preterm labor because of both it's easy-usage and less side effects.

Key words: Preterm labor, nifedipin, ritodrin.

Preterm eylem gebeliğin 36. haftasından önce uterus kontraksiyonlarının başlaması olarak tanımlanır. Preterm eylem diyebilmek için; kasılmalar düzenli olmalı, 20 dakikada en az 3 ayrı kontraksiyon gelmeli, 30 saniyeden uzun sürmeli ve ağrı uyandırmalıdır. Ağrılar gittikçe artan servikal silinme ve açılmaya yol açmalı ve membranlar sağlam olmalıdır (1). İnsidans %9 - %10 olarak bildirilmektedir (2).

Prematür doğumlar hala neonatal ölümlerin en önemli sebebi olmaya devam etmektedir. Son yapılan araştırmalar preterm doğumların neonatal ölümlerin %69-83'üne sebep olduğunu ortaya koymuştur (3). Doğum ağırlığı azaldıkça mortalite artar. Mortalitenin en önemli nedenleri, yeni doğan respiratuar distress sendromu, intraventriküler kanama, nekrotizan enterokolit ve infeksiyonlardır (4). Ayrıca prematür ve immatür infantlar özel bakım ve donanım ihtiyacı göstermeleri nedeniyle, ekonomik bir yüke de neden olmaktadır. Prematüreliliğin kısa ve uzun dönemde ortaya çıkardığı problemler erken doğumun önlenmesini gerekli kılmakta olup bu amaç için araştırmacılar yoğun bir çaba içerisinde ve birçok farmakolojik ajan üzerinde çalışmalar yapılmıştır (5-9). Preterm eylemin nedeni günümüzde tam olarak saptanamamıştır. Maternal, plasental, çevresel, medikal ve irksal birçok neden suçlanmaktadır.

Günümüzde preterm eylem inhibisyonu için; Beta adrenerjik agonistler (terbütalin ve ritodrin gibi), nifedipin, magnezyum tuzları, indometazin, progesteron, etanol ve son yıllarda da oksitosin reseptör antagonistleri (atosiban) kullanılmaktadır (6-7,10-17). Yatak istirahati, sedasyon ve hidrasyon gibi ilaçsız tedavi yöntemleri tek başına veya ilaç tedavisi ile birlikte kullanılmaktadır. Food and Drug Administration (FDA) 1980 yılında Ritodrin için preterm eylem tedavisinde kullanım onayı vermiştir. Bazı çalışmalar ise ritodrinin bu konuda yeterli kadar etkili olmadığını bildirmektedir (10,18). Ritodrin kullanımı sırasında sıklıkla çarpıntı, tremor, flushing, bulantı ve kusma gibi yan etkiler görülebilmektedir. Kardiyak aritmi, kan basıncı değişiklikleri ve pulmoner ödeme yol açarak bazen letal olabilmektedir. (19,20)

Nifedipin bir kalsiyum kanal blokeri olup, oral uygulamadan 20 dakika, sublingual uygulamadan sonra ise 3-5 dakika içinde etkisi başlar. Bir saatte plazma tepe konsantrasyonuna ulaşır. Yaşlanma ömrü 2-3 saattir. Nifedipin uterus kasında relaksasyona, arteriollerinde de vasodilatasyona sebep olur. Uterus bazal tonusunu düşürür. Birkaç non randomize ve randomize çalışma sonucunda nifedipinin preterm eylemi efektif olarak süprese ettiği ve anne ile fetusta yan etkilerinin minimal olduğu saptanmıştır(21-24).

Çalışmamızda, nifedipin ile ritodrin'in preterm eylem tedavisindeki etkinliklerinin ve yan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde randomize prospektif olarak planlandı. Şubat 1999-Nisan 2002 tarihleri arasında kliniğimizde yatırılarak takip ve tedavileri yapılan preterm eylem tanısı almış 60 olgu çalışmaya alındı.

Preterm eylem kriteri olarak; 24. ile 36. gebelik haftasında (son adet tarihine göre hesaplanan ve/veya ultrasonografi ile saptanan), 20 dakikada en az 3 tane ve her biri 30 saniyeden uzun süren kontraksiyonların varlığı kabul edildi. Muayenede servikal açıklığı 4 cm ve silinmesi %80'den fazla olanlar, membranları rüptüre olanlar çalışmaya alınmadı. Diğer dışlama kriterleri; çoğul gebelikler, koryoamniyonit, majör konjenital anomalili fetus, klinik olarak ablasyo plasenta, annede diabetes mellitus, hipertiroidi, kardiyovasküler hastalık ve ağır preeklampsi varlığı idi. Preterm eylem tanısı konulan olgular; monitörize edilerek uterus kontraksiyonları ve fetal kardiyak aktivite gözlem altına alındı. Önce yatak istirahati uygulandı ve 2000 cc %5 Dextroz ile 120 dakika süreyle hidrate edildi. Aynı zamanda 10 mg diazem intramusküler (İM) uygulanarak sedasyon sağlandı. Bu uygulamaya yanıt alınamayan hastalarda ise tesadüfi sayılar tablosuyla randomize olarak iki farklı tedavi protokolünden biri olgu sırasına göre uygulandı.

Nifedipin kullanım protokolü şöyle idi (grup 1): İlk 1 saat içinde 15 dakikada bir 10 mg kapsül sublingual olarak başlandı ve 4 saatte bir 10 mg kapsül ile devam edildi. Kontraksiyonlar durduktan sonrada tedavi bir hafta süreyle uygulandı. Ritodrin kullanım protokolü şöyle idi (grup 2): İki ampül prepar 1000 cc %5 Dekstroza konuldu. Tedaviye 0.05 mg/dakika (10 damla/dak.) dozla başlandı ve kontraksiyonlar durana kadar her 15 dakikada bir 0.05 mg artırılarak infüzyona devam edildi. Maternal taşikardi gözleendiğinde (maternal nabız>140/dk.) infüzyon hızı bir önceki doza düşürüldü. Uterus kontraksiyonlarının durduğu dozla infüzyona 12 saat devam edildi. İntravenöz (İV) ritodrin kesilmeden 30 dakika önce 1 tablet prepar(10mg) oral verildi ve 12. saatte İV ritodrin kesilerek, oral preparata standart olarak iki saatte (12x1 tablet) bir devam edildi. Bu doz ile kontraksiyonları durmayanlarda tekrar İV preparata geçildi. Oral ritodrine geçilenlerde 24 saat sonra hala kontraksiyonlar yok ise azaltılarak kesildi.

Doğumun 37.haftaya kadar önlenebildiği olgular mutlak başarılı, 48 saatten fazla zaman kazanılan ancak 37.haftaya ulaşamayan olgular rölatif

başarılı ve 48 saatten daha az zaman kazanılan olgular da ise tedavi başarısız kabul edildi.

Hastaların hepsinde rutin hemogram ve biyokimyasal testler çalışıldı.

Tedavi sırasında hastaların tümüne fetal monitörizasyon uygulandı, hastaların vital bulguları yakından takip edildi. Hastaların sosyo-demografik verileri, fizik ve pelvik muayene bulguları (Bishops skorları), laboratuvar verileri, tedavi sonuçları ve gelişen yan etkiler hazırlanmış olan formlara kaydedildi.

Çalışmanın sonunda tedavileri Nifedipin (Nidilat 10 mg kapsül, Doğu İlaç®) ile yapılan 30 olgu (grup 1) ile IV Ritodrin (Prepar 50 mg ampül Eczacıbaşı®) kullanılan 30 olgu (grup 2) tedavi başarısı ve yan etkiler açısından karşılaştırıldı.

İstatiksel analizler SPSS 11.0 paket program kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma için Grup Student T test ve Mann Whitney-U testleri kullanıldı.

BULGULAR

Grupların yaş, gravida, parite ve gebelik yaşları sırasıyla birinci grupta; 25.63±6.63 (yıl), 2.93±2.21, 1.50±1.94 ve 32.10±2.74 hafta iken ikinci grupta 26.40±6.30 (yıl), 3.50±2.86, 1.90±2.55 ve 32.11±2.03 hafta olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1).

Gruplar arasında Bishops skorları açısından da anlamlı farklılık saptanmadı. Her iki grubun hemogram ve biyokimyasal tetkik sonuçları normal sınırlar içerisindeydi ve aralarında anlamlı fark yoktu.

Birinci grupta mutlak başarı, rölatif başarı ve başarısızlık oranları sırasıyla; 20 olguda (%66.70), 5 olguda (%16.70) ve 5 olguda (%16.70) olarak saptanırken, aynı değerler ikinci grupta sırasıyla; 16 olguda (%53.30), 6 olguda (%20) ve 8 olguda (%26.70) olarak saptandı. Tedavi başarısı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen birinci grupta mutlak başarı oranı daha yüksek ve başarısızlık oranı ise daha düşük olarak saptandı (Tablo 2).

Tedavi ile kazanılan gün ise birinci ve ikinci grupta sırasıyla; 23.66±21.15 ve 16.83±14.83 gün olarak tespit edildi. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte kazanılan gün sayısı birinci grupta daha yüksekti (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların Özellikleri

	Grup 1 (Mean ± sd)	Grup 2 (Mean ± sd)	P
Yaş (yıl)	25.63±6.63	26.40±6.30	0.648
Gravida	2.93±2.21	3.50±2.86	0.414
Parite	1.50±1.94	1.90±2.55	0.689
Gebelik yaşı (hafta)	32.10±2.74	32.11±2.03	0.983

Tablo 2. Tedavide Başarı Göstergeleri

	Grup 1 n - %	Grup 2 n - %	P
Mutlak başarı	20/30 - 66.70	16/30 - 53.30	0.273
Rölatif başarı	5/30 - 16.70	6/30 - 20	0.455
Başarısızlık	5/30 - 16.70	8/30 - 26.70	0.210
Kazanılan gün	23.66±21.15	16.83±14.83	0.265

Yan etkilerin dağılımı; birinci grupta baş ağrısı 10 olguda (%33.33), flushing 3 olguda (%9.9) ve hipotansiyon 2 olguda (%6.66) saptandı. İkinci grupta çarpıntı 12 olguda (%40.0), bulantı 5 olguda (%16.66), baş ağrısı 7 olguda (% 23.33), fetal taşikardi 4 olguda (%13.33) ve tremor 6 olguda (%20) saptandı. (P=0.171)

TARTIŞMA

Son 40 yıldır birçok farmakolojik ajan tek başına veya birlikte tokoliz amacı ile kullanılmıştır. Hastaların yaklaşık %30'unda hiçbir tedavi yapılmadan uterus kontraksiyonları kaybolabilmektedir (25). Çalışmamızda bu tip vakaları ayırt edebilmesi amacıyla başlangıç olarak hidrasyon ve sedasyon uygulanmıştır.

Kanada'da ritodrin ile yapılan bir çalışmada (708 vakalık) doğumun 27.8±1.6 gün geciktirebildiği saptanmıştır (26).

Papatsoni DNM ve arkadaşları (27), nifedipin ile ritodrinin etkinliklerini karşılaştırdıkları çalışmalarında kazanılan gün sayısını sırasıyla, 39.2 ve 22.1 olarak saptamışlardır (p<0.05). Steroid uygulamasıyla fetal akciğer maturasyonu için gerekli 48 saatlik süre baz alındığında başarı oranları nifedipin uygulanan grupta %77.9 ve ritodrin grubunda ise %62.8 olarak tespit edilmiştir. Nifedipin ile ritodrinin karşılaştırıldığı diğer çalışmalarda, tokolitik etkinliğin benzer olduğu ancak yan etkilerin ritodrin kullanılanlarda daha fazla olduğu belirtilmektedir (9,22,28). Çalışmamızda kazanılan gün ve steroid etkinliği için gerekli 48 saat süre göz önüne alındığında (başarı oranı) sırasıyla; nifedipin grubunda 23.66±21.15 gün ve %83.4, ritodrin grubunda ise 16.83±14.83 gün ve %73.3 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da ritodrin grubunda yan etkiler daha fazla görülmüş ancak tedaviyi bıraktıracak şiddette bir olumsuzluk gözlenmemiştir. Sonuçlarımız genel olarak uyumludur.

Aydemir ve arkadaşlarının (29), 41 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada, kazanılan gün sayısı nifedipin grubunda 33, ritodrin grubunda ise 23 gün olarak saptanmış ve nifedipinin doğum ağrılarını önlemede ritodrin'den daha üstün olduğu vurgulanmıştır.

Tekin ve arkadaşlarının (30) 32 olguya oral yoldan nifedipin, 34 olguya IV ritodrin vererek yaptıkları

ları çalışmada, nifedipin ile ritodrinin tokolitik başarı oranları sırasıyla; %65.6 ve %85.2, kazanılan gün sayısı 16.6±4.6 ve 23.4±3.4 gün olarak saptanmıştır

Yapılan bir çalışmada nifedipin ile ritodrin arasında etkinlik açısından anlamlı fark saptanmamış ancak ritodrinde yan etkilerin daha fazla olduğu, doğumun ortalama 12-14 gün geciktirebildiği ifade edilerek, başarı oranı %80-100 olarak verilmiştir (31). Nifedipin ile tokoliz yapılan 102 hastada gebelik süresi ortalama 4.9 hafta uzatılabilmektedir (20). Bir başka çalışmada ise nifedipin, ritodrin ve plasebo ile karşılaştırılmış, doğumun 48 saatten fazla geciktirilmesi nifedipinde %75, ritodrinde %45, plaseboda ise %29 olarak saptanmıştır (32). MgSO₄, ritodrin, terbutalin ve nifedipinin karşılaştırıldığı bir çalışmada preterm eylemin baskılanmasında nifedipinin diğerlerinden daha etkili olduğu gösterilmiştir (33). J.A. Garcia Velasco ve arkadaşlarının çalışmalarında (31); doğumun 48 saat geciktirilmesi nifedipin ile %88.46 ve ritodrinle %92.31 olarak gerçekleşmiş ancak nifedipin grubunda maternal yan etkiler daha nadir ve daha az şiddetli olarak saptanmıştır. Çalışmanın sonunda nifedipinin ritodrinle kıyaslanacak değerlerde bir tokolitik ajan olduğu, daha iyi tolere edilebildiği ve diğer tokolitik ajanlar kadar etkin olduğu vurgusu yapılmıştır. Ritodrin ile hastalarda gözlenen yan etkiler; sinirlilik (%96), tremor (%96), çarpıntı (%92.3), baş ağrısı (%42.3), göğüs ağrısı (%30.76), baş dönmesi (%30.76) oranında görülmüştür. Çalışmamızda; ni-dilat grubunda baş ağrısı %33.33, flushing %9.9 ve hipotansiyon %6.66, ritodrin grubunda ise çarpıntı %40.0, bulantı %16.66, baş ağrısı % 23.33 ve fetal taşikardi %13.33 oranında saptandı.

Tsatsaris ve ark.larının yaptığı bir meta analizde (34) doğum eylemini 48 saat geciktirmede, nifedipinin beta adrenerjik ajanlara göre daha etkin olduğu sonucuna varılmıştır.

Ritodrinin potansiyel olarak şiddetli yan etkileri olduğu ve çok sayıda kontrendikasyonları olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (26,35). Bu ilaçların kullanımındaki en ciddi yan etki, hastaların 1/350'si ile 1/400'ü arasında görülen ve maternal ölüm ile sonuçlanabilen pulmoner ödemdir (20,36). Literatürde betamimetik tokolitiklerin kullanımı ile ilişkili 25'ten fazla maternal ölüm bildirilmiştir (36). Çalışmamızda herhangi bir ciddi yan etki gözlenmemiştir.

SONUÇ

Çalışmalar nifedipinin preterm eylem tedavisindeki etkinliğini ortaya koymuştur. Dünyada preterm eylem tedavisinde sıklıkla tercih edilen ritodrinin kullanımına bağlı yan etkiler (maternal ölüm, miyokardial iskemi, hipotansiyon, taşikardi, pul-

moner ödem, glukoz, laktik asit insülin, potasyum düzeylerinde değişimler) göz önüne alındığında bu ilacın kullanımında daha tutucu davranmak gerek-tiği ortaya çıkmaktadır. Nifedipinin yan etki profili çok geniş olmayıp çalışmamızda da ne fetal ne de maternal önemli bir yan etki gözlenmemiştir.

Sonuç olarak; nifedipin etkinlik, kullanım kolaylığı, yüksek hasta uyumu, maliyet ve potansiyel yan etkilerinin azlığı nedeniyle preterm eylem tedavisinde ritodrine iyi bir alternatiftir.

KAYNAKLAR

1. James R, Philip J, Charles B, William N. Preterm Lab Danforth's Obstetrics and Gynecology, 6th ed. Lippincott Company, 1990: 17,335-350
2. Creasy RK. Preterm Birth prevention: where are we? Am J of Obstet Gynecol 1993; 1223-1230
3. Keirse M. New Perspectives for the Effective Treatment of Preterm Labor. Am J Obstet Gynecol 1995; 173:618-628
4. Robertson PA, Sniderman SH, Laros RK, et al. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care center in the United States, 1983 trough 1986. Am J Obstet Gynecol 1992; 166:1629
5. Papke KR. Management of preterm labor and prevention premature delivery. Nurs-Clin-North-Am 1993 Jun; 28:279-288
6. Leven KJ, Little BB, Cunningham FG. The national imp of ritodrine hydrochloride for inhibition of preterm lab. Obstet Gynecol 1990 Jul; 76(1): 12-15
7. Pomini F, De Carolis S, Ferrazzani S, De-Santis L, Cardu B, Caruso A. Continuous subcutaneous administration terbutaline in the therapy of threatening premature lab. Minevra - Ginecol. 1993; 45 (1-2):57-63
8. Martin RW, Martin JN Jr, Pryor JA, Gadd DK, Weiser WL, Morrison JC. Comparison of oral ritodrine and magnesium gluconate for ambulatory tocolysis. Am J Obstet Gynecol 1988; 158: 1440-1445
9. Ferguson JE 2d, 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: 105-111
10. Schiff E, Sivan E, Terr S, Dulitzky M, Friedman Mashiac S , Sibai BM. Currently recommended oral r mens for ritodrine tocolysis result in extremely low pla levels. Am J Obstet Gynecol 1993; 169:1059-1066
11. Utter GO, Dooley SL, Tamura RK, Socol ML. Awaiting vical change for the diagnosis of preterm labor does compromise the efficacy of ritodrine tocolysis. Am J Obstet Gynecol 1990; 163:882-886
12. Ghirarrdini G. Long term threatment with nifedipine retard to suppress preterm labour. Clin-Exp Qbset Gynecol 1991; 18(1): 35-37
13. Glock JL, Morales WJ. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor : a randomized study. Am J Obstet Gynecol 1993;169 (4): 960-964
14. Ro UK, Pan S. Use of calcium antagonist (nifedipine) in pre-mature labor. J indian Med Assoc 1993;91(1):8-10
15. Travis BE, Mc Cullough JM. Pharmacotherapy of preterm labor. Pharmatherapy 1993; 13 (1) :28-36
16. Weerakul W, Chittacharoen A, Suthutvoravut S. Nifedipine versus Terbutaline in Management of Preterm Labor. Int J of Gynecology and Obsterics 2002;76:311-313
17. Kaga N. Repeated administration of lowe dos lipopolysaccharide induces preterm delivery in mice: A mdel for human preterm parturition and for assessment of the therapeutic

- ability of drugs against preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:754-759
18. Lye SJ, Dayes BA, Freitag CL, Brooks J, Casper RF. Failure of ritodrine to prevent preterm labor in the sheep. *Am J - Obstet Gynecol* 1992; 165 (5): 1399-1408
 19. Hawker FC. Pulmonary oedema associated with betasympathomimetic treatment of premature labor. *Anaesth Intensive Care* 1984;12:143-151
 20. Benedetti TJ. Maternal complications of parenteral betasympathomimetic therapy for premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1983;145:1-6
 21. Ulmsten U. Treatment of normotensive and hypertensive patients with preterm labor using oral nifedipine, a calcium antagonist. *Arch Gynecol* 1984;236:69-72
 22. Kupferminc M, Lessing JB, Yaron Y, Peyser MR. Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:1090-1094
 23. Ferguson JE, Dyson DC, Holbrook HR, et al. Cardiovascular and metabolic effects associated with nifedipine and ritodrine tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:788-795
 24. Ulmsten U, Andersson K, Wingerup L. Treatment of premature labor with the calcium antagonist nifedipine. *Arch Gynecol* 1980;229:1-5
 25. Kenneth H, Gby MD, Elly M-J, Xenakis MD, and Carl J, Paverstein MD. San Antonio, Texas *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1247-1259
 26. The Canadian Preterm Labor Investigator's Group. The treatment of preterm labor with beta-adrenergic agonist ritodrine. *N England J Med* 1992; 327:308-312
 27. Papatsonis DNM, Van Geijn HP, Ader JH, Lanfe FM, Blaker OP, Dekker GA. Nifedipine and ritodrine in the management of preterm labor: a randomized multicenter trial. *Obstet Gynecol* 1997;90:230-234
 28. Meyer WR, Randall HW, Graves WL. Nifedipine versus ritodrine for suppressing preterm labor. *J Reprod Med* 1990;35:649-653
 29. Aydemir V, Bozkaya H, Ulusay M ve ark. Tokolizde Nifedipin ve Ritodrin kullanımı. *Medikal Kadın Doğum Dergisi*. 1993;8(4):230
 30. Tekin B, Şener T, İnan M, Hassa H, Yıldırım A, Şahin F. Preterm Eylem Tedavisinde Nifedipinin Yeri. *Perinatoloji Dergisi*. 1994;2(3):140
 31. Garcia-Velasco J.A., Gonzalez A, Gonzalez A. Prospective randomized trial of nifedipine vs. ritodrine in threatened preterm labor. *International Federation of Gynecology and Obstetrics* 1998;61:239-244
 32. Csapo AI. Deactivation of the uterus during normal and premature labor at the calcium antagonist nifedipine. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143-148
 33. Saade G.R. In Vitro Comparison of Four Tocolytic Agents, Alone and in Combination. *Obstet Gynecol* 1994;84:374-378
 34. V. Tsatratis V, Papatsonis D, Goffinet F, Dekker G, Carbonne B. Tocolysis nifedipine or beta adrenergic agonists : a meta analysis. *Obstetrics Gynecology* 2001;97:840-847
 35. Leveno K, Cunningham F, Beta-adrenergic agonists for preterm labor. *N Engl J Med* 1992; 327: 349-351
 36. Besinger R, Lannuci T. Tocolytic therapy. In: M.G. Elder, R.F. Lamont and R. Romero, Editors, *Preterm labor*, Churchill Livingstone, New York 1997; pp. 243-297