

Preterm doğumda nifedipinin fetal pulmoner kan akışına etkisi

Şule Göncü Ayhan , Deniz Oluklu , Eda Özden Tokaloğlu , Dilek Şahin 

Ankara Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara

Özet

Amaç: Fetal ana pulmoner arter Doppler dalga formunun hızlanma/ejeksiyon zamanı oranıyla nifedipinin fetal pulmoner sistem üzerindeki etkisini belirlemek.

Yöntem: Bu prospektif çalışma, bir yüksek riskli gebelik kliniğinde gebeliğin 24 ile 34. haftaları arasında preterm doğumu önlemek için nifedipin tedavisine ihtiyaç duyan gebelerle gerçekleştirildi. İlk nifedipin dozundan önce ve 48 saat sonrasında hızlanma zamanı (AT), ejeksiyon zamanı (ET) ve AT/ET oranı (PATET) ölçümlerini içeren bir ultrason muayenesi yapıldı.

Bulgular: Bu çalışmaya 43 gebe dahil edildi. AT ve PATET değerleri, nifedipin öncesi gruba kıyasla nifedipin sonrası grupta daha yüksek bulundu. ET parametreleri karşılaştırıldığında, gruplar arasında hiçbir farklılık bulunmadı.

Sonuç: Nifedipin fetal pulmoner kan akışını artırmaktadır ve bu da, 48 saatlik tedavi sonrasında preterm doğum yapan gebelerde Doppler parametrelerindeki AT ve PATET değerlerini artırmaktadır.

Anahtar sözcükler: Nifedipin, preterm doğum, fetal pulmoner arter, Doppler, ultrason.

Abstract: Effects of nifedipine on fetal pulmonary blood flow in preterm labor

Objective: To determine the effect of nifedipine on the fetal pulmonary system by acceleration/ejection time ratio of the fetal main pulmonary artery Doppler waveform.

Methods: This prospective study was conducted in a high-risk pregnancy clinic with pregnant women who required nifedipine treatment to prevent preterm labor between 24 and 34 weeks of gestation. An ultrasound examination that included measurements of the acceleration time (AT), ejection time (ET), and AT/ET ratio (PATET) were performed before and 48 h after the first nifedipine dose.

Results: Forty-three pregnant women were included in this study. AT and PATET found higher in the after nifedipine group when compared with before nifedipine group. When the ET parameters were compared, no differences were detected between the groups.

Conclusion: Nifedipine increases fetal pulmonary blood flow which appears to increase AT and PATET on Doppler parameters in pregnant women with preterm labor after 48h treatment.

Keywords: Nifedipine, preterm labor, fetal pulmonary artery, Doppler, ultrasound.

Giriş

Geçtiğimiz birkaç on yıl boyunca tıp alanında gerçekleşen hızlı gelişmelere rağmen, preterm doğum ve prematürite perinatal morbidite ve mortalitenin önde gelen sebebi olmaya devam etmektedir. En çok tercih edilen tokolitik ajanlardan biri de kalsiyum kanal blokerleri ve özellikle de preterm doğum yönetiminde kullanılan nifedipindir.^[1] Nifedipin oral olarak kullanılır ve düz kaslarda rahatlatıcı bir etki sağlar.^[1,2] Uterus kaslarındaki bu rahat-

latıcı etkinin avantajlarının yanı sıra ilaç, hem anne hem de fetus için vasküler sistem üzerinde olası yan etkilere de sahiptir.^[3,4]

Pulmoner arter Doppler, son zamanlarda preterm yenidoğanlarda respiratuvar komplikasyon tahmini için dikkat çeken non-invazif bir araçtır.^[5-7] Pulmoner arteriyel basınç ve empedans değişimleri, fetal pulmoner arterin Doppler parametrelerine yansımaktadır.^[8,9] Bu nedenle, nifedipinin rahatlatıcı etkisi fetal pulmoner dolaşımı etkileyebilir.

Yazışma adresi: Dr. Şule Göncü Ayhan, Ankara Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara.

e-posta: sulegoncu@gmail.com / **Geliş tarihi:** 23 Mayıs 2021; **Kabul tarihi:** 30 Temmuz 2021

Bu yazının atfı künyesi: Göncü Ayhan Ş, Oluklu D, Özden Tokaloğlu E, Şahin D. Effects of nifedipine on fetal pulmonary blood flow in preterm labor. Perinatal Journal 2021;29(2):143-147. doi:10.2399/prn.21.0292010

Bu yazının orijinal İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20210292010

ORCID ID: Ş. Göncü Ayhan 0000-0002-5770-7555; D. Oluklu 0000-0002-9050-2041; E. Özden Tokaloğlu 0000-0003-4901-0544; D. Şahin 0000-0001-8567-9048

Bu çalışmadaki amacımız, fetal pulmoner arter Doppler parametrelerini kullanarak nifedipinin fetal pulmoner sistem üzerindeki etkilerini değerlendirmektir.

Yöntem

Bu prospektif çalışma, Sağlık Bakanlığı Ankara Şehir Hastanesi Yüksek Riskli Gebelik Kliniğinde 1 Şubat ile 30 Nisan 2021 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya, gebeliğin 24 ile 34. haftaları arasında preterm doğumu önlemek için nifedipin tedavisine ihtiyaç duyan gebeler dahil edildi. Protokol, Hastanenin Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (No: E2-21-80, 21 Ocak 2021). Hedef alfa (α) ve beta (β) hata seviyeleri, %95'lik güç elde etmek için 0.05 olarak kabul edildi ve gerekli minimum sayı 39 olarak hesaplandı.

Preterm doğum, servikte değişikliklerle sonuçlanan (minimum %80 silinme ve 2 cm servikal dilasyon) persistan uterus kasılmaları (10 dakika içinde en az iki kasılma veya 1 saat içinde dört kasılma) olarak tanımlandı.^[10] Çoğul gebeliği, fetal yapısal anomalileri, preterm erken membran rüptürü, fetal büyüme kısıtlılığı, maternal nifedipin uygulaması için herhangi bir kontraendikasyon, nifedipin tedavisi esnasında şiddetli maternal hipotansiyon veya taşikardi ve maternal sistemik hastalıkları olduğu bilinen olgular çalışma dışı bırakıldı.

Nifedipin, ilk saat boyunca her 20 dakikada bir 10 mg'lık yükleme dozuyla oral olarak uygulandı ve toplamda 80 mg olacak şekilde ilk 48 saat boyunca 6 saatte bir 10 mg olarak devam edildi. Doppler ölçümleri ilk nifedipin dozundan önce ve 48 saat sonra yapıldı. Tüm gebelere 24 saat arayla iki kez 12 mg intramüsküler betametazon uygulandı.

Gestasyonel yaşı belirlemek için son adet tarihi veya birinci trimester tepe-makat uzunluğu kullanıldı. Doppler ölçümleri, gebeliğin 24 ve 34. haftaları arasında GE Voluson E8 Ultrason cihazı (GE Healthcare Systems, Chicago, IL, ABD) C2-9 konveks prob (3–9 Mhz) kullanılarak aynı fetal-maternal tıp uzmanı tarafından gerçekleştirildi. Hastalar, ortostatik hipotansiyonu önlemek için yarı dik oturur pozisyonda (yarı Fowler pozisyonu) muayene edildi. Önce fetal kardiyak dört odacık görüntüsü elde edildi. Ardından transdüser kısa eksen görünümüne döndürülerek fetal ana pulmoner arter (MPA) görüntülendi. MPA'nın proksimal kısmında pulmoner valfler ve pulmoner arter bifurkasyonu tespit edildi. Örnek hacmi girişi 3 mm'ye ayarlandı ve valfler ile bifurkasyon

arasında konumlandırıldı. Hızlanma zamanı (AT) ve ejeksiyon zamanı (ET) ölçümleri, spesifik bir MPA Doppler paterni elde edildiğinde manuel takip ile gerçekleştirildi.^[11] AT, akış başlangıcından pik sistolik velositenin maksimum akışına kadar olan zaman aralığı olup, ET ise ventriküler sistolün başlangıcından bitişine kadar olan zaman aralığıdır. Pulmoner arter oranı (PATET) şu şekilde hesaplandı: AT/ET.

Doppler ölçümleri ilk nifedipin dozundan önce ve 48 saat sonra yapıldı.

Başlangıç Doppler ölçümleri betametazon uygulamasından önce yapıldı.

Nifedipin terapisi boyunca maternal hayati bulgular (kan basıncı, nabız) takip edildi ve normal aralıkta kaydedildi. Maternal hipotansiyon veya taşikardi varlığında nifedipine devam edilmedi ve hasta çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Normallik dağılımı için Shapiro-Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma olarak verildi. Gruplar, normal şekilde dağılmış değişkenler için eşleştirilmiş örneklem t testi ile, normal şekilde dağılmamış değişkenler için Wilcoxon işaretli sıra testi ile karşılaştırıldı. Tip 1 hata 0.05 seviyesinin altında olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmamıza 43 gebe dahil edildi. Hastaların demografik özellikleri **Tablo 1**'de verildi.

AT, ET ve PATET parametreleri nifedipin tedavisinden önce ve sonra karşılaştırıldı ve AT ve PATET, nifedipin öncesi grup ile karşılaştırıldığında nifedipin sonrası grupta artmış değerler sergiledi. Gruplar ET yönünden karşılaştırıldığında hiçbir fark tespit edilmedi. **Tablo 2**'de, fetal pulmoner Doppler parametrelerinin özeti sunulmuştur.

Kırk üç hastanın 18'i bir haftalık süreden sonra doğum yaptı. Bu grupta ortalama gestasyonel yaş 34 haftaydı ve ortalama tahmini fetal ağırlık 2184 gramdı. Bu grupta yenidoğan yoğun bakım ünitesine 4 yenidoğan yattı. Tedaviden sonra taburcu edilen diğer 25 gebenin doğumda ortalama gestasyonel yaşı 37 hafta, ortalama tahmini fetal ağırlık 2860 gramdı. Bu grupta hiçbir neonatal morbidite veya mortalite gözlemlenmedi.

Tablo 1. Demografik veriler.

	Ortalama/Medyan	Standart sapma (±)	(Min.–Maks.)
Yaş	27.5/27	4.9	18–36
Gravida	1.8/2	0.8	1–4
Parite	0.5/0	0.1	0–2
Gebelik haftası	32.8/33	0.8	31–34
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28.5/27	7.1	20–44

Tartışma

Çalışmamızda, nifedipin öncesi gruba kıyasla MPA'da nifedipin sonrası grupta daha yüksek AT değerleri ve PATET oranları bulduk, fakat ET değerleri nifedipin uygulamasıyla değişmedi.

Geçmişte yenidoğanlar respiratuvar distres sendromu (RDS) değerlendirmesi için pulmoner arter Doppler ile muayene edilmekteydi ve ortalama pulmoner arter basıncı arttığında AT zamanı kısalır, çünkü pik velosite erken sistolde en üst düzeye çıkmaktadır.^[12] Bu noktadan hareketle, fetal pulmoner matürite değerlendirmesi ve neonatal RDS tahmini için fetal pulmoner arter Doppler ile birçok çalışma yapılmıştır. Schenone ve ark., PATET değerlerinin artmış gestasyonel yaşla birlikte arttığını ve ayrıca fetal akciğer matüritesi testi ile amniyosentezin korele olduğunu bulmuştur.^[13] Bu sonuç, akciğer matürasyon süreci nedeniyle pulmoner arterdeki artmış duvar elastisitesi ile uyumludur. Guan ve ark., gestasyonel yaş için kontrol ettikten sonra bile, AT değerlerinin ve PATET oranlarının RDS olmayan gruba kıyasla RDS grubunda anlamlı şekilde daha düşük olduğunu bulmuştur.^[6] Bu nedenle, ET daha fazla değişken olmayan bir parametredir ve gebelik boyunca değişmediği bildirilmiştir.^[6,7] Çalışmamızda, ET değeri nifedipin tedavisi öncesinde ve sonrasında benzerdi.

Nifedipin, düz kas kontraktilitesini ortadan kaldıran etkili bir kardiyovasküler ilaçtır ve vasküler dokuda ar-

teriyel rahatlama sağlar.^[3] Nifedipin ayrıca, 0.93'lük bir maternal/fetal plazma oranıyla plasentaya geçer.^[14] Aynı etki mekanizmasıyla fetal pulmoner dolaşımı etkilemesi de mümkündür. Bu teoriyle tutarlı olarak, fetal pulmoner arterde artmış kan akışı anlamına gelen artmış AT, nifedipin tedavisinden sonra gözlemlenmiştir.

Yılmaz ve Göncü, 48 saatlik nifedipin tedavisinden sonra fetal dolaşımında ve fetal kardiyak parametrelerde hiçbir anlamlı değişiklik olmadığını bildirmiştir.^[4] Bir başka çalışmada, maternal ve fetal hemodinamikler nifedipin tedavisinden sonra değerlendirilmiş ve anlamlı maternal değişikliklere rağmen yazarlar uterin, umbilikal veya orta serebral arter kan akışında hiçbir değişikliğe rastlamamıştır.^[15] Bu çalışmaların ikisinde de fetal dolaşım, kan akışı direncini araştırmak için pulsatilite indeksi (PI) ile değerlendirilmiş ve pulmoner arter Doppler muayenesi bir çalışma parametresi olarak eklenmemiştir. Bunlara ek olarak, AT ve ET zaman tabanlı ölçümlerdir ve özellikle AT, pulmoner direnç ile korele olan en iyi değişken olarak bildirilmiştir.^[16,17] Fetal pulmoner akış değişikliklerini değerlendirmek için bu parametreleri seçmemizin nedeni budur.

Antenatal steroid terapisi, yüksek riskli gebelerde preterm doğum için fetal akciğer matüritesini geliştirir, fakat asıl mekanizma hala belirsizdir.^[18] Lindsley ve ark., kontrollere kıyasla kortikosteroidlerle tedavi edilmiş fetüslerde azalmış pulmoner arter AT değerleri bulmuştur.^[19] Bir başka çalışma, fetüsler betametazon

Tablo 2. Fetal pulmoner arter Doppler parametreleri.

	Nifedipin öncesi (Ortalama±SS)	Nifedipin sonrası (Ortalama±SS)	p
AT	57.2±9.8	59.2±9.6	0.001*
ET	215.1±35.8	214.6±38	0.80*
PATET	0.27±0.06	0.29±0.07	0.001†

*Wilcoxon işaretli sıra testi; †Eşleştirilmiş örneklem t testi. AT: Hızlanma zamanı; ET: Ejeksiyon zamanı; PATET: AT/ET.

uygulanması öncesinde ve sonrasında pulmoner arter Doppler ile muayene edildiğinde steroid uygulamasının pulmoner kan akışını değiştirmedikini bildirmiştir.^[20] Çalışmamızdaki tüm gebeler, nifedipine ek olarak fetal pulmoner matürasyon için ilk Doppler değerlendirilmesinden sonra betametazon aldı ve AT değeri tedavi sonrasında yükseldi. Bu sonucun ana nedeni, betametazona kıyasla nifedipinin vazorelaksasyon etkisiyle ilişkili gibi görünmektedir.

Çalışmamızın ana güçlü yanları yenilikçi ve prospektif bir tasarıma sahip olmasıydı. Ana kısıtlamalar ise, görece düşük sayıda katılımcı olması ve aynı anda iki ilacın uygulanmasıydı.

Sonuç

Nifedipin, 48 saatlik tedavi sonrasında preterm doğumlu gebelerde Doppler parametrelerinde AT değerlerini ve PATET oranlarını artırdığı görülen fetal pulmoner kan akışını artırmaktadır. Bugüne kadar literatürde bu konuyla ilgili hiçbir veri sunulmamıştır. Bu sonuçları teyit etmek için daha yüksek sayıda hastanın yer aldığı ek araştırmalar gerekmektedir.

Teşekkür

Yazarlar, yüksek riskli gebelik kliniğinde çalışan tüm sağlık çalışanlarına özel teşekkürlerini sunmaktadır.

Fon Desteği: Bu çalışma herhangi bir resmi, ticari ya da kar amacı gütmeyen organizasyondan fon desteği almamıştır.

Etik Standartlara Uygunluk: Yazarlar bu makalede araştırma ve yayın etiğine bağlı kaldığını, Kişisel Verilerin Korunması Kanunu'na ve fikir ve sanat eserleri için geçerli telif hakları düzenlemelerine uyulduğunu ve herhangi bir çıkar çatışması bulunmadığını belirtmiştir.

Kaynaklar

- King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD002255. [PubMed] [CrossRef]
- Gáspár R, Hajagos-Tóth J. Calcium channel blockers as tocolytics: principles of their actions, adverse effects and therapeutic combinations. *Pharmaceuticals (Basel)* 2013;6:689–99. [PubMed] [CrossRef]
- Oei SG. Calcium channel blockers for tocolysis: a review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126:137–45. [PubMed] [CrossRef]
- Yılmaz O, Göncü AŞ. Effects of nifedipine on fetal cardiac function in preterm labor. *J Perinat Med* 2020;48:723–7. [PubMed] [CrossRef]
- Yamamoto Y, Hirose A, Jain V, Hornberger LK. Branch pulmonary artery Doppler parameters predict early survival-non-survival in premature rupture of membranes. *J Perinatol* 2020; 40:1821–7. [PubMed] [CrossRef]
- Guan Y, Li S, Luo G, Wang C, Norwitz ER, Fu Q, et. al. The role of doppler waveforms in the fetal main pulmonary artery in the prediction of neonatal respiratory distress syndrome. *J Clin Ultrasound* 2015;43:375–83. [PubMed] [CrossRef]
- Chaoui R, Taddei F, Rizzo G, Bast C, Lenz F, Bollmann R. Doppler echocardiography of the main stems of the pulmonary arteries in the normal human fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;11:173–9. [PubMed] [CrossRef]
- Büke B, Destegül E, Akkaya H, Şimşek D, Kazandi M. Prediction of neonatal respiratory distress syndrome via pulmonary artery Doppler examination. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019;32:1640–5. [PubMed] [CrossRef]
- Goncu SA, Atalay A, Sinaci S, Tanacan A, Tokatlioglu OE, Oluklu D, et al. Effects of SARS-COV-2 infection on fetal pulmonary artery Doppler parameters. *Echocardiography* 2021 Jun 29. Online ahead of print. [PubMed] [CrossRef]
- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin No. 171: management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2016; 128:e155–64. [PubMed] [CrossRef]
- Azpuru H, Norwitz ER, Campbell KH, Funai EF, Pettker CM, Kleine M, et al. Acceleration/ejection time ratio in the fetal pulmonary artery predicts fetal lung maturity. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:40.e1–8. [PubMed] [CrossRef]
- Kitabatake A, Inoue M, Asao M, Masuyama T, Tanouchi J, Morita T, et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique. *Circulation* 1983;68: 302–9. [PubMed] [CrossRef]
- Schenone MH, Samson JE, Jenkins L, Suhag A, Mari G. Predicting fetal lung maturity using the fetal pulmonary artery Doppler wave acceleration/ejection time ratio. *Fetal Diagn Ther* 2014;36:208–14. [PubMed] [CrossRef]
- Pirhonen JP, Erkkola RU, Ekblad UU, Nyman L. Single dose of nifedipine in normotensive pregnancy: nifedipine concentrations, hemodynamic responses, and uterine and fetal flow velocity waveforms. *Obstet Gynecol* 1990;76(5 Pt 1):807–11. [PubMed] [CrossRef]
- Cornette J, Duvekot JJ, Roos-Hesslink JW, Hop WC, Steegers EA. Maternal and fetal haemodynamic effects of nifedipine in normotensive pregnant women. *BJOG* 2011;118: 510–40. [PubMed] [CrossRef]
- Martin-Duran R, Larman M, Trugeda A, Vazquez de Prada JA, Ruano J, Torres A, et al. Comparison of Doppler-determined elevated pulmonary arterial pressure with pressure measured at cardiac catheterization. *Am J Cardiol* 1986;57:859–63. [PubMed] [CrossRef]

17. Sosa-Olavarria A, Zurita-Peralta J, Schenone CV, Schenone MH, Prieto F. Doppler evaluation of the fetal pulmonary artery pressure. *J Perinat Med* 2019;47:218–21. [PubMed] [CrossRef]
18. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3(3): CD004454. Update in: *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 12(12):CD004454. [PubMed] [CrossRef]
19. Lindsley W, Hale R, Spear A, Adusumalli J, Singh J, DeStefano K, et al. Does corticosteroid therapy impact fetal pulmonary artery blood flow in women at risk for preterm birth? *Med Ultrason* 2015;17:280–3. [PubMed] [CrossRef]
20. Güngör ES, İlhan G, Gültekin H, Zebitay AG, Cömert S, Verit FF. Effect of betamethasone on fetal pulmonary and umbilical artery Doppler velocimetry and relationship with respiratory distress syndrome development. *J Ultrasound Med* 2017;36:2441–5. [PubMed] [CrossRef]

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 4.0 Unported (CC BY-NC-ND4.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır.

Yayıncı Notu: Yayıncı, bu makalede ortaya konan görüşlere katılmak zorunda değildir; olası ticari ürün, marka ya da kurum/kuruluşlarla ilgili ifadelerin içerikte bulunması yayıncının onayladığı ve güvence verdiği anlamına gelmez. Yayıncının bilimsel ve yasal sorumlulukları yazar(lar)ına aittir. Yayıncı, yayınlanan haritalar ve yazarların kurumsal bağlantıları ile ilgili yargı yetkisine ilişkin iddialar konusunda tarafsızdır.