

Erken Doğum Eylemi: Tanı ve Yönetim

PRETERM LABOR: DIAGNOSIS AND MANAGEMENT: REVIEW

Dr. Gülseren YÜCESOY^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, KOCAELİ

Özet

Erken doğum oranlarında son yıllarda artış görülmektedir. Spontan erken doğumların bugün için öngörüsü ve önlenmesi mümkün görülmemektedir. Erken doğum eylemi tanısında uterus kontraksiyonlarının sıklığı ve serviksteki progresif değişiklik dikkate alınır. Hastanın değerlendirilmesinde serviks uzunluğunun ölçümü tokoliz ihtiyacı olanları belirlemede önemlidir. Erken doğum eylemi düşünülen olguların yaklaşık %30'u termde doğurmaktadır. Erken doğum eylemi tanısı konulan olgularda eylemin ilerleme olasılığı, gebelik haftası ve hastanın durumu dikkate alınarak yönetim şekli belirlenir. Tokoliz endikasyonu konulduğunda hastanın klinik durumuna göre tokolitik ajan seçilmelidir.

Birinci seçenek ajan olarak oksitosin antagonisti ve kalsiyum kanal blokerleri önerilmektedir. Magnezyum sülfatın etkinliği gösterilememiştir. Ritodrinin maternal yan etkileri fazladır, indometazin fetal yan etkileri nedeniyle uygun görülmemektedir.

Kortikosteroidler 34 haftanın altındaki gebeliklerde uygulanmalıdır, ancak erken haftalarda doz tekrarı faydası kanıtlanmadığı için ve potansiyel yan etkileri nedeniyle önerilmemektedir.

Tokoliz 34 haftanın üzerinde uygulanmamalıdır. Akut tokoliz sonrası idame tokolizin etkinliği gösterilememiştir, maternal ve fetal yan etkileri mevcuttur, önerilmemektedir. Doğum kısa süre içinde olacak ise grup B streptokok enfeksiyonu profilaksisi uygulanmalıdır. Enfeksiyon kanıtları yoksa profilaktik antibiyotik verilmemelidir. Erken doğum eylemi enfeksiyon sonucu başlamış ise tokoliz yerine doğum gerçekleştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Erken doğum eylemi; önleme ve kontrol; tokoliz

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17:207-216

Abstract

Incidence of preterm birth has increased during the last decade. Prediction and prevention of spontaneous preterm labor do not seem to be possible for today. The diagnosis of preterm labor is usually based on initial cervical examination, frequency of uterine contractions and progressive cervical change. Cervical length measurement may be helpful in determining which patients do not need tocolysis. In about 30% of patients, uterine contractions cease spontaneously without treatment. The management depends on progressive preterm labor, gestational week, and status of the patient.

The choice of tocolytic drug should be individualised and based on patient's condition, gestational age and drug side effects. Oxytocin antagonists and calcium channel blockers are recommended as "first line" tocolytic drugs. Magnesium sulfate therapy has not been suggested to be efficient. Maternal side effects of ritodrine are frequent and concern about fetal side effects of indomethacin has limited its use.

Corticosteroids should be administered before 34 weeks of gestation. Repeated courses are not recommended due to a lack of evidence for its efficacy and potential harmful effects. Tocolysis should not be used after 34 weeks of gestation. Efficacy of maintenance tocolysis after acute tocolytic treatment has not been demonstrated and has both maternal and fetal side effects and should not be recommended. Antibiotic prophylaxis should not be applied in case of negative infectious markers. Antibiotic prophylaxis for group B streptococcal infection is indicated in patients in whom delivery is imminent. In case of preterm labor with intrauterine infection, delivery should be considered instead of tocolysis.

Key Words: Obstetric labor, premature; prevention & control; tocolysis

Gelişmiş ülkelerde perinatal ölümlerin en önemli nedeni erken doğumlardır (ED). Erken doğum oranları Avrupa ülkelerinde

%5-7, Amerika Birleşik Devletleri'nde %12.3 olarak verilmektedir.^{1,2} Son on yılda artış kaydedilmektedir. Nedeni tam olarak açıklanamamakla birlikte üremeye yardımcı tekniklerin yaygın kullanımı bu artıştan sorumlu tutulmaktadır. İkiz gebeliklerin yarısından fazlası, üçüz ve daha üzeri gebeliklerin ise %90'ı erken doğum ile sonlanmaktadır.^{1,2}

Geliş Tarihi/Received: 15.12.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.03.2007

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Gülseren YÜCESOY
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, KOCAELİ
gulserene@superonline.com

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

Erken doğumların %40'ı spontan, %35'i erken membran rüptürü, %25'i ise diğer nedenlere bağlı

gerçekleşmektedir. İnflamasyon, desidual kanama, uterusun aşırı gerilmesi ve normal fizyolojik doğum başlangıcının erken aktivasyonu temel patofizyolojiyi oluşturmaktadır.³

Erken doğumlar, neonatal ölümlerin %60-80'inden sorumludur. Respiratuar distres sendromu (RDS), intraventriküler kanama (IVK), periventriküler lökomalazi (PLM), bronkopulmoner displazi (BPD), nekrotizan enterokolit (NEK) ve sepsis kısa dönem morbiditedir. Prematurite retinopatisi, serebral palsi, mental ve nörolojik problemler uzun dönemde ortaya çıkan sorunlardır.³

Risk Faktörleri

Erken doğum için başlıca risk faktörleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Ancak, spontan erken doğumların yaklaşık yarısında belirgin bir risk faktörünün olmadığı kaydedilmektedir.³

Öngörü

Erken doğumun öngörüsü mümkün müdür?

Serviksin transvajinal ultrasonografi (TVUSG) ile değerlendirilmesi, evde uterus kontraksiyonlarının kaydedilmesi, kan, tükürük ve servikovajinal sekresyonlarda bazı biyokimyasal belirteçlerin bakılması, mikrobiyolojik testler ve taramalar ile bu konu araştırılmıştır. Son yıllarda serviksin fonksiyonel durumunun değerlendirilmesi, kollajen ve su içeriğinin ölçümü, biyolojik belirteçler (proteomik, genomik) üzerinde çalışılmaktadır.^{1,4-6} Bu güne dek elde edilen veriler ve meta-analizlerin

sonuçları değerlendirildiğinde erken doğumun öngörüsünün henüz mümkün olmadığını anlaşılmaktadır. Serviksin TVUSG ile değerlendirilmesi ve fetal fibronektin (FFN) ölçümünün erken doğum riski yüksek asemptomatik hasta grubunda kullanılabileceği, ancak erken doğum eylemindeki gebelerin yönetiminde daha faydalı olduğu kaydedilmektedir.⁷⁻⁹

Önleme

Erken doğum oranlarını azaltmak amacıyla çeşitli önleme girişimleri denenmiştir. Hastanın eğitimi, yatak istirahati, servikal serklaj, profilaktik antibiyotik, profilaktik tokoliz, besinsel ve sosyal destek gibi yaklaşımların faydalı olduğuna dair literatürde yeterli kanıt bulunmamaktadır.²

Önleme yaklaşımları primer ve sekonder olmak üzere iki ana grupta incelenebilir.¹⁰

Primer Önleme

- ❖ Servikal serklaj
- ❖ Enfeksiyonların tarama ve tedavisi
- ❖ Progesteron

Meta-analizlerde, düşük veya orta derecede riskli grupta profilaktik serklaj uygulamasının erken doğumu önlediğine dair yeterli kanıt bulunmamaktadır.¹¹ TVUSG ile serviksin kısa bulunması durumunda serklaj uygulanmasının faydası gösterilememiştir.^{11,12} Ancak daha önce erken doğum yapmış subgrupta belki faydalı olabileceği, ikizlerde ise serklajın erken doğumu arttırdığı bildirilmiştir.¹²

Profilaktik serklaj yerine, seri ölçümlerde servikste ilerleyici değişiklik varsa terapotik serklaj uygulamasının daha uygun olacağı ancak bunu da destekleyen yeterli kanıt olmadığı ve bu konuda ileri çalışmalara gereksinim olduğu kaydedilmektedir.¹¹

Klamidya ve gonore enfeksiyonlarının tarama ve tedavisinin, cinsel yolla bulaşan hastalıklar (CYBH) açısından risk grubunda olanlarda CYBH dan korunmak amacıyla yapılabileceği, tarama ve tedavinin erken doğumu önlemediği gösterilmiştir. *Trichomonas vaginalis* enfeksiyonunun asemptomatik ise tedavi edilmemesi, aksi takdirde erken

Tablo 1. Erken doğum risk faktörleri.

Risk Faktörleri		
Spontan ED	Erken membran rüptürüne bağlı ED	İyatrojenik ED
Erken doğum öyküsü	İnfeksiyonlar	Maternal ve obstetrik komplikasyonlar
Yaş <15-19	Uterus anomalileri	
İrk	Aşırı gergin uterus	
Düşük vücut ağırlığı	Servikal yetmezlik	
İnfeksiyonlar		
Uterus anomalileri		
Sigara		
Stres		
Diğer...		

doğum riskini arttırdığı bilinmektedir.¹³⁻¹⁵ Bakteriye-
yel vajinoz (BV) için de tarama ve tedavinin fay-
dası kanıtlanmamıştır ve önerilmemektedir.¹³⁻¹⁵

Ancak son yıllarda 20 hafta altındaki BV enfeksiyonunun erken doğum için risk faktörü olduğu, ve erken gebelik haftalarında (19-22 hf) BV tarama ve tedavisinin erken doğum oranlarını azalttığına dair çalışmalar dikkati çekmektedir. Anormal genital flora, adezyon, invazyon, inflamasyon, doku hasarı ve enfeksiyon yapmadan önce antibiyotik verildiğinde tedavinin etkili olup erken doğumu önleyebileceği bildirilmektedir.¹⁶⁻²⁰

Shennan ve ark.²¹ ise PREMETS çalışmasında FFN pozitif bulunan veya yüksek riskli olgularda metronidazol tedavisi ile erken doğumun önlenemediği, hatta arttığını bildirmişlerdir. Bu çalışma, FFN pozitifliğinin, enfeksiyon etkeninin koryodesidual aralıkta bozulma yapması sonucunda olduğunu, bu durumun da tedavi için geç kalındığını gösterdiğini ve ayrıca uygun antibiyotik seçilmediğini de kaydeden bazı yazarlarca eleştirilmiştir.^{22,23}

Bu konuda son olarak Cochrane Veritabanı'nda 15 çalışma kapsamında 5888 olgunun değerlendirildiği bir meta-analiz yayınlanmıştır.²⁴ Bu analizde, asemptomatik tüm gebelerde BV tarama ve tedavisinin erken doğumu önlediğine dair az kanıt olduğu, 20 hf dan önce BV tedavisinin erken doğum riskini azaltabileceği ve önerilebilir olduğu ancak bunun için de geniş olgu sayılı çalışmalara ihtiyaç bulunduğu kaydedilmiştir.

Progesteronun, daha önce erken doğumu olan riskli grupta erken doğumu önlediği randomize plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir ve bu gruba önerilmektedir.²⁵⁻²⁷ Çoğul gebeliklerde, serviksin kısa bulunduğu olgularda ve diğer yüksek riskli durumlarda kullanımı ile ilgili kanıt yoktur.²⁸ Erken doğum eyleminde etkisi gösterilememiştir.²⁹ Oral formu etkili değildir, ideal progesteron tipi, optimal verilme yolu ve dozu henüz netleşmemiştir, uzun dönem güvenilirliği belli değildir.²⁹

Sekonder Önleme

- ❖ Tokoliz
- ❖ Antibiyotik tedavisi

Bu yazıda sekonder önleme (erken doğum eylemi varlığında) uygulamaları ayrıntılı olarak ele alınacaktır.

Erken Doğum Eylemi

Tam

Uterus kontraksiyonlarının saatte 6 ve üzerinde, servikal dilatasyonun 3 cm ve üzerinde, efasmanın %80 ve üzerinde, membran rüptürü ve vajinal kanama varlığı erken doğum eylemi tanısını koydurur. Başlangıçta semptom ve belirtiler hafif olabilir, sonrasında düzenli uterus kontraksiyonları ile servikste progresif değişiklikler saptanır. Düzenli kontraksiyonlar eşliğinde servikal dilatasyon 3 cm'i ve efasman %80'i aşmış ise erken doğum eylemi yerleşmiştir ve tanı için başka bir teste gerek duyulmaz. Vajinal muayene ve uterus kontraksiyonları tanıda belirleyici değilse FFN ve TVUSG tek başına veya birlikte kullanılabilir.³ Erken doğum eylemindeki gebelerde tokoliz ihtiyacı olmayanları belirlemede negatif prediktif değeri yüksek tanı yöntemleridir.

Serviks uzunluğu 20-31 mm ise FFN bakılmasının uygun olacağı, uzunluğun 20 mm'den az veya 31 mm'den fazla olduğu durumlarda FFN bakılmasına gerek olmadığı bildirilmektedir. Ayrıca hekim, FFN sonucu negatif geldiğinde tokoliz yapmayacağı konusunda kararlı ise bakılmasının daha uygun olacağı da kaydedilmektedir.³⁰ FFN negatif bulunması durumunda 1-2 hf içinde erken doğum olasılığı %1'den az iken, pozitifliği bu oranı %20'ye çıkarmaktadır.²

Erken doğum eylemi düşünülen olguların %80'inde erken doğum olmadığı bilinmektedir. Başvuru sonrasında istirahat, sedasyon, hidrasyon ile takip edilen hastada, bir saat sonrasında kontraksiyonların devamı tokolizi gerektirir. Herhangi bir tedavi yapılmadan olguların %30'unda kontraksiyonlar spontan durmaktadır.³⁰ Bu nedenle tokoliz için acele karar verilmemelidir.

Alfirevic ve ark.³¹ erken doğum eylemi düşünülen ve serviksin 15 mm'den uzun bulunduğu olgularda seri ölçümlerde serviksde değişiklik varsa tokoliz ve kortikosteroid başlanmasının uygun olduğunu ve böylece gereksiz tedavinin azaltılabileceğini yayınlamışlardır.

Hastanın yönetimi, gebelik haftası, eylemin ilerleme olasılığı ve tedavinin risklerine göre yapılır.

Hidrasyon

Uterus kan akımını artırır, desidua lizozomları stabilize eder. Prostaglandin yapımını, antidiüretik hormon ve oksitosin salgılanmasını azaltır. Ancak erken doğum eylemi tedavisinde veya yalancı ile gerçek erken doğum eylemini ayırt etmede rutin olarak uygulanması önerilmemektedir.² Tokoliz öncesinde sıvı yüklenmesinin pulmoner ödem riskini arttırdığı ve özellikle çoğul gebeliklerde bu riskin daha fazla olduğu bildirilmektedir.^{2,14}

Tokoliz

Tokolizin amacı, perinatal morbidite ve mortaliteyi azaltan kortikosteroid uygulaması, tersiyer merkeze transfer, Grup B Streptokok (GBS) profilaksisi gibi üç antenatal girişime olanak sağlamaktır.

Neonatal yaşam şansı gelişmiş ülkelerdeki merkezlerde 25 hf da %50 iken, 28 hf da %90'lara kadar çıkabilmektedir. Doğumu 24-32. haftalar arası bir hafta geciktirmenin, neonatal mortalite ve morbiditeyi %15 oranında azalttığı ve 26 haftadan küçük fetüslerde kazanılan her günün neonatal yaşam şansını %3 arttırdığı kaydedilmiştir.^{2,32}

Tokoliz, klasik olarak 26-37. gebelik haftaları arasında, servikal dilatasyon <4 cm, efasman <%80, sağlıklı fetüs ve intakt membranlara sahip olgulara uygulanabilir. Ancak günümüzde, tokoliz için en uygun zamanın 24-34. gebelik haftaları arasında olduğu bildirilmektedir.¹¹ 34 hf sonrasında kortikosteroid uygulamasına gerek olmadığı için tokolizin ek bir faydası gösterilememiştir ve önerilmemektedir.^{33,34} Tablo 2'de tokoliz uygulanması gereken durumlar özetlenmiştir.

Tokoliz amacıyla kullanılan başlıca medikal ajanlar Tablo 3'de görülmektedir.

Beta Adrenerjik Reseptör Agonistleri

Miyometriumdaki beta reseptörlerine bağlanarak etkisini gösteren beta adrenerjik reseptör agonistleri (Orsiprenalin, Salbutamol, Terbutalin, Ritodrin) 1961'den beri kullanılmaktadır. Doğumu 24-48 saat geciktirdikleri kanıtlanmıştır.³⁰

Pulmoner ödem, miyokard iskemisi ve kalp yetmezliği gibi ciddi yan etkileri yanında, arteriyel tansiyon ve nabız hızında artış, kan glukozunda %40 artış, lipoliz, diyabetik gebede ciddi metabolik asidoz, hipopotasemi ve yenidoğanda hipoglisemi ile hiperinsülinemi gibi yan etkileri vardır.³⁰ İngiliz Jinekoloji ve Obstetrik Koleji (RCOG), bu ajanlar ile tedavi edilen hastaların takibi ile ilgili önerilerini yayınlamıştır.³⁵ Buna göre, başlangıçta 15 dakikada bir nabız ve tansiyon arteriyel bakılmalı, kan glukozu 4 saatte, üre ve elektrolitler ise 24 saatte bir değerlendirilmeli, gebenin aldığı- çıkardığı sıvı takip edilmeli, akciğerlerin bazalleri 4 saatte bir dinlenmelidir. Pulmoner ödemi kolaylaştırıcı faktörler; çoğul gebelik, nabız hızının >130 olması, infeksiyon, anemi (hb<9 g), aşırı sıvı (2.5 L) ve kortikosteroid uygulamasıdır. Günlük sıvı alımı 1-2 L ile sınırlanmalıdır. Taşikardi (130/dk üzerinde devamlı), diastol zamanında kısalma ve miyokard perfüzyonunda azalma sonucunda subendokardial iskemisi ve enfarktüse neden olabilir.³²

Beta adrenerjik reseptör agonistleri ile 48 saatten uzun süreli tedavinin, erken doğum riskini azaltmadığı, perinatal mortalite ile morbiditeyi iyi-

Tablo 2. Tokoliz kontrendikasyonları.

Maternal	Fetal
Kalp hastalıkları	Fetal anomali
Hipertiroidizm	Fetal distres
Ciddi hipertansiyon	Plasenta previa (kanama fazla ise)
Travma	Ablasyo plasenta (kanama fazla ise)
Diyabetik ketoasidoz	
Ateşli enfeksiyöz hastalıklar	
Kontrol altına alınamayan ciddi hastalıklar	

Tablo 3. Tokolitik ajanlar.

- ❖ Beta Adrenerjik Reseptör Agonistleri
- ❖ Magnezyum Sülfat
- ❖ Kalsiyum Kanal Blokerleri,
- ❖ Siklooksigenaz Enzim İnhibitörleri
- ❖ Oksitosin Reseptör Blokerleri
- ❖ Diğer

leştirmedeği ve fetus için zararlı etkileri olabileceği meta-analizlerin sonuçlarında bildirilmektedir.³⁰ Üstelik, uzun süreli tedavi, reseptörlerin baskılanması, taşiflaksi nedeniyle etkili olmamaktadır.³⁰

Ritodrin ile ilgili literatürde 24 maternal ölüm kaydedilmiştir, RCOG tokolitik olarak önermektedir.³⁶ Ritodrinin ciddi maternal yan etkileri nedeniyle 1993 yılında oral, 1998 yılında da intravenöz (I.V) formu ABD’de piyasadan çekilmiş yerini terbutalin almıştır.³⁷

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Kalsiyum kanallarından kalsiyum geçişini, kalsiyumun hücre içine girişini veya depolardan salınımını önleyerek etkili olurlar. İlk kez 1980 yılında tokolitik amaçlı kullanılmışlardır.³⁶ Nifedipin ve Nikardipin bu gruptandır. Sık tercih edilen formu olan nifedipinin doz şeması ve uygulama yolu net değildir. Genellikle ilk saatte 15- 20 dk ara ile verilen sublingual yükleme dozu (maksimum 40 mg) sonrası oral kapsüllerin (10-20 mg) 4-6 saat aralıklarla devam edilmesi şeklinde kullanılmaktadır.^{1,38-40}

Nifedipin ve nikardipin tokolizi ile ciddi kardiyak ve pulmoner yan etkiler bildirilmiştir. Taşikardi, negatif inotrop etkisi nedeniyle hipotansiyon, dispne, baş ağrısı, bulantı, kusma, pulmoner ödem (%2), miyokard enfarktüsü (%4), kalp yetmezliği ve karaciğer enzimlerinde yükselme yapabilirler.^{36,40} Diğer tokolitikler ile karşılaştırıldığında, RDS, NEK, İVK komplikasyonlarının daha az, 7 günden uzun süre doğumu geciktirme başarısının daha fazla ve 34. haftadan önce doğum ihtimalinin daha az olduğu ve tokoliz endikasyonu olduğunda diğer ajanlara tercih edilebilecekleri kaydedilmektedir.^{38,39}

Nifedipinin etkinliği ile ilgili plasebo kontrollü randomize çalışma bulunmamaktadır.^{36,41}

Ritodrin ile karşılaştırıldığında, daha ucuzdur fakat tokolitik olarak onayı yoktur.³⁶ Atosibana göre de daha ucuzdur ve uygulaması kolaydır, ancak atosibanın yan etkisi daha azdır.³⁶

Fetoplasenter ünite de teorik riskleri olduğu ve neonatal güvenilirliği ile ilgili yeterli veri olmadığı kaydedilmektedir. Hızlı salınan tabletlerin çiğnen-

mesini takiben ani maternal kan basıncı düşmesine bağlı bir fetal ölüm bildirilmiştir.⁴²

Houtzager ve ark.,⁴³ antenatal ritodrin ve nifedipin verilmiş çocuklarda, uzun dönemdeki psikososyal ve motor fonksiyonlarda farklılık olmadığını kaydetmişlerdir.

Kardiyovasküler hastalığı olanlarda veya çoğul gebelikte İ.V nikardipin veya yüksek doz nifedipin verilmemesi ve tabletlerin çiğnenmemesi önerilmektedir. Tedavi sırasında kan basıncının düzenli olarak kontrolü, hızlı salınan tabletler verildiğinde kardiyotokografi ile fetüsün izlenmesi önemlidir.³⁶

Nifedipin ile ilgili yayınlanmış olan çalışmaların zayıf, metod kalitesinin düşük olduğu, tokolitik olarak önerilmesi için plasebo kontrollü randomize çalışma ve geniş olgu sayılı çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmektedir.^{44,45}

Magnezyum Sülfat

1970’li yıllardan beri kullanılan magnezyum sülfatın erken doğum eylemini önleme mekanizması hala tam bilinmemektedir. Kalsiyum alınımı ve dağılımını inhibe edip, düz kas kontraksiyonunu önlediği düşünülmektedir. Etkili olması için 15-30 dk içinde 6 g yükleme dozu sonrası 2 g/saat idame şeklinde kullanılması önerilmektedir.⁴⁶

Sıcak basması, bulantı, kusma, çift görme, letarji gibi bilinen kısa dönem maternal yan etkileri yanında fetal hareket ve solunumda azalma, nonstres testte kısa dönem variabilitede azalma gibi fetal yan etkileri de vardır. Myastenia gravis, kalp hastalığı ve böbrek yetmezliğinde kontrendikedir. Pulmoner ödem (%0-2) riski vardır.⁴⁶

Üç çalışmayı kapsayan bir meta-analizde, erken doğumu önlemede etkili olmadığı bildirilmiştir.⁴⁷ Buna rağmen magnezyum sülfat, ABD’de yaygın olarak kullanılan bir tokolitik ajandır.³⁰ Yüksek doz kullanımının bebek mortalitesini artırdığına dair veriler mevcuttur.^{47,48}

Siklooksigenaz Enzim İnhibitörleri

Prostaglandin sentezini inhibe ederek etkili olurlar. İndometazin (Endol, Endosetin) ve Sulindak (Clineril) bilinen formlarıdır.

En önemli yan etkisi olan duktus arteriozusda daralma 32 hf dan önce %5-10 iken, sonrasında %50'lere çıkmaktadır. 30. gebelik haftasından önce kullanımında NEK, serebral kanama, periventriküler lökomalazi, bronkopulmoner displazi, renal yetmezlik gibi yan etkileri ortaya çıkabilir. Bu nedenle 32 haftanın altındaki gebeliklerde indometazin 2. seçenek olarak düşünülmelidir. Fetal gelişme kısıtlılığı, renal anomali, koryoamniyonit, oligohidramnios, ikizden ikize transfüzyon sendromu varlığında kontrendikedir.⁴⁹

Antenatal dönemde indometazin kullanılmış olan 1621 yenidoğanın indometazin verilmemiş 4387 yenidoğanla karşılaştırıldığı bir meta-analizde indometazinin neonatal riskleri arttırmadığı kaydedilmiştir.⁵⁰

Sulindac'ın daha az yan etkisi olduğu düşünülmekle birlikte randomize, çift kör kontrollü çalışmalarda bu gösterilememiştir.^{32,51} Siklooksijenaz-2 (COX-2) selektif inhibitörlerinin (nimesulid, meloksikam, selekoksib, rofekoksib..), COX-1 lere göre yan etkilerinin daha az olduğu hayvan deneylerinde bildirilse de bu, insanlarda kanıtlanamamıştır.⁴⁹ Rofekoksib ile yapılan randomize çift kör plasebo kontrollü bir çalışmada erken doğum ve erken membran rüptürü riskini arttırdığı saptanmıştır ve kullanımı önerilmemektedir.⁵²

Oksitosin Reseptör Blokerleri

Miyometrium ve desidüadaki oksitosin reseptörleri inhibe ederek etki ederler. Birçok Avrupa ülkesinde birinci seçenek tokolitik ajan olarak görülmektedirler.³⁶

Atosiban, 6.75 mg serum fizyolojikli solüsyon ile İ.V bolus sonrası, %5 dextroz solüsyonunda 3 saat süreyle 300 µg/dak ve idame olarak 100 µg/dak dozda 15-45 saat uygulanabilir. Bulantı, kusma, injeksiyon yeri reaksiyonu, başağrısı, baş dönmesi gibi yan etkileri olabilir.^{16,30}

Perinatal morbidite ve mortaliteyi iyileştirdiği gösterilememiş olsa da, mevcut tokolitiklere göre bazı klinik avantajları vardır. Kardiyovasküler, pulmoner ve serebrospinal sisteme belirgin bir yan etkisi olmadığı ve doğumu 5-7 gün boyunca neonatal sonucu iyileştirmeden geciktirdiği bildirilmektedir.^{30,53} Atosibanın plase-

boya üstün olduğu gösterilmiştir.⁴⁴ Beta agonistler ile karşılaştırıldığında etkinliğinin benzer veya daha fazla olduğu kaydedilmiştir.^{53,54} 742 gebeyi kapsayan bir çalışmada, beta agonist verilen olguların %14'ünde maternal çarpıntı, taşikardi ve fetal taşikardi nedeniyle tedavinin kesildiği, miyokard iskemisi ve pulmoner ödem komplikasyonlarının görüldüğü kaydedilmiştir. Atosiban grubunda ise daha az yan etki saptanmıştır.⁵⁵ Nifedipinle karşılaştırıldığı toplam 63 olguyu içeren bir çalışmada nifedipinin daha hızlı etki ettiği, atosibanın ise maternal yan etkilerinin daha az olduğu gözlemlenmiştir.⁵⁶

Gebeliğin 28. haftasından önce kullanımı önerilmemekle birlikte, bu haftadan önce de etkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur.^{30,32,57}

Maternal yan etkilerinin az olması diğer tokolitiklere göre en önemli avantajıdır, pahalı ve intravenöz uygulamaya ihtiyaç göstermesi ise dezavantajıdır.⁴¹

Diğer Ajanlar

Nitrik oksit vericileri (Nitrogliserin, Gliserol trinitrat), dilatı veya I.V uygulama şeklinde kısa süreli uterus gevşemesi için uygundur.^{2,51}

Ciddi hipotansiyon gibi önemli maternal hemodinamik yan etkisi vardır. Erken doğumu engellemede etkili bulunmamıştır, etkinliği ve güvenilirliği ile ilgili yeterli sayıda olguyu içeren çalışmaların olmaması nedeniyle tokolitik amaçlı kullanılması önerilmemektedir.^{2,35,51,55,58,59}

Smith ve ark.nın,⁶⁰ transdermal nitrogliserinin neonatal morbidite ve mortaliteyi ve 28 hf altında erken doğumu azaltabileceğini ancak maternal yan etkisinin sık olduğunu bildiren 153 olguluk randomize kontrollü bir çalışması yayınlanmıştır. Iams JD⁶¹ bu çalışma olgularında erken doğum eylemi tanısı kriterlerini eleştirmiştir.

İdame Tokoliz

Erken doğum eylemi nedeniyle akut tokolizin ardından idame tedavinin etkinliği kanıtlanmamıştır ve önerilmemektedir.^{14,30,62} Beta reseptör agonistleri ile idame tedavi, miyokard septum hipertrofisi ve 5 günden uzun kullanım glukoz toleransında bozulmaya neden olmaktadır. Etkinli-

ği gösterilmemiş olsa da oral terbutalin ve nifedipin ABD’de idame tedavide kullanılmaktadır.³⁷

Atosibanın subkutan olarak idame kullanımının etkili olduğuna dair yayınlar vardır. Her ne kadar bu uygulamanın çoğul gebelikler için de uygun olduğu bildirilmekte ise de idame tedavi önerilmemektedir.^{51,63}

Tokolizi Ne Zaman Keselim?

Servikal değişiklik olmadan kontraksiyonların azalması (saatte 4-6’dan az) tokolizin başarılı olduğunu gösterir. Maksimum doz tokolitiğe rağmen, servikte değişiklik olmadan kontraksiyonların devam etmesi durumunda amnionit ve ablasyo plasentanın varlığı akla gelmeli ve araştırılmalıdır.² Bu iki durum yoksa tokoliz kesilip 24 saat hasta izlenir ve daha sonra taburcu edilebilir. GBS kültürü, *Clamidia trachomatis* ve gonore araştırılması, üriner enfeksiyon ve aneminin değerlendirilmesi taburcu olmadan yapılabilir.^{2,3}

Servikal değişiklik yapmayan erken doğum kontraksiyonlarında istirahat, evde uterus kontraksiyonlarının kaydedilmesi, elektif serklaj ve tokolizin faydası kanıtlanmamıştır.^{14,64} Ancak çoğul gebelikte kısa süreli tokoliz, akciğer matürasyonu için zaman kazanmak amacı ile uygulanabilir.¹⁴

Tokoliz Kombinasyonu

Mevcut tokolitik tedaviye yeni bir ajan eklenmesi düşünüldüğünde enfeksiyon ve ablasyo plasenta durumu araştırılmalıdır. Tokolitiklerin kombinasyonu maternal yan etkilerin artması nedeniyle önerilmemektedir, eğer uygulanır ise çok dikkatli olunmalıdır.¹¹ Betamimetiklerin, magnezyum sülfat ve kalsiyum kanal blokerleri ile kombinasyonundan kalp üzerine olan olumsuz etkisi nedeniyle kaçınılmalıdır.^{36,46}

Tokoliz Tekrarı

Tekrarlayıcı tokolizin faydası bilinmemektedir. İntrauterin transfer gerektiğinde uygulanabilir.¹⁴

Kortikosteroidler

24-34 hf arasında kortikosteroid uygulanmasının perinatal sonuçları iyileştirdiği kanıtlanmıştır ve önerilmektedir. Betametazon 12 mg, 24 saat ara

ile 2 doz veya 6 mg deksametazon 12 saat ara ile 4 doz uygulanabilir. Koryoamnionitis, porfiri, tüberküloz ve kontrolsüz maternal diyabet durumunda kortikosteroidlerin kontrendike olduğu bilinmektedir.^{30,65}

Goldenberg ve ark.⁶⁶ 457 olguluk çalışmasında, 23-32 hafta arasında kortikosteroid uygulamasının intrauterin enfeksiyon/inflamasyon varlığında bile, neonatal durumu bozmadan RDS ve sistemik inflamatuvar yanıt sendromunu azalttığını bildirmektedirler.

28 haftanın altındaki olgularda doz tekrarı yapılabileceği bildirilirken, daha sonraki haftalarda bu uygulama önerilmemektedir.^{33,67} Kortikosteroid tekrarı, nörolojik gelişim üzerine olumsuz etki yapabilir, neonatal-maternal enfeksiyon riskini arttırdığı, adrenal supresyonu, osteoporoz, glukoz tolerans bozukluğu gibi yan etkilere yol açabildiği kaydedilmiştir.³⁰ Deksametazonun tekrarlanan dozlarda periventriküler lökomalazi riskini arttırdığına dair yayınlar vardır.⁶⁸ Kortikosteroid tekrarı faydalı olduğuna dair yeterli kanıt olmadığı ve bu konuda yeni çalışmalara gereksinim olduğu meta-analizlerde bildirilmektedir.^{33,67,69}

Antibiyotik Kullanımı

Erken doğum eylemi etyolojisinde enfeksiyonlar önemli yer tutmaktadır. Tüm erken doğumlarda intrauterin enfeksiyon prevalansı yaklaşık %25 olarak kaydedilirken, membranların sağlam olduğu erken doğum eyleminde mikrobiyal invazyon oranı çok merkezli bir çalışmada %5.8 olarak bildirilmektedir.^{30,70} Bu nedenle enfeksiyon araştırması amacıyla rutin olarak amniosentez yapılması önerilmemektedir. Amniyosentez, koryoamnionit semptomları (ateş, uterus hassasiyeti, maternal, fetal taşikardi) varlığında, 28 hf dan küçük gebelikte ve tokolize yanıtızsızlık (2. bir ajana geçmeden önce) durumunda önerilmektedir.⁷¹

Hassan ve ark.,⁷² serviksi kısa ölçülen, 152 erken doğum eylemi olgusunun amnion sıvısının mikrobiyolojik incelenmesi sonunda %9 oranında pozitiflik bulduklarını ve bu olguların %40’ının erken doğum yaptığını bildirmişlerdir. *Ureaplasma urealyticum* saptanan 3 olguda maternal tedavi ile

terimde doğum kaydetmişlerdir. Nien ve ark.⁷³ da erken doğum eylemi olgularında amnion sıvısında enfeksiyon/inflamasyon belirteci olarak mat-riksmetallo-proteinaz- 8 bakılmasının güvenilir ve kısa sürede sonuç alınan bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir.

Erken doğum eyleminde antibiyotik kullanımı, intrauterin enfeksiyon, alt genital sistem enfeksiyon kolonizasyonu, ve diğer enfeksiyon (periodontal, piyelonefrit...) durumlarında veya enfeksiyon kanıtları varlığında önerilmektedir.⁴⁰ Asemptomatik bakteriüri; piyelonefrit ve erken doğuma yol açabileceği için tedavi edilmelidir, böylece erken doğum olasılığı %50 azaltılır.⁷⁴

Rutin antibiyotik uygulamasının gebelik süresinin uzatılması veya perinatal mortalite ve morbiditenin azaltılmasında faydası çok merkezli geniş olgu sayılı çalışmalarda kanıtlanamamıştır ve önerilmemektedir. Ayrıca rutin antibiyotik, dirençli mikroorganizmaları da artırmaktadır.^{75,76}

GBS Profilaksisi

Erken doğum eylemindeki gebelere doğum kısa süre içinde olacak ise GBS profilaksisi yapılması ve eğer kültür alınmış ise sonucu çıkana dek tedavinin devamı önerilmektedir.¹⁴

GBS kolonizasyonu saptanan gebelere antenatal dönemde tedavi önerilmemektedir, doğumda tedavi verilmelidir.¹⁴ GBS bakteriürisi varlığında ise antenatal tedavi uygulanmalıdır.¹⁴ Profilakside, 5 milyon Ünite (Ü) penisilin I.V uygulama sonrasında 4 saat ara ile 2.5 milyon Ü veya 2 g ampisilin I.V sonrası 4 saatte 1g uygulanmalıdır. Penisilin allerjisi varlığında 2 g sefalosporin IV sonrası 8 saatte 1g veya 500 mg eritromisin I.V, 6 saat ara ile veya 900 mg klindamisin I.V, 8 saat ara ile verilebilir. Dirençli olgularda ise 12 saat ara ile 1g vankomisin önerilmektedir.²

Sonuç

Erken doğum eylemi düşünülen olgularda değerlendirme süresinde TVUSG ile servikse bakılmalıdır. Ülkemiz için, FFN kolay ulaşılabilen rutinde yapılan bir test değildir, ayrıca pahalı olması, hemen sonuç vermemesi gibi dezavantajları vardır.

Tokoliz endikasyonu konulduğunda hastanın klinik durumuna göre tokolitik ajan belirlenmelidir, halen hangi ajanın ilk tercih olacağı bilinmemektedir.¹⁴

RCOG³⁵ rehberinde, ilk seçenek olarak oksitosin antagonisti ve kalsiyum kanal blokerleri önerilmektedir. Ritodrin hayatı tehdit eden maternal yan etkileri, indometazin önemli fetal yan etkileri nedeniyle geri planda değerlendirilirken, nitrik oksit donörleri etkili bulunmadığı ve yeterli veri olmadığı için önerilmemektedir.

İdeal tokolitik ajan hedef olarak miyometriumu veya doğumu uyaran mekanizmaları almalı, oral aktif olmalı, etkisi uzun sürmeli ve maternal ve fetal yan etkileri bulunmamalıdır.¹⁴ Bugün için böyle bir ajan henüz yoktur. Bu nedenle yan etkisi en az olan seçilmelidir. Diyabet ve kalp hastalığı olanlarda atosiban uygun bir seçenek olarak görülmektedir.⁵¹

Erken doğum eylemi enfeksiyon sonucu başlamış ise tokolizden çok doğumu gerçekleştirmeye çalışılmalıdır.⁷⁷

KAYNAKLAR

1. Berkman ND, Thorp JM, Lohr KN, et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor: A review of the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1648-59.
2. Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002;100:1020-37.
3. Iams JD. Prediction and early detection and of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2003;101:402-12.
4. Garfield RE, Maner WL, Maul H, Sade GR. Use of uterine EMG and cervical LIF in monitoring pregnant patients. *BJOG* 2005;112(S1):103-8.
5. Carbonne B. Is it possible to improve diagnostic and prognostic criteria of preterm labour? *Eur J Obstet Reprod Biol* 2004;117S: 6-9.
6. Buhimschi CS, Bhandari V, Hamar BD, et al. Proteomic profiling of amniotic fluid to detect inflammation, infection, and neonatal sepsis. *PLoS Med* 2007;4: e18.
7. Leitich H, Kaider A. Fetal fibronectin- how useful is it in the prediction of preterm birth. *BJOG* 2003;110(S20):66-70.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. Assessment of risk factors for preterm birth. *ACOG Practice Bulletin No 31, Obstet Gynecol* 2001;98:709-16.
9. Groom KM, Liu E, Allenby K. The impact of fetal fibronectin testing for women with symptoms of preterm labour in routine clinical practice within a New Zealand population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:440-5.
10. Hollier LM. Preventing preterm birth: What works, what doesn't. *Obstet Gynecol Surv* 2005;60:124-31.

11. Drakeley AJ, Roberts D, Alfirevic Z. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery a meta-analysis of randomised trials. *Obstet Gynecol* 2003;102:621-7.
12. Berghella V, Obido AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Am J Obstet Gynecol Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005;106:181-9.
13. Mc Donald H, Brocklehurst P, Parson J, Vigneswaran R. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database, Syst Rev* 2003;CD000262.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of preterm labor. *ACOG Practice Bulletin* No:43. *Obstet Gynecol* 2003;101:1039-47.
15. Okun N, Gronau KA, Hannah ME. Antibiotics for bacterial vaginosis or *Trichomonas vaginalis* in pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2005;105:857-68.
16. Svare JA, Schmidt H, Hansen BB, Lose G. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birth-weight and perinatal infections. *BJOG* 2006;113:1419-25.
17. Leitich H, Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007, doi:10.1016/j.bpobgyn.2006.12.005.
18. Lamont RF. Can antibiotics prevent preterm birth- the pro and con debate. *BJOG* 2005;112(S1):67-73.
19. Lamont RF, Duncan SL, Mandal D, Bassett P. Intravaginal clindamycin to reduce preterm birth in women with abnormal genital tract flora. *Obstet Gynecol* 2003;101:516-22.
20. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:983-8.
21. Shennan A, Crawshaw S, Briley A, et al. A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS study. *BJOG* 2006;113:65-74.
22. Ugwumadu A, Yanamandra N, Hay P. A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS study. *BJOG* 2006;113:851-2.
23. Lamont RF, Dragovic B. A randomised controlled trial of metronidazole for the prevention of preterm birth in women positive for cervicovaginal fetal fibronectin: the PREMETS study by Shennan et al. *BJOG* 2006;113:850-1.
24. McDonald H, Brocklehurst P, Gordon A: Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database, Syst Rev* 2007;24:CD000262.
25. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha hydroxyprogesterone capronate. *N Eng J Med* 2003;348:2379-85.
26. da Fonseca EB, Bitter RE, Carvelho MH, Zugaip M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomised placebo controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:419-24.
27. Coomarasamy A, Thangaratnam S, Gee H, Khan KS. Progesterone for the prevention of preterm birth: A critical evaluation of evidence. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2006;129:111-8.
28. Ness A, Dias T, Damus K, Burd I, Berghella V. Impact of the recent randomized trials on the use of progesterone to prevent preterm birth: A 2005 follow-up survey. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1174-9.
29. Meis PJ. 17-Hydroxyprogesterone for the prevention of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2005;105(5pt1):1128-35.
30. Haram K, Mortensen JHS, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:687-704.
31. Alfirevic Z, Coward HA, Molina F, Vinuesa CP, Nicolaides K. Targeted therapy for threatened preterm labor based on sonographic measurement of the cervical length: a randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:47-50.
32. Ingemarsson I. Combination therapy. *BJOG* 2005;112(S1):89-93.
33. Guin DA, Atkinson WW, Sullivan L, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1581-7.
34. Steer P. ABC of labour care: preterm labor and premature rupture of membranes. *BMJ* 1999;318:1059-62.
35. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Tocolytic drugs for women in preterm labour, Clinical guideline No.1(B) 2002.
36. Oei SG. Calcium channel blockers for tocolysis: A review of their role and safety following reports of serious adverse events. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2006;126:137-45.
37. Lam F, Gill P. β agonist tocolytic therapy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:457-84.
38. King JF. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labor. *Cochrane Database, Syst Rev* 2003;1 CD002255.
39. Coomarasamy A, Knox EM, Gee H, Song F, Khan KS. Effectiveness of nifedipine versus atosiban for tocolysis in preterm labor: a meta analysis with an indirect comparison of randomised trials. *BJOG* 2003;110:1045-9.
40. van Geijn HP, Lenglet JE, Bolte AC. Nifedipine trial: effectiveness and safety aspects. *BJOG* 2005;112(S1):79-83.
41. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *The Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD004452.
42. Van Veen AJ, Pelinck MJ, Pampus MG, Erwich JJ. Severe hypotension and fetal death due to tocolysis with nifedipine. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112:509-10.
43. Houtzager BA, Hogendoorn SM, Papatsonis DNM, et al. Long-term follow up of children exposed in utero to nifedipine or ritodrine for the management of preterm labour. *BJOG* 2006;113:324-31.
44. Lamont R. A quality assessment tool to evaluate tocolytic studies. *BJOG* 2006;113(s3):96-9.

45. Lamont RF, Khan KS, Beattle B, et al. The quality of nifedipine studies used to assess tocolytic efficacy: a systematic review. *J Perinat Med* 2005;35:287-95.
46. Lewis DF. Magnesium sulfate: the first line tocolytic. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:485-500.
47. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labor. *The Cochrane Database of Syst Rev* 2002;4:CD001060.
48. Mittendorf R, Dammon O, Lee KS. Brain lesions in newborns exposed to high-dose magnesium sulfate during preterm labor. *J Perinatol* 2006;26:57-63.
49. Vermillion ST, Robinson CJ. Antiprostaglandin drugs. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:501-17.
50. Loe SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Assessing the neonatal safety of indomethacin tocolysis: a systematic review with meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2005;106:173-9.
51. Helmer H. Frequently asked questions on tocolytics. *BJOG* 2005;112(S1):94-6.
52. Groom KM, Shennan AH, Jones BA, Seed P, Bennett BA. TOCOX- A randomised, double blind, placebo-controlled trial of rofecoxib (a COX-2- specific prostaglandin inhibitor) for the prevention of preterm delivery in women at high risk. *BJOG* 2005;112:725-30.
53. The European Atosiban Study Group. The oxytocin antagonist atosiban versus the beta-agonist terbutaline in the treatment of preterm labor. A randomized double-blind, controlled study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:413-22.
54. Shim JY, Yoon BH, Cho YK, et al. Multicentre, paralel group, randomised, single-blind study of the safety and efficacy of atosiban versus ritodrine in the treatment of acute preterm labour in Korean women. *BJOG* 2006;113:1228-34.
55. The Worldwide Atosiban versus Beta agonists Study Group. Effectiveness and safety of the oxytocin antagonist atosiban versus beta adrenergic agonists in the treatment of preterm labour. *BJOG* 2001;108:133-42.
56. Al-Omari WR, Shammaa HB, Al-Tikriti EM, Ahmed KW. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: A comparative study. *Eur J Obstet Reprod Biol* 2006;128:129-34.
57. Richter ON, Vondel PV, Ulrich U, Schmolling J. Tocolysis with atosiban: experience in the management of premature labor before 24 weeks of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2005;272:26-30.
58. Smith GN, Walker MC, McGrath MJ. Randomized, double-blind, placebo controlled trial assessing nitroglycerin as a tocolytic. *BJOG* 1999;106:736-9.
59. Bisits A, Madsen G, Knox M, et al. The randomized nitric oxide tocolysis trial (RNOTT) for the treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:683-90.
60. Smith GN, Walker MC, Ohlsson A, O'Brien K, Windrim R. Canadian Preterm Labour Nitroglycerin Trial Group: Randomized double-blind placebo-controlled trial of transdermal nitroglycerin for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:37.e1-8.
61. Iams JD. Transdermal nitroglycerin for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:4.
62. Gaunekar NN, Crowther CA. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labor. *Cochrane Database, Syst Rev* 2004;3:CD004071.
63. Valenzuela GJ, Sanchez-Ramos L, Romero R, et al. Maintenance treatment labor with the oxytocin antagonist atosiban. The Atosiban PTL-098 Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:1184-90.
64. Yost NP, Bloom SL, McIntire DD, Leveno KJ. Hospitalization for women with arrested preterm labor: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;106:14-8.
65. NIH Consensus Development Panel on the Effect of Corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995;273:413-8.
66. Goldenberg RL, Andrews WW, Faye-Pedersen OM. The Alabama Preterm Birth Study: Corticosteroids and neonatal outcomes in 23- to 32-week newborns with various markers of intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1020-4.
67. Crowther CA, Harding J. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database, Syst Rev* 2003;3:CD003935.
68. Spinillo A, Viazzo F, Colleoni R, Chiara A, Maria Carbo R, Fazzi E. Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:217-24.
69. National Institutes of Health Consensus Development Panel: Antenatal corticosteroids revisited: repeat courses-National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. *Obstet Gynecol* 2001;98:144-50.
70. Romero R, Yoon BH, Mazor M, et al. The diagnostic and prognostic value of amniotic fluid white blood cell count, glucose, interleukin-6, and gram stain in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:805-16.
71. Klein LL, Gibbs RS. Infection and preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2005;32:397-410.
72. Hassan S, Romero RA, Hendler I, et al. A sonographic short cervix as the only clinical manifestation of intraamniotic infection. *J Perinat Med* 2006;34:75-6.
73. Nien JK, Yoon BH, Espinoza J, et al. A rapid MMP-8 bedside test for the detection of intra-amniotic inflammation identifies patients at risk for imminent preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1025-30. MMP-8.
74. King J, Fledandy V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *Cochrane Database, Syst Rev* 2002;4:CD000246.
75. Kenyon SL, Taylor DJ, Tarnow-Mardi W, Oracle collaborative group. Broad spectrum antibiotics for spontaneous preterm labour: The ORACLE II randomised trial. *Lancet* 2001;357:978-88.
76. Ovalle A, Romero R, Gomez R, et al. Antibiotic administration to the patients with preterm labor and intact membranes: Is there a beneficial effect in patients with endocervical inflammation? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:453-64.
77. Caritis S. Adverse effects of tocolytic therapy. *BJOG* 2005;112(S1):74-8.