

Preterm Doğum Tedavisinde Yeni Görüşler

Doç. Dr. Namık DEMİR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

Erken doğumlar neonatal prematüritenin önde gelen bir sebebidir. Tüm gebeliklerin % 5 - % 10 kadarını oluşturmaktadır. Erken doğuma sekonder olarak ortaya çıkan komplikasyonlar tüm dünyada perinatal mortalite ve morbiditenin en sık rastlanan sebeplerini oluştururlar. Solunum distresi sendromu, intraventriküler kanama ve nekrotizan enterokolitis gibi erken dönemde ortaya çıkan morbiditeler erken doğan bebeklerde termde doğan bebeklerden daha sık görülmektedirler (1). Geç dönemde ise serebral palsy, görme bozuklukları ve işitme kayıpları gibi nedenler erken doğan bebeklerde sık görülmektedirler (2). 1986 ve 1990 yılları arasında 1000 tekil gebelikten 66.4'ü termden önce sonlanmıştı.

Türkiye'de Prematürite ve Solunum Distresi Sendromu perinatal ölümlerin önde gelen sebeplerini oluşturmaktadır. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden Dr. Madazlı ve arkadaşları yapmış oldukları retrospektive çalışmada erken neonatal mortalite nedenleri arasında prematürite ve respiratory distress sendromunun ön planda olduğunu ve bunu asfiksi ve konjenital anomalilerin izlediğini bildirmişlerdir. Erken neonatal mortalite nedenleri 1981-1985 yıllarındaki değerler ile kıyaslandığında prematürite ve RDS'de anlamlı bir azalma varken asfiksi, anomali ve sepsis oranlarında anlamlı artma belirlenmiştir (3). Obstetride ve yenidoğan bakımında son yıllarda meydana gelen gelişmeler erken doğan bebeklerin prognozunda bir düzelme sağlamalarına karşın erken doğumların görülme sıklıklarında herhangi bir azalma elde edilememiştir.

Doğum ağırlıklarını dikkate alacak olursak bazı standart tanımlamalar vardır. Fetal ağırlık 2500 Gm'in altında olacak olursa düşük doğum ağırlıklı bebek, 1500 Gm'in altında olacak olursa çok düşük doğum ağırlıklı bebek ve 1000 Gm'in altında olacak olursa aşırı düşük doğum ağırlıklı bebek tanımları kullanılmaktadır. Tüm bu alt grupların morbidite ve mortalite oranları farklıdır. Doğum ağırlığı 1000 Gm'in üzerinde ise yaşam şansı artmaktadır.

Preterm doğumlar dikkate alınacak olursa 32. gebelik haftası genel preterm doğumlar arasında bir sınır oluşturmaktadır. Gebelik yaşı ve yaşam oranları dikkate alınacak olursa erken doğumları Mildly Preterm Birth, Very Preterm Births, Extremely Preterm

Births olarak sınıflandırmak mümkündür. Erken doğumların yaklaşık olarak % 80'ini 32-37. haftalar arasında olmaktadır. Bunlar hafif vakaları oluşturmaktadırlar. % 10 kadarı 28-31. gebelik haftaları arasında olmaktadır. Bunlar çok erken doğum olgularıdır. % 10 olgu ise 26-28 haftalar arasında doğmaktadır. Bunlar çok aşırı erken doğum olgularını oluştururlar. Copper 1993 yılında yayınladığı raporunda Amerika'da 5 merkezde 1982-1986 yılları arasında doğan 33792 bebekte gebelik yaşlarına göre neonatal mortalite oranlarını incelemiş ve 22. gebelik haftasından önce doğan hiçbir bebeğin yaşatılmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışma göstermiştir ki 26. gebelik haftası önemli bir sınırı oluşturmaktadır. 25. haftada yaşam şansı % 15 iken, 26. haftada bu oran % 55'e çıkmaktadır (4). Bu rakamlar erken doğum riski ile karşılaşan anne ve bebeği hakkında karar verecek olan obstetrisyen için son derece önemlidir.

Tedavi kararını vermede gebelik yaşı çok önemlidir. Tokoliz uygulanması için alt sınır 24. gebelik haftasıdır. 24-34. gebelik haftaları arasında tokolitik tedaviden elde edilen yarar fazladır. 25. gebelik haftasında tokoliz ile 2 gün kazanılması bile yaşam oranını % 10 arttırmaktadır. Bu ise % 15'lik yaşam oranının % 25'e çıkması demektir. 34-36. gebelik haftaları arasındaki kadınlar bireysel olarak tedavi edilmelidirler. Bunlara tokoliz uygulanması gerekemeyebilir.

Sebeplerinin daha iyi anlaşılır olması sonucunda "İdiopatik Preterm Doğum" kavramı daha az popüler hale gelmiştir. Bunun sonunda koruyucu önlemlerin alınması daha fazla yarar sağlamaktadır. Preterm doğumlar iki grupta toplanabilirler; 1. İdiopatik Preterm Doğumlar: Bunlarda altta yatan sebep tam olarak aydınlatılamaz. 2. Endike Preterm Doğumlar: Bunlar abruptio plasenta, plasenta previa, hydramnios, gebeliğin uyardığı hipertansiyon, preeklampsia, eklampsia, konjenital malformasyon, uterin anomaliler, servikal yetmezlik, isoimmunizasyon, abdominal travma, elektif C/S gibi nedenlerle ortaya çıkarlar.

Kopenhag Üniversitesi'nde yapılan bir çalışmada Jens Kristiansen (5), 13967 kadının ilk ve ikinci doğumlarını incelediğinde preterm doğum yapan kadınlarda müteakip gebeliklerinde preterm doğum yapma riskini 5 misli fazla bulmuştur. Dr Posacı ve ark'ları (6), İzmir Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'nde 1988-1993 yılları arasında gerçekleşen toplam 53162 doğum içerisinde 3345 olgunun erken doğum yaptık-

* 5. Ulusal Perinatoloji Kongresi'nde sunulmuştur (16-19 NİSAN 1996-ANKARA).

Tablo 1. Preterm Doğum Eyleminde Amnion Sıvısı Glukoz Düzeyleri

Glukoz	Grup I (n=9) 14.33 ± 14.05 mg/dl	Grup II (n=31) 37.90 ± 17.50 mg/dl	Toplam
≤ 16 mg/dl	7	2	11
> 16 mg/dl	2	27	29

Sensitivite=% 77; Spesifisite=% 87; PBD=% 63; NBD=% 93

larını bulmuşlar (63/1000) ve preterm doğum insidansının Mayıs-Haziran-Temmuz aylarında anlamlı bir şekilde arttığını bulmuşlardır. Bu araştırma ilkbahar ve yaz aylarında gün ışığı süresinin uzun olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Preterm doğum klinik olarak belirgin hale gelmeden önce uterin aktivitede bir artış olmaktadır. Artmış uterin kontraksiyonların devamı neticesinde servikste effasman ve dilatasyon meydana gelmektedir. Denebilir ki; kompleks bir olayın görülebilen yegane semptomu uterin kontraksiyonlardır. Bu nedenle preterm doğum oranının fazla olduğu hasta popülasyonunu belirlememiz gerekir. Preterm doğumun belirlenmesinde çeşitli kan testleri ve metodlar kullanılmaktadır. Bunlar:

- Düşük serum ferritin düzeyleri
- Düşük serum magnesium düzeyleri
- Yüksek plasental alkalen fosfataz,
- Serviko-vaginal sıvılarda fetal fibronektin,
- Subklinik infeksiyonun belirlenmesi
- Home Uterine Activity Monitoring (HUAM)

gibi yöntemlerdir.

İkinci trimesterde belirgin olan anemi maternal ırka bağlı olmaksızın preterm doğum ile birarada görülmektedir. Türk toplumunda da demir eksikliği anemisi sık görülen bir durumdur. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Dr. Koç ve ark'ları (7), düşük serum ferritin düzeyleri ile preterm doğum ilişkisini araştırmışlar ve preterm doğum yapanlar ile kontrol grubundaki gebelerin ortalama hemogloblin düzeyleri ve MCH konsantrasyonların arasında bir fark bulamamışlardır. Fakat her iki grubun ferritin düzeylerinin anlamlı olarak farklı olduğunu bulmuşlardır. Ferritin düzeyi olarak 20 pg/L değeri eşik değer olarak alındığında erken doğumu belirlemede sensitivite % 82.5, spesifisite % 48, pozitive belirleyici değer % 65 ve negative belirleyici değer % 69 olarak bulunmuştur.

Yine Ankara Üniversitesi'nden Dr. Avşar (58), preterm doğum yapan hastaların magnesium düzeylerini 1.36 mg/dl olarak bulmuşlardır. Normal gebelerde bu düzey 1.74 mg/dl ve gebe olmayan kadınlarda ise 2.00 mg/dl olarak bulunmuştur. Gruplar arasındaki bu magnesium düzeylerinin farklılığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve düşük magnesium düzeylerinin preterm doğum için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir.

Güney Caroline'dan Mayer ve ark'ları (9), 2. trimesterde plasental alkalen fosfataz düzeylerinin art-

mış olmasının erken doğum için bir risk oluşturduğunu bildirmişlerdir. Bu enzim membrana bağlı bir glikoproteindir ve sinsisyotrofoblastların mikrovilluslarında sentez edilir. 2.00 MOM değer, eşik değer olarak alındığında preterm doğumu belirlemede sensitivitesi % 32.6, spesifisitesi % 85.5 olarak bulunmuştur. Bu oranlar tarama amacı ile kabul edilebilir rakamlardır.

Preterm doğumun önceden belirlenmesinde kullanılan bir diğer belirleyici fetal fibronektindir. Fetal fibronektin plasma ve dokularda bulunan bir glikoproteindir. üpitel hücrelerine bakterilerin tutunmasını inhibe eder. Bakterilere antikor bağlanmasını kolaylaştırır. Embryogenesisde hücrelerin migrasyonunda, inflamasyon ve yara iyileşmesinde rol oynayan bir opsonindir. Fetal fibronektin membranları intakt olan erken doğum olgularında servikal ve vaginal sıvılarda da bulunur. Fetal fibronektin düzeyleri 50 ng/ml'nin üzerinde ise (+) olarak kabul edilir. Fetal fibronektinin preterm doğumu belirlemedeki etkinliği konusunda pek çok çalışma yapılmıştır.

Iams ve ark'ları (10), serviko vaginal sürüntülerde fetal fibronektin değerinin 50 ng/ml'nin üzerinde olmasının örneklemeden sonraki 7 gün içinde doğumun olacağını gösteren değerli bir parametre olduğunu söylemişlerdir. Gerçekten de, test servikal dilatasyon ve kontraksiyon sıklıkları ile kıyaslandığında daha yüksek bir sensitivite ve spesifisite değerlerine sahiptir. Eğer test negative ise bu hastalar en az 7 gün süre ile takip edilebilirler. Böylece gereksiz yere tokolitik tedavi alan hastaların sayısı azaltılmış olur.

Son olarak yayınlanan bir diğer çok merkezli çalışmada Peaceman ve ark'ları (11), 24-34. haftalar arasında kontraksiyon benzeri kasılmaları nedeni ile hastaneye başvuran ve servikal dilatasyonu 3 cm'nin altında olan tokoliz uygulanmamış 725 hastada servikovaginal sıvılarda fFN >50 ng/ml olmasının 7 gün içerisinde doğum olabileceğini gösteren iyi bir parametre olduğunu ileri sürmüşlerdir. Gerçekten de negative fFN değerleri yüksek bir belirleyici değere sahiptir.

Spontan idiyopatik preterm doğum yapan gebelerde uterin arter Doppler incelemelerinde bazı farklılıklar dikkati çekmiştir. Uterin arter S/D oranları preterm

Tablo 2. Evde Uterin Aktivite Monitorizasyonunun Preterm Doğum Tanısında Etkinliği

	Active Group (n=574)	Sham Device (n=591)
Baseline cervical Dilatation	0.3 ± 0.6 cm	0.3 ± 0.5 cm
Preterm Labor (diagnosed)	120 (%24)	144 (%24.4)
Cx dilatation at diagnosis of PTL		
≤ 1 cm	43 (%35.8)	40 (%27.8)
≤ 2 cm	82 (%68.7)	90 (%62.5)
≤ 3 cm	105 (%87.5)	121 (%84.0)
≤ 4 cm	114 (%95.0)	135 (%93.6)
Incidence of PROM	14 (%2.4)	22 (%3.7)

doğum yapanlarda termde doğum yapanlardan daha yüksek (>2.1) bulunmuştur. Bu bulgular plasental yatağın trofoblastik invazyonunda bir eksikliğin preterm doğumu belirlemede rolü olabileceğini düşündürmektedir. Doppler çalışmasının yapıldığı an ile doğuma kadar geçen sürenin farklı olması da sensitivite ve spesifisite değerlerini etkilememiştir (12).

Bazı toplumlarda preterm doğumların yaklaşık olarak % 40'ı infektiv etiyoloji ile meydana gelir. 22-28. haftalar arasında *Ureoplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnarella vaginalis* ve *Bacteroides* türleri preterm doğum riskini artırırlar. Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'nden Dr. Dayan ve ark'ları (13), preterm doğum eylemindeki hastaların servikal salgı örneklerinde *Ureoplasma urealyticum* ve *Mycoplasma hominis* kolonizasyonunu araştırmışlardır. Preterm doğum eylemindeki (12/50) % 24 olguda *ureoplasma ureolyticum* kültürleri (+) bulunmuştur. Infektive etiyolojiye sahip olguların % 44'ünde tokolize cevap alamadıklarını bildirmişlerdir.

Zeynep Kamil Hastanesi'nden Dr. Uludoğan ve ark'ları da (14) preterm doğum eyleminde intraamniyotik infeksiyonun önemine dikkat çekmişler ve 40 olgunun % 22.5'inde amniyotik sıvı kültürlerini (+) olarak bulmuşlardır. Çalışmacılar aynı zamanda amnion sıvısındaki glukoz düzeylerini kültür pozitif grupta (n=9) 14.33 ± 14.05 mg/dl, kültür negatif grupta ise (n=31) 37.9 ± 17.50 mg/d olarak bulmuşlardır. Sonuç olarak amnion sıvısında glukoz düzeyinin <16 mg/dl olması halinde intraamniyotik infeksiyon için sensitivitenin % 77, spesifisitenin % 87, pozitif belirleyici değerin % 63, negatif belirleyici değerin % 93 olduğunu ifade etmişlerdir (Tablo 1).

Amniyotik sıvı kültürleri desidua ve amnionda başlayan infeksiyonu belirlemede çok duyarlı testler değildir. Bu nedenle preterm travayda bazı indirekt belirleyicilere ihtiyacımız vardır. Bu belirleyiciler:

- Maternal serumda CRP değerleri,
- Amnion sıvısında kısa zincirli organik asitlerin varlığı,
- Amnion sıvısının Gram ile boyanması,
- Amnion sıvısının Katalaz aktivitesi

Fonk ve ark'ları (15) preterm doğum eylemi olan

olgularda (12/37), % 32 oranında kültürlerin (+) olduğunu bulmuşlar ve katalaz aktivitesinin preterm doğum eylemi olan hastalarda intraamniyotik enfeksiyonu belirlemede sensitivitesinin % 91, spesifisitesinin % 84, PBD'nin % 73 ve NBD'nin % 95 olarak bulmuşlardır. Yanlış (+) ve yanlış (-) değerler görülebildiği için bu test tek başına klinik tedaviyi yönlendirmede yararlı değildir.

Son zamanlarda literatürde Home Uterine Activity Monitoring (HUAM) olarak bilinen evde uterin aktivite kontrolü güncel hale gelmiştir. Bu konuda 1995 yılında çıkan iki adet kayda değer çalışma vardır. Çok merkezli ve randomize olarak yapılan bu çalışmada 1165 ve 187 hastaya ait bilgiler verilmiştir. Bu çalışmaların her ikisinde de portable home tocodynamometreler kullanılmıştır. Hastalarda 10 saat ara ile günde iki kez 1'er saat süre ile kayıt yapmaları ve bunları telefon aracılığı ile merkezlere bildirmeleri istenmiştir. Hastalar önceden erken doğum ve belirtileri konusunda bilgilendirilmiştir. 40 saniye süren 4-6 kontraksiyon/saat olduğunda hastaların 1 saat daha kayıt yapmaları istenmiş ve kontraksiyonların devamı halinde merkeze çağrılarak servikal muayeneleri yapılmıştır. Wapner'in (16) yapmış olduğu çalışmada preterm doğum tanısı konulduğunda monitorize olan grupta servikal dilatasyon 1.7 ± 0.9 cm bulunmuş ve monitorize olmayan grupta ise 2.8 ± 1.3 cm bulunmuştur. Gebeliğin uzama süresi de monitorize grupta 24 gün iken monitorize olmayan kontrol grubunda 13 gün olarak bulunmuştur.

Collaborative Home Uterine Monitoring Study (CHUMS) grubu ise 1165 hastayı aktif monitorize grup ve taklit monitorize gruplara bölmüşlerdir. Sonuçta her iki grupta da preterm doğum tanısı konduğu zaman servikal dilatasyon miktarı, preterm doğum oranları ve neonatal morbidite oranları aynı bulunmuştur (Tablo 2) (17).

Bu sonuçlar göstermektedir ki evde yapılan uterin aktivite monitorizasyonunun yararlı cihazdan bağımsızdır. Burada faydanın hastanın artan ilgisine ve sıkı hasta-hemşire ilişkisine bağlı olduğu düşünülmüştür. Preterm doğum erken tanısında birçok skorlama sistemleri önerilmiştir. Ancak bu skorlama sistemleri multipar hastalarda iyi çalışmaktadır. Çünkü önceki gebeliğin öyküsü sonraki gebeliğin gidişini kestirme de önemli olmaktadır. Nulliparlar da ise skorlama sistemlerinin hiçbirisi preterm doğumu etkili bir şekilde belirleyememektedir (18).

Literatürde dikkati çeken bir diğer çalışmanın sonuçları da Copper ve ark'larının (19) yaptığı ve ülkemiz koşullarına daha rahat adapte edilebilecek olan çalışmadır. Bu çalışmada 28. haftada 30 dakikalık bir kardiotokodinamometre kaydı ve servikal muayene bulgularına bakılarak preterm doğum eyleminin önceden belirlenip belirlenemeyeceği araştırılmıştır. Burada

Tablo 3. Preterm Doğumun Önceden Belirlenmesinde Servikal Faktörün Rolü

Characteristics	Women with characteristics (%)	Proportion of spontaneous PTL and characteristic (%)	RR	Sensitivity	Specificity
Dilatation ≥ 1 cm	5.1	8.0	1.6	0.08	0.95
Effacement $\geq$ % 25	15.1	36.	03.2	0.36	0.86
* Consistency medium/soft	36.0	68.0	3.8	0.68	0.65
Bishop Score ≥ 2	14.0	32.0	2.9	0.32	0.87
* Contractions $\geq 2/30$ min.	6.3	17.9	§3.2	0.18	0.95
Contractions+Soft /medium consistency				0.21	0.95 PPV:0.19

Tablo 4. Preterm Doğum Tedavisinde Beta Agonistlerin Etkinlikleri

Çalışma	Hasta Sayısı	Yöntem	Ortalama Kazanılan Gün
Wesselius (1971) ²⁴	91	Ritodrin vs Plasebo	8.0 (%77 vs %48)
Ingemarsson (1976) ²⁵	30	Terbutalin vs Plasebo	7.0 (%87 vs %27)
Larssen (1986) ²⁶	125	Ritodrin vs Plasebo	9.5
King (1988) ²⁷	16 trial	Beta agonist vs Plasebo	2.0
Madaçlı (1993) ²⁸	87	Ritodrine	3.0-7.0
Canadian Study ²⁹	708	Ritodrin vs Plasebo	27.8 vs 24.5 gün Fark Yok

servikal dilatasyonun ≥ 1 cm, effasmanın $\geq \% 25$, serviksın orta sertlikte veya yumuşak olması, Bishop skorunun ≥ 2 ve 30 dakikadaki kontraksiyon sayısının ≥ 2 olup olmadığına bakılmış ve spontan preterm doğumda 30 dakikada 2 ya da daha fazla kontraksiyon olması halinde relative risk 3.2, effasmanın $\geq \% 25$ olması halinde 3-2 ve serviksın yumuşak ya da orta sertlikte olması halinde relative risk 3-8 olarak bulunmuştur. Hem kontraksiyonlar ve hem de serviksın orta sertlikte veya yumuşak olması dikkate alınacak olursa preterm doğum belirlemede sensitivitesi %21, spesifitesi %95 olarak bildirilmiştir. PBD ise %19'dur (Tablo 3).

Normalde 28-30. haftalarda gece kontraksiyon sıklığı 3 kontraksiyon/saat kadardır. Gündüz vaktinde ise 1 kontraksiyon/saat civarındadır (20).

TEDAVİ

Doğum ağrılarını inhibe etmek için birçok farmakolojik ajan kullanılmaktadır. Bu ajanların etkinliğini ve güvenilirliğini kıyaslamak birçok yönden güçtür. Çünkü:

1. Preterm doğum eyleminin sebebi genel olarak bilinmemektedir. Bu yüzden spesifik nedene yönelik tedavi yapılamamaktadır.

2. Preterm doğum eylemi tanısı konan hastaların % 304unda uterin kontraksiyonlar herhangi bir tedavi uygulanmaksızın kendiliğinden durmaktadır.

3. Preterm doğum tanısı % 80 oranında hatalı olabilmektedir. Tanı servikal dilatasyon ve effasman ile birlikte düzenli uterin kontraksiyonların varlığında konmalıdır.

Ancak birçok araştırmada preterm doğum tanısı sadece kontraksiyonlara bakılarak konmaktadır.

Preterm doğum eylemi olgularının yaklaşık olarak % 10-30 kadarı tokolitik tedavi için uygundur (21). Bu rakam şaşırtıcı ölçüde düşük görülebilir. Fakat tokolitik tedavinin kontraendikasyonları (ileri servikal açıklık, korioamnionitis, konjenital anomaliler, IUGR) ve ciddi maternal hastalıklar (preeklampsia, abruptio) tokolitik uygulama oranını kısıtlamaktadır. Tokolitik ajanları aşağıdaki şekilde sınıflandırabiliriz:

1. Birinci Kuşak Ajanlar: Beta Adrenerjik ajanlar:
Magnesium Sülfat

2. İkinci Kuşak Ajanlar: Prostaglandin inhibitörleri

Kalsiyum Kanal Blokerleri

3. Yeni Ajanlar: Oxytosin Antagonistleri (Atosiban)

1. BİRİNCİ KUŞAK AJANLAR:

1.1 BETA AGONİSTLER: Genel olarak beta agonist ilaçlar ritodrin, terbutalin, hexoprenalin ve fenoterol olarak bilinir. Beta agonistler hücre membranı üzerinde yer alan reseptörüne bağlandıktan sonra adenylate cyclase enziminin aktivasyonuna yolaçar. Artan cAMP, protein kinazları fosforile hale sokar ve myosin hafif

zincir kinaz enziminin kalsiyum-kalmodulin kompleksine olan duyarlılığını azaltır. Aktive olan bu protein kinazlar ayrıca sodyum/potasyum ATPase pompasını etkileyerek intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunu azaltırlar. Myometriumda hem alfa ve hem de beta reseptörler bulunur. Alfa reseptörler prostaglandinler ya da oksitosin tarafından uyarılır ve kasılmayı sağlar. Beta reseptörler uterin kasılmaları inhibe ederler. Aynı organ veya hücrede iki tip beta reseptör bulunabilir. Beta-1 reseptörler kalp, incebarsak ve adipoz dokuda yoğunlukturlar. Beta 2 reseptörler ise uterus, kan damarları ve bronşiolerde yoğun olarak bulunurlar. Beta adrenerjik agonistler beta 2 ve beta 1 reseptörlere özgül olmadıkları için birçok yan etkilere sahiptirler. Maternal yan etkileri: Hypotansiyon, taşikardi, kardiyak output artışı, Kardiyak aritmiler, Pulmoner ödem, Konjestive Kalp yetmezliği, Hiperglisemi, hipokalemi. Fetal ve Neonatal yan etkileri: Fetal taşikardi, neonatal hipoglisemi, hipokalsemi ve hipotansiyondur.

Nadir görülen bir fetal yan etki de interventriküler septumda kalınlaşma ve intraventriküler hemoraji riskinin artışıdır. Bu etki inutero maruz kalma süresine bağlıdır ve genellikle 3 ayda kaybolur.

Uzun süreli beta agonist kullanımı halinde desensitizasyon (Down Regulation) olabilir. Bu durumda aynı etkiyi elde etmek için ilaç dozunu arttırmak gerekir. Desensitizasyon çok basamaklı bir olaydır. İlk olarak fosforilasyon ile reseptörün inaktivasyonu meydana gelir. Bu olay kateşolaminler tarafından aktive edilen cAMP'den bağımsız protein kinazlar aracılığı ile meydana gelir. Bunu regülatör protein ve adenylate cyclase ayrılması takip eder. Beta reseptörler membran içerisindeki veziküllerde sekestre olurlar. Ardından fosforilasyon geri döner. Reseptör reaktif olur. Dış membrana tekrar geri dönerek adenylate cyclase ile birleşir. Bu durumda beta adrenerjik agonistlerin kesilerek alternative bir ajanın kullanılması myometriumun kendini toplamasına izin verir. Böyle bir durumda daha sonra tekrar beta agonistler kullanılabilir (22).

Pulsatıl uygulamalar ile, bolus enjeksiyonlar ile ya da mikroinjeksiyonlar ile bu problemi aşmak mümkündür. Örneğin intermittent boluslar tarzında yaklaşık 0.205 mg/h Terbutalin önerilmektedir.

Ritodrin uygulamasında başlangıç dozu 50-100 pg/dk'dır. Uterus kontraksiyonları duruncaya kadar 10 dakikada bir doz 50 pg/dk arttırılır. Maksimum doz 350 pg/dk'dır. Terbutalin'de ise başlangıç dozu 10 pg/dk'dır. 10 dakikada bir 5 pg/dk miktarlarda doz arttırılır.

Son zamanlarda çok merkezli ve retrospektif olarak yapılan bir çalışmada doğum öncesi beta agonistler ile tokoliz uygulanmış erken doğan 2827 bebekte periventriküler/intraventriküler hemoraji riski 2 misli artmış olarak bulunmuştur (23).

Klinikte tokoliz amacı ile kullanılan çeşitli beta agonistlerin etkinlikleri kıyaslanabilir. Bir ajanın diğerine göre daha üstün olduğunu söylemek zordur. Beta agonist ilaçların doğumu 3 güne kadar geciktirdikleri genel olarak kabul edilmektedir. Plasebo kontrollü çalışmalara baktığımız zaman bazı çalışmalarda beta agonistlerin plaseboya herhangi bir üstünlüklerinin olmadığını görüyoruz (Tablo 4).

Bu çalışmaları birbiri ile kıyaslamak birkaç nedenle zordur. 1. Çalışmalarda kullanılan gruplar heterojendir. 2. Bazı çalışmalarda servikal dilatasyonu ilerletmiş, çoğul gebelikler, membran rüptürü olan olgular ve steroid eklenen olgular ilave edilmişlerdir.

Bütün bu çalışmaların sonucuna göre beta agonistlerin 24-48 saat süre ile kontraksiyonları durdurduğunu, bazı çalışmalara göre ritodrinin gebeliği 48 saatten fazla uzatmada plaseboya göre başarılı olduğunu söyleyebiliriz.

1.2 MAGNESIUM SÜLFAT: Magnesium invivo ve invitto ortamda myometrial aktiviteyi inhibe eder. Magnesium sülfatın uterin kontraksiyonları inhibe etme mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Yüksek konsantrasyonlarda magnesium, hücre membranındaki kalsiyum bağlayıcı yerler için kompetisyon yolu ile kalsiyumun hücre içine girişini engeller. Ayrıca adenylate cyclase'ı aktive eder. CAMP'yi artırır ve intrasellüler kalsiyumu azaltır.

Yükleme Dozu: 4-6 Gm/30 dakika (100 ml normal saline içerisinde), idame dozu 2-6 Gm/saat'tir. İnfüzyon hızı 4 gm/saat olunca serum magnesium konsantrasyonları periodik olarak ölçülmelidir. Myometrial aktivitenin azalması için serum konsantrasyonları 4-8 mEq/L (5.5-7.5 mg/dl)'ye ulaşmalıdır. Daha yüksek dozlarda (10 mEq/L) derin tendon refleksi kay-

bolur, solunum arresti gelişir (15 mEq/L) ve kardiyak arrest olur (25 mEq/L).

Miller (1982) 29 hastayı magnesium sülfat ve terbutalin ile tokoliz uygulamak üzere randomize etmiştir. Sonuçta magnesium sülfatın ve terbutalinin travayı 24 saat geciktirmede aynı etkide olduklarını bulmuştur (30).

Cotton (1984), 54 hastayı magnesium sülfat ritodrin ve plasebo grupları olarak randomize etmiş ve doğumu 48 saat süre ile geciktirmede gruplar arasında fark olmadığını göstermiştir (31).

Hollander (1987) 70 hastayı yüksek doz (4.5 Gm/saat) magnesium sülfat ve ritodrin grupları olarak randomize etmiş ve magnesium sülfat ile ritodrinin hastaların % 88 ve % 79'unda en az 72 saat süre ile doğumu geciktirdiklerini göstermiştir (32).

Cox (1990), 156 hastayı IV magnesium sülfat ve plasebo gruplarına randomize etmiş ve magnesium sülfatın gebelik üzerine ve doğum ağırlığı üzerine etkili olmadığını ileri sürmüştür. Bu çalışmada 4 Gm % 20 magnesium sülfat solüsyonu IV olarak verilmiş ve 2 Gm/saat'lik infüzyon ile tedaviye devam edilmiştir (33).

Magnesium sülfatın yan etkileri ateş basması, çarpıntı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, diplopi ve akomodasyon bozuklukları ve pulmoner ödem olarak sıralanabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde magnesium sülfat muhtemelen en sık kullanılan 1. kuşak tokolitik ajandır. Beta agonistler ile kıyaslandığında daha az ve daha hafif yan etkilere sahiptir. Biz bölümümüzde magnesium sülfatı bu denli yüksek dozlarda kullanmıyoruz ve şurası bir gerçektir ki magnesium sülfatın güvenli dozları erken doğumu önlemede etkisizdir.

2. İKİNCİ KUŞAK TOKOLİTİK AJANLAR:

2.1. PROSTAGLANDİN İNHİBİTÖRLERİ: Tüm anti prostaglandinler siklooksigenaz enzimini bloke ederek görev yaparlar. Bu enzim arasidonik asitten prostaglandin oluşumunu katalize eder. Başlangıç dozu 50-100 mg PO veya rektal yol ile dir. İdame dozu 24-48 saat süre ile 4x25 mg'dır. Indometasinin yarı ömrü 2.6-11.2 saattir. Plasentayı serbestçe geçer. Rektal yol ile uygulanması tercih edilir. Uygulama sırasında amniotik sıvı volümü takip edilir. Oligohydramnios gelişirse tedavi kesilir. 32. haftadan sonra tokoliz amacı ile uygulanmamalıdır.

Indometasin ile plasebo veya ritodrin kiyaslayan pek çok çalışma vardır. Bu çalışmalarda indometasin ritodrin kadar etkili bulunmuş ve hastaların yarısından çoğunda doğum 7 günden fazla süre ile geciktirilmişdir (Tablo 5).

Bessingerin çalışmasında hastaların % 80'i beta-agonistlerin yan etkilerinden yakınmış ve bunlardan % 24'ü tedaviyi bırakmışlardır, indometasin grubunda yan etkiler minimaldi ve ilaçların her ikisi de eşit etki göstermişti. Ortalama tedavi süresi 25-30 gündü (36).

Tablo 5. Preterm Doğum Tedavisinde Prostaglandin İnhibitörlerinin Etkinlikleri

Araştırmacı	Yöntem	İlaç	Sonuç
Zuckerman (1984) ³⁴	Randomize 297	Indometasin vs Plasebo	% 83 hastada doğum >7 gün geciktirilmiştir.
Morales (1989) ³⁵	Randomize 106	Ritodrin vs Indometasin	Indometasin ritodrin kadar etkilidir.
Bessinger (1991) ³⁶	Randomize 40	Indometasin vs IV Ritodrin	Her iki grupta % 67 hastada doğum >7 gün geciktirilmiştir.
Tan (1996) ³⁷	5 Çalışma sonuçları	Indometasin vs Ritodrin	Indometasin doğumu 48 saatten fazla geciktirir. Ritodrine oranla daha fazla PTL

İndometasin tedavisinin 5 önemli komplikasyonu vardır.

1. Ductus arteriosusun kapanması ve pulmoner hipertansiyon.
2. Geçici renal yetmezlik,
- 3- Hematolojik komplikasyonlar,
4. Nekrotizan enterokolitis,
5. İntraventriküler kanama.

Bu nedenle prostaglandin inhibitörlerinin 32. haftadan sonra kullanılmaları uygun değildir. Bu ilaçlar kısa süre ile uygulanmalıdır. 48-72. saatten daha uzun süre uygulanmaları halinde persistan fetal sirkülasyon, fetal kan akımı değişiklikleri ve intraventriküler kanama olur.

Son zamanlarda çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada oral Sulindac'ın etkinliği ve güvenilirliği araştırılmıştır. Magnesium sülfat veya terbutalin ile yapılan başarılı bir paranteral tokoliz sonrasında hastalar oral sulindac (200 mg) ve plasebo (12 saatte bir) gruplarına randomize edilmişlerdir. Sonuç olarak in-utero kazanılan gün sayısı sulindac grubunda 40 ± 4.4 gün ve plasebo grubunda 31 ± 3.4 gün bulunmuştur. Gruplar arasında doğum ağırlıkları yönünden bir fark bulunamamıştır (38).

2.2 KALSİYUM KANAL BLOKERLERİ: Kalsiyum kanal antagonistleri kalsiyum iyonunun hücre membranından hücre içerisine girmesini direkt olarak bloke ederler. En çok önerilen ajan nifedipindir. Başlangıç dozu olarak 20 dakika aralıklarla 3 kez 10 mg tabletleri sublingual olarak verilmelidir. İdame dozu 48 saat süre ile 6 saatte bir 10 mg'dır. En sık rastlanılan yan etkileri flushing, baş ağrısı ve bulantıdır.

Hollanda'dan Papatsonis ve arkadaşları (1996) 181 hastayı IV ritodrin ve PO nifedipin için randomize etmişlerdir. 88 hasta IV ritodrin, 93 hasta PO nifedipin kullanmışlardır. Gruplar arasında gebelik haftaları, nulliparite, PPRM ve serviks dilatasyonu yönünden fark yoktu (Tablo 6) (39).

Sonuç olarak erken doğum tedavisinde nifedipin ritodrine oranla daha üstün bulunmuştur.

Bir başka randomize çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi'nden Dr. Aydemir ve ark'ları 41 preterm doğum olgusuna SL Nifedipin ve IV ritodrin uygulamışlar ve nifedipinin ritodrine oranla doğum ağırlarını önlemede daha üstün olduğunu vurgulamışlardır. Kazanılan ortalama gün sayısı Nifedipin grubunda 33 gün, ritodrin grubunda ise 23 gün idi (40).

Osmangazi Üniversitesi'nden Dr. Tekin ve arkadaşları da randomize olarak 32 preterm doğum olgusuna PO nifedipin ve 34 olguya IV ritodrin uygulamışlardır. Nifedipin ve ritodrinin tokolizdeki başarıları sırası ile % 65.6 ve % 85.2 olarak bulunmuştur. Kazanılan gün sayısı ritodrin grubunda 23.4 ± 3.4 iken nifedipin grubunda 16.6 ± 4.6 gün idi ($p < 0.05$). Sonuç olarak nifedipinin Bishop skoru 4'ün altında olan preterm eylem olguları için iyi bir tokolitik ajan olduğu kanaatine varmışlardır (41).

Tablo 6. Preterm Doğum Tedavisinde Ritodrin ve Nifedipin Etkilerinin Karşılaştırılması

	IV Ritodrin (n=77)*	PO Nifedipin (n=93)	p
Doğum <24 saat	22 (%28.6)	10 (%10.8)	0.003
<48 saat	29 (%37.7)	19 (%20.4)	0.01
<1 Hf	44 (%57.1)	31 (%33.3)	0.001
Doğum Ağırlığı (Gm)	1852 Gm	2137 Gm	0.03
NICU'e ihtiyaç	64 (%83.1)	63 (%67.7)	0.02
Yan Etkiler	%2.1	%0.1	<0.01

* 11 hastada şiddetli maternal yan etkiler nedeni ile ritodrin tedavisine son verildi.

3. YENİ AJANLAR:

3.1- ATOSİBAN: Son zamanlarda bir oksitosin antagonisti olan Atosiban'ın insanlarda kullanılmasına FDA izin vermiştir. Goodwin ve ark'ları (1994), randomize çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmanın sonuçlarını bildirmişlerdir. 2 saatlik Atosiban infüzyonu kontrol grubu ile kıyaslandığında kontraksiyon sıklığında önemli bir azalmaya sebep olmuştur (%55.3 vs %26.7; $p < 0.01$) (42).

3.2 Hexoprenalin: FDA tarafından preterm doğum tedavisinde kullanılması düşünülen bir diğer ajan Hexoprenalindir. Hexoprenalin plasentayı geçmez ve IB bolus tarzında ya da devamlı infüzyon tarzında uygulanabilir. Yan etkileri çok azdır (43).

4. ANTİBİYOTERAPİ: Preterm doğum tehdidi ve intakt membranları olan hastalarda antibiotik uygulamalarının yararı birçok çalışma tarafından değerlendirilmiştir. Erithromycin, ampicillin, ikisinin kombinasyonu ve seftriaxon PO veya IV yol ile uygulanmış ve randomize çalışmalarda doğumu geciktirici etkisi 3-33 gün arasında bulunmuştur. Sonuçların farklı olması çalışmalardaki metodolojik farklılıkların yansımasıdır. Bu çalışma sonuçlarına göre rutin antibiotik uygulanmasının preterm doğum tedavisinde yeri yoktur. İnflamatuvar süreci yavaşlatan bazı sitokinler mevcuttur. Interleukin 1 reseptör antagonistleri ve Transforming Growth Factor β bunlara örnek olarak verilebilir. Bunlar gelecekte preterm doğum tedavisinde alışılmışın dışında tedavi seçenekleri olarak karşımıza çıkabilir (44).

Tokolitik rejimleri günümüzde şu şekilde sınıflandırabiliriz.

1. Değişimli Tek Ajan Tokolizi: İlk tedavide beta mimetikler - magnesium sülfat - kalsiyum kanal blokerleri - Prostaglandin sentetaz inhibitörleri kullanılması.

2. Multiple Ajan ile Tokoliz: Çok gerekli hallerde başvurulabilir (<28 Hf, serviks 2-3 cm dilate ise ve tek ajan ile tedaviye cevap alınmaz ise)

Optimal kombinasyon: Ritodrin + İndometasin
Magnesium Sülfat + indometasin en etkili kombinasyonlardır.

Mevcut bilgiler ışığında kalsiyum kanal blokerlerinin diğer ajanlar ile kombine edilmesi önerilmemektedir.

3. Triple Tokolisis: Önerilmemektedir.

SONUÇ

• Preterm doğumun önceden belirlenmesi ve önlenmesi tedavisinden daha önemlidir. Bizim görevimiz hastaları travmayı tam başında iken servikal dilatasyon oluşmadan önce belirleyebilmektir.

• Tokolitik ajanlar 24-32. haftalar arasında uygulanmalıdır.

• Tedavinin amacı gebeliği 32. haftaya kadar veya onun ötesine uzatmaktır. Bir haftalık gecikme bile önemli olmaktadır.

• Kısa süreli tokoliz uygulanması (48 saat) fetal akciğer matürasyonu için kortikosteroid uygulanmasına imkan tanınması yönünden önemlidir. Ayrıca tertier bakım ünitelerine maternal-fetal transport bu uygulama ile kolaylaştırılabilir.

• 32. gebelik haftasından sonra nekrotizan enterokolitis, patent duktus arteriosus ve intraventriküler hemoraji ile sepsis oranları önemli ölçüde azalmaktadır.

KAYNAKLAR

- Robertson PA, Snideman SH, Laros RK. ve ark.: Neonatal morbidite according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the united states, 1983 through 1986. Am J Obstet Gynecol. 1992;166:1629.
- Knoches AL, Doyle LW.: Long-term outcome of infants born preterm. Baillieres Clin Obstet Gynecol. 1993;7:633.
- Madazli R, Gülçeşme G, Şen C, Ocak V.: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1986-1992 yılları arasında ki Perinatal Mortalite Oranları ve Nedenleri. Perinatoloji Dergisi. 1994;2:101.
- Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK. ve ark.: A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality. Am J Obstet Gynecol. 1993;168:78.
- Kristensen J, Langhof-Roos J, Kristensen FB.: Implications of preterm delivery for previous and subsequent pregnancies. Obstet Gynecol. 1995;86:800.
- Posaci C, Saygılı U, Erata Y, Önvural A, İşsever D, Yılmaz U.: L'incidence de l'accouchement premature variet-t-elle seloii les saisons? Rev Fr Gynecol Obstet. 1995;90(11): 481.
- Koç A, Söylemez F, Diindir İ, Dökmeçi F, Cengiz L, Yavuz H.: The importance of Low Serum Ferritin Levels in Preterm labor. Gynecol Obstet Reprod Med. 1995;1:23.
- Avşar AF, Sungurluoğlu K, Güngör CA.: The levels of magnesium in the sera of the patients with premature labor. Yeni Tıp Dergisi. 1995;12(1):31.
- Meyer RE, Thompson SJ, Addy CL, Garrison CZ, Best RG.: Maternal serum Placental Alkaline Phosphatase Level and Risk of Preterm Delivery. Am J Obstet Gynecol. 1995;173:181.
- Iams JD, Casal D, McGregor JA, et al.: Fetal fibronectin improves the accuracy a diagnosis preterm labor. Am J Obstet Gynecol. 1995;173:141.
- Peaceman AM, Andrew WW, Thorp JM et al.: Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in symptomatic patients. A multicenter trial. Am J Obstet Gynecol. 1996;174 (1):303.
- Strigini FA, Lencioni G, De Luca G, Lombardo M, Bianchi F, Genazzani AG: Uterine artery Velocimetry and Spontaneous Preterm Delivery. Obstet Gynecol. 1995;85:374.
- Dayan H, Aydın M, Danişman N, Alaybeyoğlu L, Gökmen O.: Genital mycoplasmaların preterm eylemdeki rolü. Perinatoloji Dergisi. 1994;2(1):54.
- Uludoğan M, Kuyumcuoğlu U, Görgen H, Delikan N: Preterm Doğum Eyleminde İntraamniotik enfeksiyon ve amniotik sıvıda glukoz düzeyleri. Perinatoloji Dergisi. 1995;3(1,2):59.
- Font GE, Gauthier W, Meyer WJ, Myles TD, Janda W, Bieniarz A: Catalase activity as a predictor of Amniotic Fluid culture results in preterm labor or PROM. Obstet Gynecol. 1995;85:656.
- Wapner RJ et al.: A randomized multicenter trial assessing a home uterine activity monitoring device used in the absence of daily nursing contact. Am J Obstet Gynecol. 1995;172:1026.
- CHUMS Group: A multicenter randomized controlled trial of home uterine monitoring: Active versus Sham device. Am J Obstet Gynecol. 1995;173:120.
- Owen J, Goldenberg RL, Davis RO, Kirk KA, Copper RL.: Evaluation of a risk scoring system as a predictor of preterm birth in a indigent population. Am J Obstet Gynecol. 1990;163:873.
- Copper RL, Goldenberg RL, Rubard MD, Hauth JC, Cutter GR: Cervical examination and tocodynamometry at 28 weeks gestation: Prediction of spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 1995;172:666.
- German AM, Valenzuela GJ, Ivankovic M, Ducas CA, Gabella C, Scranferre M: Relationship of circadian rhythms of uterine activity with term and preterm delivery. Am J Obstet Gynecol. 1993;168:1271.
- Graber EA: Prematurity 1992. Obstet Gynecol Surv. 1992;47:521.
- Nuwayhid B, Rahabi M.: Beta sympathomimetic agents: Use in perinatal obstetrics. Clin perinatol. 1987;14:757.
- Groome LJ, Goldenberg RL, Cliver SP et al.: Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta sympathomimetic tocolysis. Am J Obstet Gynecol. 1992;167:873.
- Wessclius-DECasparis A, Thierry M, YoLesian A. et al.: Results of double blind, multicenter study with ritodrine in premature labor. BMJ. 1971;3:144.
- Ingemarsson I.: Effect of terbutaline on premature labor. Am J Obstet Gynecol. 1976;125:520.
- Larsen JF, Eldon K, Lange AP. et al.: Ritodrine in the treatment of preterm labor: Second Danish Multicenter Study. Obstet Gynecol. 1986;67:607.
- King JF, Grant A, Keirse MNJ et al.: Beta mimetics in preterm labor: An overview of the randomized controlled trials. Br Obstet Gynecol. 1988;95:211.
- Madazli R, Kavuzlu C, Henden F, Şen C, Ocak V.: Erken Doğum Tehdidi Olguları ve Tokolizin İrdelenmesi. Perinatoloji Dergisi. 1993;1:1982.
- The Canadian Preterm Labor Investigators' Group: The treatment of preterm labor with beta adrenergic agonist ritodrine. N Eng J Med. 1992;327:308.
- Miller YM, Keane MWD, Horger EOW.: A comparison of magnesium sulfate and terbutalin for the arrest of premature labor. J Reprod Med. 1982;27:348.
- Cotton DB, Strassner HT, Hill LM, Schiffrin BS, Paul RM.: Comparison of magnesium sulfate, terbutalin and a placebo for the inhibition of preterm labor. J Reprod Med. 1984;29:92.
- Hollander DI, Nagey DA, Pupkin MJ.: Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride: a randomized comparison. Am J Obstet Gynecol. 1987;156:631.
- Cox SM, Sherman LM, Leveno KY.: Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. Am J Obstet Gynecol. 1990;163:767.
- Zuckerman H, Shalev E, Gilad G, Katzuni E.: Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. Part II. Double Blind Study. J Perinat Med. 1984;12:25.
- Morales WF, Smith SG, Angel JL, O'Brien WF, Knuppel RA.: Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the management. 1989; 74:567.
- Besinger R, Niebyl J, Keyes WG, Johnson TRB.: Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for long term treatment of preterm labor.
- Tan B, Panter K, Hannah M.: Indomethacin for the acute tocolysis of preterm labor: A meta analysis of RCT's. Am J Obstet Gynecol. 1996;174(1):466.
- Carlan SJ, O'Brien WF, Jones MH, O'Leary T, Roth L.: Outpatients Oral Sulindac to prevent Recurrence of Preterm labor. Obstet Gynecol. 1995;85:769.
- Papatsonis DNM, Van Geijn HM, Bleker OP, Langs FM, Ador HJ, Dekker GA.: Tocolytic efficacy of nifedipine versus ritodrine: Results of a randomized oral. Am J Obstet Gynecol. 1996; 174 (1):306.
- Aydemir V, Bozkaya H, Ulusay M ve ark.: Tokolize Nifedipin ve Ritodrin kullanımı. Medikal Kadın Doğum Dergisi. 1993;8(4):230.
- Tekin B, Şener T, İnan M, Hassa H, Yıldırım A, Şahin F.: Preterm Eylem Tedavisinde Nifedipinin Yeri. Perinatoloji Dergisi. 1994;2

- (3):140.
42. Goodwin TM, Paul R, Silver H et al.: The effect of the oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;170:474.
43. Lipschitz J.O Expanding the role of b sympathomimetic drugs in obstetrics emergencies. *Contemp Ob/Gyn.* 1983;12:123. 44. Romero R, Homez R, Bauman P, Mazor M, Cotton D.: The role of the infection and cytokines in preterm parturition. In: *Basic Mechanisms Controlling Term and Preterm Birth.* Chawalsz K, Garfield RE (eds.). Springer Verlag, Berlin 1993. S.197.