

Derleme

Preterm Eylem Yönetimi

Zeynep KAMALAK ¹, Serap SİMAVLI ², Candan İltemir DUVAN ², Nilgün Öztürk TURHAN ²

¹ Afşin Devlet Hastanesi

² Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Otuzyedinci gestasyonel haftadan önce olan doğumlar preterm eylem olarak isimlendirilir. Preterm eylem obstetrik mortalitenin ve morbiditenin en önemli nedenidir. Ekonomik ve emosyonel birçok etkisinin olması haricinde respiratuar, gastrointestinal, immünolojik, santral sinir sistemi, duyma ve görme problemleri gibi birçok fetal etkilere ve uzun dönem kognitif ve gelişimsel bozukluklara yol açmaktadır. Böyle ciddi sonuçları olan preterm eylemin insidansı ilerleyen medikal gelişmelere rağmen günden güne artmaktadır. Preterm doğum için risk faktörleri arasında geçirilmiş preterm doğum öyküsü, erken membran rüptürü hikayesi, geçirilmiş servikal cerrahi, yardımcı üreme teknikleri (ART) ile gerçekleşmiş gebelik olması, uterin anomali, kısa servikal uzunluk, kronik uriner traktus infeksiyonu, maternal Body Mass Index (BMI)'in düşük olması gibi birçok neden suçlanmaktadır. Yapılan birçok araştırma olmasına rağmen halen preterm eylemin önlenmesinde ve yönetiminde kesin kurallar bulunmamaktadır.

Gestasyonel haftaya göre kortikosteroid, tokoliz ve antibiyotik tedavileri multidisipliner bir çerçevede uygulanmalıdır ancak şüphesiz ciddi komplikasyonlara yol açan preterm eylemi öngörebilmek ve önleyebilmek esas hedef olmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Preterm eylem, risk faktörleri, yönetim

ABSTRACT

Management of preterm labour

Preterm labour is that born at less than 37 completed weeks of gestation which is the most important cause of the obstetric mortality and morbidity. The birth of a preterm infant brings emotional and economic costs to families and also respiratory, gastrointestinal, immunologic, central nervous system, hearing, and vision problems, as well as longer term motor, cognitive, visual, hearing, and growth problems. Despite these gross results the incidence of preterm labour has increased steadily. Previous preterm labour, preterm premature rupture of membranes (PPROM), previous servical surgery, pregnancy with asiste reproductive technology (ART), uterine abnormality, short servical lenght, cronic urinary tractus infection and less maternal BMI are the risk factors for preterm labour. In contravention of many studies there is no consensus for prevention or treatment of preterm labour. According to week of gestation treatment options are corticosteroids, tocolitic theraphies and antibiotics in a multidisipliner way. But surely the principle aim must be prediction and prevention of preterm labour.

Key Words: Preterm labour, risk factors, management

GİRİŞ

Prematürite, obstetrik morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. Sağlık merkezleri ve obstetrisyenler prematür doğumun insan hayatına erken dönemde ve uzun vadedeki kalıcı etkilerini göz önüne alarak preterm doğum oranını düşürmeye çalışmaktadırlar. Preterm doğumu önleyebilmek için yüksek riskli hastalara gebelik öncesinde ve semptomatik hastalara gebelik esnasında müdahale edilmektedir. World Health Organization (WHO) tanımlamasına göre preterm doğum, tamamlanmamış 37. gestasyonel haftadan önce gerçekleşen doğumdur. Preterm eylem ise gebeliğin 20-37. gestasyonel haftaları arasında 10 dakikada 2 veya 30 dakikada 3-4 kontraksiyon ve en az 30 sn süren uterin kontraksiyonlar ile birlikte servikal efasman ve dilatasyonun olmasıdır.

Preterm doğum etiyolojisinin çeşitliliğine bağlı olarak preterm doğum klinik prezentasyonuna göre

spontan preterm doğum ve endike preterm doğum olarak ikiye ayrılmaktadır¹. Endike preterm eylem nedenleri arasında en sık eklampsi, preeklampsi, ablasyo plasenta, intrauterin gelişme geriliği ve fetal distress bulunmaktadır ki bu nedenler aynı zamanda spontan preterm eylemi başlatan mekanizmalar için de predispozisyon oluşturmaktadır².

United States (US)'de her 3 dakikada bir preterm infant doğmaktadır ve bu her hafta 9596 prematüre infant doğumu anlamına gelir³. Daha da önemlisi preterm doğum insidansı tedrici olarak artmaktadır, öyle ki 1990'larda insidans %18 iken günümüzde US'de her 8 bebekten biri preterm olarak doğmaktadır⁴. Gelişmiş ülkelerde preterm doğum oranı tüm doğumların yaklaşık %7-%12'si iken gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha yüksektir⁵.

Günümüzde preterm eylem insidansında görülen bu artışa rağmen perinatal mortalitede ve morbiditede azalma görülmektedir. Buna etken olarak yeni doğan bakım şartlarındaki iyileşmenin yanı sıra antenatal steroid kullanımının yaygınlaşması gösterilmektedir⁶.

Yazışma adresi:

Dr. Zeynep KAMALAK
Afşin Devlet Hastanesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, Kahramanmaraş
e-mail: drzkmlk@gmail.com
Yazının geldiği tarih : 08.11.2010
Yayına kabul tarihi : 11.12.2010

Neonatal sonuçlar açısından preterm doğum çok erken preterm, erken preterm, orta preterm ve geç preterm olarak da sınıflandırılmaktadır^{4,7}. 28. gestasyonel haftadan önce olan doğumlar çok erken preterm doğum, 29-31. gestasyonel haftalar arasında olan doğumlar erken preterm doğum, 32-34. gestasyonel haftalar arasında olan preterm doğumlar orta preterm doğum ve 34-37. gestasyonel haftalarda olan doğumlar geç preterm doğum olarak isimlendirilir⁷. Yeni çalışmalar göstermektedir ki 34-37 gestasyonel haftalar arasında gerçekleşen preterm doğumlarda daha erken gestasyonel haftalarda gerçekleşen preterm doğumlara göre uzun dönem komplikasyonlar minimal olmaktadır⁸.

PRETERM DOĞUM RİSK FAKTÖRLERİ

Preterm doğum için risk faktörleri halen araştırma konusu olmakla beraber bazı riskler ortaya konabilmiştir⁵. Bunlar arasında geçirilmiş preterm doğum öyküsü en önemli risk faktörüdür. Hoffman ve Bakketeig yaptıkları çalışmalarda geçirilmiş bir preterm doğumun ikinci preterm doğum için risk oluşturduğunu ve üç ya da daha fazla preterm doğum geçirmiş olmanın preterm doğum riskini beş kat daha artırdığını ortaya koymuşlardır^{9,10}.

Preterm doğum için bilinen diğer risk faktörleri; erken membran rüptürü hikayesi, tedaviye alınmış preterm eylem tehditi, geçirilmiş servikal cerrahi, Artificial Reproduction Treatment (ART) ile gerçekleşmiş gebelik olması, uterin anomali, kısa servikal uzunluk, kronik uriner traktus infeksiyonu, maternal Body Mass Index (BMI)'nin düşük olması, düşük sosyoekonomik düzey, günlük 1 paketten fazla sigara içimi, polihidramnios, madde bağımlılığı, çoğul gebelik olarak sayılabilir⁸.

Rutin vizitler esnasında ultrasonografik muayenelerde servikal uzunlukta kısalma, servikal hunileşme, fetal membranlarda servikal osa doğru funnelinginin saptanması, Nonstress Test (NST)'de kontraksiyonların çıkması üzerine preterm eylem öntanısı alan gebeler takip altına alınmaktadır. Servikal kanal uzunluğu ikinci trimesterde 10-50 mm arasında değişmektedir ve ortalama 35 mm olarak kabul edilir. Servikal uzunluk azaldıkça spontan preterm doğum riski artmaktadır¹¹.

Tüm preterm doğumların %25'inin nedenini de Premature Preterm Rupture of Membranes (PPROM) oluşturur¹². PPRM'un en sık nedeni ise infeksiyonlardır ve daha sık olarak siyah ırkta ve düşük sosyoekonomik statüye sahip kadınlarda görülür¹³.

Transvajinal ultrasound (TSVG)'de kısa servikal uzunluk preterm doğumu predikte edebilir¹⁴. Kısalmış servikal uzunlukla ilişkili faktörler uterin anomali, geçirilmiş servikal cerrahi, çoğul gebelik, pozitif fetal fibronektin testi olarak sayılabilir. 24. gestasyonel haftada TVUSG'de servikal uzunluk ortalama 35 mm'dir. Kısalmış servikal uzunluk

serviksin 25 mm'den kısa ölçülmesi, beraberinde hunileşme olması, fetal membranların dilate olmuş servikal osa yönelmiş olması ancak eksternal servikal osun kapalı olması olarak tanımlanabilir¹⁵.

Berghella ve ark.'nın yaptıkları bir çalışmada TVUSG'de kısa servikal uzunluk gözlenen gebelerde preterm eylemi önlemede servikal serklaj ve yatak istirahatinin efikasitesi araştırılmıştır.

Demografik özellikleri ve risk faktörleri açısından fark olmayan gebeler 14-23 hf 6 günlük gestasyonel haftalar arasında 2 hf aralıkla muayene edilmiş ve servikal uzunluğu 25 mm'den kısa olan gebeler McDonald serklaj ve yatak istirahatine alınan gruplar halinde izlenmiştir. Sonuç olarak kısa servikal uzunluğu olan gebelerde servikal serklajın preterm eylemi önlemediği bulunmuştur³.

Berghella ve ark. yaptıkları bir çalışmada servikal serklaj uygulamasının TVUSG'de kısa servikal uzunluk tesbit edilen tüm kadınlarda etkili olmadığını ancak önceki gebeliğinde preterm doğum hikayesi olan gebelerde veya kısa servikal uzunluğu olan primigravid gebelerde preterm doğumu azalttığı sonucuna varmışlardır. Şaşırtıcı olarak ikiz gebelerde serklaj uygulamasının anlamlı olarak preterm doğum ile beraber olduğunu gözlemlemişlerdir¹⁴.

PRETERM EYLEM VE PERİNATAL SONUÇLAR

Önüne geçilemeyen preterm eylem çok ciddi neonatal komplikasyonlar doğurmaktadır. Akut dönemde respiratuar, gastrointestinal, immüno- lojik, santral sinir sistemi, işitme ve görme problemleri uzun dönemde ise motor, kognitiv, görme, duyma, sosyal ve emosyonel gelişimsel problemlere yol açmaktadır. Tüm bunlara ek olarak preterm bir infantın doğumu aileye ağır emosyonel ve ekonomik yük getirmektedir¹⁶.

PRETERM EYLEM YÖNETİMİ

Preterm eylemi öngörebilmek ve önleyebilmek esas hedef olmalıdır. Preterm eylem için risk faktörlerini belirlemek ve alınabilecek önlemleri belirlemek, etyolojiyi tesbit etmek, fetal iyilik halini tesbit etmeye çalışmak, tokolitik tedavi için kontrendikasyon yok ise zamanlamasına karar vermek, neonatal sonuçlar açısından maternal ve fetal koşulları belirleyerek tokolitik tedavi süresine karar vermek preterm eylem yönetiminde izlenecek algoritmadır. Tokolitik tedaviye başlamadan önce tokoliz için kontrendikasyon bulunmadığından emin olunmalıdır. Tokoliz kontrendikasyonları Tablo 1'de görülmektedir.

Preterm eylemin nonfarmakolojik tedavi seçeneklerinde yatak istirahati, oral veya parenteral hidrasyon, coit yasağı bulunmakla beraber bu uygulamaların tedavi güçleri belirsizdir. Sonuç olarak, etkisi kanıtlanmış olmamakla birlikte yatak istirahati ve hidrasyon preterm eylem tedavisinde genellikle önerilmektedir¹⁷.

Tablo 1. Tokoliz Kontrendikasyonları

MATERNAL NEDENLER	FETAL NEDENLER	DİĞER NEDENLER
Şiddetli hipertansif hastalık Pulmoner veya kardiyak hastalık Maternal hemoraji Hipertiroidi	Ölü fetüs Hayatla bağdaşmayan fetal anomali Eritroblastozis fetalis Şiddetli intrauterin gelişme geriliği Fetal intrauterin infeksiyon Fetal distres	Dekolman plasenta Korioamnionit

Preterm eylemin esas tedavisi tokoliz tedavisidir. Ancak preterm eylem yönetiminde izlenecek yolu büyük ölçüde gestasyonel hafta ve membranların intakt olup olmaması belirler. Gestasyonun 24. haftasından önce meydana gelen preterm eylem durumunda membranlar intakt değil ise gebeliğin terminasyonu söz konusudur.

Membranların intakt olması durumunda 24-34. gestasyonel haftalar arasında konservatif tedavi, 34-36. gestasyonel haftalarda ise fetal akciğer gelişimine göre tokolitik tedavi kararı öngörülmektedir¹⁸.

Tokolitik ajanlar uterin kontraksiyonları suprese etmek için kullanılırlar. Klinik pratikte kullanılan tokolitik ajanlar beş grupta sınıflandırılabilir; betamimetikler, kalsiyum kanal blokörleri, magnezyum sulfat, nonsteroid antiinflamatuvarlar ve oksitosin reseptör antagonisti olan atosiban¹⁹. Ancak henüz ilk basamak tokolitik tedavide hangi ajanın kullanılacağına bağlı fikir birliği yoktur²⁰. Tokolitik ajanların hangi sıra ile kullanılacaklarına dair kesin bir sıralama olmadığından, tedavi sırasında oluşabilecek yan etkiler göz önüne alınarak tercih yapılmalıdır. En çok test edilen ve üzerinde araştırma yapılan tokolitik ajan betamimetikler olmuştur. Birçok çalışmada doğumu geciktirici etkileri gösterilen betamimetiklerin maternal ve fetal yan etkileri araştırılmıştır. Bu nedenle 2000'li yıllarda kalsiyum kanal blokörlerine doğru bir yönelim başlamıştır. King JF ve ark.'nın araştırmalarının sonucunda preterm eylem için tokoliz endikasyonu doğduğunda kalsiyum kanal blokörlerinin betamimetiklere tercih edilebileceği ancak dozaj ve formülasyonlarla ilgili daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır²¹.

Preterm eylem yönetiminde en önemli basamaklardan biri fetal akciğer maturasyonu için steroid uygulamasıdır. Respiratuvar distress sendromu (RDS) prematür bebeklerde mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir²².

Antenatal tek doz kortikosteroid uygulamasının RDS insidansını azaltmanın yanında intraventriküler kanama (IVK), nekrotizan enterokolit gibi prematüritenin diğer komplikasyonlarını da azalttığı gösterilmiştir²³. Tek dozdan fazla kortikosteroid uygulamasının ise yararı gösterilemediği gibi, çoklu dozların fetus için potansiyel risk oluşturabileceği ifade edilmiştir²⁴. Biyoaktif formlarının plasentayı

geçmesi, yarı ömürlerinin uzun olması ve steroidojenik etkilerden minerolokortikoid ve immün baskılayıcı etkilerinin zayıf olması nedeni ile en sık kullanılan steroidler deksametazon ve betametazondur. Bu noktada uygulanan steroidden fetal yararlanımı sağlayabilmek için altın saatler olan 24-48 saat kazanabilmek oldukça önemlidir. Steroidi takiben ilk 24-48 saat aynı zamanda tersiyer bir merkeze nakil için de oldukça önemlidir.

Randomize çalışmalar tokolitik tedavinin erken doğumu 7 güne kadar azatabildiğini, fakat perinatal mortalite ve morbiditede belirgin düşüş meydana getirmediğini göstermiştir²⁵. Bu amaçla US'de ilk basamakta en sık kullanım gören ajan magnezyum sülfattır.

Magnezyum sulfat gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve tokoliz amacı ile de kullanılır²⁶. Ayrıca Toprak E. ve ark. yaptıkları bir çalışmada risk faktörü olmayan gebelerde profilaktik oral magnezyum verilmesinin kontrol grubuna kıyasla preterm eylem nedeni ile hospitalizasyonu azalttığını bildirmişlerdir²⁷. Lyell ve ark.'nın yaptıkları prospektif, randomize çift kör, çok merkezli çalışmada nifedipin kullanımı ile plasebo karşılaştırılmıştır.

24-34. haftalar arasında, membranların intakt olduğu ve 4 cm'den daha az servikal dilatasyonu olan ve saatte 6 ya da daha az kontraksiyonu olan hastalara başarılı tokoliz sonrasında 20 mg nifedipin ya da 4-6 saat aralıklarla plasebo verilmiş ve takip edilmiştir. Sonuçta nifedipinin plaseboya göre doğum süresini geciktirdiği ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve neonatal sonuçlar açısından da fark olmadığı görülmüştür²⁸.

Diğer tokolitik ajanlarla kıyaslandığında oksitosin reseptör antagonistlerinin preterm eylemi önlemede daha az yan etki ile daha efektif bir tokoliz sağladığı görülmektedir. Papatsonis ve ark.'nın yaptıkları bir araştırmada ise atosibanın tokolitik efikasitesinde veya infant sonuçlarında betamimetiklere üstünlüğü gösterilememiştir. Ancak maternal ilaç yan etkilerinin diğer ajanlara göre daha az olduğu gözlenmiştir. Kanıtlar atosibanın tokolitik etkisinin nifedipine benzer, betamimetiklerden ise çok daha etkili olduğu ve güvenilirliğinin her iki tedaviden daha fazla olduğu yönündedir²⁹.

Günümüzde "cochrane dataları" kalsiyum kanal blokörlerinin (esas olarak nifedipin) betamimetiklere göre çok daha az yan etki ve çok daha iyi

neonatal sonuçlarla beraber olduğunu ortaya koymaktadır. Her şeye rağmen daha iyi planlı randomize klinik çalışmalara ihtiyaç vardır³⁰.

Tokolitik tedavi ile beraber profilaktik antibiyotik tedavisinin maternal ya da fetal morbiditeyi azaltmadığını gösteren çalışmalar vardır. Buna rağmen koryoamnionit riskini azaltmak, latent fazi uzatabilmek, olası neonatal infeksiyonları önlemek ve gestasyonel hafta veya PPRM'dan kaynaklanabilecek morbiditeyi azaltabilmek amacı ile antibiyotik uygulamasını öneren çalışmalar da vardır.

Günümüzde tedavi rehberleri Grup B streptokok taşıyıcılığı bilinmeyen ya da pozitif olan preterm doğum ya da uzamış membran rüptürü vakalarında intrapartum grup B streptokok profilaksisini önermektedirler³¹.

PPROM vakalarında antibiyotik tedavisinin etkisini araştıran iki büyük çalışmadan National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) çalışmasında 48 saat intravenöz ampicilin 2 gr 4x1 ve eritromisin 250 mg 4x1 kullanılmıştır. Hastalar daha sonra oral amoksisilin 250 mg 3x1 ve enterik kaplı eritromisin 333 mg 3x1 ile devam edilerek antibiyotik tedavisi 7 güne tamamlanmıştır. Bu çalışmada antibiyotik alan grup ile kıyaslanan kontrol grubunda önemli derecede kısalmış latent süre gözlenmiştir.

Antibiyotik alan grupta latent süre istatistiksel olarak anlamlı derecede uzamıştır, koryoamnionit, neonatal sepsis gibi neonatal komplikasyonlar da daha az gözlenmiştir.

Diğer bir çalışma olan ORACLE araştırmasında yalnız eritromisin ve eritromisin-amoksisilin klavulanik asit kombinasyonu kullanılmıştır. Çalışmanın sonuçları farklı olmuştur; latent sürede anlamlı uzama olmadığı ve kronik akciğer hastalığı, neonatal ölüm gibi neonatal komplikasyonlarda ise azalma olmakla beraber bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak, antibiyotik tedavisi preterm eylem vakalarında rutin olarak uygulanan bir tedavi değildir. Antibiyotik başlamaya karar verici husus membranların intakt olup olmamasıdır. 24-32. gestasyonel haftalarda PPRM ile komplike olmuş preterm eylem vakalarında antibiyotik uygulaması akılcı bir yoldur. Antibiyotik seçiminde geniş spektrumlu penisilinler seçilebilir³².

Preterm eylemde tokolitik ajan kullanımının yararları çalışmalarla kanıtlanmış olmakla beraber birinci basamak tokolitik ajan kullanımı için kesin veriler yoktur. Sonuç olarak tokolitik ajan seçimi maternal durum, gestasyonel hafta ve potansiyel yan etkiler göz önünde tutularak gerçekleştirilmelidir. Kortikosteroid kullanımı ise fetal akciğer gelişimini sağlamak için, gestasyonel hafta uygun ise, kaçınılmazdır.

REFERANSLAR

1. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19: 773-82.
2. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The Preterm Prediction Study: Risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178: 562-67.
3. March of Dimes Web site. Born too soon and too small in the United States. March of Dimes Birth Defects Foundation PeriStats. Updated May, 2006. Available from: www.marchofdimes.com/peristats [Accessed August 5, 2006].
4. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, Ventura SJ, Menacker F, Kirmeyer S. Births: Final data for 2004: National Vital Statistics Report (vol 55, no 2), National Center for Health Statistics, Hyattsville, MD (2006).
5. Bittar RE, Yamasaki AA, Sasaki S, Zugaib M. Cervical fetal fibronectin in patients at increased risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175: 178-81.
6. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a metaanalysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173: 322-35.
7. Engle WA. A recommendation for the definition of "late preterm" (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. *Semin Perinatol* 2006;30: 2-7.
8. Reedy NJ. Born too soon: the continuing challenge of preterm labor and birth in the United States. *J Midwifery Womens Health* 2007;52: 281-90.
9. Hoffman HJ, Bakketeig LS. Risk factors associated with the occurrence of preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* 1984;27: 539-42.
10. Hoffman HJ, Bakketeig LS. Epidemiology of preterm birth: Results from a longitudinal study of births in Norway. In: MG Elder and CH Hendricks 1981;93-115.
11. Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2003;101: 402-12.
12. Talmud PJ, Humphries SE. Gene: environment interactions and coronary heart disease risk. *World Rev Nutr Diet* 2004;93: 29-40.
13. Mattison DR, Damus K, Fiore E, Petrini J, Alter C. Preterm delivery: a public health perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 7-16.
14. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005;106: 181-9.
15. Chao AS, Chao A, Hsieh PC. Ultrasound assessment of cervical length in pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2008;47: 291-5.
16. Behrman RE, Butler AS. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention: National Academies Press (US); 2007.
17. Errol R, Norwitz N, Julian N, Robinson. A Systematic Approach to the management of Preterm Labor. *Seminars in perinatology* 2001;25: 223-5.
18. Canavan, Timothy P, FACOG Simhan, Hyagriv N, MSCR; Caritis, Steve MD. An Evidence-Based Approach to the Evaluation and Treatment of Premature Rupture of Membranes. *Obstetrical & Gynecological Survey*: 2004;59: 678-89.
19. Tan TC, Devendra K, Tan LK, Tan HK. Tocolytic treatment for the management of preterm labour: a systematic review. *Signapore Med J* 2006;47: 361-6.
20. Management of Preterm Labour. ACOG Practice Bulletin No 43, May 2003.
21. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbone B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2: CD002255.
22. Anyaegbunam WI, Adetona AB. Use of antenatal corticosteroids for fetal maturation in preterm infants. *Am Fam Physician* 1997;56: 1093-6.
23. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;3: CD000065.
24. Smith GN. What are the realistic expectations of tocolytics? *BJOG* 2003; 110: 103-6.
25. Bozdağ H, Ertekin K, Sezer H. Erken membran rüptürü ve erken doğum eylemi olgularında serum ferritin düzeyi. *Zeynep Kamil Tıp Bulteni*. 2003;34: 13-6.
26. Greenfield PJ, Lamont RF. The contemporary use of tocolytics. *Current Obstet Gynaecol* 2000;10: 218-24.
27. Toprak E, Yardımcı OD, Tapisız Ö, Aytan H, Özel M, Tonguç E, ve ark. Erken doğum eylemine profilaktik yaklaşımda oral magnezyum tedavisinin rolü. *Türkiye Klinikleri Jinekolojisi* 2003: 13-5.
28. Lyell DJ, Pullen KM, Mannan J, Chitkara U, Druzin ML, Caughey AB, et al. Maintenance nifedipine tocolysis compared with placebo: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;112: 1221-6.
29. Lyndrup J, Lamont RF. The choice of a tocolytic for the treatment of preterm labor: a critical evaluation of nifedipine versus atosiban. *Expert Opin Investig Drugs* 2007;16: 843-53.
30. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;20: CD004452.
31. Mercer BM, Lewis R. Preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. Diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11: 177-201.
32. Reimer T, Ulfing N, Fries K. Antibiotics: treatment of preterm labor. *J Perinat Med* 1999;27: 35-40.