

PRETERM DOĞUM EYLEMİNİN TEDAVİSİNDE NİFEDİPİN İLE HİDRASYON+SEDASYON'UN KARŞILAŞTIRILMASI: PROSPEKTİF KLİNİK BİR ÇALIŞMA

Cenk NAYKI¹, Murat İNAL¹, Yusuf YILDIRIM¹, Şivekar TINAR¹

ÖZET

Amaç: Preterm eylem tedavisinde hidrasyon+sedasyon ile nifedipin'in etkinliğini karşılaştırmak.

Yöntem: Çalışmaya Kasım 2003-Mart 2005 tarihleri arasında hastanemizde preterm doğum eylemi nedeniyle hospitalize edilen toplam 130 gebe dahil edildi. Bu gebelerin 70'i (Grup 1) hidrasyon+sedasyon, 60'ı (Grup 2) ise nifedipin aldı. Tüm gebeler doğuma kadar takip edildi ve obstetrik ve perinatal veriler kaydedildi.

Bulgular: Gruplar demografik ve reproduktif özellikler, preterm eylem için risk faktörleri, başvuru anındaki gebelik haftası ve sonografik olarak ölçülen servikal uzunluk açısından benzerdi ($p>0.05$). Tanıdan doğuma kadar geçen ortalama süre Grup 1'de 35.8 ± 4.2 gün, Grup 2'de ise 35.4 ± 4.5 gündü ($p=0.84$). Ortalama doğum ağırlığı ise Grup 1'de 2970 ± 226 gram, Grup 2'de 2880 ± 231 gram'dı ($p=0.17$). Parenteral tokoliz ihtiyacı ($p=0.07$) ve 37. gebelik haftasından önce doğum ($p=0.62$) oranları açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Sonuç: Literatür verilerinin aksine, çalışmamızın sonuçları preterm doğum eyleminin başlangıç yönetiminde tokoliz uygulamadan önce hidrasyon+sedasyon tedavisinin mantıklı bir yaklaşım olacağını desteklemektedir. Bununla birlikte bu yaklaşımı tokoliz tedavisine alternatif olarak önerilebilir için daha geniş ve plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Preterm doğum, hidrasyon+sedasyon, nifedipin

Comparison of Nifedipine and Hydration + Sedation in the Treatment of Preterm Delivery: A Prospective Clinical Study

SUMMARY

Purpose: To compare the effectiveness of hydration + sedation and nifedipine in the treatment of preterm delivery.

Methods: Between November 2003 and March 2005, a total of 130 pregnant women hospitalized at our hospital due to preterm labor were enrolled in the study. Of these, 70 (group 1) received hydration+sedation and the remaining 60 (group 2) received nifedipine. All pregnant women were followed up to delivery and obstetric and perinatal data were recorded.

Results: Groups were similar with respect to patients' demographic and reproductive characteristics, risk factors for preterm delivery, gestational week at the time of application and cervical length measured by ultrasound ($p>0.05$). Mean time between diagnosis and delivery was 35.8 ± 4.2 days in group 1 and was 35.4 ± 4.5 days in group 2 ($p=0.84$). Mean birth weight was 2970 ± 226 grams for group 1 and was 2880 ± 231 grams for group 2 ($p=0.17$). There was also no significant difference between the groups with respect to parenteral tocolysis requirement ($p=0.07$) and delivery prior to 37 weeks of gestation ($p=0.62$).

Conclusion: In contrast to literature data, our study results suggest that hydration + sedation treatment may be a reasonable approach before administering tocolysis. However, larger and placebo controlled studies are needed to recommend this approach as an alternative to tocolysis.

Key Words: Preterm delivery, hydration+sedation, nifedipine

Gebeliklerin %7-10'unda görülen preterm doğum, perinatal mortalite ve morbiditenin yaklaşık olarak %75-80'inden sorumludur¹. Demografik ve epidemiyolojik risk faktörleri, biyolojik belirteçler ve ultrasonografi preterm doğum eyleminin sınırlı prediktörleridir²⁻⁶.

Preterm eylem tedavisinde kullanılan beta-mimetikler, kalsiyum antagonistleri, magnezyum sülfat ve oksitosin reseptör antagonistleri gibi güncel farmakolojik ajanların çoğunun potansiyel maternal ve fetal toksisite riski vardır. Buna karşın bu ajanlar preterm eylemi durdurmada arzu edilen başarı oranına sahip değildir⁷⁻¹³. Berkman ve ark. preterm eylemde tokoliz tedavisinin termde doğum oranı açısından

plaseboya çok az bir üstünlük gösterdiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada neonatal mortalite veya morbidite üzerine faydalı bir etkiyi gösteren yeterli veri bulunamadığı bildirilmektedir¹⁴. Tokolitik ajanların etkinliklerinin öngörülememesi ve potansiyel yan etki ve toksisitelerinin bulunması, buna karşın prematüritenin önemli bir perinatal mortalite ve morbidite nedeni olması göz önüne alındığında preterm eylem tedavisinde tokolitik ajanların kullanımı tam bir ikilemdir^{15,16,17}. Bu nedenle daha az toksik ve daha etkili tokolitik ajanları geliştirme çabaları geçmişte olduğu gibi günümüzde de devam etmektedir. Örneğin; oral nifedipin ile yapılan tokolizin etkinliğinin ritodrin tokolizi ile

¹Ege Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İZMİR, TÜRKİYE

karşılaştırılabilir düzeyde fakat toksisitesinin daha düşük olduğu bildirilmektedir^{18,19}.

Hidrasyonun preterm eylem tedavisinde etkili olabileceğini düşündüren birkaç ipucu mevcuttur. Bunlardan ilki; hidrasyonun hayvanlarda anti-diüretik hormon (ADH) üretimini Henry-Gauer refleksi üzerinden inhibe etmesidir. İkincisi ise preterm eylemdeki kadınların plazma volümlerinin normale göre daha düşük olduğunun saptanmış olmasıdır²⁰. Bununla birlikte hidrasyon+sedasyon tedavisinin klinik uygulamadaki etkinliğini gösteren veriler sınırlıdır. Daha önce yapılan 2 randomize çalışmada preterm doğum eylemi tedavisinde hidrasyon tedavisinin yatak istirahatine bir üstünlüğünün olmadığı bildirilmiştir^{21,22}. Hidrasyon+sedasyon tedavisi ile tokolitik tedaviyi karşılaştıran çalışmaların sayısı ise oldukça azdır.

Bu çalışmada preterm doğum eylemiyle başvuran gebelerde hidrasyon+sedasyon tedavisi ile oral nifedipin ile yapılan tokoliz tedavisinin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif klinik çalışmaya Kasım 2003 ile Mart 2005 tarihleri arasında hastanemizde preterm doğum eylemi nedeniyle hospitalize edilen 24-35 haftalık toplam 130 gebe dahil edildi.

Çalışma hastanemiz etik kurulu tarafından onaylandı. Tüm hastalardan, çalışmanın içeriği ve amacı hakkında kendilerine verilen detaylı bilgiden sonra, 'bilgilendirilmiş onam' alındı. Ayrıca hastalara kendileriyle ilgili verilerin gizli tutulacağı ve bilimsel amaçlar dışında kullanılmayacağı konusunda güvence verildi.

Membran rüptürü, çoğul gebelik, yaşarla bağdaşmayan major fetal anomali ve tokoliz için herhangi bir kontrendikasyon bulunan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm gebeler öncelikle litotomi pozisyonunda vaginal muayeneye alınıp ve dilatasyon, efasman, prezentasyon ve membranların rüptürü açısından değerlendirildi. Membran rüptürünün şüpheli olduğu durumlarda nitrazin testi uygulandı. Vaginal tuşede servikal efasmanı %80'in ve servikal dilatasyonu 2 cm'in üzerinde olan ve düzenli kontraksiyonlara sahip gebeler preterm doğum eylemi tanısı aldılar. Daha sonra fetal kalp trasesinin değerlendirilmesi ve uterin kontraksiyonların tespiti için kardiotokografi cihazına bağlandılar. Tüm gebelere servikal uzunluk ve açıklığın değerlendirilmesi için transvaginal ultrasonografi (Aloka[®] SSD-1700, 5 MHz) yapıldı.

Tüm gebelere tam kan sayımı, tam idrar tetkiki ve idrar kültürü incelemeleri yapıldı. Klinik olarak alt genital sistem enfeksiyonu semptom ve bulguları olan gebelerden mikroskopik inceleme ve kültür için örnekler alındı.

Çalışmaya dahil edilen gebelerin başvuru sırasına göre 70 kişiden oluşturulan ilk grubuna (grup

1) herhangi bir tokolitik ajan verilmeden hidrasyon+sedasyon (+yatak istirahati) uygulandı. Daha sonra başvuran 60 gebe (Grup 2)'ye ise direkt olarak nifedipine ile tokoliz tedavisi (+yatak istirahati) uygulandı.

Hidrasyon için; 1000 ml (500 ml %5 dekstroz + 500 ml ringer laktat) sıvı 150ml/saat gidecek şekilde intravenöz (IV) uygulandı. Sedasyon için; diazepam 10 mg IV (10 dakikada) uygulandı ve gebeler sol yan pozisyonda yatak istirahatine alındılar. Nifedipin (Nidilat[®]) ise 20 mg peroral (PO) ve 10 mg sublingual (SL) olarak uygulanan yükleme dozunu takiben ilk gün için 4 x 20 mg, ikinci gün 3 x 20 mg, üçüncü ve sonraki günler için ise 3x10 mg olarak devam edildi. Ek olarak, üriner sistem enfeksiyonu saptanan gebelere ampisilin (Ampisina[®]) 4x1 g PO ve nitrofurantoin (Pyeloseptyl[®]) 4x50 mg PO uygulandı. Ampisilin tedavisine dirençli (çoğunlukla enterobakter etkenli) üriner enfeksiyonlar kültür antibiyogram sonuçlarına göre vankomisin veya 3. kuşak sefalosporinlerle tedavi edildi. Spekulum muayenesi bulguları ve serviko-vaginal kültür sonuçlarına göre alt genital sistem enfeksiyonu saptanan gebelerde; klamidya enfeksiyonu için eritromisin (Eritro[®]) 4x500 mg/7 gün PO, kandida enfeksiyonu için pimarisin (Pimaricin[®]) 1x25 mg/15 gün intravaginal olarak, bakteriel vaginosis için ise metronidazol (Roza[®]) %0.75, 1x1/5 gün veya klindamisin (Clindamycin[®]) %2, 1x1/7 gün intravaginal olarak ve trikomanas vaginiti için ornidazole (Biteral[®]) 1x500 mg/10 gün intravaginal olarak uygulandı. Preterm eylemi durdurma çabalarına rağmen eylemin ilerlediği olgularda serviko-vaginal enfeksiyonların tedavisi mevcut enfeksiyonun tipine göre uygun oral ilaç formlarıyla sürdürüldü.

Tüm gebeler doğuma kadar takip edildi. Doğum kiloları, başvuru anından doğuma kadar geçen süreler, ilave tokoliz ihtiyacı ve preterm doğum oranları kaydedildi. Verilerin analizi SPSS 11 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı ile gerçekleştirildi. İstatistiksel incelemelerde ki-kare ve student's t-test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık p<0.05 olarak tanımlandı.

BULGULAR

Grup 1'de 8 (%11.43), Grup 2'de ise 7 (%11.66) olguda bakterial vaginosis saptandı (p=0.072). Demografik-reproduktif özellikler, preterm eylem için risk faktörleri ve servikal uzunluk-açıklık düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark yoktu (Tablo 1).

Başvuru anındaki ortalama gebelik haftası Grup 1'de 32.1±6.9, Grup 2'de ise 31.8±7.2 olarak bulundu. Başlangıçtan doğuma kadar geçen süre Grup 1'de 35.8±4.2 gün, Grup 2'de ise 35.4±4.5 gündü. Ortalama doğum ağırlığı Grup 1'de 2970±226 g, Grup 2'de 2880±231 g olarak bulundu. Gruplar arasında

ortalama doğuma kadar geçen süreler ($p=0.84$) ve ortalama doğum ağırlıkları ($p=0.17$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Tablo 1. Grupların demografik ve reproduktif özellikler, risk faktörleri, sonografik servikal bulgular ve uygulanan ek tedaviler açısından karşılaştırılması

	Grup 1 (N=70)	Grup 2 (N=60)	P
Yaş (yıl)	25.2±3.7	24.9±3.5	0.846
Beden kitle indeksi (kg/m ² , ortalama±SS)	24.8±2.9	25.3±2.7	0.755
Gravida (ortalama±SS)	2.1±0.6	1.9±0.5	0.098
Parite (ortalama±SS)	1.7±0.4	1.6±0.3	0.636
Küretaj öyküsü (n, %)	8 (%11.43)	7 (%11.66)	0.072
Preterm eylem için en az bir risk faktörü taşıyan hasta (n, %)	19 (%27.14)	16 (%26.66)	0.123
Servikal uzunluk (mm, ortalama±SS)	25.7±4.5	26.4±4.3	0.414
Servikal açıklık (mm, ortalama±SS)	23.6±2.7	22.8±2.6	0.188
Başvuru anındaki gebelik haftası (Ortalama±SS)	32.1±6.9	31.8±7.2	0.067

SS: Standard sapma

Grup 1'de 15 (%21.4), Grup 2'de 13 (%23.3) hastada başlangıç tedavisine yanıtızlık nedeniyle ritodrin ile IV tokoliz tedavisine geçildi. Başlangıç tedavisine yanıtızlık oranları açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.07$). Hidrasyonun başarısız olduğu 15 olgunun 4'ünde (%26.7) ve oral nifedipin'in başarısız olduğu 13 olgunun 3'ünde (%23.08) IV ritodrin ile eylem durdurulabildi.

Otuzyedinci haftadan önce doğum oranları sırasıyla Grup 1 ve Grup 2'de %22.9 (16/70) ve %23.3 (14/60) idi ($p=0.62$). Otuzdördüncü haftadan önce doğum oranları ise sırasıyla %7.1 (5/70) ve % 8.3 (5/60) idi ($p=0.09$).

Grupların ortalama doğum ağırlıkları ve doğuma kadar geçen süreler açısından karşılaştırılması Tablo 2'de gösterilmektedir.

Tablo 2. Her iki grupta uygulanan tedaviler sonrası doğum ağırlıkları ve doğuma kadar geçen süreler

	Grup 1 (N=70)	Grup 2 (N=60)	P
Doğuma kadar geçen süre (gün, ortalama ±SS)	35.8±4.2	35.4±4.5	0.836
Doğum ağırlığı (gram, ortalama±SS)	2970±226	2880±231	0.168

TARTIŞMA

Bu çalışmada, doğuma kadar geçen süre, doğum ağırlığı, PE tokoliz ihtiyacı ve preterm doğumla sonuçlanan preterm eylem oranı açısından hidrasyon+sedasyon uygulaması ile nifedipin tokolizi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Guinn ve ark., erken uterin kontraksiyonları (30 dakikada 3'den fazla) olup servikal açıklığı 1 cm'den az ve servikal silinmesi %80'in altında olan 20-34 haftalık 179 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarında; hastaların 56'sına gözlem, 62'sine hidrasyon ve 61'ine ise tek doz subkutan (SC) terbutalin uyguladıklarını ve üç grup arasında doğumun gerçekleştiği gebelik haftası ve 34. ve 37. haftalardan önce doğum oranları açısından anlamlı bir fark saptamadıklarını bildirmişlerdir. Buna karşın terbutalin grubundaki hastalar anlamlı olarak daha erken taburcu edilmişlerdir. Yazarlar bu çalışmalarında sonuç olarak IV hidrasyon tedavisinin preterm kontraksiyonların tedavisinde etkili olmadığını, buna karşın tek doz SC terbutalin tedavisinin ise hastanede kalma süresini kısalttığını fakat gebelik sonuçlarını etkilemediğini vurgulamaktadırlar²³.

Küpelioğlu ve ark. preterm eylemin durdurulmasında hidrasyon+sedasyon'un ritodrin kadar etkili olmadığını bildirmişlerdir²⁴. Freda ve ark.'da hidrasyon+sedasyon tedavisinin gebelik süresini uzattığına dair yeterli bir kanıt olmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca aşırı sıvı yüklemesinden sonra tokolitik ajanların uygulamasının gerektiği durumlarda pulmoner ödem gelişme riskinin belirgin şekilde arttığını ve bu nedenle IV hidrasyon tedavisinin çok dikkatli bir takip gerektirdiğini belirtmişlerdir²⁵.

Valenzuela ve ark. hidrasyon+sedasyon uygulamasının gerçek preterm doğum eylemini tam olarak durduramadığı fakat bu uygulamaya geçici olarak iyi yanıt veren hastaların normal popülasyona göre 2.6 kat daha fazla erken doğurma olasılığı olduğunu ve bu grup hastaların preterm doğum için yüksek riskli kabul edilip yakın takibe alınmaları gerektiğini bildirmişlerdir²⁶.

Son olarak IV hidrasyon tedavisini yatak istirahati ile karşılaştıran iki ayrı randomize çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirildiği bir Cochrane sistematik analizinde, preterm eylemle başvurana ve membranları intakt olan toplam 228 vaka analiz edilmiştir. Analiz sonucunda hidrasyonun yatak istirahatine bir üstünlüğünün olmadığı ve preterm eylemde IV hidrasyon kullanımını dehidratasyonlu gebeler dışında önermek için henüz yeterli kanıt bulunmadığı bildirilmiştir²⁷.

Çalışmamızın sonuçları yukarıda sunulan literatür verilerine zıt olarak IV hidrasyon tedavisinin preterm eylemde faydalı olabileceğini düşündürmektedir. İntravasküler volümün ve dolayısıyla da utero-plasental perfüzyonun artırılması ile ortaya çıktığı düşünülen bu faydalı etkinin mekanizması düşünüldüğünde daha karmaşık olabilir.

Bununla birlikte bu çalışma; plasebo içermemesi, örnekleminin küçük ve tek merkez kaynaklı olması, preterm eylem tanısının göreceli olarak subjektif kriterlere dayandırılmış olması ve her iki grupta da başlangıç tedavilerinin başarısız olduğu durumlarda PE tokolize geçilmiş olması nedeniyle önemli sınırlılıklara sahiptir. Ayrıca sadece oral nifedipin ile elde edilmiş olan bu verilerle diğer oral ve PE tokolitik ajanlarla yapılan tokoliz uygulamalarına atıfta bulunmak da imkansızdır. Ayrıca başarısız (yani tedaviye olumlu yanıt alınan) gerçek travaydaki olgular ile yalancı travaydaki olguları başlangıçta birbirinden ayırmak çoğu kez mümkün olmayacağından, preterm doğumla sonuçlanmamış bir preterm eylem olgusunda bu sonucu uygulanan tedavinin başarısına bağlamak da tartışılabilir bir konudur. Yine de, en azından daha etkin ve daha az toksik ajanların bulunmasına kadar preterm doğum eyleminin tedavisinde başlangıçta hidrasyon+sedasyon+yatak istirahati kombinasyonunun denenmesi akıllıca bir yaklaşım olabilir. Bununla birlikte bu yaklaşımı tokoliz tedavisine alternatif olarak önerebilmek için daha geniş ve plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Sullivan CA and Morrison CJ. Emergent management of the preterm labor. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1995;22:197
2. Katz M, Goodyear K, Creasy RK. Early signs and symptoms of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1150-3
3. Hueston WJ. Preterm contractions in community settings: II. Predicting preterm birth in women with preterm contractions. *Obstet Gynecol* 1998;92:43-6
4. Haram K, Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:687-704
5. Papiernik E, Maine D, Rush D, Richard A. Prenatal care and the prevention of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 1985;23:427-33
6. Gardosi J, Francis A. Early pregnancy predictors of preterm birth: the role of a prolonged menstruation-conception interval. *BJOG* 2000;107:228-37
7. How HY, Zafaranchi L, Stella CL, Recht K, Maxwell RA, Sibai BM, et al. Tocolysis in women with preterm labor between 32 0/7 and 34 6/7 weeks of gestation: a randomized controlled pilot study. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:976-81
8. Al-Omari WR, Al-Shammaa HB, Al-Tikriti EM, Ahmed KW. Atosiban and nifedipine in acute tocolysis: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;128:129-34
9. Psomiadis N and Goldkrand J. Efficacy of aggressive tocolysis for preterm labor with advanced cervical dilatation. *J Matern Fetal Neonat Med* 2005;18:47-52
10. Cararach V, Palacio M, Martinez S, Deulofeu P, Sanchez M, Cobo T, et al. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labor. Comparison of their efficacy and secondary effects. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;127:204-8
11. Caritis S. Adverse effects of tocolytic therapy. *BJOG* 2005;117:4-8
12. Samol JM and Lambers DS. Magnesium sulfate tocolysis and pulmonary edema: the drug or the vehicle? *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1430-2
13. Papatsonis D, Flenady V, Cole S, Liley H. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;3:CD004452
14. Berkman ND, Thorp JM Jr, Lohr KN, Coney TS, Hortmen KE, Gavin NI, et al. Tocolytic treatment for the management of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1648-59
15. Sciscione AC, Stamilio DM, Manley JS, Shlossman PA, Gorman RT, Colmorgen GH. Tocolysis of preterm contractions does not improve preterm delivery rate or perinatal outcomes. *Am J Perinatol* 1998;15:177-81
16. Sosa C, Althabe F, Belizan J, Bergel E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD003581
17. Newman RB, Johnson F, Das A, Goldenberg RL, Swain M, Moawad A, et al. Uterine contraction frequency before and after successful tocolytic therapy for preterm uterine contractions. *J Reprod Med* 2003;48:843-9
18. King JF, Flenady VJ, Papatsonis DN, Dekker GA, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD002255
19. Koks CA, Brolmann HA, de Kleine MJ, Manger PA. A randomized comparison of nifedipine and ritodrine for suppression of preterm labor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;77:171-6
20. Robert L, Goldenberg RL. The management of preterm labor. *Obstet Gynecol* 2002;100:1020-37
21. Pircon RA, Strassner HT, Kirz DS, Towers CV. Controlled trial of hydration and bed alone in the evaluation of preterm uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:775-9
22. Helfgott AW, Willis D, Blanco J. Is sedation beneficial in the treatment of threatened preterm labor? A preliminary report. *J Matern Fetal Med* 1994;3:37-42
23. Guinn DA, Goepfert AR, Owen J, Brumfield C, Hauth JC. Management options in women with preterm uterine contractions: a randomized clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:814-8
24. Küpelioglu D, Seven M, Yıldırım B. Erken doğum tehditlerinde Sedasyon-Hidrasyon ile Ritodrin tedavisinin karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji-Obstetrik* 1999;9:7-11
25. Freda MC, Devore N. Should intravenous hydration be the first line of defense with threatened preterm labor? A critical review of the literature. *J Perinatol* 1996;16:385-9
26. Valenzuela G, Cline S, Robert H, Hayasku MD. Follow up hydration and sedation in the pretherapy of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147:396
27. Stan C, Boulvain M, Hirsbrunner-Amagbaly P, Pfister R. Hydration for treatment of preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;2:CD003096

YAZIŞMA ADRESİ

Uz. Dr. Yusuf YILDIRIM

Ege Doğumevi ve Kadın Hast. Eğt.ve Araş. Hast.,

Kadın Hastalıkları ve Doğum, İZMİR, TÜRKİYE

Tel : 232.449 49 49

E-posta : dr.yusufyildirim@yahoo.com.tr