

AYNI GEBELİKTE ARDIŞIK SERVİKAL SERKLAJ: İKİ ÇOĞUL GEBELİK OLGU SUNUMU

Eray ÇALIŞKAN, Yigit ÇAKIROĞLU, İzzet YÜCESOY

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği

ÖZET

Yardımla üreme tekniklerinin yaygınlaşması, beraberinde çoğul gebeliklerde artışı da getirmiştir. Çoğul gebeliklerde birinci fetusun preterm doğumundan çok kısa süre sonra sıklıkla ikinci fetusun doğumu da gerçekleşir. Birinci fetusun doğumunun ardından ikinci fetusun doğumunun bir süre geciktirilebilmesi o fetusun akciğer maturasyonu ve prematüriteyle mücadele edilebilmesi için zaman kazandıracaktır. Bu olgu sunumunda preterm prematür membran rüptürü sonrası iki kez servikal serklaj uygulanarak doğumların 72 ve 74 gün süre ile geciktirildiği ikiz ve üçüz gebeliklere ait olgular sunulmuştur. Servikal serklaj uygulanan gebeliklerde serklajın başarısı subklinik infeksiyonların ne derece kontrol edilebildiği ve uterin kontraksiyonların ne derece önlenildiğine bağlıdır. İntrauterin kalan diğer fetus ya da fetusların doğumunun güvenle ertelenebilmesi, uygun antibiyotik, anti-inflamatuar ve tokolitik ajanların kullanılmasına bağlı olduğunu savunmaktayız.

Anahtar kelimeler: çoğul gebelik, servikal serklaj

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Cilt: 8 Sayı: 3 Sayfa: 200- 4

SUMMARY

SEQUENTIAL CERVICAL CERCLAGE IN THE SAME PREGNANCY: TWO MULTIFETAL PREGNANCY CASE REPORTS

The common availability of assisted reproductive techniques (ART) has brought the increase of multiple pregnancies. Usually, soon after the preterm delivery of the first fetus in multiple pregnancies, the delivery of the remaining fetus also happens. Delayed interval delivery of the remaining fetus after preterm delivery of the first one allows to gain time for fetal lung maturity and to cope with prematurity. We present here live healthy neonatal outcomes in two sequential cases, one twin and one triplet pregnancies, after emergency cerclage followed by second emergency cerclage due to cervical tear with a delayed delivery of 72 and 74 days respectively. The success of pregnancy prolongation in cervical cerclage cases depends on how effectively uterine contractions are prevented and how possible subclinical infections are controlled. We suggest that use of antibiotics, anti-inflammatory and tocolytic agents should be the main target to safely postpone delivery of the remaining twin.

Key words: cervical cerclage, multifetal gestation

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Vol: 8 Issue: 3 Pages:200- 4

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Yiğit Çakıroğlu, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İzmit

Tel.: (0262) 303 84 00

e-posta: dryigit1@yahoo.com

Alındığı tarih: 20.04.2010 revizyon sonrası alınma: 23.09.2010, kabul tarihi: 21.10.2010, online yayın tarihi: 31.10.2010

GİRİŞ

Yardımla üreme tekniklerindeki ilerlemeler neticesinde çoğul gebelik insidansı son yıllarda artış göstermektedir⁽¹⁾. Çoğul gebelik sayısındaki artış beraberinde perinatal morbidite ve mortalitede artışı getirmektedir. Prematürite tedavisi konusunda yenilikler olmasına karşılık, prematürite günümüzde halen perinatal morbidite ve mortalitenin en önemli nedenini oluşturmaktadır. Çoğul gebelik de aynı şekilde prematürite açısından önemli bir risk faktörüdür.

Preterm prematür membran rüptürü sonrasında fetuslardan diğerinin doğumunun geciktirilmesi konusunda son yıllarda farklı yöntemler üzerinde araştırılmaktadır. Servikal serklaj, tokoliz, antibiotik ve steroid uygulamaları en sık yaklaşımlardır, ancak bütün bunlara karşılık hangi durumda hangi tedavi seçeneğinin ne zaman kullanılacağı ve sonuçları hakkında ortak bir görüşbirliği mevcut değildir⁽²⁻⁴⁾.

Bu olgu sunumunda preterm prematür membran rüptürü sonrası iki kez servikal serklaj uygulanarak doğumların 72 ve 74 gün süre ile geciktirildiği ikiz ve üçüz gebelikler sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1:

40 yaşında, gravida 2, para 0, abortus 1 olan ve 21+2 haftalık ikiz gebeliğe sahip olan hasta vajenden su gelişi şikayeti ile kliniğimize başvurdu. Önceki ve şimdiki gebeliğinin her ikisi de yardımla üreme teknikleri (intrastoplazmik sperm injeksiyonu-ICSI) ile elde edildiği öğrenildi.

Pelvik muayenede posterior fornikte amniotik sıvı koleksiyonu izlenmiş olup ve umbilikal kordonun 2 cm açıklıktaki serviksten sarktığı gözlemlendi. Transabdominal ultrasonografik incelemede dikoryonik-diamniotik ikiz gebelik izlenmiş ve önde gelen fetusa ait kalp atımı izlenemezken, ikinci fetusda kalp atımı saptandı. Biometrik ölçümleri gestasyonel haftaları ile uyumlu olan fetuslardan birincisi makad prezentasyonda olup, ağır oligohidramnios hali izlenirken, ikinci fetus sefalik prezentasyonda olup amniotik sıvı indeksi normal olarak değerlendirildi. Uterin hassasiyet, fetal taşikardi, lökositoz (>15000/L), artmış C-reaktif protein (>15 mg/L) saptanmayan hastanın ateşi 37,2 °C olarak ölçüldü.

Hasta mevcut şartlarda acil olarak ameliyata alınarak umbilikal kordon emilebilir sütür materyali ile (No: 0 Vicryl, Etikon, Somerville, NJ) bağlanarak serviks içerisine itildi. Serviksin 2.5 cm'lik kısmına 5 mm Mersilen Tape (Etikon, Summerville, NJ) ile Mc Donald usulü proksimal servikal serklaj, distal kısmına da Vicryl no:1 ile distal serklaj uygulandı. Serklaj uygulaması sonrası transvaginal servikal uzunluk 33 mm olarak belirlendi.

Hastaya sulbaktam-ampisilin intravenöz (iv) (3 gr/gün), amikasin intramuskuler (im) (1.5 gr/gün, 7 gün süre ile), metronidazol (iv) (500 mg/gün, 3 gün süre ile), povidone iod intravaginal (0.2 gr/gün, 7 gün süre ile), indometazin rektal (300 mg/gün, 3 gün süre ile) ve ardından 17 a hidroksi-progesteron (17-OHP) IM (500 mg/hafta) uygulandı.

Hastanede yatak istirahatine alınan hastada indometazin tedavisinin son gününde geçici oligohidramnios hali (amniotik sıvı indeksi 45 mm) saptandı. İndometazin tedavisinin bırakılmasından 1 hafta sonra oligohidramniosun düzeldiği belirlendi. Koryoamnionit açısından düzenli klinik ve laboratuvar incelemeler, fetal gelişim, servikal açıklık-silinme değerlendirildi. 24. gebelik haftasında 24 saat ara ile iki doz 12 mg betametazon intramuskuler olarak uygulandı.

Gebeliğin 26. haftasında rutin pelvik muayenede servikal serklaj suturunun yırtıldığı ve gevşediği fark edildi. Serklaj suturleri alındıktan sonra, masere halde 240g ağırlığında in-utero ex fetus doğurtuldu. Diğer fetusa ait membranların bütün halde olduğu izlendi. Antibiyotik rejimi eritromisin oral (1.5 gr/gün 12 gün süre ile) ve ornidazol oral (1 gr/gün, 5 gün süre ile) değiştirildi. Vajen, bir sonraki serklaj zamanına kadar povidon-iyot ile günlük yıkandı.

28. gestasyonel haftada yapılan pelvik muayenede serviks 6 cm açıklıkta, %80 silinmiş ve membranların vajenden dışarı bombeleşmiş halde olduğu izlendi. Servikal dokunun 2cm yukarısına Mc Donald usulü servikal serklaj işlemi uygulandı. Ameliyat sonrası dönemde sulbaktam-ampisilin (3 gr/gün, 7 gün süre ile), povidone iod intravaginal (0.2 gr/gün, 7 gün süre ile), indometazin rektal (300 mg/gün, 3 gün süre ile) ve ardından 17 a hidroksi-progesteron (17-OHP) im (500 mg/hafta) uygulandı. Serklaj sonrası 10. günde 3 gün süre ile 60 mg/gün oral nifedipine uygulandı ve ardından kesildi.

31+4. gebelik haftasında hasta vajenden su gelişi tarif etti. Serklaj suturu alınarak oksitosin indüksiyonuna

başlandı. İlk serklajdan 72 gün sonra 8-10 Apgarlı, 1540gr, kız bebek vaginal yoldan doğurtuldu. İntrauterin infeksiyon lehine bulgu ve kordon kan kültüründe üremesaptanmadı. Doğum sonrası fetal kranial ultrasonografik inceleme ve magnetik rezonans incelemesi normal olarak rapor edildi. Hastanın takipleri normal olarak seyretti ve bebek hastaneden doğum sonrası 37. günde şifa ile taburcu edildi. Bebek şu anda 2 yaşında olup herhangi bir patoloji saptanmamıştır.

Olgu 2:

22 yaşında, gravida 2, parite 1 olan hasta 18+5. gebelik haftasında bel ve pelvik ağrı şikayeti ile kliniğimize başvurdu. İki başarısız ICSI girişimi öyküsü olan çiftin yine ICSI ile elde edilmiş ve 3 yıl öncesinde 24. gebelik haftasında preterm doğum ile sonuçlanan bir doğum öyküsü mevcuttu. Şimdiki gebeliği de aynı şekilde ICSI ile elde edilmiş olup yaşayan çocuğu mevcut değildi.

Pelvik muayenede serviks tam açık, tam silinmiş halde izlendi ve verteks (-1) seviyesinde olup koryoamniotik membranlar bütün olarak izlendi.

Başvuru esnasında yapılan ultrasonografik incelemede her üç fetusta da kalp atımı izlendi. Uterin hassasiyet, fetal taşikardi, lökositoz (>15000/L), artmış C-reaktif protein (>15 mg/L) belirlenmeyen hastanın ateşi 37,2 °C olarak saptandı.

Üçüzlerden önde gelen fetusun doğumu gerçekleşikten sonra hem fetal hem de plasental tarafta umbilikal kordon emilebilir sütür materyali ile (No: 0 Vicryl, Etikon, Somerville, NJ) bağlanarak serviks içerisine itildi. Serviksin 2.5 cm'lik kısmına 5 mm Mersilen Tape (Etikon, Summerville, NJ) ile Mc Donald usulü proksimal servikal serklaj, distal kısma da Vicryl no:1 ile distal serklaj uygulandı. Serklaj uygulaması sonrası transvaginal servikal uzunluk 26 mm olarak belirlendi.

İşlem sonrasında sulbaktam-ampisilin iv (3 gr/gün, 14 gün süre ile), amikasin im (1.5 gr/gün, 7 gün süre ile), metronidazol iv (500 mg/gün, 3 gün süre ile), povidone iod intravaginal (0.2 gr/gün, 7 gün süre ile) uygulandı. İndometazin rektal (300 mg/gün, 3 gün süre ile) tedavisini takiben düzenli uterin kontraksiyonları olması nedeniyle nifedipin oral (60 mg/gün, 10 gün süre ile) ve 17-OHP (500 mg/hafta) uygulandı. Operasyon sonrası 17. günde hastaneden şifa ile taburcu edildi ve haftalık kontrolleri yapıldı.

25. gebelik haftasında, hastanın uterin kontrak-

siyonları başladı ve tekrar hastaneye yatırıldı. Pelvik muayenesinde servikal serklaj suturunun serviksi yırttığı ve suturun açıldığı izlendi. Nifedipine oral (60 mg/gün) ile tokoliz uygulandı ve 24 saat süre ile fetal akciğer maturasyonunun stimülasyonu amacıyla 12 mg intramuskuler betametazon uygulandı. Kontraksiyonların azalmasına karşılık, tranvaginal ultrasonografik servikal uzunluk incelemesinde servikal uzunluk 12 mm ve sütüre kadar uzanan hunileşme hali izlendi.

26. gebelik haftasında 5 cm açık haldeki serviks ikinci serklaj işlemi planlandı. İlk serklaj suturu alındı ve ardından yırtılmış haldeki serviks Vicryl no:1 ile sütüre edildi. Ardından ilk serklaj suturunun 1 cm yukarısına Mc Donald usulü ikinci servikal serklaj suturu atıldı. Antibiyotik rejimi amoksisilin-klavulonik asid iv (2 g/gün, 7 gün süre ile) ve eritromisin oral (2 g/gün, 7 gün süre ile) değiştirildi ve tokolitik olarak nifedipin oral (60 mg/gün) uygulandı.

29+2. gebelik haftasında vajenden su gelişi şikayeti ile hasta başvurdu. Serklaj suturu alındı ve ayak prezentasyonu nedeniyle acil şartlarda sezaryen operasyonu uygulandı.

İlk serklaj işleminden 74 gün sonra 8-10 Apgarlı 1420gr erkek ve 8-10 Apgarlı, 1200gr kız fetuslar sezaryen ile doğurtuldu. Doğum sonrası fetal kranial ultrasonografik inceleme ve magnetik rezonans inceleme her iki fetus için normal olarak rapor edildi. Fetuslar hastaneden doğum sonrası 41. günde şifa ile taburcu edildi. Bebekler şu anda 2 yaşında olup herhangi bir patoloji saptanmamıştır.

TARTIŞMA

Çoğul gebeliklerde antenatal komplikasyonlar sık olup bu durum özellikle fetus sayısı ve gestasyonel hafta ile yakından ilişkilidir. Özellikle preterm doğum ve membranların preterm prematür rüptürü bu komplikasyonların başında gelmektedir. Doğumun geciktirilmesi çoğul gebelik yönetiminde önemli bir seçenek olup bu konuda alternatif stratejiler mevcuttur (5-8). Bütün bu alternatif tedavi stratejilerine karşılık en iyi yönetim şeklinin hangisi olduğuna dair kesin bir görüş birliği mevcut değildir. Birçok otör tokoliz, antibiyotik rejimi konusunda ortak görüşte iken servikal serklaj uygulaması konusu tartışmalıdır. Bizim yönetim stratejimiz bu konuda ilk araştırmacılar olan Lavery ve ark. tarif ettiği üzere ilk fetusun kordonunu yüksekte

bağlamak, acil serklaj uygulaması ve hastanın hastanede yatırılarak yakın takibi şeklinde olmuştur⁽⁹⁾. Zhang ve ark. yedi vakadan oluşan derlemesinde serklaj uygulamasının doğum ile arada geçen süreyi uzatırken intrauterin infeksiyon riskinde artışa yol açmadığını bildirilmiştir⁽¹⁰⁾. Cristinelli ve ark. altı vakadan oluşan serilerinde, %60 servikal serklaj, %79 profilaktif tokoliz ve %71 antibiyotik uygulamışlar ve ortalama 7 gün (2-93 gün) süre ile ikinci fetusun doğumunu geciktirmişlerdir⁽¹¹⁾. Farkouh ve ark. ise 24 olgudan oluşan retrospektif derlemelerinde tokoliz, antibiyotik ve serklaj sonrası ortalama 36 gün (3-123 gün) zaman kazanırken, daha önceki gebeliğinde serklaj uygulanan hastalarda kazanılan sürenin daha kısa olduğunu savunmuşlardır⁽¹²⁾.

Weiner ve ark. daha öncesinde, intrauterin inflammatuvar cevap ya da desidual kanamanın preterm doğumda rol alabileceğini savunmuşlardır⁽¹³⁾. Bu hipotezden yola çıkarak iki olgumuzda antibiyotik ve anti-inflammatuvar tedavi uyguladık. Servikal uzunluk ölçümleri <20 mm olan hastalarda ister sebep, isterse de sonuç olsun, plasental inflamasyon daha fazla oranda saptanmıştır ve eğer servikal dilatasyon da mevcutsa, amniotik boşluğun mikrobiyal invazyonu %51'e kadar varan oranlarda saptanabilir⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Bakteriye vaginöz, amniotik kavitenin mikrobiyal invazyonu ve intra-amniotik inflamasyon da aynı şekilde IL-8 aracılı servikal matriks yıkımı sonucunda servikal yetersizliğe yol açabilir⁽¹⁶⁾. Antibiyotik tedavisi uygulamamızda E-Coli, beta hemolitik streptokok, Gardnerella ve Klebsiella gibi en sık izole edilen mikroorganizmalar amaçlanmıştır. Aynı zamanda olgularımızda kullanılan povidon-iyot hastaların %23.2'de servikste IL-8 konsantrasyonlarını düzenler ve literatürde 34. gebelik haftanın altında gerçekleşen doğum sıklığını azalttığı gösterilmiştir⁽¹⁷⁾.

Çalışmamızdaki olgularda hastaların hastanede kaldıkları süre boyunca birinci fetusun doğumunun ardından prostaglandin inhibitörleri, kalsiyum kanal blokerleri ve progesteron ile agresif tokoliz uygulanmıştır.

Prostaglandinler servikal olgunlaşma ve uterin kontraksiyonların uyarılmasında rol alan faktörlerdir. İndometazinin preterm eylem tedavisinde tokolitik olarak kullanılmasının ardında yatan mekanizma myometrium ve fetal membranlarda artmış prostaglandin sekresyonunun inhibisyonudur⁽¹⁸⁻¹⁹⁾. Prostaglandin sentez inhibitörleri ile bildirilmiş fetal yan etkilerden

birisi de geçici, doz-bağımlı, geri dönüşlü oligohidramnios halidir⁽²⁰⁾. Bu sebeplerden dolayı olgularımızda indometazin uygulamasını 3 gün ile sınırlandırarak hem uterin sessizlik hem de geçici oligohidramnios hali sağlanarak serviks üzerine binen basıncı azaltmış olduk.

Tekrarlayan gebelik kaybını azaltması ve uterin kontraktiletiyi azaltması nedeniyle serklaj uygulanan olgularda progesteron tedavisi önerilmektedir⁽²¹⁾. Progesteron, kollejenolitik yolların aktif hale geçmesini engeller ve serviks sessiz halde kalır. Aynı şekilde, lizozomal membranları sabitler ve prostaglandin sentezini inhibe ederek uterin relaksasyonu sağlar^(22,23).

Myometrial kontraksiyonlar sırasında ekstraselüler alandan voltaj-bağımlı kanallar vasıtasıyla kalsiyum girişi olur^(24,25). Kalsiyum kanal blokerleri hem intraselüler kalsiyum düzeyini azaltır, hem de intraselüler depo alanlardan kalsiyum salınımını azaltır⁽²⁶⁾. Bu çalışmada olgularımıza uterin kontraksiyonların önlenmesi amacıyla bir dihidropridin kanal blokeri olan nifedipine uygulanmıştır.

Serklaj uygulanması sonrasında işlemin başarısı ve doğumun geciktirilmesi için geçen sürenin ne derece uzun olacağı uterin kontraksiyonların ne derece etkin önlenildiği ve olası subklinik infeksiyonların ne derece engellenebildiğine bağlıdır. Antibiyotik ve anti-inflammatuvar ajanların kullanılması ve sitokin seviyelerinin azaltılması geride kalan fetusun doğumunun geciktirilmesi için geçen sürede esas hedef olmalıdır. Bu yaklaşım aynı zamanda serviksin yeniden şekillenmesine de yardımcı olur. Servikal serklajın önemi prostaglandin artışı tarafından ortaya çıkan itici güç basıncına karşı fiziksel bir bariyer oluşturarak inflammatuvar sürecin ve buna bağlı uterin kontraksiyon ve servikal silinmenin engellenmesidir.

KAYNAKLAR

1. Callahan TL, Hall JL, Ettner SL, Christiansen CL, Greene MF, Crowley WF Jr. The economic impact of multiple gestation pregnancies and the contribution of assisted reproductive techniques to their incidence. *N Engl J Med* 1994; 331: 244-9.
2. Livingston JC, Livingston LW, Ramsey R, Sibai BM. Second-trimester asynchronous multifetal delivery results in poor neonatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 103: 77-81.
3. Fayad S, Bongain A, Holthfeld P, Janky E, Durand-Reville

- M, Enjes L, Schaaps JP, Gillet JY. Delayed delivery of second twin: a multicenter study of 35 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109(1): 16- 20.
4. Platt J, Rosa C. Delayed interval delivery in multiple gestations. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54: 343- 8.
 5. Hamersley SK, Coleman SK, Bergauer NK, Bartholomew LM, Pinckeret TL. Delayed-interval delivery in twin pregnancies. *J Reprod Med* 2002; 47: 125- 30.
 6. Kao SP, Hsu Senzan, Ding DC. Delayed-interval delivery in a triplet pregnancy. *J Chin Med Assoc* 2006; 69: 92- 4.
 7. Celen S, Kanat-Pektas M, Sucak A, Danisman A. Prolongation of triplet pregnancy after abortion of the presenting fetus. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279: 61-3. Epub 2008 Apr 1.
 8. Yuce MA, Aybatli A, Kaplan PB. Delayed-interval delivery of an in-vitro fertilized triplet pregnancy with premature rupture of membranes in the second trimester. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281: 269- 72.
 9. Lavery JP, Austin RJ, Schaefer DS, Aladjem S. Asynchronous multiple birth: a report of five cases. *J Reprod Med* 1994; 39: 55- 7.
 10. Zhang J, Johnson CD, Hoffman M. Cervical cerclage in delayed interval delivery in a multifetal pregnancy: a review of seven case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 108: 126-30.
 11. Cristinelli S, Fresson J, Andre M, Monier-Barbarino P. Management of delayed-interval delivery in multiple gestations. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 285- 90.
 12. Farkouh LJ, Sabin ED, Heyborne KD, Lindsay LG, Preece RP. Delayed-interval delivery: extended series from a single maternal-fetal medicine practice. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1499- 503.
 13. Weiner CP, Lee KY, Buhimschi CS, Christner R, Buhimschi IA. Proteomic biomarkers that predict the clinical success of rescue cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 710- 8.
 14. Guzman ER, Shen-Schwartz S, Benito C, Vintzileos AM, Lake M, Lai YL. The relationship between placental histology and cervical ultrasonography in women at risk for pregnancy loss and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 793- 7.
 15. Romero R, Gonzalez R, Sepulveda W et al. Infection and labor. VIII. Microbial invasion of the amniotic cavity in patients with suspected cervical incompetence: prevalence and clinical significance. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1089- 91.
 16. Sawada M, Otsuki K, Mitsukowa K, Yakuwa K, Nagatsuka M, Okai T. Cervical inflammatory cytokines and other markers in the cervical mucus of pregnant women with lower genital tract infection. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 92: 117- 21.
 17. Sakai M, Sasaki Y, Yoneda S et al. Elevated interleukin-8 in cervical mucus as an indicator for treatment to prevent premature birth and preterm, prelabor rupture of membranes: a prospective study. *Am J Reprod Immunol* 2004; 51: 220- 5.
 18. Loudon JA, Groom KM, Bennett PR. Prostaglandin inhibitors in preterm labor. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003; 17: 731- 44.
 19. Slater DM, Zervou S, Thornton S. Prostaglandins and prostanoid receptors in human pregnancy and parturition. *J Soc Gynecol Invest* 2002; 9: 18- 124.
 20. Van Der Heijden BJ, Carlus C, Nancy F, Bavoux F, Delezoide AL, Gubler MC. Persistent anuria, neonatal death, and renal microcystic lesions after prenatal exposure to indomethacin. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 617- 23.
 21. Meis PJ, Connors N. Progesterone treatment to prevent preterm birth. *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47: 784- 95.
 22. Castracane VD. Endocrinology of preterm labor. *Clin Obstet Gynecol* 2000; 43: 717- 26.
 23. Challis JRG. Mechanism of parturition and preterm labor. *Obstet Gynecol Sur* 2000; 55: 650- 60.
 24. Wray S, Kupittayanant S, Shmygol A, Smith RD, Burdyga T. The physiological basis of uterine contractility: a short review. *Exp Physiol* 2001; 86: 239- 46.
 25. Tribe RM. Regulation of human myometrial contractility during pregnancy and labour: are calcium hemostatic pathways important? *Exp Physiol* 2001; 86: 247- 54.
 26. Norwitz ER, Robinson JN. A systematic approach to the management of preterm labor. *Semin Perinat* 2001; 25: 223- 35.