

T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI
VE DOĞUM BİRİMİ
Doçent Dr. Orhan ERMAN

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
MERKEZ KÜTÜPHANESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğumda
Tokolitik Olarak
Th 1165a (Partusisten)'in Yeri

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Süreyya ÖZKAN

T. C. DİCLE ÜNİVERSİTESİ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	
Tasnif No.	

FİŞLENDİ

DİCLE ÜNİVERSİTESİ MERKEZ KÜTÜPHANESİ	
Demirbaş No.	0038270
Tasnif No.	618.192
	826
	1382

DİYARBAKIR, 1982

Ö N S Ö Z

Memleketimizde insan sağlığı için gerekli olan hijyen, beslenme, kültür ve ekonomi koşullarının yeterli olmadığı bir gerçektir.

Bu ortamda meydana gelen düşük ve erken doğumlar da oldukça fazladır. Erken doğumlarda olduğu gibi, perinatal devredeki çocuk ölümlerinin sayısı da, gelişmiş ülkelerdeki değerlerle mukayese edilemeyecek kadar yüksektir.

Ayrıca, düşük ve erken doğumlar sonunda, çeşitli nedenlerle sıhhati bozulan annenin durumunu da göz önüne getirirsek, konunun sağlık ve sosyal bakımdan ne büyük önem arz ettiği kolayca anlaşılır.

1973-1981 yıllarında Federal Almanya'daki asistanlığım esnasında, düşük ve erken doğum tehdidine karşı tokolitik olarak Th 1165 a (partusisten) adı ile bilinen yeni bir maddenin uygulandığını gördüm.

Çalıştığım bütün hastanelerde partusisten'in rutin olarak uygulanıp başarılı sonuçlar verdiğini müşahade ettim.

Tokolitik tedavinin önemine inanarak, bu alanda yeni bir madde olan partusisten'i tezime konu olarak seçtim.

Tezimin hazırlanmasında bana yardımlarını esirgemyen klinik şeflerimden Sayın Dr.med.N.Mikulla ve Dr.med. O. Heinrich'e, Asistan Dr.med.N.Aydın'a, arşiv görevlisi Anne Maria'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Yedi aydır çalışmakta olduğum Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde de, tokolitik tedavinin uygulandığını gördüm.

Tezimin, daha anlaşılır hale gelmesi ve uygulanırlık kazanması için, kıymetli bilgileri ile yardımcı olan Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Birimi Başkanı Sayın Doçent Dr. Orhan Erman'a, sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tezin yazılmasında bana yardım eden ve kıymetli mesailerini veren Sayın Asistan Dr. Fikret Öner'e teşekkür ederim.

Dr. Süreyya ÖZKAN

İ Ç İ N D E K İ L E R

	Sahife
I. Giriş	1
II. Genel Bilgiler.	2
III. Materyal ve metod	17
IV. Bulgular.	25
V. Tartışma	30
VI. Sonuç	32
VII. Özet.	35
VIII. Literatür.. . . .	37

G İ R İ Ő

Amacımız; halen memleketimizde pek tanınıp kullanılmamakta olan ve 1973-1981 yılları arasında Federal Almanya'da asistan olarak çalıştığım hastanelerin Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniklerinde, düşük ve erken doğumlara sebep olan, zamansız uterus kontraksiyonlarının önlenmesinde, rutin olarak uygulanıp, başarılı sonuçlar alınan; yeni bir Tokolitik madde olan Ph 1165 a (PARTUSİSTEN)'i, literatürdeki bilgilerin ışığında ve kliniğimizdeki uygulama sonuçları ile tanıtmaktır.

GENEL BİLGİLER

Myometrium kontraksiyonlarını durduran droglara, TOKOLİTİK'ler; ağrıların durdurulmasına da, TOKOLİZ adı verilir (1).

Farmakolojik hatırlatmalar:

Bilindiği gibi, tüm organ fonksiyonları (hücre içi fonksiyonlar), sempatik ve parasempatik ayar ve kumanda merkezlerinin gözetim ve yönetimi altındadır. Düz kaslarda son bulan sempatik ve parasempatik sinirler, karşıt (antagonist) etki ile kasların bazal tonusunu ve kasılmalarını, ya istirahata, ya da kontraksiyona sokarlar. Bu etki, post ganglioner uçlardan salgılanan, adrenalin, nor-adrenalin, yahut asetilkolin aracılığı ile sağlanır.

Düz kaslarda sempatik etki, ya adrenalin ile kontraksiyon inhibisyonu şeklinde, yahut nor-adrenalin ile kontraksiyonların stimülasyonu olarak gerçekleşir. Sempatik dalların, bu birbirlerine zıt etkilerinin yorumlanabilmesi için, hücre

zarlarında iki ayrı alfa ve beta (a,B) reseptörlerinin varlığını kabul etmek zorunlu olmuştur. Nor-adrenalin, alfa reseptör aracılığı ile, uterus kasılmalarını; adrenalin, beta reseptör aracılığı ile, kontraksiyon inhibisyonunu sağlamaktadır.

Östrogenler, alfa reseptörleri; progesteron hormonu, beta reseptörleri potansiyalize eder.

Kontraksiyon fizyolojisinde, Ca iyonlarının da, önemli rolleri vardır.

Ca iyonu antagonistlerinin, bazı ovörlerin yaptığı inceleme sonunda myometrium kasılmalarını inhibe ettiği anlaşılmıştır. Bu nedenle de; Ca iyonu inhibitörleri, betamimetiklerle aynı doğrultuda etki yaparlar. Fakat beta-sempatomimetiklerin ve Ca iyonu antagonistlerinin, kardio-vasküler sistemde yaptıkları etkiler dolayısıyla, şimdilik kullanılma alanları sınırlı kalmaktadır.

T o k o l i t i k l e r :

Senelerdir, düşük ve erken doğumlara sebep olan, zamansız uterus kontraksiyonlarını önleyebilecek bir madde bulmak için, araştırmalar sürdürülmüş ve sürdürülmektedir. Fakat halen ideal bir sonuç alınamamıştır. Bulunan maddeler, ya yetersiz veya uzun süre verildiğinde organizmada fazla toksik yan tesirleri tespit edilmiştir.

Vaktin den önce gelen doğum sancılarını önlemek için, şimdiye kadar şunlar kullanılmıştır:

1. Gestagenler,
2. Gaz narkotikler (Halothane, Ether),

3. Opium deriveleri,
4. Benzodiazepin (librium, valium),
5. Katekolaminler (dilatol, duvadılan).

1. Progesterone: Uterus motilitesini azaltmak sureti ile, gebeliğin devamını teminde rol oynamaktadır. Fakat çok süratli elimine olan progesterone'un, tesirli miktarda kan konsantrasyonu sağlanamadığı için, pratikte uterus kontraksiyonlarını önlemede, memnun edici bir netice elde edilememiştir.

2. Gaz narkotikler (halothane, ether): Geçici tonoliz ve tokoliz için, kısa sürede çok tesirlidir. Fakat yan tesirlerinden dolayı, uzun süren tedavilerde uygun görülmemektedir.

3. Opium deriveleri: Morphine, dolantin ve papaverin, klinik dozlarda, uterusu sakinleştirmek için kullanılmamaktadır. Zira bunların, hem yan tesirleri kuvvetli ve hem de alışkanlık husule getirme tehlikeleri (bilhassa morphine, dolantin) mevcuttur.

4. Klinik tedavi dozları ile librium ve valium gibi benzodiazepin derivelerinin de, uterus relaksasyonunu temin için, yeterli olmadıkları görülmektedir.

5. Ağrı kesici tedavide, dilatol (nylidrin) ve duvadılan (isoxuprine) gibi katekolamin deriveleri, gittikçe taraftar bulmaktadır.

1956 yılında Brücke ve çalışma arkadaşları, ilk defa duvadılan'ın ağrıyı önleyici tesirinden bahsettiler. Daha sonra başka otörler de, duvadılan'ın, vakitsiz gelen doğum sancılarının önlemede tesirli olduğunu bildirdiler. Fakat gerekli dozlarda, şiddetli hipotansiyona sebep olduğundan, dozajı düşürmek zorunluluğu mevcuttur.

1965'de Mosler ve Schwalm invitro olarak, dilatol (nylidrine)'in, tokolitik tesirini gösterdiler. Daha sonra başkaları da, ağrı kesici olarak pratikte iyi sonuç aldılar. Fakat dilatol de, kardio-vasküler sisteme yan tesirlerinden dolayı, dozajının çok dikkatli ayarlanması gerektiği gibi; seçilen dozajda da, her zaman başarılı sonuç alınamamaktadır (4).

P A R T U S İ S T E N

1966'da Federal Almanya İstatistik Müdürlüğü tarafından, erken doğan çocuklarda, perinatal mortalitenin % 40 gibi oldukça yüksek bir seviye gösterdiği bildirildikten sonra; erken doğum tehdidine karşı bir ilacın, acele olarak bulunması gereği, açıkça kendini göstermiştir ve bu yöndeki çalışmalara hız verilmiştir.

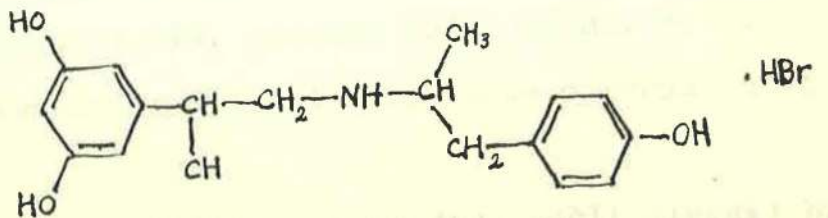
1968 yılında, C.H. Boehringer Sohn Ingelheim Firması, Th 1165a, diğer adı ile partusisten'i tedaviye sunmuştur (3).

Th 1165a (partusisten)'in farmakoloji ve fizyolojisi

Kimyasal formülü:

1-(3,5-Dihydroxy-phenyl)-2-[[1-(4-hydroxy-benzyl)-ethyl]-amino]-ethanol-hydrobromid (= Fenoterolhydrobromid)

Yapı formülü:



Kapalı formülü : $C_{17}H_{22}NO_4Br$

Molekül ağırlığı: 384,3

Görünüşü : Beyaz, kristal toz

Kokusu : Kokusuz

Tadı : Acımtrak

Erimesi : 1+4 suda; 1+12 alcoholde.

Chloroformda zor erir.

Etherde erimez

Th 1165a, C.H. Boehringer Ingelheim Kimyasal Araştırma Laboratuvarında, alupent ve aludrin'den sentetize edilmiştir. Sempatomimetik karakterde ve özellikle adrenerjik beta reseptörleri stimüle etkisine sahiptir.

Hayvan deneylerinde (3-5) Th 1165a, aludrin ile karşılaştırıldığında; Th 1165a'nın daha stabil olduğu, tesirinin daha uzun sürdüğü, ağız yolu ile daha iyi rezorbe olduğu ve tansiyon düşürücü tesirinin daha az olduğu, doz arttırıldığında dahi kardio-toksik tesirinin daha az olduğu görülmüştür. Bronko-dilatatör etkiye sahiptir. Günlük 3x2,5 mg. doz ile, solunum ve ekspektorasyonu kolaylaştırıcı, öksürüğü önleyici etkiye sahiptir. Dozaj arttırılmakla (günde 3x5 mg solunum ve ekspektoran tesir artmakta, buna mukabil yan tesirleri artmaktadır.

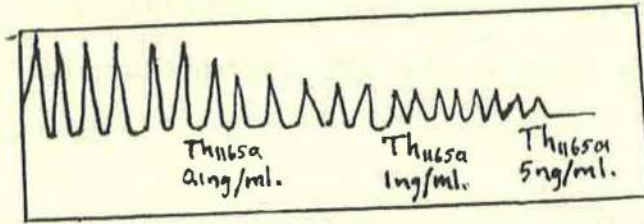
Beta-sempatomimetik olarak Th 1165a, kalp-dolaşım sistemine de tesir eder.

Yüksek dozda, nabızda hafif artma, sistolik basıncıta hafif yükselme ve diastolik basınçta düşmeye sebep olmaktadır.

Şahsa ve tatbik edilen doza bağlı olarak; huzursuzluk

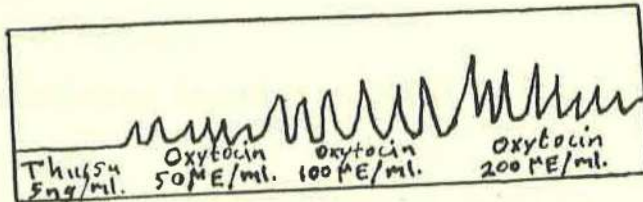
luk, titreme, sıcaklık hissi, terleme ve kalp çarpıntısı gibi yan tesirler görülmektedir. Bu yan tesirler, ekseriya kısa sürmekte ve tedaviye devam edildiğinde kaybolmaktadır.

Farelerde yapılan bir dizi denemeler sonunda, Th 1165a'nın uterus kontraksiyonunu önleyici tesirinin, uterustaki konsantrasyonuna bağlı olduğu tespit edilmiştir (Grafik 1).



Grafik 1. Th 1165a tesiri ile, faredeki uterus kontraksiyonlarının, gittikçe azalması ve kaybolması görülmektedir.

Th 1165a ile önlenmiş uterus kontraksiyonları, oxytocin vermekle tekrar ortaya çıkmaktadır (Grafik 2).



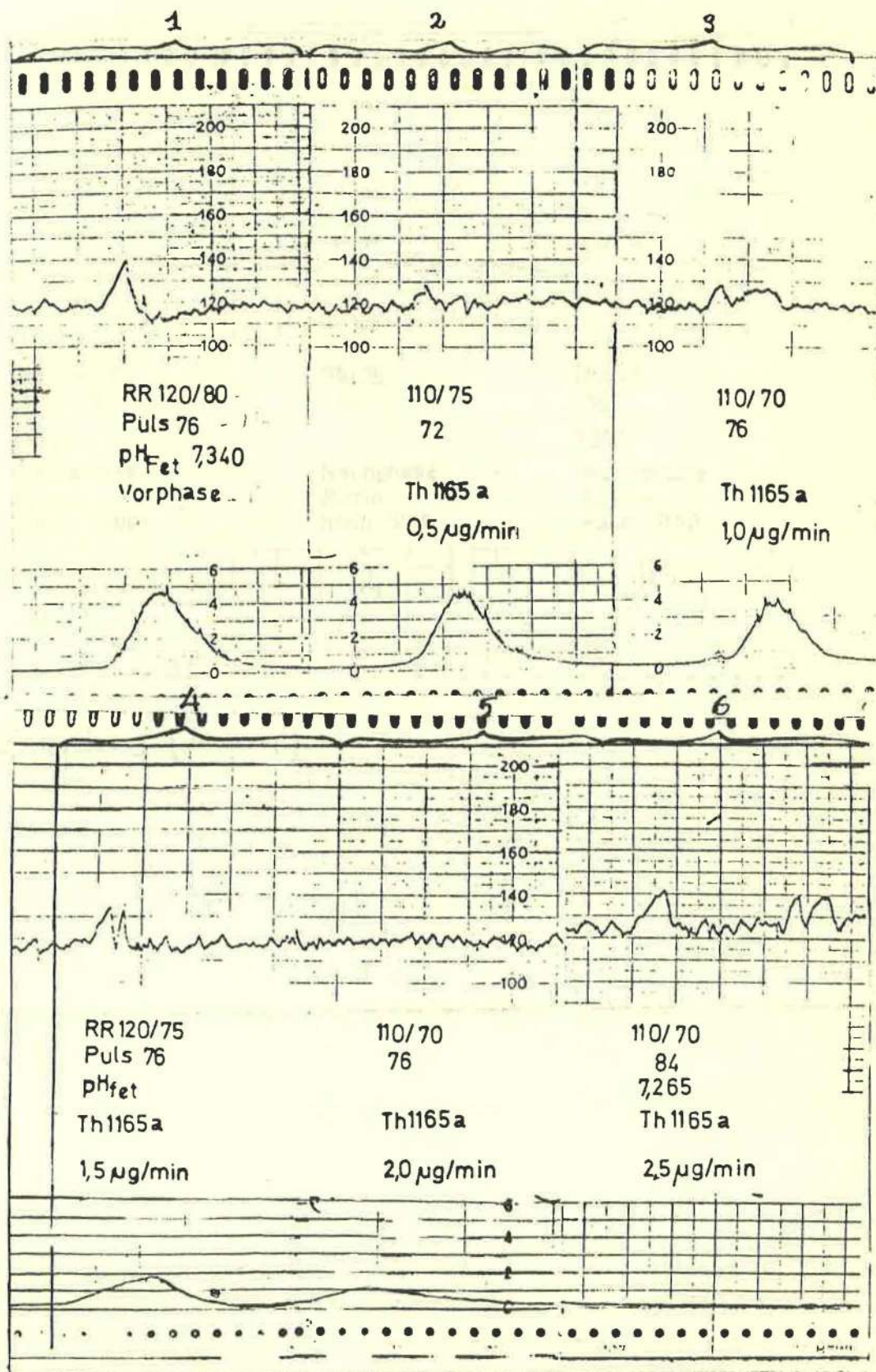
Grafik 2. Farede, Th 1165a ile çözülmüş uterus kontraksiyonlarının; 50 mcE/ml'den 200 mcE/ml'ye kadar arttırılan oxytocin dozajı ile, gittikçe artması görülmektedir.

Th 1165a'nın, hastalar üzerindeki tesirleri (3):

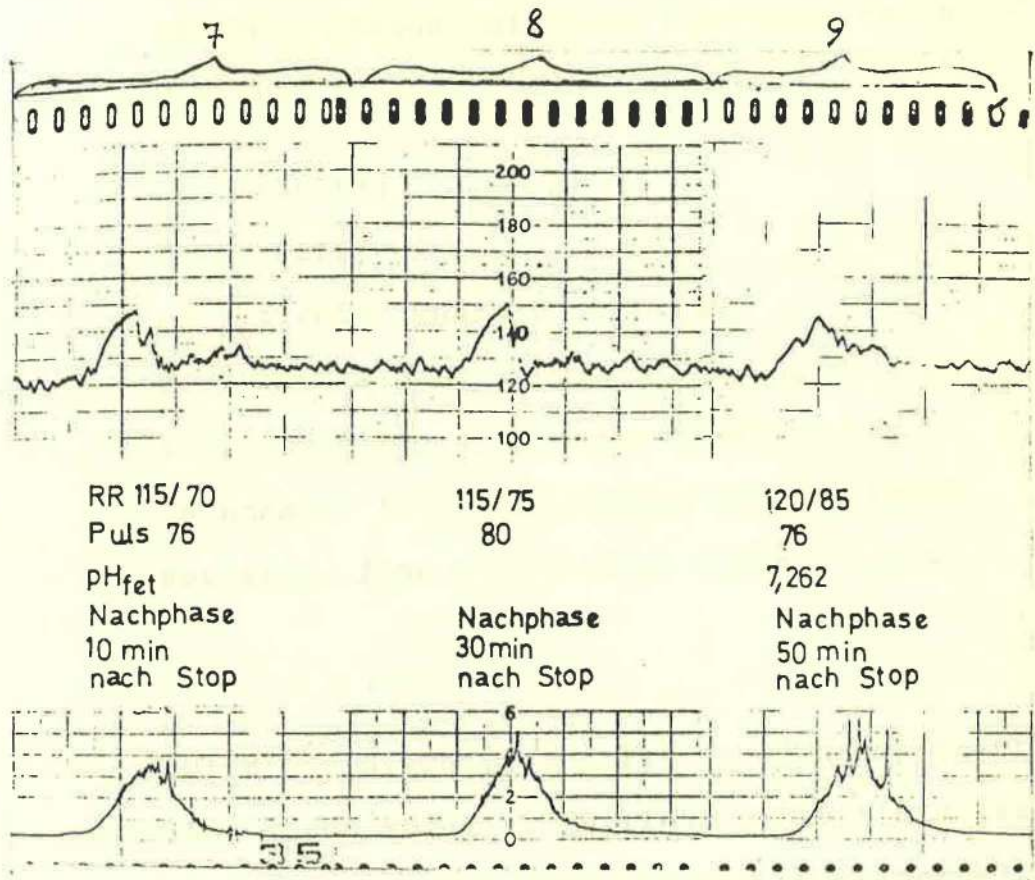
5 vak'adan dördünde, ağrılar tamamen önlenmiş;
1 vak'ada, ağrı henüz tamamen geçmeden pre-kollaps görülmesi sebebiyle, infüzyon tedavisi kesilmiştir. Uterus relaksasyon derecesi, konsantrasyona bağlıdır. 0,5 gr/dakika miktar, gebede ağrıyı önlemektedir. Vücut ağırlığına göre, ortalama 0,9 gr/kg. kafi gelmektedir.

Th 1165a'nın hasta üzerindeki tesirini, CTG ile tespit etmek mümkündür. CTG ile alınan grafiler, Grafik 3'de gösterilmiştir:

1. Partusisten verilmeden önce CTG ile alınan grafi,
2. 0,5 mcg/dakika partusisten verildiği sırada CTG ile alınan grafi,
3. 1,0 mcg/dakika partusisten verildiği sırada CTG ile alınan grafi,
4. 1,5 mcg/dakika partusisten verildiği sırada CTG ile alınan grafi,
5. 2,0 mcg/dakika partusisten verildiği sırada CTG ile alınan grafi,
6. 2,5 mcg/dakika partusisten verildiği sırada CTG ile alınan grafi,
7. Partusisten kesildikten 10 dakika sonra CTG ile alınan grafi,
8. Partusisten kesildikten 30 dakika sonra CTG ile alınan grafi,
9. Partusisten kesildikten 50 dakika sonra CTG ile alınan grafi.



Grafik. 3.



Græfik. 3 (devam)

Grafikte kullanılmış olan işaretler ve anlamları aşağıda yazılıdır:

RR: Tansiyon

Puls: Nabız

pH_{fet}: Fetus kanının pH durumu

min: dakika

Vorphase: İlaç verilmeden önceki durum

Nachphase: İlaç verildikten sonraki durum

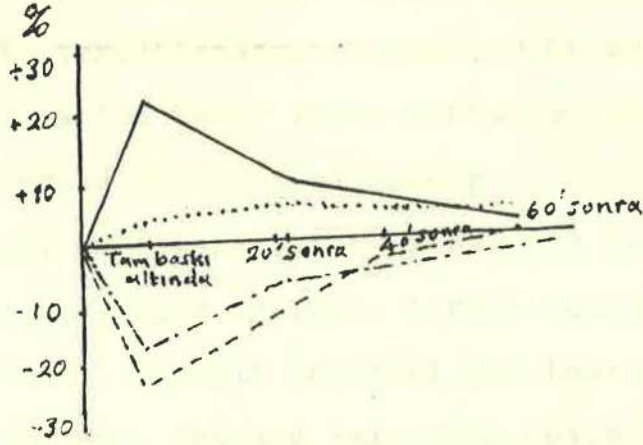
Nachstop: İlaç kesildikten sonraki durum

Bütün hastalarda, sistolik ve bilhassa diastolik kan basıncında düşüş görülür. Th 1165a tedavisinin kesilmesi ile, bu düşüşler, yine eski seviyelerine yükselmektedir. Sistolik basınç ortalama % 17; diastolik basınç % 22'ye kadar düşmektedir. Bütün bu hastalarda nabız, % 24'lük bir artış göstermektedir.

Fetal kalp atış sayısında da, Th 1165a ile, % 3'lük bir artış görülür. Tedavi kesildiği anda bu artış, % 5'e kadar çıkıyor. Fakat 1,5-2 saat sonra, fetusta kalp atım sayısı, yine başlangıçtaki normal seviyesine dönüyor.

Tedavinin bırakılması ile, 30-50 dakika sonra, annenin tansiyonu tekrar yükselerek başlangıçtaki seviyesini buluyor. Annenin nabızı, tedavi kesildikten 40-60 dakika içinde, yine eski normal seviyesine iniyor.

Annenin tansiyonu ve fetusun dakikadaki kalp atım sayısı üzerindeki değişiklikler Hoffmann tarafından aşağıdaki şekilde gösterilmiştir:



Şekil 1. Th 1165a'nın, Tedavi sırasında ve tedaviden sonra dolaşım sistemine olan yan tesirlerinin, yüzde olarak gösterilmesi.

- Fetus kalp atım sayısı
- Nabız
- - - - - Sistolik kan basıncı
- . - . - Diastolik kan basıncı

Wernicke ve çalışma arkadaşları (19-21), doza bağlı olarak partusisten'in, pozitif chromotrop tesirle, anne kalp atım sayısında, % 50'ye kadar varan bir artış gösterdiğini; fetusta ise, çok az bir artış kaydettiğini bildirmişlerdir. Annede ortalama arteriel basınç; kalbin dakikadaki atım volümünün artmasına rağmen, husule gelen vazodilatasyondan dolayı düşmektedir. Bu vazodilatasyon sonucu, 0,06 mcg/kg/dakika dozla aşağı yukarı % 10a kadar varan miktarda, uterusu giden kan miktarında da artış tespit etmişlerdir.

Önceki çalışmalar, partusisten'in 5-10 mcg/kg/dakika IV dozlarında, patolojik ağrıları normalleştirdiğini göstermektedir. Partusisten, annenin arteriel kan basıncında, çok az bir düşüşe sebep olmakta, fetusun kalp atım sayısında, minimal bir artış göstermektedir.

Şimdiye kadarki neticelere göre, patolojik ağrıların regülasyonunu, doğumun süresini (travayı) kısaltmakta ve yeni doğanın genel durumunu düzeltmektedir.

Partusisten, oxytocin'in tatbiki sonucu ortaya çıkan patolojik ağrıların regülasyonunda da faydalı olmaktadır (3).

Partusisten'in karbonhidrat metabolizması üzerine olan tesirlerini inceleyen otörler; tokolitik olarak kullanılan diğer beta adrenerjik sempatomimetikler gibi bunun da glukogenoliz ve lipoliz tesir gösterdiğini ve glukoz toleransını bozduğunu tespit etmişlerdir. İnfüzyon şeklinde verilen partusisten'in, 48 saatlik aralıksız verilmesi sonunda, bütün glukoz değerlerinde (bilhassa açlık kan şekerinde orta değerlerde) yükselme olduğunu görmüşlerdir.

Mosler ve K.H. (12)'ya göre, Th 1165a'nın klinikte kullanılışı:

Dozajının iyi ayarlanabilmesi, kısa zamanda etkisini göstermesi ve yan tesirlerinin oldukça az olması nedeniyle, partusisten, 1968'den beri gebelikte aşağıdaki endikasyonlarda kullanılmaktadır:

1. Erken doğum tehdidinde;
2. Gebelikte, uterus ameliyatlarında (cerclage, myom enükleasyonu v.s.);
3. Doğumda ikinci ikizin, versiyon ve ekstraksiyonlarında veya placentanın elle çıkarılması sırasında (eğer isthmus uteri kontrakte olmuşsa);
4. Amnion kesesinin intakt olduğu hallerde, az veya orta şiddetteki placenta praevia kanamalarında;
5. Amnion kesesinin intakt, uterusun hipertonus ve distosilerinde, placentanın erken ayrılması ve fetusun ölmüş olduğu hallerde;
6. İntra veya ekstra amnial E_1 veya F_{2a} prostaglandin verildikten sonra, ölü fetusta devamlı uterus kontraksiyonları husulünde;
7. Fetal hipoksi (gestozlar, ileri derecede göbek bağı komplikasyonları, oxytocin'in yüksek dozunda, paraservikal blok) hallerinde.

Partusisten'in esas tatbik sahası, erken doğum tehdidindeki ağrılardır.

Amnion zarı yırtılmamış ve erken doğum tehdidi görülen vak'alarda, dilatol ile 26,5 gün, buna karşı partusisten ile 35 gün (ortalama en uzun süre), doğum ağrıları durdurulabilmiştir. Amnion kesesi yırtılmış vak'alarda, bu süre, dilatol ile 9,7 gün, partusisten ile 14,3 gün olmuştur.

Doğumdan önce görülen akut göbek bağı komplikasyonları akut placenta yetmezlikleri, ikinci ikizin uterus içinde ayak prezentasyonuna döndürülmesi ve ekstraksiyonunda; tokoliz endikasyonu kendini göstermektedir.

4 vak'ada, ikinci ikize, herhangi bir narkoza ihtiyaç göstermeden, ayak prezentasyonuna döndürülerek, ekstraksiyon yapılmıştır. 17 vak'ada, göbek bağı komplikasyonu, tokolitik endikasyon gösterdi.

CTG ile fetusun tehlikede olduğu tespit edilen 19 vak'ada, sezaryenden önce, tokolitik tedaviye tabii tutularak ağrının durdurulması ile, tehlikenin önlendiği görülmüştür.

Prensip olarak dilatol, ritodrine ve partusisten gibi beta stimülatörlerin tokolitik etkilerini, bütün uterus aktivite şekillerinde tespit edebildik (18).

Başarılı tokoliz için aşağıdaki şartlar mevcut olmalıdır:

1. Hamileliğin 28-37. haftalarında, çocuğun canlı olması;

2. Amnion kesesinin yırtılmamış olması;
3. Cervix kanalının, 3 cm'den az açılmış ve cervix'in yarısından daha az kısalmış olması;
4. Koordine ağrıların, Braxton-Hicks kontraksiyonlarından kuvvetli olması;
5. Çok kuvvetli ve çok sık doğum ağrıları olmaması; gereklidir.

M A T E R Y A L V E M E T O D

1976 yılında Hanau-St.Vincenz Hastanesi Doğum Kliniğinde, partusisten'i, 60 hasta üzerinde, tokolitik olarak kullandık.

Bu hastaları, şu endikasyonlarla kliniğe yatırdık:

1. 57 hastamızda, düşük ve erken doğum tehdidi ve hipertonic uterus kontraksiyonları;
2. 2 hastada, cervix yetersizliği (Bunlarda, cerclage ameliyatından sonra, proflaktik olarak tokolitik tedavi uygulandı);
3. 1 hastada da, ağır lupus eritamosis visceralis sonucu husule gelen aşırı vulva ödemi, tespit edildi. Hasta, partusisten tedavisi ile ağrıları önlenip, diüretik tedavinin de ilavesi ile ödemleri çözüldükten sonra, 37. haftada normal doğum yaptı.

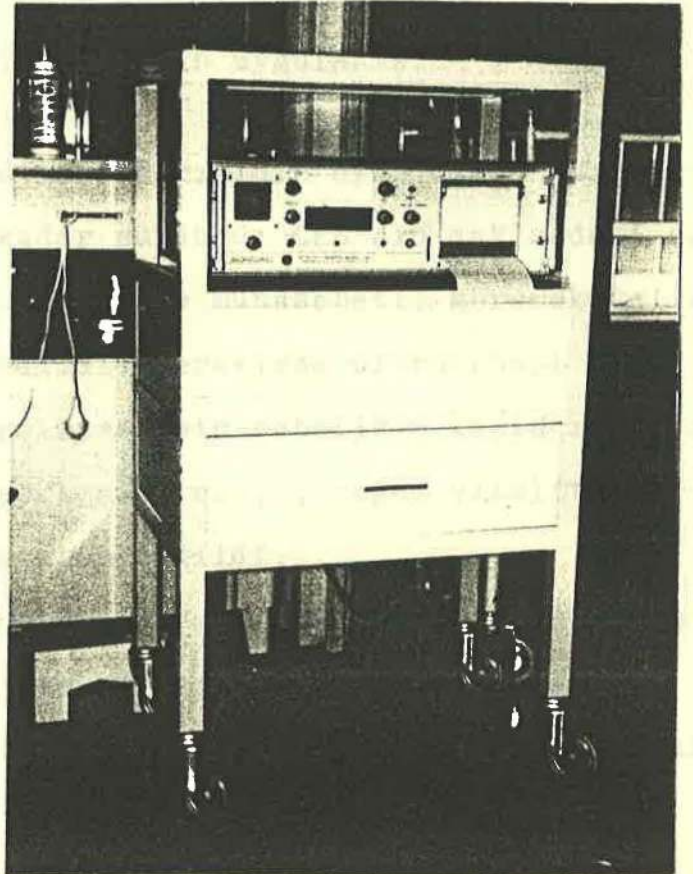
Düşük ve erken doğum tehdidi ile tokolitik tedaviye tabii tutulan 57 hastanın, gebelik haftasına göre dağılımı, şema 1'de gösterilmiştir.

Gebelik haftası	Hasta sayısı
13-16	2
21-24	6
25-28	10
29-32	17
33-36	22

Şema 1. Düşük ve erken doğum tehdidi ile tokolitik tedaviye tabii tutulan 57 hastanın, gebelik haftasına göre dağılımı.

Tedaviye başlarken ve tedavi sırasında, hastalar, Cardiotocograph (CTG) aleti ile kontrol edildi. Alet ve uygulanış şekli, Resim 3 ve Resim 4'de gösterilmiştir.

Resim 3.
Cardiotocograph Aleti





Resim 4.

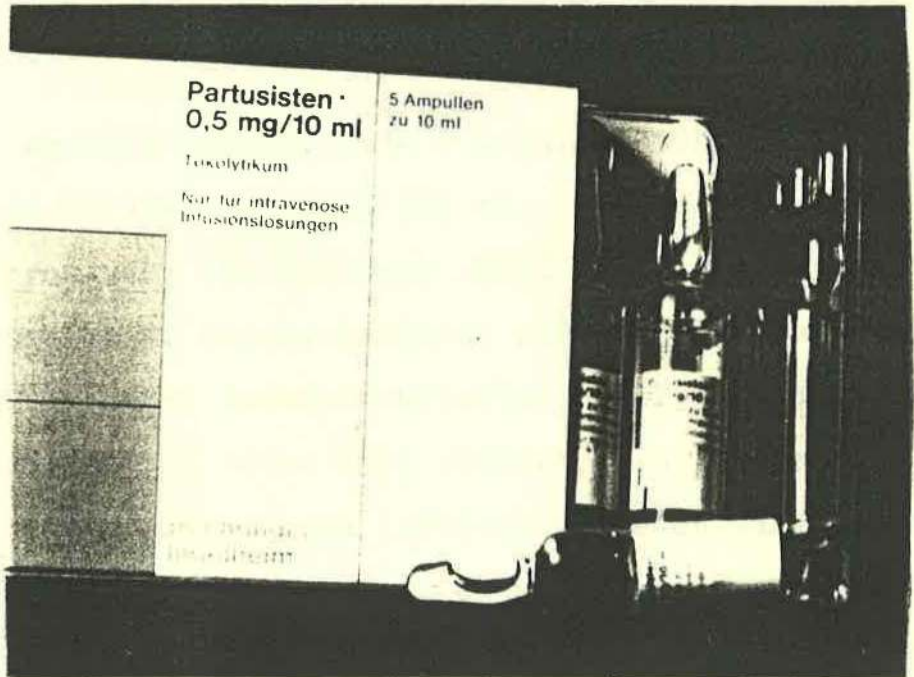
Cardiotocograph aletinin uygulanışı

Bu aletle, hastanın ağrısının olup olmadığı; varsa şiddeti, sıklığı ve ne kadar sürdüğü; ÇKS'nin dakikadaki sayısı ve uterus kontraksiyonları ile münasebeti, görerek ve işiterek aynı anda tespit edildi. Gerekirse ultraschall aleti ile de; çocuğun büyüklüğü, gelişmesinin gebeliğin kaçınıcı haftasına uyduğu, placentanın yerleşme yeri, çocuğun vitalitesi ve uterus içindeki duruşu kontrol edildi.

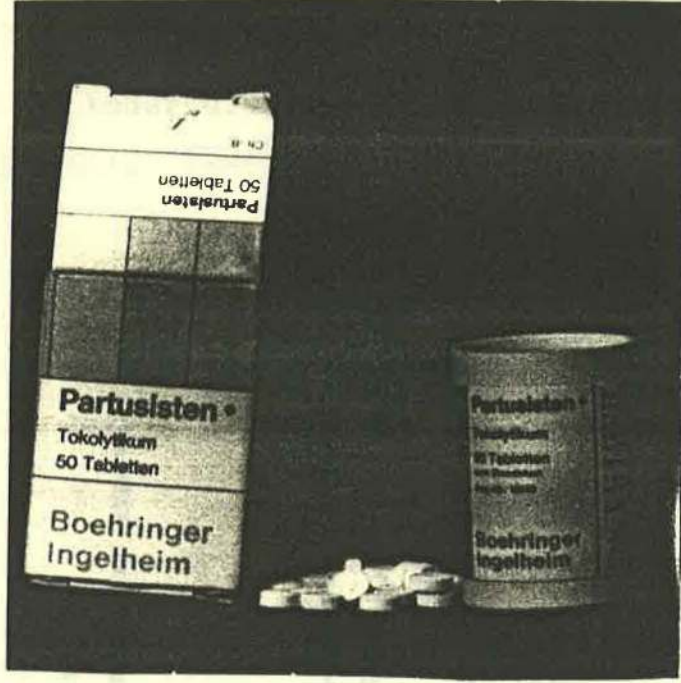
Yapılan muayenelerde; vaktinden önce gelen doğum ağrıları ve düşük tehdidi ile müracaat eden 57 hastamızdan 17'sinde, amnion zarı yırtılmış, portio 1 cm'ye kadar kısalmış

veya tamamen silinmişti. Canalis cervicalis, 3 cm. veya daha fazla açılmış durumda idi. Ayrıca bunlardan 6'sı, anamnezlerinde hiç tedavi görmemiş, cervix yetmezliği ile gelmişlerdi. 1 hastada, Rh uyuşmazlığı mevcuttu. 5 hastada, genital yolla yayılan intrauterin infeksiyon tespit edildi. 2 hastada, placenta praevia ve kanama; 1 hastada da dekolman görüldü.

Tedavimizde uyguladığımız Th 1165a (partusisten)'in, resim 3 ve resim 4'de görüldüğü gibi, 0,5 mg. tesirli madde ihtiva eden 10 ml'lik ampulleri ve 5 mg. tesirli maddeyi havi tabletleri, piyasada mevcuttur.



Resim 3. Partusisten Ampul (0,5 mg./10 ml.)



Resim 4. Partusisten Tablet 5 mg.

Hastalarımızda, önce 2 ampul partusisten'i 1 ampul isoptin ile beraber, % 5'lik 500 cc. levüloz içine karıştırarak, infüzyon yolu ile dakikada 10-30 damla olacak şekilde, tedaviye başladık. Dozaj; hastanın göstereceği reaksiyona göre ayarlandı. Nabız ve tansiyon arteriel, takip edildi. Uterus kontraksiyonları ve fetus kalp sesleri, CTG ile izlendi. Ağrılar kesildikten sonra, daha infüzyon bitmeden yarım saat önce, ağız yolu ile tedaviye geçildi. Önce, 4 saat ara ile, 1 tablet partusisten verildi. Ağrılar yeniden kuvvetlenmediği sürece, doz gittikçe azaltılarak tedaviye devam edildi. Bu arada kontrol neticesinde, artık ağrıların kesildiği tespit edilmişse, hastaların yavaş yavaş gezinmesine müsaade edildi. Ağrıların yeniden şiddetlenmesi halinde, hastalar tekrar infüzyon tedavisine alındı.

Fetusun, en az 36. gebelik haftasına ve 2500 gr. doğum ağırlığına kadar ulaşmasını sağlayan tedavinin, başarılı olduğunu kabul ettik. Partusisten ile tedaviye, 36. haftadan sonra (ultraschall ile yapılan cephalometri, çocuğun büyüklüğünü normal göstermişse) son verdik.

Aşağıda takdim ettiğimiz 1 vak'amızda, tatbik edilen partusisten'in, uterus kontraksiyonlarını önlediği ve bu tokolitik etkinin, CTG ile alınan orijinal grafide tespiti görülmektedir.

Hastanın adı: Monica Birke

Doğum tarihi: 13.6.1951

Adresi: Salzgitter-Lebenstedt-Krumchdamm-37

Müracaat tarihi: 21.1.1976

Hasta, 21.1.1976 tarihinde, vaktinden önce gelen sancı, erken doğum tehdidi ve placenta praevia partialis sebebiyle, kliniğimize yatırıldı. 18.2.1976 tarihine kadar partusisten ve isoptin tedavisi uygulanarak, ağrıları giderildi. Bu tedavi, 2 ampul partusisten + 1 ampul isoptin + 500 cc. % 5'lik levülöz şeklinde idi.

İnfüzyon sürati ve dozu, doğum sancılarının şiddetine göre düzenlendi. Bu arada sedatif verildi. CTG ile takip edildi. Sancıların, başlangıçtaki ve tedaviden 3 saat sonraki durumu, hastanın orijinal CTG'sinde, karşılaştırmalı olarak izlenebilmektedir (Grafik 4).

Hastanın tahmini doğum tarihi, 12.3.1976 idi. Ancak 18.2.1976 tarihinde hastada, vaginal kanama başladı. Yapılan ultraschall muayenesinde, placenta praevia partialis tespit edildi. Hasta, hemen sezaryene alındı. Çocuk ve anne kurtarıldı.

1977-1978 yıllarında, Neuwied-St.Eliesabeth Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde, 20 ay içinde, aşağıdaki şemada gösterilen endikasyonlarda, 86 hastada tokolitik tedaviye baş vurduk. Tedavide, Th 1165a (partusisten) uyguladık.

Endikasyonlar	Gebelik haftası	Hasta sayısı
Abortus imminens	8-16	39
Partus immaturus	17-28	21
Partus prematurus	29-38	23
Gebelikleri sırasında jinekolojik, abdominal ameliyatlardan önce ve sonra		2
Cerclage ameliyatından sonra proflaktik olarak		1

Şema 2.

Bu çalışmamızdaki hastalarımızda, aşağıdaki tedavi şemasını uyguladık:

Intravenöz	Oral	
2 ampul partusisten + 4 ampul isoptin (4 80 mg.) + 500 ml. % 5'lik levüloz, en az 48 saat zarfında, dakikada 10-30 damla süratle.	24 saatte verilen partusisten tablet sayısı	24 saatte verilen isoptin draje (4 40 mg.) sayısı
	1-5 gün 8x1	4x1
	6-10 " 6x1	3x1
	11-16" 4x1	2x1

Bu şemadaki tedaviyi uyguladığımız esnada hastalar, yeniden infüzyon tedavisine hiç ihtiyaç göstermediler.

Otörler, partusisten'in, diğer tokolitiklere nazaran, çok daha az yan tesirlerinin olduğunu belirtmişlerdir. Biz de onlar gibi, partusisten'in kardio-vasküler yan tesirlerini önlemek için, isoptin'in 80 mg'lık ampullerini veya 40 mg'lık tabletlerini kullandık.

- Gebeliğin erken devrelerinde uygulanan partusisten tedavisi esnasında, hastalarda subjektif şikayetler ortaya çıktığı zaman, günde birkaç kez, nabız ve tansiyon kontrolü yapıldı.

Erken gebeliklerde görülen şikayetler, objektif olarak CTG ile net bir şekilde tespit edilememektedir.

Gebelerde, jinekolojik abdominal operasyon mecburiyeti hasıl olduğu zaman, abortus imminens ve erken doğum husule gelmemesi için, ameliyatlarından önce, ameliyat sırasında ve ameliyattan sonra; partusisten, proflaktik olarak kullanılmıştır.

B U L G U L A R

60 vak'alık birinci gruptaki hastalarımızdan ikisi, cervix yetersizliğinden dolayı, cerclage ameliyatına tabii tutulmuşlardı. Bunlarda partusisten, proflaktik olarak uygulandı. Bir hastada ise, lupus eritematosus visceralis nedeniyle husule gelen vulva ödemi sebebiyle, partusisten, proflaktik olarak uygulandı. Ayrıca bu hastaya diüretik tedavi verildi.

Bu gruptaki diğer hastalarımızda uyguladığımız partusisten ile tokoliz tedavisinde, şu bulguları elde ettik:

1. 57 hastadan 23'ünde (% 40,4), tedavi başarılı oldu. Yani gebelik süresi, en az 36. haftaya kadar ulaştı. Yeni doğanların ağırlıkları, en az 2500 gr. veya daha fazla idi.

2. Aynı şekilde, 23 hastada (% 40,4), başarıya ulaşamadı. Bu 23 hastanın muayene bulgularını, şöyle özetleyebiliriz:

17 hastanın, daha tedavinin başında, amnion zarı yırtılmış, portio 1 cm'ye kadar kısalmış veya tamamen silinmişti. Canalis cervicalis, 3 cm. veya daha fazla açılmış durumda idi.

6 hasta, cervix yetmezliği ile gelmişti. Bu hastaların anamnezlerinde, tokolitik tedavi bulunmuyordu.

Buna rağmen, hepsinde ağrılar durdurulabildi. Fakat hiç birinde, 36. haftaya kadar ulaşılamadı. Bunlardan sadece 6 hastada, tokoliz tam manası ile başarısız oldu.

3. 11 hastada (% 19,2), tokolize erken son verilmek zorunda kalındı. Bunlardan birinde, tedaviyi tolere edemediği için (kalp sıkışması, taşikardi), tedavi kesildi. Taşikardisi dakikada 148 atımdan fazla idi. Fakat huzursuzluk, titreme gibi yan tesirler, hastalar tarafından zamanla tolere edilebilmiştir.

2 hastada, çocuklar, intrauterin olarak vefat etti. Bunlardan birinde sebep, en ağır şekilde Rh uyuşmazlığı ve hidrops universalis idi. Burada iki defa transabdominal kan transfüzyonu yapılmış, yine de netice alınamamıştır. İkinci-sinde sebep bulunamadı.

5 hastada, genital yolla yayılan intrauterin enfeksiyon tespit edildi.

2 hastada, placenta praevia ve kanama nedeniyle, başarılı olunamadı.

1 hastada da, placentanın yerinden erken ayrılmasından dolayı, tokolitik tedaviye son verildi.

Özet olarak 23 hastada, Th 1165a ile yapılan tokolitik tedavi, başarılı olmuştur. Yani gebelik, en azından 36. haftaya kadar ulaşmıştır. Bu hastalarda ortalama tedavi süresi 16 gün olarak tespit edilmiştir.

Partusisten tedavisine tabii tuttuğumuz 86 vak'alık ikinci grup hastalarımızdan, 6-16. gebelik haftalarında müracaat eden 40 hastanın tedavi endikasyonları, şema 4'te gösterilmiştir.

Hasta sayısı	Endikasyonlar
19	Ağrı
20	Ağrı ve uterus kanaması
1	Retroflexio uteride, situs düzeltilmesi esnasında, proflaktik olarak

Şema 4.

İkinci gruptaki 86 hastamızdan, 17-38. gebelik haftalarında bulunan 46 gebeyi ise; partus immaturus, partus prematurus, gebelikleri sırasında jinekolojik ameliyat zorunluluğu nedeniyle ve cerclage ameliyatından sonra proflaksi amacıyla, partusisten ile tokolitik tedaviye aldık. Bunlardan 34'ü, kliniğimizde doğum yaptı.

Şemada görüldüğü üzere, 40 hastadan 19'u, erken gelen ağrıdan dolayı, erken düşük tehdidi ile müracaat etmiştir. 20'si, erken ağrı ve uterus kanaması ile müracaat etmiştir. 1 tanesi de, uterusun düzeltilmesi için müracaat etmiştir.

Her üç endikasyon grubunda da tedavi dozajı, hastar gösterdiği reaksiyona göre düzenlendi. Oral tedavide en geç 1 saat sonra; İV tedavide ise en geç 1,5 saat sonra, ağrılar ka boldu. Nabız sürati, oral en yüksek dozda (8 tablet/24 saat), dakikada 126; infüzyon tatbikinde ise, en yüksek dozda

(30 damla/dakika) dakikada 138 olmuştur. Fakat dozun azaltılması ile, nabız normal seviyesine inmiştir.

Oral tedavide, kan basıncında, herhangi bir düşüş görülmedi. IV tatbikte, çok az vak'ada, tansiyonda hafif bir düşüş tespit edildi.

Yan tesir olarak, nadiren kalp çarpıntısı, hafif huzursuzluk görüldü ve bulantı, baş dönmesi şikayeti ile, hiç karışlaşmadı. Ayrıca bu tesirlerden dolayı tedaviye ara verme gereği olmadı.

Erken düşük tehdidi gösteren 39 hastadan hiçbirisi, hastaneye tekrar müracaat etmediler. 12 hasta, normal doğumla normal bebek dünyaya getirdiler. 1 tanesi, sectio-caesarea cervicalis ile doğum yaptı. İki tanesi, düşükle sonuçlandı. Bunlardan her ikisinde de, histolojik olarak, embrional kısımlar tespit edilemedi. Bu demektir ki; bu hastalar bize geldiklerinde, normal gebelikleri önceden son bulmuştu. 24 hastayı ise, kliniğe gelmediğinden takip edemedik.

Neticede, erken gebelikte, partusisten'in, tokolitik tedavide oldukça başarılı sonuç verdiği anlaşılmıştır.

Müdahalesiz doğan 12 çocuğun, gelişmeleri normal ve Apgar-Score'ları 10 olarak bulunmuştur. Th 1165a tedavisine uzun süre devam etme imkanı göstermemiş annelerden doğan 3 çocuktan bir tanesinde, myelomeningoccele ve hydræcephalus görüldü. Çocuklardan 9'unun ağırlıkları, 3000-4150 gr. arası; 3'ü ise, 2500-3000 gr. arasında tespit edildi. 1 tanesi, 2500 gr. idi.

Müdahalesiz doğan çocuklardan 12'si, perinatal devrede normal seyir gösterdi. Gelişme hatası gösteren bebek, doğumdan 12 saat sonra öldü.

Gebelikleri sırasında, ağız yolu veya İV yolla tokolitik tedaviye tabii tutulan annelerin çocuklarında, gelişme yönünden her hangi bir farklı bulgu tespit edilmedi.

T A R T I Ŗ M A

Birinci grup hastalarımızda; partusisten ile tokolitik tedaviden, % 79 oranında başarılı sonuçlar elde ettik. Ortalama tedavi süresini 16 gün olarak bulduk.

Düşük ve erken doğum tehdidi ile kliniğimize müracaat eden bu hastalarımızda; tokolitik tedaviye, önce infüzyon ile başlayıp, kanama ve ağrılar kesildikten sonra, oral yolla devam etmiştik. Kardio-vasküler yan tesirleri önlemek için isoptin kullanmıştık. Bu şekilde yaptığımız tedavi ile, yan etkileri asgari orana düşürmeye çalıştık. Ufak çapta görülen yan etkileri de, hastalar tolere ettiler.

İkinci grup hastalarımızda; tokolitik tedaviden % 73,4 oranında başarı elde ettik. Ortalama tedavi süresi, bu grup hastalarımızda 14 gündü.

Jung ve çalışma arkadaşları da (21); Th 1165a ile, tokolitik tedavi yapmışlardır. Başarı oranları, % 76'dır. Onlar, önce mutlak yatak istirahati altında partusisten'i, 0,001 mg.- 0,0015 mg/dakika miktarında infüzyon ile vermişler-

dir. Kanama kesildikten iki gün sonra, oral tedaviye geçmiş dir. Bizden farklı olarak; onlar tedaviye, ayrıca östradiol progesterone'u da ilave etmişlerdir. Neticede, erken düşük ditleri için en uzun tedavi süresini ortalama 6,2 gün; 17. belik haftasından sonraki düşük tehditleri için 9,3 gün bul lardır.

Streller (14); düşük tehdidi ve erken doğum neden müracaat eden 150 hastada, tokolitik tedavi için partusiste uygulamışlardır. % 68 oranında başarı elde etmiştir. Cercla uyguladığı vak'alarda en uzun tedavi süresini 6,7 gün; amni kesesinin erken yırtılmış olduğu düşük tehdidi vak'alarında ise, en uzun tedavi süresini 8 gün bulmuştur.

V. Unbehaun ve çalışma arkadaşları (18); 1968 il 1972 yılları arasında, partusisten ile yapılan tokolitik te vi araştırmaları sonuçlarında, erken doğum oranında düşüş g müşlerdir.

Scholtes (15), Löser ve çalışma arkadaşları (11) partusisten ile tokolitik tedavi yapmışlar ve % 80 oranında başarılı sonuçlar almışlardır. Bu tedavi sırasında; nabızda hızlanma, tansiyonda düşme, huzursuzluk hissi gibi yan tes lerin dışında, minimal derecede glukogenoliz ve lipoliz hus geldiğini tespit etmişlerdir.

Otörlerin bulguları ile, bizim tespit edebildiğimiz bulguları, karşılaştırdığımızda, öneml bir farklılık müşaha etmedik.

S O N U Ç

Yatak istirahati ve beta-adrenerjik tokolitik tedavi ile; utero-placental dolaşım daha da düzelmekte, ağrılar önlenmekte, gebelik süresi uzamaktadır. Neticede erken doğum nispeti ile perinatal ölüm sayısı azalmaktadır.

Vaktinden önce ortaya çıkan doğum ağrılarında; gebeliğin erken devrelerinde ve bilhassa 16. gebelik haftasından sonra ortaya çıkan abortus imminens vak'alarında; cervix yetmezliğinde uygulanan cerclage ameliyatlarından önce ve sonra, proflaktik olarak; doğum periodunda çok sık, şiddetli ve inkoordine uterus kontraksiyonlarında; göbek bağı komplikasyonlarında; partusisten kullandık.

Partusisten tedavisi sırasında, annenin nabızı ve tansiyonu, fetusun kalp atım sayısı, muntazaman kontrol edilmelidir. Tedaviden önce ve tedavi sırasında, annenin EKG'sinin kontrol edilmesi tavsiye olunur. Partusisten ile infüzyon tedavisi esnasında, annenin yan pozisyonda yatması daha uygun olur. Kalp rahatsızlığı olan hastalar (valvulopati, obstruktif

myokardiopati, myokardit), partusisten ile tedavi edilemezle Tokolitik tedaviye alınmadan önce hasta, ateşli bir enfeksiyon hastalığı, bilhassa myokarditis yönünden incelenmeli; varsa partusisten ile tedaviye alınmamalıdır. Sempatikomimetiklere hassas hastalar, dikkatli kontrol altında ve düşük dozda partusisten ile tedavi edilmelidirler. Aynı zamanda verilen diğer ilaçların, yan tesirleri de göz önüne alınmalıdır.

Müstesna olarak, annenin nabzının çok yükseldiği (130/dakika'nın üzerinde) hallerde, partusisten dozajı düşürmeli; solunum yetmezliği, dyspnea, göğüste sıkışma hissi, kalp yetmezliği şikayetlerinde, partusisten tedavisine son verilmelidir. Çünkü potasyum eksikliğinde, sempatikomimetiklerin myokard üzerine etkileri, daha da kuvvetlenecektir. Daha önceden ağız yolu ile potasyum vermek gerekir. Kaide olarak, potasyum vermeden, tokolitik tedaviye başlanmaz.

Tokolitik tedavi esnasında, placentanın erken ayrılması semptomlarının hafif şekilleri ile karşılaşılabilceği, göz önüne alınmalıdır.

Tokolitik tedavi esnasında, barsakların muntazaman boşalmasına dikkat edilmelidir. Az da olsa, barsak atonileri rastlanabilir.

Anne nabzının muntazaman kontrolü sırasında, nabızdaki yükselme sonucu, verilen dozajın yüksek olduğu tespit edilebilir. Bu durumda subjektif yan tesirlerin önüne geçilebilir. İnfüzyonla tedavide, damla adedini azaltıp çoğaltarak, dozaj gayet kolay ayarlanabilir.

Amnion kesesinin açık olduğu vak'alarda, cervix'in 2-3 cm.'den fazla açık olduğu hallerde ve collum'un yaridan çok kısaldığı durumlarda; tokolitik tedavide başarı şansı, oldukça azdır. Bu hususun da göz önünde tutulması gerekir.

Sonuç olarak, partusisten kullanılırken; endikasyonun çok iyi seçilmesi, yan etkilerin dikkatle takip edilmesi ve dozun iyi ayarlanması gerekmektedir. Bunlar yerine getirildiği taktirde, Th 1165a (partusisten)'in, şimdiye kadar olduğu gibi, günümüzde de; erken doğum adedinin azaltılmasında, erken doğum ağrılarının önlenmesinde ve nihayet perinatal ölüm nispetinin düşürülmesinde kullanılabilen, en iyi tokolitik olma özelliğine sahip bir ilaç olduğu kanısındayız.

Ö Z E T

Bu çalışmada; tokolitik tedavinin öneminden ve tokolitiklerden bahsedilmiştir.

Daha sonra, yeni bir tokolitik madde olan Th 1165a (partusisten)'in tarihçesi, kimyasal yapısı, fizyolojisi anlatılmıştır. Değişik dozlarda, uterus adalesine tesiri, grafiklerle gösterilmiştir.

Partusisten'in klinikte uygulanmasında, hastaların muayene ve kontrollerinde, sık sık faydalandığımız aletlerden, cardiotocograph ve ultraschall'dan kısaca bahsettikten sonra, partusisten'in bugün piyasada mevcut olan, 0,5 mg'lık müessir maddeyi havi 10 cc'lik ampulleri ve 5 mg'lık tabletleri fotoğraflarla gösterilmiştir.

Kliniğimizde partusisten'i, uygun endikasyonlarda tokolitik olarak tedavide kullandık. 60 ve 86 vak'alık iki ayrı çalışmamızda, partusisten'i, gebeliğin erken devrelerinde ve 16. gebelik haftalarından sonra erken doğum tehdidinde kullandık. Birinci grup hastalarımızda % 79; ikinci grup vak'alarımızda % 73,4 başarı elde ettik. Gebelik, en az 36. hafta-

ya kadar uzatılabildi. Doğan çocukların ağırlıkları da 2500gr ve üzerinde idi. Partusisten'in; çok az yan tesirinin olduğu; kardio-vasküler sisteme olan yan tesirin isoptin ile önlendiği görüldü. Diğer yan tesirlerinin de, zamanla hastalar tarafından tolere edildiği görüldü.

Diğer otörlerin, partusisten ile yaptıkları tokolitik tedavi çalışmalarından ve aldıkları neticelerden bahsedildi. Tokolitik tedaviden aldıkları neticeler bizim bulgularımızdan farklı değildi.

Neticede, diğer otörler gibi biz de; partusisten'in halen en iyi tokolitik ilaç olduğu kanaatine vardık.

L I T E R A T Ü R

1. Arisan, K. : Doğum Bilgisi. Çeltüt Matbaacılık Koll. Şti. İstanbul, 1978, 561.
2. Bellman, O., N.Lang, H. Hinckers und H. Schleubusch:
Zum Einglub des Th 1165a auf den Kohlenhydratstoffwechsel.
Symposion über Th 1165a (partusisten) beider Behandlung in
der Gebürtshilfe und Perinatologie. Schlob Reisenburg,
6-7 Oktober 1973. G. Thieme Verlag Stuttgart.
3. Boehringer Sohn Ingdeheim. Partusisten (tokolytikum). Mai
1980.
4. Hoffmann, G. : Haupt und Nebenwirkungen eines neuen Wehen
hemmers (Th 1165a, Berotec) im In-vitro-Versuch am Ratten
und Mauseuterus und bei der kreßenden Frau. Inaugural-Dis
sertation, Frankfurt/Main, 1971.
5. Hon, E.H. Kubli, F: Persönliche Mitteilung, 1967, in Sche
H.: Intrapartale Tokolyse zur Vermeidung der Geburtshilfi
chen not operationen Gynäkologie-8: 28 (1975).
6. Hüter, J.: Wehenregulatorische Eigenschaften von Th 1165a

- Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatalogie, Schlob Reisenburg, 6-7 Oktober 1973. G. Thieme Verlag (Stuttgart)
7. Jung, H. F.K. Klöck und H. Chentraine: Die Behandlung der drohenden Fehlgeburt mit Th 1165a (partusisten) symposion über Th 1165a (partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatalogie, Schlob-Reisenburg, 6-7 Oktober, 1973. G, Thieme Verlag Stuttgart.
 8. Jung, H.: Pathologie der Wehentätigkeit, Gynäkologie 7: 2 (1974).
 9. Klöck, F.K., H.Jung und Chatraine: Behandlung der drohenden Frühgeburt mit partusisten. Symposion über Th 1165a (partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatalogie, Schlob-Reisenburg 6-7 Oktober 1973. G. Thieme. Verlag, Stuttgart.
 10. Künzel, W.: Der einfluß von Partusisten (Th 1165a) auf fetale und placentare. Symposion über Th 1165a bei der Behandlung in der geburtshilfe und Perinatalogie, Schlob-Reisenburg, 6-7 Oktober 1973. G. Thieme Verlag Stuttgart.
 11. Löser und Mitarbeiter-Kardiotoxische Wirkung des Tokolytikums Fenoterol (partusisten) beim Neugeborenen.-Gynäkologische Praxis Zeitschrift für Frauenheilkunde und Geburtshilfe. (1982) 50-51.
 12. Mosler, K.H.: Die Klinische Anwendung des Tokolytikums. Th 1165a. Symposiom über Th 1165a (partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe, und Perinatalogie. Schlob-Reisenburg 6-7 Oktober 1973. G. Thieme Verlag. Stuttgart.
 13. Rüther, K.: Die Tokolytische Wirkung der Substans Th 1165a bei Oraler Aplkation.-Symposion über Th 1165a (partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatalogie.

Schloß-Reisensburg., 6-7 Oktober. 1973, G. Thieme Verlag
Stuttgart.

14. Streller, I.: Zur Pharmakologie von Partusisten (Th 1165a)
am uterus.-Symposion über Th 1165a bei der Behandlung in
der Geburtshilfe und Perinatologie, Schlob-Reisensburg,
6-7 Oktober 1973 G. Thieme Verlag. Stuttgart.
15. Scholtes, G.: Prophylaktische Tokolytika-Gabe bei Zwilling-
schwangerschaften. Symposion über Th 1165a (partusisten)
bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie,
Schloß-Reisensburg. 6-7 Oktober. 1973, G. Thieme Verlag.
Stuttgart.
16. Unbehau, V., A. Conradt und C.M.Schlotter.: Untersuchun-
gen über das Verhalten von Parametern des Kohlenhydrat- und
Fetschwechsels sowie von humanem placentarem Lactogen (HPL)
und serum Kalium Während oraler Langzeitmedikation von
Th 1165a. Symposion über Th 1165a (partusisten) bei der
Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie. Schloß-
Reisensburg 6-7 Oktober 1973. G. Thieme Verlag. Stuttgart.
17. Van der Crabben, H.: Auswirkung der Behandlung mit partu-
sisten auf der zustand des Neugeborenen und seine Postpar-
tale Entwicklung. Symposion über Th 1165a (partusisten)
bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie.
Schlob-Reisensburg 6-7 Oktober 1973, G. Thieme Verlag,
Stuttgart.
18. V. Unbehau, A. Conradt., E.Meiswinkel-Aspekte der
Therapie drohender Frühgeburten. Med.Welt. 23/Heft51/1972.
19. Von E. Koepke und G.Seidenschnur.- Indukationen und Erge-
bnisse der Uterutokolyse Originalarbeiten. Zentralblatt
für Gynäkologie Band 96-Heft 7-1974.

20. Weidinger, H.W, Wiest: Behandlung der Vorzeitigen Wehentätigkeit mit einer neuen Tokolytikum und Isoptin. Fortsch. Med. 89, 1389-1391 (1971).
21. Wernicke, K., D.Berg, J. Schulz und R. Lade: Die Wirkung des Beta-Stimulators Th 1165a auf Kardiovaskuläre parameter, Blutgase und pH-Werte von Mutter und Fet. im Tierexperiment Symposium über Th 1165a (partusisten) bei der Behandlung in der Geburtshilfe und Perinatologie. Schloß Reissensburg 6-7 Oktober 1973 G. Thieme Verlag Stuttgart.