

Ritodrin Uygulanan 24-34 Haftalık Gebelerin Preterm Bebeklerinde Perinatal Asfiksi İndikatörü Olarak Kord Kanı Ph, Kan Gazları, Kreatin Fosfokinaz ve MB İzoenzimi Analizi

Dr. Tuncay Küçüközkan¹, Dr. Süha Sönmez², Dr. Sedat Kadanalı¹, Dr. Ali Dinçay Kavaklı¹,
Dr. Ruşen Atmaca²

Tokoliz amacı ile ritodrin verilen ancak yinede preterm doğum geçiren gebelerin bebeklerinde olası perinatal asfiksini ritodrin nasıl etkilediğini göstermek amacı ile yapılan bu çalışmada; ritodrin uygulanan 55 gebe ile ritodrin uygulanmayan 55 gebenin bebeklerinde umbilikal venöz kord CK-Total, CK-MB değerleri, umbilikal arteriyel kord kan gazları ile maternal ven kan gazları değerleri çalışıldı. Sonuçta fetal asfiksi kriterlerine sahip bebeklerde CK-Total ve CK-MB değerlerinin yükseldiği, ritodrin tedavisinin ise perinatal asfiksi tablosunun ağırlaşmasına neden olduğu saptandı. [Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi 1996;3(2):101-106]

Anahtar Kelimeler: Ritodrin, preterm eylem, fetal distress

Umbilical cord blood pH, blood gases, creatin phosphokinase and MB isoenzyme analyses in preterm infants of ritodrine administered 24-34 weeks pregnant women as an indicator of perinatal asphyxia

In this study, umbilical venous cord CK-Total, CK-MB levels, umbilical arterial cord blood gases and maternal venous blood gas levels are measured in infants of 55 ritodrine administered and 55 non-ritodrine administered mothers in order to document how the possibly perinatally asphyctic infants of pregnant, who are given ritodrine but still giving preterm labor, are effected from ritodrine. As a result CK-Total and CK-MB levels are elevated in infants with fetal asphyxia and ritodrine treatment caused worsening of perinatal asphyxia. [Journal of Turgut Özal Medical Center 1996;3(2):101-106]

Key Words: Ritodrine, preterm labor, fetal distress

Asfiksi respiratuar gazların değişiminin yokluğu ya da yetersizliği ile karakterize patolojik bir tablodur. Asfiksi hem hipoksi hem de hiperkapni yapar (1,2). Karbondioksit birikmesi solunum asidozuna neden olur. Dokular yeterince oksijen alamadığı için anaerobik glikolize bağlı laktik asit birikmesi yüzünden, buna bir de metabolik asidoz eklenir. Kardiak output artar ancak hipoksi veya asfiksini daha ağır derecelerde kardiak output düşer. Ağır veya uzamış asfiksi dönemlerinde az perfüze edilen (feda edilen) doku ve organlar anaerobik glikoliz ve laktik asit üretimi nedeniyle asidotik olurlar. Bu da myokard depresyonuna yol açar ve kan basıncında kademeli azalma nedeniyle yaşamsal organlarda perfüzyonun bozulup kalıcı

doku hasarı gelişmesine neden olur (3). Doku hasarının ağırlığı, kan akımının yetersizliği (yani doku hipoksisi) ile resüsitasyonun (yani dokuların reoksijenizasyonun) başlatıldığı zaman aralığının uzunluğuna bağlıdır (4,5).

Çalışmamızda preterm travay tedavisinde sıklıkla kullanılan ve etkili bir β-adrenarjik ajan olan ritodrinin perinatal asfiksiyi ne şekilde etkilediğini saptamak amacı ile umbilikal kord kan gazları, CK-Total, CK-MB değerlerini inceledik.

¹ Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - Erzurum.

² İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - Malatya

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ocak 1991 ile Temmuz 1993 tarihleri arasında A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine preterm eylem nedeniyle müracat eden ve tokoliz amacıyla ritodrin uygulanan 178 gebe ile kontrol grubu olarak seçilen yine A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine preterm eylem nedeniyle başvuran ancak tokoliz sınırının aşılmış olmasından dolayı ritodrin uygulanamayan 55 gebe üzerinde yapıldı. Çalışmaya katılan gerek tedavi gerekse kontrol grubundaki annelerden detaylı bir anamnez alınarak genel fizik ve pelvik muayeneleri yapıldı. Annelerde hipertansiyon, diabetes mellitus, hipertroidi, hemoraji, kardiyak hastalıklar, önceden geçirilmiş operasyonlar, korioamnionitis gibi patolojiler, fetuslarda ise intrauterin gelişme geriliği gibi ek komplikasyonlar olmamasına dikkat edildi.

Çalışmada preterm travay; 24-34 haftalık bir gestasyonal yaşa sahip gebelerde düzenli uterin kontraksiyonlar ve servikal dilatasyonun oluşması ile tesbit edildi ve tedavi grubuna dahil olanlarda derhal ritodrin tedavisine geçildi. Preterm eyleme sahip olup ritodrin tedavisi uygulanan 178 gebeden 123'ünde tokolitik tedavi ile gebelik süresi 36. haftaya dek uzatılabildiği için bu 123 gebe daha sonra çalışma dışı bırakıldı.

Ritodrin ile tedaviye alınan 178 preterm gebede şu kriterlerin olmasına dikkat edildi:

1. Gestasyon yaşının 24-34 hafta olması
2. Fetal membranların intakt olması (Poş +)
3. En az 1 cm, en çok ise 4 cm lik bir servikal dilatasyona sahip olup düzenli uterin kontraksiyonlar ile preterm eylemin başlamış olması (6-8).

Çalışmamıza dahil olan tedavi grubunda tokoliz şu şekilde gerçekleştirildi; öncelikle 50 ml serum fizyolojikte 50 mg ritodrin HCL içerecek şekilde tokolitik mayi hazırlandı. Daha sonra hazırlanan bu mayiden bir dosiflowmetri aracılığıyla 100 µgr/dk (dakikada 20 damla) olarak ayarlanan dozda verilmeye başlandı. Bundan sonra ise her 15 dakikada bir 50 µgr/dk (10 damla) yükselecek şekilde artırıldı. Bu işleme kontraksiyonlar duruncaya (123 gebeye) veya maksimum doz olan 350 µgr/dk'ya ulaşıncaya kadar (55 gebede) devam

edildi. Kontraksiyonların durdurulması başarılan 123 gebede bu dozda (kontraksiyonların durduğu dozda) tedavi 24 saat daha sürdürüldü. Tedavinin son 30 dakikasında ise 10 mg ritodrin (1 tablet) oral olarak verildi. Daha sonra oral ritodrin her 2 saate bir 10 mg ve sonrasında 6 saatte bir 10 mg verilerek gebeliği 36. gebelik haftasına ulaştırıncaya kadar tedaviye gerektiği kadar devam edildi (8-15). Böylelikle preterm travay durdurulmuş olan 123 gebe çalışma dışı bırakıldı.

Doğum sonrası 1. ve 5. dakikada tüm bebeklerin Apgar skorları ölçüldü, boy ve kiloları kaydedildi. Majör ve minör konjenital anomaliler açısından tüm bebekler pediatristlerce kontrol edildi. Doğumlar sonrasında şu kriterlerden en az 3 tanesine sahip olanlar asfiktik bebek olarak kabul edildi:

1. 1. dakikada Apgar skorunun 5 in altında, 5. dakikada ise 7 nin altında olması.
2. Devamlı solunum başlamadan önce 1 dakikadan fazla mekanik ventilasyona ihtiyacı olanlar.
3. Arteryal kan pH'sının 7.20 den az oluşu.
4. Anormal kalp hızı monitörizasyonu bulgusu (16).

Daha sonra çalışma için kan örnekleri alındı. Kan örnekleri alınırken hastalar supin pozisyondaydı ve en 15 dak. bu pozisyonda kalmışlardı (3). Maternal venöz kan, kübital venden, umbilikal kord arter kanı ise kord klemplenip kesildikten sonra heparinize şırınga ile alındı (2'şer cc). Sonra tüpün ağzı plastik kapak ile kapatılarak hemen çalışılmak üzere biyokimya laboratuvarına gönderildi (3,16-19). Umbilikal kord ven kanı kord klemplendikten sonra kesilerek yine heparinize enjektör ile alındı (3 cc) ve aynı şekilde ağzı kapatılıp buz içerisinde laboratuvara gönderildi (3,20-22). Postpartum 2. ve 3. günlerde bebeklerin femoral veninden heparinize enjektör ile alınan kanlar (2 cc) ise yine aynı şekilde ağzı kapatılıp buz içerisinde laboratuvara gönderildi. Alınan kan örneklerinde ilgili analizler fakültemiz biyokimya anabilim dalında çalışıldı.

Öncelikle gönderilen maternal venöz kan ve umbilikal kord arter kanında NOVA STAT PROFILE, 1988 (USA) kan gazları/pH analizörü ile kan gazları anında çalışıldı. Daha sonra yukarıdaki kriterlere göre perinatal asfiksi tanısı

konan bebekler için kord ven kanı ve bebek femoral ven kanı laboratuvarında 3000 devirde, +4°C'de santrifüje edilerek serumları ayrıldı ve kodlanarak -20°C'de deep-freeze'de donduruldu (3,20-22). Daha sonra da dondurularak biriktirilen kan örneklerinde gerekli enzim ölçümleri yapıldı.

CK-Total için (NAC-activated) optimize UV methodu ile 'WFD SCLAVO-Diagnostic Co via Fiorentina, ITALY, Cat no:81344' kiti kullanılarak, CK-MB içinse (Kinetik immunotest) immünoinhibisyon metodu ile 'WFD SCLAVO-Diagnostic Co via Fiorentina, ITALY, Cat no:81787' kiti kullanılarak Hitachi 717 otoanalizör ile enzim aktiviteleri tayin edildi. Bulgularımızın istatistiksel analizinde student's t testi ve korelasyon analizi kullanıldı (23).

Çalışma ve kontrol kapsamına alınan olgular şu şekilde gruplandırıldı.

GRUP Ça: Ritodrin tedavisine rağmen preterm

eylem durdurulamayan 55 gebeden 34'ünün bebeklerinde perinatal asfiksi tesbit edildi ve bunlar Grup Ça olarak kabul edildi. Bu gruba dahil gebelerden 21'i primigravid, 13'ü ise multigravid idi.

GRUP Çn: Ritodrin tedavisine rağmen preterm eylem durdurulamayan 55 gebeden 21'inin bebeklerinde perinatal asfiksi tesbit edilmedi; bunlar normal olarak değerlendirildi ve grup da Çn olarak kabul edildi. Bu gruba dahil 21 gebeden 4'ü primigravid, 17'si multigravid idi.

GRUP Ka: Ritodrin verilmeyen kontrol grubundaki 55 gebeden 18'inin bebeklerinde perinatal asfiksi meydana geldi ve bunlar grup Ka olarak değerlendirildi. Gruba dahil olan 18 gebeden 13'ü primigravid, 5'i multigravid idi.

GRUP Kn: Ritodrin verilmeyen kontrol grubundaki 55 gebeden 37'sinin bebeklerinde perinatal asfiksi meydana gelmedi ve bunlar da

Tablo 1. Vakalara ait klinik bulgular

	Grup Ça (n=34)	Grup Çn (n=21)	Grup Ka (n=18)	Grup Kn (n=37)
Gestasyonel yaş (hafta)	29,96±2,02	30,01±2,13	3,31±2,19	3,44±2,24
Bebek Ağırlığı (gram)	1372±682	1396±691	1398±684	1405±687
Apgar skoru (1. dakika)	4,1±2,3	6,3±1,4	5,1±1,7	6,7±1,2
Travay süresi (saat)	9,1±7,2	7,9±6,8	7,1±6,5	5,9±5,7

Tablo 2. Primipar ve multipar anne bebeklerinde kan pH'i, kan gazları, CK-Total ve CK-MB değerleri

Parametreler	Primipar anne bebekleri (n=50)	Multipar anne bebekleri (n=60)	t	p
pH	7,199±0,058	7,205±0,049	-0,60	>0,05
pCO2	49,02±4,65	48,43±4,59	0,60	>0,05
pO2	16,47±2,36	16,62±2,28	-0,34	>0,05
HCO3	17,10±2,73	18,05±2,31	1,98	>0,05
CK-Total	292±143	283±147	0,36	>0,05
CK-MB	197±78	189±94	0,48	>0,05

Tablo 3. Doğumdan sonraki 3 günde bebek CK-Total değerleri ortalamaları

Gruplar	CK-Total (1. gün)	CK-Total (2. gün)	CK-Total (3. gün)
Ça	389±153	984±217	867±181
Çn	247±144	465±133	381±93
Ka	302±133	694±176	560±144
Kn	211±150	356±147	269±87

Tablo 4. Doğumdan sonraki 3 günde bebek CK-MB değerleri ortalamaları.

Gruplar	CK-MB (1. gün)	CK-MB (2. gün)	CK-MB (3. gün)
Ça	284±107	542±189	443±181
Çn	149±59	224±120	198±98
Ka	208±99	356±176	307±159
Kn	129±79	171±69	149±82

grup Kn olarak kabul edildi. Gruba dahil gebelerin 12'si primigravid, 25'i multigravid idi.

BULGULAR

Olgulara ait klinik özellikler Tablo 1 de sunulmuştur.

Yaptığımız çalışmada asfiktik çalışma grubu bebeklerle normal kontrol grubu bebeklerin Apgar skorları arasındaki farklılık istatistiki açıdan önemli ($p<0.01$), travay süreleri açısından ise az önemli idi ($p<0.05$). Çalışma grubu asfiktik ve çalışma grubu normal bebeklerin Apgar skorları arasında istatistiki açıdan farklılık az önemli olarak esbit edildi ($p<0.05$). Diğer tüm gruplar arasında Apgar skorları ve travay süreleri açısından anlamlı istatistiki farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Gestasyonel yaş ve vücut ağırlıkları açısından ise tüm gruplar arasında istatistiki anlam farkı yoktu ($p>0.05$). Klinik olarak normal bebeklerin Apgar skorları ve tüm asit-baz parametrelerinin asfiktik bebeklerinkinden anlamlı derecede ($p<0.01$) iyi olduğunu saptadık. Anneye ait yaş, doğum sayısı gibi faktörler parametrelere belirgin bir etki yapmadı. Çalışmamızda, asfiksili yenidoğanların %60'ı erkek, %40'ı kız idi. Çalışma grubunda kız/erkek oranı 1/1.62 idi. Asfiksili grupta erkeklerin oranı biraz daha fazla olmasına rağmen istatistiki açıdan bir anlam ifade etmiyordu ($p>0.05$). Buna göre bebek cinsiyetinin Apgar skorları ile ilişkili olmadığını tesbit ettik. Ritodrinin travay süresini arttırdığını fakat bunun istatistiki açıdan çok anlamlı olmadığını saptadık ($p<0.05$). Ritodrin tedavisi gören çalışma grubu ile ritodrin tedavisi görmeyen kontrol grubu arasında maternal venöz kan değerleri (pH, pCO₂, pO₂, HCO₃) açısından istatistiki bir farklılık olmadığını ($p>0.05$) ve sonuç olarak maternal venöz kan değerlerinin ritodrinde anlamlı bir şekilde etkilenmediğini tesbit ettik. Annenin primipar ya da multipar oluşunun bebek kord kanı pH, kan gazları, CK-Total ve CK-MB değerlerini önemli ölçüde değiştirmedini ($p>0.05$) gördük (Tablo 2).

Umbilikal arter pH değerleri ile HCO₃ ve pO₂ değerleri arasında pozitif, pCO₂ değerleri arasında ise negatif korelasyon olduğunu saptadık. Ritodrin uygulanan asfiksili ve normal gruplar arasında umbilikal kord pH, kan gazları, CK-Total ve CK-MB değerleri açısından istatistiki olarak çok

önemli ($p<0.001$), ritodrin verilmeyen asfiksili ve normal gruplar arasında ise bu değerler açısından önemli ($p<0.01$) fark vardı. Çalışma grubunun asfiktik ve kontrol grubunun asfiktik bebeklerinin umbilikal kord pH, kan gazları, CK-Total ve CK-MB değerleri arasında istatistiki açıdan önemli ($p<0.01$), çalışma grubunun asfiktik bebekleri ile kontrol grubunun normal bebekleri arasında çok önemli ($p<0.001$), çalışma grubunun normal bebekleri ile kontrol grubunun asfiksili bebekleri arasında az önemli ($p<0.05$), çalışma grubunun normal bebekleri ile kontrol grubunun normal bebekleri arasında ise önemsiz ($p>0.05$) farklılık vardı. Tüm gruplarda CK-Total ve CK-MB değerleri ile pH değerleri arasında çok önemli negatif korelasyon mevcut idi ($p<0.001$).

Postpartum 2. ve 3. günlerde bebeklerin femoral veninden alınan kan örneklerinde CK-Total ve CK-MB değerlerinin 2. günde pik değerlerine ulaştığı, 3. günde ise düşme eğilimine girdiğini saptadık (Tablo 3, 4).

TARTIŞMA

Fetus açısından oldukça tehlikeli olan preterm doğum sonunda perinatal asfiksi meydana gelebilmektedir (3).

Yapılan bir çalışmada perinatal asfiksi %51 antepartum, %40 intrapartum ve %9 postpartum nedenlere bağlı olarak bulunmuştur (2).

Bebeğin kardiovasküler sistemi, solunum sistemi, gastrointestinal sistemi, renal sistemi, endokrin sistemi, santral sinir sistemi gibi pek çok sistemi perinatal asfiksiden olumsuz yönde etkilenebilmektedir. Bu nedenle fetus açısından bu kadar tehlikeli olan perinatal asfiksini doğum sonrası en kısa sürede tanınması ve gerekli önlemlerin alınması gerekmektedir. Bu amaçla bu gün bir çok doğum ünitesinde Apgar skorlarına oranla daha avantajlı olan kordon kanı asit-baz dengesi ve kan gazları ölçümleri kullanılmaktadır (3,18,19,24).

Hollander ve arkadaşları yaptıkları çalışmada perinatal asfiksi indikatörleri olarak kan gazları, pH ve CK-MB ile CK-BB'yi değerlendirmişlerdir. Sonuçta umbilikal kord arter kanı pH ve kan gazı değerlerini asfiktik bebeklerde çok anlamlı olarak farklı bulmuşlardır ($p<0.001$). Hollander ve

arkadaşları bu çalışmada CK-BB değerlerinin istatistiki açıdan anlamlı ($p<0.01$), CK-MB değerlerinin ise az anlamlı ($p<0.05$) olduğunu tesbit etmişlerdir (3).

Schmidt ve arkadaşları 1979 yılında yaptıkları bir çalışmada term fetus kalbinde CK-MB'nin, Total CK'nın %16-20'si oranında olduğunu ve herhangi bir myokardial hasarın (iskemik hasar) adulttaki mekanizmalara benzer şekilde seruma CK-MB salınımına yol açacağını saptamışlardır (25). Tzvetanova ve ark. (26) ile Foxal ve ark. (27) 1971 ve 1975 yıllarında ayrı ayrı yaptıkları çalışmalarda CK-MB'nin 8-11. gestasyonel haftalar arasında fetal iskelet kasında majör izoenzim olduğunu, daha sonra bu izoenzimin fetal iskelet kasında progresif olarak azalarak 30.ncu gestasyonel haftada total CK'nın %20-46'sı düzeylerine indiğini tespit etmişlerdir. Dolayısıyla preterm doğumlardaki prenatal asfiksiyi değerlendirmede CK-MB'nin CK izoenzimleri arasında en önemli parametreyi oluşturduğunu söyleyebiliriz.

Bizim de yaptığımız çalışma göstermiştir ki fetal asfiksi kriterlerine sahip bebeklerde CPK ve izoenzimleri yükselmektedir. Bunun nedeni dokularda (özellikle myokardial dokuda) konsantralde bulunan CPK izoenzimlerinin salınımının iskemi tarafından indüklenmesidir. Hipoksik hasar aynı zamanda baz defisitlerinin artmasına ve kord pH değerlerinin düşmesine de yol açmaktadır.

Yeomans ve arkadaşları 1985 yılında yaptıkları çalışmada Apgar skorlarının perinatal asfiksiyi değerlendirmede yetersiz kaldığını bu nedenle kord kanı pH ve kan gazları değerlerinin çalışılması gerektiğini ve Apgar skorları ile beraberce yorumlanması gerektiğini saptamışlardır (28).

Page ve arkadaşları anne yaşının asit-baz dengesi üzerine etki edip etmediğini araştırmışlar ve anne yaşının etkili bir faktör olmadığını bulmuşlardır (29). Biz de çalışmamızda anne yaşının bebekte asfiksi görülme olasılığı ile bir ilişkisi olmadığını tespit ettik.

Literatürde primigravidlerden doğan bebeklerin kord pH'nın daha düşük olduğuna dikkat çekilmektedir (18). Ancak biz çalışmamızda annenin primipar ya da multipar olmasının bebeklerdeki kord kanı pH'nı hatta kan gazları seviyelerini önemli ölçüde etkilemediğini saptadık.

Finley ve arkadaşları çalışmalarında asfiktik yenidoğanların serum CK-MB ve CK-MM değerlerinin belirgin şekilde arttığını ve CK-MB'deki bu artışın geçici myokardial iskemiye bağlı olduğunu söylemişlerdir (30).

Hendricks ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada ritodrinin maternal taşikardi ve hipokalemiyi indüklediği ve bunun sonucunda kalbi etkileyen minimal elektrokardiografik değişimler saptamışlardır (31).

Michalak ve arkadaşları da çalışmalarında ritodrinin myokardiyal iskemiye neden olduğunu bulmuşlardır (32). Biz de çalışmamızda ritodrinin bebeklerde perinatal asfiksiyi artırarak geçici myokardiyal iskemiye yol açtığını ve bu durumun da CK-Total ile CK-MB değerlerinde artışa neden olduğunu saptadık.

Caritis ve arkadaşları 1975 yılında yaptıkları bir çalışmada β -adrenarjik tokoliz esnasındaki kardiak yanıtın ritodrinin plazma konsantrasyonundan çok infüzyon oranındaki değişimler ile ilişkili olduğunu saptamışlardır (10).

Çalışmamızda ritodrin tedavisinin preterm asfiktik bebeklerde Apgar skorunda belirgin bir düşmeye neden olduğu, oysa aynı durumun preterm asfiktik olmayan bebeklerde geçerli olmadığını ve yine ritodrinin asfiktik bebeklerde CK-Total ve CK-MB değerlerini çok anlamlı ($p<0.001$) şekilde arttırdığını saptadık. Bu da bizde ritodrinin asfiktik bebeklerde klinik tabloyu daha da ağırlaştırdığı şeklinde bir kanaat uyandırdı. Bunlara dayanarak CK-Total ve CK-MB değerleri artışının ritodrin verilmeyen kontrol grubu, asfiktik olmayan bebeklerde doğum stresine asfiktik olanlarda doğum stresi ve asfiksiye, ritodrin verilen çalışma grubundaki asfiktik olmayan bebeklerde doğum stresi ile ritodrine, asfiktik olanlarda ise doğum stresi, asfiksi ve ritodrinin asfiksi kliniğini belirgin şekilde ağırlaştırmasına bağlı olduğunu düşündük.

Postpartum 2. ve 3. günde bebeklerin femoral veninden alınan kan örneklerinde CK-Total ve CK-MB değerlerinin 2. günde pik değerine ulaştığı 3. günde ise düşme eğilimine girdiğini tespit ettik.

Literatürde bu tür bir çalışma olmadığı için bulgularımızı karşılaştırma olanağı bulamadık.

KAYNAKLAR

1. Can G. Neonatal Asfiksi. *Pediatrici cilt 1*(ed). Neyzi O, Ertuğrul T. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 1989: 205-10.
2. Jain L. Severe perinatal asphyxia and Apgar scores. *Am J Dis Child* 1987; 141: 1253.
3. Hollander I, et al: Indicators of perinatal asphyxia. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 839-43.
4. Can G. Yenidoğanın değerlendirilmesi. *Pediatrici cilt 1*(ed). Neyzi O, Ertuğrul T. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi 1989:171-8..
5. Rothberg AD, Cooper PA, et al. Apgar scores and asphyxia. *S Afr Md J* 1986; 69: 604-7.
6. Cunningham, Mac Donald, Gant. *Williams Obstetrics*. 18 th edition. Appleton and Lange 1989; p:67, 123, 129, 153, 822, 829.
7. Kubli F. In Anderson A, Beard R, Burudenell JM, Dunn PM (eds): *Preterm labor*. London, Royal Collage of Obstetricians and Gyneacologists 1977: 218.
8. Hesseldahl H. A Danish multicenter study of ritodrine in the treatment of preterm labor. *Danish Med Bull* 1979; 25: 126.
9. Van Lierde M, Desager JP, Harvengt C, Thomas K. Ritodrine serum levels: Influence of dose and route of administration. *Int J Clin Pharmacol* 1984; 22: 382-5.
10. Caritis SN, Lin LS, Venkataramanan R, Wong LK. Effect of pregnancy on ritodrine pharmacokinetics. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 159: 328-32.
11. Smith DA, Essed GGM, de Haan J. Serum levels of ritodrine during oral maintenance therapy. *Gynecol Obstet Invest* 1984; 18: 105-12.
12. Hauth JC, Hankins GD, Kuehl TJ, Pierson WP. Ritodrine hydrochloride infusion in pregnant baboons: I Biophysical effects. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 916.
13. Leveno KJ, Klein VR, Guzik DS, Young DR, Hankins DV, Williams ML. Single-centre randomised trial of ritodrine hydrochloride for preterm labour. *Lancet* 1986;1:1293.
14. Merkatz IR, Peter JB, Barden TP. Ritodrine hydrochloride: A betamimetic agent for use in preterm labor. II. Evidence of efficacy. *Obstet Gynecol* 1980; 56: 7-12.
15. Essed GGM, de Haan J, Stuyker Boudier HAJ, Van Elferen LWM. A new administration form of ritodrine: Ritodrine plasmavels with sustained-release capsules in a steady state. *Gynecol Obstet Invest* 1987; 23: 10-5.
16. Fernandez F, Verdu A, Quero J, et al. Serum CPK-BB isoenzyme in the assesment of brain damage in asphyctic term infants. *Acta Pediatr Scand* 1987; 76: 914-8.
17. Nhan VQ, de Bruyn HWA, Huisjes HJ. Umbilical blood gas analysis: I. Effect of storage of samples on outcome. *Int J Gynecol Obstet*. 1980; 17: 479-81.
18. Thorp JA, Sampson JE, et al. Routine umbilical cord blood gas determinations. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 600-5.
19. Lievaart M, de Jong PA. Acid-base equilibrium in umbilical cord blood and time of cord clamping. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 44-7.
20. Niklinski W, et al. Acid-base status of the newborn in relation to cord blood serum CPK isoenzymes activities. *Biomed Biochim Acta*. 1989; 48(2-3): 200-3.
21. Gilboa N, Swanson YR. Serum CPK in normal newborns. *Arch Dis Child* 1984; 51: 283-5.
22. Bodenstein JB and Zellweger H. Creatinin phosphokinase in normal neonates and young infants. *J Lab Cind Med* 1971; 7: 853-8.
23. Paul Newbold. *Statistic for business end economics* (2nd edition). Practice-Hall International Edition. London 1988;:62-6.
24. DE Souza SW, John RW, et al. Fetal distress and birth scores in newborn infants. *Arch Dis Child* 1975; 50: 920-6.
25. Schmidt EW, Bender W, Breinl H, et al. Creatinkinase und Creatinkinase isoenzymmuster während der Fetal periode *Z. Gebutsh Perinat* 1979; 183: 51-7.
26. Tzvetanova E. Creatinin Kinase isoenzymes in muscle tissue of patients with neuromuscular diseases and human fetuses. *Enzyme* 1971; 12: 279-88.
27. Foxall CD and Emery AEH. Changes in creatine kinase and its isoenzymes in human fetal muscle during development. *J Neurol Sci* 1975; 24: 483-92.
28. Yeomans ER, Haut JC, et al. Umbilical cord pH, pCO₂ and bicarbonate following uncomplicated term vaginal deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 151:798-800.
29. Page FO, Martin SN, et al. Correlation of neonatal acid-base status with Apgar scores and fetal heart rate tracings. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154: 1306.
30. Finley JP, Howan-Giles RB, Gildaj DL, et. al. Transient myocardial ischemia of the newborn infant demonstrated by thallium myocardial imaging. *J Pediatr* 1979; 94: 263.
31. Hendricks S, et al. Electrocardiographic changes associated with ritodrine-induced maternal tachycardia and hypokalemia. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 154: 921-3.
32. Caritis SN, Lin LS, Toig G, Wong LH. Pharmacodynamics of ritodrine in pregnant women during preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 752-9.

Yazışma adresi:

Yrd.Doç.Dr. Süha SÖNMEZ
 İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
 44200, MALATYA
 Tel: 422-3410660 / 1015
 Fax: 422-3410036