T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RESPİRATORİK DİSTRES SENDROMLU PREMATÜRE BUZAĞILARDA NEBÜLİZASYON YÖNTEMİ İLE UYGULANAN SALBUTAMOL, FLUTİKAZON VE FUROSEMİD KOMBİNASYONLARININ AKCİĞER FONKSİYONU ÜZERİNE KLİNİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Ramazan YILDIZ

DOKTORA TEZİ

İÇ HASTALIKLARI (VET) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mahmut OK

KONYA-2014

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

RESPİRATORİK DİSTRES SENDROMLU PREMATÜRE BUZAĞILARDA NEBÜLİZASYON YÖNTEMİ İLE UYGULANAN SALBUTAMOL, FLUTİKAZON VE FUROSEMİD KOMBİNASYONLARININ AKCİĞER FONKSİYONU ÜZERİNE KLİNİK ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI

Ramazan YILDIZ

DOKTORA TEZİ

İÇ HASTALIKLARI (VET) ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Mahmut OK

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koorinatörlüğü tarafından 13102027 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2014

ÖNSÖZ

Buzağılarda neonatal mortalite oranı, tüm dünyada ve Türkiye'de gelişen tedavi seçeneklerine ve koruyucu önlemlere rağmen hala önemini korumaktadır. Ülkemizde buzağılarda prematüre doğumlar ve bunların hayatta kalma yüzdeleri hakkında yeterli çalışma bulunmamaktadır. Ancak S.Ü. Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen buzağıların azımsanmayacak bir kısmını prematüre buzağılar oluşturmaktadır. Prematüre buzağılar; kolostrum alımının ve emiliminin yetersizliği, sonda ile beslemeye ihtiyaç duyması, hipotermi, hipogammagloblunemi ve respiratorik distrese bağlı gelişen yangı nedeniyle intestinal ve pulmoner enfeksiyonlara yakalanma riskinin yüksek olması nedeniyle özel bakıma ve tedaviye ihtiyaç duyarlar. Saha şartlarında özel bakım ve tedavinin yeterince yapılamaması özellikle oksijen desteğinin yaygın kullanılmaması, tedavi ve bakım maliyetinin yüksek olması ve prognozunun kötü olduğu anlayışı gibi nedenlerden dolayı prematüre buzağılar adeta ölüme terk edilmektedir. Beşeri hekimlikte prematüre bebeklerde kullanılan teknoloji ve tedavideki finansal desteğe rağmen yaşam yüzdeleri hala düşük kalmaktadır. Veteriner sahadaki ekonomik şartlar, sürfaktan kullanımının yüksek maliyeti ve kullanılan teknoloji düşünüldüğünde prematüre buzağıların hayatta kalma yüzdelerinin çok iyi olmadığı aşikardır. Bunlar göz önüne alındığında en ekonomik şekilde ve sahada uygulanabilirliği olan tedavi yöntemlerinin geliştirilerek adeta ölüme terkedilen prematüre buzağıların hayatta kalma yüzdeleri artırmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylece hem hayvan refahına hem de ülke ekonomisine katkı getirmeleri sağlayacaktır. Bu araştırma respiratorik distres sendromlu prematüre buzağılarda nebulizer yolla yangı giderici, bronkodilatatör ve ödem gidericiler kullanılarak akciğere fonsiyonlarını düzeltmeye yönelik yapılan ilk çalışmadır.

Sunulan bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (**Proje no:** 13102027) tarafından desteklenmiştir.

Bu çalışmanın birinci amacı; respiratorik distres sendromlu prematüre buzağılarda nebülizasyon yöntemi ile uygulanan salbutamol, flutikazon ve furosemid kombinasyonlarının akciğer fonksiyonu üzerine klinik etkinliğinin belirlenmesidir. İkinci amacı da bu tedavi yönteminin bu olgularda tedavi öncesi ve tedavi süresince

hemogram, kan gazları ve klinik bulgularında nasıl bir değişim göstereceğini ortaya koymaktır.

Her konuda bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen danışmanım Prof. Dr. Mahmut OK başta olmak üzere İç Hastalıkları Öğretim Üyeleri; Prof.Dr. Kürşad TURGUT'a, Prof.Dr. Abdullah BAŞOĞLU'na, Prof.Dr. Mutlu SEVİNÇ'e, Prof. Dr. Mehmet MADEN'e, Prof. Dr. İsmail ŞEN'e ve Prof. Dr. Hasan GÜZELBEKTEŞ'e araştırma süresince sürekli desteklerini aldığım Prof. Dr. Bünyamin TRAŞ, Prof. Dr. Enver YAZAR ve Uzm.Dr. Ayşe ER'e, çalışma sırasında önemli yardımlarını gördüğüm Arş. Gör. Uğur AYDOĞDU'ya, Öğr.Gör. Amir NASERİ'ye, Vet.Hek. Enes AKYÜZ'e, Arş. Gör. Merve İDER'e, Arş. Gör. Fatma SATILMIŞ'a, Arş. Gör. Kurtuluş PARLAK'a, Tekniker Metin YILDIZ ve Laborant Ayşe ÖZCAN'a, öğrencilerimize, beni bu zorlu süreçte hiç yalnız bırakmayan sevgili eşime ve aileme, eğitim hayatımda tüm emeği geçenlere teşekkürlerimi bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....vii
RESİMLER LİSTESİ.....viii
ÇİZELGELER LİSTESİ.....ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....x
1. GİRİŞ 1
1.1. Prematüre Buzağı 2
1.2. Etiyoloji.....2
1.3. Klinik Bulgular.....3
1.4. Teşhis.....4
1.5. Respiratorik Distres Sendrom 4
1.5.1 Respiratorik Distres Sendromun Patofizyolojisi.....5
1.5.2. Respiratorik Distres Sendromun Patolojisi.....7
1.5.3. Respiratorik Distres Sendromun Fiziksel Bulguları.....9
1.5.4. Respiratorik Distres Sendromun Laboratuvar Bulguları 9
1.6. Akciğer Fonksiyonunun Değerlendirilmesi.....10
1.6.1. Kan Gazları 10
1.7. Prematüre Buzağılarda Puls Oksimetre (SpO_2) 11
1.8. Prematüre Buzağılarda Hematolojik Parametreler.....12
1.9. Prematüre Buzağılarda Biyokimyasal Parametreler.....12
1.10. Respiratorik Distres Sendromlu Prematürelerde Tedavi 13
1.10.1. Genel bakım, İlk Tedavi, Pozisyon Ve Minimal Girişim..... 13
1.10.2. Akciğere Yönelik Özel Tedaviler.....14
Solunum desteği ve oksijen tedavisi.....15
Sürfaktan tedavisi.....15
Nebulizasyon tedavisi ve kullanılan İlaçlar.....16
Kortikosteroidler.....18
β_2-Agonisti bronkodilatatörler.....19
Diüretikler.....20
1.10.3. Destek Tedavi (Sıvı-Elektrolit, Mineral, Vitamin).....21
2. GEREÇ ve YÖNTEM........24

2.1. Gereç.....24
2.1.1. Hayvan Materyali.....24
2.1.2. Klinik Muayeneler ve Tanı.....25
2.1.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması.....25
2.1.4. Puls Oksimetri Yöntemiyle Oksijen Saturasyon Ölçümü 25
2.1.5. Prematüre Buzağıların Monitorizasyonu, Isıtma İşlemi ve Sternal Pozisyonun Sağlanması.....27
2.1.6. Tedavi Protokolunun Oluşturulması.....29
Oksijen uygulanması.....29
Nebulizasyon uygulanması.....29
İlaçların inhalasyon dozu 30
Kolostrum verilmesi 30
2.1.7. İstatistiksel Analiz.....31
2.2.Yöntem.....32
2.2.1. Hemogram Ölçümü 32
2.2.2. Kan Gaz Ölçümü.....32
2.2.3. Oksijen Saturasyon Ölçümü 32
3. BULGULAR..........33
3.1. Genel Klinik Bulgular.....33
3.2. Olguların Genel Klinik Seyirleri 35
3.3. Hematolojik Bulgular 38
3.4. Kan Gaz Bulguları.....39
3.5. Monitorizasyon Bulguları 42
4. TARTIŞMA.....65
4.1.Klinik Bulgular.....65
4.2. Tedavi Bulguları.....66
4.3. Kan Gaz Bulguları.....72
4.4. Hematoloji Bulguları.....80
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....81
6. ÖZET.....83
7. SUMMARY.....84
8.KAYNAKLAR.....85
9. EKLER.....90
Ek A: Etik Kurul Kararı.....90

10. ÖZGEÇMİŞ 91

SİMGELER VE KISALTMALAR

BE	Bikarbonat (Baz) açığı
HCO_3	Bikarbonat
MAP	Ortalama Arteriyel Basınç
mg	Miligram
ml	Mililitre
$NaHCO_3$	Sodyum Bikorbonat
PaO_2	Arteriyel Parsiyel Oksijen Basıncı
pCO_2	Parsiyel Karbondioksit Basıncı
pO_2	Parsiyel Oksijen Basıncı
PvO_2	Venöz Parsiyel Oksijen Basıncı
RDS	Respiratorik Distres Sendrom
$SatO_2$	Oksijen saturasyonu
SpO_2	Periferal oksijen saturasyonu
V/Q	Ventilasyon/perfüzyon oranı
µg	Mikrogram

RESİMLER LİSTESİ

Resim 2.1. Arteria aurikularis'ten kan gaz için örnek alımı.....26
Resim 2.2. Puls oksimetre yöntemi ile kulaktan oksijen saturasyonu ölçümü.....27
Resim 2.3. Sternal pozisyon için buzağı yatağı.....27
Resim 2.4. Monitorizasyon.....28
Resim 2.5. Oksijen uygulaması.....28
Resim 2.6. Yoğun bakım odasının ısıtılması.....28
Resim 2.7. Nebulizasyon cihazı (NebuTech-SoHuMa).....31
Resim 2.8. Monitorizasyon esnasında kan basıncı ölçümü.....31
Resim 3.1. Kısa ve yumşak tüylülük.....33
Resim 3.2. Diş etinin dişlerden tam olarak sıyrılmamış olması.....34
Resim 3.3. Ayak tırnaklarının yumuşak olması.....34
Resim 3.4. Taburcu edilen hastalar.....35

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 3.1. RDS'li prematüre buzağıların gruplara göre ırk, cinsiyet, yaş ve iyileşme durumları.....44
Çizelge 3.2. RDS'li prematüre buzağıların gruplara göre klinik seyirlerini değerlendirme.....45
Çizelge 3.3. Grupların hemogram parametrelerinin ortalamaları, standart hataları ve grup içi istatiksel önemlilikleri.....46
Çizelge 3.4. RDS'li prematüre buzağıların venöz ve arter kan gazları değerlerinin ortalamaları, standart hataları ve grup içi istatiksel önemlilikleri.....47
Çizelge 3.5. RDS'li prematüre buzağıların pCO2, pO2 ve Laktat değerlerinin (0-24, 0-48, ve 0-72.) saatler arası yüzdelik azalma ve artışları.....49
Çizelge 3.6. Grupların monitorizasyon parametrelerinin ortalamaları, standart hataları ve grup içi istatiksel önemlilikleri.....50

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1. Respiratorik distres sendrom gelişiminin şematik sunumu.....7
Şekil 3.1. Grupların venöz ve arter kan gaz pH ortalamaları.....51
Şekil 3.2. Grupların arter kan gaz pO_2 ortalamaları.....52
Şekil 3.3. Grupların venöz kan gaz pO_2 ortalamaları.....53
Şekil 3.4. Grupların arter kan gaz pCO_2 ortalamaları.....54
Şekil 3.5. Grupların venöz kan gaz pCO_2 ortalamaları.....55
Şekil 3.6. Grupların arter $SatO_2$ ortalamaları.....56
Şekil 3.7. Grupların venöz $SatO_2$ ortalamaları.....57
Şekil 3.8. Grupların $\%SpO_2$ ortalama değerleri.....58
Şekil 3.9. Grupların arter kan gaz laktat ortalamaları.....59
Şekil 3.10. Grupların venöz kan gaz laktat ortalamaları.....60
Şekil 3.11. Grupların solunum sayısı ortalamaları.....61
Şekil 3.12. Grupların vücut ısısı ortalamaları.....62
Şekil 3.13. Grupların arter kan gazı pCO_2 yüzde azalma.....63
Şekil 3.14. Grupların arter kan gazı laktat yüzde azalma.....63
Şekil 3.15. Grupların arter kan gazı pO_2 yüzde artış.....64
Şekil 3.16. Grupların arter kan gazı $SatO_2$ yüzde artış.....64

1. GİRİŞ

İneklerde normal gebelik süresi tamamlanmadan gebeliğin 230-260 günleri arasında gerçekleşen doğumlar "prematüre doğum", bu tür doğumlarda canlı olarak doğan buzağılar ise "prematüre buzağı" olarak tanımlanır (Ok ve ark 2000, Güzelbekteş ve ark 2012).

Prematüre doğan yavrularda en önemli problem; yetersiz akciğer gelişimine ilişkin sürfaktan yetersizliği nedeniyle akciğerin hava ile dolumunun yeterince sağlanamaması ve buna bağlı doğumdan sonra başlayan solunum güçlüğü, ekspiratuvar hırıltı ve inlemelerle karakterize olan respiratorik distres sendrom (RDS) gelişimidir (Ovalı 2007, Bleul 2009). Respiratorik distres sendromunun en önemli nedeni sürfaktan yetersizliğidir. Yeni doğan yavrularda sürfaktan yetersizliğinde pulmoner uyum bozukluğu sonucu hava değişiminde aksamalara ilişkin hipoksi, interstisyel yangı, aşırı zorlanmaya bağlı pulmoner hipertansiyon ve interstisyel ödem oluşur, tedavi edilmediği taktirde de genellikle kısa süre içinde ölüm meydana gelir (Yurdakök 2004, Ovalı 2007).

Devlet veya özel işletmelerde perinatal buzağı ölümlerinin en önemli sebebini, gelişimini tamamlayamamış prematüre buzağı doğumları oluşturduğu ifade edilmektedir. Prenatal buzağı kaybı ABD'de % 8 (Meyer ve ark 2001), Avrupa ülkelerinde % 10 (Johanson ve Berger 2003) ve Türkiye'de tam veri olmamakla birlikte % 15'in (Çelik 2013) üzerinde olduğu tahmin edilmektedir. Son yıllarda S.Ü. Hayvan hastanesine gelen prematüre buzağı sayısında yıldan yıla ciddi artış görülmüştür. Beş yıl içindeki prematüre buzağı sayısı ortalamasının yıllık 28-40 arasında olması, prematüre buzağı doğum oranının giderek artış gösterdiğini ortaya koymaktadır. Prematüre bebeklere oranla prematüre buzağıların tedavi başarı oranı düşüktür. Bunun nedeni veteriner hekimlikte yoğun bakım ünitelerinin olmamasının yanında, akciğerlerdeki bozuklukları ortadan kaldıran ve gaz alış verişini kolaylaştıran tedavi protokollerinin yeterince oluşturulamamasıdır. Beşeri hekimlikte prematüre bebeklerde nebülizasyon yöntemi ile uygulanan bronkodilatatör, yangı ve ödem gidericiler sıklıkla kullanılmakta ve başarılı sonuçlar elde edilmektedir. Bu ilaçlar direk olarak akciğerdeki yangıyı, ödemi ve pulmoner damar direncini azaltarak gaz alış verişini kolaylaştırır, solunumu rahatlatır ve hastanın iyileşmesine

önemli katkı sağlar (Broadstone ve ark 1991, Gitto ve ark 2001, Robinson ve ark 2009, Sahni ve Phelps 2011). Veteriner hekimlikte prematüre buzağılarda nebulizasyon yöntemi ile bronkodilatatör, yangı ve ödem gidericiler gibi ilaç uygulamalarına yönelik hiçbir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu çalışma ile ilk defa prematüre buzağılarda nebulizer yöntemle bronş genişleticiler, yangı ve ödem gidericiler uygulanmış olması bilim dünyasına ve klinik uygulamalara önemli katkı sağlayacaktır.

1.1. Prematüre Buzağı

Prematüre ifadesi terminolojide erken ya da günsüz doğan anlamında kullanılır. Gebeliğin 260. gününden önce canlı olarak doğan buzağılar prematüre olarak tanımlanır**.** Prematürelerin belirlenmesinde gebelik süresinin kısalığı, düşük canlı ağırlık, kısa yumuşak tüylülük, diş etlerinin dişlerden tam olarak sıyrılmaması, ayak tırnaklarının yumuşaklığı, emme refleksinin yetersiz olması ve genel halsizlik gibi kriterler göz önüne alınmaktadır (Paradis 1984, Koterba ve Madigan 1990, Ok ve ark 2000)**.** Prematüre buzağılarda genellikle solunum sistemi, sinir sistemi ve gastrointestinal sistemin gelişim yetersizliği söz konusudur. Prematüre buzağılar normal solunum yapmayı ve beden ısısını düzenlemeyi başaramadıkları aynı zamanda kas ve tendonlarındaki gevşeklikten dolayı ayakta durmada güçlük çektikleri ve intestinal motilite zayıflığına ilişkin kolostrum emiliminin önemli oranda azaldığı bildirilmiştir (Bleul 2009).

1.2. Etiyoloji

Prematüre buzağı doğumlarında birçok etiyolojik faktör ve farklı patolojik mekanizmalar etkilidir. Prematüre doğum; spontan veya medikal indükleme ile oluşabilir (Ok ve ark 2000, Irmak ve Turgut 2011). Prematüre veya abort doğumlara başlıca fiziksel faktörler (hipoksi, hipertermi, travma), genetik faktörler (otozomal genler), metabolik hastalıklar (tiroid bozuklukları), çevre faktörleri (beslenme yetersizliği, toksik bitki tüketimi, bazı kimyasal ve ilaç uygulamaları), hormonal faktörler (östrojen, prostaglandin ve kortikosteroid uygulamaları), aşı uygulamaları (canlı aşılar) ve bazı enfeksiyöz hastalıklar (bakteriyel, viral, fungal ve protozoal) yol açabilir (Ok ve Birdane 2000, Radostits 2007). Prematüre doğumların oluşum mekanizmasında başta plasentomların normal olarak olgunlaşamaması nedeniyle

maternal karunkulaların fötal villuslardan ayrılması, enfeksiyöz nedenlere bağlı yangısal değişikliklerin plasentomlardaki maternal ve fötal dokuları birlikte etkilemesi, plasentomların hiperemisi ve villus nekrozu gibi faktörlerin etkili olabileceği bildirilmiştir (Sheldon 2004). Palmer ve ark (1996) *Brucella abortus*- RB51 suşunun maternal ve fötal dokularda yangı oluşturarak prematüre doğumlara yol açabileceğini, Fluegel-Dougherty ve ark (2013) ise gebe sığırlarda *Brucella abortus*- RB51 standart dozu ile yapılan aşılamalarda abort ve prematüre doğum şekillenebileceğini rapor etmişlerdir. Bununla birlikte gebeliğin son döneminde gelişen uterus enfeksiyonları, yavrularda yüksek fötal kortizol üretimine neden olabileceği, bu durumun prematüre doğumun indüksiyonu için etkin bir mekanizma olabileceği vurgulanmıştır (Warner 2009). Prematüre doğumun gerçekleşmesinde biyolojik (mikotoksinler, bitkisel toksinler) ve sentetik toksik maddelerin (organik fosforlu ve karbamatlı bileşikler, ağır metaller vb) etkili olabileceği bildirilmiştir (Radostits 2007). Akut rumen asidozunda dolaşıma katılan endotoksinler ve metabolitler (Radostits 2007, Altuğ ve Başbuğan 2013), şiddetli karaciğer yağlanması (Macfarlane ve Walker 2007), enerji, protein, vitamin ve mineral madde yetersizliklerinin prematüre buzağı doğumlarına yol açabileceği ifade edilmektedir (Radostits 2007, Altuğ ve Başbuğan 2013). Gül ve Baykalır (2013) prematüre buzağılarda β-karoten düzeyinin önemli oranda düşük olduğunu, β-karoten eksikliğinin prematüre doğuma yol açabileceğini bildirmişlerdir. Gebelik döneminde anneye uygulanan glikokortikoid ve prostaglandin $F_2\alpha$ analogları, gebeliğin son döneminde sedasyonla yapılan tırnak kesimi ve nakillerin prematüre doğuma zemin hazırlayabileceği rapor edilmiştir (Bleul 2009, Altuğ ve Başbuğan 2013).

1.3. Klinik Bulgular

Prematüre buzağılarda yaygın olarak görülen klinik bulgular; düşük canlı ağırlık, kısa yumuşak tüylülük, diş etlerinin dişlerden tam olarak sıyrılmaması, ayak tırnaklarının yumuşaklığı, emme refleksinin yetersiz olması, halsizlik ve solunum güçlüğüdür (Paradis 1984, Koterba ve Madigan 1990, Ok ve ark 2000). Bu bulgular içinde dikkat çeken en önemli klinik semptom kötüye giden bir solunum güçlüğüdür. Buzağılarda solunum güçlüğüne ilişkin abdominal solunum, ekspiratuvar inleme, inspirasyon sırasında sternum, interkostal kaslar ve alt kostaların içeri doğru çekilmeleri, burun kanatlarının solunuma katılması ve siyanoz gelişir. Tüm bu klinik

bulgular prematürelerde respiratorik distres sendroma (RDS) işaret eder. Prematürelerde ölümlerin en önemli nedenini RDS oluşturur (Yurdakök 2004, Bleul 2009).

1.4. Teşhis

Respiratorik distres sendromlu buzağıların teşhisi anamnez, klinik ve laboratuvar bulgularına göre konur. Gebelik süresinin kısalığı, düşük canlı ağırlık, kısa yumuşak tüylülük, diş etlerinin dişlerden tam olarak sıyrılmaması, ayak tırnaklarının yumuşaklığı gibi klinik belirtiler buzağının prematüre olduğunu gösterebilirken (Paradis 1984, Koterba ve Madigan 1990, Ok ve ark 2000, Güzelbekteş ve ark 2013), takipne (solunum sayısı >45/dk), abdominal solunum, ekspiratuvar inleme, inspirasyon sırasında sternum, interkostal kaslar ve alt kostaların içeri doğru çekilmeleri, burun kanatlarının solunuma katılması gibi fiziksel bulgular ve respiratorik asidoz, hipoksi (PaO_2 <60 mmHg), hiperkapne ($PaCO_2$>45mmHg) gibi laboratuvar bulgular ise respiratorik distres sendroma işaret edebilir (Bluel ve ark 2008).

1.5. Respiratorik Distres Sendrom

Respiratorik distres sendrom, prematüre yeni doğanların en sık görülen bozukluğudur. Prematürelerde mortalitenin önemli nedenini, RDS ve buna bağlı gelişen komplikasyonlar oluşturur (Ovalı 2007). Sürfaktan eksikliği ve akciğerlerin geniş çapta immatüritesine bağlı olarak gelişen respiratorik distrese "respiratorik distres sendrom" denir. Respiratorik distres sendrom, daha çok preterm yavrularda görülür, akciğerlerin gelişim yetersizliği ve sürfaktan eksikliğinden kaynaklanan solunum sıkıntısı ile karakterize bir sendromdur (Yurdakök 1991). Respiratorik distres sendrom, prematürelerde solunum güçlüğünün en sık rastlanılan sebebidir, preterm doğum ile ilişkili en önemli mortalite kaynağıdır. Önceleri "hyalin membran hastalığı" olarak da bilinen respiratorik distres sendromunda yetersiz ve immatür sürfaktan nedeniyle akciğerlerde ilerleyici atelektaziler ve fonksiyon bozukluğu gelişir ve buna ilişkin ölüm meydana gelir. RDS'nin patofizyolojisi üzerine insan ve kuzularda (insanlardaki RDS için modeldir) yoğun araştırmalar yapılmıştır, fakat sığırlar üzerine yapılan araştırmalar biraz daha kısıtlı düzeydedir. Patolojik ve klinik bulguların benzerliğine bakıldığında RDS'nin altında yatan mekanizmaların bebekler

ve buzağılarda çok benzerlik gösterdiği ifade edilmektedir (Danlois ve ark 2003, Bleul 2009).

1.5.1. Respiratorik Distres Sendromun Patofizyolojisi

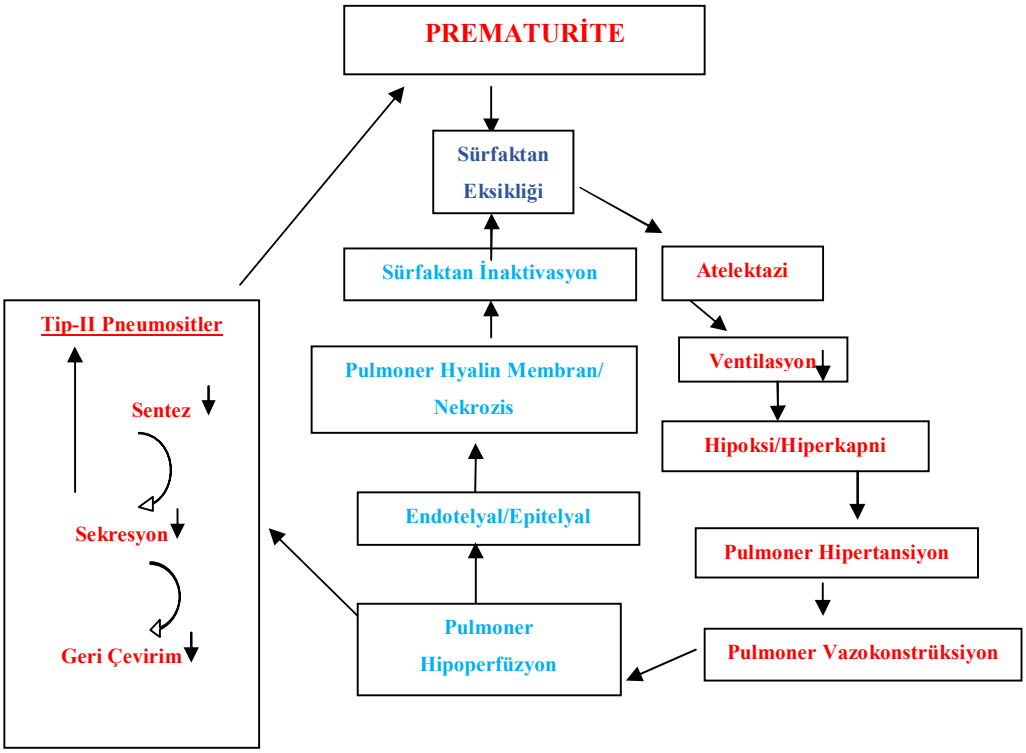
Respiratorik distres sendromun asıl nedeni sürfaktan eksikliğidir. Sürfaktan eksikliği ya sürfaktan komponentlerinin sentezi için gerekli enzimlerin olgunlaşamamasına veya sürfaktanı üreten tip II pnömositlerin fonksiyonunun bozulmasına ilişkin meydana gelebilir (Yurdakök 2004, Çekinmez 2013). Sürfaktan; fosfolipidler, proteinler ve nötral lipidlerden oluşan kompleks bir moleküldür. Önemli yapı taşları dipalmitoilfosfatidilkolin, fosfatidilgliserol, apoproteinler (sürfaktan proteinleri SP-A, -B, -C, -D) ve kolesteroldür. Tip II pnömositler, sürfaktan üretiminde ve fonksiyonunda çok önemli rol oynar. Gebeliğin 24. haftasından itibaren akciğerde tip I ve tip II pnömositleri farklılaşarak lameller inklüzyon cisimcikleri içinde sürfaktan partikülleri oluşturmaya başlar. Lameller inklüzyon cisimcikleri içindeki sürfaktan ekzositoz ile alveolü kaplayan sıvı içerisine salınır. Alveol içinde fosfolipidler, SP-A ve SP-B ile birlikte tubuler miyelini oluştururlar. SP-B ve SP-C, fosfolipidlerin alveoller içinde serbestleşmesini ve hava-sıvı yüzeyinde tek katlı bir film oluşturmalarını sağlar. Böylece alveolde yüzey gerilimi azalır. Özellikle ekspirasyon sonunda ulaşılan düşük alveoler hacimle alveoler kollaps riski önemli oranda önlenmiş olur. Aynı zamanda bir sonraki alveoler genişleme için gereken basınç azalır, normal bir fonksiyonel rezidüel kapasite sağlanmış olabilir (Yurdakök 2004, Korkmaz 2013).

Respiratorik distres sendromda, akciğerlerde yetersiz ve immatür sürfaktan nedeniyle giderek kötüleşen bir solunum güçlüğü gelişir. Ekspirasyon sonunda alveoller kollapsa eğilimli olduğu için fonksiyonel rezidüel kapasite düşer. Akciğer kompliyansı azalır, akciğerleri havalandırmak için gereken basınç artar, tidal hacim azalır, fizyolojik ölü boşluk ve solunum işi artar. Alveoler ventilasyonu sürdürebilmek için artan solunum sayısına bağlı olarak dakikadaki ventilasyon artabilir, ancak alveoler ventilasyon buna rağmen yetersiz kalır. Ayrıca pretermlerin akciğer epitelleri, proteinlere karşı daha geçirgen olduğundan alveol yüzeyine sızan proteinler sürfaktan yapımını azaltır. Preterm bebeklerde fötal akciğer sıvısının daha yavaş temizlenmesi, bu bebeklerin asfeksi, hipoksi, hipotansiyon ve hipotermiye eğilimini artırarak RDS riskinin doğmasına zemin hazırlayabileceği bildirilmektedir

(Yurdakök 1991, Gomella 2004, Korkmaz 2013). Sürfaktan eksikliği ekspirasyonda alveollerin kollabe olmasına neden olur. Hipotermi ve perfüzyon bozukluğu da sürfaktan düzeyini ve fonksiyonunu etkileyerek akciğerlerdeki zedelenmeye yol açabilir (Yurdakök 2004).

Prematüre buzağılar, kuzular ve tayların akciğerlerinde çeşitli derecelerde atelektazi gelişebileceği rapor edilmektedir. Kuzularda atelektazinin yaygınlığı, gebelik sürecinin uzunluğu ve pulmoner sürfaktan miktarı ile ilişkilidir. Yetersiz sürfaktan akciğerlerde ekspiratuvar kollapslara neden olur ve ilk etapta bu bölgelerde yetersiz havalanma gelişmekte, daha sonra da havalandırılma sistemi tamamen bozulmaktadır. Bu durum gaz alış verişi için yüzey alanı kalmamasına zemin hazırlamaktadır. Yeni doğanlar bu durumu kompanze etmek için solunum sayısını arttırmak zorundadır. Bu sağlanamadığı takdirde akciğerlerde hasar ve doku hipoksisi oluşabilir. Bu durum, akciğerlerde sürfaktan aktivitesinin daha fazla azalmasına yol açabilir (Eigenmann 1984, Bleul 2009). Hipoksinin, organizmada iki olumsuz etkisi vardır. Birincisi sürfaktan üreten pnömositlere zarar vermesi, diğeri ise pulmoner sirkülasyonun azalmasına yol açarak pulmoner damarlarda vazokontrüksiyona neden olmasıdır. Akciğerlerde gelişen hasar sonucu alveoler ve interstisyel ödemler gelişir (Ovalı 2007). Organizmada oluşan persistant hipoksi kardiyak debinin azalmasına, metabolik asidoza ve hipotansiyona neden olur. Şiddetli RDS olgularında miks metabolik ve respiratorik asidoz gelişebilir. Asidoz sürfaktan üretimini daha da azaltarak pulmoner hipertansiyona zemin hazırlar. Organizmada, alveoler ventilasyonun sürdürülebilmesi için pleural basınç artışı, interkostal ve subkostal retraksiyon hareketleri dikkati çeker (Ovalı 2007). Respiratorik distres sendromunda sürfaktan eksikliği ve kompliyans düşüklüğü, alveolar hipoventilasyon ve ventilasyon-perfüzyon dengesinin bozulmasına zemin hazırlar. Hipoksemi, sistemik hipotansiyon, hipoperfüzyon ve anaerobik metabolizma laktik asidozla sonuçlanır. Respiratorik distres sendromunda gelişen hipoksemide, akciğerin çeşitli bölgelerinde sağ-sol şant oluşur. Bu şantların en önemlisi, ventile olan alveoller etrafında yeterli dolaşımın bulunmaması sonucu ortaya çıkan intrapulmoner sağ-sol şanttır. Hipoksi ve asidoza müdahale edilmemesi bu şantların daha da fazlalaşmasına zemin hazırlayabilir (Yurdakök 1991, Ovalı 2007). Özetle sürfaktan sentezi veya salınımındaki yetersizlik akciğerlerde atelektazilere neden olur. Alveoller perfüze olur, ancak ventile olamaz ve bunun

sonucu hipoksi gelişir. Azalmış akciğer kompliyansı, küçük tidal hacim ve yetersiz alveolar ventilasyon sonucu hiperkapniye yol açabilir. Organizmada oluşan hiperkapni, hipoksi ve asidoz pulmoner arteriyel vazokonstrüksiyona neden olarak pulmoner kan akımını azaltır, akciğerlerde iskemik hasar oluşur ve alveolar boşluklarında proteinli sıvı sızmasına zemin hazırlarlar. Tüm bu olaylar, sürfaktan aktivitesinin daha fazla azalmasına neden olur. Hipoksi ve karbondioksit retensiyonu ilk olarak respiratorik asidoza neden olur. Bu durumun uzaması, anaerobik glikolizi hızlandırarak laktik asidozun da tabloya eklenmesine neden olur. Sonuçta miyokard fonksiyonları bozularak hipotansiyon gelişir. Hipoksi, asidoz ve hipotansiyon hem birbirlerinin şiddetini arttırırlar, hem de başta beyin, böbrek ve bağırsaklar olmak üzere tüm doku ve organlarda ağır hasarlara neden olurlar (Yurdakök 1991, Fanaroff ve Martin 2011).



Şekil 1.1. Respiratorik distres sendrom gelişiminin şematik sunumu (Bleul 2009).

1.5.2. Respiratorik Distres Sendromunun Patolojisi

Respiratorik distres sendromu sebebiyle kaybedilen bebeklerin akciğerleri makroskopik olarak kırmızı ve karaciğer kıvamında görülür. Alveollerin hava ile

dolmaması sonucu su içine atılan akciğer parçası suyun dibine batar (Gomella 2004). Bebeklerin akciğerleri karaciğer gibi solid, havasız, koyu mor renkte, konjeste ve ödemlidir. Mikroskobik incelemelerde yaygın atelektazi alanları, terminal bronşiyollerde dilatasyon, immatür alveoller ve alveoler duktuslar ile bunların içinde asidofilik, homojen yapıda doku aralığına sızan proteinöz sıvıya bağlı hyalin membranlar vardır. Bu membranların oluşum süreci hastalığın şiddetine göre değişir, ancak doğumdan sonra 6 saat içinde RDS'den ölen bebeklerin akciğerlerinde hyalin membranlar bazen görülmeyebilir (Yurdakök 2004).

Respiratorik distres gelişen hastaların akciğerlerde mikroskopik olarak ise ilk bulgu, doğumdan sonraki ilk yarım saat içinde ortaya çıkan alveoler epitelyum hücrelerinin nekrozudur. Bazal membrandan ayrışan epitelyum hücrelerinin yerinde hyalin membranlar oluşmaya başlar ve yaygın interstisyel ödem şekillenir. Tip II pnömositlerin içinde vakuollerin bulunuşu, granüllerin olmayışı sürfaktan içeren lameller cisimciklerin hepsinin boşaldığını gösterir. İlk etapta birkaç bölgede başlayan bu değişiklik, birkaç saat içinde yaygınlaşarak tüm respiratorik bronşiyollere kadar uzanır. Onuncu saatte terminal hava yollarında dilatasyonla beraber epitel ayrışması ve yaygın alveoler atelektazi gelişebilir (Gomella 2004). Dilate hava yollarının tüm çevresini hyalin membranlar sarmaya başlayabilir. Hyalin membranlar, hasarlı epitelyum ve kapillerlerden akciğer yüzeyine sızan plazma proteinlerinin koagülasyonu sonucunda ortaya çıkar. Daha çok damarlarda eksüde olan sıvının pıhtılaşmasına bağlı olarak oluşan membranlara hyalin membranlar olarak ifade edilse de, bunların çoğu transparan veya buzlu cam şeklindedir. İçlerinde hücrelerin parçalanmasıyla oluşan granüler veya fibriller eozinofilik materyal vardır. Membranlar içindeki fibriller, damar dışına çıkan fibrin kaynaklıdır. Bu protein, hemotoksilen-eozinle boyandığı zaman pembe olarak görülür ve hiyaline benzediğinden dolayı bu adı alır (Yurdakök 1991, Gomella 2004, Ovalı 2007). Respiratorik distres sendromlu prematüreler yaşatılabilirse 36 saat içinde epitelde iyileşme başlar. Akciğer yüzeyinde oluşan hyalin membranları makrofajlar ve fibrinolizis ile temizlenir. Geçiş kanallarındaki küboidal hücreler büyür, mitoza başlar ve hyalin membranların altını doldurmaya çalışır. Diğer hücreler içinde lameller cisimcikler belirir ve alveol içinde sürfaktan oluşmaya başlar. Akciğerlerin normal fonksiyonuna dönmesi yaklaşık bir hafta gibi süreç alabilir (Yurdakök 1991, Ovalı 2007).

1.5.3. Respiratorik Distres Sendromunun Fiziksel Bulguları

Prematüre buzağılarda respiratorik distres sendromunun yaygın fiziksel bulgusu solunum ile ilgili sıkıntılardır. RDS'li buzağılarda solunum güçlüğü (ekspiratorik-inspiratorik), inlemeli güç solunum, burun deliklerinde genişleme, göğüs duvarının içe doğru çekilmesi, periyodik apne atakları ve siyanoz gibi klinik bulgular dikkati çeker. Tedavi edilmediği taktirde koma ve ölüm şekillenir (Yurdakök 1991, Altuğ ve Başbuğan 2013). Respiratorik distres sendromunun bulguları prematürenin gebelikte geçen süreye ve uygulanan tedavi girişimlerine göre değişiklik göstermekle birlikte doğumdan hemen sonra veya birkaç saat içinde solunum güçlüğü ile kendini gösterebilir. Solunum ile ilgili sıkıntılar olarak inleme, burun kanatlarının solunuma katılması, solunum seslerinde azalma, akciğerde raller, retraksiyonlar ve santral siyanoz olarak ifade edilebilir (Jackson 2012). Respiratorik distres sendromlu prematürelerde yaygın bulgulardan biri de ekspiratorik inlemedir. İnleme ekspirasyon sırasında fonksiyonel rezidüel kapasiteyi oluşturmak veya devamını sağlamak için vokal kortların kısmen veya uzun süreli kapanması nedeniyle oluşur. Hastalık ilerledikçe solunum kaslarının yorulması sonucu düzensiz solunum hareketleri ve apneler görülmeye başlayabilir. Prematürelerde göğüs duvarının yapısal desteği zayıf olduğundan kollabe olan hava yollarını açmak için oluşturulan yüksek negatif basınç, akciğerleri havayla doldurmak yerine göğüs duvarında değişikliklere ve içe doğru çekilmelere neden olabilir. Bu interkostal retraksiyon olarak adlandırılır. Bu nedenle RDS'li buzağılarda inspirasyon sırasında toraksın kaudal kısmı içe doğru, abdomen ise dışa doğru bombeleşir, ekspirasyon sırasında ise tam tersi abdomen içe doğru, toraksın kaudal kısmı dışa doğru bombeleşir (Yurdakök 2004, Bleul 2009, Jackson 2012). Prematürelerde gözlenen önemli fiziksel bulgulardan birisi de siyanozdur. Siyanoz inspirasyon sırasında oluşan derin sternal retraksiyon sonucu yetersiz oksijenizasyon ve yetersiz karbondioksit atılımına ilişkin oluşur (Jackson 2012, Altuğ ve Başbuğan 2013).

1.5.4. Respiratorik Distres Sendromunun Laboratuvar Bulguları

Respiratorik distres sendromlu prematüre buzağılarda, organların tam olarak gelişememesi ve fonksiyonlarındaki yetersizliklere bağlı olarak laboratuvar parametrelerinde önemli değişiklikler meydana gelebilir (Bleul 2009).

Respiratorik distres sendromlu prematürelerde yaygın olarak gözlenen laboratuvar bulgular aşağıda sunulmuştur.

- Arteriyel oksijen basıncı (PaO_2) çoğunlukla düşüktür.
- Arteriyel karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) başlangıçta normal olabilir, ancak ilerleyen saatlerde artar.
- Kan pH'sı respiratorik asidoza (hiperkarbi nedeniyle), metabolik asidoza (doku hipoksisi nedeniyle) veya miks asidoza göre değişiklik gösterebilir.
- Kan laktat düzeyi artabilir (Ok ve Birdane 2000, Altuğ ve Başbuğan 2013, Korkmaz 2013, Şen ve ark 2013).

1.6. Akciğer Fonksiyonunun Değerlendirilmesi

Yeni doğanların akciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacı ile klinik ve laboratuvar bulgulardan yararlanılabilir. Klinik değerlendirmede solunum hızı, sternal retraksiyon, burun kanadı solunumu, inleme ve siyanoz varlığı araştırılır. Laboratuvar değerlendirme olarak da kan gazları, akciğer grafisi ve akciğerlerin mekanik özelliklerinin ölçüm ve hesaplanma çalışmaları kullanılır (Ovalı 2007).

1.6.1 Kan Gazları

Respiratorik distres sendromunun değerlendirilmesinde başvurulması gereken en önemli yöntem kan gazlarıdır. Özellikle arteriyel kan gazları RDS'nin durumu hakkında önemli ipucu verebilir (Ovalı 2007). Kan gazları ile organizmanın asit-baz ve oksijen durumu hakkında bilgi edinilebilir (Ok ve Birdane 2000, Bleul 2009). Kan gazlarının değerlendirilmesinde ilk basamak hastanın asidemik, alkalemik veya normal pH'ya sahip olup olmadığını belirlemektedir. Daha sonra parsiyel karbondioksit basıncı (pCO_2) ve bikarbonat (HCO_3) düzeylerinin belirlenmesiyle asidemi ve alkaleminin kaynağı ortaya konulabilir. Parsiyel karbondioksit basıncın yüksek olması solunum asidozisine, basıncın düşük olması ise solunum alkalozisine işaret eder. Şayet kan pCO_2 basıncı yüksek, kan pH'sı düşük ve HCO_3 konsantrasyonu normal ise bu durum solunum asidozisi olarak yorumlanır (Ok ve Birdane 2000, Turgut 2000).

Prematüre yavrularda alveoler hipoventilasyonun bir göstergesi olarak kan gazında hipoksi ve hiperkarbi bulunur. Başlangıçta arteriyel kan gazlarında

hipoksemi ve oksijen saturasyon monitöründe desaturasyon izlenebilir. Parsiyel karbondioksit basıncı takipne nedeniyle normal olabilir, ancak çoğunlukla yüksektir. Prematüre yavrularda zaman ilerledikçe pCO_2 daha da yükselmesiyle respiratorik asidoz gelişir. Dokulara oksijen taşınmasında yetersizlik ve yetersiz periferal perfüzyon nedeniyle laktik asit üretimine ilişkin metabolik asidoz şekillenebilir (Ovalı 2007, Jackson 2012). Prematüre buzağılarda venöz kan pH'sı, parsiyel oksijen basıncı (pO_2), oksijen saturasyonu ($SatO_2$), HCO_3 ve BE düzeylerinde azalma, venöz pCO_2 ve laktat düzeylerinde artış meydana geldiği bildirilmiştir (Ok ve Birdane 2000, Şen ve ark 2013). Öte yandan RDS'nin takibinde kan gazı monitorizasyonu gereklidir. Çoğu olgularda respiratorik asidoz ile metabolik asidoz birlikte seyredebilir ve kan pH genellikle düşüktür. Genelde arteriyel oksijen basıncının 50-70 mmHg, arteriyel karbondioksit basıncının 45-60 mmHg arasında, pH 7,25 ve arteriyel oksijen saturasyonu % 88-95 arasında tutulması istenir (Gomella 2004, Doğaoğlu ve Ovalı 2007). Şen ve ark (2013) prematüre buzağılarda kan pH ve pO_2 düzeylerinde azalma, pCO_2 ve laktat değerlerinde ise artış meydana geldiğini bildirmişlerdir. Respiratorik distres sendromun değerlendirilmesinde başvurulması gereken diğer önemli parametre ise kan laktat düzeyidir. Kan laktat düzeyinin ölçülmesi ile dokulara yeterli oksijenin gidip gitmediğinin değerlendirilmesi yapılabilir. Respiratorik distres sendromunda, organizmada genellikle ciddi düzeyde hipoksi gelişir. Hipoksi sonucu anaerobik metabolizmaya geçilir ve sonuçta laktat üretimi gerçekleşir. Laktat üretimi, hipoksinin şiddetine ve süresine göre değişiklik gösterebilir. Ciddi hipoksemik durumlarda, dokularda üretilen laktat kana diffüze olarak metabolik asidoza zemin hazırlayabilir. Hipoksi durumunda laktat üretimin artması ve uzaklaştırma oranının azalması sonucunda kanda ciddi laktat artışı gözlenebilir (Radostits 2007, Şen ve ark 2013).

1.7. Prematüre Buzağılarda Puls Oksimetre (SpO_2)

Puls oksimetre ile sürekli olarak hemoglobinin oksijen saturasyonu izlenebilir. Bu yöntem deri üzerine konulan bir elektrotla verilen normal ve kızılötesi ışınların oksi ve deoksihemoglobin tarafından farklı absorbsiyonlarına dayanmaktadır. Son derece basit, uygulaması kolay ve oldukça faydalı bir yöntemdir. Puls oksimetrede ölçülen çok yüksek PaO_2, $SatO_2$ düzeylerinde birbirine çok yakın değerler gösterir (ör: PaO_2 150 mmHg ya da 250 mmHg'de gösterdiği

değer hemen hemen aynıdır) ve yükselmenin farkına varılmayabilir (Yurdakök 1991) bu yüzden risk arz eden durumlarda arteriyel kan gaz ile beraber takibi önemlidir. Puls oksimetre arteriyel hemoglobine bağlı oksijen saturasyonunu ölçen non-invaziv bir tekniktir ve veteriner sahada yeni doğan buzağıların ve anesteziye alınan hayvanların izlenmesinde geniş bir kullanım alanı bulmaktadır (Palmer 2005, Bleul ve Kahn 2008).

1.8. Prematüre Buzağılarda Hematolojik Parametreler

Respiratorik distres sendromlu prematürelerde hemogram ölçümü yapılmasında fayda vardır. Hemogram değerlendirmesi ile yavrularda kanamaya bağlı gelişebilecek anemi ve herhangi bir enfeksiyon başlangıcını erken dönemde yakalama şansı verebilir (Gomella 2004, Doğaoğlu ve Ovalı 2007, Fanaroff ve Martin 2011). Şen ve ark (2013) prematüre buzağılarda yaptıkları çalışmada tedavi sonrası hayatta kalan ve ölen buzağılar arasında lökosit, hematokrit, eritrosit, trombosit değerlerinde istatiksel olarak önemlilik olmadığını bildirmişlerdir.

1.9. Prematüre Buzağılarda Biyokimyasal Parametreler

Prematüre buzağılarda, biyokimyasal parametrelerde bazı değişimler söz konusudur. Prematürelerde serum total protein, albumin, glikoz, kolesterol, trigliserid, kalsiyum ve fosfor değerlerinin önemli oranda düşük olduğu bildirilmiştir (Ok ve ark 2000). Öte yandan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde, ilk 24-48 saatte hiperkalemi, hipokalsemi, hipoglisemi ve stres reaksiyonlarına bağlı hiperglisemi bulunabileceği ifade edilmektedir. Hipogliseminin kendisi tek başına takipne ve solunum sıkıntısına yol açabileceği göz önünde tutulması gerektiği vurgulanmaktadır (Gomella 2004, Doğaoğlu ve Ovalı 2007). Serum elektrolit düzeyleri 12-24 saatte bir değerlendirilmelidir. Hipokalsemi, hipoksik yeni doğanlarda sık görülen bir elektrolit bozukluğu olup aynı zamanda solunum sıkıntısını daha da arttırabilmektedir. Prematürelerde glomerul filtrasyon hızının azalmasına bağlı olarak serum üre ve kreatinin değerleri yüksek olabilir. Yeni doğanlarda kapillerlerden olan sızıntı, düşük protein alımı ve yavruların karaciğerinde yetersiz protein yapımının sonucu hipoalbuminemi görülür (Gomella 2004, Doğaoğlu ve Ovalı 2007, Fanaroff ve Martin 2011).

1.10. Respiratorik Distres Sendromlu Prematürelerde Tedavi

Respiratorik distres sendromlu prematürelerde tedavi prosedürü 3 ana başlık altında toplanabilir. Bunlar;

1. Genel bakım, ilk tedavi, pozisyon ve minimal girişim,
2. Akciğere yönelik özel tedaviler (solunum desteği, oksijen desteği, sürfaktan ve inhaler ilaç uygulaması)
3. Destekleyici tedavidir (Jobe ve ark 2001, Ovalı 2007, Bleul 2009, Brion ve ark 2006, Sahni ve Phelps 2011).

1.10.1. Genel Bakım, İlk Tedavi, Pozisyon ve Minimal Girişim

Respiratorik distres sendromlu buzağılarda, canlandırma işlemi asfeksili buzağılara benzer şekilde yapılır. İlk olarak üst solunum yolları temizlenir, solunum uyarılır ve vücut ısı kaybı minimuma indirilir (Uystepruyst ve ark 2002b). Bu buzağılarda akciğer kompliyansı düşük olduğu için solunuma düşen iş yükü çok fazladır ve üst solunum yolu rezistansının düşmesi ile kritik hale gelirler. İlk etapta elektrikle veya elle çalışan vakumlu pompalarla burun, ağız ve farenksteki mukuslar temizlenmelidir. Ya basit pompa işlemi ile solunum yolunda biriken sıvı ve mukuslar uzaklaştırılabilir ya da sekresyonların akmasını sağlayacak kadar (maksimum 60 saniye) buzağı arka bacaklardan asılabilir. Bu işlemin uzun tutulmamasının nedeni olarak interkostal kasları tam olarak gelişmeyen prematüre buzağının solunum yükünün çok fazla olduğu ve bu yükü diyaframla kompanze etmeye çalıştığı, oraya yapılacak uzun süreli baskıların solunumun kötüye gitmesine neden olabileceği bildirilmiştir (Bleul 2009). RDS'li buzağılarda solunumun uyarılmasına pek nadir ihtiyaç duyulmaktadır, solunumunu başlatamayan çok erken prematürelerle karşılaşıldığında ise solunum merkezini uyarmak için başın arkasına soğuk su uygulaması, burun kanatlarını çimdikleme ya da solunum uyarıcıları (doksapram hidroklorid vb.) gibi uygulamalar yapılmalıdır (Uystepruyst ve ark 2002b, Divers ve Peek 2008, Zerbe ve ark 2008).

Buzağılar doğduktan sonra hipotermiye karşı vücut ısılarını normal değerlerde tutabilmek için çok fazla enerji harcamaktadırlar. Bu durum kahverengi yağ dokusundan yoksun olan prematüre buzağılarda çok daha dikkat çekici durumdadır. Normal buzağılar gibi vücut ısılarını normal seviyelere çekmeyi

başaramazlar ve hipotermi probleminden dolayı zarar görürler. Enerji sarfiyatını en aza indirmek ve hayatı tehdit eden hipotermiden zarar görmemek için buzağının bulunduğu yerdeki soğuk cisimler ve altlıklar uzaklaştırılmalı, hava sirkülasyonu riski azaltılmalı, buzağı en kısa sürede havlu veya saç kurutucu ile kurutulmalı ve infrared ısıtıcılarla oda ısıtılmalıdır. Ayrıca soluk alış verişinin daha rahat sağlanabilmesi için buzağı sternal pozisyonda tutulmalıdır (Lammoglia ve ark 1999, Uystepruyst ve ark 2002a). Sternal pozisyonda yatan buzağıların, lateral pozisyonda yatanlara göre toraks, diyafram ve akciğerlerinin daha az stres altında kaldığı, alveoler ventilasyonun daha rahat yapıldığı ve daha iyi oksijen karbondioksit değişiminin olduğu belirlenmiştir (Uystepruyst ve ark 2002a). Bu nedenle RDS'li buzağıların sternal pozisyonda tutulması önerilmektedir. Şayet bu pozisyonda tutmak mümkün değilse kısa aralıklarla pozisyonun değiştirilmesinin fayda sağladığı vurgulanmıştır (Bleul 2009).

Prematüre doğan ve RDS gelişmesi muhtemel olan bir yavruda tedavi doğum salonunda başlar. Yavru doğar doğmaz ısıtıcı altına alınarak kurulanır ve diğer tüm işlemler ısıtıcı altında yapılır. Uygun çevre ısısı sağlandığı zaman yavrunun oksijen ihtiyacının azaldığı saptanmıştır. Öte yandan prematüre bebekler rahatsız edildikleri zaman solunum düzenlerinin değiştiği, sağ-sol şantların oluşumunun arttığı ve PaO_2 düzeyinin hızla düştüğü tespit edilmiştir. Bu sebeplerden dolayı gerekli olmadıkça prematüre yavrunun rahatsız edilmemeli ve mümkünse devamlı gözlem altında tutulmalıdır (Ovalı 2007). Aynı zamanda yavrunun postürü önem arz etmektedir. RDS'li bebeğin postürü 2-3 saatte bir değiştirilmelidir. Bşeri hekimlikte yüzü koyun yatan bebeklerin kan gazlarının daha iyi olduğu ve solunumlarının daha düzenli olduğu bildirilmektedir (Ovalı 2007).

1.10.2. Akciğere Yönelik Özel Tedaviler

Akciğere yönelik özel tedavinin temel amacı; akciğer gelişimini sağlamak, dokuların gaz alış verişini kolaylaştırmak ve solunumun devamlı ve düzenli hale gelmesini sağlamaktır. Bu amaçla solunum desteği ve oksijen uygulaması, sürfaktan uygulaması ve inhaler yolla solunumu rahatlatan ilaçlar uygulanır (Boe ve ark 2001, Ovalı 2007, Bleul 2009, Pekcan 2012).

Solunum desteği ve oksijen tedavisi

İnsan ve at hekimliğinde bir çok solunum desteği sistemleri bulunmaktadır. Bunlar, oksijen uygulamasından mekanik ventilasyona kadar değişmektedir. Bu yöntemler, ekip ve ekipman olarak desteklenmesi gereken uygulamalardır (Palmer 2005, Bleul 2009, Korkmaz 2013). Oksijen, hayat için vazgeçilmez bir maddedir. Ancak aynı zamanda doğadaki en toksik maddelerden biridir. Hemen hemen tüm canlılarda antioksidan sistemlerin bulunması, oksijenin toksik etkilerine karşı konulması için varolan en ciddi önlemdir. Oksijen tedavisinin temel amacı; doku hipoksisini önleme veya azaltma, solunumu kolaylaştırma ve miyokard stresini minimuma indirgemektir. Diğer bir deyişle, PaO_2'yi 60-80 mmHg civarında tutabilecek minimum oksijen miktarını hastaya vermektir. Oksijen verilme esnasında mümkünse sürekli monitorizasyon ve arteriyel kan gaz ölçümü yapılmalıdır (Ovalı 2007). Bununla birlikte oksijen tedavisi, oksijenin dokularda kullanılabilirliğini arttırırken, havalandırılacak ya da atelektazik akciğer alanına hiçbir etkisi yoktur. Oksijen tedavisinde oksijen saturasyonunu % 70-90 aralığında tutma hedefi gözlenmeli ve yüksek saturasyonda kanda serbest oksijen radikallerini arttırabileceği akla gelmelidir. Bu durumun organizmaya faydadan daha çok zarar verebileceği unutulmamalıdır (Bleul 2009). Bleul ve ark (2008) 20 RDS'li buzağıya 5-6 L/dk dozunda 3 saat boyunca oksijen uygulamışlar ve PaO_2 düzeyinin 38,4±8,8 mmHg'den 58,7±17,8 mmHg'ye yükseldiğini belirlemişlerdir. Her ilacın olduğu gibi oksijenin de, fazla ve gereksiz yere kullanıldığı zaman toksik etki oluşturabileceği akılda tutulmalıdır. Oksijen toksik etkisini, serbest oksijen radikalleri üzerinden gösterir. Aşırı derecede sitotoksik olan bu radikaller protein, lipid, karbonhidrat ve DNA ile etkileşime girerek dokularda zararlı etki oluşturabilirler. Ayrıca kuru oksijen gazların solunum yoluna olan etkilerini azaltmak için, hastaya verilen oksijenin mutlaka nemlendirilmesi gerekir. Yeterli nemlendirme yapılmaz ise solunum yollarındaki silier aktivitede azalma, sekresyonda koyulaşma, akciğer epitelinde yangı, atelektazi ve pnömoni gibi sorunlarla karşılaşılabilir (Ovalı 2007).

Sürfaktan tedavisi

Prematüre doğan yavrulara ekzojen sürfaktan profilaktik veya tedavi amaçlı verilebilir. Sentetik ve doğal formları bulunan sürfaktan RDS dışında mekonyum aspirasyon sendromu gibi başka hastalıklarda da kullanılabilmektedir. Sürfaktan

endotrakeal tüp içine yerleştirilen sonda aracılığıyla veya endotrakeal tüpün proksimal ucuna yerleştirilmiş bir adaptör yardımı ile prematüre yavrunun akciğerine uygulanır. Sürfaktan verilirken geçici olarak oksijen satürasyonunda düşme, bradikardi, reflü ve hava yolunda obstruksiyon görülebilir. Bunların yanısıra verilme sırasında arteriyel pCO_2'de artma sonucunda geçici olarak kan basıncında ve serebral kan akımında azalmalar tanımlanmıştır. Beşeri hekimlikte ticari sürfaktan preparatları prematürelerde kullanılmaktadır (Kültürsaray ve Tansuğ 2000, Yurdakök 2004, Kültürsaray ve ark 2014). Ancak veteriner hekimlikte ticari sürfaktan preparatlar ekonomik olmadığından pek fazla kullanılmamaktadır (Altuğ ve Başbuğan 2013). Bununla birlikte ülkemizde Karapınar ve Dabak (2008) kesim sonrası alınan genç sığır akciğerlerinden elde ettikleri sürfaktan ekstresini sternal pozisyonda yatan RDS'li prematüre buzağılara 100 mg/kg/CA dozunda intratrakeal uygulamışlar ve başarılı sonuç elde etmişlerdir.

Nebülizasyon tedavisi ve kullanılan ilaçlar

Respiratorik distres sendromlu hastalarda, nebulizer ilaç uygulamaları, akciğer fonksiyonunun kısa sürede normale dönmesine önemli katkı sağlamaktadır. Bu yüzden bronkodilatatörler, yangı gidericiler ve ödem çözücüler inhaler yolla kullanılmaktadır. Nebulizasyon (inhalasyon) sıvı durumdaki ilacın, nebülizatör aracılığıyla buharlaştırılarak solunum yollarına verilmesi işlemine denir. Nebulizerler, bir hava kompresörü, oksijen tüpü veya ultrasonik titreşimli cihazlar aracılığıyla sıvı formdaki ilaçları aerolize eden cihazlardır. Nebulizer yolla bronkodilatatörler, steroidler, diüretikler, adrenalin, hipertonik salin ve inhale antibiyotikler verilebilir (Muers 1997, Boe ve ark 2001, Pekcan 2012).

Respiratorik distres sendromun gelişiminde, en önemli rolün sürfaktan eksikliği ve akciğer yapısının yeterince gelişememesine bağlı olduğu düşünülüyor olsa da, akciğerlerde gelişen yangısal olaylar sonucunda oluşan fibrozisin, bozukluğun gelişimi ve seyrinde önemli etkisi olabileceği asla unutulmamalıdır (Murch ve ark 1996, Lee ve ark 1998). Beşeri hekimlikte astım hastalıklarında ve prematüre bebeklerde inhaler uygulamalar sıklıkla yapılırken, veteriner hekimlikte çoğunlukla atların kronik solunum problemlerinde nebulizer uygulamalardan faydalanılmaktadır. Prematüre buzağılara yönelik hiçbir çalışma mevcut değildir. Beşeri hekimlikte inhaler uygulamalar devamlı olarak yenilenerek daha verimli

düzeyde kullanılıyor olmasına rağmen, veteriner hekimlikte henüz tam olarak yerini alamamıştır.

İnhalasyon yoluyla ilaç kullanımı, lokal ve hızlı etki sağlamanın yanı sıra, sistemik yan etkilerinin azlığı nedeniyle akciğer hastalıklarının tedavisinde kullanım alanı gittikçe artmaktadır. Non-invaziv olması, kısa sürede bronkodilatatör etkinin başlaması, inhaler antibiyotik kullanımının daha düşük dozlarda etkili olması, inhale kortikosteroid kullanımında oral veya parenteral yolla aynı etkiyi yapması ve enjeksiyona bağlı ağrıya yol açmaması inhaler ilaç kullanımının avantajlarıdır. İnhalasyon tedavisinde amaç, ilaç partiküllerinin akciğerin derin dokularına kadar iletilmesidir. Tedavinin etkinliği akciğerlere giren ilaç miktarına ve dağılımına bağlıdır. Tedavinin etkinliğini belirleyen faktörler ise ilaç partikül özellikleri, inhalasyon şekli ve kişiye ait özelliklerdir. İnhalasyon tedavisinde aerosol partikül büyüklüğü ve yoğunluğu akciğerde ilaç depolanmasında önemlidir (Dolovich 2005, Pekcan 2012). İnhale verilen ilaçlar, yan etkilerinden uzak durularak hızlı şekilde ve istenilen miktarda akciğere ulaşmaktadır. Örneğin inhale yolla verdiğiniz bronkodilatatörlerin 5 dakika içinde etkinliği başlayıp 15-30 dakika içinde pik seviyeye ulaşırken, oral uygulamalarda ilacın pik seviyeye ulaşması 2-3 saat almaktadır (Duvivier 1997 ve ark).

İlaçların sistemik tedaviye göre inhaler tedavinin avantajları şöyle sıralanabilir. 1) İlacın etkisinin daha erken başlaması, 2) bronş mukoza metabolizması yavaş olduğu için ilacın etkisinin daha uzun sürmesi, 3) bronş düz kaslarına daha yüksek konsantrasyonda ilaç eriştiği için maksimum bronkodilatasyon sağlaması, 4) sistemik dolaşıma geçiş daha az ve yavaş olduğu için diğer organlar üzerindeki yan etkilerin daha az görülmesi, 5) ağrısız olması ve 6) uygulama kolaylığıdır (Boe ve ark 2001, Pekcan 2012). İnsan hekimliğinde inhale bronkodilatatör ve kortikosteroidler astım ve kronik obstruktif pulmoner hastalıkta kullanılmaktadır (Dolovich 2005). Aerosol tedavideki amaç uygulanan ilacı hedef organda yüksek konsantrasyona ulaştırarak maksimum etkinliği sağlamaktır (Bellary ve Barnett 2006). Nebülizasyonla kullanılan başlıca ilaçlar kortikosteroidler, bronkodilatatör, diüretikler, adrenalin ve antibiyotiklerdir.

Kortikosteroidler

Solunum yolu hastalıklarında kortikosteroidler, nebulizasyon yoluyla sıklıkla kullanılmaktadır. Nebulizer yöntemle uygulanan kortikosteroidler akciğerlerde yangıyı azaltır, antioksidan enzim ve sürfaktan üretimini arttırır, bronşiyal ve pulmoner ödemi azaltarak hastanın rahatlamasını sağlar (Lipworth 1997, Bancalari ve ark 2005). Bununla birlikte kortikosteroidler antikor oluşumunu baskı altına alır, solunum yollarını daraltan prostanoidlerin oluşumunu azaltır, mukozadaki ödemi geriletir, beta adrenerjik reseptörlerin duyarlılığını arttırır ve solunum düz kaslarının spazmını ortadan kaldırarak solunumu rahatlatır (Traş 2002, Traş 2012). İnhaler yolla kullanılan başlıca kortikosteroidler; flutikazon propiyonat, beklametazon dipropiyonat, triamsinolon ve flunisolidlerdir. Bunların arasında terapötik etkisi en yüksek olan flutikazon propiyonattır (Barnes 1998, Mazzaferro 2006).

İnhaler olarak ilk kullanılan steroid beklometazon dipropiyonatı takiben triamsinolon, budesonid, flunizolid ve flutikazon propiyonat kullanıma girmiştir. Flutikazon propiyonat, sentetik trifluorinated kortikosteroiddir. Flutikazon propiyonat en yüksek terapötik etkiye sahip olduğu ortaya konulduktan sonra daha fazla tercih edilmeye başlamıştır. Yapılan çalışmalarda (Suissa ve Ernst 2001, Suissa ve ark 2002) düzenli düşük doz inhaler kortikosteroid kullanılan hastalarda morbidite ve mortalite oranında ciddi azalma meydana geldiği ortaya konmuştur. Ancak uzun süreli kullanılan inhaler kortikosteroid uygulamaların bazı yan etkileri gözlemlenmiştir. Bu yan etkiler irritasyona bağlı öksürük, ses kısıklığı ve oral kandidiazis enfeksiyon riskidir (Suissa ve ark 2002, Bateman ve ark 2008). Morresey (2008) tayların solunum yolu hastalıklarının tedavisinde inhaler kortikosteroid, bronkodilatatör, antibiyotik ve mukolitik, Leclere ve ark (2010) ise atların astım hastalığında inhaler kortikosteroid uygulamışlar ve başarılı sonuç elde etmişlerdir. Robinson ve ark (2009) atların tekrarlayan akciğer hastalığında flutikazon kullanımının hastalıktan korunmada ve tedavide oldukça etkili olduğunu bildirmişlerdir. Patterson ve ark (2012) farelerde *Klepsiella pneumoniae* ile deneysel akciğer enfeksiyonu oluşturmuş ve flutikazon uygulanan tedavi grubunda mortalitenin azaldığını belirlemişlerdir. Bu araştırıcılar flutikazonun nitrik oksid üretimini ve sitokin ekspresyonunu azaltması ile ilişkili olabileceğini bildirmektedirler.

β_2-Agonisti bronkodilatatörler

Nebulizasyon yöntemi ile uygulanan bronkodilatatörler, β_2 adrenerjik agonistler ve antikolinerjiklerdir. β_2 adrenerjik agonistleri olarak da bilinen bronkodilatatörler astım ve kronik obstruktif akciğer hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. β_2-agonisti bronkodilatatörler, bronş düz kasları yüzeyindeki β_2-adrenoseptörleri uyararak, bronş düz kaslarının gevşemesini sağlamanın dışında mukosilier aktivite artışına ve mast hücrelerinden yangısal mediatör salınımını engelleyerek akciğerlerde yangı ve ödem oluşumunu önleme özelliğine sahiptirler (Suissa ve Ernst 2001, Mazan 2003, Bateman ve ark 2008). β_2-agonisti bronkodilatatörler, kısa ve uzun etki göstermesine göre iki gruba ayrılır. Kısa etki gösterenler; metaproterenol, salbutamol, terbutalin, ve fenoterol grubu bronkodilatatörlerdir ve 3-8 saat arasında bir etkiye sahiplerdir. Kısa etkili β_2 agonistler, akut ataklarda 'kurtarıcı ilaç' olarak nebül veya inhaler formda tercih edilir (Barnes ve ark 2008). Kısa etkili bronkodilatatörlerden en yaygın kullanılan salbutamol'dur. Salbutamol, suda eridiği için hızla solunum yolundan sistemik dolaşıma katılır ve kısa sürede etkisi başlamasından dolayı diğer β_2-agonisti bronkodilatatörlere tercih edilir. β_2-Agonisti bronkodilatatörler; respiratorik distres sendromu ve astımın yanısıra bronşiyolitin tedavisinde ve inhaler antibiyotik uygulamarından önce kullanılırlar. Bronkodilatatörler bronşlarda gevşeme sağlaması ve mukosilier klirensi artırıcı etkisinden dolayı kronik akciğer hastalıklarının tedavisinde sıklıkla baş vurulan önemli ilaçtır (Duvivier ve ark 1997). Kısa etkili β_2-agonisti bronkodilatatörler derialtı, peros ve inhalasyon gibi değişik yollardan verilebilir. Yukarıda belirtilen yolla verilen bu ilaçların hastalarda tremor, taşikardi, anksiyeteye gibi yan etkileri görülebilir. Bu etkiler inhaler uygulamalarda minimuma indirgenebilir (Yılmazkaya ve ark 1990).

Uzun etkili β_2-agonisti bronkodilatatörlerin en yagın kullanılanı salmeterol ve formeteroldur. Salmeterol yağda eridiği için solunum yolundaki hücre duvarının lipoproteinleri ile etkileşerek sistemik dolaşıma daha geç geçer ve etkisi daha uzun ürer. Uzun etkili bronkodilatatörlerden formeterol ise hem suda hem de yağda eriyen bir moleküldür, bu yüzden etkisi çabuk başlar ve uzun sürer (Pekcan 2012). Albuterol'ün kimyasal analoğu olan salmeterol uzun etkili β_2 agonisttir. İnsanlarda günde iki kez uygulanan salmeterol'un günde dört kez uygulanan albuterol'e göre

bronşiyal kasılmaların ortadan kaldırılmasında daha etkili olduğu saptanmıştır (Rush 2004). Çocuk ve bebeklerin bronkopulmoner displazi'nin tedavisinde akciğer fonksiyonunu düzeltmek için bronkodilatatörler ile birlikte diüretikler de kullanılmaktadır (Logvinoff ve ark 1985). Morresey (2008) mekonyum aspirasyonlu taya nebülizer kortikosteridle birlikte bronkodilatatör uygulamış ve 48 saat içinde solunum fonksiyonun düzeldiğini, 5 gün içinde de akciğerdeki ödemin tamamen ortadan kalktığını bildirmiştir. Aynı araştırıcı (Morresey 2008) süt aspirasyon pnömonili bir taya antibiyotikle birlikte bronkodilatatör uygulamış ve klinik bulguların hızlı düzeldiğini gözlemlemiştir. İnhalasyon yoluyla uygulanan bronkodilatatörler at ve tayların obstrüktif solunum yolu hastalıklarının tedavisinde oldukça başarılı sonuç verdiği tespit edilmiştir (Tesarowski ve ark 1994, Duvivier ve ark 1997, Derksen ve ark 1999). Yazgan ve ark (2001) akut bronşiolit tanısı konan çocuklara nebülize salbutamol uygulamışlar, semptomların kısa süre içinde düzeldiğini belirlemişlerdir. Öte yandan Boyacı ve ark (2004) astımlı hastalarda formoterol, salmeterol ve salbutamol'ün etkisinin başlama sürelerini karşılaştırmışlar, salbutamol ve formoterol'un daha hızlı etki gösterdiğini belirlemişlerdir. Beşeri hekimlikte nebulizer bronkodilatatörler mekanik ventilasyon yapılan çocuklarda ve yetişkinlerde sıklıkla kullanılmakta ve faydalı sonuç elde edilmektedir. Bronkospazm ve hırıltılı solunum problemi olan yeni doğanlarda nebülizasyon yolu ile uygulanan salbutamol'un akciğer fonksiyonlarını geliştirdiği, solunumu düzenlediği ve hastaneden taburcu olma sürelerini kısalttığı bildirilmiştir (Hickey ve ark 1994, Boe ve ark 2001). Robertson ve Bailey (2002) anestezi sonrası inhale salbutamol verilen atlarda, PaO_2 basıncında önemli artış şekillendiğini rapor etmişlerdir. Bertin ve ark (2011) atların RAO (Tekrarlayan obstruktif akciğer hastalığı) hastalığında yaptıkları bir çalışmada, salbutamolun oldukça etkili bronkodilatasyon sağladığını belirlemişlerdir.

Diüretikler

Diüretikler, çoğunlukla akciğerdeki interstisyel ödemini azaltmak, pulmoner damar direncini düşürmek (hipertansiyonu azaltma), gaz değişimini kolaylaştırmak ve oksijen tüketimini azaltmak için kullanılır (Abman ve Groothius 1994, Bancalari ve ark 2005). İnhaler yolla kullanılan en yaygın diüretik ilaç furosemid'dir. Furosemid kıvrım diüretikleri içerisinde yer alan, yaygın kullanım alanına sahip, kuvvetli diüretik ilaçlardan biridir. Furosemid'in akciğer fonksiyonu üzerinde

iyileştirici etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte 1) solunum yolu epitelindeki $Na^+/K^+/Cl^-$ kotransportu inhibe ederek solunum yolu osmolaritesini değiştirdiği, 2) intrasellüler sodyum ve kalsiyumu azaltarak düz kas gevşemesini sağladığı, 3) yangısal hücreler tarafından salınan lökotrien C4, histamin ve nötrofil kemotaktik faktör inhibisyonu oluşturduğu ve 4) vasoprotektif etki gösteren pulmoner endotel kaynaklı PG E_2 ve PG I_2 yükselttiği bildirilmiştir (Pavord ve ark 1992, Sahni ve Phelps 2011).

Kugelman ve ark (1997) ve Sahni ve ark (2011) preterm bebeklerde bronkopulmoner displazi'nin tedavisinde nebülizasyonla furosemid uygulamışlar, etkili ve güvenli sonuç almışlardır. Ohki ve ark (1997) kronik akciğer hastalıklı çocuklara nebulizer furosemid uygulamasının akciğer fonksiyonunu önemli derecede düzelttiğini gözlemlemişlerdir. Broadstone ve ark (1991) ponilerin tekrarlayan obstruktif akciğer hastalıkların tedavisinde inhaler furosemid uygulamışlar, pulmoner dirençte azalma ve solunum hareketlerinin düzenli hale geldiğini belirlemişlerdir. Respiratorik distres sendromlu hastalarda nebülize furosemid'in tedaviye eklenmesinin, relaksan prostaglandin indüksiyonu, inflamatuar hücrelerden mediyatör yapımını bloke ederek solunum epitelinde iyon değişimini düzenleyerek bronkodilatasyon yaptığı düşünülmektedir (Yen ve Chen 2005). Furosemid'in intravenöz ve oral kullanım süreleri uzun olduğunda ciddi yan etkileri olduğu görülmüştür. Bunlar elektrolitlerde dengesizlik, metabolik alkalozis, duyma kayıpları ve nefrokalsinozistir. Yeni doğanlarda kıvrım diüretiklerinin kronik akciğer hastalıklarında da rutin kullanımları önerilmemektedir. Bu yüzden sadece lokal etkisinden yararlanılarak yukarıda söz edilen olumsuzlukları önlemek için nebulizer uygulaması tavsiye edilmektedir (Rush ve ark 1990, Pavord ve ark 1992, Ohki ve ark 1997, Sahni ve Phelps 2011). Furosemid'in enjeksiyon tarzında değilde, nebulizer yöntemle uygulanmasının en önemli sebebi; prematürelerde furosemid parenteral (İM ve IV) ve oral olarak kullanıldığında etkisinin uzun sürmesi ve ciddi yan etki oluşturmasından kaynaklanmaktadır (Ohki ve ark 1997, Sahni ve Phelps 2011).

1.10.3. Destek Tedavi (Sıvı-Elektrolit, Mineral, Vitamin)

Prematürelerde sıvı elektrolit dengenin sağlanması tedavinin en önemli bölümünü oluşturur. Yeni doğanların vücut kompozisyonu ve böbrek fonksiyonlarının bilinmesi, ihtiyaçlarının belirlenmesi yönünden önemlidir. Erken

dönemde sıvı tedavisinde yapılan yanlışlıklar pulmoner ödem, kronik akciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği gibi komplikasyonların ortaya çıkmasını kolaylaştırır (Ovalı 2007). Prematüre buzağıların yaşamlarının ilk saatlerinde hem respiratörik hem de metabolik asidozis önemli bir problemdir. Kan pH'sı 7.20'nin altında olanlar tedaviye gereksinim duyarlar. Metabolik asidozis gelişen prematürelerde, asidoza yönelik intravenöz sodyum bikarbonat uygulamasına gerekirken, respiratorik asidozis sadece oksijen tedavisi ile gaz alış verişini kolaylaştırılabilir (Bleul 2009). Metabolik asidozisin tedavisi sırasında aşırı sodyum bikarbonat infüzyonuna bağlı olarak hipernatremi gelişebilir, bu da intrakranial basıncı yükselterek beyinde kanama riskini arttırabilir (Ovalı 2007). İntravenöz sodyum bikarbonat veriliş sırasında hastanın yeterli miktarda ventile edildiğinden ve CO_2 retensiyonu olmadığından emin olunması gerekir. Çünkü HCO_3^- , kandaki H^+ ile birleştikten sonra oluşan karbonik asit, hızla CO_2 ve H_2O'ya ayrılır. Hasta oluşan CO_2'yi atamadığı taktirde, bu reaksiyon tersine çalışmaya başlar ve paradoksal olarak asidoz düzelmez, tam tersine artabilir (Yurdakök 1991).

Neonatal buzağılar, doğumdan önce karaciğer, kas ve diğer organlarda depo edilen yağlarla ilk enerjiyi sağlarlar. Prematüre buzağılar yetersiz yağ deposundan dolayı enerji eksikliği ile karşı karşıya kalırlar (Salmanoğlu 1998).

Prematürelerde gözlenen diğer önemli bir problem de hipoglisemidir. Prematürelerde karaciğer depoları sınırlı olduğundan glikoz deposu yetersiz olabilir. Bu yüzden, prematürelerde serum glikoz düzeyleri matürlere göre düşük olabilir (Satar 2004). Prematürelerde yetersiz glikojen rezervleri ve glikozun gerek enzimatik gerekse endokrin kontrolünü sağlayan postnatal adaptasyon mekanizmalarının tam olarak fonksiyon yapamaması nedeniyle erken dönemde hipoglisemi sık görülür (Ovalı 2011, Ok ve ark 2000).

Prematürelerde hipokalsemi sıklıkla görülebilir. Bu nedenle ilk günlerde ek kalsiyum verilmesi faydalı olabilir. Prematürelerde solunum sisteminin yanında gastrointestinal sistem de tam olarak gelişmemiştir. Bu nedenle bağısaklardan kalsiyum, vitamin ve mineral emilimi yeterince yapılamamaktadır. Bu yüzden yeterli kalsiyum ve D vitamini almaları gerekir. Kalsiyum/fosfor dengesinin sağlanabilmesi içinde fosfor takviyesi gerekmektedir (Ovalı 2011). Sığırlarda selenyum eksikliğine bağlı abort ve prematüre doğumların olabileceği bildirilmiştir (Radostits 2007).

Prematüre buzağılarda vitamin ve mineral madde yetersizliklerinin önemli düzeyde geliştiği belirlenmiştir (Ohba ve ark 1992, Ok ve ark 2000, Gül ve Baykalır 2013). Bu yüzden prematürelerde mutlaka vitamin (A, E, D, B1 ve B6) ve mineral madde (kalsiyum, fosfor, Selenyum) uygulamaları yapılmalıdır (Güzelbekteş ve ark 2012, Altuğ ve Başbuğan 2013). Prematüre buzağılarda en önemli sorunlardan biri diğeri ise yeterince kolostrum alamamaları ve bundan dolayı yeterli pasif bağışıklığa sahip olmamalarıdır. Bunlara hiperimmun serumlar kullanılarak pasif bağışıklığı sağlama yoluna gidilmelidir. Bu yavrularda bağışıklık sistemi zayıf olduğundan enfeksiyona duyarlılığı oldukça yüksektir. Bunun için prematürelere geniş spektrumlu antibiyotik uygulamasının faydalı olacağı bildirilmiştir (Yurdakök 1991). Özellikle RDS'li prematürelerde solunum sıkıntısına ilişkin hipoksik akciğer zedelenmesi çok fazla olduğundan enfeksiyon riski çok yüksektir, bu tür olgularda mutlaka geniş spektrumlu antibiyotik kullanılması önerilmektedir (Yurdakök 1991).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu araştırmada Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı kliniğine getirilen prematüre buzağılardan yalnızca aşağıda belirtilen prematüre kriterlerine ve respiratorik distres sendromunun en az iki kriterine uyan spontan doğum prematüre buzağılar çalışmaya alınmıştır.

Prematüre kriterleri

- Gebelik süresinin kısalığı (< 260 gün),
- Düşük canlı ağırlık,
- Kısa ve yumuşak tüylülük,
- Ayak tırnaklarının yumuşak olması,
- Diş etlerinin dişlerden tam olarak sıyrılmamış olması,
- Emme refleksinin yetersiz olmasıdır (Ok ve ark 2000, Güzelbekteş ve ark 2012).

Respiratorik distres sendrom kriterleri (en az iki kriter)

- Respiratorik asidozis,
- Hipoksi (PaO_2 <60 mmHg),
- Hiperkapnia ($PaCO_2$ >45mmHg),
- Takipne (Solunum sayısı >45/dk),
- Abdominal inlemeli ve/veya hırıltılı solunumdur (Bluel ve ark 2008).

2.1. Gereç

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yürütülmüştür. Çalışma öncesi Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Etik Kurulu'na (SÜVFEK) başvurulmuştur ve 2013/039 sayılı kararı ile izin alınmıştır.

2.1.1. Hayvan Materyali

Bu araştırmanın materyalini, 25 spontan olarak doğmuş respiratorik distres sendromlu prematüre mantofon (2 adet), simental (5 adet) ve holstein (18 adet) ırkı

buzağı oluşturdu. Buzağılar eşit şekilde 5 gruba ayrılmıştır. Araştırma da 1. grup kontrol, 2.3.4. ve 5. gruplar ise deneme grubunu oluşturdu.

2.1.2. Klinik Muayeneler ve Tanı

Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Kliniğine getirilen buzağıların ilk önce prematüre olup olmadığı yönden klinik değerlendirilmesi yapıldı. Prematüre buzağıların değerlendirilmesinde kayıt bilgisi (suni tohumlama) ve yukarıda belirtilen prematüre kriteri göz önünde bulunduruldu. Prematüre kriterine uyan buzağılar aynı zamanda respiratorik distres sendrom kriterini taşıyıp taşımadığı yönünden de değerlendirilmeye tabi tutuldu. Bu değerlendirme sonucunda klinik olarak 31 prematüre buzağıdan respiratorik distres sendrom kriterine uyan 25 buzağı çalışmaya dahil edildi.

2.1.3. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması

Bütün buzağılardan venöz kan örnekleri 0., 1., 2., 4., 8., 24., 48. ve 72. saatlerde vena jugularisten, arteriyel kan örnekleri ise 0.,1., 24., 48. ve 72. saatlerde arteria aurikularisten (Resim 2.1) alındı. Venöz kan gazı için heparinli enjektör (2,5 ml), arter kan gazı için heparinli insülin enjektörü (1 ml), hemogram için K_3-EDTA'lı tüpler kullanıldı. Venöz kan gaz ölçümleri 0., 1., 2., 4., 8., 24., 48. ve 72. saatlerde, arteriyel kan gazı ölçümleri 0.,1., 24., 48. ve 72. saatlerde, hemogram ölçümleri 0., 24., 48. ve 72. saatlarde yapıldı. Kan gazı ve hemogram 15 dakika içinde ölçüldü.

2.1.4. Pulsoksimetri Yöntemiyle Oksijen Saturasyonu Ölçümü

Pulsoksimetri yöntemi ile 0., 1., 2., 4., 8., 24., 48. ve 72. saatlerde oksijen saturasyonu kulak veya dudaktan tespit edildi (Resim 2.2).



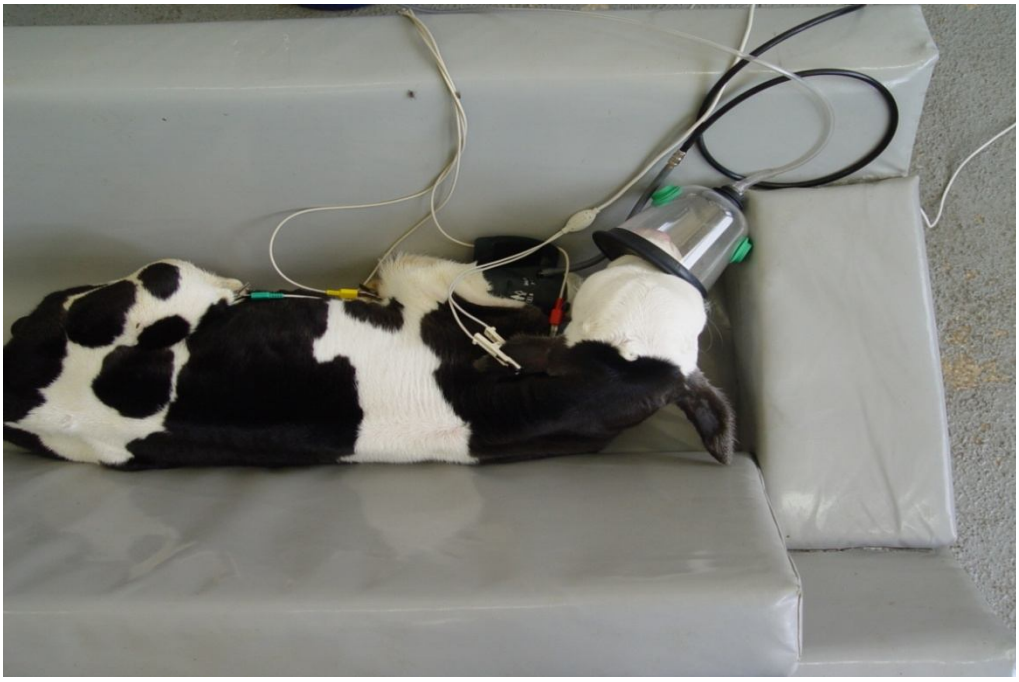
Resim 2.1. Arteria aurikularisten kan gaz için örnek alımı.



Resim 2.2. Puls oksimetre yöntemi ile kulaktan oksijen saturasyonu ölçümü.

2.1.5. Prematüre Buzağıların Monitorizasyonu, Isıtma İşlemi ve Sternal Pozisyonun Sağlanması

Tüm prematüre buzağıların tansiyonu, solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve vücut ısısı takipleri veteriner monitör (Resim 2.4) cihazı (Compact 7, Medical Econet, Germany) ile 0., 1., 2., 4., 8., 24., 48. ve 72. saatlerde yapıldı. Prematüre buzağılar iki taraflı akciğer lobunu kullanabilmeleri ve ventilasyonu yeterli derecede sağlayabilmeleri için prematürelere özel olarak yaptırılan sternal pozisyonda durmalarını sağlayan buzağı yataklarına (Resim 2.3) alındı. Buzağılar ısı regülasyonunu sağlamak için havlu ve saç kurutma makinası yardımı ile kurutulduktan sonra, ısı kaybı önlenmesi amacıyla buzağının toraks ve abdomen bölümü havlu ile örtüldü. Buzağılar infrared ısıtıcı (Resim 2.6) ile uygun ısıya (27-30 °C) getirilen yoğun bakım odasında tedavi süresince tutuldu. Bununla birlikte aynı zamanda vücut ısıları monitör cihazına bağlı rektal prob yardımıyla devamlı olarak takip edildi.



Resim 2.3. Sternal pozisyon için buzağı yatağı.



Resim 2.4. Monitorizasyon.



Resim 2.5. Oksijen uygulaması.



Resim 2.6. Yoğun bakım odasının ısıtılması.

2.1.6. Tedavi Protokolünün Oluşturulması

Respiratorik distres sendromlu prematüre buzağılar eşit şekilde 5 gruba ayrıldı ve aşağıda sunulan tedavi protokolu uygulandı.

1. Grup (G1): Standart tedavi (Destek tedavi+oksijen uygulaması)
2. Grup (G2) : Standart tedavi + salbutamol +flutikazon
3. Grup (G3): Standart tedavi + salbutamol +furosemid
4. Grup (G4): Standart tedavi + flutikazon +furosemid
5. Grup (G5): Standart tedavi + salbutamol + flutikazon + furosemid

uygulandı.

Standart tedavi: Tüm gruplardaki buzağılara standart tedavi uygulandı. Oksijen uygulaması ve destek tedavi olarak 5 ml kalsiyum (Kalsimin®, Vilsan, Ankara), 3 ml fosfor (Fosfotonik®, Topkim, İstanbul) ve 3 ml C vitamini (Cevit®, Biovita,İstanbul) günde bir kez 3 gün süreyle, 10 mg/kg dozunda eritromisin (Erivet®, Biomed, İstanbul) günde bir kez 3 gün süreyle, A, D, ve E vitamini (Ademin®, Ceva-Dif, İstanbul) ve Selenyum ve E vitamini (Yeldif®, Ceva-Dif, İstanbul) 1 ml bir kez kas içi uygulandı. Baz açığı olanlara % 1,3'lük $NaHCO_3$ (Bikarvil®, Vilsan, Ankara) (250-500 ml), hipoglisemiklere ise % 5'lik dekstroz (Dekstrosol®, Vilsan, Ankara) solüsyonu (250-750 ml) intravenöz yolla verildi.

Oksijen uygulaması: Tüm gruplardaki buzağılara buzağılara oksijen tedavisi uygulandı. Sanayi tipi oksijen tüpündeki oksijen distile sudan geçirilerek nemlendirilmesi sağlandı ve buzağılara uygun oksijen maskesi (Resim 2.5) yardımı ile verildi. Buzağılara oksijen başlangıç olarak 5-6 L/dakika akış hızıyla intranazal olarak 15'er dakika süreyle uygulandı (Resim 2.5). Her uygulamadan sonra 10 dakika ara verildi. Bu uygulama yaklaşık 3 saat kadar sürdürüldü. Üç saat sonra oksijen akış hızı 3-4 L/dk düşürüldü. Oksijen uygulamasına $SatO_2$ düzeyi %80 seviyesine ulaşıncaya kadar devam edildi (Bluel ve ark 2008).

Nebulizer uygulama: 2., 3., 4. ve 5. gruptaki buzağılara standart tedavi ve oksijen uygulamasının yanında ultrasonik nebulizasyon cihazı (NebuTech Marka SoHuMa II model, Resim 2.7) ile salbutamol (2., 3. ve 5. grup), flutikazon (2., 4. ve 5. grup) ve furosamid (3., 4. ve 5. grup) kombinasyonları 2.5 ml serum fizyolojik ile sulandırılarak intranazal yolla ile aşağıda belirtilen belirtilen doz ve aralıklarla

uygulandı. Nebulizasyon işlemi kullanım prosedürüne uygun biçimde gerçekleştirildi. Cihazın kullanım sonrası ve yeni hastaya kullanılmadan önce prosedürüne uygun biçimde temizlik ve sterilizasyon işlemleri yapıldı.

İlaçların inhalasyon dozu

- Salbutamol'un (Ventolin®, GlaxoSmithKline, Avustralya) nebulizer formu nebulizasyon yöntemi ile 0.025 mg/kg dozunda 2.5 ml serum fizyolojik solüsyonu ile sulandırılarak 5 dakika içinde uygulandı. Bu uygulamaya 6 saat arayla 2 gün devam edildi (Morresey 2008).
- Flutikazon'ın (Flixotide®, GlaxoSmithKline, Avustralya) nebulizer formu nebulizasyon yöntemi 15 μg/kg dozunda 2.5 ml serum fizyolojik solüsyonu ile sulandırılarak 5 dakika içinde uygulandı. Bu uygulamaya 12 saat arayla 2 gün devam edildi (Morresey 2008).
- Furosemid'in (Diüril®, Vetaş, İstanbul) parenteral formu nebulizasyon yöntemi ile 1 mg/kg dozunda 2.5 ml serum fizyolojik solüsyonu ile sulandırılarak 5 dakika içinde uygulandı. Bu uygulamaya 12 saat arayla 2 gün devam edildi (Sahni ve Phelps 2011).

Kolostrum verilmesi

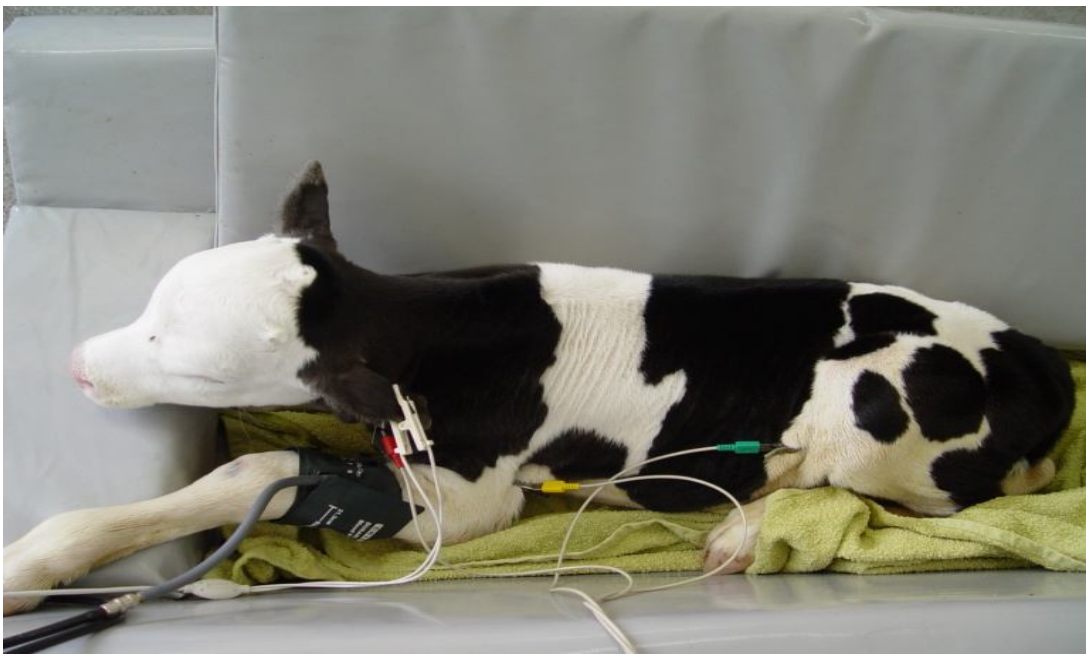
Tüm buzağılara oksijen verilip, vücut ısısı stabil hale gelmeye başladıktan ve stres azaltıldıktan sonra 500-1000 ml miktarında taze (annesinden) veya dansitesi (kolostrometre) ve immunglobulin miktarı (GLA test) ile belirlenmiş donmuş kolostrum uygun ısıda hazırlanıp emme refleksi olanlara biberonla, olmayanlara ise beslenme sondası ile içirildi. Kolostrum verilmesini takiben mekonyumu tamamen atıp, dışkı çıkışının şekillenip şekillenmediği, intestinal gaz oluşumu ve abdominal gerginlik gibi klinik bulgular takip edilerek 4 saat aralıklarla az miktarlarda (250-500 ml) oral kolostrum ile beslenmelerine devam edildi. Klinik olarak intestinal sistem aktif olmadığında içirilen kolostrum gaz oluşumuna yol açarak abdominal gerginlik oluştuğu durumlarda ise oral beslemeye son verilerek parenteral beslenme yapıldı.



Resim 2.7. Nebulizasyon cihazı (NebuTech-SoHuMa).

2.1.7. İstatistiksel Analiz

Grup içi değerler arasındaki farklılığın belirlenmesinde One Way Anova testi uygulandı. Testin yapılması için SPSS 21.0 for Windows® paket programı kullanıldı.



Resim 2.8. Monitorizasyon esnasında kan basıncı ölçümü.

2.2.Yöntem

2.2.1. Hemogram

K_3EDTA'lı kan örneğinden hemogram MS4e cihazında (Haematology Analyser. Melet Schlosing Laboratories. CFE 279. France) ölçüldü.

2.2.2. Kan Gaz Ölçümü

Heparinli kan örneklerinden pH, pCO_2, pO_2, HCO_3, BE, glikoz ve laktat düzeyleri GEM Premier Plus 3000 kan gaz cihazında (Blood Gas/ Electrolyte Analyser. Model 5700. 74351. Instrumentation Laboratories. USA) ölçüldü.

2.2.3. O_2 Saturasyonu Ölçümü

Monitorizasyon esnasında pulsoximetri (Resim 2.2) ve kan gazı cihazı ile $SatO_2$ düzeyi ölçüldü.

3. BULGULAR

3.1. Genel Klinik Bulgular

Bu çalışmanın materyalini oluşturan prematüre buzağılarda kısa gebelik süresi (232-255 gün), düşük canlı ağırlık (16.8-38 kg), kısa ve yumuşak tüylülük (Resim 3.1), diş etinin dişlerden tam olarak sıyrılmamış olması (Resim 3.2), ayak tırnaklarının yumuşak olması (Resim 3.3) ve emme refleksinin yetersiz olması gibi klinik bulgular gözlemlendi. Bunun yanında respiratorik distres sendromuna işaret eden respiratorik asidozis, hipoksi (PaO_2< 60 mmHg), hiperkapnia ($PaCO_2$> 45 mmHg), takipne (solunum sayısı > 45/dk) ve abdominal inlemeli ve/veya hırıltılı solunum bulguları tespit edildi. Respiratorik distres sendromlu buzağıların 5'i (% 20) tedaviye cevap vermezken, 20'si (% 80) tedaviye cevap verdi. Buzağılar 72 saatlik tedavi ve takibi sonucunda iyileşmiş olarak taburcu edildi (Resim 3.4). 72 saat sonunda süt alımına alışamayan 5 buzağı bir müddet daha klinikte tutuldu, günlük verilecek süt miktarından emebildiği kadar verildikten sonra kalanı da sondayla içirildi. Buzağılar süt emme yeteneğini tam olarak kazandıktan sonra taburcu edildi. Gruplara göre buzağıların ırk, cinsiyet, yaş (gün) ve düzelme durumları Çizelge 3.1'de sunuldu.



Resim 3.1. Kısa ve yumşak tüylülük.



Resim 3.2. Diş etinin dişlerden tam olarak sıyrılmamış olması.



Resim 3.3. Ayak tırnaklarının yumuşak olması.



Resim 3.4. Taburcu edilen hastalar.

3.2. Olguların Genel Klinik Seyirleri

Respiratorik distres sendromlu prematüre buzağılarda yaygın olarak gözlenen semptomlar; takipnea, inlemeli ve hırıltılı solunum, burun kanadı solunumu, hipoksi, abdominal solunum, hipotermi, hipoglisemi, emme refleksi yokluğu ya da azlığı, emme refleksini geç öğrenme, depresyon, görme bozuklukları, hipoksiye bağlı devamlı kafayı arkaya doğru atma çabaları, bilinç ve etrafa ilgi yoksunluğu, kas ve tendonlarda güçsüzlük, mukoz membranlarda solgunluk, kapiller dolum zamanında uzama, ilk saatlerde siyanotik ya da solgun mukoz membranlar, gastrointestinal sistemde hipomotilite ve beslenme sonrası abdominal distansiyondur. Hastalara materyal kısmında belirtilen tedavi protokolü uygulandı. Prematüreler tedavi süresince buzağı yoğun bakım ünitesinde hospitalize edildi, monitorizasyonu ve klinik izlemeleri yapıldı. Tedavinin ilk saatlerden itibaren vücut ısılarında yükselme, 24. saat içinde çevreye olan ilgilerinde artma, destekle sternal pozisyonda durma çabası, hırıltılı ve inlemeli solunumda azalma, 48. saat sonunda genellikle emme reflekslerinde artış, destek verilerek ayağa kalkma çabası, kosto-abdominal solunuma geçiş, 72. saat sonunda genel olarak emme refleksleri iyi durumda, destekle ayağa

kalkabilmekte ve yoğun bakım odasında yürüyüş yapabilmekteydi. Bununla birlikte solunum kosto-abdominal ya da abdominal pozisyonda olmasına rağmen, çoğunlukla inleme ve hırıltılı solunum azda olsa devam etmekteydi.

1. gruptaki buzağılara standart tedavi yapıldı. Üç prematüre buzağı 72 saat sonunda iyileşerek taburcu edildi. İki buzağı ise tedaviye cevap vermeyerek 48. ve 72. saatte öldü. Yaşama oranı % 60 olarak belirlendi. Gruptaki buzağıların gruplara göre ırk, cinsiyet ve iyileşme durumları Çizelge 3.1'de, klinik bulguları (0, 8, 24, 48, 72. saat) ise Çizelge 3.2' de sunulmuştur. Ölen buzağıların abdominal solunum şekli devam etti ve emme refleksleri oluşmadı. Ölen bir buzağıda burun kanaması, lökopeni, trombosit değerinde düşme, deride ekimotik odaklar, ölüm anında mideden kanlı içerik geldiği gözlemlendi. Ölen buzağılar 14 mmol/l laktat ortalaması ile kliniğe geldiği, bir buzağının laktat seviyesinin hiç düşme göstermeden ölene kadar aynı seviyede devam ettiği görüldü. Diğer buzağının ise 24. saatte 6,4 mmol/l değerine düştüğü fakat ölmeden önce 13 mmol/l değerine yükseldiği görüldü. Ölen her iki hayvanda da vücut ısısı 35-37 °C aralığında seyrettiği, oral beslenme sonrası abdominal distansiyon şekillendiği, mekonyumu lavman yardımı olmadan atamadığı, dekstroz infüzyonun kesildiği dönemlerde hipogliseminin devam ettiği, destek olmadan sternal pozisyonda duramadığı ve depresif görünümün değişmediği gözlendi. Mukozalar her iki hayvanda 0. saatte siyanotik görünümde iken 48. saate birinin solgun diğerinin ise siyanotik görünümde devam ettiği tespit edildi.

2. gruptaki buzağılara standart tedavi ile birlikte nebulizer flutikazon ve salbutamol verildi. Dört buzağı 72 saat sonunda iyileşerek taburcu edildi. Bir buzağı tedaviye cevap vermeyerek 48. saatte öldü. Ölen buzağının abdominal solunum şekli ölene kadar aynı seyirde devam etti ve emme refleksi oluşmadı. İlk etapta vücut ısısı kademeli olarak artış, daha sonraki dönemlerde 36-37 °C aralığında seyretti, solgun mukoz membranlar gözlendi. Laktat düzeyi 0. saatte 12,1 mmol/l olarak belirlenirken 24. saat sonunda ancak 7,2 mmol/l düzeylerine gerileyebildiği görüldü. Ayrıca hastalığın son döneminde lökopeni tablosu gelişti. Oral beslenme sonrası abdominal distansiyon, mekonyumu lavman yardımı olmadan atamadığı, dekstroz infüzyonun kesildiği dönemlerde hipogliseminin devam ettiği, destek olmadan sternal pozisyonda duramadığı ve depresif görünümün değişmediği saptandı. Yaşama oranı % 80 olarak belirlendi. Gruptaki prematüre buzağıların gruplara göre ırk, cinsiyet,

yaş ve iyileşme durumları Çizelge 3.1'de, klinik bulguları (0., 8., 24., 48., ve 72. saat) Çizelge 3.2' de sunulmuştur. Bu gruptaki buzağılarda klinik iyileşmenin daha kısa zaman içinde gerçekleştiği görüldü.

3. gruptaki buzağılara standart tedavi ile birlikte nebulizer salbutamol ve furosemid uygulamaları yapıldı. Tüm buzağılar tedavide cevap verdi ve 72 saat sonunda taburcu edildi. Yaşama oranı % 100 olarak belirlendi. Gruptaki prematüre buzağıların gruplara göre ırk, cinsiyet, yaş ve iyileşme durumları Çizelge 3.1'de, klinik bulguları (0., 8., 24., 48., ve 72. saat) Çizelge 3.2' de sunulmuştur.

4. gruptaki buzağılara standart tedavi ile birlikte nebulizer flutikazon ve furosemid uygulandı. Grupta 4 prematüre buzağı 72 saat sonunda taburcu edildi. Bir buzağı tedaviye cevap vermeyerek 24. saatte öldü. Ölen buzağının abdominal solunum şekli devam etti ve emme refleksleri oluşmadı. Ölen buzağıda ilk 8 saat tedaviye rağmen hipoglisemi devam etti. İlk etapta vücut ısısı kademeli olarak artış, 24. saatten sonra 36-37 °C aralığında seyretti. Laktat düzeyi 0. saatte 13 mmol/L, 8. saatte 8,1 mmol/L 'e düştü, 24. saatte 15 mmol/l düzeyine yükseldi. Buzağı şiddetli depresif görünüm aldı, ağız içi soğukluğu devam etti, son dönemlerinde trombositopeni şekillendi. Oral beslenme sonrası abdominal distansiyon, mekonyumu lavman yardımı olmadan atamadığı, destek olmadan sternal pozisyonda duramadığı gözlemlendi. Yaşama oranı % 80 olarak belirlendi. Gruptaki prematüre buzağıların gruplara göre ırk, cinsiyet, yaş ve iyileşme durumları Çizelge 3.1'de, klinik bulguları (0, 8, 24, 48, 72. saat) Çizelge 3.2' de sunulmuştur.

5. gruptaki buzağılara standart tedavi ile birlikte nebulizer flutikazon, salbutamol ve furosemid uygulandı. Dört buzağı 72 saat sonunda taburcu edildi. Bir buzağı tedaviye cevap vermeyerek 24. saatte öldü. Ölen buzağının abdominal solunum şekli devam etti ve emme refleksi oluşmadı. Hasta kliniğe geldiğinde hipoglisemikti, ilk 8 saat içinde destroz verilerek hipoglisemi düzeltildi, fakat daha sonra tekrar hipoglisemik tablo gelişti ve destroz uygulamasına rağmen hipoglisemi devam etti. Vücut ısısı 35-37 °C aralığında seyretti. Laktat düzeyi 0. saatte 11,8 mmol/l olarak belirlendi, 4. saat sonunda 4,8 mmol/l düzeylerine kadar düştü, fakat 8. saat sonunda 7,5 mmol/l düzeyine yükseldi. Buzağı şiddetli depresif görünüm aldı, ağız içi soğukluğu devam etti, genel durum giderek kötüleşti 24. saat sonunda öldü. Son dönemlerinde trombositopeni şekillendi. Oral beslenme sonrası abdominal

distansiyon, mekonyumu lavman yardımı olmadan atamadığı, destek olmadan sternal pozisyonda duramadığı gözlendi. Yaşama oranı % 80 olarak belirlendi. Gruptaki prematüre buzağıların gruplara göre ırk, cinsiyet, yaş ve iyileşme durumları Çizelge 3.1'de, klinik bulguları (0, 8, 24, 48, 72. saat) Çizelge 3.2' de sunulmuştur. Bu gruptaki buzağılarda klinik iyileşmenin daha kısa zaman içinde gerçekleştiği görüldü.

3.3. Hematolojik Bulgular

1. gruptaki buzağıların 0., 24., 48. ve 72. saatlerde ölçülen WBC, RBC, Ht, Hg ve trombosit parametreleri ortalama ve bunların grup içi istatistiksel önemlilikleri Çizelge 3.3'de sunulmuştur. Hematoloji bulgular değerlendirildiğinde parametrelerde grup içi örnekleme zamanları arasında istatistiksel fark tespit edilmedi.

2. gruptaki buzağıların 0., 24., 48. ve 72. saatlerde ölçülen WBC, RBC, Ht, Hg ve trombosit parametreleri ortalama ve bunların grup içi istatistiksel önemlilikleri Çizelge 3.3'de sunulmuştur. Hematolojik bulgular değerlendiğinde, grup içi Ht düzeyinde istatistiksel yönden 0. örneklemeye göre 24.ve 48. saatlerde istatistiksel önemli azalma belirlendi. Diğer parametrelerde herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmedi.

3. gruptaki buzağıların 0., 24., 48. ve 72. saatlerde ölçülen WBC, RBC, Ht, Hg ve trombosit parametreleri ortalama ve bunların grup içi istatistiksel önemlilikleri Çizelge 3.3'de sunulmuştur. Hematoloji bulgular değerlendirildiğinde parametrelerde grup içi örnekleme zamanları arasında istatistiksel fark tespit edilmedi.

4. gruptaki buzağıların 0., 24., 48. ve 72. saatlerde ölçülen WBC, RBC, Ht, Hg ve trombosit parametreleri ortalama ve bunların grup içi istatistiksel önemlilikleri Çizelge 3.3'de sunulmuştur. Hematolojik bulgular değerlendiğinde grup içi Ht ve Hg düzeylerinde istatistiksel yönden 0. örneklemeye göre 48. saatte istatistiksel önemli azalma belirlendi. Diğer parametrelerde herhangi bir istatistiksel farklılık gözlenmedi.

5. gruptaki buzağıların 0., 24., 48. ve 72. saatlerde ölçülen WBC, RBC, Ht, Hg ve trombosit parametreleri ortalama ve bunların grup içi istatistiksel önemlilikleri Çizelge 3.3'de sunulmuştur. Hematolojik bulgular değerlendirildiği parametrelerde grup içi örnekleme zamanları arasında istatistiksel fark gözlenmedi.

3.4. Kan Gazı Bulguları

Bütün gruptaki buzağıların arteriyel (0., 1., 24., 48. ve 72. saatler) ve venöz kan (0., 1., 2., 4., 8., 24., 48. ve 72. saatler) pH, pCO_2, pO_2, HCO_3, BE, $SatO_2$, glikoz ve laktat düzeyleri ortalamaları ve bunların grup içi istatistiksel önemlilikleri Çizelge 3.4'de gruplar arası örnekleme zamanlarına göre arteriyel ve venöz pCO_2, pO_2, $SatO_2$ ve laktat yüzde artışları ve azalmaları ise Çizelge 3.5'de sunulmuştur. Gruplar arası örnekleme zamanlarına göre arteriyel ve venöz kan gaz pH (Şekil 3.1), arteriyel ve venöz pO_2 düzeyi (Şekil 3.2 ve 3.3), arteriyel ve venöz pCO_2 düzeyi (Şekil 3.4 ve 3.5), arteriyel ve venöz $SatO_2$ düzeyi (Şekil 3.6 ve 3.7), SpO_2 düzeyi (Şekil 3.8), arteriyel ve venöz laktat düzeyi (Şekil 3.9 ve 3.10), solunum sayısı (Şekil 3.11), vücut ısısı (Şekil 3.12)' de verilmiştir. Gruplar arası örnekleme zamanlarına göre arteriyel kan pCO_2, laktat, pO_2 ve $SatO_2$ seviyelerindeki yüzde artış ve azalmalar sırasıyla (Şekil 3.13, 3.14, 3.15 ve 3.16)'da gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen 25 buzağının 15'inde respiratorik asidoz, 10'nun da ise miks asidoz (respiratorik ve matebolik) mevcuttu (Çizelge 3.4, 3.5).

1. gruptaki buzağıların arteriyel ve venöz kan pH, pO_2, $SatO_2$, HCO_3, BE ve laktat düzeylerinde grup içi örnekleme zamanları arasında istatistiksel fark gözlenmedi. Venöz kan pCO_2 düzeyinde grup içi örnekleme zamanları arasında istatistiksel fark belirlenmezken, arteriyel kan pCO_2 düzeyinde 0. saat örnekleme zamanına göre 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak tedrici bir azalma belirlendi. Venöz kan glikoz düzeyinde 0. örnekleme zamanına göre istatistiksel yönden 72. saatte artış tespit edilirken, arteriyel glikoz düzeyinde ise 72. saatte aritmetiksel artış tespit edildi.

2. gruptaki buzağıların arter ve venöz kan pH'sında 0. saat örnekleme zamanına göre 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli bir artış belirlendi. Venöz kan pCO_2 düzeyinde grup içi 0. saat örnekleme zamanına göre 72. saatte, arteriyel kan pCO_2 düzeyinde ise 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli

azalma tespit edildi. Venöz kan pO_2 düzeyinde grup içi 1. saat örnekleme zamanına göre 48. ve 72. saatlerde, arteriyel kan pO_2 düzeyinde ise 0. saat örnekleme zamanına göre 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli artış gözlendi. Venöz kan $SatO_2$ düzeyinde grup içi 0. saat örnekleme zamanına göre 48. saatte, arteriyel kan $SatO_2$ düzeyinde ise 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli artış belirlendi. Venöz kan HCO_3 düzeyinde grup içi 0. saat örnekleme zamanına göre 48. ve 72. saatlerde, arteriyel kan HCO_3 düzeyinde ise 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli artış tespit edildi. Arteriyel ve venöz kan BE düzeyinde grup içi 0. örnekleme zamanına göre 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli farklılık tespit edildi. Arteriyel ve venöz kan laktat düzeyinde grup içi 0. örnekleme zamanına göre 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli azalma saptandı. Venöz kan glikoz düzeyinde grup içi 0. örnekleme zamanına göre 8., 24. ve 48. saatlerde, arteriyel kan glikoz düzeyinde ise 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli artış gözlendi.

3. gruptaki buzağıların venöz kan pH'sında 0. örnekleme zamanına göre 1., 2., 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak farklılık belirlenirken, arteriyel kan pH'sında ise herhangi bir farklılık belirlenmedi. Venöz kan pCO_2 düzeyinde 0. örnekleme zamanına göre 1., 2., 24., 48. ve 72. saatlerde, arteriyel kan pCO_2 düzeyinde ise 1., 24., ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli azalma gözlendi. Arteriyel ve venöz kan pO_2 düzeyinde grup içi 0. örnekleme zamanına göre 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli artış belirlendi. Arteriyel ve venöz kan $SatO_2$ düzeyinde grup içi 0. örnekleme zamanına göre 72. saatte istatistiksel olarak önemli artış tespit edildi. Arteriyel ve venöz kan HCO_3 ve BE düzeylerinde grup içi 1. saat örnekleme zamanına göre 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli artış saptandı. Venöz kan laktat düzeyinde grup içi 0. örnekleme zamanına göre 1., 2., 4. ve 8. saatlerde artış, 24., 48. ve 72. saatlerde azalma, arteriyel kan laktat düzeyinde ise 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli azalma saptandı. Arteriyel ve venöz kan glikoz düzeyinde grup içi 0. saat örnekleme zamanına göre 24. saatte istatistiksel olarak önemli artış gözlendi.

4. gruptaki buzağıların venöz kan pH'sında grup içi 0. saat örnekleme zamanına göre 48. ve 72. saatlerde, arteriyel kan pH'sında ise 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli bir artış belirlendi. Venöz kan pCO_2 düzeylerinde

istatistiksel olarak herhangi bir farklılık gözlenmezken, arteriyel kan pCO_2 düzeyinde 0. saat örnekleme zamanına göre 1., 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli azalma tespit edildi. Venöz kan pO_2 düzeylerinde istatistiksel olarak herhangi bir farklılık gözlenmezken, arteriyel kan pO_2 düzeyinde 0. örnekleme zamanına göre 24. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli bir artış belirlendi. Venöz kan $SatO_2$ düzeyinde 0. saat örnekleme zamanına göre 24. ve 72. saatlerde, arteriyel kan $SatO_2$ düzeyinde ise 72. saatte istatistiksel olarak önemli artış tespit edildi. Venöz kan HCO_3 düzeyinde grup içi 0. örnekleme zamanına göre 48. ve 72. saatlerde, arteriyel kan HCO_3 düzeyinde ise 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli artış saptandı. Venöz kan BE düzeyinde grup içi 0. örnekleme zamanına göre 72. saatte, arteriyel kan BE düzeyinde ise 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli artış gözlendi. Arteriyel ve venöz kan laktat düzeyinde grup içi 0. örnekleme zamanına göre 48. ve 72. saatlerde azalma saptandı. Arteriyel ve venöz kan glikoz düzeyinde grup içi 0. örnekleme zamanına göre 48. saatte istatistiksel olarak önemli artış belirlendi.

5. gruptaki buzağıların venöz kan pH'sında grup içi 0. örnekleme zamanına göre 24., 48. ve 72. saatlerde, arteriyel kan pH'sında ise 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli bir artış belirlendi. Arteriyel ve venöz kan pCO_2 düzeyinde grup içi 0. örnekleme zamanına göre 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli bir azalma tespit edildi. Venöz kan pO_2 düzeyinde istatistiksel olarak herhangi bir farklılık tespit edilmezken, arteriyel kan pO_2 düzeyinde grup içi 0. örnekleme zamanına göre 24. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli bir artış belirlendi. Venöz kan $SatO_2$ düzeyinde 72. saatte, arteriyel kan $SatO_2$ düzeyinde ise 24. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli artış saptandı. Arteriyel ve venöz kan HCO_3 düzeyinde istatistiksel olarak herhangi bir farklılık gözlenmedi. Venöz kan BE düzeyinde grup içi 0. örnekleme zamanına göre 48. ve 72. saatlerde önemli artış, arteriyel kan BE düzeyinde ise istatistiksel olarak farklılık belirlenmedi. Arteriyel ve venöz kan laktat düzeyinde grup içi 0. saat örnekleme zamanına göre 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli azalma saptandı. Venöz kan glikoz düzeylerinde grup içi 0. örnekleme zamanına göre istatistiksel olarak herhangi bir farklılık gözlenmezken, arteriyel glikoz düzeyinde ise 24., 48. ve 72 istatistiksel olarak önemli artış gözlendi.

3.5. Monitorizasyon Bulguları

Gruplardaki tüm buzağılar, 72 saat süresince monitörize edildi ve 0., 1., 2., 4., 8,, 24., 48. ve 72. saatlerde kayıtlar yapıldı. Pulsoksimetri (SpO_2), ortalama arteriyel basınç (MAP), nabız sayısı, solunum sayısı ve vücut ısısı parametrelerine ait ortalamalar ve bunların grup içi istatiksel önemlilikleri Çizelge 3.6'da sunulmuştur. Tüm buzağıların SpO_2 düzeyi Şekil 3.10, vücut ısısı seviyesi ise Şekil 3.9'da gösterilmiştir.

1. gruptaki buzağıların SpO_2, ortalama arteriyel basınç, vücut ısısı, nabız sayısı ve solunum sayısında istatistiksel yönden herhangi bir farklılık gözlenmedi.

2. gruptaki buzağıların SpO_2 düzeyi grup içi 0. örnekleme zamanına göre 8., 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel yönden önemli artış göstermiştir. Ortalama arteriyel basınç ve vücut ısısında istatistiksel yönden herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Nabız sayısında grup içi 0. örnekleme zamanına göre 4. saatlerde istatistiksel yönden önemli azalma tespit edilmiştir. Solunum sayısında grup içi 0. örnekleme zamanına göre 24. 48. ve 72. saatlerde istatistiksel yönden önemli azalma gözlenmiştir.

3. gruptaki buzağıların SpO_2 düzeyi grup içi 0. örnekleme zamanına göre 1., 2.,4., 8,, 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel yönden önemli artış gözlemlenmiştir. Ortalama arteriyel basınç ve nabız sayısında istatistiksel yönden herhangi bir farklılık tespit edilmedi. Solunum sayısında 2., 4., 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel yönden önemli azalma belirlenmiştir. Vücut ısısında grup içi 0. örnekleme zamanına göre 24. ve 48. saatlerde istatistiksel yönden önemli artış saptanmıştır.

4. gruptaki buzağıların SpO_2 düzeyi grup içi 0. örnekleme zamanına göre 1.,2.,4., 8,, 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel yönden önemli artış gözlenmiştir. Ortalama arteriyel basınç ve nabız sayısında istatistiksel yönden herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Vücut ısısında grup içi 0. örnekleme zamanına göre 48. ve 72. saatlerde istatistiksel yönden önemli artış belirlenmiştir. Solunum sayısında grup içi 0. saat örnekleme zamanına göre 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel yönden önemli azalma gözlenmiştir.

5. gruptaki buzağıların SpO_2 düzeyi grup içi 0. örnekleme zamanına göre 1., 2., 4., 8,, 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel yönden önemli artış belirlenmiştir. Ortalama arteriyel basınç ve nabız sayısında istatistiksel yönden herhangi bir farklılık tespit edilmemiştir. Vücut ısısında grup içi 0. örnekleme zamanına göre 4., 8,, 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel yönden önemli artış gözlenmiştir. Solunum sayısında grup içi 0. örnekleme zamanına göre 2., 24., 48. ve 72. saatlerde istatistiksel yönden önemli azalma saptanmıştır.

Çizelge 3.1. RDS'li prematüre buzağıların gruplara göre ırk, cinsiyet, yaş ve iyileşme durumları.

No	Irk	Cinsiyet	Yaş(gün)	Sonuç
G1				
1	Holştayn	D	245	Öldü
2	Holştayn	D	255	İyileşti
3	Holştayn	D	255	İyileşti
4	Simental	E	235	Öldü
5	Holştayn	D	253	İyileşti
G2				
1	Holştayn	D	245	Öldü
2	Simental	E	235	İyileşti
3	Holştayn	D	235	İyileşti
4	Holştayn	E	248	İyileşti
5	Montofon	E	250	İyileşti
G3				
1	Holştayn	D	260	İyileşti
2	Holştayn	E	255	İyileşti
3	Montofon	D	230	İyileşti
4	Holştayn	E	235	İyileşti
5	Simental	D	240	İyileşti
G4				
1	Holştayn	D	250	Öldü
2	Holştayn	D	255	İyileşti
3	Holştayn	E	240	İyileşti
4	Holştayn	E	250	İyileşti
5	Simental	D	255	iyileşti
G5				
1	Simental	D	250	Öldü
2	Holştayn	E	232	İyileşti
3	Holştayn	E	245	İyileşti
4	Holştayn	D	235	İyileşti
5	Holştayn	D	255	İyileşti

G1: Standart tedavi

G2: Standart tedavi + salbutamol +flutikazon

G3: Standart tedavi + salbutamol +furosemid

G4: Standart tedavi + flutikazon +furosemid

G5: Standart tedavi + salbutamol + flutikazon + furosemid

Çizelge 3.2. RDS'li prematüre buzağıların gruplara göre klinik seyirlerini değerlendirme.

	Kapiller Dolum Zamanı					MENTAL					DURUŞ					MUKOZA					İŞTAH					SOLUNUM ŞEKLİ					İNLEME/HIRILTI				
SAAT	0	8	24	48	72	0	8	24	48	72	0	8	24	48	72	0	8	24	48	72	0	8	24	48	72	0	8	24	48	72	0	8	24	48	72
G1																																			
NO:1(ex)	4	4	3	3		HD	BV	BV	BY		L	L	L	L		SY	S	S	S		Y	Y	Z	Y		A	A	A	A		V	V	V	V	
NO:2	3	3	3	3	2	D	D	BV	BV	BV	L	L	S	S	A	H	H	H	H	H	Y	Y	Y	V	V	A	A	A	A	KA	V	V	V	Y	Y
NO:3	3	3	3	3	3	D	D	BV	BV	BV	L	L	S	S	S	S	S	S	S	S	Y	Y	Y	V	V	A	A	A	KA	KA	V	V	V	V	Y
NO:4(ex)	5	5	5	5	5	BY	BY	BY	D	BY	L	L	L	L	L	SY	SY	SY	SY	SY	Y	Y	Y	Y	Y	A	A	A	A	A	V	V	V	V	V
NO:5	2	2	2	2	2	HD	BV	BV	BV	BV	S	S	A	A	A	H	H	H	N	N	Y	Y	V	V	V	A	KA	KA	KA	K	V	V	V	V	Y
G2																																			
NO:1(ex)	4	3	3	4		D	D	D	D		L	L	L	L		S	S	S	S		Y	Y	Y	Y		A	A	A	A		V	V	V	V	
NO:2	3	3	3	3	3	HD	BV	BV	BV	BV	L	S	S	S	S	H	HH	HH	HH	HH	Y	Z	V	V	V	A	KA	KA	KA	KA	V	V	V	Y	Y
NO:3	4	3	3	2	2	D	BV	BV	BV	BV	L	S	S	A	A	H	H	H	HH	HH	Y	Y	V	V	V	A	A	KA	KA	K	V	V	Y	Y	Y
NO:4	3	2	2	2	2	D	HD	BV	BV	BV	L	A	A	A	A	H	H	N	N	N	Z	V	V	V	V	A	KA	KA	KA	K	V	Y	Y	Y	Y
NO:5	4	4	3	3	3	D	HD	HD	BV	BV	L	S	S	S	A	H	H	H	N	N	Y	Y	Y	Z	V	A	KA	KA	K	K	V	V	Y	Y	Y
G3																																			
NO:1	4	2	2	2	2	HD	HD	HD	HD	HD	L	S	S	S	S	HH	HH	HH	HH	HH	Y	Z	V	V	V	A	A	KA	KA	KA	V	V	V	V	V
NO:2	5	3	2	2	2	D	HD	BV	BV	BV	L	L	A	A	A	HH	H	N	N	N	Y	V	V	V	V	A	A	KA	KA	KA	V	V	Y	Y	Y
NO:3	4	2	2	2	2	D	HD	BV	BV	BV	S	A	A	A	A	S	S	S	N	N	Z	Z	V	V	V	A	KA	KA	KA	K	V	V	V	Y	Y
NO:4	3	3	3	2	2	HD	HD	HD	HD	HD	L	S	S	S	S	HH	HH	HH	HH	HH	Y	Z	V	V	V	A	A	KA	K	K	V	V	V	Y	Y
NO:5	3	2	2	2	2	D	BV	BV	BV	BV	L	S	A	A	A	H	H	H	H	H	Y	Z	Z	V	V	A	A	KA	KA	KA	V	V	V	Y	Y
G4																																			
NO:1(ex)	4	4	4			HD	D	D			L	L	L			S	S	S			Y	Y	Y			A	A	A			V	V	V		
NO:2	4	2	2	3	2	BV	BV	BV	BV	BV	S	A	A	A	A	S	S	S	S	S	Z	Z	V	V	V	KA	KA	KA	KA	KA	V	V	Y	Y	Y
NO:3	5	4	2	2	2	HD	HD	BV	BV	BV	L	S	S	A	A	S	S	S	S	S	Y	Y	Z	V	V	A	A	A	KA	KA	V	V	V	Y	Y
NO:4	4	4	3	3	2	D	HD	BV	BV	BV	L	S	S	A	A	S	S	S	S	S	Y	Z	Z	V	V	KA	KA	KA	KA	K	V	V	V	Y	Y
NO:4	4	4	3	2	2	D	HD	HD	BV	BV	L	S	S	DA	DA	HVS	HH	HH	N	N	Y	Y	Z	V	V	A	A	A	A	KA	V	V	V	Y	Y
G5																																			
NO:1(ex)	5	5	4			HD	D	BY			L	L	L			S	S	S			Y	Y	Y			A	A	A			V	V	V		
NO:2	4	2	2	2	2	HD	BV	BV	BV	BV	S	A	A	A	A	H	H	H	H	H	Y	V	V	V	V	A	KA	KA	KA	KA	V	V	Y	Y	Y
NO:3	3	2	2	3	2	HD	HD	HD	BV	BV	S	S	S	DA	DA	N	N	N	N	N	Y	Z	Z	V	V	A	A	A	KA	KA	V	V	V	Y	Y
NO:4	3	3	3	3	3	D	D	HD	HD	BV	L	L	DA	DA	DA	S	S	S	S	S	Y	Y	V	V	V	A	A	KA	KA	K	V	V	Y	Y	Y
NO:5	3	2	2	2	2	D	BV	BV	BV	BV	L	A	A	A	A	H	H	H	H	H	Y	V	V	V	V	A	A	KA	KA	K	V	V	Y	Y	Y

DURUŞ : (**L**: Lateral / **S**: Sternal **DA**: Destekle ayakta / **A**: Ayakta)

MENTAL:(**BV:** Bilinç var / **BY:** Bilinç yok / **HD:** Hafif Depresif

MUKOZA: (**S:** Solgun / **SY**: Siyanotik / **H:** Hiperemik **HH:** Hafif hiperemik **N:**Normal)

İŞTAH : (**Y:** Yok / **Z:** Zayıf / **V:** Var)

SOLUNUM ŞEKLİ: (**A:** Abdominal **KA:**KostoYAbdominal / **K:** Kostal)

İNLEME/HIRILTI : (**V**: var / **Y** : yok)

Çizelge 3.3. Grupların hemogram parametrelerinin ortalamaları, standart hataları ve grup içi istatiksel önemlilikleri (Mean±SE).

	Başlangıç	Uygulama başlangıcından sonra		
Parametreler	**0. saat**	**24.saat**	**48.saat**	**72.saat**
WBC X10^6/µl				
G1	7,86±1,81	6,20±1,49	3,88±0,75	6,25±0,98
G2	16,8±4,94	10,5±3,45	9,78±3,36	9,92±2,65
G3	13,0±2,65	7,91±0,99	8,56±0,90	8,46±0,38
G4	18,6±10,9	11,7±4,10	8,51±2,62	11,6±3,56
G5	14,4±6,20	5,41±0,69	8,88±4,27	5,75±0,80
RBC X10^6/µl				
G1	6,15±0,49	5,09±0,49	5,39±0,49	5,50±0,57
G2	6,77±0,48	6,10±0,44	6,11±0,44	5,98±0,44
G3	6,55±0,43	5,53±0,47	5,53±0,47	5,57±0,39
G4	6,34±0,36	5,54±0,46	5,46±0,39	5,66±0,30
G5	6,69±0,49	6,47±0,59	6,22±0,43	6,06±0,49
Ht %				
G1	25,6±2,75	20,5±2,30	21,5±2,20	22,5±2,90
G2	32,4±2,00^a	27,5±1,90^{ab}	26,3±1,67^b	24,7±1,35^b
G3	28,9±2,12	24,0±2,32	23,2±1,84	22,9±1,73
G4	26,5±1,42^a	22,5±1,88^{ab}	20,5±1,77^b	21,2±1,71^{ab}
G5	26,3±2,34	19,0±4,31	24,6±1,97	22,5±1,64
Hg g/dl				
G1	8,60±0,75	7,02±0,63	7,54±0,70	7,82±0,86
G2	9,50±0,56	8,56±0,41	8,67±0,37	8,74±0,54
G3	9,60±0,72	8,12±0,75	7,88±0,75	7,94±0,78
G4	8,82±0,32^a	7,52±0,58^{ab}	7,22±0,36^b	7,65±0,34^{ab}
G5	10,2±1,54	8,10±0,91	8,67±0,58	8,00±0,81
Trombosit X10^3/µl				
G1	145±26,1	100±11,3	114±15,1	154±28,7
G2	261±30,9	228±78,7	242±74,5	273±71,3
G3	202±48,3	163±47,1	207±52,0	307±114
G4	224±49,5	182±42,4	218±31,9	281±45,5
G5	185±24,4	177±12,6	196±28,9	194±21,5

Çizelge 3.4. RDS'li prematüre buzağıların venöz ve arter kan gazları değerlerinin ortalamaları, standart hataları ve grup içi istatiksel önemlilikleri (Mean±SE).

	Venöz Kan Gaz								Arter Kan Gaz				
Parametreler	**0. saat**	**1.saat**	**2.saat**	**4.saat**	**8.saat**	**24.saat**	**48.saat**	**72.saat**	**0. saat**	**1.saat**	**24.saat**	**48.saat**	**72.saat**
pH													
G1	7,13±0,12	7,12±0,10	7,16±0,08	7,26±0,05	7,32±0,05	7,32±0,06	7,25±0,09	7,29±0,12	7,18±0,10	7,17±0,11	7,34±0,04	7,34±0,06	7,30±0,11
G2	7,26±0,03^{b}	7,24±0,04^{b}	7,24±0,04^{b}	7,25±0,03^{b}	7,32±0,35^{ab}	7,31±0,35^{ab}	7,40±0,02^{a}	7,40±0,01^{a}	7,29±0,04^{b}	7,30±0,04^{b}	7,41±0,07^{ab}	7,49±0,00^{a}	7,49±0,00^{a}
G3	7,34±0,02^{abc}	7,29±0,02^{c}	7,29±0,02^{c}	7,30±0,03^{c}	7,32±0,02^{bc}	7,39±0,02^{ab}	7,42±0,01^{a}	7,41±0,01^{a}	7,39±0,04	7,36±0,03	7,44±0,02	7,44±0,01	7,43±0,01
G4	7,14±0,10^{b}	7,21±0,07^{ab}	7,20±0,06^{ab}	7,23±0,07^{ab}	7,25±0,07^{ab}	7,32±0,06^{ab}	7,42±0,03^{a}	7,42±0,01^{a}	7,19±0,11^{b}	7,22±0,09b	7,37±0,06^{ab}	7,45±0,02^{ab}	7,52±0,02^{a}
G5	7,16±0,07^{c}	7,21±0,03^{bc}	7,24±0,02^{bc}	7,25±0,01^{bc}	7,22±0,03^{bc}	7,32±0,05^{ab}	7,34±0,04^{ab}	7,38±0,02^{a}	7,18±0,08^{b}	7,24±0,07^{ab}	7,40±0,41^{ab}	7,42±0,02a	7,42±0,02^{a}
pCO2 mmHg													
G1	63,6±6,07	59,6±6,40	66,0±7,93	62,0±4,20	53,8±4,38	51,8±3,24	59,4±5,41	52,7±4,71	56,2±3,21^{a}	50,4±3,23^{ab}	43,8±1,93^{b}	45,2±2,13^{b}	47,0±4,18^{b}
G2	58,4±3,66^{ab}	60,8±4,89^{a}	59,2±6,05^{ab}	56,4±4,50^{ab}	51,2±4,63^{ab}	53,0±3,4^{ab}	49,5±1,65^{ab}	45,7±2,62^{b}	52,0±5,35^{a}	44,8±5,22^{ab}	35,2±3,80^{b}	38,5±1,70^{b}	38,5±1,32^{b}
G3	55,5±2,25^{a}	51,2±1,98^{b}	48,2±1,15^{b}	47,6±1,36^{b}	49,6±1,16^{b}	47,6±0,97^{b}	49,4±0,40^{b}	49,8±1,06^{b}	50,0±3,18^{a}	37,8±5,05^{b}	38,0±0,70^{b}	40.5±1,19^{ab}	40,0±1,22^{b}
G4	65,7±7,43	59,6±4,85	61,0±6,76	62,2±10,4	56,2±7,26	50,0±0,70	47,6±1,76	50,0±2,08	59,2±5,26^{a}	48,6±3,65^{b}	43,6±1,60^{bc}	44,7±1,88^{bc}	37,0±3,82^{c}
G5	76,7±9,08^{a}	70,0±5,63^{ab}	59,0±5,06^{bc}	60,4±5,75^{abc}	59,8±5,06^{abc}	55,6±3,14^{bc}	54,3±1,45^{bc}	50,2±2,17^{c}	74,7±3,68^{a}	53,8±8,18^{b}	40,3±4,97^{b}	44,6±2,33^{b}	42,0±1,15^{b}
pO2 mmHg													
G1	19,4±3,17	24,6±2,76	25,2±5,00	20,6±1,80	22,4±2,31	21,2±1,31	21,8±3,05	24,25±2,25	36,2±5,49	32,8±4,35	46,8±5,86	39,7±3,52	44,0±4,18
G2	17,2±2,61^{ab}	15,8±1,85^{b}	23,2±2,69^{a}	18,6±1,16^{ab}	18,6±1,91^{ab}	18,4±1,69^{ab}	23,5±1,50a	24,0±2,85^{a}	28,4±3,52c	32,2±4,61^{bc}	47,0±8,20^{ab}	52,0±5,90^{a}	60,2±5,73^{a}
G3	18,2±2,05^{b}	22,0±2,42^{ab}	21,2±1,98^{ab}	24,0±1,64^{ab}	19,8±1,24^{b}	21,6±2,06^{ab}	19,0±1,14^{b}	23,6±0,92^{a}	34,7±2,65^{b}	45,2±6,22^{ab}	43,8±2,95^{ab}	44,2±4,53^{ab}	52,0±6,42^{a}
G4	18,4±2,54	19,6±2,56	17,4±2,29	21,6±2,52	20,0±2,38	20,8±2,22	21,2±1,75	21,2±2,75	29,2±5,54^{b}	31,0±4,63^{b}	46,7±4,66^{a}	42,0±4,81^{ab}	50,2±3,54^{a}
G5	18,8±3,26	19,0±1,81	23,4±1,93	22,0±3,20	20,2±1,20	21,2±2,10	20,7±0,85	25,7±4,53	30,2±5,15^{b}	42,0±5,90^{ab}	51,5±8,27^{a}	42,3±4,25^{ab}	54,6±6,33^{a}
HCO3 mmol/L													
G1	20,7±6,24	20,9±6,00	25,6±3,39	28,1±2,52	27,2±1,97	26,6±2,88	25,6±3,01	25,0±3,94	21,5±3,65	22,2±3,49	26,6±2,88	27,5±3,06	25,0±3,94
G2	26,5±1,63ab	26,2±1,41ab	25,1±1,01b	24,8±1,33b	26,6±2,30^{ab}	28,1±2,18^{ab}	31,0±1,19^{a}	30,7±0,80^{a}	22,8±0,59b	22,1±0,60b	28,1±2,18a	31,0±1,19a	30,7±0,80a
G3	28,5±2,32^{abcd}	25,1±1,33cd	23,4±1,54d	23,7±1,94d	26,0±1,90^{bcd}	29,4±2,09^{abc}	32,1±1,17^{a}	31,0±1,12^{ab}	26,8±1,74^{ab}	23,0±2,14^{b}	29,4±2,09^{a}	32,1±1,17a	31,0±1,12^{a}
G4	22,1±3,45^{c}	24,2±3,16^{bc}	24,1±2,20^{bc}	25,8±2,48^{abc}	25,0±3,03^{abc}	28,1±3,66^{abc}	32,3±1,71ab	33,5±0,39a	18,8±2,54^{c}	21,2±3,69^{bc}	28,1±3,66^{ab}	32,3±1,71^{a}	33,5±0,39^{a}
G5	25,7±1,77	28,0±0,73	25,0±1,03	26,1±1,42	27,1±1,03	30,0±1,96	24,5±6,97	29,9±1,69	23,9±2,00	24,4±1,85	31,9±0,81	24,5±6,97	29,9±1,69

Çizelge 3.4. (Devamı). RDS'li prematüre buzağıların venöz ve arter kan gazları değerlerinin ortalamaları, standart hataları ve grup içi istatiksel önemlilikleri (Mean±SE).

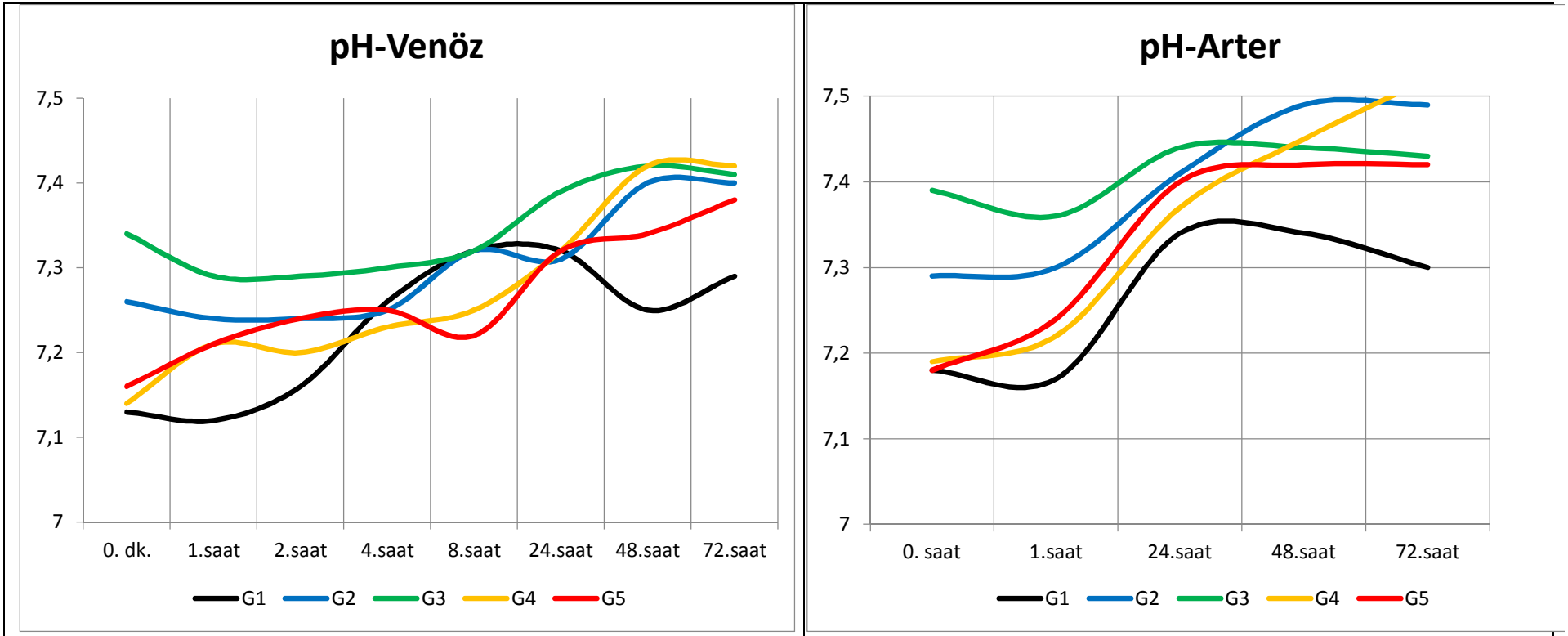
	Venöz Kan Gaz								Arter Kan Gaz				
BE	**0. saat**	**1.saat**	**2.saat**	**4.saat**	**8.saat**	**24.saat**	**48.saat**	**72.saat**	**0. saat**	**1.saat**	**24.saat**	**48.saat**	**72.saat**
G1	-3,04±4,53	-1,66±3,53	-3,24±4,28	0,72±2,91	1,08±2,45	0,40±3,36	-1,60±4,01	-1,67±5,61	-5,14±4,98	-5,90±4,76	-0,38±3,54	0,47±4,18	-0,97±5,34
G2	-0,90±1,96^{ab}	-1,64±1,77^{b}	-2,64±1,39^{b}	-2,72±1,54^{b}	0,28±2,83^{ab}	0,58±3,46^{ab}	5,57±1,41^{a}	5,90±0,67^{a}	-3,72±0,87c	-4,14±1,14c	0,80±1,80b	6,12±0,57a	5,55±0,54a
G3	2,28±2,53^{abc}	-1,54±1,48^{bc}	-3,10±,81^{c}	-2,76±2,34^{c}	-2,32±2,20^{bc}	4,10±2,25^{ab}	6,90±1,34^{a}	5,84±1,15^{a}	1,68±2,24^{a}	-4,16±1,87^{b}	3,68±2,67^{a}	3,78±0,68^{a}	3,64±1,22^{a}
G4	-3,12±3,90^{b}	-2,14±3,97^{b}	-3,14±3,03^{b}	-1,64±3,10^{ab}	-1,06±3,58^{ab}	4,46±2,20^{ab}	7,12±2,05^{ab}	8,22±0,49^{a}	-9,82±4,85^{b}	-5,80±6,28^{ab}	5,07±2,88^{a}	6,95±1,83^{a}	6,52±2,08^{a}
G5	-1,78±3,04^{c}	-0,4±0,83^{abc}	-0,98±1,41^{bc}	-0,2±1,21^{abc}	0,36±0,61^{abc}	3,40±2,55^{abc}	5,42±1,33a	4,32±1,79^{ab}	-2,86±2,94	0,90±1,73	2,32±1,40	4,20±1,31	3,05±1,43
SatO2 %													
G1	18,6±8,45	23,0±8,50	37,8±9,33	27,0±6,01	33,8±7,92	31,2±5,46	27,0±4,57	32,7±12,1	49,8±12,4	43,4±12,6	75,8±6,47	69,0±5,98	70,7±13,9
G2	20,6±4,76^{b}	22,8±8,16^{b}	30,0±6,87^{ab}	21,6±3,35^{b}	26,6±6,36^{ab}	24,8±4,90^{ab}	41,5±3,32^{a}	32,7±3,92^{ab}	45,0±8,77^{c}	51,8±10,4^{bc}	76,0±14,2^{ab}	88,0±2,54^{a}	91,7±1,97^{a}
G3	24,4±4,00^{b}	30,4±4,66^{b}	27,8±3,15^{b}	35,2±3,83^{ab}	26,6±1,83^{b}	36,2±6,93^{ab}	31,0±3,50^{b}	42,4±1,96^{a}	61,6±5,83^{b}	77,6±7,35^{a}	81,2±2,63^{a}	79,2±5,00^{a}	86,8±3,03^{a}
G4	20,8±7,30^{b}	17,0±5,36^{b}	18,6±5,18^{b}	29,2±8,01^{ab}	25,4±5,77^{ab}	31,7±2,95^{ab}	42,2±1,10^{a}	40,6±4,08^{a}	47,6±12,4^{b}	54,0±14,3^{b}	73,8±8,40^{ab}	77,5±5,72^{ab}	88,2±2,56^{a}
G5	21,2±8,30^{b}	20,2±3,80^{b}	30,6±5,20^{ab}	28,2±7,46^{ab}	25,0±3,53^{ab}	29,8±4,59^{ab}	22,7±0,47^{b}	45,0±11,3^{a}	43,8±12,9^{b}	65,0±10,6^{ab}	80,5±7,66^{a}	77,3±7,17^{ab}	88±2,64^{a}
Laktat mmol/L	**0. saat**	**1.saat**	**2.saat**	**4.saat**	**8.saat**	**24.saat**	**48.saat**	**72.saat**	**0. saat**	**1.saat**	**24.saat**	**48.saat**	**72.saat**
G1	7,48±2,97	6,86±2,70	5,86±2,60	5,14±2,50	5,72±2,40	5,40±2,55	6,44±3,16	4,80±3,40	7,36±3,03	7,42±3,02	5,32±2,61	5,05±3,32	4,85±3,38
G2	8,24±1,69^{a}	8,08±1,45^{a}	7,78±1,50^{a}	8,20±1,62^{a}	6,32±2,25^{ab}	5,10±1,42^{ab}	2,22±0,45^{b}	1,52±0,21^{b}	7,62±1,96a	7,42±1,65a	4,08±1,15ab	1,60±0,26b	1,32±0,32b
G3	3,98±0,85^{bc}	6,98±1,69^{ab}	8,12±1,53^{a}	8,20±0,92^{a}	7,04±1,04^{ab}	3,56±1,08c	1,12±0,18^{c}	1,34±0,23^{c}	3,94±0,84^{ab}	6,18±1,29^{a}	3,20±0,94^{b}	1,42±0,21^{b}	1,68±0,46^{b}
G4	8,94±2,05^{a}	8,06±1,11^{a}	7,72±1,07^{a}	7,36±1,12^{a}	7,48±1,38^{a}	5,36±2,48^{ab}	1,97±0,69^{b}	1,92±0,39^{b}	8,42±1,91^{a}	8,20±1,05a	5,02±2,52^{ab}	2,22±0,48b	1,50±0,33^{b}
G5	7,87±2,09^{a}	5,92±0,98^{ab}	6,76±1,11^{ab}	6,68±1,19^{ab}	6,50±0,85^{ab}	4,80±1,10^{ab}	3,57±1,24^{b}	2,72±1,22^{b}	8,02±2,12^{a}	5,92±0,97^{ab}	4,25±1,51^{ab}	2,80±1,71^{b}	1,30±0,50^{b}
Glikoz mg/dl													
G1	58,6±14,0^{ab}	55,6±5,55^{ab}	63,4±3,66^{ab}	56,5±2,51^{ab}	43,2±9,87^{b}	63,0±14,5^{ab}	56,5±13,2^{ab}	79,7±8,95^{a}	54,6±12,6	60,4±7,18	65,2±16,9	54,2±16,4	92,2±10,2
G2	42,8±12,9^{c}	47,6±10,4^{c}	45,6±6,21^{c}	57,8±6,08^{bc}	95,2±14,9^{a}	88,2±13,9^{ab}	88,0±9,19^{a}	79,5±10,6^{abc}	38,4±13,1^{b}	48,4±11,6^{ab}	81,8±14,1a	83,0±8,58^{a}	85,2±11,4^{a}
G3	46,8±13,5^{b}	74,2±10,3^{ab}	73,2±14,5^{ab}	89,4±19,8^{ab}	87,8±19,1^{ab}	97,2±6,77^{a}	88,6±7,42^{ab}	84,0±14,0^{ab}	48,2±13,7^{b}	78,2±13,2^{ab}	94,2±8,36^{a}	80,2±13,3^{ab}	86,8±16,0^{ab}
G4	45,0±15,0^{b}	59,4±15,4^{b}	68,2±16,0^{ab}	54,8±14,1^{b}	43,0±11,6^{b}	78,2±12,6^{ab}	92,0±4,18^{a}	83,5±12,5^{ab}	43,2±12,2^{b}	61,8±15,0^{ab}	82,0±13,6^{ab}	94,0±2,79^{a}	79,2±14,9^{ab}
G5	38,6±9,43	58,0±8,00	65,4±11,9	57,8±14,4	57,4±18,7	69,0±11,3	86,7±10,2	80,5±9,45	37,4±8,4^{b}	60,0±8,82^{ab}	68.5±11,7^{a}	88,0±10,5^{a}	81,7±8,29^{a}

Çizelge 3.5. RDS'li prematüre buzağıların pCO_2, pO_2 ve laktat değerlerinin 0-24., 0-48. ve 0-72. saatler arası yüzdelik azalma ve artışları.

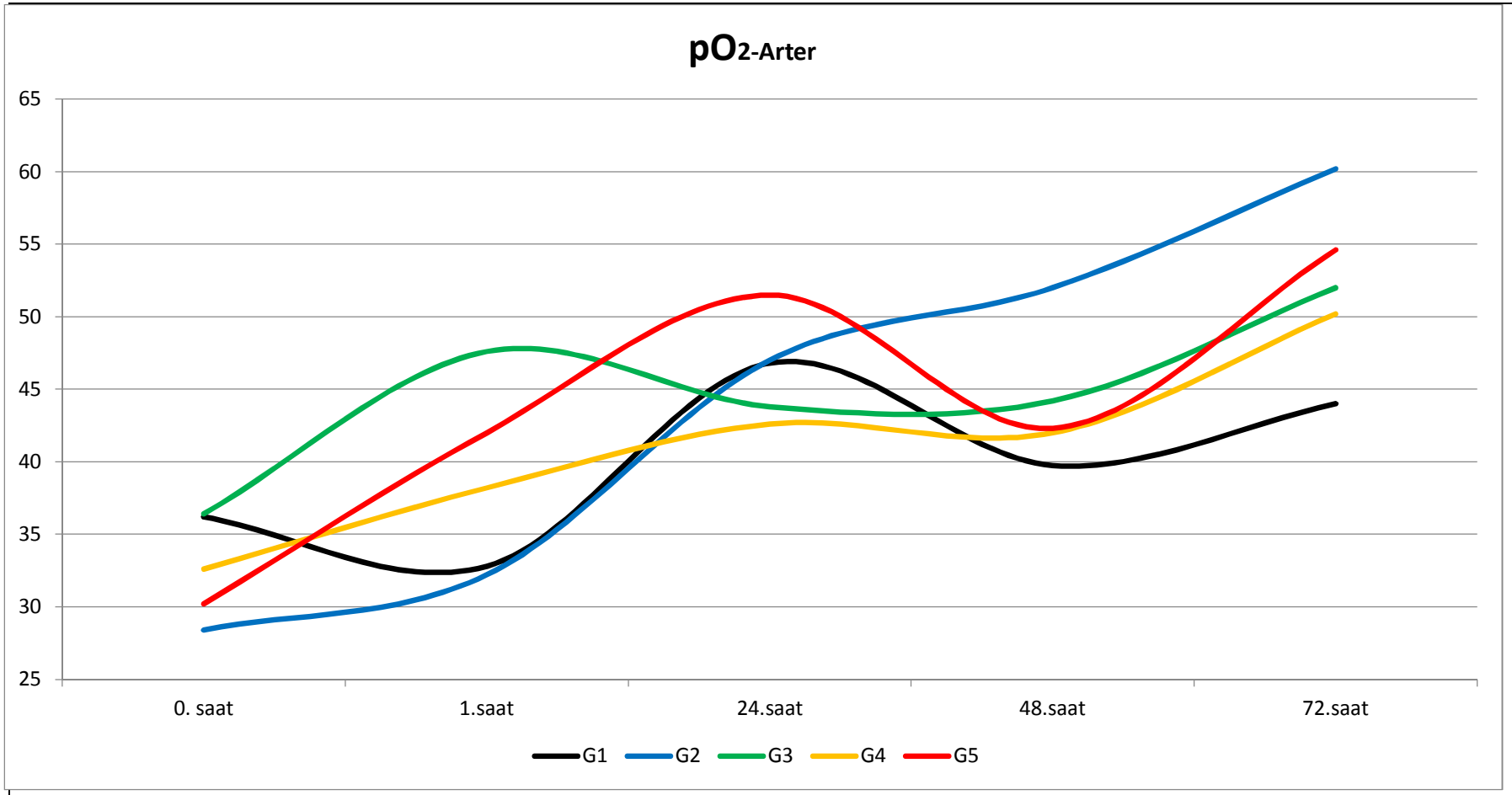
Arter kan gaz							
% Azalma-pCO_2	**0-24.saat**	**0-48.saat**	**0-72.saat**	**% Artış pO_2**	**0-24.saat**	**0-48.saat**	**0-72.saat**
G1	22,1	19,6	16,4	**G1**	29,3	9,8	21,5
G2	30,4	23,9	23,9	**G2**	65,5	83,1	112
G3	24	19	20	**G3**	20,3	21,4	42,9
G4	9,2	6,9	22,9	**G4**	30,7	28,8	54
G5	30,6	30,7	34,8	**G5**	70,5	40,1	80,8
% Azalma-Laktat	**0-24.saat**	**0-48.saat**	**0-72.saat**	**% Artış $SatO_2$**	**0-24.saat**	**0-48.saat**	**0-72.saat**
G1	27,7	31,4	34,1	**G1**	52,2	38,6	42
G2	46,5	79	82,7	**G2**	68,9	95,6	103
G3	18,8	64	57,4	**G3**	20,1	17,2	25,4
G4	40,4	73,6	82,2	**G4**	55	62,8	85,3
G5	36	57,8	80,4	**G5**	83,8	76,5	100
Venöz kan gaz							
% Azalma-pCO_2	**0-24.saat**	**0-48.saat**	**0-72.saat**	**% Artış-pO_2**	**0-24.saat**	**0-48.saat**	**0-72.saat**
G1	18,6	6,6	17,1	**G1**	9,3	12,4	9,5
G2	9,2	15,2	21,7	**G2**	7	36,6	39,5
G3	14,2	11	10,3	**G3**	18,7	4,4	29,7
G4	15,8	20,2	17,4	**G4**	13	15,2	15,2
G5	20,7	17,4	30,9	**G5**	12,8	10,1	36,7
% Azalma-Laktat	**0-24.saat**	**0-48.saat**	**0-72.saat**	**% Artış-$SatO_2$**	**0-24.saat**	**0-48.saat**	**0-72.saat**
G1	27,8	13,9	35,8	**G1**	67,7	45,2	75,8
G2	38,1	73,1	81,6	**G2**	20,4	101,5	107
G3	10,6	71,9	66,3	**G3**	48,4	27	73,8
G4	40	78	78,5	**G4**	39,4	77,9	78,4
G5	26,8	45,6	58,5	**G5**	40,6	30,9	112

Çizelge 3.6. Grupların monitorizasyon parametrelerinin ortalamaları, standart hataları ve grup içi istatiksel önemlilikleri (Mean±SE).

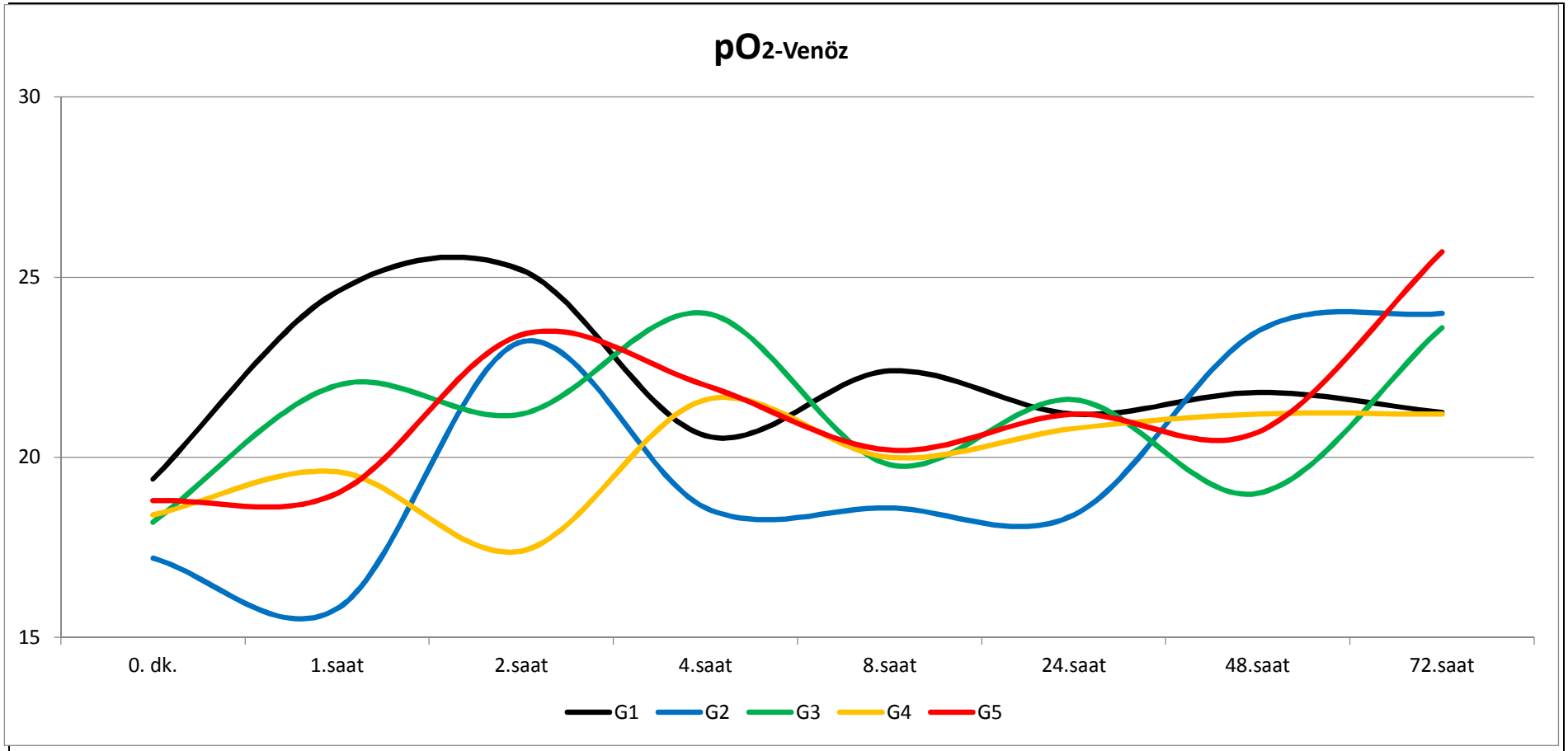
SpO_2%	0.dk	1. saat	2. saat	4. saat	8. saat	24. saat	48. saat	72. saat
G1	69,8±7,68	73,4±6,61	76,2±6,82	72,8±7,00	85,2±4,35	85,2±3,27	84,7±5,40	83,5±4,62
G2	68,8±3,18^{d}	75,4±4,41^{cd}	67,7±5,48^{d}	79,5±6,94^{bcd}	84,8±5,45^{abc}	89,8±1,56^{a}	92,5±2,72^{ab}	93,5±0,28^{a}
G3	74,6±3,23^{d}	80,8±1,95^{c}	83,4±2,56^{bc}	86,4±3,10^{abc}	89,0±1,30^{ab}	91,4±1,07^{a}	92,4±0,40^{a}	91,4±0,40^{a}
G4	69,8±1,42^{d}	76,6±1,56^{c}	81,2±1,06^{b}	83,0±1,34^{b}	90,2±1,10^{a}	90,6±0,40^{a}	90,5±0,50^{a}	90,2±0,25^{a}
G5	63,2±2,26^{c}	79,2±1,68^{b}	83,6±2,06^{ab}	86,4±2,69^{a}	88,6±2,22^{a}	89,6±2,24^{a}	89,2±1,70^{a}	90,5±1,19^{a}
MEAN ART mmHg								
G1	84,6±10,0	79,5±8,53	65,7±4,21	72,0±6,96	83,2±5,64	80,7±7,31	93,2±7,37	94,7±16,3
G2	76,5±6,88	85,6±2,83	91,2±6,20	77,0±10,7	78,0±8,69	86,5±8,84	85,6±9,45	82,2±5,26
G3	97,6±7,24	90,4±4,73	92,0±9,20	85,2±1,98	84,2±2,35	99,4±6,50	89,2±6,11	85,6±4,27
G4	79,8±2,20	83,0±3,22	83,7±5,54	82,0±5,61	84,0±3,67	81,2±8,61	95,0±3,00	87,5±4,48
G5	81,8±6,20	87,8±6,19	81,0±6,34	92,2±4,04	86,7±6,65	92,7±7,78	96,0±4,58	87,5±8,65
NABIZ /dakika								
G1	122±13,0	130±9,83	129±12,7	134±13,4	142±14,6	188±35,1	174±37,8	202±39,8
G2	173±20,3^{a}	176±15,7^{a}	160±11,0^{ab}	111±34,2^{b}	139±9,32^{ab}	154±2,78^{ab}	138±9,50^{ab}	165±16,1^{a}
G3	163±4,39	165±5,09	154±2,48	174±25,7	161±5,91	153±7,73	152±8,54	158±12,1
G4	142±11,8	142±8,53	138±9,56	135±12,8	147±0,06	151±6,68	160±5,29	153±2,72
G5	156±6,80	157±4,83	153±2,87	157±4,78	162±11,0	159±4,20	162±2,00	153±9,82
VÜCUT ISISI/°C								
G1	35,1±1,40	35,3±1,41	35,3±1,35	36,2±1,00	36,8±0,88	37,6±0,66	36,8±0,95	37,4±0,90
G2	36,2±0,96	36,4±1,03	36,7±1,09	37,4±1,07	37,4±0,59	37,9±0,56	38,3±0,16	38,4±0,12
G3	34,6±2,91^{b}	37,7±0,45^{ab}	37,7±0,45^{ab}	37,7±0,39^{ab}	37,9±0,16^{ab}	38,4±0,23^{a}	38,2±0,22^{a}	38,1±0,30^{a} b
G4	34,6±1,10^{b}	35,0±0,92^{b}	36,2±1,28^{ab}	36,4±0,76^{ab}	35,8±1,01^{ab}	37,3±0,57^{a} b	38,5±0,46^{a}	38,4±0,32^{a}
G5	35,1±0,86^{c}	36,4±0,59^{bc}	36,8±0,72^{abc}	38,8±0,40^{ab}	37,7±0,34^{ab}	38,2±0,39^{a} b	38,2±0,49^{ab}	38,5±0,31^{a}
SOLUNUM SAYISI/dakika								
G1	60,2±5,35	63,0±7,23	66,4±8,23	69,6±9,26	70,0±8,83	64,0±8,67	50,4±6,70	59,0±4,79
G2	68,0±7,11^{a}	65,2±11,25^{ab}	50,4±8,28^{abc}	49,3±14,4^{abc}	60,0±3,74^{abc}	40,4±5,03^{b} c	40,7±6,0^{bc}	36,0±4,89^{c}
G3	51,8±8,80^{a}	52,0±8,02^{ab}	48,0±5,47^{b}	49,6±6,49^{b}	44,0±5,89^{ab}	42,0±4,89^{b}	40,4±7,87^{b}	37,4±3,28^{b}
G4	62,2±5,64^{a}	60,6±7,69^{ab}	55,8±7,70^{abc}	50,0±6,35^{abc}	49,2±5,42^{abc}	40,4±5,03^{b} c	40,7±6,01^{bc}	36,0±4,98^{c}
G5	70,0±8,16^{a}	68,0±8,20^{ab}	63,6±6,88^{b}	67,0±7,72^{ab}	55,3±3,52^{a}	50,5±7,63^{b}	46,0±7,43^{b}	38,0±5,35^{b}



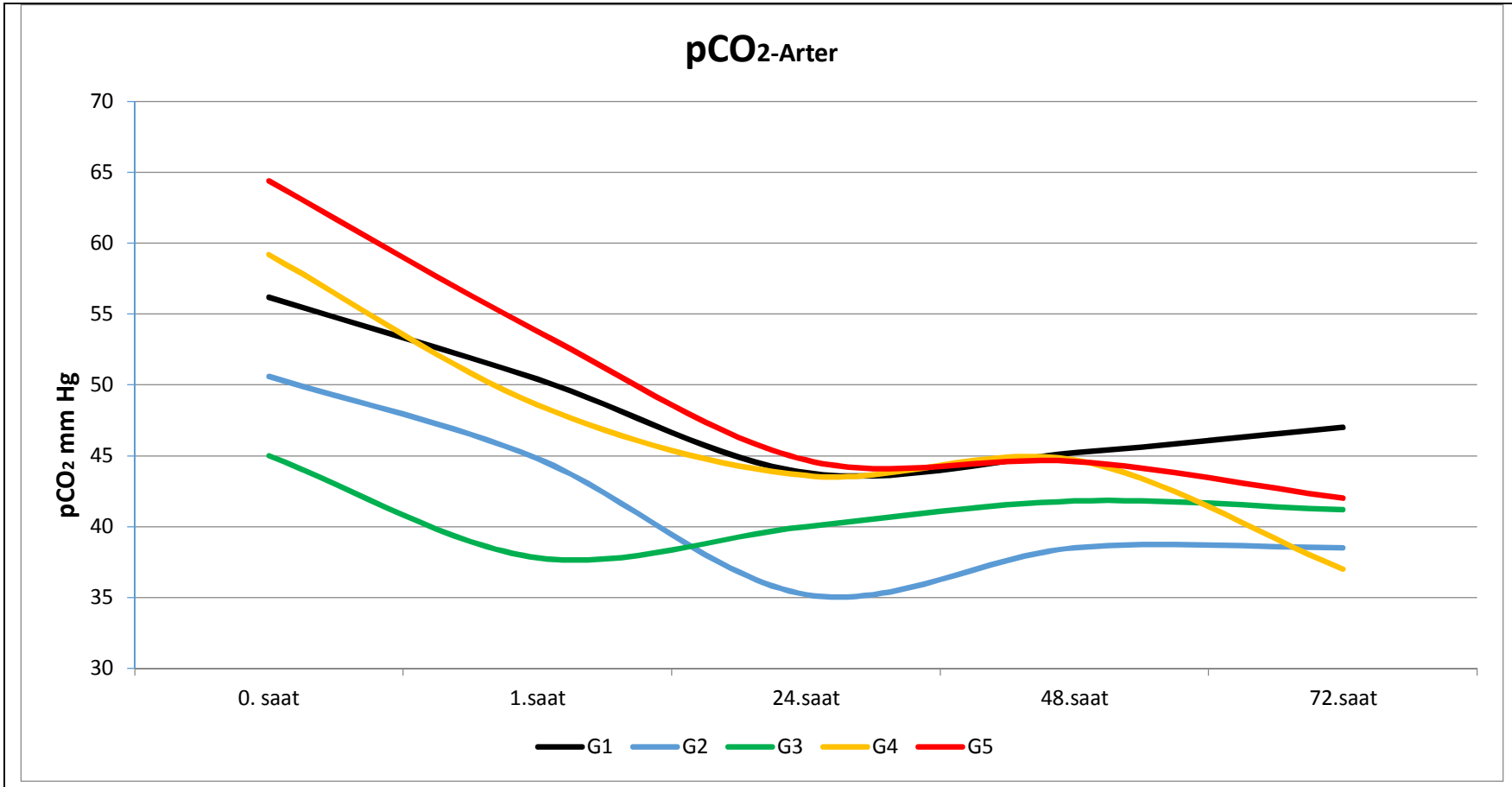
Şekil 3.1. Grupların venöz ve arter kan gaz pH ortalamaları.



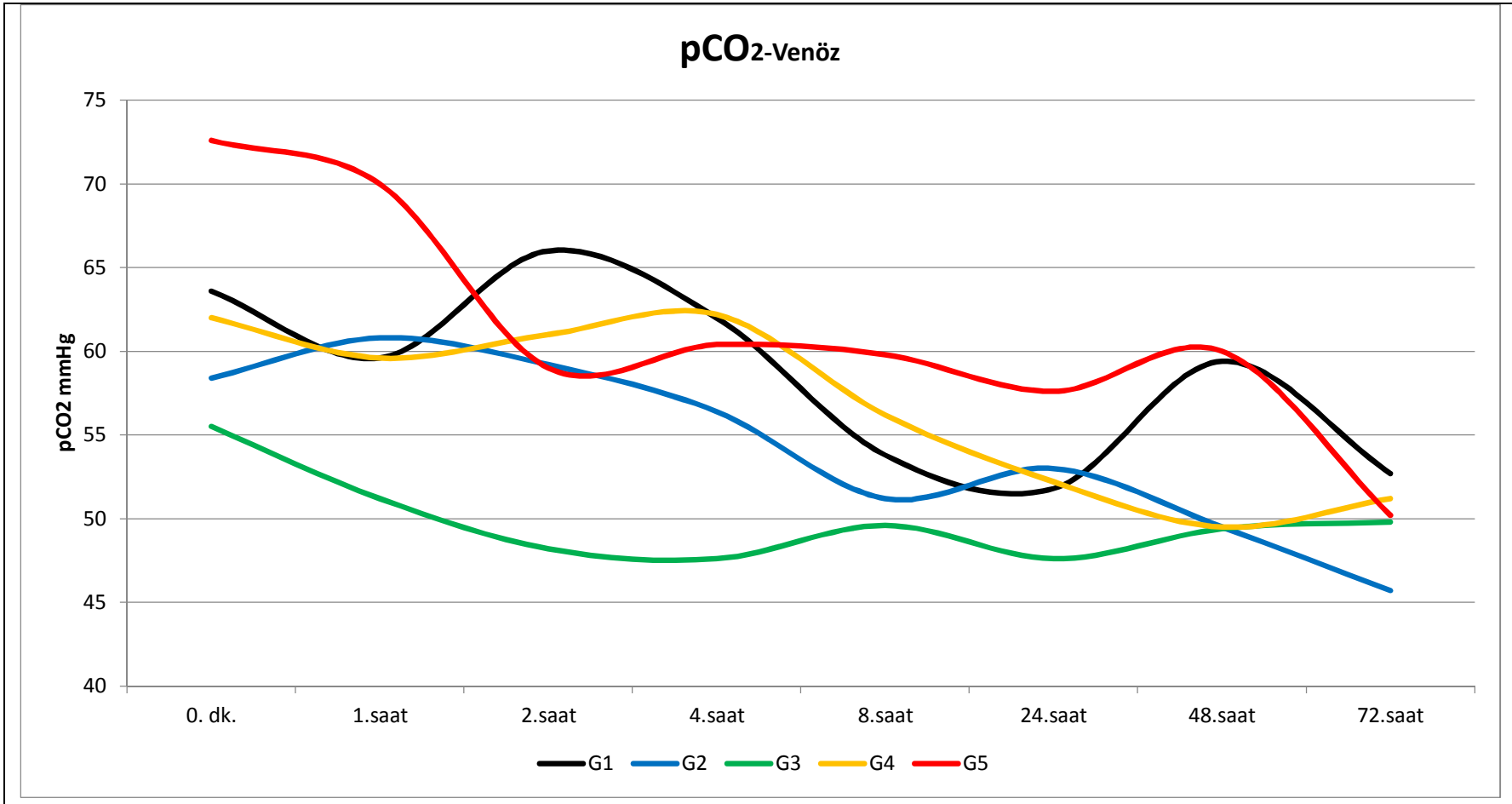
Şekil 3.2. Grupların arter kan gaz pO_2 (mmHg) ortalamaları.



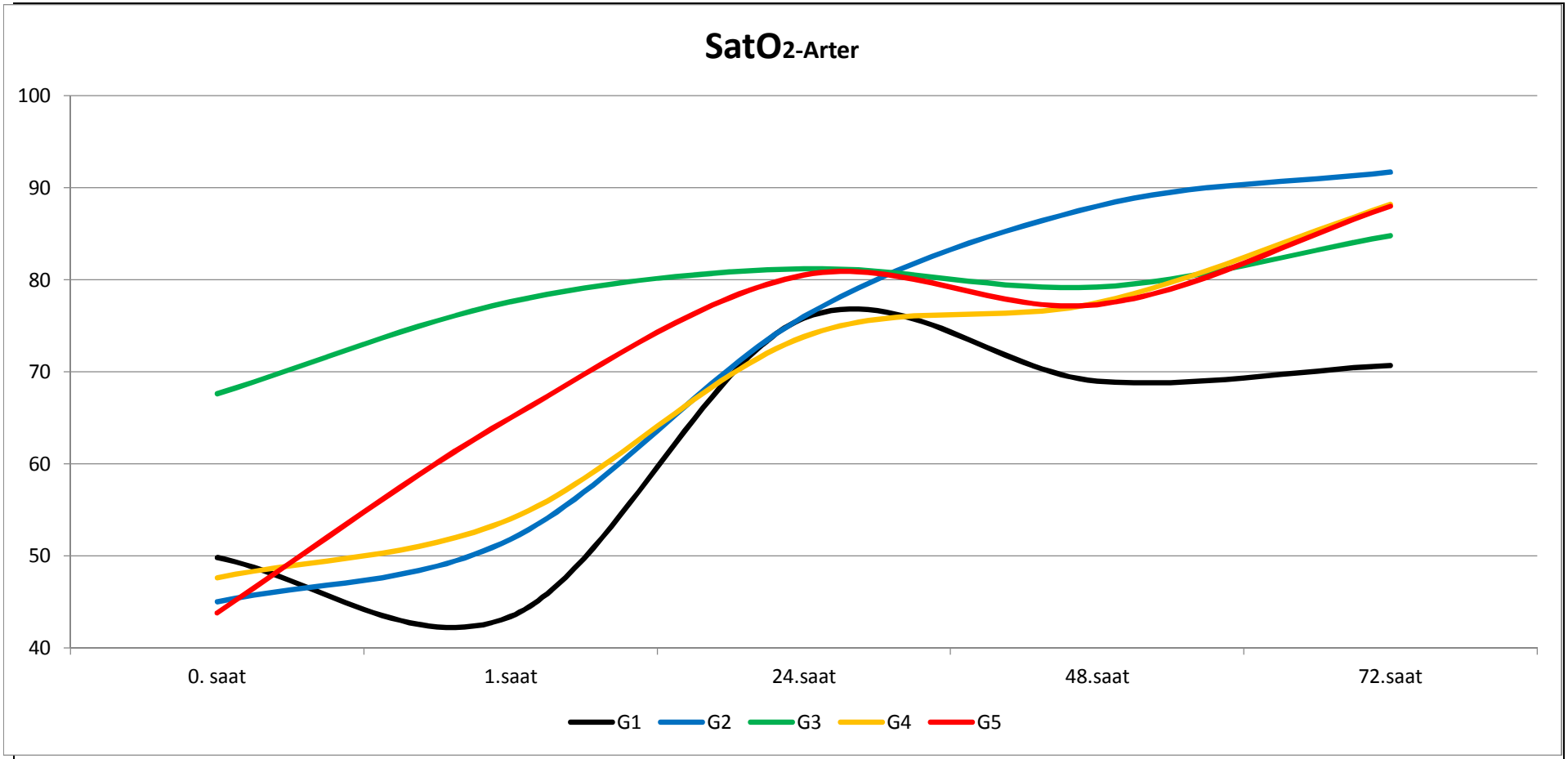
Şekil 3.3. Grupların venöz kan gaz pO_2 (mmHg) ortalamaları.



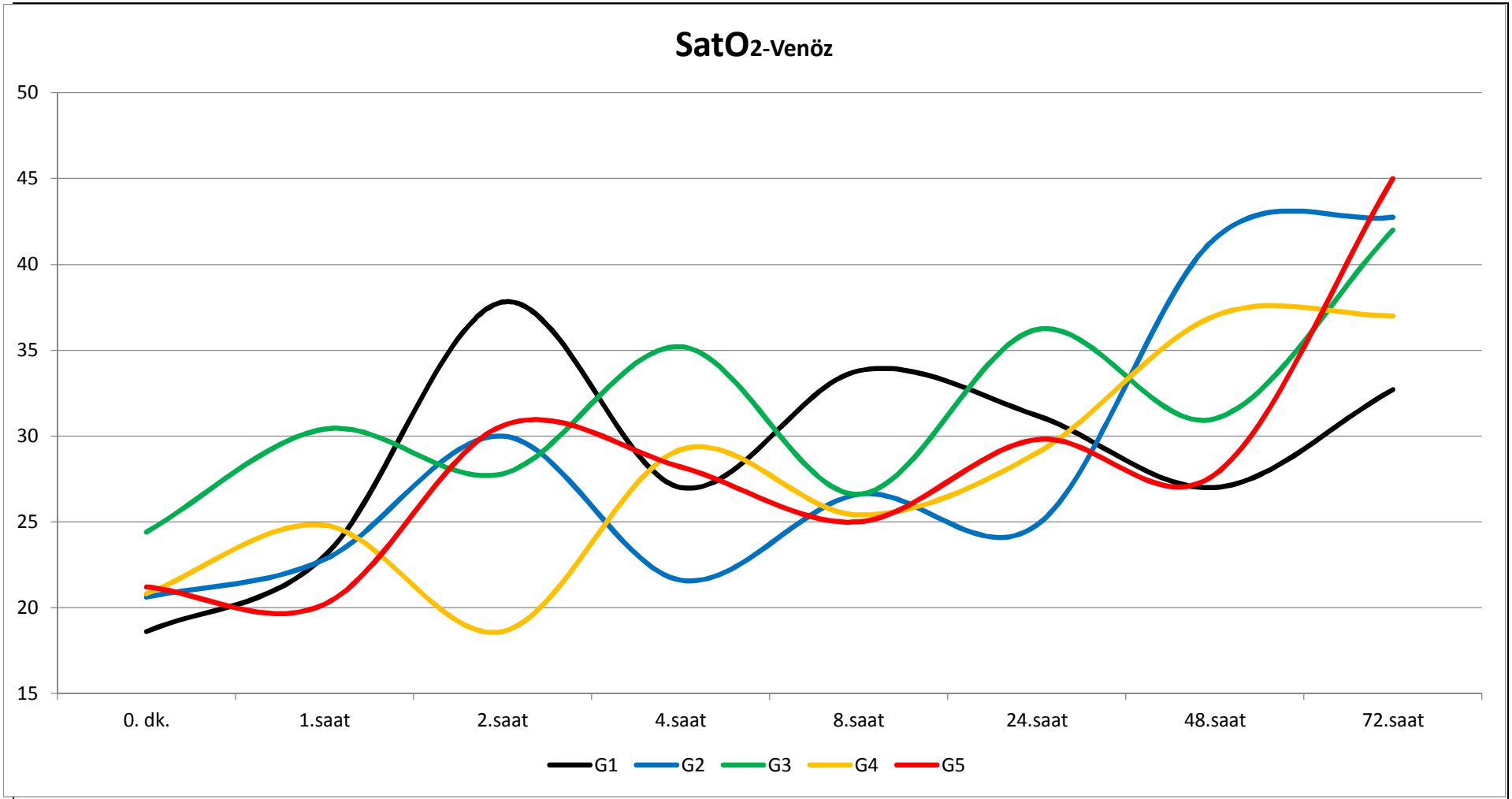
Şekil 3.4. Grupların arter kan gaz pCO_2 (mmHg) ortalamaları.



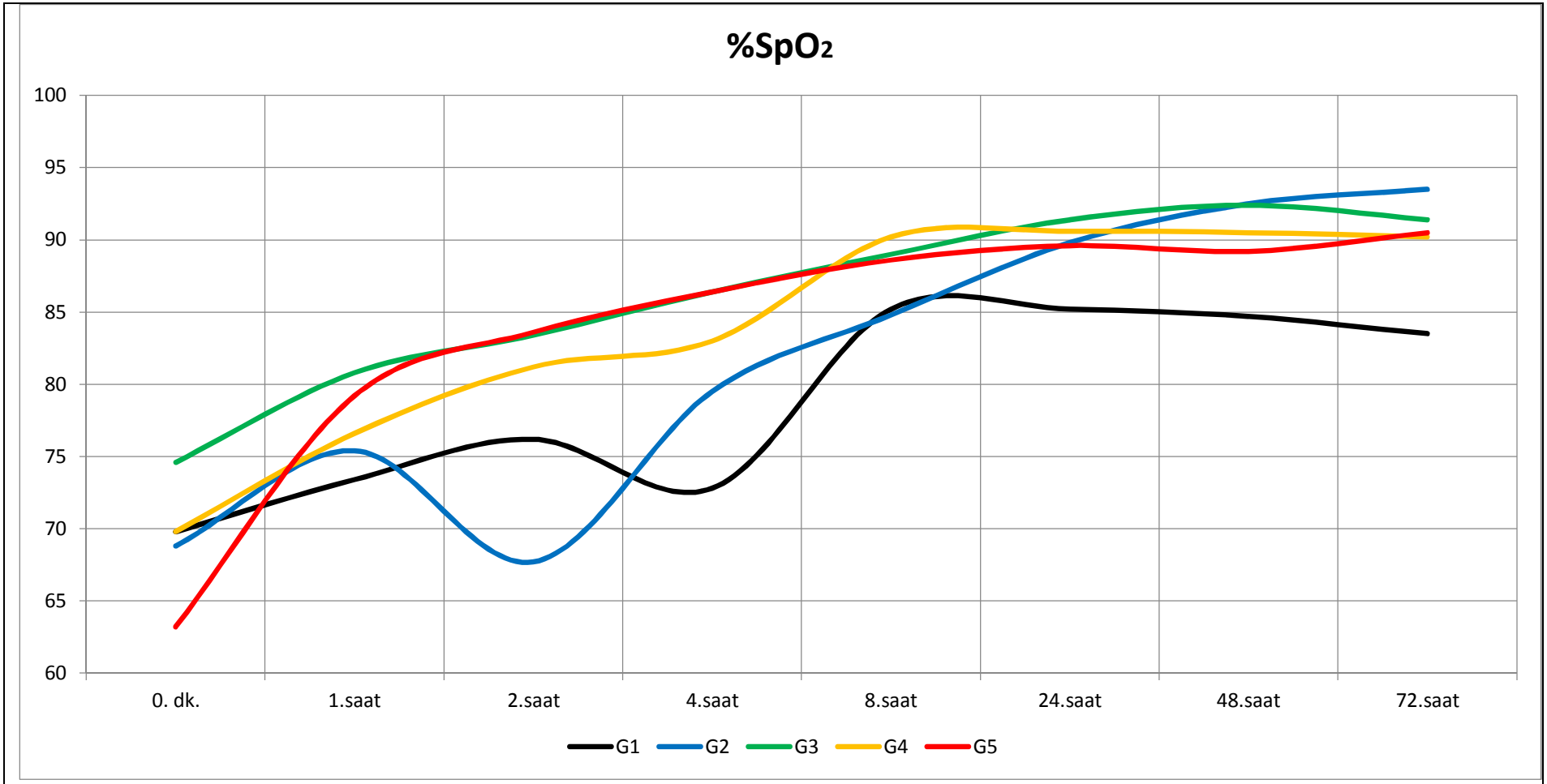
Şekil 3.5. Grupların venöz kan gaz pCO_2 (mmHg) ortalamaları.



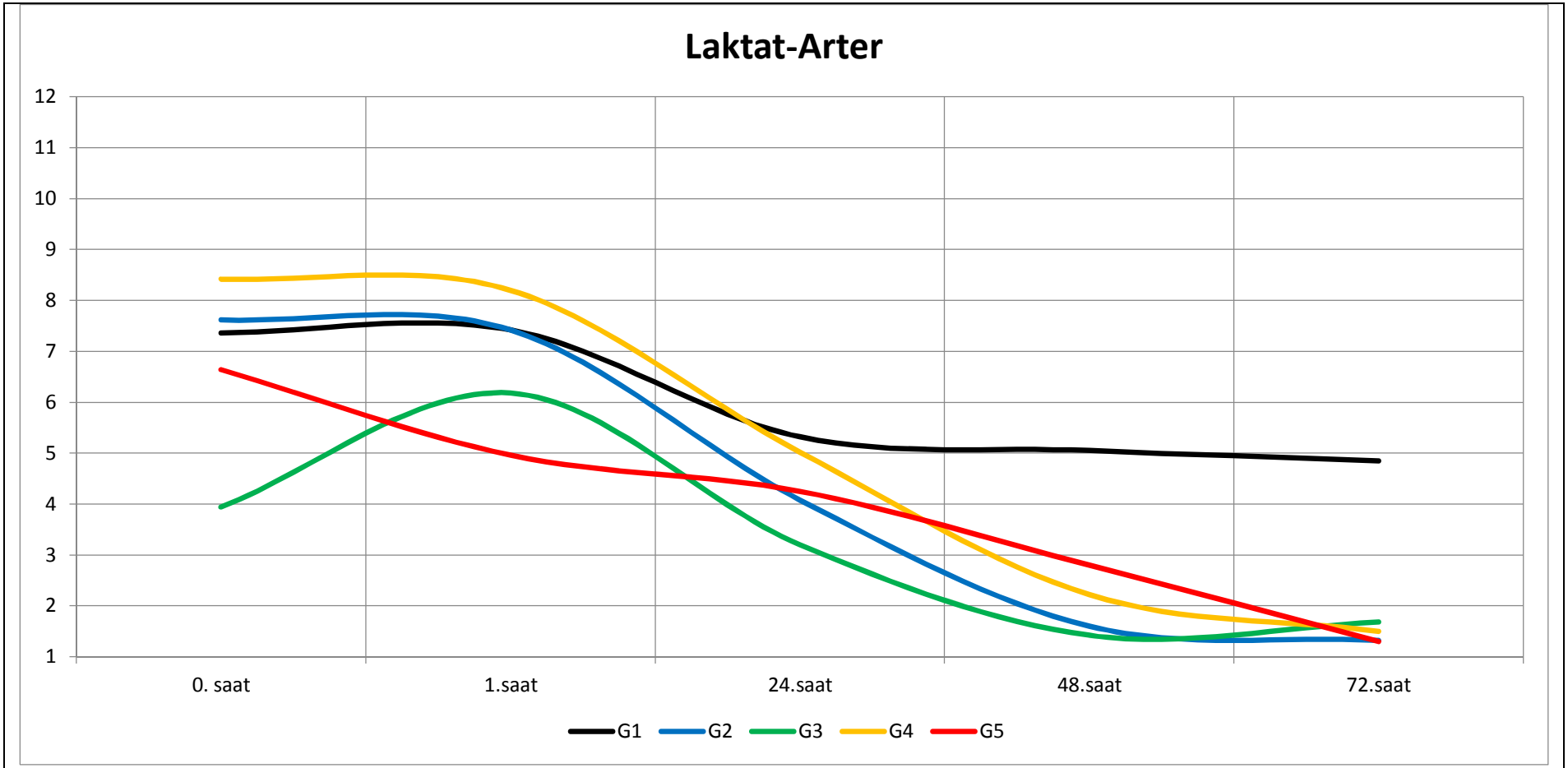
Şekil 3.6. Grupların arter $SatO_2$ (%) ortalamaları.



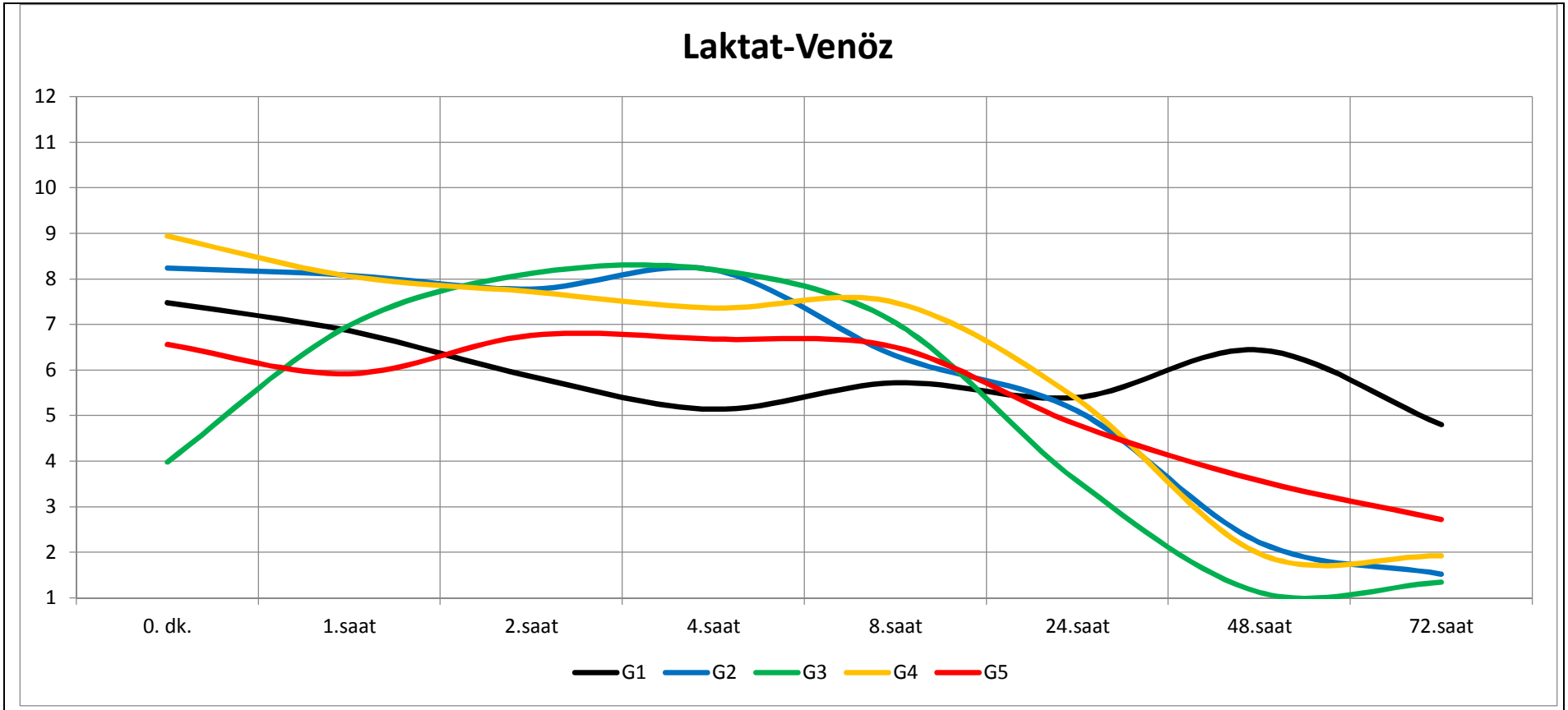
Şekil 3.7. Grupların venöz $SatO_2$ (%) ortalamaları.



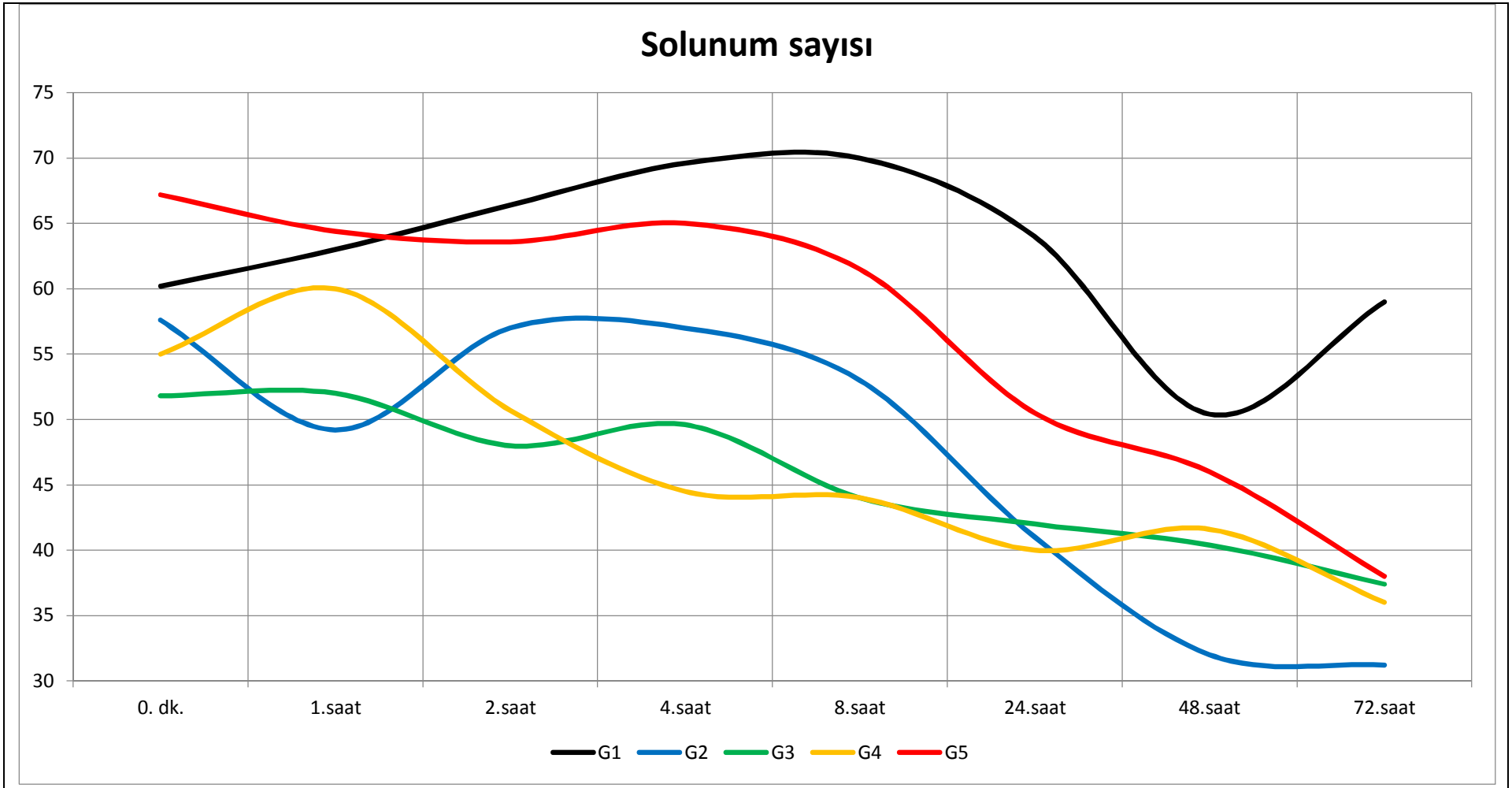
Şekil 3.8. Grupların %SpO_2 ortalama değerleri.



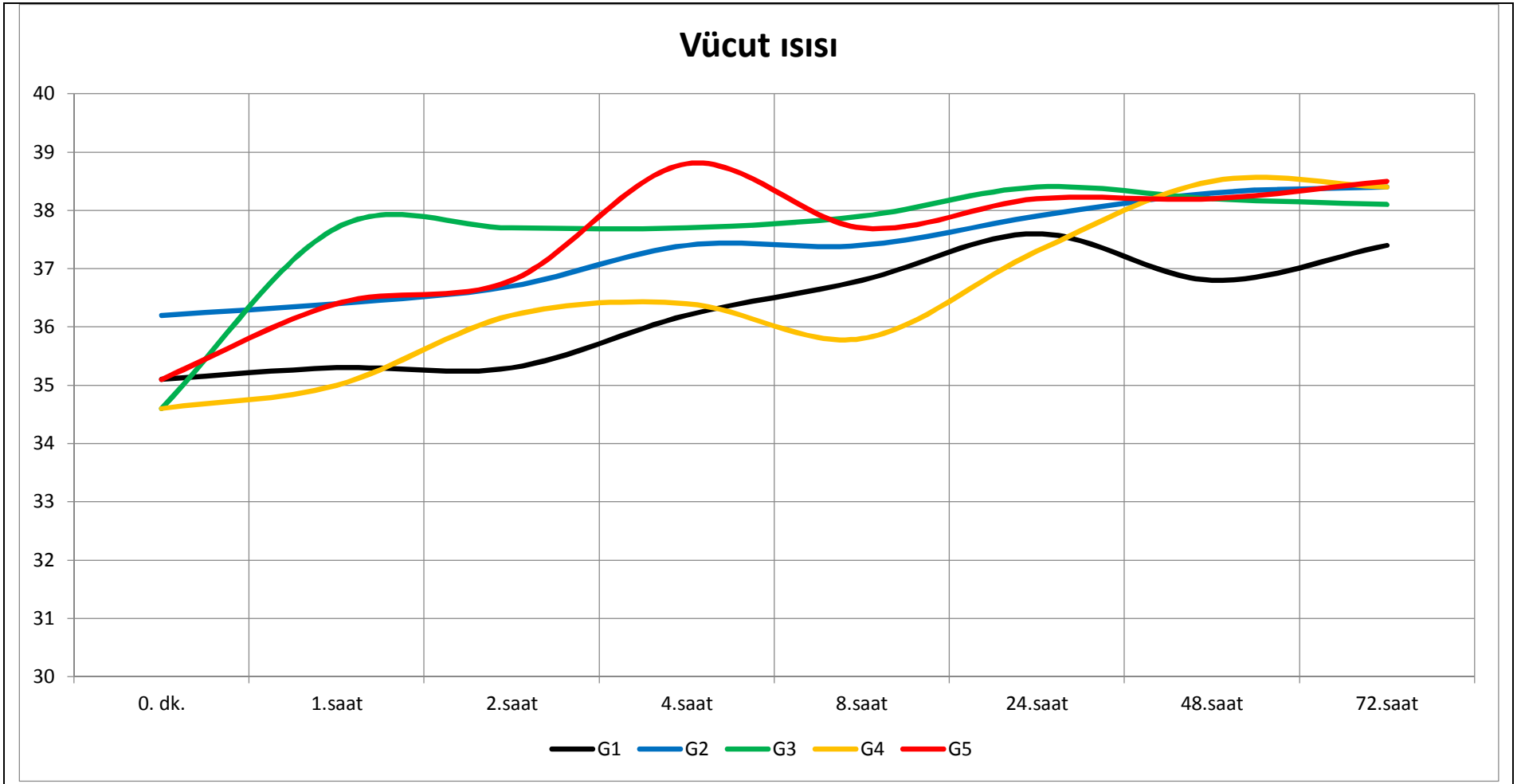
Şekil 3.9. Grupların arter kan gaz laktat ortalamaları.



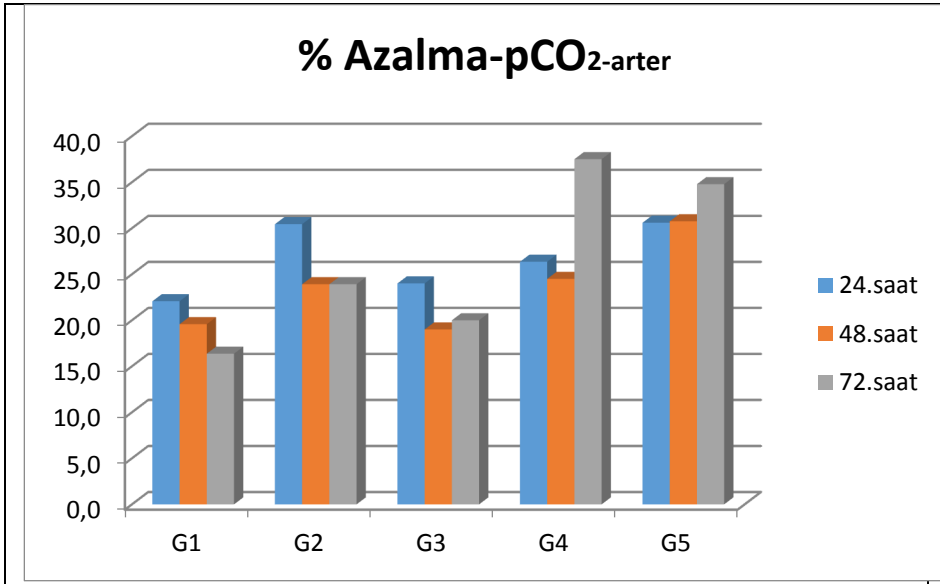
Şekil 3.10. Grupların venöz kan gaz laktat ortalamaları.



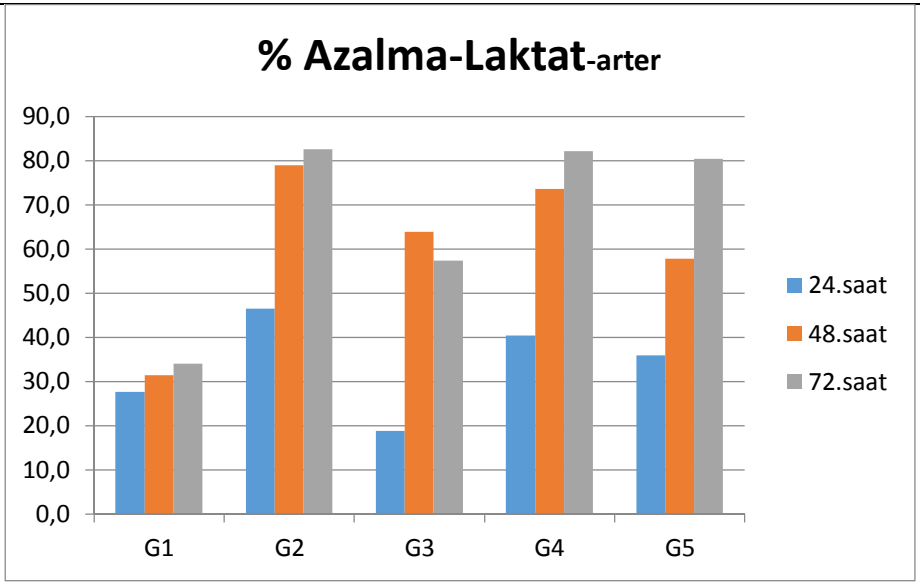
Şekil 3.11. Grupların solunum sayısı ortalamaları.



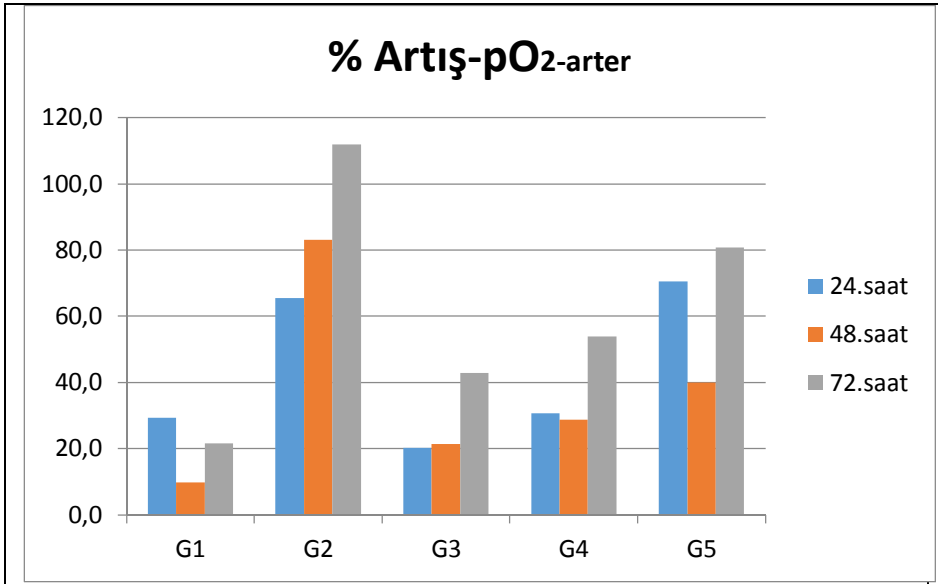
Şekil 3.12. Grupların vücut ısısı ortalamaları.



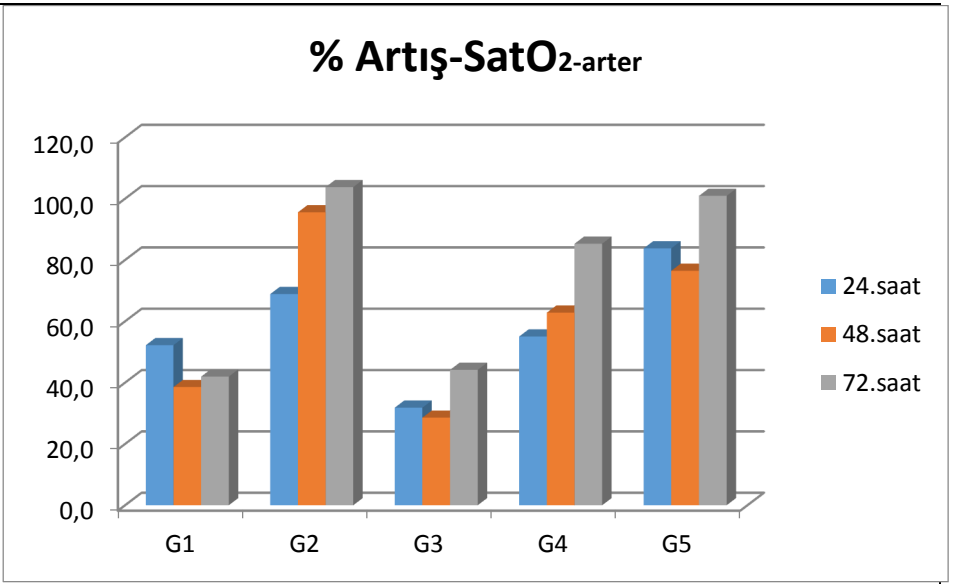
Şekil 3.13. Grupların arter kan gazı pCO_2 yüzde azalma.



Şekil 3.14. Grupların arter kan gazı laktat yüzde azalma.



Şekil 3.15. Grupların arter kan gazı pO_2 yüzde artış.



Şekil 3.16. Grupların arter kan gazı $SatO_2$ yüzde artış.

4. TARTIŞMA

4.1. Klinik Bulgular

Buzağı kayıplarının en önemli sebeplerinden birini perinatal ölümler oluşturmaktadır. Perinatal buzağı ölümlerindeki önemli artışın, prematüre doğan ve gelişimini tamamlayamamış buzağılarla ilişkili olduğu ifade edilmektedir (Kornmatitsuk ve ark 2003, Erdoğan ve ark 2009, Irmak ve Turgut 2011, Güzelbekteş ve ark 2012, Altuğ ve Başbuğan 2013). Prematüre buzağılar normal gelişim sürecini tamamlamadan doğdukları için solunum, dolaşım, sinir sistemi gibi metabolizma ile ilgili pek çok probleme sahip olabilirler (Bleul 2009). Bu olgularda, en önemli problem respiratorik distres sendromudur. Bu sendrom, tam olarak gelişmesini tamamlayamamış akciğerde, yeterli miktarda üretilemeyen sürfaktan nedeniyle oluşan ilerleyici atelektaziler ve akciğer fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Prematüre buzağılarda morbidite ve mortaliteyi arttıran neden sürfaktan eksikliğine bağlı oluşan respiratorik distres sendromdur (Gitto ve ark 2001). Respiratorik distres sendromu, beşeri hekimlikte de prematüre bebeklerin en önemli ölüm sebebini oluşturmaktadır (Yurdakök 2004, Çekinmez 2013). Erdoğan ve ark (2009) Kars yöresinde 2002 yılı buzağılama sezonunda prematüre doğum oranını %2,4 olarak belirlemişler ve prematüre buzağıların büyük kısmının öldüğünü bildirmişlerdir. Kliniğimize getirilen buzağıların 2012 yılında % 10,2'sini, 2013 yılında % 14'nü, 2014 yılında ise % 20'sini prematüre buzağıların oluşturması ve bu buzağılarının % 80'ninde RDS tespit edilmesi hiç kuşkusuz önemli bir problem olduğunu gösterir. Bu yüzden, prematüre buzağılarda bu problemi çözmek ve ölüm oranını azaltmak için böyle bir çalışma tasarlanmıştır. Bu amaçla veteriner alanda ilk defa respiratorik distres sendromlu prematüre buzağılarda standart tedaviye ilave olarak nebulizer salbutamol, flutikazon ve furosemid kombinasyonları uygulandı ve hastalığın tedavisinde önemli başarı elde edildi. Prematüre buzağılarda düşük canlı ağırlık, kısa yumuşak tüylülük, diş etlerinin dişlerden tam olarak sıyrılmaması, ayak tırnaklarının yumuşaklığı, emme refleksinin yetersiz olması, genel halsizlik, hipotermi, takipne ve dispne gibi klinik bulgular gözlenir (Ok ve ark 2000, Ok ve Birdane 2000, Bleul ve ark 2008, Güzelbekteş ve ark 2012). Yukarıdaki araştırmacılar tarafından gözlemlenen düşük canlı ağırlık, kısa yumuşak tüylülük (Resim 3.1), diş etlerinin dişlerden tam olarak sıyrılmaması (Resim 3.2), ayak

tırnaklarının yumuşaklığı (Resim 3.3), emme refleksinin yetersiz olması, genel halsizlik, siyanoz, lateral yatış, dispne ve takipne gibi klinik bulgular bu çalışmada da gözlenmekle birlikte bu klinik bulgulara ilaveten Bleul (2009)'un bildirdiği gibi interkostal retraksiyon, hırıltılı solunum, hipotermi (Resim 2.6), ve tepkisizlik gibi belirtiler de bu araştırmada saptanmıştır. Buzağılarda tedavi öncesi vücut ısısı normal değerlerin altında (34-36°C), solunum sayısının normal değerlerin üzerinde (51-67/dk), nabız sayısı (122-173/dk), ortalama arteriyel basınç (69-97 mmHg) aralığında değiştiği ve normal sınırlarda (Radostits 2007) seyir gösterdiği belirlendi (Çizelge 3.6).

4.2.Tedavi Bulguları

Beşeri hekimlikte prematüre bebeklerin ve çocukların solunum yolu rahatsızlıklarında nebulizer yolla kortikosteroid, bronkodilatatör ve diüretikler kullanılmış ve yararlı sonuçlar elde edilmiştir (Sahni ve Phelps 2011, Ovalı 2007). Veteriner hekimlikte daha çok at, tay, kedi ve köpeklerde kronik solunum yolu hastalıklarında bu uygulamalar yapılmaktadır (Broadstone ve ark 1991, Morresey 2008, Bertin ve ark 2011). Respiratorik distres sendromlu prematüre buzağılarda yukarıda sözü edilen tedaviye yönelik hiç bir çalışmaya rastlanmamıştır. Veteriner alanda ilk defa respiratorik distres sendromlu prematüre buzağılarda, standart tedaviye ilave olarak nebulizer salbutamol, flutikazon ve furosemid kombinasyonları uygulanmış ve hastalığın tedavisinde önemli başarı elde edilmiştir.

Prematüre buzağılarda morbidite ve mortaliteyi arttıran neden sürfaktan eksikliğine bağlı oluşan respiratorik distres sendromdur (Gitto ve ark 2001). Respiratorik distres sendromundaki tedavinin ana prensibi solunum yetersizliğini kontrol altına almaktır. Bu amaçla uygulanan tedavi genel destek tedavisi ve akciğerlere yönelik özel tedavi şeklindedir (Ovalı 2007, Yavuz 2008, Bleul 2009). Akciğere yönelik özel tedavilerden olan sürfaktan uygulması ise RDS'li prematürelerde standart tedavi yöntemi olarak kabul edilmekte ve aynı zamanda endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon RDS gelişen bebeklerde ana tedavi yöntemlerinden biri olarak görülmektedir (Gomella 2004, Korkmaz 2013). Fakat prematüre buzağılarda sürfaktan kullanımı maliyetinin yüksek olması ve mekanik ventilasyon sisteminin hayvan hastanelerinde bulunmaması nedeniyle tedavide pek fazla kullanılmamaktadır. Karapınar ve Dabak (2008) kesimi yapılan genç sığır

akciğerlerinden elde edilen sığır akciğer sürfaktan ekstresini RDS'li prematüre buzağılara uygulamışlar ve tedavide başarı oranını % 40 bulmuşlar, ancak tedavi maliyeti konusunda bilgi vermemişlerdir. Günümüzde kullanılan ticari sürfaktan preparatlarının Amerika Birleşik Devletlerinde 100 mg/kg dozunda 40 kg canlı ağırlığındaki bir buzağıya tek doz tedavi uygulama maliyeti Curosurf (Chiesi Farmaceutici, Parma, Italy) yaklaşık $12,000 dolar, aynı şekilde tek doz Survanta (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois) yaklaşık $16,000 olarak bildirilmiştir (Bleul 2009). Bundan dolayı bu preparatların ekonomik amaçla yetiştirilen ruminantlarda kullanılması mümkün değildir. Bu nedenle akciğere yönelik daha düşük maliyetli diğer özel tedaviler ön plana çıkmaktadır. Bu özel tedavilerden birisi de nebulizer yolla kullanılan ilaçlardır. Respiratorik distres sendromlu prematürelerde, anoksiyle ilişkili akciğerde oluşacak olan yangısal mediatörlerin salınımını (Esteban ve ark 1999) durduracak flutikazon gibi inhaler steroidlerin (Robinson ve ark 2009), alveolikapiller bariyerin bozulmasına bağlı non-hidrostatik akciğer ödemini (Gitto ve ark 2001) giderecek furosemid gibi inhaler diüretiklerin (Broadstone ve ark 1991, Sahni ve Phelps 2011), bronş ve bronşiyollerdeki spazmı ortadan kaldırarak ve solunum yollarını genişleterek bozulmuş akciğer kompliyansına bağlı düşen parsiyel oksijen basıncını (Bleul 2009) arttırabilecek salbutamol (Robertson ve Bailey 2002) gibi bronkodilatatör ilaçların uygulaması yapılmaktadır.

Kortikosteroidler, akciğer hastalıklarında yangıyı azaltma, antioksidan enzim ve sürfaktan üretimini arttırma, bronşiyal ve pulmoner ödemi azaltma amacıyla kullanılmaktadır (Barnes 1998, Bancalari ve ark 2005, Pirie 2014). Solunum yolu rahatsızlıklarında nebulizer yolla kullanılan en yaygın steroid flutikazondur. Flutikazon'un orta ve ciddi derecede astımı olan hastaların akciğer fonksiyonlarının düzeltilmesinde önemli derecede etkin olduğu belirtilmiştir (Jarvis ve Faulds 1999, Uluca ve ark 2013). Couètil ve ark (2005) tekrarlayan solunum yolu obstruksiyonlu atlarda inhaler flutikazon ve oral prednizon uygulamışlar, inhaler flutikazon uygulanan atların oral prednizon uygulananlara göre, akciğer fonksiyonlarında 2 hafta gibi kısa sürede önemli derecede düzelme gözlendiğini ifade etmişlerdir. Giguere ve ark (2002) atların kronik obstruktif pulmoner hastalığının şiddetli evresinde inhaler flutikazon uygulamasının kısa sürede hastalığa bağlı klinik bulguları tamamen ortadan kaldırdığını, akciğer fonksiyon testlerinin normale

döndüğünü rapor etmişlerdir. Morresey (2008) tayların solunum yolu hastalıkların tedavisinde nebülizasyonla kortikosteroid, bronkodilatatör, antibiyotik ve mukolitik, Leclere ve ark (2010) ise atların astım hastalığında inhaler kortikosteroid uygulamışlar ve başarılı sonuç elde etmişlerdir. Kedi ve köpeklerde inhalasyonla verilen glikokortikoidlerin solunum yolundaki yangıyı önemli derecede azalttığı bildirilmiştir (Mazzaferro 2006).

β_2 adrenerjik agonistlerinden kısa etkili bronkodilatatörler respirotorik distres sendromlu hastalarda daha yaygın kullanılır. Bunların başında salbutamol ve formoterol gelir (Yılmazkaya ve ark 1990, Morresey 2008). Bronkodilatatörlerin bronş gevşetmesinin yanında mukosilier kleransı arttırıcı ve akciğer mast hücre stabilizasyonu sağlayıcı etkileri de mevcuttur (Duvivier ve ark 1997). Çocuk ve bebeklerin bronkopulmoner displazisinin tedavisinde pulmoner fonksiyonu düzeltmek için bronkodilatatörler ile birlikte diüretikler kullanılmaktadır (Logvinoff ve ark 1985). Yazgan ve ark (2001) akut bronşiolit tanısı konulan çoçuklarda, nebulizer salbutamol uygulama sonrası semptomların kısa süre içinde düzeldiğini bildirmişlerdir. Morresey (2008) mekonyum aspirasyonlu bir taya nebülizasyon yolu ile kortikosteridle birlikte bronkodilatatör uygulamış 48 saat içinde solunum fonksiyonunun düzeldiğini ve 5 gün içinde de akciğerdeki ödemin ortadan kalktığını bildirmiştir. Aynı araştırıcı süt aspirasyon pnömonili bir taya antibiyotikle birlikte bronkodilatatör uygulamış ve klinik bulguların hızlı iyileştiğini gözlemlemiştir. İnhalasyon yoluyla uygulanan bronkodilatatörler at ve tayların obstruktif solunum yolu hastalıklarının tedavisinde oldukça başarılı sonuç verdiği tespit edilmiştir (Tesarowski ve ark 1994, Duvivier ve ark 1997, Derksen ve ark 1999). Wilkins (2003) taylarda şekillenen akut respiratorik yetmezliğin tedavisinde sistemik bronkodilatatör kullanımının tam olarak açıklığa kavuşturulamadığı hatta ventilasyonu daha kötüye götürebileceğini, fakat nebulizasyon formlarının kullanımının daha güvenli olduğunu bildirmişdir.

Respiratorik distres sendromlu olgularda nebulizasyon yoluyla uygulanan diğer bir ilaç grubu da diüretiklerdir. İnhale yolla uygulanan diüretikler, sıvı ve elektrolit dengede herhangi bir değişiklik oluşturmaksızın akciğerin intertisiyel ödemini azaltır, pulmoner damar direncini düşürür (hipertansiyonu azaltma), gaz değişimini kolaylaştırır ve oksijien tüketimini azaltır (Abman ve Groothius 1994,

Bancalari ve ark 2005). Bu amaç için en yaygın kullanılan diüretik furosemiddir. Kronik akciğer hastalıklı ve bronkopulmonar displazili çocuklarda nebulizer furosemid uygulamanın akciğer fonksiyonları üzerinde etkili ve güvenli olduğu bildirilmektedir (Kugelman ve ark 1997, Ohki ve ark 1997, Sahni ve Phelps 2011). Pai ve Nahata (2000) akut respiratuvar distresli pretermlerde 1-2 mg/kg tek doz kullanılan inhaler furosemid'in herhangi bir yan etkiye sebep olmadan akciğer fonksiyonlarını önemli derecede arttırdığını bildirmişlerdir. Broadstone ve ark (1991) ponilerin tekrarlayan obstruktif akciğer hastalıkların tedavisinde inhaler furosemid uygulamışlar ve parenteral uygulamadan daha hızlı etki sağladığını, pulmoner dirençte azalma olduğunu ve solunum hareketlerinin düzenli hale geldiğini bildirmişlerdir.

Sunulan bu çalışmada tedavi uygulanan 25 RDS'li prematüre buzağının 20'si (% 80) tedaviye cevap verirken, 5'i (% 20) tedaviye cevap vermedi. Bütün gruplardaki yaşayan buzağılar 72 saat sonunda iyileşerek taburcu edildi (Resim 3.4). Ölen beş buzağının ikisi 1. grupta, biri 2. grupta, biri 4. grupta, biri ise 5. gruptaydı. Gruplardaki buzağıların yaşama oranları; 1. grupta %60, 2. grupta % 80, 3. grupta % 100, 4. grupta % 80, 5. grupta ise % 80 olarak bulundu. Ölümler 24-72 saat içinde gerçekleşti. Tedaviye cevap veren buzağıların ilk saatlerden itibaren vücut ısılarında yükselme, 24. saat içinde çevreye olan ilgilerinde artma, destekle sternal pozisyonda durma çabası, hırıltılı ve inlemeli solunum seslerinde ve sayısında azalma (Çizelge 3.6), 48. saat sonunda genellikle emme reflekslerinde artış, destek verilerek ayağa kalkma çabası, kosto-abdominal solunuma geçiş, 72. saat sonunda genel olarak emme refleksleri iyi durumda olduğu, destekle ayağa kalkabildikleri ve yoğun bakım odasında yürüyüş yapabildikleri gözlemlendi (Çizelge 3.2). 1. gruptaki buzağıların solunum sayısı değişim göstermezken, nebulizer uygulama yapılan gruplarda (2., 3.,4. ve 5. grup) solunum sayısı önemli derecede düşerek normal sınırlara geldiği saptandı. Vücut ısısı ortalaması 1. gruptaki buzağılar (<38°C) hariç diğer gruplardaki buzağılarda normal sınırlara (38-39 °C) ulaşmıştır. Nabız sayısı tedavi süresince normal seyir göstermiştir. Bütün gruplarda ortalama arteriyel basınç dalgalı seyir izlemiştir (Çizelge 3.6). Bu dalgalı seyirin nedeni non-inzafiv arteriyel kan basınç ölçümü sırasındaki buzağının yatış pozisyonundaki değişimlerle ilgili olabilceği ifade edilmektedir. Ölen buzağılarda abdominal solunum şeklinin devam ettiği ve solunum sayısının azalmadığı (>74/dk.), emme refleksinin oluşmadığı,

vücut ısısı düşüklüğünün (35-37°C) devam ettiği, oral beslenme sonrası abdominal distansiyon şekillendiği, mekonyumu lavman yardımı olmadan atamadığı, dekstroz infüzyonun kesildiği dönemlerde hipogliseminin devam ettiği, destek olmadan sternal pozisyonda duramadığı ve depresif görünümün değişmediği gözlemlendi (Çizelge 3.2). Ölen buzağıların tamamı hipoglisemik (10-15 mg/dl) ve hiperlaktatemikti (>10 mmol/). Bu buzağılarda mukozalarda siyanotik görünümün devam ettiği, lökopeni (3 buzağı) ve trombositopeni (3 buzağı) şekillendiği belirlendi. Şiddetli trombositopenili bir buzağıda (1. grup) burun kanaması, deride ekimotik odaklar ve ölüm anında mideden kanlı içerik geldiği dikkati çekti. Bu çalışma ile nebulizer ilaç uygulanan RDS'li prematüre buzağılarda yaşama oranının önemli ölçüde arttığını belirledik. Standart tedavide başarı oranı % 60 iken, standart tedavi ile birlikte nebulizer tedavi uygulanan gruplarda bu oran %80-85 civarındadır. Salbutamol ve furasemid uygulanan grupta tedavi başarı oranı % 100'dür. Diğer gruplarda %80 civarında olması dünya standartlarının oldukça üstündedir (Çizelge 3.2, 3.4). Karapınar ve Dabak (2008) RDS'li prematüre buzağılarda tedavi başarı oranını % 40 bulmuşlardır. Yapılan çalışmada ise nebulizer tedavi uygulanan gruplardaki tedavi başarı oranı % 85'dir. Bu çalışmada tedavide elde edilen yüksek başarının temel nedeni; nebulizer yolla uygulanan salbutamol, flutikazon ve furusemidin akciğer fonksiyonu üzerideki iyileştirici etkisi ile birlikte hastanın sürekli klinik gözlem (Resim 2.4, 2.8) altında tutularak yaşamını tehdit eden hipoglisemi, hipotermi, asidoz ve lateral yatış gibi olumsuzlukların giderilmesi (Resim 2.3) ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Zira yeni doğanların kısa sürede sternal pozisyona gelebilmesinin (Schuijit ve Tavere 1994) ve yeni doğanlarda ısıtıcı kullanarak hipoterminin giderilmesinin tidal volümü yükselttiği ve solunum sayısını azaltarak (Fisher ve ark 1982, Mortola 1983, Cusson ve ark 1997, Lester 2005) yaşama şansını arttırdığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmada her ne kadar 3. gruptaki tedavi başarı oranı % 100 olsa da, klinik iyileşme (solunum şekli ve sayısı, vücut ısısı, vücut duruşu, mental, mukoza, emme refleksi) ve akciğer fonksiyonu (pCO_2, pO_2, $SatO_2$, SpO_2 ve laktat) değerlendirildiğinde; hem klinik iyileşme hem de akciğer fonksiyonunun düzeltilmesinde flutikazon ve salbutamol kombinasyonunun (2. ve 5. grup) daha etkin olduğu söylenebilir (Çizelge 3.4, 3.5, Şekil 3.2-3.16). Zira 2. ve 5. gruptaki buzağılarda 24. saatten itibaren klinik iyileşme ve akciğer fonksiyonunda belirgin düzelme (72. saat sonucuna göre pCO_2 %23-34 ve laktat %80-82 azalma, pO_2 % 80-112 ve $SatO_2$ %100 artma) gözlenmiştir (Çizelge 3.5, Şekil 3.13-3.16).

Bir çok araştırıcının (Tesarowski ve ark 1994, Derksen ve ark 1999, Duvivier ve ark 1997, Esteban ve ark 1999, Pai ve Nahata 2000, Gitto ve ark 2001, Robertson ve Bailey 2002, Morresey 2008, Sahni ve Phelps 2011) bildirdiği gibi inhaler flutikazon, salbutamol ve furosemid kombinasyon uygulamasının akciğer fonksiyonu üzerine iyileştirici etkisinin olduğunu RDS'li prematüre buzağılarda da belirledik. Nebulizer tedavinin, standart tedaviye göre klinik iyileşme ve akciğer fonksiyonunu düzeltmede daha etkin olduğu görülmüştür (Çizelge 3.2, 3.5, Şekil 3.13-3.16). Bu çalışmada inhaler flutikazonun (Robinson ve ark 2009) respiratorik distres sendromlu prematürelerde anoksiyle ilişkili akciğerde oluşan yangısal mediatörlerin salınımını (Esteban ve ark 1999) engelleyerek, furosemid (Broadstone ve ark 1991, Sahni ve Phelps 2011) alveolikapiller bariyerin bozulmasına bağlı non-hidrostatik akciğer ödemini (Gitto ve ark 2001) gidererek, salbutamol (Robertson ve Bailey 2002) ise bronş ve bronşiyollerdeki spazmı çözerek ve solunum yollarını genişleterek akciğer fonksiyonun düzeltilmesinde etki gösterdiği düşüncesindeyiz. Buzağı ölümlerinin muhtemel nedeni; akciğerlerdeki yaygın atelaktaziye bağlı gelişen hipoksi ve hipogliseminin yanında bazı olgularda sepsis gelişimi ile ilgili olabilir. Zira ölen buzağıların laboratuvar bulgularında hipoksiyi gösteren yüksek laktat (> 10 mmol/L) ve $PaCO_2$ (>74 mgHg), düşük PaO_2 (<50 mgHg) ve $SatO_2$ (<60 %) ayrıca hipoglisemiyi gösteren düşük glikoz (<15 mg/dl) seviyelerine sahip oldukları tespit edilmiştir. Bu olgularda hipoglisemin muhtemel sebebi; prematürelerin yetersiz glikojenik enzim aktivitesine ve sınırlı glikojen deposuna (Lester 2005) sahip olmasının yanısıra immature barsak veya intestinal hipomotilite sonucu yeterli kolostrum emilimi yapılamaması ile ilgili olabilir. Özellikle 3 olguda (2'si1.grup, 1'i 2.grup) hipoksi ve hipoglisemi ile birlikte sepsisle ilgili bulgular tespit edilmiştir. Otopsisi yapılan bütün olgularda akciğerlerde yaygın atelaktezik alanlar ve ödem, abomazumun içerikle dolu olması, abomazum ve barsaklarda ülserasyon, kanama odakları ve ödemin belirlenmiş olması hem akciğerin yeterli kompliyansa sahip olmadığını hem de gastrointestinal motilitenin yeterli olmadığını gösterebilir. Furr ve ark (1992) ve Bleul (2008) RDS'li neonatal ve prematüre buzağılarda ölüm nedenini, yetersiz akciğer fonksiyonunun yanısıra ön mide ve abomazumda gelişen yangısal reaksiyona bağlı ülserasyonla ilişkilendirmiş olması bizim çalışmamız ile uyum göstermektedir.

4.3. Kan Gazları Bulguları

Sunulan bu çalışmada bütün gruplardaki buzağıların arteriyel ve venöz kan pH, pCO_2, pO_2, $SatO_2$, HCO_3, BE, laktat ve glikoz düzeylerinin değerlendirilmesi yapılmıştır. Bütün gruplarda örnekleme saatlerine göre venöz kan gazında hafif değişim gözlenirken, arteriyel kan gazında bu değişimlerin daha belirgin olduğu görülmüştür. Ancak hem venöz hem de arteriyel kan gazı parametrelerindeki değişimlerin birbirine parelel seyir izlediği belirlenmiştir. Bu yüzden akciğer fonksiyonunun değerlendirilmesinde arteriyel kan gazı ölçümünün daha güvenilir ve doğru sonuç verebileceği düşüncesindeyiz. Bu çalışma sonucuna göre akciğer fonksiyonunun değerlendirilmesinde en ideal parametrelerin pCO_2, pO_2, $SatO_2$, SpO_2, laktat ve solunum sayısı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte tedaviye ilişkin kan gazı parametrelerindeki değişimler çoğunlukla 24. saatten itibaren görülmüştür. Respiratorik distres sendromlu prematüre buzağılarla ilgili kan gazı çalışmaları oldukça azdır. Yapılan çalışmalar ise genelikle RDS'siz prematürelerle ilgilidir. Prematüre buzağılarda venöz kan pH'sı, pO_2, $SatO_2$, pCO_2, HCO_3 ve BE düzeylerinde azalma, venöz pCO_2 ve laktat düzeylerinde artış şekillendiği ortaya konmuştur (Ok ve Birdane 2000). Bununla birlikte hipoventilasyon, hipoksemi ve asideminin yetersiz O_2 sağlanmasına işaret edebileceğini, kan pH'sındaki düşüşün asfeksiye bağlı gelişen hipoventilasyon sonucunda yeterli düzeyde CO_2 atılımının yapılamaması ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (Ok ve ark 2000, Şen ve ark 2013, Altuğ ve Başbuğan 2013). Ok ve Birdane (2000) ve Güzelbekteş ve ark (2012) kan gazlarında pCO_2'deki artışın respiratorik asidozisin, pO_2'deki azalmanın ise doku hipoksisinin en önemli göstergesi olabileceğini rapor etmişlerdir. Prematüre buzağılarda birincil olarak respiratorik asidozis gelişimi söz konusu olmakla birlikte, ikincil olarak şiddetli hipoksi sonucunda laktat konsantrasyonundaki artışla ilişkili olarak miks (metabolik ve respiratorik) asidoz gelişiminin söz konusu olabileceği bildirilmiştir (Ok ve Birdane 2000, Bleul ve ark 2008). Sunulan bu çalışmada 25 buzağının 15'inde respiratorik asidoz, 10'nun da ise miks asidoz (respiratorik ve metabolik) tespit edilmiştir (Çizelge 3.4, 3.5, Şekil 3.1). Respiratorik asidozisin temel nedeni olarak pCO_2 düzeyinin artması, metabolik asidozisin nedeni olarak ise pO_2 düzeyinin azalması sonucu gelişen doku hipoksisine bağlı kan laktat düzeyenin artması ile ilgili olabileceği bildirilmiştir (Ok ve Birdane 2000, Bleul ve ark 2008). Zira bu çalışmada RDS'li prematüre buzağılarda bir grup hariç (3.grup laktat düzeyi

3.94 mmol/L) diğer gruplarda 0. saatte hem arteriyel hem de venöz kan laktat düzeyleri (>7.36 mmol/L) yüksek bulunmuştur. Tedaviye rağmen kan laktat düzeyi (> 10 mmol/L) yüksek olan tüm buzağıların ölmüş olması, laktatın bu değerin üzerinde seyir göstermesinin RDS'li prematüre buzağıların mortalitesi açısından kritik bir değer olarak dikkate alınmasının faydalı olacağı düşüncesindeyiz. Sonuçlarımız Ok ve ark (2000), Ok ve Birdane (2000), Bleul (2008), Güzelbekteş ve ark (2012) ve Şen ve ark (2013) sonuçları ile uyumluluk göstermiştir.

Prematüre buzağılarda venöz kan pH'sı, HCO_3 ve BE düzeylerinde azalma meydana geldiği bildirilmiştir (Ok ve Birdane 2000, Güzelbekteş ve ark 2012, Şen ve ark 2013). Bluel ve ark (2008) RDS'li neonatal buzağılarda arteriyel kan pH'sını düşük, HCO_3 ve BE normal sınırlar içerisinde tespit etmişlerdir. Sunulan bu çalışmada hem venöz kan pH'sı hemde arteriyel kan pH'sı düşük bulunmuştur. HCO_3 ve BE düzeyleri 1. ve 4. gruplarda gruplarda düşük bulunmuştur. Taburcu edildikleri 72. saatte kan pH'sı normal sınırın altında (pH<7.35) seyir eden tek grubun 1.grup olduğu, BE ve HCO_3 değerlerinin ise bütün gruplarda normal sınırlar içerisinde olduğu görüldü (Çizelge 3.4, Şekil 3.1). Kan pH sonuçlarımız Ok ve Birdane (2000), Güzelbekteş ve ark (2012) ve Şen ve ark (2013)'nin sonuçları ile uyum göstermiştir. Düşük BE ve HCO_3 sonuçlarımız, Ok ve Birdane (2000), Güzelbekteş ve ark (2012) ve Şen ve ark (2013)'ın sonuçları ile uyum gösterirken, normal sınırlar içerisinde kalan BE ve HCO_3 sonuçlarımız Bluel ve ark (2008a)'ın sonuçları ile parelellik arz etmiştir. Tedavi öncesi kan pH'sı, BE ve HCO_3 değerlerindeki azalmanın nedeni; muhtemelen buzağılarda respiratorik distres sendromuna ilişkin dokularda gelişen hipoksi sonucu oluşan hiperlaktatemi ile birlikte CO_2 retensiyonuna bağlı olabilir. Tedavi sonucunda laktat ve CO_2 düzeyinin azalması ile kan pH'sı, HCO_3 ve BE normal sınırlar içinde olduğu görüldü (Çizelge 3.4, Şekil 3.1, 3.4, 3.5, 3.9, 3.10).

Respiratorik distres sendromlu prematürelerde, venöz veya arteriyel kan gazı parametreleri değerlendirilmekle birlikte hastanın oksijenizasyon durumu hakkında en doğru bilgiyi elde etmek için mutlaka arteriyel kan gaz değerleri göz önüne alınmalıdır (Yurdakök 1991). Respiratorik distres sendrom değerlendirilmesinde en önemli kan gazı parametresi pO_2'dir. Bleul ve Kahn (2008) respiratorik distres sendrom olgularında venöz pO_2 parametresinde yalnızca ufak değişimler şekillendiği,

bu yüzden arteriyel pO_2 (Şekil 3.2, 3.3) parametresinin değerlendirilmesinin daha güvenilir sonuç vereceğini ifade etmişlerdir. Pickel ve ark (1989) taylarda PaO_2 'nin 60 mmHg 'nın altında olmasının RDS'nin önemli bir bulgusu olduğunu bildirmiştir. Bleul (2007) RDS'li taylarda PaO_2 'nin alt sınır 60 mmHg olarak kabul edilebileceği, ancak bu alt sınırın buzağılar için çok yüksek olabileceğini bildirmişlerdir. Radostits (2007) venöz kanda pO_2'nin normal değerleri 35-45 mmHg, arter kanda ise 90 mmHg civarında olması gerektiğini, venöz kanda pO_2 düzeyinin 30 mmHg değerinin altında olmasının ise organizmada yetersiz oksijen dağılımını gösterebileceğini bildirmiştir. Bununla birlikte Pickel ve ark (1989), Bleul (2007), Bleul ve Kahn (2008), ve Bluel (2009) respiratorik distres sendromu değerlendirmede arteriyel pO_2'inin güvenilir bir parametre olduğunu bildirmişlerdir. Birçok araştırıcının (Pickel ve ark 1989, Yurdakök 1991, Bleul ve ark 2007, Bleul ve Kahn 2008, Bluel 2009) bildirdiği gibi bu çalışmada da RDS'nin tanısında pO_2'nin önemli bir parametre olduğu belirlendi. Akciğer fonksiyonunu değerlendirmede arteriyel pO_2'nin beraberinde arteriyel $SatO_2$, pCO_2, laktat, SpO_2 gibi parametrelerin ve solunum sayısı gibi klinik bulguların beraber yorumlanmasının daha güvenilir ve doğru sonuç vereceği düşüncesindeyiz (Çizelge 3.2, 3.4, 3.5, 3.6, Şekil 3.2-3.11). Bleul (2009) respiratorik distres sendrom için patognomik bulgunun solunum güçlüğü ile birlikte arteriyel pO_2'nin 45 mmHg değerinin altında seyir gösterdiğini bildirmiştir. Bu çalışmada da prematüre buzağıların tümünde tedavi öncesi (0. saat) PaO_2 düzeyi (<36 mmHg) ve PvO_2 (<19 mmHg) düzeyinde bulunmuş olması ve solunum güçlüğü ile birlikte seyretmesi respiratorik distres sendrom için patognomik olarak değerlendirilebilir.Yapılan çalışmadaki arteriyel pO_2 sonuçları Bluel (2009) sonuçları ile, venöz pO_2 (<19 mmHg) sonuçları ise Radostits (2007) ile paralellik arz etmiştir (Çizelge 3.4, Şekil 3.2, 3.3). Tedavi sonrası 72. saatte ortalama arteriyel pO_2 düzeyini RDS için patognomik olarak kabul edilen 45 mmHg değerinin üzerine çıkaramayan tek grup standart tedavi (1. grup) grubudur. Nebulizer tedavi gruplarında bu değer 50 mmHg üzerine çıkmakla birlikte 60 mmHg üzerine çıkaran tek grup salbutamol ve flutikazon kombinasyonu kullanılan 2. grup olmuştur. Sunulan bu çalışmada, tedavi öncesi (0. saat) ortalama arteriyel pO_2 değerinin (28-36 mmHg), tedavi sonucu iyileşen buzağıların ortalama arteriyel pO_2 değerinin ise (50-60 mmHg) aralığında bulunması, RDS'li taylar için bildirilen (Pickel ve ark1989) arteriyel pO_2 (60 mmHg) değerinin Bleul ve ark (2007) bildirdiği gibi buzağılar için çok yüksek olabileceği düşüncesindeyiz.

Akciğer fonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılan diğer önemli parametrelerde $SatO_2$ ve SpO_2'dir. $SatO_2$ oksijen ile bağlanmış hemoglobin oranına denir (Yurdakök 1991). SpO_2 arteriyel kanda oksijenlenmiş hemoglobin yüzdesini belirlemekte olup bu yolla elde edilen bulgu fonksiyonel oksijen saturasyonu olarak bilinmektedir (Grap 2002). Palmer (2005) taylarda yeterli oksijenizasyon sağlandığının en iyi göstergesi arteriyel $SatO_2$ ölçümünün yapılması ile olabileceğini ve $SatO_2$ düzeyinin % 92 civarında kalmasının gerekliliğini rapor etmiştir. İnsanlarda ise taylardakinin aksine $SatO_2$ düzeyinin % 70-90 arasında tutulması önerilmekte ve bu aralıkta oksijen uygulmasına bağlı yan etkilerden uzak durulacağı ifade edilmiştir (Tin ve ark 2001). Gomella (2004) neonatal bebeklerde, arteriyel oksijen saturasyonunun % 88-95 arasında tutulması gerektiğini bildirmiştir. Bluel ve ark (2008a) RDS'li neonatal buzağılarda arteriyel $SatO_2$ düzeyini % 53, Bleul ve ark (2008) yeni doğan buzağıda arteriyel $SatO_2$ düzeyini % 74, venöz $SatO_2$ düzeyini ise % 31 olarak bildirmişlerdir. Uysteprusyt ve ark (2000) sağlıklı buzağılarda arteriyel $SatO_2$ düzeyini % 81-93 arasında olduğunu rapor etmişlerdir. Bleul ve Kahn (2008) doğum esnasında buzağının ağız bölgesinden SpO_2 düzeyini %28-98 arasında, arter kanından ise $SatO_2$ düzeyini % 34-96 olarak belirlemişlerdir. Sunulan bu çalışmada tedavi öncesi (0.saat) arteriyel $SatO_2$ düzeyi % 43-67, venöz $SatO_2$ düzeyi % 18-24, SpO_2 düzeyi ise % 63-74 (Çizelge 3.4, 3.6, Şekil 3.6, 3.7, 3.8) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada arteriyel $SatO_2$ bulgularımız Bleul ve ark (2008) bildirdikleri sonuçlar ile parelellik göstermekle birlikte Uysteprusyt ve ark (2000) yenidoğan sağlıklı buzağılarda bildirdikleri sonuçlarına göre oldukça düşük olduğu söylenebilir. Öte yandan Bleul ve ark (2008) neonatal buzağılarda venöz $SatO_2$ düzeyini % 31 bulmuşlardır. Bu çalışmada RDS'li prematüre buzağılarda venöz $SatO_2$ düzeyi % 18-21 belirlenmiştir. RDS'li prematüre buzağılarda hem arter hem de venöz $SatO_2$ düzeyinin düşük olmasının muhtemel nedeni; respiratorik distres sendromuna ilişkin gaz alış verişinin (O_2 alınımı, CO_2 atılımını) yeterli seviyede yapılamaması ile ilişkili olabilir. Tedavi uygulanması ile birlikte 24. saatten itibaren arteriyel ve venöz $SatO_2$ düzeyinde önemli artışlar görülmüştür. Tedavi gruplarındaki buzağıların taburcu olduğu saatte (72. saat) ortalama arteriyel $SatO_2$ düzeyi % 70-91 arasında değişmiştir. Nebuziler tedavi uygulanan grupta bu oran % 84-91 arasında değişirken, standart tedavi grubunda % 70 olarak tespit edilmiştir. Nebulizer tedavi uygulanan gruplarımızın $SatO_2$ değeri Uysteprusyt ve ark (2000), Gomella (2004) ve Palmer

(2005) sonuçlarına yakın seyir izlerken, standart tedavi grubunda ise istenen değerin altında bir seyir gösterdiği ve tüm tedavi gruplarının $SatO_2$ değerleri ise Tin ve ark (2001) sonuçları ile uyum içinde olduğu görüldü.

Bleul ve Kahn (2008) doğum esnasında ilk dakikalarda buzağının ağız bölgesinden SpO_2 düzeyini ölçmüşler ve % 28-98 arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Uysteprusyt ve ark (2000) sağlıklı buzağılarda SpO_2 düzeyi ise % 81-95 arasında bulmuşlardır. Sunulan bu çalışmada tedavi öncesi (0. Saat) grupların ortalama SpO_2 düzeyi % 63-74 aralığında, 72. saatte ise % 83-93 aralığında bulunmuştur. Tedavi ile birlikte 8. saatten itibaren SpO_2 düzeyin % 80'nin üzerinde seyir gösterdiği görüldü. Tedavi sürecinde nebulizer tedavi gruplarında % 90'nın üzerine çıkarken, standart tedavi grubunda % 85'in altında bir seyir göstermiştir. RDS'li prematüre buzağıların SpO_2 düzeyi sağlıklı buzağıların SpO_2 düzeyinden (Uysteprusyt ve ark 2000a) düşük olmasının sebebi respiratorik distres sendromuna ilişkin gaz alış verişinin yeterli seviyede yapılamaması sonucu dokularda yeterli oksijenizasyonun sağlanamaması ile ilgili olabilir. Öte yandan Uysteprusyt ve ark (2000b) yeni doğan buzağılarda arteriyel $SatO_2$ düzeyi ile SpO_2 düzeyin parelel seyir izlediğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada da $SatO_2$ düzeyi ile SpO_2 düzeyi arasında parelellik arz ettiğini belirledik.

Diğer değerlendirilmesi gereken parametre ise pCO_2'dir. Karbondioksit yalnızca akciğerler tarafından uzaklaştırılabilen kandaki zayıf asidik bir bileşiktir. Parsiyel karbondioksit basıncının ölçümü çok önemlidir, çünkü CO_2 'nin alveollerden difüzyonu O_2 'den 20 kat daha fazladır. Bu yüzden, hastada CO_2 retensiyonu olması akciğerin çeşitli nedenlere bağlı fonksiyon gösteremediğini kanıtlar ve kan gaz ölçümlerinin değerlendirmesinin önemini ortaya koyar (Yurdakök 1991, Ovalı 2007). Arter ve venöz pCO_2 parametreleri arasında pozitif bir korelasyon mevcuttur (Bleul 2009). Arteriyel pCO_2 değerinin 45 mmHg'nin üzerine çıkması respiratorik distres sendromuna işaret eder (Bluel ve ark 2008a). Respiratorik distres sendromunda kanda artan pCO_2 eliminasyonu gerçekleşememekte ve buna ilişkin kan pH'sı düşmektedir (Bleul ve ark 2008). Sunulan bu çalışmada bütün gruplarda tedavi öncesi (0. saat) $PaCO_2$ >50 mmHg (50-74 mmHg), $PvCO_2$ > 55 mmHg (55-76 mmHg) düzeyinde bulundu (Çizelge 3.4, 3.5, Şekil 3.4, 3.5). Tedavi süresince 24. saatten itibaren arteriyel ve venöz pCO_2 düzeyinde tedrici bir azalma gözlemiştir.

Ancak hem arteriyel hem de venöz pCO_2 düzeyindeki azalma yüzdesinin en yüksek olduğu grupların laktat değerinde olduğu gibi 2. ve 5. grubta olduğu gözlemiştir (Çizelge 3.5). Bu durum salbutamol ve flutikazon kombinasyonun akciğer fonksiyonunun düzeltilmesinde daha etkin olduğunu gösterebilir. Bleul ve ark (2008) $PaCO_2$ > 45 mmHg üzerinde olması respiratorik distres sendromun göstergesi olabileceğini bildirmişdir. Diğer yandan Yurdakök (1991) ve Ovalı (2007) ise kanda karbondioksit retensiyonunun akciğer fonksiyon bozukluğuna işaret edebileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada da RDS'li prematüre buzağılarda venöz ve arteriyel kan pCO_2 düzeyinin yüksek olarak bulunması Bleul ve ark (2008), Yurdakök (1991) ve Ovalı (2007) sonuçları ile örtüşmektedir. Parsiyel karbondioksit basıncındaki yükselmenin muhtemel nedeni; yukarıdaki araştırıcıların belirttiği gibi respiratorik distres sendromunda akciğer fonksiyon yetersiziliğine bağlı pCO_2'nin eliminasyonun yeteri kadar yapılamaması ile ilgili olabilir.

Respiratorik distres sendromunda akciğer fonksiyon yetersizliği sonucu gelişen hipoksiye ilişkin laktat konsantrasyonunda önemli derecede artış şekillendiğini, kanda laktat konsatrasyonun artması sonucu bu olgularda miks (metabolik ve respiratorik) asidoz gelişiminin söz konusu olabileceği bildirilmiştir (Ok ve Birdane 2000, Bleul ve ark 2008). Gelişen dokusal hipoksi ve periferal dokuların azalan perfüzyonu nedeniyle anaerobik metabolizmadan laktat üretiminin arttığı ve metabolik asidozis geliştiği bildirilmiştir (Bleul ve 2008). Genellikle arteriyel ya da venöz kan örneklerinden ölçümü yapılabilen laktat, tedavi sırasında aralıklı ölçümleri sayesinde tedavinin etkinliğinin önemini ortaya koymada önemli bir parametre olarak değerlendirilmektedir. Plazma L-laktat düzeyi genellikle 1.5 mmol/L değerinin altında seyir göstermektedir, 2 mmol/L altındaki değerlerde klinik olarak önemlilik arzetmemektedir. Laktat 2 ve 4 mmol/L arasındaki değerler klinik bir uyarım olarak kullanılmaktadır. Laktatın 4 mmol/L'nin üzerinde bulunduğu durumlar yaygın bir aneorobik metabolizma oluşumunu gösterirken, klinik olarak oksijen transportunun ve hücresel metabolizmanın bozulduğunun önemli bir göstergesi olduğu ve agresif bir tedaviye ihtiyaç duyulduğuna işaret edebileceği ifade edilmektedir (Coghe ve ark 2000, Radostits 2007). Hatherill ve ark(2000) şok veya sepsisli çocuklarda laktatın hipoksi veya hipovolemiye bağlı bozulan doku oksijenizasyonun belirlenmesinde önemli bir belirteç olabileceğini ve septik şokun ilerlemesi ile birlikte hiperlaktateminin devam ettiğini rapor etmişlerdir. Nanda ve

Suresh (2009) laktatın akut RDS ile seyreden septik şoklu hastaların prognozunun ve yaşam oranının değerlendirilmesinde non-invazif prognostik bir belirteç olarak kullanılabileceğini, pCO_2 ile pozitif korelasyonu ve pO_2 ile negatif korelasyonu olduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde Leverve ve Mustafa (2002) serum laktat düzeyinin kritik hastaların doku oksijenizasyonunun belirlenmesinde önemli belirteç olarak değerlendirilebileceğini vurgulamışlardır. Öte yandan Backer ve ark (1997) akut RDS'li hastalarda laktat üretimin akciğer hasarı ile ilişkili olduğunu ve asıl üretim yeri olarak akciğeri işaret etmişlerdir. Beca ve Scopes (1972) RDS'li yeni doğan çocuklarda hiperlaktateminin yüksek mortalite oranı ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Radostits (2007) insan, domuz ve atlarda laktat düzeyinin 10 mmol/L'nin üzerinde olduğu durumlarda mortalite oranın oldukça yüksek seyir göstereceğini bildirmişlerdir. Sunulan bu çalışmada bütün gruplardaki buzağılarda tedavi öncesi (0.saatte) hem venöz hem de arteriyel laktat düzeyinin oldukça yüksek (3.98-8.94 mmol/L) olduğu tespit edildi. Aynı zamanda bu buzağılarda, kan pCO_2 düzeyi yüksek, pO_2 düzeyi ise düşük bulundu. Tedavi sonrası 1. gruptaki buzağılarda hem arteriyel hem de venöz laktat düzeyinde istatiksel yönden önemli bir düşüş kaydedilmedi ve laktat düzeyi kritik değerin (>4 mmol/L) üzerinde bir seyir gösterdiği görüldü. İnhaler tedavi uygulanan gruplardaki buzağılarda (2.,3., 4. ve 5. grup) laktat düzeyi 48. saatten itibaren normal sınırlara (<2 mmol/L) indiği görülmüştür. İstatistiksel olarak grup içi anlamlılık 2., 3. ve 4. gruplarda belirlenmiştir (Talo 4,5 Şekil 3.9, 3.10). Tedavi öncesi (0.saatte) sonuçlarımız birçok araştırıcının (Beca ve Scopes 1972, Backer ve ark 1997, Ok ve ark 2000, Bleul ve ark 2008, Nanda ve Suresh 2009, Şen ve ark 2013) sonuçları ile parelellik göstermiştir. Respiratorik distres sendromlu prematüre buzağılarda, hiperlaktateminin nedeni; yetersiz akciğer gelişimine bağlı yeterli oksijenizasyonun sağlanamamasından dolayı gelişen hipoksi nedeniyle dokularda anaerobik metabolizmaya geçilmesi ile ilgili olabilir (Coghe ve ark 2000). Standart tedavi grubundaki buzağılarda (1. Grup) laktat düzeyin normal sınırlara düşmediği halde, inhaler yolla salbutamol, flutikazon ve furosemid kombinasyonu uygulanan buzağılarda (2., 3., 4. ve 5. Grup) normal sınırlara düşmesinin sebebi; bu ilaçların akciğerlerdeki yangıyı, ödemi ve bronkospazmı azaltarak gaz değişimini kolaylaştırmasına bağlanabilir (Broadstone ve ark 1991, Esteban ve ark 1999, Gitto ve ark 2001, Robertson ve Bailey 2002, Robinson ve ark 2009, Sahni ve Phelps 2011). İlaveten, sunulan bu araştırmada laktat düzeyi 10 mmol/L üzerinde olan 9

buzağıdan 5'i (%60) tedaviye cevap vermezken, 4'ü (%40) ise tedaviye cevap verdi. Bu bulgular ışığında RDS'li prematüre buzağıların prognozu açısından kan laktat düzeyi 10 mmol/L kritik değer olduğu, bu değerin üzerine çıkmasının ise yüksek mortalite oranı ile sonuçlanabileceği ifade edilebilir. Bizim sonuçlarımız Radostits (2007)'in sonuçları ile uyum göstermekle birlikte inhaler tedavi uygulanan buzağılardan kan laktat düzeyi 10 mmol/L'nin üzerinde olanlardan 4'ünün yaşadığının belirlemiş olması, inhaler tedavi uygulamasının hayatta kalma oranının artmasında önemli katkı sağlayabileceğini düşündürmüştür (Çizelge 3.4, 3.5 Şekil 3.9, 3.10).

Prematürelerde gözlenen diğer önemli bir problem de hipoglisemidir. Neonatal buzağılar, hemen doğum öncesi dönemde karaciğer, kas ve diğer organlarda depo edilen yağlarla ilk enerjiyi sağlarlar, fakat prematüre buzağılarda yetersiz yağ deposundan dolayı enerji eksikliği meydana gelir. Prematürelerde yetersiz glikojen rezervleri ve glikozun gerek enzimatik gerekse endokrin kontrolünü sağlayan postnatal adaptasyon mekanizmalarının yetersizliği nedeniyle erken dönemde hipoglisemi görülme olasılığı yüksektir (Lester 2005). Prematüre hayvanlar RDS durumlarında gelişen solunum güçlüğü nedeniyle sarfettiği efor ve hipotermiyi düzeltmek için çok fazla enerjiye ihtiyaç duymaktadırlar (Cusson ve ark 1997, Uystepruyst ve ark 2002). Tüm bunlar göz önüne alındığında emme refleksi azlığı ve bağırsaklardan emilim yetersizliği gibi beslenme problemleri yanında yağ ve glikoz rezervlerinin yeterli olmaması hipoglisemiyi ciddi boyutlara taşımaktadır (Ovalı2007, Ok ve ark 2000, Lester 2005, Ovalı 2011). Steinhoff-Wagner ve ark (2011) preterm buzağılarda kan glikoz düzeyin önemli derecede düşük olduğunu ve düşük olmasının nedenini de endojen glikoz üretiminin az olmasına bağlamıştır. Bittrich ve ark (2002) preterm buzağılarda ince barsak epitelinin olgunlaşmamış olduğunu tespit etmişlerdir. Sunulan bu araştırma tüm gruplardaki buzağıların 72. saat ile tedavi öncesi 0.saat arteriyel ve venöz glikoz düzeyi karşılaştırıldığında, 0. saatte glikoz düzeyinin önemli derecede düşük olduğu saptanmıştır. Düşük olmasının muhtemel sebebi araştırıcıların da (Bittrich ve ark 2002, Lester 2005, Steinhoff-Wagner ve ark 2011) belirttiği gibi prematürelerin yetersiz glikojenik enzim aktivitesine ve sınırlı glikojen deposuna sahip olmasının yanısıra immatüre barsak veya intestinal hipomotilite sonucu yeterli kolostrum emilimi yapılamaması ile ilgili olabilir. Tedavi sonrası glikoz düzeyinin dalgalı şekilde yükselmesinin nedeni de

intravenöz yolla glikoz verilmesi ve kolstromun emilmeye başlamasıyla ilgilidir. Sonuçlarımız Ovalı (2007), Ok ve ark (2000), Lester (2005) ve Steinhoff-Wagner ve ark (2011) sonuçları ile parelellik göstermiştir.

4.4. Hematolojik Bulgular

Prematüre bebeklerde hemogram değerlendirmesi ile kanamaya bağlı gelişebilecek anemiyi ve herhangi bir enfeksiyon başlangıcını erken dönemde yakalama şansı elde edilebileceği ifade edilmektedir (Gomella 2004, Doğaoğlu ve Ovalı 2007, Fanaroff ve Martin 2011). Premature buzağılarda ise hematolojik değerlendirmelerin bulunduğu çalışmalar oldukça sınırlıdır. Şen ve ark (2013) prematüre buzağılarda yaptıkları çalışmada tedavi sonrası hayatta kalan ve ölen buzağılar arasında lökosit, hematokrit, eritrosit, trombosit değerlerinde istatiksel olarak önemlilik olmadığını bildirmişlerdir. Irmak ve Turgut (2011) RDS'li prematüre buzağılarda ortalama 249±80 trombosit değerine sahip olduklarını ve yeni doğanlara göre trombosit sayısının önemli derecede düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Sunulan bu çalışmadaki prematüre buzağıların ortalama trombosit değerine 203±35 sahip oldukları ve belirtilen araştırmadaki (Irmak ve Turgut 2011) ortalama değerin altında bir seyir gösterdiği görülmüştür. Sunulan bu çalışmada hematolojik bulgular değerlendirildiğinde, genel anlamda bütün gruplarda grup içi 0. örnekleme zamanına göre 24., 48. ve 72. WBC, RBC, Ht, Hg ve trombosit parametrelerinde istatistiksel yönden farklılık gözlenmedi. Bütün hemotolojik değerleri normal sınırlar içindeydi. İkinci grupdaki buzağıların Ht düzeylerinde 0. saat örneklemeye göre 48. ve 72. saatlerde istatistiksel olarak önemli azalma belirlendi. Dördüncü gruptaki buzağıların sadece Ht ve Hg düzeylerinde 0. örneklemeye göre sadece 48. saatte istatistiksel olarak önemli azalma belirlendi. Ht ve Hg azalmasının nedeni muhtemelen sıvı verilmesine bağlı dilüsyonal etki ile ilgili olabilir. Hematolojik bulgular genel anlamda Şen ve ark (2013) bulguları ile uyum göstermiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Respiratorik distres sendromlu prematüre buzağılarda genellikle respiratorik asidozis veya miks (respiratorik ve metabolik) asidozis geliştiği belirlendi.
- Akciğer fonksiyonun değerlendirilmesinde arteriyel kan gazı ölçümünün venöz kan gazına göre daha güvenilir ve doğru sonuç verdiği ortaya kondu.
- Respiratorik distres sendromlu prematüre buzağıların akciğer fonksiyonunun değerlendirilmesinde en ideal parametrelerin pCO_2, pO_2, $SatO_2$, SpO_2, laktat ve solunum sayısı olduğu tespit edildi.
- Kan gazında tedavi öncesi (0.saatte) pCO_2 ve laktat düzeylerinde önemli artış, pO_2, $SatO_2$ ve SpO_2 düzeylerinde ise önemli düşüş olduğu, tedavi sonucunda ise pCO_2 ve laktat düzeylerinde azalma, pO_2, $SatO_2$ ve SpO_2 düzeylerinde ise artış şekillendiği görüldü.
- RDS'li prematürelerde mortalitenin değerlendirilmesinde en ideal parametrelerin laktat ve pCO_2 olduğu belirlendi. Kan laktat düzeyi 10 mmol/L ve pCO_2 77 mmHg üzerinde buzağıların ölüm riskinin yüksek olduğu saptandı.
- Bu çalışmada standart tedavi ile birlikte nebulizer yolla salbutamol, flutikazon ve furosemid kombinasyonlarının uygulanmasının akciğer fonksiyonu üzerinde önemli düzeyde iyileştirici etkisinin olduğu belirlendi. Klinik iyileşme ve akciğer fonksiyonunun düzeltilmesinde en iyi nebulizer ilaç kombinasyonunun ise salbutamol ve flutikazon olduğu ortaya kondu.
- Bu çalışma ile nebulizer tedavinin veteriner sahada ekonomik olarak uygulanılabilirliğinin mümkün olduğu belirlenmiştir.
- Uygulanan tedavilerin yanısıra hastanın sürekli klinik gözlem altında tutularak yaşamını tehdit eden hipoglisemi, hipotermi, asidoz ve lateral yatış gibi olumsuzlukların giderilmesinin tedavide başarı şansını arttırdığı görüldü.

Sonuç olarak, prematüre buzağılarda respiratorik distres sendromu görülme oranının oldukça yüksek olduğu tespit edildi. Respiratorik distres sendromda akciğer fonksiyonunun değerlendirilmesinde en ideal parametrelerin pCO_2, pO_2, $SatO_2$, SpO_2, laktat ve solunum sayısı olduğu belirlendi. RDS'li olgularda pCO_2 ve laktat düzeylerinde önemli artış, pO_2, $SatO_2$ ve SpO_2 ise önemli azalma olduğu görüldü. RDS'li prematürelerde standart tedavinin yanında nebulizer salbutamol, flutikazon ve furosemid kombinasyonlarının uygulanmasının akciğer fonksiyonu üzerinde

önemli düzeyde iyileştirici etkisinin olduğu tespit edildi. Klinik iyileşme ve akciğer fonksiyonunun düzeltilmesinde en iyi nebulizer ilaç kombinasyonun ise salbutamol ve flutikazon olduğu ortaya kondu.

6. ÖZET

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Respiratorik Distres Sendromlu Prematüre Buzağılarda Nebülizasyon Yöntemi İle Uygulanan Salbutamol, Flutikazon ve Furosemid Kombinasyonlarının Akciğer Fonksiyonu Üzerine Klinik Etkinliğinin Araştırılması

"Ramazan YILDIZ"

İç Hastalıkları (Vet) Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2014

Bu araştırmanın amacı respiratorik distres sendromlu prematüre buzağılarda nebülizasyon yöntemi ile uygulanan salbutamol, flutikazon ve furosemid kombinasyonlarının akciğer fonksiyonu üzerine klinik etkinliğini belirlemek ve tedavi öncesi ile tedavi süresince hemogram, kan gazları ve klinik bulgularının nasıl bir değişim gösterdiğini ortaya koymaktır.

Bu çalışmada 25 buzağı eşit sayıda 5 gruba ayrıldı. 1. grup kontrol, 2. 3. 4. ve 5. gruplar ise deneme grubunu oluşturdu. 1. grup yalnızca standart tedavi (oksijen ve destek tedavi) uygulanırken, deneme gruplarına standart tedavi ve nebulizer ilaç kombinasyonları uygulandı. Nebulizer ilaç kombinasyonları; 2. grup (salbutomal +flutikazon), 3. grup (salbutomal+ furosemid), 4. grup (flutikazon +furosemid) ve 5. grup (salbutamol + flutikazon + furosemid) olarak belirlendi. Bütün buzağılardan venöz kan gaz ölçümleri 0., 1., 2., 4., 8., 24., 48. ve 72. saatlerde vena jugularis'ten, arteriyal kan örnekleri ise 0.,1., 24., 48. ve 72. saatlerde arteria aurikularis'ten alınan örneklerden ölçüldü. Hemogram ölçümleri ise 0., 24., 48. ve 72. saatlerde alınan venöz kan örneklerinden yapıldı. Monitörizasyon ve klinik gözlemleri 0., 1., 2., 4., 8., 24., 48. ve 72. saatlerde yapıldı.

Respiratorik distres sendromlu prematüre buzağıların akciğer fonksiyonlarındaki iyileşmenin takibinde kullanılan $PaCO_2$, laktat, PaO_2, $SatO_2$ ve SpO_2, solunum sayısı parametrelerindeki grup içi istatiksel farklılık tüm nebulizer tedavi gruplarında belirlenirken, standart tedavi grubunda yalnızca $PaCO_2$ değerinde istatiksel farklılık gözlendi. Nebulizer tedavi gruplarında bulunan buzağılarda klinik ve labaratuvar bulgulardaki iyileşmenin daha belirgin olduğu görüldü. Bu çalışmada hematolojik bulgular değerlendirildiğinde, istatistiksel yönden 2. ve 4. grup hematokrit ve hemoglobin değerleri haricinde istatiksel farklılık gözlenmedi.

Sonuç olarak prematüre buzağılarda pCO_2 ve laktat düzeyleri ile solunum sayısında önemli artış, pO2, $SatO_2$ ve SpO_2 düzeylerinde ise önemli azalma olduğu görüldü. Tedavi sürecinde ise pCO_2 ve laktat düzeyleri ile solunum sayısında önemli düşüş, pO_2, $SatO_2$ ve SpO_2 düzeylerinde ise önemli artış olduğu görüldü. Respiratorik distres sendromlu prematüre buzağıların akciğer fonksiyonunun değerlendirilmesinde en ideal parametrelerin pCO_2, pO_2, $SatO_2$, SpO_2, laktat ve solunum sayısının olduğu belirlendi. Respiratorik distres sendromlu prematürelere standart tedavinin yanında nebulizer ilaç kombinasyonlarının uygulanmasının akciğer fonksiyonu üzerinde önemli düzeyde iyileştirici etkisinin olduğu, klinik iyileşme ve akciğer fonksiyonunun düzeltilmesinde ise en iyi nebulizer ilaç kombinasyonun ise salbutamol ve flutikazon olduğu görüldü.

Anahtar Sözcükler: Flutikazon; Furosemid; Prematüre Buzağılar; Respiratorik distres sendrom; Salbutamol.

7. SUMMARY

The Investigation of Clinic Efficacy on Lung Function of Salbutamol, Fluticasone and Furosemid Combinations by Nebulization in Premature Calves with Respiratoric Distress Syndrome

The first aim of this study was to determine the clinical efficacy of salbutamol, fluticasone and furosemid combinations given by the nebulization method on lung function in premature calves with respiratoric distress syndrome. The second purpose of this study was to show how the indicators of hemogram, blood gases and clinical altered during the treatment in these premature calves with RDS.

In this study 25 calves were equally allocated into 5 groups. The first group was the control group whereas the 2., 3, 4 and 5. groups constituted the experimental groups. The standard treatment including oxygen and support treatment was merely performed to the control group, while in addition to the standard treatment nebulized drug concentrations were performed to the experimental groups. These nebulizer drug concentrations were determined as salbutomal + fluticason for 2^{nd} group, salbutomal+ furosemid for 3^{rd} group, fluticason + furosemid for 4^{th} group and salbutamol + fluticason + furosemid for 5^{th} group. The venous blood gas samples were obtained from vena jugularis at the 0^{th}, 1^{st}, 2^{nd}, 4^{th}, 8^{th}, 24^{th}, 48^{th} and 72^{nd} hours while the arterial blood gas samples were measured in samples taken from arteria auricularis of all calves at the 0^{th}, 1^{st}, 24^{th}, 48^{th} and 72^{nd} hours. The monitorization and clinical observations were performed at the 0^{th}, 1^{st}, 2^{nd}, 4^{th}, 8^{th}, 24^{th}, 48^{th} and 72^{nd} hours.

The intra group statistical difference in $PaCO_2$, lactate, PaO_2, $SatO_2$, SpO_2 and respiration rate parameters used for the monitoring recovery of lung functions in premature calves with respiratoric distress syndrome was determined in all nebulized treatment groups, while a statistical difference was observed only in $PaCO_2$ value in the standard treatment group. It was seen that the recovery of clinical and laboratory findings were more clear in calves found in nebulized treatment groups and these changes were generally statistically significant in the period after 24 hours. In this study, when the hematological findings were statistically evaluated, there was not any statistical difference observed except for 2^{nd} and 4^{th} group's hematocrit and hemoglobin values.

In conclusion, substantial increases in $PaCO_2$ and lactate levels and respiration rate and significant decreases in pO_2, $SatO_2$ve SpO_2 were seen in cases with respiratoric distress syndrome. During the treatment, substantial decreases in $PaCO_2$, lactate and respiration rate levels and significant increases in pO_2, $SatO_2$ve SpO_2 were seen in cases with respiratoric distress syndrome. In respiratoric distress syndrome, $PaCO_2$, PaO_2, $SatO_2$, SpO_2, lactate and respiration rates were determined as the most ideal parameters regarding to the assessment of the lung function. In addition to the standard treatment, the utilization of nebulized salbutamol, fluticason and furosemid combinations in premature calves with respiratoric distress syndrome was found to have an important remedial effect on lung function. This study showed that the best nebulized drug combination was salbutamol and fluticason for clinical recovery and lung function improvement.

Key Words: Fluticasone; Furosemid; Premature calves; Respiratoric distress syndrome; Salbutamol.

8. KAYNAKLAR

1.Abman SH, Groothius JR. Pathophysiology and treatment of bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Clin North Am. 1994; 41(2): 277–315.

2.Altuğ N, Basbuğan Y. Premature Buzağı. Turkiye Klinikleri J Vet Sci. 2013; 4(1): 53-61.

3.Backer D, Creteur J, Zhang H, Norrenberg M, Vincent JL. Lactate Production by the Lungs in Acute Lung Injury. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156 (4): 1099-1104.

4.Bancalari E, Wilson-Costello D, Iben SC. Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in North America. Early Hum Dev. 2005; 81(2): 171–179.

5.Barnes PJ. Current issues for establishing inhaled corticosteroids as the antiinflammatory agents of choice in asthma. J Allergy Clin Immunol. 1998; 101: 427-433.

6.Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, Fitz-Gerald M, Gibson P, Ohta K O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE, Zar HJ. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. Eur Respir J 2008; 31: 143–178.

7.Beca JP, Scopes JW. Serial determinations of blood lactate in respiratory distress syndrome. Arch Dis Child. 1972; 47: 550–7.

8.Bellary S, Barnett AH. Inhaled İnsulin: New Technology, New Possibilities. Int J Clin Pract. 2006; 60(6): 728-34.

9.Bertın FR, Ivester KM, Couëtil LL. Comparative Efficacy of İnhaled Albuterol Between Two Hand-Held Delivery Devices İn Horses With Recurrent Airway Obstruction. Equine Vet J. 2011; 43 (4): 393-398.

10.Bıttrıch S, Morel C, Phılıpona C, Zbınden Y, Hammon HM, Blum JW. Physiological Traits İn Preterm Calves During Their First Week Of Life1journal Of Animal Physiology And Animal Nutrition. 2002; 86(5-6): 185–198.

11.Bleul U, Kähn W. Monitoring the bovine fetus during stage II of parturition using pulsoximetry. Theriogenology. 2008; 69(3): 302-311.

12.Bleul U, Lejeune B, Schwantag S, Kähn W. Blood gas and acid-base analysis of arterial blood in 57 newborn calves. Veterinary Record. 2007; 161: 688-691.

13.Bleul U. Respiratory Distress Syndrome İn Calves. Vet Clin Food Anim 2009; 25(1): 179-193.

14.Bleul UT, Bircher BM, Kahn WK. Effect of intranasal oxygen administration on blood gas variables and outcome in neonatal calves with respiratory distress syndrome: 20 cases (2004–2006). J Am Vet Med Assoc. 2008; 233: 289–93.

15.Boe J, Dennis JH, O'driscoll BR, Bauer TT, Carone M, Dautzenberg B. Guidelines Prepared By A European Respiratory Society Task Force On The Use Of Nebulizers: European Respiratory Society Guidelines On The Use Of Nebulizers. Eur Respir J. 2001; 18: 228-242.

16.Boyacı H, Yücesoy L, Yıldız F, Ilgazlı A, Başyiğit İ. Astımlı Hastalarda Formoterol, Salmeterol, Salbutamol ve İpratropium Bromürün Etki Başlama Sürelerinin Karşılaştırılması. Solunum Hastalıkları. 2004; 15: 1-7.

17.Brion LP, Primhak RA, Yong W. Aerosolized diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2006; 3.

18.Broadstone RV, Robinson NE, Gray PR, Woods PSA, Derksen FJ. Effects of furosemide on ponies with recurrent airway obstruction. Pulm Pharmacol. 1991; 4: 203-208.

19.Coghe J, Uystepruyst CH, Bureau F, Detılleux J, Art T, Lekeux P. Validation and Prognostic Value of Plasma Lactate Measurement in Bovine Respiratory Disease. The Veterinary Journal 2000; 160: 139–146.

20.Couètil LL, Chilcoat CD, DeNicola DB, Clark SP, Glickman NW, Glickman LT. Randomized, controlled study of inhaled fluticasone propionate, oral administration of prednisone, and environmental management of horses with recurrent airway obstruction. Am J Vet Res. 2005; 66: 1665-1674.

21.Cusson RM, Madonia JA, Taekman JB. The effect of environment on body site temperatures in fullterm neonates. Nursing Research. 1997; 46: 202-207.

22.Çekinmez EK. 34 Haftadan Küçük Respiratuar Distres Sendromlu Preterm Bebeklere İnce Kateter Veya Entübasyon Tüpü İle Sürfaktan Uygulaması. Yandal Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı Neonatoloji Bilim Dalı, Adana, 2013.

23.Çelik E. Konya'nın Akşehir, Ilgın ve Kadınhanı İlçelerindeki Perinatal Buzağı Kayıplarının Prevalansının Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. S.Ü. Sağlık Bil. Enstitüsü. KONYA, 2013.

24.Danlois F, Zaltash S, Johansson J, Robertson B, Haagsman HP, Rollın F Ruysschaert JM, Vandenbussche G. Pulmonary surfactant from healthy Belgian white and blue and Holştayn Friesian calves: biochemical and biophysical comparison. Vet J. 2003; 165: 65–72.
25.Derksen FJ, Olszewski MA, Robinson E, Berney C, Hakala JE, Matson CJ, Ruth DT. Aerosolized albuterol sulfate used as a bronchodilator in horses withre current airway obstruction. Am J Vet Res. 1999; 60: 689-693.
26.Divers TJ, Respiratory Diseases, In: Divers TJ, Peek SF. ed. Rebhun's Diseases Of Dairy Cattle. 2nd Ed. Missouri: Saunders Elsevier, 2008; 100-127.
27.Dolovich M. Device Selection And Outcomes Of Aerosol Therapy: Evidence Based Quidelines. Chest. 2005;127:335-371.
28.Duvivier DH, Votion D, Vanden PS, Lekeux P. Aerosol Therapy İn The Equine Species. Veterinary Journal. 1997; 154: 189-202.
29.Eigenmann U.J, Schoon H.A, Jahn D, Grunert E. Neonatal Respiratory Distress Syndrome İn The Calf. Vet Rec. 1984; 114(6):141-144.
30.Erdoğan HM, Ünver A, Çitil M, Güneş V, Arslan M, Tuzcu M, Gökçe Hİ. Dairy Farming İn Kars District, Turkey: Neonatal Calf Health. Turk J Vet Anim Sci. 2009; 33(3): 185-192.
31.Esteban JM, Estrela J, Cortijo J. Oxıdatıve Stress and Pulmonary Inflammatıon: Pharmacologıcal Interventıon with Antioxidants. Pharmacological Research.1999; 40(5): 392-404.
32.Fanaroff AA, Martin RJ, The respiratory distress syndrome, In: Fanaroff AA, Martin RJ. ed. Neonatal-Perinatal Medicine, Diseases of the Fetus and Infant. Nineth Edition. Mosby Year Book, St Louis, Missouri, 2011; 1075-1092.
33.Fısher JT, Mortola JP, Smıth JB, Fox GS, Weeks S. Respiration in newborns: development of the control of breathing. American Review of Respiratory Diseases. 1982; 125: 650-7.
34.Fluegel-Dougherty AM, Cornish TE, O'Toole D, Boerger-Fields AM, Henderson LO, Mills KW. Abortion and premature birth in cattle following vaccination with Brucella abortus strain RB51. J Vet Diagn Invest. 2013; 25(5): 630-635.
35.Furr MO, Murray MJ, Ferguson DC. The effects of stress on gastric ulceration, T3, T4, reverse T3 and cortisol in neonatal foals. Equine Vet J. 1992; 24: 37–40.
36.Giguère S, Viel L, Lee E, MacKay RJ, Hernandez J, Franchini M. Cytokine induction in pulmonary airways of horses with heaves and effect of therapy with inhaled fluticasone propionate.Vet Immunol Immunopathol. 2002; 85(3-4): 147-58.
37.Gitto E, Reiter RJ, Karbownik M, Xian-Tan D, Barberi I. Respiratory distresss syndrome in the newborn role of oxidative stress. Intensive Cre Med. 2001; 25 (5): 1116-1123.
38.Gomella TL. Neonatology. Fifth Ed, USA : Appleton ve Lange: 2004; 524-553.
39.Gül Y, Baykalır B. Serum ß-carotene and Vitamin A Levels in Spontaneous Premature Calves with Respiratory Distress Syndrome. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2013; 19(6): 1029-1033.
40.Güzelbekteş H, Coskun A, Ok M, Aydogdu U, Sen I. Prevalence Of Gastroesophageal Reflux Disease İn Premature Calves. J Vet Intern Med. 2012; 26(4): 1051-1055.
41.Hatherill M, Mcintyre AG, Wattie M, Murdoch A. Early hyperlactatemia in critically ill children. Intensive Care Med. 2000; 26: 314–8.
42.Hickey RW, Gochman RF, Chande V, Davis HW. Albuterol Delivered via Metered-Dose Inhaler With Spacer for Outpatient Treatment of Young Children With Wheezing. Arch Pediatr Adolesc Med. 1994; 148(2): 189-194.
43.Irmak K, Turgut K. The Evaluation Of Coagulation Profiles İn Spontaneous Premature Calves With Respiratory Distress Syndrome. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 2011; 17(2): 197-201.
44.Jackson JC. Respiratory distres in the preterm infant. In: Gleason CA, Devaskar SU, Ed. Avery's diseases of newborn. 9th edition, Philedelphia: Elsevier Saunders, 2012; 633-657.
45.Jarvis B, Faulds D. Inhaled Fluticasone Propionate (Revıew). Drugs. 1999; 57 (5): 769-803.
46.Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 1723-1729.
47.Johanson JM, Berger PJ. Birth Weight as a Predictor of Calving Ease and Perinatal Mortality in Holstein Cattle. J Dairy Sci. 2003; 86: 3745–3755.
48.Karapınar T, Dabak M. Treatment Of Premature Calves With Clinically Diagnosed Respiratory Distress Syndrome. J Vet Intern Med. 2008; 22(2): 462-466.
49.Korkmaz A. Respiratory Distress Syndrome. Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci. 2013; 9(1): 18-24.
50.Kornmatitsuk B, Franzén G, Gustafsson H, Kindahl H. Endocrine Measurements and Calving Performance of Swedish Red and White and Swedish Holştayn Dairy Cattle with Special Respect to Stillbirth. Acta Vet Scand. 2003; 44 (1-2): 21-33.
51.Koterba A, Madigan JE, Manifestations of diseases of the neonate. In: Bradford PS. ed. Large Ammal Internal Medicine, The CV Mosby Company, St louis, 1990.

52.Kugelman A, Durand M, Garg M. Pulmonary effect of inhaled furosemide in ventilated infants with severe bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics. 1997; 99(1): 71–75
53.Kültürsay N, Tansuğ N. Sürfaktan ve Neonatal Respiratuvar Distres Sendromunda Ekzojen Sürfaktan Kullanımı. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2000; 1(2): 47-52.
54.Kültürsay N, Uygur Ö, Yalaz M. Yenidoğan döneminde sürfaktan kullanımı-bilinenler, halen araştırılanlar, araştırılması gerekenler. Türk Ped Arş. 2014; 49: 1-12.
55.Lammoglia MA, Bellows RA, Grings EE, Bergman JW, Short RE, MacNeil MD. Effects of feeding beef females supplemental fat during gestation on cold tolerance in newborn calves. J Anim Sci.1999; 77(4): 824-834.
56.Leclere M, Lefebvre-Lavoie J, Beauchamp G, Lavoie JP. Efficacy of Oral Prednisolone And Dexamethasone İn Horses With Recurrent Airway Obstruction İn The Presence Of Continuous Antigen Exposure. Equine Vet. J. 2010; 42 (4): 316-321.
57.Lee F, Sosenko IRS, Gerdes J. Fetal And Neonatal Physiology. 2nd Ed, Philadelphia: W.B.Saunders Co., Harcout Brace and Co, 1998: 1175-1118.
58.Lester GD. Maturity of the Neonatal Foal. Vet Clin Equine. 2005; 21: 333–355.
59.Leverve XM, Mustafa I. Lactate, A key metabolite in the intercellular metabolic interplay. Crit Care. 2002; 6(4): 284-285.
60.Lipworth BJ. Treatment of Acute Asthma. The Lancet, Proquest Pg.1997; 18.
61.Logvinoff MM, Lemen RJ, Taussig LM, Lamont BA. Bronchodilators and Diuretics in Children with Bronchopulmonary Dysplasia. Pediatric pulmonology. 1985; 1: 4.
62.Macfarlane J, Walker B. Pregnancy Toxaemia in Beef Cattle. Primefact. 2007; 335: 1-3.
63.Mazan MR. Use of Aerosolized Bronchodilators and Corticosteroids. In: Robinson NE. ed. Current Therapy in Equine Medicine 5th ed.Elsevier. 2003; 440-444.
64.Mazzaferro EM. Inhalatıon Therapy: New Approaches To Old Dıseases. North American Veterinary Conference; V.1. Small Animal And Exotics: Alternative Medicine, Ophthalmology. 2006; 20: 275-276.
65.Meyer CL, Berger PJ, Koehler KJ, Thompson JR, Sattler CG. Fhnotyping treds in incidence of stillbirth for holstein in USA. J Dairy Sci. 2001; 84: 1246-1254.
66.Morresey PR. How to Deliver Respiratory Treatments to Neonates by Nebulization. AAEP Proceedıngs (54th) San Diego, CA, USA. 2008; 54: 520-26.
67.Mortola JP. Body size and respiratory function of disease. Some functional mechanical implications of the structural design of the respiratory system in newborn mammals. American Review of Respiratory Disease. 1983; 128: 69-72.
68.Muers MF. The Rational Use Of Nebulizers İn Clinical Practice. Eur Respir Rev. 1997; 7: 189-197.
69.Murch SH, Costeloe K, Klein NJ, Macdoneld TT. Early production of macrophage inflammatory protein-1 alpha occurs in respiratory distress syndrome and is associated with poor outcome. Pediatr Res. 1996; 40(3): 490-497.
70.Nanda KS, Suresh DR. Plasma Lactate As Prognostic Markır of Septic Shock with Acute Respiratory Distress Syndrome. İndian Journal of Clinical Biochemistry. 2009; 24 (4): 433-435.
71.Ohba C, Ichijo S, Osame S. Selenium and Tocopherol Levels in Serum and Organs of Aborted and Premature Fetuses and Calves Died Just After Birth. J Jpn Vet Med Assoc.1992; 45(7): 476-479.
72.Ohki Y, Nako Y, Koizumi T, Morikava A. The effect of aerosolized furosemide in infants with chronic lung disease. Acta Paediatr. 1997; 86(6): 656–660.
73.Ok M, Birdane FM, Sen I, Guzelbektes H. Study on Some Blood Biochemical Parameters in Premature Calves. Ind Vet J. 2000; 77(10); 859-61.
74.Ok M, Birdane FM. Prematüre Buzağılarda Kan Asit-Baz Dengesi, Bazı Kan Gazları Ve Elektrolit Düzeyleri. Vet Bil Derg. 2000; 16(1): 147-150.
75.Ovalı F. Sıvı Elektrolit Dengesi İn: Ovalı F, Gürsoy T. ed. İn: Neonatoloji Cep Kitabı, İstanbul: Akademi Yayınevi, 2011.121-205.
76.Ovalı F. Solunum sıkıntısı ve respiratuar distres sendromu. In: Dağoğlu T, Ovalı F. ed. Neonatoloji. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık, 2007:331-346.
77.Pai VB, Nahata MC. Aerosolized furosemide in the treatment of acute respiratory distress and possible bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. Ann Pharmacother. 2000; 34(3): 386–392.
78.Palmer JE. Ventilatory support of the critically ill foal. Vet Clin North Am Equine Pract. 2005; 21: 457–86.

79.Palmer MV, Chevılle F, Jensen AE. Experimental Infection of Pregnant Cattle with the Vaccine Candidate Brucella abortus Strain RB51: Pathologic, Bacteriologic, and Serologic Findings. Vet Pathol. 1996; 33: 682-691.
80.Paradis, MR. Clinical management of two Premature calves. Bovine Clin. 1984; 4: 6.
81.Patterson CM, Morrison RL, D'Souza A, S Teng X, Happel KI. Inhaled fluticasone propionate impairs pulmonary clearance of Klebsiella Pneumoniae in mice. Respiratory Research. 2012; 13: 40.
82.Pavord I.D, Wisniewski A, Tattersfield AE. Inhaled Frusemide and Exercise İnduced Asthma:Evidence of A Role for İnhibitory Prostanoids. Thorax. 1992;47: 797-800.
83.Pekcan S. Çocuklarda İnhaler Tedavi Uygulamaları. Solunum. 2012; 14(2): 63–72.
84.Pickel M, Zaremba, W Grunert E. Comparison of arterial and venous blood gas and acid-base values in prematurely born healthy calves or calves with a late asphyxia. Zentralblatt für Veterinärmedizin. 1989; A36: 653-663
85.Pirie RS. Recurrent airway obstruction: A review. Equine Veterinary Journal. 2014; 46: 276–288.
86.Radostits OM, Gay CC, Hinchcliff KW, Constable PD. Veterinary Medicine: A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Goats, Pigs and Horses. 10th ed. Philadelphia. Saunders Elsevier: 2007. 471-506.
87.Robertson SA, Bailey JA. Aerosolized salbutamol (albuterol) improves PaO2 in hypoxaemic anaesthetized horses a prospective clinical trial in 81horses. Veterinary Anaesthesia and Analgesia. 2002; 29: 212-218.
88.Robinson NE, Berney C, Behan A, Derksen FJ. Fluticasone Propionate Aerosol is More Effective for Prevention than Treatment of Recurrent Airway Obstruction. Vet Intern Med. 2009; 23: 1247–1253.
89.Rush B. Inhalation Therapy For The Respiratory System İn Equine Clinical Pharmacology, Copyright Licensing Agency, 90 Tottenham Court Road, London Wh. 2004; 41.
90.Rush MG, Engelhardt B, Parker RA. Double-blind, placebo-controlled trial of alternate-day furosemide therapy in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia. J Pediatr. 1990; 117(1): 112–118.
91.Sahni J, Phelps SJ. Nebulized Furosemide in the Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. J Pediatr Pharmacol Ther. 2011; 16(1): 14–22
92.Salmanoglu R. Premature ve Normal Doğan Buzağılarda Rektal Isı ile Yaşama Güçleri Arasındaki İlişki. Kafkas Univ Vet Fak Derg. 1998;4(1-2): 31-7.
93.Satar M. Neonatal Hipoglisemi ve Hiperglisemi. Türkiye Klinikleri J Ped. 2004;2: 787-791.
94.Schuıjt G, Taverne MAM. The interval between birth and sternal recumbency as an objective measure of the vitality of newborn calves. The Veterinary Record. 1994; 135: 111-5.
95.Sen I, Guzelbektes H, Coskun A, Aydogdu U, Yidiz R. Venous Blood Gas And Hematology As Prognostic Indicators In Premature Calves. 15th International Conferance on Production Diseases in Farm Animals, Uppsala, Sweden. p229, 2013.
96.Sheldon IM, Barrett DC, Boyd H. The Postpartum Period, In:Andrews AH, ed. Bovine Medicine Diseases and Husbandry of Cattle. Second edition. Oxford: Blackwell Science, 2004; 508-527.
97.Steinhoff-Wagner J, Görs S, Junghans P, Bruckmaier RM, Kanitz E, Metges CC, Hammon HM. Maturation of endogenous glucose production in preterm and term calves. J Dairy Sci. 2011; 94(10): 5111-5123.
98.Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. Thorax. 2002; 57: 880–884.
99.Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: Impact on asthma morbidity and mortality. J Allergy Clin Immunol. 2001; 107: 937-944.
100.Szencı O. Role of acid-base disturbances in perinatal mortality of calves. Acta Veterinaria Hungarica; 1985; 33: 205–220.
101.Tesarowski DV, Viel L, McDonell WN. The rapid and effective administration of $beta_2$-agonist to horses with heaves using a compact inhalation device and metered dose inhalers. Can Vet J. 1994; 35: 170–173.
102.Tin W, Milligan DWA, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2001; 84: 106–110.
103.Traş B, Yazar E, Elmas M. Veteriner İlaç. Konya: Olgun Çelik Baskı 2012; 157-161.
104.Traş B. Solunum sistemi ilaçları. In Kaya S, Pirinçci İ, Bilgili A editors. Veteriner Hekimliğinde Farmakoloji. Cilt 2, Baskı 3. Medisan, Ankara, 2002. 130-131.

105.Turgut K. Asit-Baz Dengesi ve Bozuklukları: Koagulasyon ve Trombosit Bozuklukları. In, Turgut K. Ed.Veteriner Klinik Laboratuvar Teşhiş. 2. Baskı. Konya: Bahçıvanlar Basım Sanayi AŞ, 2000 ; 390-402.
106.Uluca Ü, Keskin Ö, Gögebakan B, Balaban S, Keskin M, Küçükosmanoğlu E. Çocuklarda akut astım atağı tedavisinde sistemik ve yüksek doz inhale kortikosteroidlerin erken ve geç dönem etkinliğinin karşılaştırılması. Dicle Tıp Dergisi. 2013; 40 (1): 86-94.
107.Uystepruyst C, Coghe J, Dorts T, Harmegnıes N, Delsemme MH, Art T, Lekeux P. Sternal recumbency or suspension by the hind legs immediately after delivery improves respiratory and metabolic adaptation to extra uterine life in newborn calves delivered by caesarean section. Veterinary Research. 2002a; 33: 709-724
108.Uystepruyst CH, Coghe J, Bureau F, Lekeux P. Evaluation of accuracy of pulse oximetry in newborn calves. Vet J. 2000; 159(1): 71-76.
109.Uystepruyst CH, Coghe J, Dorts TH, et al. Effect of three resuscitation procedures on respiratory and metabolic adaptation to extra uterine life in newborn calves. Vet J. 2002b; 163: 30–44.
110. Warner AE. The Respiratory System In: Smith BP. ed. Large Animal Internal Medicine. 4th ed. Missouri: Mosby-Elsevier; 2009. 489-545.
111.Wilkins PA. Acute Respiratory Failure: Diagnosis, Monitoring Techniques, and Therapautics. Clinical Techniques in Equine Practice. 2003; 2 (1): 56-66.
112.Yavuz S. Respiratuvar Distres Sendromlu Prematüre Bebeklerde Sitokin, Kompleman Düzeylerinin Ve Akut Faz Reaktanlarinin RDS Şiddeti, Ventilatör İlişkili Pnömoni ve Mekanik Ventilasyon Yöntemi ile İlişkisi. Uzmanlık Tezi, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Adana, 2008.
113.Yazgan H, Dursun E, İnan S. Akut Bronşiolitli İnfantlarda Nebulize Salbutamolun Etkinliği. Dicle Tıp Dergısı (Journal Of Medıcal School). 2001; 28: 2.
114.Yen ZS, Chen SC. Nebulised Furosemide İn Acute Adult Asthma. Emerg Med J. 2005; 22: 654-655.
115.Yılmazkaya Y, Güneş F, Degirmencioglu F, Inan A, Akman M. Salbutamol Rota İnhaler ve Salbutamol İnhalasyon Aerosolünün Etkinliklerinin Karşılaştırılmasıyla İlgili Astma Bronşiale Hastaları Üzerinde Yapılan Bir Çalışma. Kartal Egitim ve Araştırma Klinikleri. 1990; 1: 3.
116.Yurdakök M. Respiratuvar distres sendromu ve ventilatör tedavisinin ilkeleri. Tunçbilek E, Kınık E, Çevik N. Ed. Katkı Pediatri Dergisi Neonatal Respiratuvar Distres Özel Sayısı, 1991; 299-370.
117.Yurdakök M. Yenidoğanda Respiratuar Distres Sendromu. Yoğun Bakım Dergisi. 2004; 4: 77-83
118.Zerbe H, Zimmermann DK, Bendix A. Neonatal asphyxia in calves: diagnosis, therapy and prophylaxis. Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere. 2008;36:163–9.

10. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Adana'da doğdu. İlk, orta ve lise öğrenimini aynı ilde tamamladı. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesine 2004 yılında girdi 2009 yılında ise mezun oldu. Lisans eğitiminin iki dönemlik sürecini (2007-2008) Warsaw of Life Science (SGGW) Universitesi Veteriner Fakültesinde tamamladı. 2009 yılında M.A.E.Ü. Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak göreve başladı. 2010-2011 Bahar döneminde Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü İç Hastalıkları (Vet) Anabilim Dalı'na doktorasını yapmak üzere görevlendirildi.