

163242

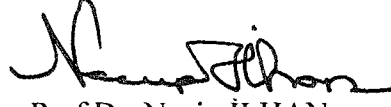
T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

RESPIRATUVAR DİSTRES SENDROM (RDS)'LU PREMATÜRE
BUZAĞILARIN TEDAVİSİNDE EKSOJEN SURFAKTAN
KULLANIMININ ETKİNLİĞİ

DOKTORA TEZİ


TOLGA KARAPINAR
ELAZIĞ-2004

ONAY SAYFASI


Prof.Dr. Necip İLHAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.


Prof.Dr. Yusuf GÜL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç.Dr. Murat DABAK



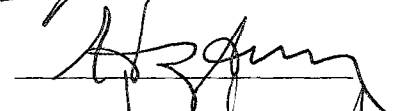
Danışman

Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

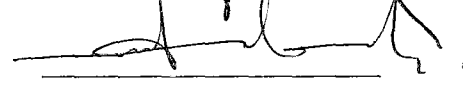
Prof.Dr. Yusuf GÜL




Doç.Dr. Haydar ÖZDEMİR



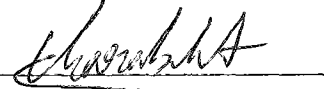
Doç.Dr. Murat DABAK



Doç.Dr. İhsan KELEŞ



Yrd.Doç.Dr. Enis KARABULUT



TEŐEKKÜR

Bu çalıŐmayı değerli katkılarıyla yönlendiren ve her türlü yardımı esirgemeyen doktora danıŐmanım Sayın Doç. Dr. Murat DABAK' a, çalıŐmam sırasında desteklerinden dolayı hocalarım Sayın Prof. Dr. Yusuf GL ve Doç. Dr. Haydar ÖZDEMİR' e, mesai arkadaşlarım Sayın ArŐ. Gör. Dr. Mustafa İSSİ, ArŐ. Gör. Dr. Ömer KIZIL ve ArŐ. Gör. Akın KIRBAŐ' a ve çalışma sırasında desteğini esirgemeyen Sayın Yrd.Doç.Dr. Özgür KAYNAR' a sonsuz teŐekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1. Akciğer Sürfaktanının Tarihçesi	6
3.2. Yüzey Gerilimi Nedir?	6
3.3. Alveol, Alveolar Yüzey Gerilimi, Akciğer Fibröz Dokusu ve Alveolar Stabilite	7
3.4. Akciğer Sürfaktanının Kompozisyonu	8
3.5. Tip II Pnömosit ve Akciğer Sürfaktan Metabolizması	9
3.6. Akciğer Sürfaktanının Fizyolojik Fonksiyonları	12
3.7. Akciğer Sürfaktanının Taşınması Gereken Yüzey Aktif Özellikler	13
3.8. Akciğer Sürfaktanının Fonksiyonunda Spesifik Lipidlerin Rollerini	15
3.9. Akciğer Sürfaktan Proteinleri	17
3.9.1. Sürfaktan Protein A	17
3.9.2. Sürfaktan Protein B ve Sürfaktan Protein C	18
3.9.3. Sürfaktan Protein D	19
3.10. Akciğer Sürfaktanının İnaktivasyonu	20
3.11. Akciğerin Maturasyonu ve Sürfaktan Sentezinin Hormonal Kontrolü	21
3.12. Respiratuvar Distres Sendromu	23
3.13. Prematüre Bebeklerin Tedavisinde Kullanılan Eksojen Sürfaktanlar	24
3.13.1. Endojen Akciğer Sürfaktanından Köken Alan Eksojen Sürfaktanlar	24

3.13.2. Akciğer Dokusundan Köken Alan, İn Vitro Eklemeli Veya Eklemesiz Preparatlar	25
3.13.3. Akciğer Surfaktanından Veya Akciğer Dokusundan Köken Almayan Tamamen Sentetik Eksojen Akciğer Surfaktanları	26
3.13.4. Eksojen Surfaktanlarının Etkinliklerinin Karşılaştırılması ve Uygulama Prosedürü	26
3.14. Sığırlarda Gebeliğin Erken Sonlanması ve Prematüre Buzağı	27
4. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4.1. Klinik Muayeneler	30
4.2. Prematüre Buzağı Kriterleri	30
4.3. Prematüre Buzağılarda RDS'nin Belirlenmesi	30
4.4. Eksojen Surfaktanın Elde Edilmesi	31
4.4.1. Kloroform-Metanol Ekstraksiyonu	31
4.4.2. Total Fosfat Tayini	32
4.5. Arteriyal Kan Örneklerinin Alınması ve Analizlerinin Yapılması	33
4.6. Mikrohematokrit Değer ve Total Plazma Protein Miktarının Belirlenmesi	33
4.7. Buzağuların Isıtılması ve Surfaktan Uygulaması	34
4.8. Hayvanların Beslenmesi ve Diğer Uygulamalar	35
4.9. İstatistiksel Değerlendirmeler	36
5. BULGULAR	37
6. TARTIŞMA	50
7. KAYNAKLAR	73
8. ÖZGEÇMİŞ	87

TABLO LİSTESİ

	Sayfa
Tablo 1. Çalışmada kullanılan hayvanların gebelik süreleri cinsiyetleri, ırkları ve canlı ağırlıkları	42
Tablo 2. Çalışmada kullanılan hayvanların surfaktan uygulamasından önce, surfaktan uygulamasından 2 ve 24 saat sonraki vücut sıcaklıkları, nabız ve solunum frekansları	43
Tablo 3. Çalışmada kullanılan hayvanların surfaktan uygulamasından önce ve surfaktan uygulamasından 24 saat sonraki hematokrit değerleri ve total plazma protein (TP) konsantrasyonları	44
Tablo 4. Çalışmada kullanılan hayvanların surfaktan uygulamasından önce ve surfaktan uygulamasından 2 ve 24 saat sonraki arteriyal kan pH, pCO ₂ , pO ₂ değerleri	45
Tablo 5. Çalışmada kullanılan hayvanların surfaktan uygulamasından önce, surfaktan uygulamasından 2 ve 24 saat sonraki arteriyal kan glikoz, laktat ve HCO ₃ değerleri	46
Tablo 6. Çalışmada kullanılan hayvanların surfaktan uygulamasından önce ve surfaktan uygulamasından 2 ve 24 saat sonraki pH, pO ₂ , pCO ₂ , laktat ve HCO ₃ düzeylerinin aritmetik ortalamaları, minimum-maksimum değerleri ve bu değerler arasındaki farklılıkların önemi	47

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa
Şekil 1. Pulmoner surfaktan sisteminin şematik görünümü	11
Şekil 2. Çalışmada kullanılan hayvanların arteriyal pH değerleri	48
Şekil 3. Çalışmada kullanılan hayvanların arteriyal pO ₂ ve pCO ₂ değerleri	48
Şekil 4. . Çalışmada kullanılan hayvanların arteriyal laktat değerleri	49
Şekil 5. Çalışmada kullanılan hayvanların arteriyal HCO ₃ değerleri	49



KISALTMALAR LİSTESİ

- DPPC : Dipalmitoyil Fosfatidilkolin
- İM : İntramusküler
- İV : İntravenöz
- PC : Fosfatidilkolin
- pCO₂ : Parsiyel Karbondioksit Basıncı
- PE : Fosfatidiletanolamin
- PG : Fosfatidilgliserol
- PI : Fosfatidilinositol
- pO₂ : Parsiyel Oksijen Basıncı
- PS : Fosfatidilserin
- RDS : Respiratuvar Distres Sendrom
- SC : Subkutan
- SP : Sürfaktan Protein
- SPH : Sfingomyelin
- TM : Tubuler Miyelin
- TP : Total Protein

1. ÖZET

Bu çalışmada, respiratuvar distres sendrom (RDS)'lu prematüre buzağılarda eksojen surfaktan kullanımının tedavideki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmanın materyalini sistematik klinik muayeneleri yapılarak tanısı konulan 20 RDS'li prematüre buzağı oluşturmuştur. Surfaktan elde edilmesi amacıyla, yeni kesilmiş sağlıklı genç sığırların akciğer lavaj sıvısı toplanmıştır. Bu sıvının hücresel döküntüleri uzaklaştırıldıktan sonra surfaktanı içeren pelet kısmı elde edilmiştir. Peletin kloroform-metanol ekstraksiyonu ile elde edilen surfaktan ekstraktının konsantrasyonu kolorimetrik fosfat tayini ile belirlenmiştir. Sığır akciğer surfaktan ekstraktı prematüre buzağılara 100 mg/kg canlı ağırlık dozunda intratrakeal yolla uygulanmıştır. Çalışmadaki hayvanlardan surfaktan uygulamasından önce, surfaktan uygulamasından 2 saat ve 24 saat sonra arteriyal kan örnekleri alınmıştır. Alınan kan örneklerinin kan gazları analiz cihazı ile pH, pO₂, pCO₂, laktat ve HCO₃ değerleri belirlenmiştir.

Surfaktan uygulamasından 24 saat sonraki ortalama pH değerinde surfaktan uygulamasından önceki ve surfaktan uygulamasından 2 saat sonraki değerlere göre önemli (p<0,01) bir artış belirlenmiştir. Ortalama pO₂ değerlerinde, surfaktan uygulamasından 2 ve 24 saat sonra surfaktan uygulamasından önceki değerlere göre sırasıyla p<0,01 ve p<0,05 güven eşiğinde artışlar tespit edilmiştir. Surfaktan uygulamasından 24 saat sonra, hem surfaktan uygulamasından önceki hem de 2 saat sonraki değerlere kıyasla pCO₂ değerlerinde sırasıyla p<0,01 ve p<0,05 güven eşiğinde azalma belirlenmiştir. Surfaktan uygulamasından 24 saat

sonra surfaktan uygulamasından önceki ve surfaktan uygulandıktan 2 saat sonraki değerlere kıyasla laktat miktarında önemli bir azalma ($p<0,05$), HCO_3 değerinde ise önemli bir artış ($p<0,05$) saptanmıştır. Çalışmada kullanılan 20 hastanın 12 tanesinin tedavisinde başarı sağlanırken 7 hasta tedavinin 1. günü içerisinde, 1 hasta ise surfaktan uygulamasından 5 gün sonra ölmüştür.

Yapılan çalışma neticesinde, RDS'li prematüre buzağılarda eksojen surfaktan tedavisinin başarılı olduğu ortaya konulmuş olup, bu tedavi yönteminin veteriner hekimlikte de yaygın bir uygulama alanı bulmasıyla prematüre doğumlara bağlı olarak şekillenen buzağı ölümlerinin ve dolayısıyla ekonomik kayıpların önemli oranda azalacağı kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prematüre, buzağı, surfaktan, respiratuvar distres sendromu (RDS), tedavi

2. ABSTRACT

The aim of the present study is to search efficacy of exogenous surfactant therapy in premature calves with respiratory distress syndrome (RDS).

Twenty premature calves with RDS diagnosed by systematical clinical examination were used. To obtain surfactant, lung lavage fluid of freshly sacrificed healthy young cattle was collected. After the cellular debris of the fluid was removed, pellet, which was consisted of surfactant, was obtained. The concentration of surfactant extract which was obtained by extraction of the pellet with chloroform-methanol was defined by colorimetric phosphate assay. The bovine lung surfactant extract was administered by tracheal instillation to the calves in a dose of 100 mg per kilogram of body weight. Arterial blood samples were withdrawn anaerobically from the a. brachialis of all the calves before and 2 and 24 hours after the therapy. Arterial blood pH, pO₂, pCO₂, lactate and HCO₃ values were determined by using blood gase analyzer.

Mean arterial pH value was significantly elevated ($p < 0.01$) 24 hours after the therapy compared to the values determined before and 2 hours after the therapy. Average arterial pO₂ value was found to be elevated 2 and 24 hours ($p < 0.01$, $p < 0.05$, respectively) after the therapy compared to values determined before the therapy. Mean arterial pCO₂ value was decreased 24 hours after the therapy in comparison to values determined before and 2 hours after the therapy ($p < 0.01$, $p < 0.05$, respectively). Average arterial lactate value was decreased ($p < 0.05$) and average arterial HCO₃ value was elevated ($p < 0.05$) 24 hours after the therapy compared to values determined before and 2 hours after the therapy.

Although 12 out of 20 calves survived, 7 calves died within the 24 hours and one calf died five days after the therapy.

These results indicate that exogenous surfactant therapy in premature calves with RDS is a successful treatment procedure. It is believed that when it is used as a common treatment procedure in veterinary medicine, the rate of calf deaths in relation to the premature delivery and consequently economical losses will be decreased.

Key Words: Premature, calf, surfactant, respiratory distress syndrome (RDS), treatment



3.GİRİŞ

Yüzey gerilimini önemli derecede düşüren yüzey aktif maddelere genel olarak surfaktan adı verilmektedir. Memeli akciğerinde üretilen surfaktan ise, yüzey aktif lipidler ve proteinlerden ibaret kompleks bir karışım olup, alveolleri stabilize eden ve solunumu rahatlatan fizyolojik rollere sahiptir (33,73,136). Memeli akciğeri oldukça geniş bir alveolar yüzeye sahiptir ve bu yüzey alveolar hipofaz olarak adlandırılan ince bir sıvı tabakası ile örtülmüştür. Surfaktan, alveol duvarında bulunan tip II alveolar epitel hücrelerince sentezlenir, depolanır ve hipofaza salgılanır (142). Hipofaza salgılanan surfaktan, hava-hipofaz ara yüzeyine adsorbe olur ve solunum sırasında yüzey gerilimini düşürür. Hayatın devamı için aktif bir akciğer surfaktanının olması gereklidir. Surfaktanın yeterli miktarda olmadığı durumlarda solunum işlevi belirgin olarak zorlaşır. Surfaktan yetersizliği prematüre bebeklerde respiratuvar distres sendromu (RDS) adı verilen bir bozukluğun gelişmesine neden olur (12). RDS, gelişmiş ülkelerdeki bebek ölümlerinin önemli bir sebebidir (142). RDS'li bebeklerin tedavisinde eksojen surfaktan kullanımı çok önemli bir role sahip olup, günümüzde oldukça yaygın olarak uygulanmaktadır. RDS, prematüre buzağlarda ve diğer evcil hayvan yavrularında da görülmesine karşın, henüz dünyanın hiçbir yerinde veteriner hekimlikte eksojen surfaktan tedavisi yapılmamaktadır (51,183).

Bu çalışmada, sık karşılaşılmamasına rağmen tedavisinde yetersiz kalındığı için ekonomik kayıplara neden olan RDS'li prematüre buzağlarda eksojen surfaktan kullanımının tedavideki etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

3.1. Akciğer Sürfaktanının Tarihçesi

Pulmoner surfaktanın keşfi doğrudan fizyolojik gözlemlere dayanmaktadır. 1929 yılında von Neegaard, havayla ya da tuzlu suyla dolu olup olmadığına bağılı olarak akciğerin elastik özelliklerinde belirgin farklılıklar şekillendiğini belirlemiştir. Von Neegaard, bu gözlemler sonunda akciğerin yüzey geriliminin normal biyolojik sıvıların sahip olduğu yüzey geriliminden çok daha düşük olduğu sonucuna varmıştır (132). Pattle (149), akut ödem sırasında hava yollarından gelen köpükte bulunan hava kabarcıklarının stabilitesine dayanarak akciğerlerde alveolar yüzey gerilimini ortadan kaldırabilen bir protein tabakası olabileceğini ileri sürmüştür. Brown (25) ise akciğer alanının histolojik tahminlerdeki gibi geniş olduğunu ve alveolar yüzey geriliminin ekspirasyon sırasında çok düşük değerlere ulaştığını belirlemiştir. 1959 yılında ise Avery ve Mead (12), hiyalin membran hastalığından (günümüzde RDS olarak tanımlanmaktadır) ölen infantların akciğer ekstraktlarında surfaktan bulamadıklarını bildirmişlerdir. Bu durumun sebebi olarak prematüreliliği ve surfaktan noksanlığını ileri sürmüşlerdir. Böylece akciğer yüzey gerilimi klinik olarak ortaya konulmuş ve surfaktanın önemi anlaşılmıştır. 1976'da Schürch ve arkadaşları (174), alveollerde direkt mikropunsiyon ölçümleri ile alveolar yüzeydeki düşük yüzey gerilimini ispat etmişlerdir. İzleyen yıllarda surfaktanın yapısına, fonksiyonlarına ve klinik kullanımına ilişkin birçok çalışma yapılmış ve önemli gelişmeler sağlanmıştır.

3.2. Yüzey Gerilimi Nedir?

Su gibi bir sıvı kütlesinde, su molekülleri arasında bir çekim kuvveti mevcuttur. Bu kuvvetler genellikle tüm yönlere doğru eşittir. Fakat yüzey

kısımında (hava-sıvı ara yüzeyi) su molekülleri eşit çekim kuvvetlerine sahip değildirler. Yüzeydeki su molekülleri sıvının iç kısmına doğru yönelirler. Böylece, yüzey kısmında yüzey gerilimine neden olan bir çekim kuvveti oluşur. Sürfaktan ise yüzeydeki su molekülleri ile yer değiştirir ve bu sayede yüzey gerilimini düşürür (157).

3.3. Alveol, Alveolar Yüzey Gerilimi, Akciğer Fibröz Dokusu ve Alveolar Stabilite

Memeli akciğerlerinin iç kısmında, gaz değişimi için gerekli olan yüzeyi sağlayan ve alveol olarak isimlendirilen, ince hava keselerinden oluşan bir yapı mevcuttur. Alveoller arasında kollajen ve elastik lifler, makrofaj, fibroblast ve yoğun kapillar ağdan ibaret ince bir yapı vardır. Her bir alveol iki tip hücreden oluşmuştur. Bunlar, tip I ve tip II epitelyal hücrelerdir. Tip I epitelyal hücreler alveolar epitelin başlıca yapısal hücreleridir. Alveolar tip II hücreler ise tip II pnömosit olarak da bilinirler ve pulmoner surfaktan sentezinden sorumludurlar (105,190). Solunum ile alınan O₂ alveollerden eritrositlere, kandaki CO₂ ise alveolar boşluğa geçer. Atmosferik hava ile kan arasında, gaz difüzyon bariyerini oluşturan yapılar mevcuttur. Bu yapılar şu şekilde sıralanmaktadır (73):

- Alveolü kaplayan ve surfaktanı da içeren bir sıvı tabakası
- Tip I alveolar hücrelerin ince epitelyumu
- Kapillerler ve alveoler hücrelerin birbiri ile kaynaşmış bazal laminası
- Kapiller endotel membranı

Bir alveolün yüzey kısmında oluşan gerilim, alveolün iç kısmında bir basınç oluşturacaktır. Bu durum Laplace Kanunu ile açıklanmaktadır (57). Bu kanuna göre: P (Basınç) = $2 \cdot T$ (Yüzey Gerilimi) / r (Yarı Çap)'dir. Laplace

kanununa göre oluşan basınç yüzey gerilimi ile doğru, alveolün yarı çapı ile ters orantılıdır. Küresel veya küresel olmayan alveoller için bu kanun şu anlama gelir: Büyüklüklerini korumak veya genişlemek için küçük alveoller büyük alveollerden daha fazla bir iç basınca ihtiyaç duyarlar. Tüm akciğer dokusunda farklı büyüklükteki alveoller eşit yüzey gerilimine sahip olsalardı, daha küçük alveoller kollabe olacaktı ve daha büyük alveoller aşırı derecede genişleyecekti. Böyle stabilite problemlerinin normal bir akciğer dokusunda tespit edilmemiş olması yüzey aktif maddelerin varlığına işaret etmektedir (33,142,149).

Akciğer dokusuyla ilişkili olan faktörler de alveolar stabilitede önemlidir. Akciğer interstitiumu elastik ve kollajen iplikler içermektedir (158,190). Elastik iplikler ileri derecede uzayıp tekrar eski şekillerine dönebilirler. Kollajen lifler ise histolojik kesitlerde bükümlü silindirik yapılar halinde görülürler ve esnek değildirler. Mekanik basınç ve çekilmelerin etkisiyle uzamazlar ve bu tür etkilere karşı büyük direnç gösterirler. Yüksek akciğer volümlerinde akciğer genişlemesi için bir üst sınır oluştururlar (126).

Hem akciğer surfaktanı hem de dokuyla alakalı faktörler benzer etkiler göstererek ekspirasyon sırasında alveolleri stabilize eder ve inspirasyon sırasında ise aşırı genişlemeyi önlerler (13,142). Fakat yüksek akciğer volümlerinde doku ile ilgili kuvvetlerin etkileri çok daha büyüktür (14,59).

3.4. Akciğer Surfaktanının Kompozisyonu

Pulmoner surfaktan, %85-90 oranında fosfolipid, %8-10 oranında protein ve %5 oranında nötral lipidden oluşur (142,202). Akciğer surfaktan fosfolipidlerinin yaklaşık 1/3'ünü dipalmitoyil fosfatidilkolin (DPPC) oluşturur. DPPC akciğer surfaktanında en fazla oranda bulunan fosfolipiddir (89,106).

Geriye kalan 2/3 oranındaki fosfolipid kısmına ise sekonder fosfolipidler denilmektedir. Sekunder fosfolipidler ise DPPC'nin dışındaki fosfatidilkolin (PC)'ler (palmitoyloleoyl-PC, palmitoyllinoleoyl PC gibi), fosfatidilgliserol (PG), fosfatidilinositol (PI), fosfatidiletanolamin (PE), fosfatidilserin (PS) ve sfingomyelinden (SPH) ibarettir (20,106,202).

Akciğer surfaktanı, surfaktan protein (SP)-A, B, C ve D olarak isimlendirilen 4 önemli protein içermektedir (7,26,118,172,216).

Nötral lipidler ise başlıca kolesterol ve kolesterol esterleridir (142).

3.5. Tip II Pnömosit ve Akciğer Surfaktan Metabolizması

Surfaktan, tip II hücrelerin endoplazmik retikulumunda sentezlenir ve golgi aygıtı vasıtasıyla lamellar cisimcikler olarak depolanırlar (30). Bu cisimciklerin fosfolipid kompozisyonu alveolar yüzeydeki surfaktanın fosfolipid kompozisyonu ile oldukça benzerlik gösterir (29,62,91). Lamellar cisimcikler SP-A, SP-B ve SP-C'yi de içerirler (54,208,215). SP-D ise tip II hücrelerin endoplazmik retikulumunda bulunmasına rağmen, tip II hücrelerdeki lamellar cisimciklerde bulunmaz (207). Lamellar cisimcikler tip II hücrelerden eksositoz yoluyla alveolar hipofaza salgılanırlar (77). Salgılanan lamellar cisimcikler, ekstrasellüler olarak bir takım yeni fiziksel düzenlemelere uğrarlar. İlk değişim lamellar cisimciklerin tubuler miyelin formasyonunu oluşturmasıdır. Yapılan morfolojik çalışmalar, tubuler miyelin formasyonunun direkt olarak salgılanan lamellar cisimciklerden oluştuğunu göstermiştir (220). Tubuler miyelin formasyonunun oluşumu için SP-A, SP-B ve kalsiyum da gereklidir (49,84,153,168,186). Tubuler miyelin formasyonunun yüzey filminin prekürsörü olduğu kabul edilmektedir (150). Yüzey filmi, akciğer surfaktanının her bir

alveolde hava-sıvı ara yüzeyine adsorbsiyonu neticesinde oluşmaktadır (136). Film formasyonu solunum esnasında genişleyip sıkışarak yüzey gerilimini düşürür. Akciğer surfaktanının hipofazda tubuler miyelin formasyonu halinde olmayan fosfolipidden zengin yapılar (multilamellar formlar, lipozomal yapılar vs.) halinde bulunduğu da bildirilmiştir (142).

Film formasyonunun genişleyip sıkışması sırasında yüzey aktif özellikleri zayıflayan akciğer surfaktanı, surfaktan lipidlerinin katabolik formları olduğu düşünülen küçük veziküllere dönüşür (17,91). Bu veziküller ortamdan şu şekilde uzaklaştırılır:

1- Hücrelerce geri alınarak (alveolar tip I veII hücreleri, alveolar makrofajlar)

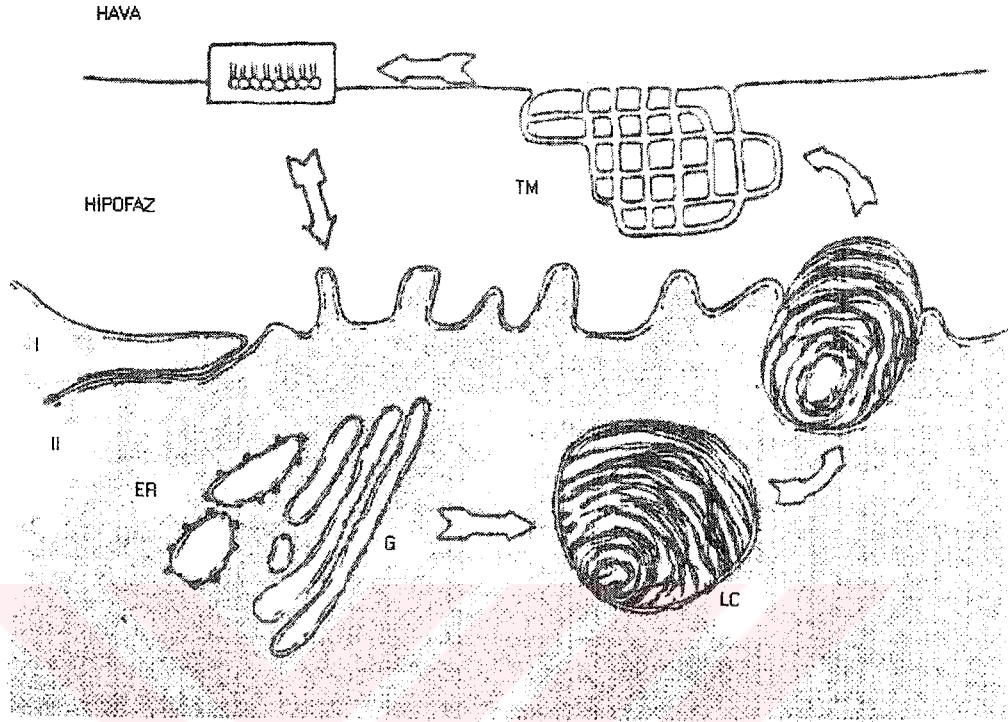
Alveolar surfaktan fosfolipidleri, endositoz yoluyla tip II hücrelerine alındığında çok sayıda küçük keseciklerden oluşan endozomlar oluşur. Bu multiveziküler cisimler ya tekrar surfaktan sentezi için kullanılırlar ya da lizozomlarda yıkımlanırlar (55,160,161,163). Alveolar makrofajlar aktif fagositik hücrelerdir ve akciğer surfaktanını yıkımlayarak surfaktan katabolizmasında önemli bir rol oynarlar (72,128,160,222). Tip I hücreler ve Clara hücreleri gibi tip II pnömositlerin dışındaki öteki akciğer hücrelerinin alveolar surfaktan DPC'nin temizlenmesine katılımı ise %15-20 oranından fazla bulunmamıştır (160).

2- Üst solunum yollarına ve yutağa hareketle

Surfaktan lipidlerinin üst solunum yollarına hareketle temizlendiği de belirlenmiştir. Uygulanan dozun yaklaşık %7'si bu yolla uzaklaşmaktadır (151).

3- Kan ve lenf dolaşımına katılarak.

Pulmoner surfaktan sisteminin şematik görünümü Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1- Pulmoner surfaktan sisteminin şematik görünümü. [Akciğer surfaktanı, tip II Hücrelerin endoplazmik retikulumunda (ER) sentezlenir, golgi cisimciğine (G) gelir, lamellar cisimciklerde (LC) depolanır ve alveolar hipofaza salgılanır. Lamellar cisimciklerin içeriği açılır, tubuler miyelin (TM) formasyonu şekillenir ve hava-sıvı ara yüzeyine adsorbe olur. Bu adsorpsiyon, kalsiyum-bağlı TM formasyonunca kolaylaştırılır. Akciğer surfaktanı, hipofazda tubuler miyelin formasyonu olmayan fosfolipidden zengin yapılar (multilamellar formlar, lipozomal yapılar vs.) halinde de bulunur. Adsorbe olan surfaktanın şekillendirdiği yüzey filmi, solunum sırasında daralıp genişleyerek, yüzey gerilimini düşürür. Yüzey aktif özelliklerini kaybeden surfaktan molekülleri ortamdaki uzaklaştırılır (142)].

3.6. Akciğer Surfaktanının Fizyolojik Fonksiyonları

Pulmoner surfaktan tüm akciğerde yüzey gerilimini düşürür. Böylece solunumu rahatlatır ve akciğer kompliyansını artırır. Pulmoner surfaktanın yüzey gerilimini düşürme yeteneği mükemmeldir. Endojen akciğer surfaktanı ya da akciğer surfaktanından hazırlanan organik solvent ekstraktları in vitro olarak, dinamik siklus altında yüzey gerilimini < 1 mN/m gibi son derece düşük değerlere indirebilirler (50,52,211,225). Alveolar yüzey gerilimindeki artışlar, pulmoner kapiller mekanikleri doğrudan etkiler. Bu değişimlerin ventilasyon-perfüzyonu etkileyebileceği ve gaz değişimini kötüleştirebileceği ileri sürülmektedir (191).

Akciğer surfaktanı ayrıca alveolleri stabilize ederek atelektaziye önler ve daha fazla bir örnek alveolar genişlemeyi sağlar. Bu fizyolojik etkiler hem alveolün büyüklüğü değiştikçe alveolar yüzey geriliminin değişmesi hem de akciğer surfaktanının yüzey gerilimini çok düşük değerlere azaltma yeteneğiyle ilişkilidir. Eğer alveoller eşit yüzey gerilimine sahip olsalardı, ekspirasyon sırasında küçük alveollerin kollabe olmaya eğilimleri artardı. Ayrıca inspirasyon sırasında da küçük alveollerin açılması daha zor olacak ve daha büyük alveoller daha fazla genişleme eğilimine sahip olardı. Akciğer surfaktanı ise tüm akciğerde yüzey gerilimini düşürür. Böylelikle alveolleri stabilize eder ve atelektaziye önler. Daha fazla bir örnek alveolar genişlemeyi sağlar. (139).

Akciğer surfaktanının bir diğer fizyolojik rolü de akciğerde ödem oluşumunu engellemesidir (139). Akciğer surfaktanının bu etkisi yine alveolar ara yüzeyde yüzey gerilimini düşürmesiyle ilişkilidir. Yeterli surfaktana sahip olan bir akciğerin alveolar hipofazındaki basınç, atmosferik basınca, yetersiz surfaktan taşıyan akciğere göre daha yakın olacaktır. Bu durumda pulmoner kapillerden

akciğer interstitiumuna sıvıyı iten basınç azalacaktır. Yeterli surfaktana sahip olan ve olmayan akciğerlerde interstitiel basıncın direkt ölçümleri ile bu basınç değişiklikleri ve ödem oluşumu ortaya konulmuştur (5,134).

Köpeklerde akciğer surfaktanının kaybı ve artan alveolar yüzey gerilimiyle birlikte pulmoner kompliyansa belirgin azalma, atelettazi ve stabilite sorunları belirlenmiştir (134). Yine prematüre kuzularda deneysel olarak yapılan bir çalışmada surfaktan tedavisine bağılı olarak alveolar protein sızmasının azaldığı ve akciğer kompliyansının arttığı ortaya konulmuştur (103).

Akciğer surfaktanının başlıca fizyolojik fonksiyonları şöyle özetlenebilir:

- Solunumu rahatlatır, akciğer kompliyansını artırır.
- Alveolar stabiliteyi artırır.
- Daha bir örnek alveolar genişleme sağlar.
- Pulmoner ödem oluşumunu engeller.

3.7. Akciğer Surfaktanının Taşınması Gereken Yüzey Aktif Özellikler

Akciğer surfaktanının nihai etki yeri her alveoldeki hava-sıvı arası yüzeydeki film tabakasıdır. Akciğer surfaktanı, tip II hücrelerinde sentezlenip alveolar hipofaza salgılandıktan sonra hava-sıvı arası yüzeye adsorbe olabilmeli ve orada film formasyonu oluşturabilmelidir. İyi bir akciğer surfaktanı çok hızlı bir şekilde adsorbe olur (63,136,142). Alveolar yüzey filmi bir tabakadan ve bununla ilişkili olan surfaktan rezervuarından oluşur (175,226). Oluşan bu film formasyonu dinamik baskılama süresince yüzey gerilimini düşük değerlere azaltacak bir kompozisyona sahip olmalıdır ve solunum siklusu sırasında ara yüzey alanının değişmesiyle beraber yüzey gerilimi de değişmelidir. Solunum esnasında akciğer surfaktanınca oluşturulan filmin sadece yüzey konsantrasyonu

değişmez aynı zamanda kompozisyonu da değişir. Yüzey filmi kompresyon sırasında DPPC gibi katı ve disaturate fosfolipidlerden zenginleşir ve daha sıvı moleküller ise ara yüzeyden dışarı atılır (31,136,148,156). Bu sayede yüzey gerilimi belirgin bir şekilde düşer. Kompresyon esnasında film tabakasından uzaklaştırılan unsurlar, sonraki genişleme sırasında film materyalinin yeterli konsantrasyonunu korumak için ara yüzeye tekrar girmelidirler. Solunum siklusu sırasında ara yüzey bölgelerindeki yapılardan moleküllerin tekrardan hızla yayılması yanında, hipofazdan sürekli adsorpsiyon ile yeni surfaktan sağlanması da akciğer surfaktan filmleri için önem arz eder (136,142). Yüzey filminin DPPC'den zenginleşmesi için diğer bir mekanizmanın ise yüzey filmine DPPC'nin selektif adsorpsiyonunun olabileceği ileri sürülmüştür (176,177). Ancak Yu ve Possmayer (227), tek tabaka ile ilişkili rezervuarın varlığını desteklemelerine rağmen yüzey tabakasına DPPC'nin selektif adsorpsiyonuna ilişkin bir kanıt bulamamışlardır. Yine daha sonra yayımlanan çalışmalarında, surfaktan tek tabakaları ve bununla ilişkili rezervuarların benzer lipid kompozisyonlarına sahip olduklarını tespit ederek, DPPC'nin selektif adsorpsiyonuna karşıt görüş belirtmişlerdir (228).

Aktif akciğer surfaktanının yüzey özelliklerinden birisi de komprese edilen bir yüzey filminde çok düşük yüzey gerilim değerlerine ulaşmasıdır. Aktif akciğer surfaktanının yüzey gerilimini teorik olarak düşürmesi gereken çok belirgin bir limit olmamasına rağmen, fizyolojik olarak aktif bir materyalin yüzey gerilimini minimum 10 mN/m ya da daha düşük değerlere düşürmesi gerektiği ileri sürülmektedir (34). Endojen akciğer surfaktanı veya akciğer surfaktanından hazırlanan organik solvent ekstraktları in vitro olarak dinamik siklus altında yüzey

gerilimini $<1\text{mN/m}$ gibi son derece düşük değerlere düşürebilirler (50,52,211,225).

Akciğer surfaktanının yüzey gerilimini düşürmesine ilaveten, solunum siklusu sırasında farklı büyüklüklerdeki alveollerin basınçlarını normalleştirmek için yüzeydeki değişimle beraber yüzey gerilimini de değiştirmesi gerekir. Bu durum baskılanmış akciğer surfaktan filmlerinin ilk genişlemeleri sırasında yüzey geriliminde hızlı yükselmeye neden olmaları ile ortaya çıkar (142).

Aktif akciğer surfaktanının yüzey özellikleri şöyle özetlenebilir:

- Hava-sıvı ara yüzeyine hızla adsorbe olabilmesi
- Kompresedilen bir filmde minimum yüzey gerilimine ulaşabilmesi
- Solunum esnasında yüzeydeki değişimle beraber yüzey gerilimini değiştirebilmesi
- Dinamik kompresyon sonrasında tekrar yayılabilmesi.

3.8. Akciğer Surfaktanının Fonksiyonunda Spesifik Lipidlerin Rollerini

Akciğer surfaktanı, %85-90 fosfolipid, %8-10 protein ve %5 kadar da nötral lipidlerden oluşmaktadır. Buzağı akciğer surfaktanında, fosfolipidlerin yaklaşık %80'lik kısmını ise PC oluşturmaktadır. PC'lerin içerisinde en fazla oranda bulunanı DPPC olup total fosfolipidlerin yaklaşık %33'lük kısmını oluşturur. DPPC dışındaki diğer PC'ler başlıca palmitoyil miyristoil PC, palmitoil palmitoleoyil PC, palmitoiloleoil PC' dir. Asidik fosfolipidlerden olan PG yaklaşık %6, PI ise aşağı yukarı %3 oranında bulunur. Bunların dışında akciğer surfaktanında %3 oranda PE ve %1 oranda SPH bulunmaktadır. Hayvanların yaşı ve verilen yemler bu fosfolipid kompozisyonunu etkileyebilir (106).

Pulmoner surfaktanın başlıca ögesi olan DPPC yüzey gerilimini düşürmede büyük önem arz eder. Düşük yüzey gerilimi oluşturmak için akciğer surfaktan filmleri yüksek oranda katı fosfolipidler içermelidir. DPPC'nin dinamik kompresyon sırasında ara yüzey filimlerinin yüzey gerilimini $<1\text{mN/m}$ gibi çok düşük değerlere indirdiği bilinmektedir (141,195). DPCC komprese edilen bir film tabakasında yüzey gerilimini çok iyi düşürmesine rağmen hipofazdan ara yüzeye iyi adsorbe olamaz (83,140,141,212). Yani kompresyon sırasında yüksek yüzey basınçlarında (düşük yüzey geriliminde) ara yüzeyden sıkıştırılıp uzaklaştırılan DPPC moleküllerinin sonraki genişleme sırasında filme tekrar girmeleri çok zordur.

Daha sıvı ve doymamış olan PC'ler, DPPC'nin tekrar yayılımını iyileştirirler (137). Akciğer surfaktan fosfolipidlerinin tam bir karışımı DPPC'ye kıyasla tekrar yayılımı belirgin olarak arttırmaktadır. Bu durum sekonder surfaktan fosfolipidlerinin pulmoner surfaktanın film davranışındaki önemli rolüne işaret eder (211). Ayrıca sekonder fosfolipidlerin DPPC'ye kıyasla adsorpsiyonu arttırdığı da belirlenmiştir (212).

Nötral lipidler, fosfolipid adsorpsiyonunu ve film yüzeyinde tekrar yayılımı az miktarda artırırken yüzey gerilimini düşürmede zararlı etkilere sahiptirler (211,212). PG ve PI, dinamik kompresyon sırasında yüzey filminin stabilitesini destekler. Kolesterol ve öteki nötral lipidlerin yüzey filminin stabilitesini bozucu etkilerini önler (99). Lyso-PC ise akciğer surfaktanın protein inhibisyonuna daha duyarlı bir hale getirir (35).

3.9. Akciğer Sürfaktan Proteinleri

3.9.1. Sürfaktan Protein A

SP-A biyofiziksel ve vücut savunmasıyla ilişkili fonksiyonları nedeniyle önemli hidrofilik bir proteindir. SP-A'nın alveolar tip II hücrelerinden sekresyonu tartışmalıdır. SP-A lamellar cisimciklerde tespit edildiği için lamellar cisimciklerle beraber salgılandığı düşünülmektedir. Bu durumu destekleyen bazı in vitro bilgiler de bulunmaktadır (44,224). Ancak izole edilen lamellar cisimciklerdeki SP-A miktarında farklılıklar olduğu (144,194) ve ayrıca SP-A'nın lamellar cisimciklerdeki miktarının, alveolar surfaktanda bulunan miktarından daha az olduğu ortaya konulmuştur. Birçok araştırmacı (124,146,166), yeni sentezlenen SP-A'nın fosfolipid sekresyonundan bağımsız olarak salgılandığını ve lamellar cisimciklerdeki SP-A'nın ise önceden sentezlenip endositoz yoluyla alınmış olan SP-A olduğunu ileri sürmektedirler. Doğal akciğer surfaktanının, kloroform metanol ekstraksiyonlarıyla elde edilen ekstraktlarında ise SP-A bulunmaz (216).

SP-A endojen akciğer surfaktanında SP-B ve kalsiyumla beraber tubuler miyelin formasyonunun oluşumuna katılır (49,153,168,186).

SP-A fosfolipid adsorpsiyonunu artırır (36,167,176). İn vitro olarak da SP-A'nın SP-B ile birleştirildiğinde hipofazdan yüzey filmine DPPC'nin selektif adsorpsiyonuna neden olduğu belirlenmiştir (205).

SP-A film yüzeyindeki tekrar yayılımı da artırır (189).

SP-A akciğer surfaktanının fibrinojen ve albümin tarafından inaktivasyonunu önler (36).

SP-A surfaktanın tekrar kullanılmak üzere alveolar tip II hücrelerince ve lipidlerin ise makrofajlarca alınımını artırır (221,222). SP-A geni olmayan farelerde yapılan çalışmalarda, surfaktan homeostazisindeki değişikliklerin çok az olduğu saptanmıştır (94,111). Ancak SP-A'nın akut akciğer yangılarını takiben surfaktan fosfolipidlerinin temizlenmesi işleminin düzenlenmesinde bir rolü olabileceği ileri sürülmektedir. Zira, SP-A'nın olmadığı durumlarda bakteriyal lipopolisakkaritlerin neden olduğu akciğer yangısını takiben, alveolar yüzeyden surfaktan temizlenmesinde azalma tespit edilmiştir (155).

SP-A tip II hücrelerindeki fosfolipid sekresyonunun düzenlenmesinde inhibe edici rol oynar (159).

SP-A akciğerde vücut savunması için önemli bir role sahiptir. Çeşitli virusları tanıyarak ve akciğer enfeksiyonları sırasında viral temizlenmeyi arttırarak viruslara karşı akciğer savunmasında önemli roller üstlenir (80,203). SP-A akciğerde bazı bakterilerin öldürülmesini de arttırmaktadır (217).

3.9.2. Surfaktan Protein B ve Surfaktan Protein C

SP-A'nın aksine SP-B ve SP-C akciğer surfaktanın son derece hidrofobik proteinleridir. SP-B Clara hücreleri ve alveolar tip II hücrelerince, SP-C ise sadece alveolar tip II hücrelerince sentezlenir (214,215,216). SP-B'nin tip II hücrelerince sentezlenmesi in vivo olarak akciğer fonksiyonunun devamı için kesinlikle gereklidir. Zira, farelerde yapılan bir çalışma neticesinde Clara hücrelerindeki SP-B sentezinin, tip II hücrelerince yapılan sentezin yerini alamayacağı tespit edilmiştir (123). Doğal akciğer surfaktanın kloroform metanol ekstraksiyonlarıyla elde edilen ekstraktları hem SP-B'yi hem de SP-C'yi içerir (118,225). SP-B ve SP-C fosfolipidlerin hava-sıvı arası yüzeye

adsorpsiyonunda ve fosfolipidlerin yayılımında önemli roller üstlenirler. Sığıracı akciğer surfaktan öğelerinin dinamik ara yüzey davranışlarını belirlemek için yapılan bir çalışmada, SP-B ve SP-C'nin fosfolipidlerin adsorpsiyonunu 100 kat arttırdığı belirlenmiştir (98). Fosfolipidlerin adsorpsiyonunu arttırmada SP-B, SP-C'ye göre daha etkilidir (143,210).

SP-B ve SP-C, fosfolipidlerin adsorpsiyonlarını arttırmalarına ilaveten dinamik siklus halindeki fosfolipid filmlerinin yüzey gerilimini de düşürür. Yüzey gerilimini düşürmede SP-B, SP-C'den daha etkilidir (40,210,211). SP-B ve SP-C dinamik siklus halindeki ara yüzey filmlerinde tekrar yayılımı da artırır (188,209,210,211).

SP-B, SP-A ve kalsiyumla birlikte tubuler miyelin formasyonunun oluşumu için gereklidir (49,153,186).

SP-B ve SP-C surfaktanın serum albümini ve fibrinojen tarafından inhibisyonuna karşı direnci artırır. SP-B'nin bu şekildeki inhibisyona karşı koyma yeteneği SP-C'den daha fazladır (178,210).

3.9.3. Surfaktan Protein D

Akciğer surfaktanının bir diğer hidrofilik proteini de SP-D'dir. SP-D, alveolar tip II hücrelerin endoplazmik retikulumunda, Clara hücreleri ya da silyumsuz bronşiyolar hücrelerin sekretorik granüllerinde tespit edilmesine rağmen, tip II hücrelerin lamellar cisimciklerinde veya tubuler miyelinde bulunmaz (38,207). SP-D akciğerin savunma sisteminde ve surfaktan homeostazisinde görev alır. Korfhagen ve arkadaşları (112), SP-D geni olmayan farelerde yaptıkları in vivo çalışma sonucunda, surfaktan lipid birikimini tespit etmişlerdir. Botas ve arkadaşlarınca (23) SP-D geni tahrip edilen farelerde yapılan bir çalışmada, SP-

D'nin surfaktan homeostazisindeki rolü belirlenmiş olmasına rağmen postnatal solunum fonksiyonu ve surfaktanın yüzey aktivitesinde herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir.

SP-D akciğerin savunma sisteminde de önemli roller üstlenir. Nötrofiller aracılığıyla bakterilerin temizlenmesini artırır (81). Yine SP-D'nin Gram (-) bakterilerin hücre membran geçirgenliğini artırarak doğrudan bakterilerin çoğalmasını durdurduğu da belirlenmiştir (223). SP-D Influenza A virusuna bağlanmak suretiyle antiviral bir etki de gösterir (82). SP-A ve SP-D doğrudan antioksidan özelliklere sahiptirler. Dolayısıyla akciğer yangılarına bağlı olarak şekillenen stresten akciğeri korurlar (24).

3.10. Akciğer Surfaktanının İnaktivasyonu

Akciğer surfaktanını inaktive edebilen çeşitli endojen maddeler mevcuttur. Bunların içerisinde en iyi bilinenleri plazma proteinleridir (92,142,179,213). Plazma proteinlerinin yanında hemoglobin de akciğer surfaktanını inaktive etmektedir (87). Ayrıca surfaktan inaktivasyonunun yıkımlanan hücre membran öğeleriyle hava-sıvı ara yüzeyinin etkileşiminden kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir (87,141). İnaktivasyonun bir diğer nedeni de surfaktan fosfolipidlerinin doğrudan kimyasal olarak yıkımlanmasıdır. Bu durum reaktif oksijen türleri gibi serbest radikallerle reaksiyonla veya fosfolipazların ya da proteazların etkisiyle de gerçekleşebilir (53,86). Serbest yağ asitleri ve lizofosfatidilkolin gibi akciğer surfaktanını inhibe edebilen reaksiyon ürünlerince de akciğer surfaktan aktivitesi azaltılabilmektedir (35,75). Bir diğer akciğer surfaktan inhibitörü de mekonyumdur (129).

Sığırlardan elde edilen doğal surfaktanın veya akciğer surfaktan ekstraktının yüzey gerilimini düşürme yeteneği albümin, hemoglobin, eritrosit membran lipidleri ve mekonyumca engellenmektedir. Ancak ortamdaki surfaktan konsantrasyonu yeterince arttırılırsa, bu inhibitörlerin olumsuz etkileri ortadan kalkmaktadır (87,88,129). Prematüre kuzulardan elde edilen akciğer surfaktanı plazma proteinlerince oluşturulan inhibisyona, erişkinlerden elde edilen surfaktana göre daha duyarlıdır. Bu duyarlılık gebelik süresi azaldıkça artmaktadır (96).

3.11. Akciğerin Maturasyonu ve Surfaktan Sentezinin Hormonal Kontrolü

Akciğerin olgunlaşma sürecinde çok sayıda hormon rol oynamaktadır. Bu hormonların bazıları birbirlerinin etkilerini arttırmak suretiyle bu sürece iştirak etmektedirler (71). Şu ana kadar, akciğer farklılaşmasını hızlandıran hormonlar arasında en çok çalışılanı glukokortikoidlerdir. Liggins (121), glukokortikoid uygulanmasının prematüre kuzularda hayatta kalma oranını arttırdığını ve respiratuvar distresin oluşumunu azalttığını tespit etmiştir. Glukortikoidler çok sayıda türde surfaktan fosfolipid sentezinde artışa neden olmaktadır (69). Glikokortikoidlerin, in vitro olarak disaturate PC ve PG sentezini arttırdıkları vurgulanmıştır (115,165). Kitterman ve arkadaşları (110), kuzularda yaptıkları bir çalışmada, akciğer olgunlaşmasının büyük oranda gebeliğin son birkaç gününde meydana geldiğini ve olgunlaşmada endojen kortizolün önemli bir rol oynadığını belirlemişlerdir. Diğer bir çalışmada, koyun fötüslerinde akciğer maturasyonun çeşitli hormonların hızlı yükselişiyle ilişkili olarak gebeliğin son döneminde meydana geldiği ileri sürülmüştür (122). Surfaktan, kuzuların trakeal sıvısında ilk

olarak gebeliğin 124.-133. günleri arasında tespit edilmiştir ($<25\mu\text{g/kg/saat}$). Gebeliğin 130-140. günleri arasında kuzuların trakeal sıvısında surfaktan akışı $50\mu\text{g/kg/saat}$ değerinin altındadır (127). Gebeliğin 135. gününden sonra surfaktanın sekresyonunun hızla arttığı ve gebeliğin 148. gününde ise $125\mu\text{g/kg/saat}$ değerine ulaştığı tespit edilmiştir (127). Glukortikoidlerin surfaktan proteinleri üzerindeki etkileri konusundaki bazı farklı görüşlere rağmen, bu steroidlerin SP-A, SP-B ve SP-C'nin sentezini önemli ölçüde arttırdığı genel kabul görmektedir (68,187,218). Kotas ve Avery (113), yaptıkları çalışma neticesinde kortikosteroidlerin akciğer epitelyal hücre olgunlaşmasını hızlandırdığını tespit etmişlerdir. Gebeliğin 134.-135. günlerinde ultrason eşliğinde fetal enjeksiyonla betamethazon uygulanan koyun fetuslarında, akciğer surfaktan miktarında önemli değişiklikler olmaksızın, surfaktanın fonksiyonel karakteristiğinde iyileşme görülmüştür (197). Glukokortikoidlerin en azından iki ayrı mekanizma ile akciğer maturasyonunu iyileştirdiği ileri sürülmektedir:

1- Hızlı gelişen etkiler: Akciğer kompliyansının iyileşmesi, akciğer volümünün artması ve kapiller protein geçişinin azalması gibi akciğer yapısındaki değişiklikler.

2- Yavaş gelişen etkiler: Surfaktanın üretimindeki ve sekresyonundaki artışlar (16,95,219).

Tiroid bezi hormonlarından triiodothyronine (T_3) ve tiroksinin (T_4) de akciğer surfaktanı üzerine etkileri mevcuttur. T_3 ve T_4 in vivo ve in vitro olarak akciğer surfaktan üretimini artırırlar (15,70,71). Tiroid hormonları başta PC olmak üzere surfaktan fosfolipidlerinin sentezini attırmalarına rağmen, surfaktan proteinlerinin sentezinde artışa neden olmazlar (68). İntrauterin hayatta ultrason

eşliğinde IM enjeksiyonla betamethazon ve T₄ uygulanan ve gebeliğin 121. ve 135. günlerinde sezaryenle doğurulan kuzularda, bu uygulamanın alveol duvarının kalınlığını azalttığı, parankim dokunun havalanmasını arttırdığı ve postnatal akciğer fonksiyonunu iyileştirdiği belirlenmiştir (152).

Gebelik süresinin %90'ını tamamlamış olan prematüre buzağuların erken doğumla ilişkili olarak vücut sıcaklıklarını fizyolojik sınırlarda tutamadıkları, emme reflekslerinin olmadığı ve doğumdan kısa bir süre sonra da öldükleri belirlenmiştir (171). Aynı çalışmada doğumdan önce annelerine sentetik glukokortikoidlerin farmakolojik dozlarının uygulanmasının, buzağuların yaşayabilirliğini arttırdığı ileri sürülmektedir (171). Prematüre doğum riski olan kadınlarda da prenatal kortikosteroid kullanımının RDS'de azalmaya neden olduğu bildirilmektedir (64).

3.12. Respiratuvar Distres Sendromu

Prematüre bebeklerde akciğer surfaktan yetersizliğinin neden olduğu başlıca hastalık RDS'dir. Daha önceki yıllarda hiyalin membran hastalığı olarak isimlendirilen RDS, 1959 yılında Avery ve Mead tarafından belirlenmiş olup hastalığın nedeni olarak alveolar surfaktan yetersizliği ve prematüre doğum gösterilmiştir (12). RDS, genel bir tabir olan respiratorik distres ile karıştırılmamalıdır. RDS, yetersiz surfaktan fonksiyonu nedeniyle prematüre yavrularda siyanoz ve normal olmayan solunum (taşipne, apne) ile karakterize ilerleyici bir bozukluktur (11,142). Respiratorik distres ise genel olarak solunum yapmak için çabanın arttığını ifade eden genel bir tanımdır (183).

RDS nedeniyle ölen bebeklerin otopsilerinde akciğerde atelektazi, alveollerde hiyalin membranlar, pulmoner hemoraji ve intrakranial hemorajiler

tespit edilmiştir (108,117). Eigenmann ve arkadaşları (51) da, doğumdan sonra solunum güçlüğü gelişmeye başlayan ve ilerleyen dönemlerinde ölen RDS'li prematüre buzağuların otopsilerinde pulmoner lezyonlar (hiyalin membran, alveolar ve interstitiyel ödem, pulmoner hemoraji) ve intrakranial hemorajilerin varlığını ortaya koymuşlardır. Bu çalışmaların sonuçları buzağulardaki RDS'nin prematüre bebeklerdekine oldukça benzer olduğunu ortaya koymaktadır (183).

3.13. Prematüre Bebeklerin Tedavisinde Kullanılan Eksojen Sürfaktanlar

Günümüzde çok sayıda eksojen surfaktan preparatı insan hekimliğinde kullanılmaktadır. Bunlar başlıca üç gruptur:

- 1- Endojen akciğer surfaktanından köken alan preparatlar (akciğer dokusundan değil).
- 2- Akciğer dokusundan köken alan in vitro eklemeli veya eklemesiz preparatlar.
- 3- Akciğer surfaktanından veya akciğer dokusundan köken almayan tamamen sentetik preparatlar (142).

3.13.1. Endojen Akciğer Sürfaktanından Köken Alan Eksojen Sürfaktanlar

Bu gruptaki surfaktanlar iki farklı yolla elde edilirler:

- a- Hayvan akciğerlerinin lavajı ile elde edilen surfaktanın organik solvent ekstraktları
- b- Gebelik süresini tamamlamış gebelerin amniyon sıvısından elde edilen surfaktan (142).

Hayvan akciğer surfaktanının organik solvent ekstraktlarının fosfolipid kompozisyonu doğal akciğer surfaktanına çok benzer. Bu ekstraktlar akciğer

surfaktanının hidrofobik proteinlerini ihtiva etmesine karşın SP-A'yı içermez (101,142,216). Akciğer surfaktan ekstraktlarında SP-A'nın olmaması doğal surfaktana kıyasla bunların plazma proteinlerince inhibisyonuna karşı direncini biraz azaltır (36). Akciğer surfaktan ekstraktları surfaktanın yapısında olmayan diğer lipid ve proteinlerle çok az kontamine olur ve sentetik ilaveler taşımazlar. Akciğer surfaktan ekstraktlarının yüzey aktivitesi de endojen akciğer surfaktanına son derece yakındır (76,139,142).

İkinci grup ise gebelik süresini tamamlamış kadınların amniyon sıvısından üretilen surfaktandır. Akciğer surfaktanı olgunlaşan fötüs tarafından amniyotik sıvıya salgılanır. Gebelik süresi tamamlanmış kadınların amniyon sıvısından steril şartlarda elde edilen bu surfaktan prematüre infantlara uygulanmaktadır (79,142).

3.13.2. Akciğer Dokusundan Köken Alan, İn Vitro Eklemeli veya Eklemesiz Preparatlar

Akciğer dokusundan üretilen preparatlar, akciğer lavajıyla endojen akciğer surfaktanından elde edilen preparatların aksine doğranmış sığır veya domuz akciğer dokusunun organik solvent ekstraktlarıdır. Fakat bu doku ekstraktları sadece akciğer surfaktan lipidlerini içermez aynı zamanda doku lipidlerini de içerir. Bu ekstraktların yüksek yüzey aktivitesine ulaşması için de ya akciğer dokusundan köken alan öğeler temizlenmeli ya da bu ekstraktlara çeşitli ilaveler yapılmalıdır. Lipidlere ilaveten doku ekstraktları surfaktan proteinlerinin dışındaki proteinleri de içerebilir. Fakat çoğu proteinin organik solvent ekstraktlarında çözünürlüğünün düşük olması nedeniyle bu durum önemli bir sorun oluşturmaz (22,37,85,142).

3.13.3. Akciğer Sürfaktanından veya Akciğer Dokusundan Köken Almayan Tamamen Sentetik Eksojen Akciğer Sürfaktanları

Sentetik akciğer surfaktanları başta DPPC olmak üzere adsorpsiyonu ve yayılımı arttırıcı diğler öğeleri içermektedir. Bu grup surfaktan preparatlarıyla ilgili araştırmalar henüz devam etmektedir (85,142).

3.13.4. Eksojen Sürfaktanlarının Etkinliklerinin Karşılaştırılması ve Uygulama Prosedürü

Herhangi bir surfaktan preparatının adsorpsiyonu ve yüzey filmindeki davranışı onun kompozisyonuna ve konsantrasyonuna bağılıdır. Sürfaktan preparatlarındaki önemli kompozisyonel farklar preparatların yüzey aktivitesinde ister istemez değışiklilere yol açacaktır (142). Sığır akciğer surfaktanının organik solvent ekstraktlarının, sığır akciğer dokusunun ilaveli ekstraktlarının ve tamamen sentetik eksojen akciğer surfaktanlarının oluşturdukları minimum yüzey gerilimleri karşılaştırıldığında, en düşük yüzey gerilimini sığır akciğer surfaktanının organik solvent ekstraktlarının en yüksek yüzey gerilimini ise tamamen sentetik eksojen surfaktanların sağladığı belirlenmiştir (76). 131-132 günlük prematüre kuzuların akciğer fonksiyonlarını iyileştirmek için deneysel olarak yapılan bir çalışmada, sığır akciğer dokusunun ilaveli ekstraktlarının, sentetik eksojen surfaktanlara göre daha etkili olduğu tespit edilmiştir (97). Gebelik süresi 126 günden daha az olan prematüre kuzularda yapılan bir diğler deneysel çalışmada ise, sığır akciğer surfaktanının organik solvent ekstraktlarının akciğer fonksiyonu üzerine yukarıda zikredilen iki preparata nazaran çok daha etkili olduğu belirlenmiştir (39). Yine aynı şekilde prematüre bebeklerde de sığır akciğer surfaktanının organik solvent ekstraktının, sığır akciğer dokusunun

eklemeli organik solvent ekstraktına kıyasla, RDS'nin hem akut hem de ileri dönemlerinde daha etkili olduğu gözlemlenmiştir (22).

RDS vakalarında surfaktan için önerilen doz 100 mg/kg canlı ağırlıktır (101,142,198). Önerilen bu doz alveolar hipofazın surfaktan ihtiyacını karşılamakla kalmaz, aynı zamanda ilacın trakeden alveollere yayılımı sırasında solunum yollarında oluşacak kayıpları da telafi eder (142). Eksojen surfaktan preparatları %0,9 NaCl ile çözülürken bir endotrakeal tüp vasıtasıyla doğrudan solunum yollarına uygulanmaktadır. Böyle bir uygulama, akut solunum yolu tıkanmasına ve infantın baş ve boynunun tutulmasına bağlı olarak vagal reflekslerin uyarılması neticesinde arteriyel pCO₂' de yükselmeye, oksijen desaturasyonuna ve bradikardiye neden olabilmektedir (101,182). Eksojen surfaktan preparatlarının aerosol şeklinde uygulanma çalışmaları devam etmesine karşın bu uygulama hem daha iyi bir teknoloji gerektirmekte hem de şimdilik surfaktan verilmesi için verimli bir yol olarak görülmemektedir (56).

3.14. Sığırlarda Gebeliğin Erken Sonlanması ve Prematüre Buzağı

Sığırların ortalama gebelik süresi 284 gündür (3). Sığırlarda erken doğumlar spontan olabildiği gibi enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan nedenlerden de kaynaklanabilir. Sığırlarda özellikle de süt sığırlarında enfeksiyöz kaynaklı olmayan erken doğumlar genetik, kromozomal, hormonal ve nutrisyonel faktörlerden köken alabilir. Protein ve enerjiden fakir rasyonlarla beslenme, A vitamini noksanlığı, selenyum yetersizliği sığırlarda nutrisyonel kökenli erken doğumlara neden olmaktadır. Sığırlarda ikiz gebelikler neticesinde de erken doğumlara rastlanmaktadır. Neosporozis, brucellozis, listeriozis, IBR,

anaplazmozis, tayleriozis, salmonellozis ve BVD gibi enfeksiyöz hastalıklar sığırlarda abortlara neden olabilmektedir (27,74,183).

Prematüre, uygun zamandan önce meydana gelme veya tam süresinden önce doğan yavru anlamlarına gelmektedir (19). Prematüre buzağular düşük doğum ağırlığı, kısa ve parlak bir kıl örtüsü, genel bir kuvvetsizlik, kolay eğilip bükülebilen kulaklar, nörolojik fonksiyonlarda ilerleyen bir kötüleşme ve homeostazisin sağlanmasında (vücut sıcaklığı, kan basıncı vs.) zorluklarla tanınır. Prematüre hayvanlar, zamanında doğan hayvanlara göre daha fazla respiratorik, metabolik ve enfeksiyöz problemlerle karşı karşıyadırlar. İmmun sistemlerindeki zayıflık ve kolostrum alımındaki problemler nedeniyle prematürelerin bakteriler, viruslar gibi enfeksiyöz ajanlara duyarlılığı artmaktadır. Yine aynı şekilde nöroendokrin sistemin tam gelişmemesine bağlı olarak prematürelerin normal kan basıncını korumaları zor olabilmektedir (104,147,183).

Buzağular genellikle doğumdan sonraki 2-3 dakika içerisinde sternal pozisyonda yatmaya çalışırlar. Bunu takiben 15-30 dakika içerisinde de ayağa kalkmaya teşebbüs ederler (46). Doğumu izleyen ortalama 35 dakikalık sürede etçi sığır ırklarının, bunun yaklaşık iki katı sürede de sütçü sığır ırklarının buzağuları ayağa kalkmış olurlar (180). Ancak hipoksik neonatalların sternal yatış pozisyonunu almaları ve bunu korumaları zordur. Emme refleksi zayıflamıştır veya hiç yoktur (46). Normal bir buzağıda ise, parmak aracılığıyla uyarıldığında emme refleksi 2-20 dakika içinde meydana gelmektedir.

Sternal yatış pozisyonu zamanının belirlenmesi pratik olarak yeni doğan bir buzağının halihazırdaki durumunu belirlemede önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir. Doğumdan sonraki ilk 15 dakika içinde sternal pozisyon

alamayan buzağılar özel bir bakıma veya tedaviye ihtiyaç duyarlar (173,183). Eingenmann ve arkadaşları (51), RDS'li prematüre buzağılarda ilerleyici respiratorik ve metabolik asidoz, solunum güçlüğü ve ölüm bildirmişlerdir. Scmidt ve arkadaşları (171) da 255 günlük 17 adet prematüre buzağıda yaptıkları çalışmada, buzağıların 9 tanesinin ilk 5 saat içinde öldüğünü, prematüre buzağıların vücut sıcaklıklarını korumada güçlük çektiklerini ve emme reflekslerinin olmadığını bildirmişlerdir.

Bu çalışma, sık karşılaşılmasına rağmen tedavisinde yetersiz kalınan RDS'li prematüre buzağılarda eksojen surfaktan kullanımının tedavideki etkinliğinin araştırılması amacıyla yapılmıştır.



4. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmanın materyalini 2003 - 2004 yıllarında Fırat Üniversitesi (F.Ü) Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'ne tanı ve tedavi amacıyla getirilen 20 prematüre buzağı oluşturdu.

4.1. Klinik Muayeneler

Çalışmada kullanılan tüm hayvanlar kliniğe getirildiklerinde sistematik klinik muayeneleri yapıldı ve surfaktan tedavisi sonrasında bu muayeneler tekrarlandı (183). Hayvanlar tedaviden sonra 1 ay süreyle takip edildi.

4.2. Prematüre Buzağı Kriterleri

Prematüre buzağuların annelerinin tohumlanma tarihleri hasta sahiplerinden öğrenildi ve gebelik süreleri hesaplandı. Gebelik süresi 265 günün altında olan buzağular prematüre olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan tüm hayvanlarda prematüre buzağuların özelliklerinden olan düşük doğum ağırlığı, kısa ve parlak bir kıl örtüsü, genel bir kuvvetsizlik, kolay eğilip bükülebilen kulaklar, nörolojik fonksiyonlarda ilerleyen bir kötüleşme ve homeostazisin (vücut sıcaklığı, kan basıncı vs.) sağlanmasında zorluklar, dişlerin tam olarak çıkmaması ve yumuşak tırnaklar gibi bulguların varlığına özellikle dikkat edildi (183).

4.3. Prematüre Buzağularda RDS'nin Belirlenmesi

Prematüre buzağularda RDS'nin belirlenmesinde aşağıdaki bulguların varlığı esas alındı:

- Erken doğumu takiben derece derece gelişen solunum zorluğu,
- İnterkostal ve abdominal kasların belirgin olarak solunuma katılması,

- İspirasyon sırasında burun deliklerinin geriye doğru çekilmesi,
- Taşipne veya apne,
- Siyanoz,
- Depresyon veya komatöz hal.

4.4. Eksojen Sürfaktanın Elde Edilmesi

Yeni kesilmiş, sağlıklı genç sığırların akciğerleri 2-3 litre %0,9 NaCl ile 2-3 defada yıkanarak, akciğer lavaj sıvısı elde edildi. Bu sıvı serin ortamda saklandıktan sonra F.Ü Veteriner Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı ve Elazığ Hayvan Hastalıkları Kontrol ve Araştırma Enstitüsü'nde RC5B-Sorvall (Dupont Instruments, New Town, ABD) ve MSE (UK) markalı soğutmalı santrifüjlerde +4°C'de 300 g'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Bu santrifüj sonrası elde edilen süpernatant bu sefer +4°C'de 12000 g'de, 30 dakika süreyle santrifüj edildi. Dipte kalan pelet kısmından sığır akciğer surfaktan ekstraktı elde edilmesi için kloroform-metanol ekstraksiyonu yapıldı (76).

4.4.1. Kloroform-Metanol Ekstraksiyonu

10 gr peletin üzerine 10 ml kloroform (Riedel-de Hæn, St. Louis, MO, ABD) ve 20 ml metanol (Riedel-de Hæn, St. Louis, MO, ABD) eklenerek 2 dakika süresince karıştırıldı. Sonradan bu karışımın üzerine yine 10 ml kloroform eklenerek 30 saniye daha karıştırıldı. Polarizasyon amacıyla 10 ml distile su ilave edilerek yine 30 saniye süreyle karıştırıldı. Bu karışım, separasyon amacıyla dibi konik 50 ml hacimli plastik tüplere aktarıldı ve 300 g'de 10 dakika süreyle santrifüj edildi. Üst kısımda metanol fazı, alt kısımda ise kloroform fazı santrifüj sonrası belirgin olarak ortaya çıktı. Alkolik üst kısım bir pipet aracılığıyla uzaklaştırıldı. Kloroform fazı, dibi konik 50 ml hacimli bir tüp içine alınarak azot

gazı altında uzaklaştırıldı. Böylelikle akciğer surfaktanının organik solvent ekstraktı elde edildi (21). Elde edilen ekstrakt %0,9 NaCl ile sulandırıldı.

Surfaktan konsantrasyonu, içerdiği fosfat miktarının standart kolorimetrik tayin metoduyla ölçülmesi suretiyle belirlendi (8).

4.4.2. Total Fosfat Tayini

Kullanılan Solüsyonlar:

1- a- Askorbik asit (Merck, KgaA, Darmstadt, Germany), %10

b- %0,42 Amonyum Molibdat. $4H_2O$ (Merck, KgaA, Darmstadt, Germany) 1 N NH_2SO_4 (Merck, KgaA, Darmstadt, Germany) içinde (28,6 ml konsantre H_2SO_4 ve 4,2 g amonyum molibdat $4H_2O$ 1000 ml suya tamamlandı).

Karışım: 1 kısım a'ya 6 kısım b ilave edilerek hazırlandı. Bu solüsyon gün boyunca buz banyosunda tutuldu.

2- $Mg(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (Merck, KgaA, Darmstadt, Germany) %95 etil alkolde

3- 0,5 N HCl (Merck, KgaA, Darmstadt, Germany)

Testin Prosedürü:

- 0,1 ml numunenin üzerine 0,03 ml magnezyum nitrat solüsyonu eklendi.
- Bu karışım çıplak ateşte kahverengi duman gözden kayboluncaya kadar yakılıp kül haline getirildi. Bu işlem iki kere tekrarlandı.
- Daha sonra tüpün soğuması beklenerek ve üzerine 0,3 ml 0,5 N HCl ilave edildi.
- Küldeki pirofosfatı fosfata hidrolize etmek amacıyla, tüp 15 dakika süresince kaynayan su banyosunda ısıtıldı. Bu işlem sırasında tüpün üzeri bir cam bilyeyle kapatıldı.
- Tüp soğuduktan sonra 0,7 ml karışım solüsyonu eklendi.

- Sonra bir benmaride 45°C'de 20 dakika süreyle inkübe edildi.
- Numune, Shimadzu UV-240 (Shimadzu Corp., Kiyoto, Japan) marka spektrofotometrede 820 nm dalga boyunda okundu (8).

Ölçüm sonuçlarına göre porsiyonlar halinde plastik muhafazalara konulan ekstrakt kullanılıncaya kadar -20°C'de saklandı.

4.5. Arteriyal Kan Örneklerinin Alınması ve Analizlerinin Yapılması

Çalışmada kullanılan tüm hayvanların Arteria brachialis'lerinden surfaktan verilmeden önce, surfaktan verildikten 2 ve 24 saat sonra kan örnekleri alındı. Bu amaçla buzağı yan yatırıldı bir yardımcı tarafından hayvanın başı ve üstte kalan diğer ön bacağı geriye doğru bükülerek tutuldu. Altta kalan ekstremitte, hayvanla 45°'lik açı yapacak şekilde öne doğru sabitlendi. A. brachialis dirseğin proksimal kısmında lokalize olduğundan bu bölgenin kılları bir traş makinası aracılığıyla uzaklaştırıldı. Arter iki parmak arasında sabitlenerek ve 2 ml'lik heparinlenmiş bir enjektör aracılığıyla en az 1 ml arteriyal kan örneği anaerobik olarak alındı (2). Alınan kan örneği buz içinde hemen Fırat Tıp Merkezi Yoğun Bakım Ünitesi'ne götürülerek Radiometer ABL 700 Series ve Stat Profile PHOx Plus L cihazlarıyla pH, pO₂, pCO₂, laktat, glikoz ve HCO₃ düzeyleri belirlendi.

4.6. Mikrohematokrit Değer ve Total Plazma Protein Miktarının Belirlenmesi

Hematokrit değer ölçümleri için mikro yöntem kullanıldı. Bu amaçla, hastaların v. jugularis'lerinden 1,3-1,4x75 mm'lik kılcal tüplere alınan kan, tüpün bir ucu macunla kapatıldıktan sonra Janetzki marka santrifüjde 12.000 devirde 5 dakika süreyle santrifüj edildi ve özel okuma cetveli kullanılarak sonuç yüzde olarak okundu (169). Total plazma protein (TP) miktarının ölçümü amacıyla

mikrohematokrit pipetler plazma kısmından kırıldı ve refraktometrenin skalasına 1 damla plazma damlatılarak total plazma konsantrasyonu g/dl olarak belirlendi(3).

4.7. Buzağuların Isıtılması ve Surfaktan Uygulaması

Buzağular sistematik klinik muayenelerinden hemen sonra ayrı bir odaya alındılar. Burada keçeden özel olarak yaptırılan bir örtünün içine konuldular ve bir muayene masasının üzerine yatırılarak, alttan elektrikli bir kalorifer aracılığıyla ısıtıldılar. Akut ısıtma için de elektrikli battaniye ve saç kurutma makinesi kullanıldı.

Prematüre buzağular surfaktan verilmek amacıyla muayene masasının üzerinde sternal pozisyonda yatırıldı. Hayvanın yan yatmaması için sternal yatış pozisyonunda hayvan bir yardımcı tarafından sabitlendi. Bir diğer yardımcı tarafından ise hayvanın baş ve boyun kısmı tutuldu. Bu sırada hayvan cüssesine göre 7,0 veya 7,5 numaralı bir endotrakeal tüp (Bıçakçılar) vasıtasıyla entübe edildi. -20 °C'lik derin dondurucudan çıkarılan surfaktan preparatının üzerine 40-50 ml %0,9 NaCl ilave edilerek vücut sıcaklığına gelmesi beklendi. Preparat vücut sıcaklığına geldikten sonra kuvvetlice çalkalanmaya başlandı. Endotrakeal tüpten yeşil uçlu steril bir nazogastrik sonda (Bıçakçılar) geçirilerek surfaktan preparatı 20 ml'lik bir enjektör vasıtasıyla yavaş olarak akciğere verildi. Bu sırada hayvanın pozisyonu ve nazogastrik sondanın yeri değiştirilerek surfaktanın akciğere mümkün olduğu kadar bir örnek şekilde dağılması sağlanmaya çalışıldı.

Surfaktan verildikten sonra endotrakeal tüp çıkarılarak, hayvana burundan kanülasyon yoluyla oksijen verilmeye başlandı. Kan örnekleri alınmadan en az 15

dakika önce oksijen verilmesi kesilerek hayvanın bu süre içerisinde normal havayı soluması sağlandı.

4.8. Hayvanların Beslenmesi ve Diğer Uygulamalar

Hastaların varsa dehidrasyon derecelerinin tespit edilmesi amacıyla deri elastikiyeti, gözlerin orbita boşluğundaki durumları, mukoz membranların kuruluğu ve hematokrit değerleri kontrol edildi. Dehidrasyonun derecesi vücut ağırlığı ile çarpılarak yerine konacak sıvı miktarı belirlendi. Günlük sıvı ihtiyacı da 50 ml/kg olarak kabul edilerek, bu miktardaki sıvı gün içerisinde verildi. İV yolla sıvı verilmesine ilk önce %0,9 NaCl (İzotonik, Eczacıbaşı) ile başlandı. Daha sonra % 5 Dekstroz (Eczacıbaşı) ve dengeli elektrolit solüsyonu (Isolyte, Eczacıbaşı) verildi. Tedavinin ilerleyen zamanlarında hastaların emme refleksi başlar başlamaz annelerinin sütü getirtilerek bir biberonla içirildi.

Hastalar kolostrum almadığından, E. coli'ye karşı pasif bağışıklığın sağlanması amacıyla hepsine SC yolla septiserum (Buzağı septisemi serumu, Septicol, 15 ml, Vetal) uygulandı. Muhtemel enfeksiyonlara karşı buzağılara 5 gün süreyle günde bir kez 5 mg/kg dozunda enrofloksasin (Vil-Floks, ml'de 100 mg etken madde, Vilsan) İM yolla, 15 mg/kg dozunda sulfadoksin-trimetoprim (Atavetrim, ml'de 40 mg trimetoprim ve 200 mg sulfadoxine, Atabay) IV olarak uygulandı. Ayrıca hastalara AD₃E vitamini kompleksi (Adevilin, ml'de 500.000 IU Vitamin A, 75.000 IU Vitamin D₃ ve 50 mg Vitamin E, Vilsan) hayvan başı 1 ml ve B₁ vitamini (Nervit Kompoze, ml'de 100 mg Vitamin B₁, 10 mg Vitamin B₆ Vetaş) 10 mg/kg dozunda İM olarak uygulandı.

4.9. İstatistiksel Değerlendirmeler

Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde SPSS 10,0 programı kullanıldı. Değerlerin karşılaştırılmasında ikili bağımlı T testi uygulandı.



5. BULGULAR

Çalışmada kullanılan hayvanlar doğum sonrası en erken 20 dakika en geç 2 gün sonra kliniğe getirildi. 12 nolu hasta doğduktan yaklaşık 2 saat sonra, 19 nolu hasta yaklaşık 3 saat sonra, 7 ve 16 nolu hastalar yaklaşık 4 saat sonra, 1 ve 6 nolu hastalar 6 saat sonra, 20 nolu hasta yaklaşık 10 saat sonra, 2, 3, 4, 8, 9, 11, 14, 15 ve 18 nolu hastalar yaklaşık 12 saat sonra, 5 nolu hasta yaklaşık 18 saat sonra, ve 10 ve 17 vaka nolu hayvanlar doğduktan 2 gün sonra getirildiler. 13 nolu hasta F.Ü Veteriner Fakültesi Hayvan Hastanesi Doğum Kliniği'nde sezaryen operasyonu ile doğumundan yaklaşık 20 dakika sonra kliniğe getirildi. 13 nolu hasta ikiz bir yavruydu ve annesinde yavru zarlarının hidropsu vardı. İkizi çalışmaya alınmadan doğumdan yaklaşık yarım saat sonra öldü.

Çalışmada kullanılan hayvanların gebelik süreleri, ırkları, cinsiyetleri ve canlı ağırlıkları Tablo 1'de gösterilmiştir. Çalışmada kullanılan hayvanların gebelik sürelerinin aritmetik ortalaması 252 gün, canlı ağırlıklarının aritmetik ortalamaları ise 26,150 kg olarak belirlendi.

Çalışmada kullanılan hayvanların hiçbirinin insisör dişleri tam olarak çıkmamıştı, kılları kısa ve parlaktı, kulakları kolay eğilebilir bir haldeydi ve tırnakları yumuşaktı. Çalışmadaki 2 ve 14 nolu vakalar hariç tüm hayvanlar kliniğe getirildiklerinde komatöz bir haldeydiler. Çalışmadaki 2 ve 14 nolu vakalar ise depresif bir durumda kliniğe getirildiler. Hastaların hiçbiri annelerini emmemiş ve doğduktan sonra sternal pozisyonda yatamamıştı. Çalışmadaki 2 ve 14 nolu vakalar hariç tüm hastaların ağız, kulak ve ekstremiteleri soğuktu. Çalışmadaki 2 ve 14 nolu hastaların ise kulakları ve ekstremiteleri ılıktı. Hastaların hiçbirinde emme refleksi yoktu.

Hastaların tümünde doğumu izleyerek derece derece artan bir solunum zorluğu şekillenmişti. Bütün hastalarda interkostal ve abdominal kaslar belirgin olarak solunuma katılıyordu ve inspirasyon esnasında burun delikleri geriye doğru çekiliyordu. Hastaların hepsinin mermelerinde ve ağız mukozalarında siyanoz tespit edildi. Tüm hastaların konjunktivaları hiperemik ve skleral damarları dolgundu. 1, 2, 19 ve 20 nolu hayvanlarda opistotonus vardı. 2 nolu hastada ayrıca klonik konvülsiyonlar ve pupillada açılanma mevcuttu. 1, 2, 3, 7, 12, 16, 17, 19 ve 20 nolu vakalarda pupillalar dilateydi ve pupilla refleksi yoktu.

Hastaların akciğer oskültasyonunda hepsinde sert veziküler sesler işitildi. Ayrıca 3 ve 16 numaralı vakalarda yaş raller belirlendi. 3 nolu hastanın burnundan yavru suları olduğu tahmin edilen bir sıvı geliyordu. 16 nolu hastaya ise hasta sahibi tarafından dili tutularak ağızdan dökmek suretiyle anne sütü içirilmeye çalışılmıştı.

Çalışmada kullanılan hayvanların surfaktan uygulamasından önce ve surfaktan uygulamasından 2 ve 24 saat sonraki vücut sıcaklıkları, nabız ve solunum frekansları Tablo 2’de gösterilmiştir. Bazı hayvanların vücut sıcaklıklarının 35°C ’nin altında olduğu belirlendi ancak mevcut termometrelerle kesin değer sağlıklı bir şekilde ortaya konulamadığından vücut sıcaklığının aritmetik ortalaması alınamadı. Çalışmadaki hayvanların nabız frekanslarının aritmetik ortalaması surfaktan uygulamasından önce 123,9 iken surfaktan uygulamasından 2 saat sonra 131,2 ve surfaktan uygulamasından 24 saat sonra 135,6 olarak belirlendi. Çalışmada kullanılan hayvanların solunum frekanslarının aritmetik ortalaması ise surfaktan uygulamasından önce 36,6 iken surfaktan

uygulamasından 2 saat sonra 51,1 ve surfaktan uygulamasından 24 saat sonra ise 50,0 olarak tespit edildi.

Surfaktan uygulanması esnasında hayvanların hepsinin solunumu düzensizleşti. Solunumdaki bu aritmi surfaktan verilmesi tamamlandıktan sonra tamamen kayboldu. Surfaktanın verilmesiyle beraber hayvanlarda solunumun derinliği artmaya başladı. Surfaktan verilirken siyanoz daha da belirgin hale geldi. 2, 4, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19 ve 20 nolu vakalarda siyanoz, surfaktan verildikten sonra düzeldi. 1, 3, 5, 6, 8, 10 ve 17 nolu vakalarda siyanoz ortadan kalkmadan hayvanlar öldüler.

Surfaktan verilmesi sırasında 12, 15, 17 ve 19 nolu vakalarda bradikardi ve kalpte ritm bozukluğu tespit edildi. 12, 15 ve 19 nolu vakalarda kalpteki bu ritm bozukluğu ve bradikardi surfaktan verilmesi tamamlandıktan sonra kayboldu. 17 nolu vakadaki bradikardi ve ritm bozukluğu ortadan kalkmadan hayvan surfaktan uygulanması sırasında öldü.

Surfaktan verilmesi tamamlandıktan sonra 2, 4, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20 nolu vakalarda solunum zorluğunun şiddeti belirgin olarak azaldı. 2 nolu vakada surfaktan uygulamasından 1 gün sonra, 7, 14, 15 ve 19 nolu vakalarda 2 gün sonra, 4, 9, 11, 18 ve 20 nolu vakalarda 3 gün sonra, 12 nolu vakada 4 gün sonra, 13 nolu vakada 7 gün sonra solunum tamamen normale döndü. 16 nolu vakada surfaktan uygulamasını takiben azalan solunum problemleri tam olarak düzelmedi. Bu hastanın mukopurulent bir burun akıntısı vardı ve ölene kadar devam etti.

Çalışmadaki 5, 10 ve 17 nolu vakalar surfaktan verilmesi sırasında, 6 nolu vaka surfaktan uygulaması tamamlandıktan hemen sonra, 8 nolu vaka surfaktan

uygulamasından 30 dakika sonra, 3 nolu vaka surfaktan uygulamasından 8 saat sonra, 1 nolu vaka surfaktan uygulamasından yaklaşık 10 saat sonra ve 16 nolu vaka surfaktan uygulamasından 5 gün sonra öldüler. Tedaviden sonraki 1. günde 7 ve 5. günde 1 vaka olmak üzere toplam 8 buzağı öldü.

Çalışmadaki 9 ve 14 nolu vakalar surfaktan verilmesinden 4 saat sonra, 2 nolu vaka 8 saat sonra, 4 nolu vaka 10 saat sonra, 7, 11, 12, 18, 19 ve 20 nolu vakalar 1 gün sonra, 13, 15 ve 16 nolu vakalar 1,5 gün sonra sternal pozisyonda yatmaya başladı.

Çalışmadaki 2, 4, 7, 11, 14, 18 ve 19 nolu vakalar surfaktan uygulandıktan 2 gün sonra, 9, 13 ve 15 nolu vakalar 3 gün sonra, 12 ve 20 nolu hastalarsa surfaktan uygulandıktan 5 gün sonra ayağa kalktılar. 16 nolu vaka hiç kalkamadı.

Emme refleksi 9 nolu vakada surfaktan uygulanmasından yaklaşık 5 saat sonra, 14 nolu vakada 10 saat sonra, 2, 4, 7, 11, 12, 18, 19 ve 20 nolu vakalarda 1 gün sonra, 13 ve 15 nolu vakalarda 1,5 gün sonra başladı. 16 nolu vakada 5 gün süresince emme refleksi hiç şekillenmedi.

Çalışmanın 2 nolu vakasında saptanan opistotonus tedavi başladıktan 8-10 saat sonra azaldı ve ertesi gün kayboldu. 19 nolu vakadaki opistotonus, 1 gün sonra azalırken, yaklaşık 2 gün sonra ortadan kalktı. 20 nolu vakadaysa opistotonus tedaviye başladıktan 2 gün sonra azaldı ve 3 gün sonra tamamen kayboldu. 1 nolu vaka opistotonus durumunda hiçbir iyileşme görülmeden öldü.

Çalışmadaki 1, 3 ve 17 nolu vakalar pupilla refleksi takip edilemeden öldüler. 2, 12, 16 ve 19 nolu hastalarda tedavi süresince pupilla refleksi hiç şekillenmedi. 7 ve 20 nolu vakalarda ise tedavi başladıktan bir gün sonra pupilla refleksi çok az vardı.

Konjunktivalardaki hiperemi ve skleral damarlardaki dolgunluk 2, 4, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 19 ve 20 nolu vakalarda tedavi süresince azaldı ve kayboldu. Hastalar mekonyumlarını attıklarında konjunktivalarındaki hiperemi ve skleral damarlarındaki dolgunluk belirgin olarak azaldı. 16 nolu vaka 5 gün yaşamasına ve mekonyumunu atmasına rağmen konjunktivasındaki hiperemi ve skleral damarlarındaki dolgunluk kaybolmadı. 1, 3, 5, 6, 8, 10 ve 17 nolu vakaların konjunktivalarındaki hiperemi ve skleral damarlarındaki dolgunluk ortadan kalkmadı.

Çalışmada kullanılan hayvanların surfaktan uygulamasından önce ve surfaktan uygulamasından 24 saat sonraki hematokrit değerleri ve total plazma protein konsantrasyonları Tablo 3'de gösterilmiştir. Çalışmadaki hayvanların hematokrit ve total plazma proteini değerlerinin aritmetik ortalaması surfaktan uygulamasından önce sırasıyla %38,8 ve 4,19 g/dl, surfaktan uygulamasından 24 saat sonra ise %33,07 ve 3,89 g/dl olarak belirlendi.

Çalışmada kullanılan hayvanların surfaktan uygulamasından önce ve surfaktan uygulamasından 2 ve 24 saat sonra arteriyal kanlarındaki pH, pCO₂ ve pO₂ değerleri Tablo 4'de; glikoz, laktat ve bikarbonat değerleri ise Tablo 5'de gösterilmiştir.

Çalışmadaki tüm hayvanların surfaktan uygulamasından önce ve surfaktan uygulamasından 2 ve 24 saat sonraki arteriyal kan pH, pO₂, pCO₂, laktat ve HCO₃ düzeylerinin aritmetik ortalamaları, minimum-maksimum değerleri ve bu değerler arasındaki farklılıkların önemi Tablo 6'da gösterilmiştir.

Çalışmada kullanılan hayvanların arteriyal pH, pO₂-pCO₂, laktat ve bikarbonat değerleri sırasıyla Şekil 2, 3, 4 ve 5'de grafik olarak gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışmada kullanılan hayvanların gebelik süreleri cinsiyetleri, ırkları ve canlı ağırlıkları.

Vaka No	Gebelik Süresi (gün)	ırkı	Cinsiyeti	Canlı Ağırlığı (kg)
1	240	Simental melezi	Dişi	20
2	260	Simental melezi	Dişi	30
3	258	Simental melezi	Dişi	30
4	255	Simental melezi	Erkek	30
5	240	Simental melezi	Erkek	25
6	242	Simental melezi	Erkek	20
7	263	Montafon	Erkek	25
8	250	Simental melezi	Erkek	27
9	262	Simental melezi	Erkek	31
10	251	Simental melezi	Dişi	27
11	255	Simental melezi	Erkek	30
12	247	Simental melezi	Dişi	20
13	251	Simental melezi	Dişi	20
14	255	Simental Melezi	Dişi	28
15	226	Simental melezi	Dişi	22
16	249	Simental melezi	Erkek	26
17	258	Simental melezi	Erkek	25
18	255	Simental melezi	Dişi	22
19	261	Simental melezi	Erkek	30
20	263	Simental melezi	Erkek	35

Tablo 2. Çalışmada kullanılan hayvanların surfaktan uygulamasından önce ve surfaktan uygulamasından 2 ve 24 saat sonraki vücut sıcaklıkları (T), nabız (P) ve solunum frekansları (R).

Vaka No	Surfaktan Uygulamasından Önce			Surfaktan Uygulamasından 2 Saat Sonra			Surfaktan Uygulamasından 24 Saat Sonra		
	T (°C)	P	R	T (°C)	P	R	T (°C)	P	R
1	<35	68	40	<35	116	48	-	-	-
2	38,4	112	40	38,4	116	62	38,3	120	62
3	<35	60	28	<35	92	40	-	-	-
4	<35	112	40	36,7	116	36	38,8	120	44
5	<35	104	28	-	-	-	-	-	-
6	<35	112	32	-	-	-	-	-	-
7	37,5	160	44	37,8	164	48	38,2	164	48
8	35,5	148	28	-	-	-	-	-	-
9	36	140	40	36,2	156	52	38,3	152	40
10	35,7	144	36	-	-	-	-	-	-
11	37,1	132	32	37,8	136	36	38,5	140	40
12	35,8	176	16	38,0	144	48	38,0	144	48
13	<35	146	72	38,0	112	60	38,4	152	60
14	38,2	124	64	38,2	120	64	38,2	120	56
15	37,5	124	36	38,5	128	60	38,0	128	52
16	<35	52	12	37,3	120	60	35,5	120	52
17	35,7	140	20	-	-	-	-	-	-
18	37,5	144	44	38,3	148	48	38,3	148	40
19	37,3	116	16	37,4	128	36	38,0	128	40
20	36,3	164	64	38,8	172	68	38,5	128	68

Tablo 3. Çalışmada kullanılan hayvanların surfaktan uygulamasından önce ve surfaktan uygulamasından 24 saat sonraki hematokrit değerleri ve total plazma protein (TP) konsantrasyonları.

Vaka No	Surfaktan uygulamasından önce		Surfaktan uygulamasından 24 saat sonra	
	Hematokrit (%)	TP (g/dl)	Hematokrit (%)	TP (g/dl)
1	39	3,6	-	-
2	41	4,0	34	3,2
3	42	3,8	-	-
4	37	4,2	32	3,6
5	38	3,8	-	-
6	40	4,0	-	-
7	41	4,0	33	3,2
8	39	4,0	-	-
9	41	5,0	32	4,6
10	41	4,2	-	-
11	35	4,8	35	5,0
12	41	5,2	33	4,6
13	30	3,8	30	3,8
14	38	3,8	33	3,4
15	37	3,8	34	3,6
16	41	4,4	34	4,0
17	40	4,2	-	-
18	39	3,8	34	3,4
19	41	4,8	34	4,0
20	35	4,6	32	4,2

Tablo 4. Çalışmada kullanılan hayvanların surfaktan uygulamasından önce ve surfaktan uygulamasından 2 ve 24 saat sonraki arteriyal kan pH, pCO₂, pO₂ değerleri.

Vaka No	Surfaktan Uygulamasından Önce			Surfaktan Uygulamasından 2 Saat Sonra			Surfaktan Uygulamasından 24 Saat Sonra		
	pH	pCO ₂ (mmHg)	pO ₂ (mmHg)	pH	pCO ₂ (mmHg)	PO ₂ (mmHg)	pH	pCO ₂ (mmHg)	pO ₂ (mmHg)
1	7,150	37,8	28,0	7,201	20,7	-	-	-	-
2	7,355	46,7	52,6	7,357	51,7	86,9	7,355	48,4	64,7
3	7,087	76,5	12,4	6,962	69,0	12,2	-	-	-
4	7,127	73,4	29,2	7,232	55,2	39,3	7,324	49,3	62,6
5	6,711	101,3	24	-	-	-	-	-	-
6	6,807	59,6	25,7	-	-	-	-	-	-
7	7,274	43,9	32,8	7,295	40,8	36,3	7,373	53,5	40,8
8	6,880	90,7	16,3	-	-	-	-	-	-
9	7,257	60,4	27,7	7,596	23,8	89,5	7,437	36,4	123
10	6,890	93,0	20,8	-	-	-	-	-	-
11	7,132	70,6	30,4	7,263	56,1	38,7	7,352	43,7	57,6
12	7,223	55,7	25,7	7,256	56,1	176	7,300	52,9	45,9
13	6,926	81,9	28,9	7,195	56,7	150	7,400	56,7	58
14	7,306	55,2	39,5	7,339	53,6	71,9	7,394	41,4	71,3
15	7,285	59,6	26,8	7,223	66,5	28,7	7,388	57,8	63,9
16	6,934	89,8	21,3	7,094	81,4	35,9	7,297	52,4	31,8
17	7,186	65,4	25	-	-	-	-	-	-
18	7,129	97,2	29,7	7,281	70,8	51,1	7,386	50,3	49,9
19	7,271	56,5	43,2	6,968	86,9	133	7,238	46	245
20	7,283	54,6	35,8	7,264	62,1	39,2	7,412	47,2	43,9

Tablo 5. Çalışmada kullanılan hayvanların surfaktan uygulamasından önce ve surfaktan uygulamasından 2 ve 24 saat sonraki arteriyal kan glikoz, laktat ve HCO₃ değerleri.

Vaka No	Surfaktan Uygulamasından Önce			Surfaktan Uygulamasından 2 Saat Sonra			Surfaktan Uygulamasından 24 Saat Sonra		
	Glikoz (mg/dl)	Laktat (mg/dl)	HCO ₃ (mEq/l)	Glikoz (mg/dl)	Laktat (mg/dl)	HCO ₃ (mEq/l)	Glikoz (mg/dl)	Laktat (mg/dl)	HCO ₃ (mEq/l)
1	97	56	12,6	39	41	-	-	-	-
2	167	45	24,6	47	24	26,6	102	39	25,3
3	33	71	15,5	64	104	10,2	-	-	-
4	83	111	18,4	95	102	20,1	88	65	22,1
5	87	138	17,7	-	-	-	-	-	-
6	4	238	6,9	-	-	-	-	-	-
7	107	99	19	153	97	19,1	114	9	30,2
8	243	129	11,2	-	-	-	-	-	-
9	68	59	22,7	89	82	21,2	77	15	27,4
10	47	104	15,6	-	-	-	-	-	-
11	80	50	23,6	97	54	22,9	102	37	31,2
12	123	34	19,1	27	21	21,3	96	26	23,4
13	40	90	11,4	29	80	19,2	76	13	32,1
14	75	31	24,9	154	26	26,2	104	20	24,8
15	85	19,3	28,4	126	54	27,8	144	26,4	34,6
16	208	152,5	19,9	245	102,9	25,1	36	71,3	26,3
17	-	163,4	25,4	-	-	-	-	-	-
18	-	65,7	30,1	-	34,7	33,9	40	41,5	30,1
19	34	24	22,4	182	78	13,6	87	83	18
20	84	53	22,9	47	53	24,0	97	28	28,6

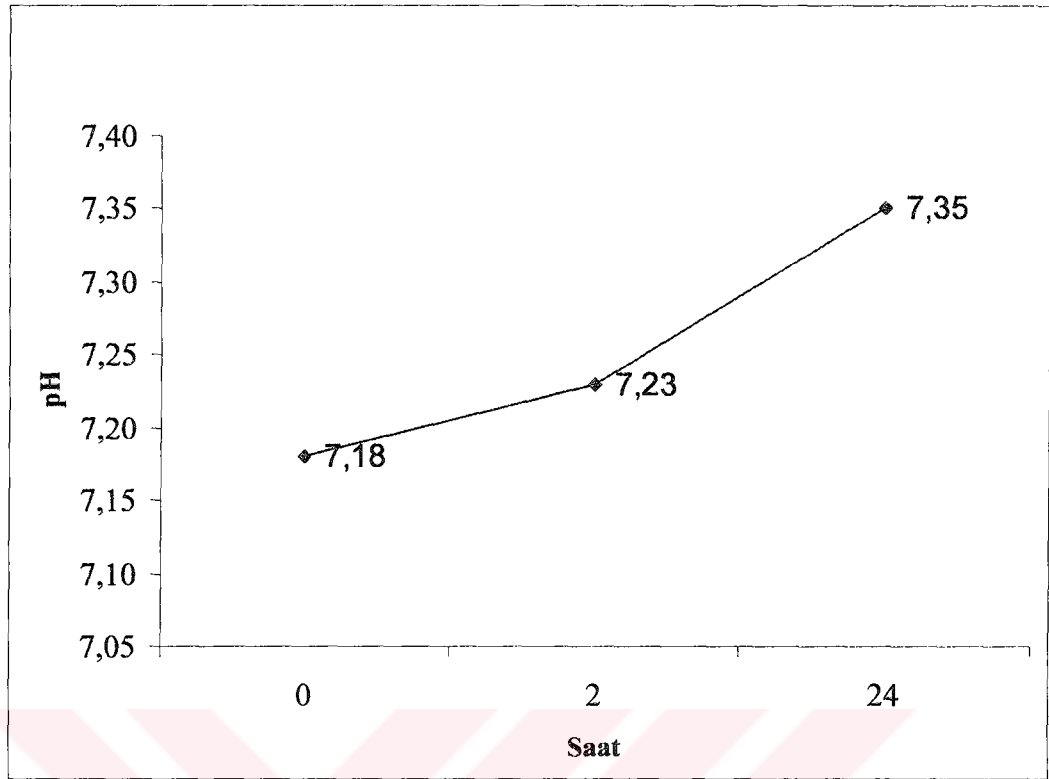
Tablo 6. Çalışmada kullanılan hayvanların surfaktan uygulamasından önce ve surfaktan uygulamasından 2 ve 24 saat sonraki arteriyal kan pH, pO₂, pCO₂, laktat ve HCO₃ düzeylerinin aritmetik ortalamaları, minimum-maksimum değerleri ve bu değerler arasındaki farklılıkların önemi.

	Surfaktan uygulamasından önce (n=20)	Surfaktan uygulamasından 2 saat sonra (n=15[#])	Surfaktan uygulamasından 24 saat sonra (n=13)
pH	7,18±0,03 ^{b**} (6,71 - 7,36)	7,23±0,03 ^{b**} (6,96 - 7,60)	7,35±0,01 ^{a**} (7,24 - 7,44)
pO₂	31,14±2,58 ^{b**§} (12,4 - 52,6)	70,62±13,43 ^{a**} (12,2 - 176)	73,72±15,53 ^{a§} (31,8 - 123)
pCO₂	63,99±4,41 ^{a**} (37,8 - 101,3)	56,76±4,71 ^{a§} (20,7 - 86,9)	48,92±1,68 ^{b**§} (36,4 - 57,8)
Laktat	64,03±9,34 ^{a§} (24 - 238)	63,57±7,87 ^{a§} (21 - 104)	36,47±6,47 ^{b§} (9 - 71,3)
HCO₃	21,63±1,31 ^{b§} (6,9 - 30,1)	22,22±1,58 ^{b§} (10,2 - 33,9)	27,23±1,26 ^{a§} (18 - 34,6)

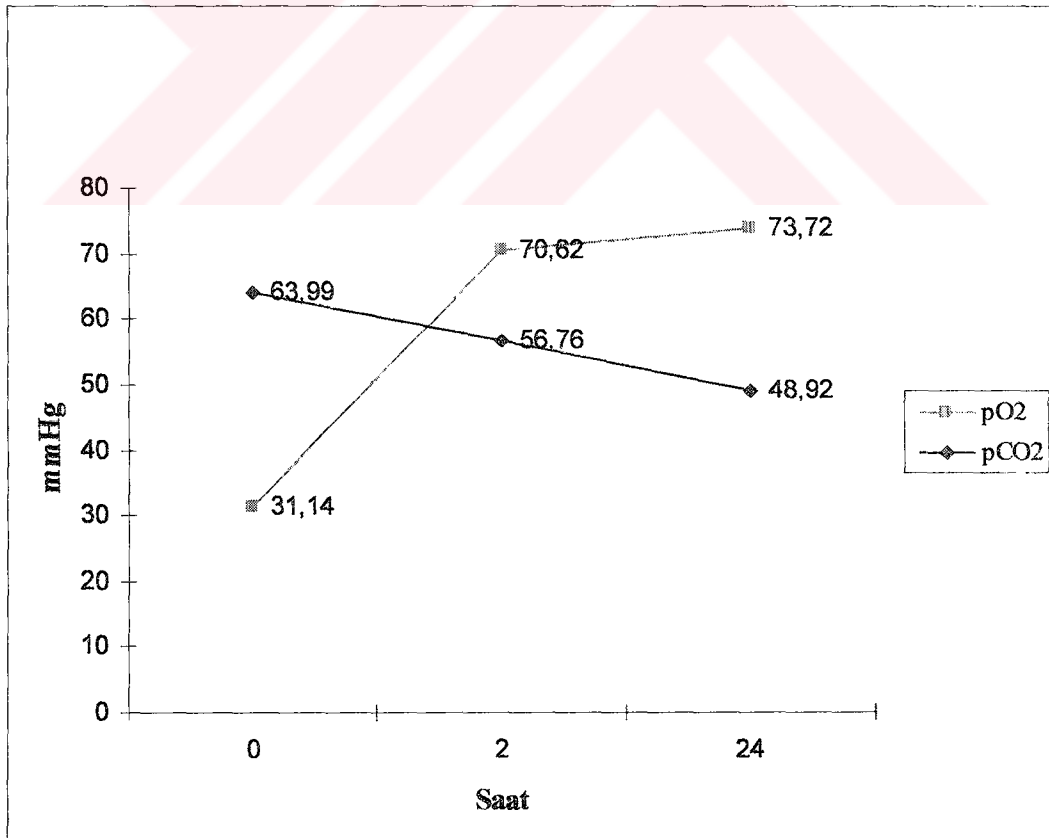
§: p<0,05, **: p<0,01

#: Surfaktan uygulamasından 2 saat sonra pO₂ ve HCO₃ için n değeri 14'tür.

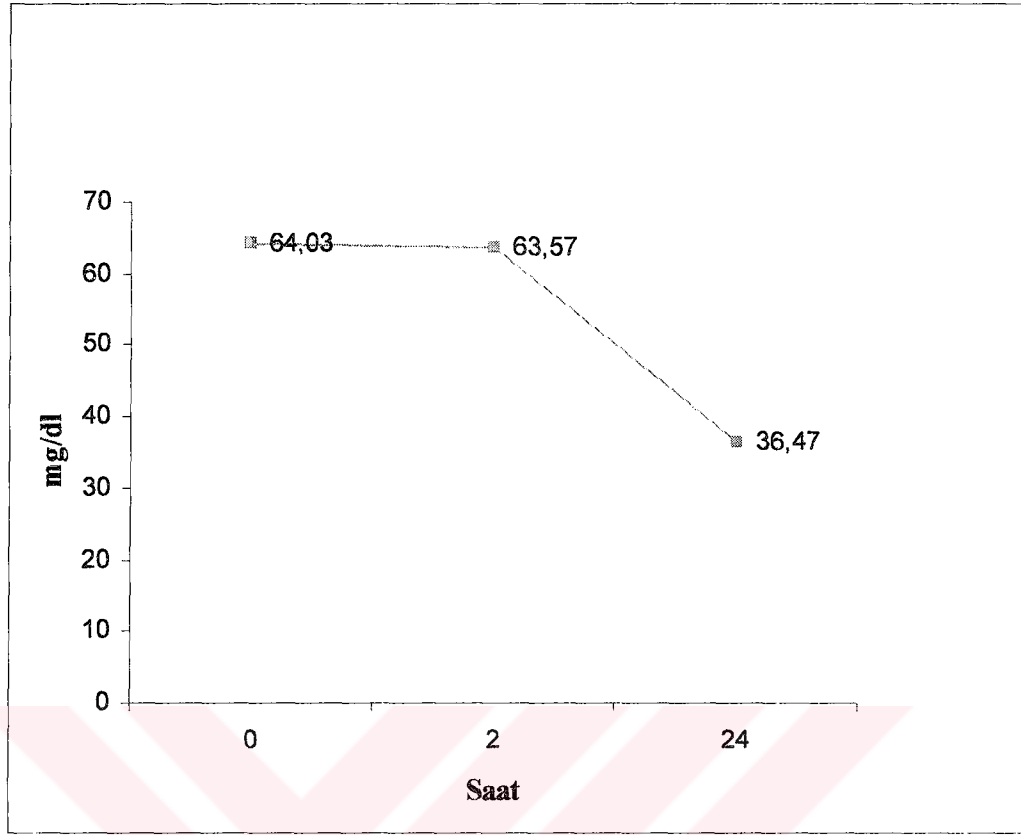
Not: Aynı satırdaki farklı harfler arasındaki değerler önemlidir.



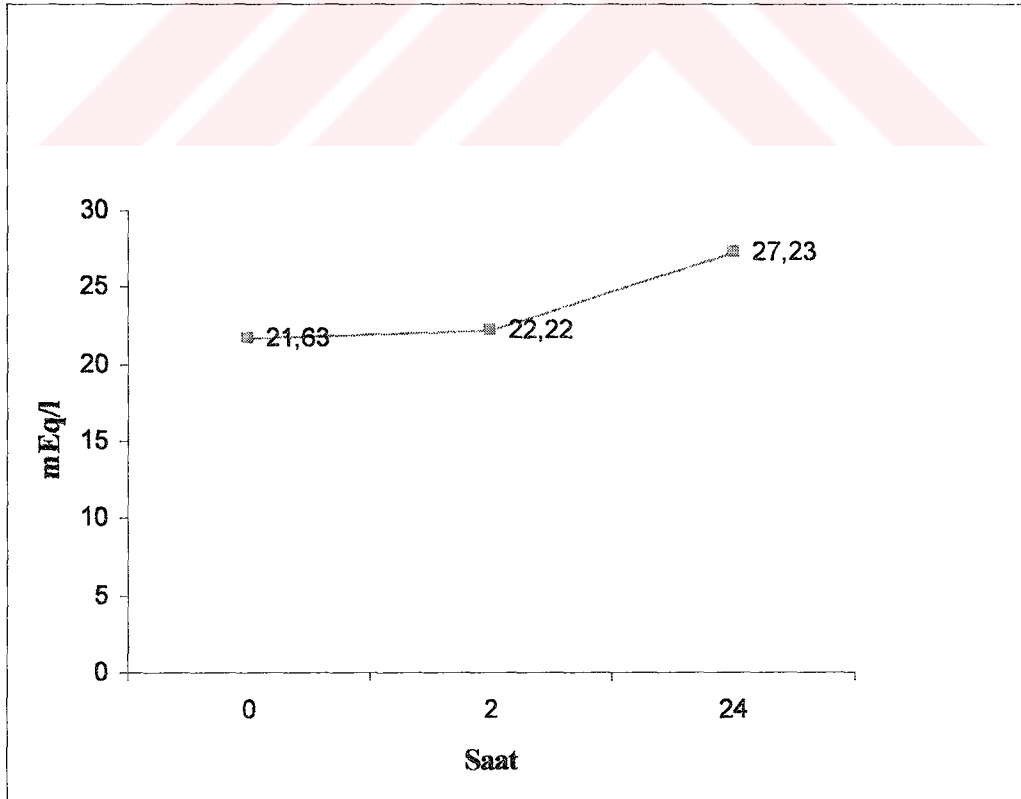
Şekil 2. Çalışmada kullanılan hayvanların arteriyel pH değerleri.



Şekil 3. Çalışmada kullanılan hayvanların arteriyel pO₂ ve pCO₂ değerleri.



Şekil 4. Çalışmada kullanılan hayvanların arteriyal laktat değerleri.



Şekil 5. Çalışmada kullanılan hayvanların arteriyal HCO₃ değerleri.

6. TARTIŞMA

Prematüre doğumlara bağlı buzağı ölümleri sığır yetiştiriciliğinde önemli ekonomik kayıplara neden olmaktadır. Harris ve Shearer (9), prematüre buzağı oranını %1,6 ve prematürelige bağlı ölümlerin toplam buzağı ölümlerindeki payını %18 olarak ifade etmişlerdir. Prematüre bebek ölümleri ise insan hekimliğinin önemli bir sorunudur (142). Prematüre bebeklerin tedavisinde eksojen surfaktanların kullanılmaya başlamasıyla birlikte, bu bebeklerdeki ölüm oranlarının önemli derecede azaldığı bilinmesine karşın, henüz günümüzde veteriner hekimlikte bu tedavi uygulanmamaktadır (183). Sezaryenle doğurtulan prematüre kuzularda yapılan deneysel çalışmalarda eksojen surfaktanlar kullanılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır (28,102,135). Ancak bu çalışmalar prematüre bebeklerde surfaktan kullanımına temel teşkil etmek amacıyla yapılan deneysel çalışmalar olup, sağlanan şartlar klinikte karşılaşılan prematüre şartlarından çok farklıdır. Bu nedenle tanı ve tedavileri için kliniklere getirilen prematüre buzağılarda surfaktan replasman tedavisinin etkinliğinin belirlenmesi önem arz etmektedir.

Sığırların ortalama gebelik süresi 284 gün olarak kabul edilmektedir (3). Çalışmada kullanılan hayvanların ortalama gebelik süresi ise 252 gün olarak belirlenmiş olup, bu değer sığırların ortalama gebelik süresinin oldukça altındadır. Bu buzağılarda kılların kısa ve parlak, kulakların kolay eğilebilir, tırnakların yumuşak ve kesici dişlerin çıkmamış olması literatürde prematüreler için bildirilen kriterlere uygundur (51,147,183). Çalışmada kullanılan hayvanların canlı ağırlıklarının aritmetik ortalamaları 26,150 kg olarak bulunmuş olup, en

düşük canlı ağırlık 20 kg, en yüksek canlı ağırlık ise 35 kg'dır. Normal sürede doğan Danimarka Kırmızısı ve Holştayn ırkı buzağuların canlı ağırlık ortalamaları $41,7\pm 3,1$ kg olarak belirlenmiştir (171). Gebelik süresi ortalamaları $283,9\pm 5,2$ gün olan Holştayn ırkı buzağuların canlı doğum ağırlık ortalamalarının ise $41,6\pm 4,9$ kg olduğu bildirilmiştir (204). Bir diğer kaynakta ise Simental ve Montafon ırkı buzağuların ortalama canlı doğum ağırlıklarının 40 kg olduğu vurgulanmıştır (6). Çalışmadaki hayvanların ortalama canlı ağırlıkları, araştırmacıların belirledikleri değerlerin oldukça altındadır. Çalışmadaki buzağuların ortalama $26,150$ kg'lık canlı ağırlık değeri, Danimarka Kırmızısı ve Holştayn ırkı prematüre buzağularda $29,7\pm 0,7$ kg olarak bildirilen ortalama canlı ağırlık değerinin de altında belirlenmiştir (171). Lammoglia ve arkadaşları (119) da prematüre buzağuların normal sürede doğan buzağulara göre daha düşük canlı ağırlığa sahip olduklarını tespit etmişlerdir.

Sığırlarda abort ve prematüre tanımlamalarını gebelik sürelerini esas alarak yapan kaynaklar mevcuttur. Dış ortamda yaşama şansı olmayan fötusun gebelik süresi tamamlanmadan çoğunlukla ölü ve bazen de canlı olarak uterustan çıkarılması abort olarak tanımlanmaktadır (4). Bir kaynak (4) gebeliğin 200. gününden önce şekillenen doğumları, diğer bir kaynak (192) ise gebeliğin 42.-260. günleri arasında meydana gelen doğumları abort olarak kabul etmektedir. Çalışmada surfaktan uygulaması yapılan ve gebelik süresi 260 günden az olan buzağuların yaşadığı tespit edilmiştir. Surfaktan uygulanmasıyla daha kısa gebelik süresine sahip olan prematüre buzağuların hayatta kalma oranı arttıkça, prematüre ve abort için yapılan bazı süre tanımlamalarının da yeniden gözden geçirilmesi gerekecektir.

Hayvanların hepsindeki genel güçsüzlük, ayağa kalkamama ve hatta sternal pozisyonda yatamama hali araştırmacıların (104,171) prematüre buzağular için bildirdiklerine uygundur. Buzağular genellikle doğumdan sonraki 2-3 dakika içerisinde sternal pozisyonda yatmaya, 15-30 dakika içerisinde de ayağa kalkmaya çalışırlar. Fakat hipoksik yeni doğan buzağuların sternal yatış pozisyonunu almaları ve bunu korumaları zordur. (46). Sternal yatış pozisyonu zamanının belirlenmesi pratik olarak yeni doğan bir buzağının hali hazırdaki durumunu belirlemede önemli bir parametre olarak kabul edilmektedir. Doğumdan sonraki ilk 15 dakika içinde sternal pozisyon alamayan buzağuların özel bir bakıma veya tedaviye ihtiyaç duyacakları vurgulanmıştır (173). Çalışmada kullanılan 13 nolu vaka dışındaki diğer tüm hayvanların anamnezinden hiçbirinin doğduktan sonra sternal pozisyonda yatamadıkları öğrenilmiştir. 13 nolu vaka ise sezaryenle doğumundan itibaren izlenmiş ve bu hastanın da sternal pozisyonda yatamadığı belirlenmiştir.

Normal bir buzağıda, parmak aracılığıyla uyarıldığında emme refleksi 2-20 dakika içinde meydana gelmektedir (183). Doğumlarından sonra çok daha fazla süre geçmiş olmasına karşın çalışmada kullanılan hayvanların hiçbirinde tedavi öncesinde emme refleksi tespit edilememiştir. Bu durum Schmidt ve arkadaşlarının (171), prematüre buzağularda emme refleksinin şekillenmediği şeklindeki tespitleriyle uygunluk göstermektedir. Hipoksi ve hipoterminin de yeni doğan buzağularda emme refleksini ve kolostrum alımını azalttığı bildirilmektedir (206).

RDS ya da eski tanımıyla hiyalin membran hastalığı, yetersiz surfaktan fonksiyonuna bağlı olarak prematüre infantlarda ilerleyici olarak gelişen solunum

zorluğu ve siyanoz ile karakterizedir (11,142). Anamnezden, çalışmada kullanılan prematüre buzağılarda doğumu izleyerek derece derece solunum problemlerinin geliştiği, klinik muayenede ise solunum zorluğu, taşipne veya apne ve siyanozun varlığı tespit edilmiştir. Çalışmada saptanan bulgular RDS'li prematüre bebekler için bildirilenlerle uyum içerisindedir (11,133). Uystepruyst ve arkadaşları (199), doğumu izleyen ilk 24 saat içerisinde yaptıkları ölçümlerde, sağlıklı buzağuların solunum frekanslarını 55-75 değerleri arasında belirlemişlerdir. Çalışmada kullanılan hayvanlarda surfaktan uygulamasından önce 36,6 olarak belirlenen solunum frekansının aritmetik ortalaması değeri surfaktan uygulamasını izleyen dönemde artarak, 2 saat sonra 51,1 ve 24 saat sonra 50 olarak saptanmıştır. Buzağılarda surfaktan uygulamasından önce saptanan apne nedeniyle düşük olarak belirlenen solunum frekansı surfaktan uygulamasından sonra araştırmacıların (199) bildirdikleri sınırlarda olmamasına karşın artış göstermiştir.

Çalışmada kullanılan buzağuların 123,9 olarak belirlenen nabız frekanslarının aritmetik ortalaması, araştırmacıların (200) sağlıklı yeni doğan buzağılarda bildirdikleri değerlerin altındadır. Çalışmadaki prematüre buzağuların 3 tanesinde bradikardi tespit edilmiştir. Prematüre bebeklerde de RDS'ye bağlı olarak bradikardinin meydana geldiği bildirilmiştir (133).

Çalışmada kullanılan hayvanlarda, nabız frekanslarının aritmetik ortalamaları surfaktan uygulanmasından sonra artarak, 2 saat sonra 131,2, 24 saat sonra ise 135,6 olarak belirlenmiştir. Çalışmada kullanılan hayvanların bazılarında surfaktan uygulanmasından önce var olan bradikardinin, surfaktan uygulamasından sonra ortadan kalktığı tespit edilmiştir. Surfaktan uygulaması sırasında bazı vakalarda ortaya çıkan bradikardinin ise surfaktan verilmesi

sırasında karşılaşılan bir durum olduğu vurgulanmıştır (90). Bu durum, surfaktan uygulaması esnasında hastanın baş ve boynunun tutulmasına bağlı olarak ortaya çıkan vagal refleksten kaynaklanmaktadır (101). Yine surfaktan uygulaması sırasında şekillenen aritminin N. vagusun etkisiyle (vagal pulmoner reseptörlerin etkilenmesine bağlı olarak) meydana geldiği düşünülmektedir. Bu durum derin solunum hareketleriyle şiddetlenmektedir (18).

Literatürde (3) sığırlarda normal vücut sıcaklığının alt sınırının $38,1^{\circ}\text{C}$ olduğu bildirilmiştir. Yeni doğan sağlıklı buzağılarda yapılan bir çalışmada, vücut sıcaklığının doğumdan sonraki 2. saatte $38,6^{\circ}\text{C}$, 3. saatte $38,7^{\circ}\text{C}$ ve 24. saatte $38,8^{\circ}\text{C}$ olduğu tespit edilmiştir (200). Yine yeni doğan sağlıklı buzağılarda yapılan bir başka çalışmada ise vücut sıcaklığı doğumdan sonraki 2. saatte $38,6^{\circ}\text{C}$, 6. saatte $38,5^{\circ}\text{C}$ ve 24. saatte ise $38,8^{\circ}\text{C}$ olarak ölçülmüştür (199). Çalışmaya alınan prematüre buzağuların 2 ve 14 nolu vakalar dışındakilerinin vücut sıcaklıkları $38,1^{\circ}\text{C}$ 'nin altındadır. Hayvanların 7 tanesinin vücut sıcaklığı ise 35°C 'nin altında tespit edilmiştir. Lammoglia ve arkadaşları (119), prematüre buzağuların normal sürede doğan buzağılara göre daha düşük vücut sıcaklıklarına (ortalama 8°C) sahip olduklarını ve prematüre buzağuların soğuğa toleranslarının az olduğunu belirlemişlerdir. Çalışmada kullanılan prematüre buzağuların vücut sıcaklıklarının normal sınırlar içinde olmaması, muhtemelen hipoksiden ve hayvanların soğuğa maruz kalmalarından kaynaklanmaktadır. Hipoksinin vücudun termoregülasyon merkezindeki ısı noktasını aşağı çektiği belirlenmiştir (60,125). Azalan vücut sıcaklığı metabolizmayı azaltacak ve dolayısıyla organizmanın oksijen talebi de azalacaktır. Bu nedenle hipoksi süresince canlının hayatta kalma süresi uzayacaktır. Vücutta ısı üretimi başlıca kas aktivitesi sonucu

olmaktadır. Kas aktivitesi, görülmeyen kontraksiyonlardan genel bir titremeye kadar değişebilir. Yine hipoksiye bağlı olarak titremenin baskılandığı da tespit edilmiştir (61). Çalışmada kullanılan hayvanlarda titreme görülmemesi de muhtemelen şekillenmiş olan hipoksi nedeniyle.

Vücut sıcaklığının normal sınırlarda olduğu belirlenen ve ayrıca surfaktan uygulamasından sonra ölen vakaların dışında, surfaktan verildikten sonra tüm hayvanların vücut sıcaklığında artışlar tespit edilmiş ve bu artışlar bir vaka dışında da korunmuştur. Ancak 16 nolu vakada surfaktan uygulamasından 2 saat sonra vücut sıcaklığı $<35^{\circ}\text{C}$ 'den $37,3^{\circ}\text{C}$ 'ye yükselmesine karşın 24 saat sonra $35,5^{\circ}\text{C}$ 'ye düşmüştür.

Çalışmada kullanılan prematüre buzağuların bazılarında gözlemlenen opistotonusun muhtemelen tiamin yetersizliğine bağlı olarak şekillenmiş olabileceği kanaatine varılmıştır. Bu buzağularda tiamin uygulamasından sonra belirgin bir iyileşmenin görülmesi bu kanaati güçlendirmektedir (183).

Adams ve arkadaşları (1), sağlıklı buzağuların hematokrit değerlerini doğumdan sonra $41,4\pm 6,1$, 24 saat sonra $34,3\pm 6,2$ ve 48 saat sonra ise $32,1\pm 5,5$ olarak tespit etmişlerdir. Çalışmada kullanılan buzağuların hematokrit değerlerinin ortalaması, sıvı tedavisine başlanılmadan önce $38,8$ olarak belirlenmiştir. Çalışmada kullandığımız buzağulardan hiçbirinin kan örnekleri eş zamanlı olarak alınmamıştır. 10 ve 17 nolu vakalar, doğduktan 2 gün sonra kliniğe getirilmişlerdir. Bunların hematokrit değerleri sırasıyla 41 ve 40 olarak ölçülmüştür. Bu değerler araştırmacıların (1) buzağularda doğumdan 2 gün sonra buldukları değerlere ($32\pm 5,5$) göre daha yüksektir. Bu farklılık, çalışmada kullanılan buzağuların kolostrom almamaları ile açıklanabilir. Çalışmada surfaktan

uygulamasını takiben İV yolla sıvı tedavisine başlanılmıştır. Bu amaçla da ilk tercih edilen sıvı %0,9 NaCl olmuştur. Zira, hipotansiyonlu erken doğan infantlarda serum fizyolojinin tedavide %5 albümin kadar etkili olduğu ve ilave olarak da ilk 48 saatte daha az sıvı birikimine neden olduğu ifade edilmektedir (184). Çalışmada kullanılan hayvanlarda İV sıvı tedavisi sonrasında belirlenen %33,07'lik hematokrit değeri ortalaması araştırmacıların (1) bulguları ile benzerlik göstermektedir.

Quigley ve arkadaşları (154), yeni doğan buzağılarda TP miktarını 4,48-4,58 g/dl olarak, Adams ve arkadaşları (1) ise $4,8 \pm 0,3$ g/dl olarak belirlemişlerdir. Çalışmada kullanılan prematüre buzağılarda tedaviden önce ortalama 4,19 g/dl olarak belirlenen TP değeri, araştırmacıların (1,154) belirlediği değerlerden düşüktür. Bu da muhtemelen prematüre buzağuların annelerinin bakım ve beslenme şartları ve erken doğumla alakalıdır. Adams ve arkadaşları (1), doğumdan 24 saat sonra TP miktarını $5,9 \pm 0,7$ g/dl olarak tespit etmişlerdir. Hayvanlar bu süre zarfında kolostrum almışlardır. Uystepuyst ve arkadaşları (200), yeni doğan sağlıklı buzağılarda doğumdan sonraki 1. günde TP miktarını 6g/dl'nin üzerinde tespit etmişlerdir. Çalışmada kullanılan hayvanların hidrasyonu sağlandığında TP konsantrasyonu ortalama 3,89 g/dl olarak belirlenmiştir ki bu değer yukarıdaki değerlerin oldukça altındadır. Bir başka çalışmada da doğumdan sonra kolostrumla beslenen buzağılarda doğumdan sonraki 24. saatte total serum protein miktarının arttığı belirlenmiştir (120). Çalışmada kullanılan prematüre buzağuların TP miktarının düşük olması, hayvanların doğduktan sonra hiç kolostrum almamaları nedeniyledir.

Adams ve arkadaşları (1), doğumdan sonraki 1, 4, 12, 24 ve 48. saatlerde sağlıklı buzağuların arteriyal kan örneklerini almışlar ve bu örneklerin pH değerinin 1. saatte en düşük ($7,30 \pm 0,05$), 48. saatte ise en yüksek ($7,42 \pm 0,02$) olduğunu tespit etmişlerdir. Birinci saatten başlayarak 48. saate kadar alınan kan örneklerinde pH'nın sürekli olarak arttığı belirlenmiştir. Uystepuyst ve arkadaşları (201), yeni doğan sağlıklı buzağularda yaptıkları çalışmada arteriyel pH değerini doğumdan sonraki 1. saatte 7,277, 2. saatte 7,306, 3. saatte 7,309, 6. saatte 7,334, 12. saatte 7,377, 18. saatte 7,402 ve 24. saatte ise 7,404 olarak tespit etmişlerdir. Yine Uystepuyst ve arkadaşları (200), yeni doğan sağlıklı buzağular üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada ise, doğumdan sonraki 2. saatte 7,3 olan arteriyel pH değerinin, 24. saatte 7,4 olduğunu ve doğumdan sonraki ilk 24 saatlik sürede arteriyel pH değerinin sürekli olarak arttığını belirlemişlerdir. Varga ve arkadaşları (204), yeni doğan tüm sağlıklı buzağularda doğum anında hafif bir respiratorik ve metabolik asidozun (ağırlıklı olarak respiratorik asidoz) var olduğunu fakat doğumdan sonraki 6 saatlik süre içinde bu asidoz halinin düzeldiğini ifade etmişlerdir. Aynı araştırmacılar, doğumdan sonraki ilk 24 saatlik sürede arteriyel pH değerinin arttığını, 6. saatte $7,352 \pm 0,04$ olan pH değerinin 24. saatte ise $7,422 \pm 0,04$ olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmada kullanılan 20 hastanın surfaktan verilmeden önceki arteriyel kan pH ortalaması olarak belirlenen $7,18 \pm 0,03$ değeri yukarıda ifade edilen değerlerin altındadır. Arteriyel pH'nın normal değerlerin altında kalmış olması, muhtemelen bu hayvanlardaki RDS'ye bağlı olarak gelişmiş olan bir respiratorik asidoz nedeniyledir. Düşük pH vücutta önemli bozukluklara yol açmaktadır. Hücre yapısı ve fonksiyonlarında önemli role sahip olan proteinler hem pozitif hem de negatif yük taşıdıklarından,

pH değişimlerine duyarlılık gösterirler. Aşırı asit ortam protein fonksiyonlarını, dolayısıyla tüm vücut fonksiyonlarını bozacaktır (58). Ayrıca asidozun bir diğer etkisi de kalbin kontraksiyon kuvvetini azaltmasıdır (145,181).

Çalışmada kullanılan buzağılarda surfaktan uygulamasından sonraki 2. saatte kan pH'sında görülen artış istatistiki olarak önemli olmamasına karşın, surfaktan uygulamasından 24 saat sonra, hem surfaktan verilmesinden önceki hem de verildikten 2 saat sonraki değerlere göre istatistiki olarak önemli ($p < 0,01$) bir artış tespit edilmiştir. pH'daki bu değişim kan pCO_2 ve laktat değerlerindeki azalma ve HCO_3 düzeylerindeki artışla ilişkili olarak şekillenmektedir. Notter ve arkadaşları (135), ortalama 127 günlük prematüre kuzularda yaptıkları deneysel çalışmada surfaktan uygulamadıkları grupta arteriyal pH'yı yarım saat ventilasyondan sonra $7,21 \pm 0,03$, 2 saat ventilasyondan sonra $7,21 \pm 0,4$, deneyin sonunda (10 saat sonra) ise $6,92 \pm 0,05$ olarak, surfaktan uyguladıkları grupta ise aynı zamanlarda sırasıyla $7,35 \pm 0,03$, $7,48 \pm 0,06$ ve $7,52 \pm 0,06$ olarak belirlemişlerdir. İkegami ve arkadaşları (93) ise 132 günlük prematüre kuzularda yaptıkları deneysel çalışmada, surfaktan uygulamadıkları hayvanlarda arteriyal pH'nın azaldığını, surfaktan uygulananlarda ise arttığını ($> 7,3$) vurgulamışlardır. Jobe ve arkadaşları (102) da prematüre kuzularda yaptıkları deneysel çalışmada, doğumlarından 40 dakika sonra surfaktan uygulamadıkları grupta ortalama arteriyal kan pH değerini $6,98$ ve pCO_2 değerini 90 mmHg olarak belirlerken surfaktan uyguladıkları grupta bu değerlerin fizyolojik değerlere ulaştığını vurgulamışlardır. Aynı araştırmacılar, surfaktan tedavisinden sonra kan pH değerindeki artışın, pCO_2 'deki azalmayla ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir. Fazla miktarda CO_2 verildiğinde organizmada aşırı miktarda H^+ açığa çıkmaktadır. Bu

durum ise pH değerinde bir azalmaya neden olur. Tam tersi olarak CO₂ değerinin azalmasıyla beraber pH da yükselmektedir (73). Çalışmadaki prematüre buzağılarda surfaktan uygulamasından sonra belirlenen kan pH'sındaki artış hiperkapninin azalmasıyla ilişkili olup araştırıcıların tespitleriyle paralellik göstermektedir.

Yeni doğan sağlıklı buzağılarda doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde arteriyal pO₂ değerlerinde sürekli bir artış belirlenmiştir (201). Adams ve arkadaşları (1), sağlıklı buzağıların arteriyal kanlarında pO₂ düzeylerini belirledikleri çalışmada en düşük değeri doğumdan sonraki 1. saatte 58,43±11,61 mmHg olarak, en yüksek değeri ise doğumdan sonraki 24. saatte 70,53±11,47 mmHg olarak saptamışlardır. Varga ve arkadaşları (204), yeni doğan sağlıklı buzağılarda arteriyal pO₂ değerini doğumdan sonraki 6. saatte 67,7±17,2 mmHg, 24. saatte ise 74,1±15,2 mmHg olarak tespit etmişlerdir. Uystepuyst ve arkadaşları (200), yeni doğan sağlıklı buzağılarda arteriyal pO₂ değerini doğumdan sonraki 2. saatte 65 mmHg, 6. saatte 80 mmHg, 24. saatte ise 85 mmHg olarak belirlemişlerdir. Drewry ve arkadaşları (45) ise, doğumdan sonraki 1. saatte arteriyal pO₂ değerini 75,11 mmHg olarak saptamışlardır. Çalışmada kullanılan buzağılarda surfaktan verilmeden önce tespit edilen 31,14±2,58'lik ortalama arteriyal pO₂ değeri, sağlıklı buzağılar için bildirilen değerlerin oldukça altındadır. Çalışmada kullanılan hayvanlarda belirlenen düşük arteriyal pO₂ değerleri prematüre buzağılarda önemli düzeyde bir hipoksinin varlığına işaret etmektedir. pO₂ akciğerlerdeki gaz değişiminin göstergesidir. Oksijen, CO₂'ye göre alveoldeki kapillarlardan yaklaşık 20 kez daha az diffüze olduğundan akciğer rahatsızlıklarında CO₂ değişiminin bozulmasından önce hipoksi şekillenmektedir.

Bu nedenle akciğer hastalıklarının tanısında pO_2 değerinin belirlenmesi önem taşımaktadır (47).

Surfaktan uygulamasından 2 ve 24 saat sonra çalışmada kullanılan hayvanların arteriyal kan pO_2 değerlerinde, başlangıç değerlerine göre sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$ güven eşiğinde artış belirlenmiş olması Notter ve arkadaşlarının (135) prematüre kuzularda deneysel olarak yaptıkları çalışmanın bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Yine Davis ve arkadaşlarının (41), prematüre kuzularda rekombinant SP-C içeren surfaktanın yararlılığını tespit etmek için yaptıkları deneysel çalışmada, hem doğal surfaktanla tedavi edilen kuzularda hem de rekombinant SP-C içeren surfaktanla tedavi edilen kuzularda uygulamayı izleyen dönemde pO_2 değerinde artışlar (sırasıyla 201 ± 10 mmHg ve 146 ± 8 mmHg) tespit edilmiştir. Carlton ve arkadaşlarının (28), 127-128 günlük prematüre kuzularda yaptıkları deneysel çalışmada da aynı şekilde surfaktan tedavisi sonucunda pO_2 'de önemli derecede artış belirlenmiştir. Jobe ve arkadaşları (102) da prematüre kuzularda yaptıkları deneysel çalışmada, surfaktan tedavisi sonucunda pO_2 değerinin ortalama 30 mmHg'dan 205 mmHg'ya çıktığını tespit etmişlerdir. Yine aynı çalışmada kullanılan bazı prematüre kuzularda, surfaktan uygulamasından sonra pO_2 değerlerinin 300 mmHg'nın üzerine çıktığı ve hastadaki asidoz durumu düzeldiği zaman pO_2 değerlerinin düştüğü belirlenmiştir. Davis ve arkadaşları (42), 35 prematüre bebek üzerinde yaptıkları çalışmada her bir infanta 90 mg surfaktan vermişler ve bunun sonucunda gaz değişiminde iyileşme ve alveolar oksijen basıncının arteriyal oksijen basıncına oranında azalma belirlemişlerdir. Prematüre bebeklerde yapılan diğer bir çalışmada, surfaktan uygulamasından sonraki 5 dakika içerisinde arteriyal pO_2 'de ortalama 57 mmHg'dan 148

mmHg'ya ulaşan bir artış tespit edilmiştir (37). Halliday ve arkadaşları (78) da şiddetli RDS'li bebeklerde surfaktan tedavisine bağlı olarak arteriyal oksijen basıncında artış belirlemişlerdir. Sun ve arkadaşları (185), mekonyum aspirasyonlu erişkin ratlarda eksojen surfaktan uygulamasını takiben arteriyal pO_2 'de hemen oluşan ve devam eden bir iyileşme tespit etmişlerdir.

Davis ve arkadaşları (42), RDS'li prematüre bebeklerde surfaktan tedavisine bağlı olarak akciğerin fonksiyonel rezidüel kapasitesinde artış belirlemişlerdir. Halliday ve arkadaşları (78) da, surfaktan tedavisi neticesinde arteriyal oksijen miktarında meydana gelen yükselmenin pulmoner kan akımındaki önemli bir artıştan kaynaklanmadığını vurgulamışlardır. Yine aynı çalışmada kardiyorespiratorik monitör vasıtasıyla göğüs duvarının hareketlerinde belirlenen derinlik artışının, artan pulmoner kompliyansın ve alveolar stabilizasyonun sonucu olduğu kanaatine varılmıştır. Araştırmacıların (78), kardiyorespiratorik monitör aracılığıyla tespit ettikleri göğüs duvarı hareketlerinin derinliğinde şekillenen artış, benzer şekilde çalışmada kullanılan buzağılarda surfaktan verilmesinden sonra klinik olarak gözlemlenmiştir. Ancak akciğer mekanikleri üzerine herhangi bir tespit yapılmamıştır. Goldsmith ve arkadaşları (65) da aynı şekilde surfaktan tedavisinden hemen sonra şekillenen oksijenlenmenin artan akciğer volümleriyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Uyestepruyst ve arkadaşları (201), sağlıklı 40 adet yeni doğan buzağıda yaptıkları çalışmada, doğumdan sonraki ilk 24 saat içinde arteriyal pCO_2 'nin sürekli olarak azaldığını tespit etmişlerdir. Adams ve arkadaşları (1), sağlıklı buzağuların doğumdan sonraki 1, 4, 12, 24, ve 48. saatlerde arteriyal kanlarındaki pCO_2 değerlerini belirledikleri çalışmada, pCO_2 değerinin 1. saatte $50,40 \pm 5,27$

mmHg iken daha sonraki ölçümlerde azaldığını ve 48. saatte $45,25 \pm 3,69$ mmHg olduğunu bildirmişlerdir. Varga ve arkadaşları (204), arteriyal pCO_2 değerini doğumdan sonraki 6. saatte $43,7 \pm 4,6$ mmHg, 24. saatte ise $43,6 \pm 5,1$ mmHg olarak tespit etmişlerdir. Uystepruyst ve arkadaşları (199), yaptıkları bir başka çalışmada ise sağlıklı buzağılarda arteriyal pCO_2 değerini doğumdan sonraki 12. saatte $47,5$ mmHg, 24. saatte ise 45 mmHg olarak belirlemişlerdir. Çalışmada kullanılan prematüre buzağuların surfaktan verilmeden önceki ortalama pCO_2 değeri $63,99 \pm 4,41$ mmHg olup araştırmacıların bildirdikleri değerlerden yüksektir. Çalışmadaki hayvanlarda belirlenen bu değer, Jobe ve arkadaşlarının (102) prematüre kuzularda yaptıkları deneysel çalışmada, doğumdan 40 dakika sonra ortalama 90 mmHg olarak belirledikleri arteriyal pCO_2 değerinden ise düşüktür. Çalışmada kullanılan prematüre buzağuların ortalama arteriyal pCO_2 değerinin sağlıklı buzağular için bildirilen değerlerin oldukça üzerinde olması, hayvanlarda önemli düzeyde bir hiperkapni durumunun var olduğunu göstermektedir. Arteriyal kan örneklerindeki pCO_2 artışı CO_2 'nin artan üretiminden, tahliyesinin azalmasından veya doğrudan CO_2 uygulamasından kaynaklanabilir. (107). Çalışmada kullanılan RDS'li prematüre buzağuların arteriyal kanlarındaki pCO_2 yüksekliğinin muhtemelen alveolar hipoventilasyonun bir sonucu olduğu kanaatine varılmıştır. pCO_2 'nin normal sınırların üzerine çıkması halinde respiratorik bir asidozis şekillenir ve bunun da vücutta birçok olumsuz etkisi ortaya çıkar. Hiperkapnik asidoz serebral vazodilatasyona, kranial basıncın ve sempatik tonusun artmasına neden olur. Hemoglobinin oksijene ilgisinin azalmasına yol açar. Ayrıca kalbin ve vasküler düz kas hücrelerinin kontraksiyonunu bozar. Hiperkapnik asidoz belirgin olarak sempatik aktivasyona

ve özellikle arteriyal hipoksi ile beraber olması durumunda da yoğun bir renal vazokonstrüksiyona neden olabilir. Bu durumda glomerular filtrasyon bozularak Na^+ 'un tubular reabsorpsiyonu artar ve sıvı retensiyonu şekillenir. CO_2 'nin direkt asitleştirici özelliklerine ilaveten, proteinlerdeki bazı serbest amin gruplarla karbamat rezidülerini oluşturmak için reaksiyona girebildiği de bildirilmektedir. CO_2 'nin bu etkisi, proteinlerin yapı ve fonksiyonunda değişikliklere yol açabilir (32,43,67,116).

Çalışmada kullanılan hayvanlarda surfaktan uygulamasından sonraki 2. saatte, arteriyal pCO_2 'de istatistiki olarak önem arz etmeyen bir azalma tespit edilmiştir. Surfaktan uygulamasından 24 saat sonraysa, hem surfaktan uygulamasından önceki hem de surfaktan uygulamasından 2 saat sonraki değerlerle karşılaştırıldığında sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,05$ güven eşiğinde bir azalmanın olduğu belirlenmiştir. Hem surfaktan uygulamasından 2 saat sonra pCO_2 değerindeki azalmanın önemli düzeyde olmaması hem de surfaktan verilmesi sırasında belirlenen siyanoz artışı, surfaktan uygulaması esnasında oluşan geçici solunum yolu tıkanıklıklarından kaynaklanmış olabilir. Çalışmadaki bulgularla benzer olarak, surfaktan verilmesinden sonraki 10 dakika içerisinde pCO_2 'de belirlenen artışın hava yollarının sıvıyla geçici olarak tıkanıklığına bağlı şekillendiği ileri sürülmüştür (182). Notter ve arkadaşları (135) da prematüre kuzularda yaptıkları deneysel çalışmada, surfaktan verilmesini izleyerek arteriyal pCO_2 değerini yarım saat ventilasyondan sonra 48 ± 5 mmHg, 2 saat ventilasyondan sonra ise 45 ± 5 mmHg, deneysel çalışmalarının sonundaysa (10 saat sonra) 26 ± 5 mmHg olarak belirlemişlerdir. Ancak aynı çalışmada, surfaktan uygulanmayan gruptaki hayvanların arteriyal pCO_2 değeri ise yarım saat

ventilasyondan sonra 65 ± 4 mmHg, 2 saat ventilasyondan sonra 74 ± 7 mmHg ve deneyin sonunda (10 saat sonra) ise 138 ± 12 mmHg olarak tespit edilmiştir. Bu durum surfaktan uygulanmaksızın sadece ventilasyonla RDS'li yavruların düzelmeyeceğini göstermektedir. Jobe ve arkadaşları (102), prematüre kuzularda deneysel olarak yaptıkları çalışmada pCO_2 değerindeki düşüşün (100 mmHg'dan normal sınırlara) pO_2 değerindeki artıştan sonra olduğunu belirtmişleridir. Surfaktan uygulanan prematüre bebeklerde de arteriyal pCO_2 değerinde azalmalar tespit edilmiştir (37,90). Surfaktan uygulamasından sonra pCO_2 düzeyinde saptanan bu azalmalar, çalışmadakiyle paralellik göstermektedir.

Surfaktanın gaz değişimi ve ventilasyon üzerine olan akut etkileri, onun fizyolojik etkilerinden kaynaklanmaktadır (101). Laplace kanununa göre, surfaktan yetersiz olduğunda daha büyük alveoller daha çok genişleyecek ve daha küçük alveollerse kollabe olacaklardır (101,142). Bu durum akciğerin bir örnek olmayan genişlemesine neden olacaktır. RDS nedeniyle ölen prematüre buzağılarda da atelektazi belirlenmiştir (51,229). Bu bir örnek olmayan genişleme neticesinde bazı alveollerin aşırı derecede genişlemesi bu alveollerde hasara neden olacaktır. Surfaktan tedavisi daha bir örnek akciğer genişlemesine neden olarak, bu durumun oluşmasını önlemektedir (101). RDS'li infantların akciğerleri surfaktan tedavisi neticesinde radyografik olarak sisli ve granüler bir görünümünden, artan akciğer volümüyle birlikte daha iyi havalandırılan bir görünüme kavuşmaktadır (48). Surfaktan tedavisi uygulanmayan prematüre tavşanlarla karşılaştırıldığında, surfaktan uygulanan prematüre tavşanlarda alveolleri açmak için gereken ventilasyon basıncının daha düşük olduğu belirlenmiştir (162). Bu durum, yeterli surfaktanı olmayan akciğerlerin yüksek yüzey gerilimi nedeniyle alveolar

genişlemeye dirençli olduğunu göstermektedir. Yine aynı çalışmada, surfaktan tedavisi uygulanan tavşanların akciğerlerinin, surfaktan tedavisi uygulanmayanlarınkine nazaran 2,5 kez daha fazla volüme sahip olduğu belirlenmiştir. Bu durum ise surfaktan tedavisi neticesinde daha fazla gaz değişim yüzeyinin işlev gördüğüne işaret etmektedir. Surfaktanın bir diğer etkisi de ekspirasyon süresince alveolleri stabilize etmesidir (101).

Çalışmada kullanılan hayvanların gerek surfaktan uygulamasından önce ve gerekse surfaktan uygulamasından 2 ve 24 saat sonraki kan glikoz değerleri belirlenmiş ve bu değerlerin aritmetik ortalamaları alınmış olmasına karşın, değerler arasındaki farklılığın önemi istatistiksel olarak ortaya konulmamıştır. Bunun nedeni çalışmadaki buzağuların bazılarında surfaktan uygulamasının hemen sonrasında başlayıp, gereken durumlarda daha sonra da devam eden İV %5'lik dekstroz uygulamasının yapılmasıdır. Dışarıdan glikoz verilmesi nedeniyle, değerler arasında ortaya çıkan farklılıklar eksojen surfaktan tedavisinin bir sonucu olarak değerlendirilemeyecektir.

Sağlıklı buzağular için literatürde (170) belirtilen kan laktat değeri 38,7-48,5 mg/dl'dir. Çalışmada kullanılan hayvanlarda surfaktan uygulamasından önce, 5 vakada kan laktat miktarı yukarıda ifade edilen sınırlar içerisinde olmasına karşın, diğer 15 vakada üst sınırın üstünde değerler belirlenmiştir. Aynı zamanda çalışmada kullanılan tüm hayvanların surfaktan uygulamasından önceki kan laktat miktarının ortalaması olarak saptanan $64,03 \pm 9,34$ mg/dl değeri de yukarıda belirtilen sınırların üzerindedir. Organizmada şiddetli hipoksemi, sepsis, kardiyojenik şok, karaciğer yetmezliği ve intoksikasyon vakalarında laktik asit üretiminin arttığı bildirilmiştir (58). Şiddetli hipoksi durumlarında, anaerobik

glikolizis artar ve bu da ilerleyici bir laktik asidoza neden olur (193). Hipoksik neonatal buzağlarda önemli derecede artmış plazma laktat miktarları belirlenmiş ve bu durumun ise ilerleyici bir metabolik asidoza neden olduğu ifade edilmiştir (196). Üretilen laktik asit hemen ekstrasellüler sıvıya diffüze olmakta ve hidrojen iyonu ve laktata ayrılmaktadır (47). Çalışmada kullanılan buzağlarda surfaktan uygulamasından önce tespit edilen kan laktat miktarındaki yüksek değerlerin, doku oksijenlenmesinin azalmasına ilişkin olarak geliştiği kanısına varılmıştır.

Anaerobik glikolizis sonucu artan laktat üretimi, ortama tekrar O₂ girmesi durumunda aerobik glikolizisin tekrar başlaması ile sona erer (130). Üretilmiş olan laktat ise hem hepatik hem de ekstra hepatik dokularca uzaklaştırılır (131,183). Doku oksijenlenmesinin artışı ve ayrıca oluşan laktatın metabolize edilmesiyle, çalışmadaki hayvanlarda surfaktan uygulamasından 24 saat sonra, hem surfaktan uygulamasından önceki hem de surfaktan uygulamasından 2 saat sonraki değerlerle karşılaştırıldığında laktat miktarında istatistiki olarak önemli ($p < 0,05$) bir düşüş belirlenmiştir. Surfaktan verilmesinden sonra hayvanların vücut sıcaklığı artmış, periferel dolaşım düzelmiştir.

Yeni doğan sağlıklı buzağların arteriyel kanlarındaki HCO₃ miktarları $23,0 \pm 2,29$ - $28,04 \pm 1,72$ mEq/l olarak bildirilmiştir (1). Diğer bir çalışmada ise yeni doğan sağlıklı buzağlarda arteriyel HCO₃ miktarı doğumdan sonraki 2 ve 6. saatlerde 25-26 mEq/l, 12. saatte 26 mEq/l, 24. saatte ise 27 mEq/l olarak tespit edilmiştir (199). Çalışmada kullanılan hayvanlarda surfaktan uygulamasından önce $21,63 \pm 1,31$ mEq/l olarak belirlenen ortalama HCO₃ değerinin, sağlıklı buzağlar için yukarıda ifade edilen değerlerin altında olduğu görülmektedir. Respiratorik asidozis vakalarında HCO₃ düzeyi normal sınırlarda kalmasına

karşın, metabolik asidoz vakalarında normal değerlerin altına düşeceği bildirilmiştir (47). Baz açığı (24-Plazma Bikarbonat Konsantrasyonu mEq/l), 5-10 mEq/l olduğunda hafif düzeyde bir metabolik asidozun var olduğu kabul edilmektedir. Baz açığının 10 mEq/l'nin üzerine çıktığı daha şiddetli olgularda ise İV yolla bikarbonat verilmesinin gerekli olduğu vurgulanmıştır (183). Çalışmada kullanılan 5 vakada (Vaka No 3, 4, 5, 7, 10) baz açığı 5-10 mEq/l arasındayken, 4 vakada (Vaka No 1, 6, 8, 13) 10 mEq/l'nin üzerindedir. Bu değerlendirmeler ışığında çalışmada kullanılan 9 buzağıda hafiften-şiddetliye kadar değişen bir ölçüde metabolik asidozun gelişmiş olduğu görülmektedir. 2, 14, 15, 17, 18 nolu vakalarda baz fazlası olduğu, geriye kalan vakalarda ise baz açığının 5 mEq/l'nin altında olduğu belirlenmiştir. Kan gazları analizinden elde edilen bulgular değerlendirildiğinde, çalışmada kullanılan prematüre buzağuların 18'inde respiratorik asidozisin var olduğu, vakaların yarısına yakınında da metabolik asidozisin gelişmiş olduğu görülmektedir. Hem respiratorik ve hem de metabolik asidozisin şekillenmiş olması, hem prematüre bebeklerdeki hem de prematüre buzağılardaki tespitlerle uyum içerisindedir (11,51).

Bikarbonat tampon sistemi vücuttaki en önemli ekstrasellüler tampon sistemidir. Bikarbonat solüsyonuna kuvvetli bir asit ilave edildiğinde, asitten kaynaklanan H^+ iyon konsantrasyon artışı HCO_3 tarafından tamponlanır (73). Çalışmada kullanılan hayvanlarda, surfaktan verilmeden önceki değerlere göre surfaktan verildikten 2 saat sonra bikarbonat miktarında belirlenen artış istatistiki olarak önemli değilken, surfaktan verildikten 24 saat sonraki artış surfaktan verilmeden önce ve surfaktan verildikten 2 saat sonraki değerlere göre istatistiki olarak önemlidir ($p<0,05$). Bu durum da metabolik asidozun düzeldiğinin bir

göstergesidir. 19 nolu vakanın arteriyal kan HCO_3 , glikoz ve laktat düzeyleri surfaktan verilmeden önce sırasıyla 22,4 mEq/l, 34 mg/dl ve 24 mg/dl iken bu hayvana İV yolla %5 Dekstroz verilmiş ve aynı parametreler surfaktan tedavisinden 2 saat sonra sırasıyla 13,6 mEq/l, 78 mg/dl ve 182 mg/dl olarak belirlenmiştir. Surfaktan tedavisinden 24 saat sonra ise aynı parametreler sırasıyla 18 mEq/l, 83 mg/dl ve 87 mg/dl olmuştur. Klinik olarak opistotonusu olan 19 nolu vakadaki bu değerler, muhtemelen tiamin yetersizliğinin bir sonucudur. Tiamin pirofosfat, eritrositlerde ve beyin hücrelerinde pentoz fosfat siklusunda görev alan transketolaz enziminin kofaktörüdür. Beyinde glikoz metabolizmasının başlıca yolu ise pentoz fosfat yoludur. Tiamin, Krebs siklusunda görevli olan pirüvat dekarboksilaz, pirüvat dehidrogenaz ve oksoglutarat dehidrogenaz enzimleri için de kofaktör olarak görev yapmaktadır. Tiamin yetersizliğinde hastalara glikoz verilirse, organizmada hızla pirüvat birikir ve bu da laktoasidoza yol açar.

Çalışmada kullanılan hayvanların bir kısmında metabolik asidoz belirlendiği halde İV sodyum bikarbonat tedavisi uygulanmamıştır. Çünkü bu vakalardaki metabolik asidoz muhtemelen solunum zorluğu nedeniyle oluşan doku hipoksisine bağlı olarak şekillenmekte ve solunum probleminin çözülmesiyle beraber bu durum da düzelmektedir. Bu tip asidozislerde gerçek anlamda bir HCO_3 kaybı olmadığı ve HCO_3 tedavisinin sıklıkla kötü sonuçlar doğurduğu bildirilmiştir (183). Metabolik asidoz vakalarında sodyum bikarbonat uygulandığında, bikarbonat metabolik asitlerle reaksiyona girmekte ve CO_2 oluşmaktadır. Oluşan CO_2 ise akciğerlere giderek buradan elimine edilecektir. Solunum fonksiyonu bozuk olan hastalarda ise bu durum organizmada CO_2 birikimine neden olacaktır (183). Ayrıca CO_2 hücre membranlarını ve kan-beyin

bariyerini kolayca geçebilirken, bikarbonat geçememektedir. Dolayısıyla İV olarak sodyum bikarbonat verilmesi arteriyal pH'yı yükseltebilmesine rağmen serebrospinal sıvıda ve intrasellüler alanda aynı etkiye sahip olmayabilir (58). Laktik asidozlu köpeklere İV sodyum bikarbonat tedavisi uygulandığında, karaciğer hücrelerinde ve eritrositlerde hücre içi pH'nın düştüğü, kardiyak verimin ve hepatic portal ven kan akımının azaldığı ve de bağırsak laktat üretiminin arttığı belirlenmiştir (10). Sodyum bikarbonat tedavisi yapılan hipoksik laktik asidozlu köpeklerde, NaCl tedavisi yapılan hipoksik laktik asidozlu köpeklere göre kan laktat miktarında önemli derecede artışlar belirlenmiştir (66).

Hastaların surfaktan tedavisine cevabını etkileyen çeşitli faktörler söz konusudur. Bunların ilki surfaktanın uygulama zamanıdır. Yani hastalığın üzerinden geçen zaman surfaktan tedavisinin başarısını etkilemektedir. Akciğer hasarının erken dönemlerindeki surfaktan tedavisinin, daha geç yapılan tedaviye nispeten daha iyi sonuçlar verdiği belirlenmiştir (100). Hatta prematüre bebeklerde RDS'yi önlemek için profilaktik olarak yapılan surfaktan tedavisinin, RDS şekillenmiş bebeklerdeki surfaktan tedavisine oranla önemli avantajları olduğu belirlenmiştir (109). Çalışmadaki 10 ve 17 nolu vakalar doğumdan 2 gün sonra kliniğe getirilmişler ve tedavilerinde başarılı olunamamıştır. Doğumundan yaklaşık 20 dakika sonra kliniğe getirilen 13 nolu vaka ise, 6,926 gibi düşük bir pH değerine sahip olmasına rağmen tedavisinde başarılı olunmuştur. Bu sonuçlar, hastalığın üzerinden geçen zamanın hastalığın prognozunu etkileyebileceği savını destekler niteliktedir.

Tedavinin başarısını etkileyen bir diğer faktör de uygulanan surfaktanın akciğerde ne kadar bir örnek dağıldığıdır. Verilen surfaktan akciğere ne kadar bir

örnek dağılırsa, tedavi o kadar başarılı sonuç verecektir (114,164). Çalışmada surfaktanın akciğere mümkün olduğunca bir örnek dağılması amacıyla surfaktan verilmesi sırasında buzağının pozisyonu ve ayrıca uygulama nazogastrik sondayla yapıldığı için de sondanın yeri değiştirilmiştir. Ayrıca trakeye bir miktar surfaktan verilerek, hayvanın soluk alması sırasında surfaktanı kendisinin çekmesi de sağlanmıştır. Trakeal bir tüp aracılığıyla surfaktanın hızlı verilmesinin, yavaş solunum yolu infüzyonundan daha bir örnek dağılıma neden olduğu ifade edilmektedir (164). Bu nedenle, çalışmada da surfaktan mümkün olduğunca hızlı bir şekilde uygulamaya çalışılmış ancak çok hızlı verildiğinde önemli bir komplikasyon olarak akut solunum yolu tıkanmasının şekillendiği görülmüştür. Ueda ve arkadaşları (198), deneysel olarak yaptıkları çalışmada, prematüre kuzulara iki ayrı doz halinde surfaktan vermişler ve surfaktanın akciğerlerdeki dağılımını incelemişlerdir. Araştırmacılar, ikinci doz surfaktanın, ilk dozla aynı akciğer kısımlarına yayıldığını belirlemişlerdir. Bu durumun, ilk surfaktan uygulamasının kritik önem taşıdığı ve ilk tedavi sonrası atelaktik ya da hipoventile kalan akciğer kısımlarının tedavisinin çok zor olabileceğinin bir göstergesi olduğunu belirtmişlerdir.

Sığır akciğerinin lavajıyla elde edilen organik solvent ekstraktları uygulanmalarından hemen önce %0,9 NaCl ile çalkalanarak çözülmelidir. Bu preparatlar TM formasyonu oluşturmaz. Ancak bu uygulama ile TM formasyonu oluşturan doğal akciğer surfaktanı ile eşit hızda adsorpsiyon davranışı gösterirler (138,139). Bu nedenle çalışmada kullanılan surfaktan preparatları uygulanmadan önce %0,9 NaCl ile iyice çalkalanarak çözdürülmüştür.

Kendig ve arkadaşları (108), 1983-1985 yılları arasında yaptıkları çalışmada profilaktik olarak tek doz surfaktan uygulanan prematüre bebeklerde hayatta kalma oranını %71 olarak belirlemişlerdir. Yine aynı araştırmacılar (109), daha sonraki yıllarda prematüre bebeklerde RDS profilaksisi ile RDS tedavisinin karşılaştırılması amacıyla yaptıkları diğer bir çalışmada, profilaksi grubunda hayatta kalma oranını %88 ve tedavi grubundaysa %80 olarak tespit etmişlerdir. İlk çalışmalarında belirlenen %71'lik oranla kıyaslandığında, %80'lik bir hayatta kalma oranına ulaşılmış olmasının ise neonatal ve obstetrik sahadaki ilerlemelerle ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir. Çalışmada, 20 prematüre buzağının 12'sinin (%60) tedavisinde başarılı olunmuştur. Bebeklerdeki %80'lik klinik başarı oranıyla kıyaslandığında bu oranın düşük olduğu görülmektedir. Ancak bebeklerdeki çalışmalar hastane şartlarında yapılmış olup, surfaktan tedavisine genellikle RDS gelişiminden hemen sonra başlanmıştır. Ayrıca bu bebekler surfaktan uygulamasından sonra cihazlarla ventile edilmişlerdir. Çalışmada kullanılan buzağuların ise bir tanesi hariç hepsi uygun özelliklere sahip olmayan ahır şartlarında doğmuş ve doğumlarından sonraki değişik zamanlarda tedaviye alınmışlardır. Ayrıca buzağuların büyük kısmının doğumlarının soğuk havalarda gerçekleşmiş olması da tedaviyi güçleştiren bir diğer çevresel faktör olarak görülmüştür. Çalışmada kullanılan prematüre buzağılara burundan oksijen verilmiş ancak ventile edilmemişlerdir. Deneysel çalışmalarda ise, prematüre kuzulara sezaryen operasyonu ile doğrulmalarından hemen sonra surfaktan uygulaması yapılmış, bu hayvanların vücut sıcaklıkları ısıtıcılarla korunmaya çalışılmış ve cihazlarla ventile edilmişlerdir. Deneysel çalışmaların sonunda bu hayvanlar öldürülmüş olduklarından çalışmalardaki hayatta kalma oranları

belirlenememiştir. Başarı oranı, beşeri hekimlikteki başarı oranlarına ulaşamamasına rağmen, surfaktan tedavisinin RDS'li prematüre buzağılarda olumlu sonuç verdiği ve buzağuların bakım şartlarının daha da iyileştirilmesi ile hayatta kalma oranlarının artacağı kanısına varılmıştır. Fakat RDS'li prematüre buzağılara uygulanan surfaktan tedavisi saha şartlarında yapılabilecek bir uygulama değildir. Çünkü hayvanlara uzun süreli ve özenli bir bakım ve besleme yapılması gerekmekte, saha şartlarında ise bunların sağlanması mümkün görülmemektedir. Fakat üniversite hastanelerinde ve şartları uygun olan kliniklerde bu tedavinin rahatlıkla yapılabileceği düşünülmektedir.

Yapılan çalışma neticesinde, RDS'li prematüre buzağılarda eksojen surfaktan tedavisinin başarılı olduğu ortaya konulmuş olup, bu tedavi yönteminin veteriner hekimlikte de yaygın bir uygulama alanı bulmasıyla prematüre doğumlara bağlı olarak şekillenen buzağı ölümlerinin ve dolayısıyla ekonomik kayıpların önemli oranda azalacağı kanısına varılmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Adams R, Garry FB, Aldridge BM, Holland MD. (1993). Odde KG. Physiologic differences between twin and single born beef calves in the first two days of life. *Cornell Vet* 83 (1):13-29.
2. Adams R, Holland MD, Aldridge B, Garry FB, Odde KG. (1991). Arterial blood sample collection from the newborn calf. *Vet Res Commun* 15 (5):387-94.
3. Aiello SE. (1998). *The Merck Veterinary Manual*. Eighth Edition. Merck&Co., Philadelphia.
4. Alaçam E. (1994). *Evcil Hayvanlarda Reprodüksiyon, Suni Tohumlama, Doğum ve İnfertilite*. Konya.
5. Albert RK, Lakshminarayan S, Hildebrandt J, Kirk W, Butler J. (1979). Increased surface tension favors pulmonary edema formation in anesthetized dogs' lungs. *J Clin Invest* 63: 1015-1018.
6. Alpan O. (1994). *Sığır Yetiştiriciliği ve Besiciliği*. 4. Basım. Ankara.
7. Amanda MC, Weitz J, Possmayer F. (1990). Pulmonary surfactant-associated protein A enhances the surface activity of lipid extract surfactant and reverses inhibition by blood proteins in vitro. *Biochemistry* 29 (36): 8424-8429.
8. Ames BN. (1966). Assay of inorganic phosphate, total phosphate and phosphates. *Methods Enzymol* VIII: 115-118.
9. Anonim. (2004). Barney Harris, Jr. and Jan K. Shearer Raising Dairy Replacement Heifers. Erişim: http://edis.ifas.ufl.edu/BODY_DS150#FOOTNOTE_1, Erişim Tarihi: 16.10.2004.
10. Arieff AI, Leach W, Park R, Lazarowitz VC (1982). Systemic effects of NaHCO₃ in experimental lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol Renal Physiol* 242: 586-591.
11. Avery GB, Fletcher MA, Mhairi G. (1994). *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. JB Lippincott Company, Philadelphia.
12. Avery ME, Mead J. (1959). Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 97: 517-523.
13. Bachofen H, Gehr P, Weibel ER. (1979). Alterations of mechanical properties and morphology in excised rabbit lungs rinsed with a detergent. *J Appl Physiol* 47: 1002-1010.
14. Bachofen H, Schurch S, Urbinelli M, Weibel ER. (1987). Relations among alveolar surface tension, surface area, volume, and recoil pressure. *J Appl Physiol* 62: 1878-1887.
15. Ballard PL, Hovey MI, Gonzales LK. (1984). Thyroid hormone stimulation of phosphatidylcholine synthesis in cultured fetal rabbit lung. *J Clin Invest* 74: 898-905.
16. Ballard PL, Ning Y, Polk D, Ikegami M, Jobe AH. (1997). Glucocorticoid regulation of surfactant components in immature lambs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 273: L1048-1057.
17. Baritussio A, Alberti A, Quaglino D, Pettenazzo A, Dalzoppo D, Sartori L, Pasquali-Ronchetti I. (1994). SP-A, SP-B, and SP-C in surfactant subtypes around birth: reexamination of alveolar life cycle of surfactant. *Am J Physiol* 266:L436-47.
18. Başoğlu A. (1992). *Veteriner Kardiyoloji*. Çağrı Basın Yayın Organizasyon. Ankara.

19. Bennington JL. (1984). Dictionary & Encyclopedia of Laboratory Medicine and Technology, Saunders Company, ISBN0-7216-1714X.
20. Bernhard W, Haagsman HP, Tschernig T, Poets CF, Postle AD, van Eijk ME, von der Hardt H. (1997). Conductive airway surfactant: surface-tension function, biochemical composition, and possible alveolar origin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 17(1):41-50.
21. Bligh EG, Dyer WJ. (1959). A rapid method of total lipid extraction and purification. *Can J Med Sci* 37 (8): 911-917.
22. Bloom BT, Kattwinkel J, Hall RT, Delmore PM, Egan EA, Trout JR, Malloy MH, Brown DR, Holzman IR, Coghill CH, Carlo WA, Pramanik AK, McCaffree MA, Toubas PL, Laudert S, Gratny LL, Weatherstone KB, Seguin JH, Willett LD, Gutcher GR, Mueller DH, Topper WH. (1997). Comparison of Infasurf (Calf Lung Surfactant Extract) to Survanta (Beractant) in the Treatment and Prevention of Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics* 100: 31-38.
23. Botas C, Poulain F, Akiyama J, Brown C, Allen L, Goerke J, Clements J, Carlson E, Gillespie AM, Epstein C, Hawgood S. (1998). Altered surfactant homeostasis and alveolar type II cell morphology in mice lacking surfactant protein D. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 11869-11874.
24. Bridges JP, Davis HW, Damodarasamy M, Kuroki Y, Howles G, Hui DY, McCormack FX. (2000). Pulmonary Surfactant Proteins A and D Are Potent Endogenous Inhibitors of Lipid Peroxidation and Oxidative Cellular Injury. *J Biol Chem* 275: 38848-38855.
25. Brown ES. (1956). Lung area from surface tension effects. *Fed Proc* 15: 26.
26. Bünger H, Kaufner L, Pison U (2000). Quantitative analysis of hydrophobic pulmonary surfactant proteins by high-performance liquid chromatography with light-scattering detection. *J Chromatogr A*. 870 (1-2): 363-369.
27. Campero CM, Moore DP, Odeon AC, Cipolla AL, Odriozola E. (2003). Aetiology of bovine abortion in Argentina. *Vet Res Commun* 27 (5): 359-69.
28. Carlton DP, Cho SC, Davis P, Lont M, Bland RD. (1995). Surfactant treatment at birth reduces lung vascular injury and edema in preterm lambs. *Ped Res* 37 (3): 265-270.
29. Chander A, Dodia CR, Gil J, Fisher AB. (1983). Isolation of lamellar bodies from rat granular pneumocytes in primary culture. *Biochim Biophys Acta* 753: 119-129.
30. Chevalier G, Collet AJ. (1972). In vivo incorporation of choline- 3 H, leucine- 3 H and galactose- 3 H in alveolar type II pneumocytes in relation to surfactant synthesis. A quantitative radioautographic study in mouse by electron microscopy. *Anat Rec* 174 (3): 289-310.
31. Chung JB, Hannemann RE, Franses EI. (1990). Surface analysis of lipid layers at air/water interfaces. *Langmuir* 6 (11): 1647-1655.
32. Clark RW, Volpi M, Berlin RD. (1988). Carbamate formation on tubulin: carbon dioxide/bicarbonate buffers protect tubulin from inactivation by reductive methylation and carbamylation and promote microtubule assembly at alkaline pH. *Biochemistry* 27 (3): 1025-1033.
33. Clements JA (1957). Surface tension of lung extracts. *Proc Soc Exp Biol Med* 95 (1): 170-172.

34. Clements JA, Hustead RF, Johnson RP, Gribetz I. (1961). Pulmonary surface tension and alveolar stability. *J Appl Physiol* 16: 444 - 450. 'Alınmıştır' Notter RH, Wang Z. (1997) Pulmonary surfactant: physical chemistry, physiology and replacement. *Rev Chem Eng* 13: 1-118.
35. Cockshutt AM, Possmayer F. (1991). Lysophosphatidylcholine sensitizes lipid extracts of pulmonary surfactant to inhibition by serum proteins. *Biochim Biophys Acta* 1086: 63-71.
36. Cockshutt AM, Weitz J, Possmayer F. (1990). Pulmonary surfactant-associated protein A enhances the surface activity of lipid extract surfactant and reverses inhibition by blood proteins in vitro. *Biochemistry* 29 (36): 8424-8429.
37. Collaborative European Multicenter Study Group. (1988). Surfactant replacement therapy for severe neonatal respiratory distress syndrome: an international randomized clinical trial. *Pediatrics* 82: 683-691.
38. Crouch E, Parghi D, Kuan SF, Persson A. (1992). Surfactant protein D: subcellular localization in nonciliated bronchiolar epithelial cells. *Am J Physiol* 263: L60-66.
39. Cummings JJ, Holm BA, Hudak ML, Hudak BB, Ferguson WH, Egan EA. (1992). A controlled clinical comparison of four different surfactant preparations in surfactant-deficient preterm lambs. *Am Rev Respir Dis* 145: 999-1004.
40. Curstedt T, Jornvall H, Robertson B, Bergman T, Berggren P. (1987). Two hydrophobic low-molecular-mass protein fractions of pulmonary surfactant. Characterization and biophysical activity. *Eur J Biochem* 168: 255-262.
41. Davis AJ, Jobe AH, Häfner D, Ikegamı M. (1998). Lung Function in Premature Lambs and Rabbits Treated with a Recombinant SP-C Surfactant. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 553-559.
42. Davis JM, Veness-Meehan K, Notter RH, Bhutani VK, Kendig JW, Shapiro DL. (1988). Changes in pulmonary mechanics after the administration of surfactant to infants with respiratory distress syndrome. *N Eng J Med* 319 (8): 476-479.
43. DiBona GF, Kopp UC. (1997). Neural control of renal function. *Physiol Rev* 77 (1): 75-197.
44. Dobbs LG, Mason RJ, Williams MC, Benson BJ, Sueishi K. (1982). Secretion of surfactant by primary cultures of alveolar type II cells isolated from rats. *Biochim Biophys Acta* 713: 118-127.
45. Drewry JJ, Quigley JD, Geiser DR, Welborn MG. (1999). Effect of high arterial carbon dioxide tension on efficiency of immunoglobulin G absorption in calves *Am J Vet Res* 60 (5): 609-614.
46. Dufty JH, Sloss V. (1977). Anoxia in the bovine foetus. *Aust Vet J* 53 (6): 262-267.
47. Duncan JR, Prasse KW, Mahaffey EA. (1994). *Veterinary Laboratory Medicine Clinical Pathology*. Third Edition. Iowa State University Press. Iowa.
48. Edwards DK, Hilton SV, Merritt TA, Hallman M, Mannino F, Boynton BR. (1985). Respiratory distress syndrome treated with human surfactant: radiographic findings. *Radiology*. 157 (2): 329-34.
49. Efrati H, Hawgood S, Williams MC, Hong K, Benson BJ. (1987). Divalent cation and hydrogen ion effects on the structure and surface activity of pulmonary surfactant. *Biochemistry* 26 (24): 7986-7993.

50. Egan EA, Notter RH, Kwong MS, Shapiro DL. (1983). Natural and artificial lung surfactant replacement therapy in premature lambs. *J Appl Physiol* 55: 875 - 883.
51. Eigenmann UJ, Schoon HA, Jahn D, Grunert E. (1984). Neonatal respiratory distress syndrome in the calf. *Vet Rec* 114 (6):141-144.
52. Enhorning G. (1977). Pulsating bubble technique for evaluating pulmonary surfactant. *J Appl Physiol* 43: 198-203.
53. Enhorning G, Shumel B, Keicher L, Sokolowski J, Holm BA. (1992). Phospholipases introduced into the hypophase affect the surfactant film outlining a bubble. *J Appl Physiol* 73: 941-945.
54. Farrell PM, Jacques RB, Notter RH, Marin L, Noguee LM, Whitsett JA. (1990). Relationships among surfactant fraction lipids, proteins and biophysical properties in the developing rat lung. *Biochim Biophys Acta* 1044: 84-90.
55. Fisher AB, Chander A, Reicherter J. (1987). Uptake and degradation of natural surfactant by isolated rat granular pneumocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 253: C792-796.
56. Fok TF, Al-Essa M, Dolovich M, Rasid F, Kirpalani H. (1998). Nebulisation of surfactants in an animal model of neonatal respiratory distress. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 78: F3-9.
57. Fox SI. (1990). *Human Physiology*. Third Edition. Wm. C. Brown Publishers, USA. 446.
58. Forsythe SM, Schmidt GA. (2000). Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 117 (1): 260-267.
59. Fung YC. (1975). Stress, deformation, and atelectasis of the lung. *Circ Res* 37 (4): 481-496.
60. Gautier H. (1996). Interactions among metabolic rate, hypoxia, and control of breathing. *J Appl Physiol* 81: 521-527.
61. Gautier H, Bonora M, Schultz SA, Remmers JE. (1987). Hypoxia-induced changes in shivering and body temperature *J Appl Physiol* 62: 2477-2484.
62. Gil J, Reis OK. (1973). Isolation and characterization of lamellar bodies and tubular myelin from rat lung homogenates. *J Cell Biol* 58 (1): 152-71.
63. Goerke J.(1998). Pulmonary surfactant: functions and molecular composition. *Biochim Biophys Acta* 1408 (2-3): 79-89.
64. Goldenberg RL, Wright LL. (2001). Repeated courses of antenatal corticosteroids. *Obstet Gynecol* 97 (2): 316-317.
65. Goldsmith LS, Greenspan JS, Rubenstein SD, Wolfson MR, Shaffer TH. (1991). Immediate improvement in lung volume after exogenous surfactant: alveolar recruitment versus increased distention. *J Pediatr* 119 (3): 424-428.
66. Graf H, Leach W, Arieff AI. (1985). Metabolic effects of sodium bicarbonate in hypoxic lactic acidosis in dogs. *Am J Physiol Renal Physiol* 249: 630-635.
67. Gros G, Forster RE, Lin L. (1976). The carbamate reaction of glycylglycine, plasma, and tissue extracts evaluated by a pH stopped flow apparatus. *J Biol Chem* 251 (14): 4398-407.
68. Gross I. (1990). Regulation of fetal lung maturation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 259: L337-344.

69. Gross I, Ballard PL, Ballard RA, Jones CT, Wilson CM. (1983). Corticosteroid stimulation of phosphatidylcholine synthesis in cultured fetal rabbit lung. Evidence for de novo protein synthesis mediated by glucocorticoid receptors. *Endocrinology* 112: 829-837.
70. Gross I, Dynia DW, Wilson CM, Ingleson LD, Gewolb IH, Rooney SA. (1984). Glucocorticoid-thyroid hormone interactions in fetal rat lung. *Pediatr Res* 18: 191-196.
71. Gross I, Wilson CM. (1982). Fetal lung in organ culture. IV. Supra-additive hormone interactions. *J Appl Physiol* 52: 1420-1425.
72. Gurel O, Ikegami M, Chronos ZC, Jobe AH. (2001). Macrophage and type II cell catabolism of SP-A and saturated phosphatidylcholine in mouse lungs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 280: L1266 - 1272.
73. Guyton AC, Hall JE. (1996). *Tıbbi Fizyoloji. Dokuzuncu Basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.*
74. Hafez ESE, Hafez B. (2000). *Reproduction in farm animals. 7th Edition. Lipincott Williams & Wilkins, Philadelphia.*
75. Hall SB, Lu RZ, Venkitaraman AR, Hyde RW, Notter RH. (1992). Inhibition of pulmonary surfactant by oleic acid: mechanisms and characteristics. *J Appl Physiol* 72: 1708-1716.
76. Hall SB, Venkitaraman AR, Whitsett JA, Holm BA, Notter RH. (1992). Importance of hydrophobic apoproteins as constituents of clinical exogenous surfactants. *Am Rev Respir Dis* 145: 24-30.
77. Haller T, Ortmayr J, Friedrich F, Völkl H, Dietl P. (1998). Dynamics of surfactant release in alveolar type II cells. *Proc Natl Acad Sci USA Cell Biology* 95: 1579-1584.
78. Halliday HL, McCord FB, McClure BG, Reid MM. (1989). Acute effects of instillation of surfactant in severe respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 64: 13-16.
79. Hallman M, Merritt TA, Jarvenpaa AL, Boynton B, Mannino F, Gluck L, Moore T, Edwards D. (1985). Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress syndrome: a randomized prospective clinical trial. *J Pediatr* 106 (6): 963-969.
80. Harrod KS, Trapnell BC, Otake K, Korfhagen TR, Whitsett JA. (1999). SP-A enhances viral clearance and inhibits inflammation after pulmonary adenoviral infection. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 277: L580-588.
81. Hartshorn KL, Crouch E, White MR, Colamussi ML, Kakkanatt A, Tauber B, Shepherd V, Sastry KN. (1998). Pulmonary surfactant proteins A and D enhance neutrophil uptake of bacteria. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 274: L958-969.
82. Hartshorn KL, White MR, Voelker DR, Coburn J, Zaner K, Crouch EC. (2000). Mechanism of binding of surfactant protein D to influenza A viruses: importance of binding to haemagglutinin to antiviral activity. *Biochem. J.* 351: 449-458.
83. Hawco MW, Davis PJ, Keough KM. (1981). Lipid fluidity in lung surfactant: monolayers of saturated and unsaturated lecithins. *J Appl Physiol* 51: 509-515.

84. Hawgood S, Benson BJ, Hamilton RL, Jr. (1985). Effects of a surfactant-associated protein and calcium ions on the structure and surface activity of lung surfactant lipids. *Biochemistry* 24 (1): 184-190.
85. Herting E, Rauprich P, Stichtenoth G, Walter G, Johansson J, Robertson B. (2001). Resistance of different surfactant preparations to inactivation by meconium. *Pediatr Res* 50: 44-49.
86. Holm BA, Keicher L, Liu MY, Sokolowski J, Enhorning G. (1991). Inhibition of pulmonary surfactant function by phospholipases. *J Appl Physiol* 71: 317-321.
87. Holm BA, Notter RH. (1987) Effects of hemoglobin and cell membrane lipids on pulmonary surfactant activity. *J Appl Physiol* 63: 1434 -1442.
88. Holm BA, Notter RH, Finkelstein JH. (1985). Surface property changes from interactions of albumin with natural lung surfactant and extracted lung lipids. *Chem Phys Lipids* 38: 287-298.
89. Holm BA, Wang Z, Egan EA, Notter RH. (1996). Content of dipalmitoyl phosphatidylcholine in lung surfactant: ramifications for surface activity. *Pediatr Res* 39: 805-811.
90. Hudak ML, Martin DJ, Egan EA, Matteson EJ, Cummings J, Jung AL, Kimberlin LV, Auten RL, Rosenberg AA, Asselin JM, Belcastro MR, Donohue PK, Hamm Jr CR, Jansen RD, Brody AS, Riddlesberger MM, Montgomery P. (1997). A Multicenter Randomized Masked Comparison Trial of Synthetic Surfactant Versus Calf Lung Surfactant Extract in the Prevention of Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics* 100: 39-50.
91. Ikegami M, Jobe AH. (1998). Surfactant protein metabolism in vivo. *Biochim Biophys Acta* 1408 (2-3): 218-225.
92. Ikegami M, Jobe A, Jacobs H, Lam R. (1984). A protein from airways of premature lambs that inhibits surfactant function. *J Appl Physiol* 57: 1134-1142.
93. Ikegami M, Jobe A, Yamada T, Priestly A, Ruffini L, Rider E, Seidner S. (1989). Surfactant metabolism in surfactant-treated preterm ventilated lambs *J Appl Physiol* 67: 429-437.
94. Ikegami M, Korfhagen TR, Bruno MD, Whitsett JA, Jobe AH. (1997). Surfactant metabolism in surfactant protein A-deficient mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 272: L479-485.
95. Ikegami M, Polk D, Jobe A. (1996). Minimum interval from fetal betamethasone treatment to postnatal lung responses in preterm lambs. *Am J Obstet Gynecol* 174: 1408-1413.
96. Ikegami M, Rebello CM, Jobe AH. (1996). Surfactant inhibition by plasma: gestational age and surfactant treatment effects in preterm lambs. *J Appl Physiol* 81: 2517-2522.
97. Ikegami M, Ueda T, Absolom D, Baxter C, Rider E, Jobe AH. (1993). Changes in exogenous surfactant in ventilated preterm lambs lungs. *Am Rev Respir Dis* 148: 837-844.
98. Ingenito EP, Mark L, Morris J, Espinosa FF, Kamm RD, Johnson M. (1999). Biophysical characterization and modeling of lung surfactant components. *J Appl Physiol* 86: 1702-1714.
99. Ingenito EP, Mora R, Mark L. (2000). Pivotal Role of Anionic Phospholipids in Determining Dynamic Behavior of Lung Surfactant. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 831-838.
100. Ito Y, Goffin J, Veldhuizen R, Joseph M, Bjarneson D, McCaig L, Yao LJ, Marcou J, Lewis J. (1996). Timing of exogenous surfactant administration in a rabbit model of acute lung injury. *J Appl Physiol* 80: 1357-1364.

101. Jobe AH. (1993). Pulmonary surfactant therapy. *N Eng J Med* 328: 861-868.
102. Jobe A, Ikegami M, Glatz T, Yoshida Y, Diakomanolis E, Padbury J. (1981). Duration and characteristics of treatment of premature lambs with natural surfactant. *J Clin Invest* 67 (2): 370-375.
103. Jobe A, Ikegami M, Jacobs H, Jones S, Conaway D. (1983). Permeability of premature lamb lungs to protein and the effect of surfactant on that permeability. *J Appl Physiol* 55: 169-176.
104. Johnston NE, Stewart JA. (1986). The effect of glucocorticoids and prematurity on absorption of colostrum immunoglobulin in the calf. *Aust Vet J* 63 (6): 191-192.
105. Junqueira CL, Carniero , Kelley RO. (1992). Basic Histology. *Temel Histoloji (Aytekin Y . Çeviri Editörü). Barış Kitabevi, İstanbul Sayfa 397-420.*
106. Kahn MC, Anderson GJ, Aynan WR, Hall SB. (1995). Phosphatidylcholine molecular species of calf lung surfactant. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 269: L567-573.
107. Kavanagh BP, Laffey JG. (2003) Perioperative control of CO₂. *Can J Anesth* 50: R1-6.
108. Kendig JW, Notter RH, Cox C, Aschner JL, Benn S, Bernstein RM, Hendricks-Munoz K, Maniscalco WM, Metlay LA, Phelps DL, et al. (1988). Surfactant replacement therapy at birth: final analysis of a clinical trial and comparisons with similar trials. *Pediatrics*. 82 (5): 756-762.
109. Kendig JW, Notter RH, Cox C, Reubens LJ, Davis JM, Maniscalco WM, Sinkin RA, Bartoletti A, Dweck HS, Horgan MJ, et al. (1991). A comparison of surfactant as immediate prophylaxis and as rescue therapy in newborns of less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 324 (13): 865-871.
110. Kitterman JA, Liggins GC, Campos GA, Clements JA, Forster CS, Lee CH, Creasy RK. (1981). Prepartum maturation of the lung in fetal sheep: relation to cortisol. *J Appl Physiol* 51: 384-390.
111. Korfhagen TR, Bruno MD, Ross GF, Huelsman KM, Ikegami M, Jobe AH, Wert SE, Stripp BR, Morris RE, Glasser SW, Bachurski CJ, Iwamoto HS, Whitsett JA. (1996). Altered surfactant function and structure in SP-A gene targeted mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 93: 9594-9599.
112. Korfhagen TR, Sheftelyevich V, Burhans MS, Bruno MD, Ross GF, Wert SE, Stahlman MT, Jobe AH, Ikegami M, Whitsett JA, Fisher JH. (1998). Surfactant Protein-D Regulates Surfactant Phospholipid Homeostasis in Vivo. *J Biol Chem* 273: 28438-28443.
113. Kotas RV, Avery ME. (1971) Accelerated appearance of pulmonary surfactant in the fetal rabbit. *J Appl Physiol* 30: 358-361.
114. Krause M, Olsson T, Law AB, Parker RA, Lindstrom DP, Sundell HW, Cotton RB. (1997). Effect of volume recruitment on response to surfactant treatment in rabbits with lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 862-866.
115. Kresch MJ, Gross I. (1987). The biochemistry of fetal lung development. *Clin Perinataol* 14: 481-507.
116. Kregenow DA, Swenson ER. (2002). The lung and carbon dioxide: implications for permissive and therapeutic hypercapnia. *Eur Respir J* 20 (1): 6-11.

117. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL (1995). Basic Pathology. Temel Patoloji (Uğur Çevikbaş Çeviri Editörü), Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Sayfa 386-392.
118. Kuroki Y, Voelker DR. (1994). Pulmonary surfactant proteins. *J Biol Chem* 269: 25943-25946.
119. Lammoglia MA, Bellows RA, Grings EE, Bergman JW, Short RE, MacNeil MD. (1999). Effects of feeding beef females supplemental fat during gestation on cold tolerance in newborn calves. *J Anim Sci* 77 (4): 824-834.
120. LaMotte GB. (1977). Total serum protein, serum protein fractions and serum immunoglobulins in colostrum-fed and colostrum-deprived calves. *Am J Vet Res* 38 (2): 263-268.
121. Liggins GC. (1969). Premature delivery of foetal lambs with glucocorticoids. *Endocrinology* 45: 515-523.
122. Liggins GC, Schellenberg JC, Manzai M, Kitterman JA, Lee CC. (1988). Synergism of cortisol and thyrotropin-releasing hormone in lung maturation in fetal sheep. *J Appl Physiol* 65: 1880-1884.
123. Lin S, Na CL, Akinbi HT, Apsley KS, Whitsett JA, Weaver TE. (1999). Surfactant Protein B (SP-B) $-/-$ Mice Are Rescued by Restoration of SP-B Expression in Alveolar Type II Cells but Not Clara Cells. *J Biol Chem* 274: 19168-19174.
124. Mason RJ, Lewis MC, Eden KE, McCormick-Shannon K, Nielsen LD, Shannon JM. (2002). Maintenance of surfactant protein A and D secretion by rat alveolar type II cells in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 282: L249-258.
125. Mayfield KP, Hong EJ, Carney KM, D'Alecy LG. (1994). Potential adaptations to acute hypoxia: Hct, stress proteins, and set point for temperature regulation. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol* 266: 1615-1622.
126. Mercer RR, Crapo JD. (1990). Spatial distribution of collagen and elastin fibers in the lungs. *J Appl Physiol* 69: 756-765.
127. Mescher EJ, Platzker AC, Ballard PL, Kitterman JA, Clements JA, and Tooley HW. (1975) Ontogeny of tracheal fluid, pulmonary surfactant, and plasma corticoids in the fetal lamb. *J Appl Physiol* 39: 1017-1021.
128. Miles PR, Ma JY, Bowman L. (1988). Degradation of pulmonary surfactant disaturated phosphatidylcholines by alveolar macrophages. *J Appl Physiol* 64: 2474-2481.
129. Moses D, Holm BA, Spitale P, Liu MY, Enhorning G. (1991). Inhibition of pulmonary surfactant function by meconium. *Am J Obstet Gynecol* 164: 477-481.
130. Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW. (1990). Harper's Biochemistry. (Çevirenler: Gülriz Menteş, Biltan Ersöz), Barış Kitabevi, İstanbul..
131. Naylor JM, Kronfeld DS, Freeman DE, Richardson D. (1984). Hepatic and extrahepatic lactate metabolism in sheep: effects of lactate loading and pH *Am J Physiol Endocrinol Metab* 247: 747-755

132. Neergaard KV. (1929). Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. *Z Ges Exp Med* 66: 1-22. 'Alınmıştır'
- Clements JA, Avery ME. (1998). Lung surfactant and neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 157: S59-66.
133. Neyzi O, Ertuğrul T. (2002). *Pediatric*. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, Sayfa 332.
134. Nieman GF, Bredenberg CE. (1985). High surface tension pulmonary edema induced by detergent aerosol. *J Appl Physiol* 58: 129-136.
135. Notter RH, Egan EA, Kwong MS, Holm BA, Shapiro DL. (1985). Lung surfactant replacement in premature lambs with extracted lipids from bovine lung lavage: effects of dose, dispersion technique, and gestational age. *Pediatr Res* 19 (6): 569-577.
136. Notter RH, Finkelstein JN. (1984). Pulmonary surfactant: an interdisciplinary approach. *J Appl Physiol* 57: 1613-1624.
137. Notter RH, Holcomb S, Mavis RD. (1980). Dynamic surface properties of phosphatidylglycerol-dipalmitoylphosphatidylcholine mixed films. *Chem Phys Lipids* 27: 305-319.
138. Notter RH, Penney DP, Finkelstein JN, Shapiro DL. (1986). Adsorption of natural lung surfactant and phospholipid extracts related to tubular myelin formation. *Pediatr Res* 20 (1): 97-101.
139. Notter RH, Shapiro DL. (1987). Lung surfactants for replacement therapy: biochemical, biophysical, and clinical aspects. *Clin Perinatol* 14 (3): 433-479.
140. Notter RH, Smith S, Taubold RD, Finkelstein JN. (1982). Path dependence of adsorption behavior of mixtures containing dipalmitoyl phosphatidylcholine. *Pediatr Res* 16: 515-519.
141. Notter RH, Tabak SA, Mavis RD. (1980). Surface properties of binary mixtures of some pulmonary surfactant components. *J Lipid Res* 21: 10-22.
142. Notter RH, Wang Z. (1997). Pulmonary surfactant: physical chemistry, physiology and replacement. *Rev Chem Eng* 13: 1-118.
143. Oosterlaken-Dijksterhuis MA, Haagsman HP, Van Golde LMG, Demel RA. (1991). Characterization of lipid insertion into monomolecular layers mediated by lung surfactant proteins SP-B and SP-C. *Biochemistry* 30 (45): 10965-10971.
144. Oosterlaken-Dijksterhuis MA, van Eijk M, van Buel BL, van Golde LM, Haagsman HP. (1991). Surfactant protein composition of lamellar bodies isolated from rat lung. *Biochem J* 274: 115-119.
145. Orchard CH, Kentish JC. (1990). Effects of changes of pH on the contractile function of cardiac muscle. *Am J Physiol Cell Physiol* 258: 967-981.
146. Osanai K, Mason RJ, Voelker DR. (1998). Trafficking of Newly Synthesized Surfactant Protein A in Isolated Rat Alveolar Type II Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 19: 929-935.
147. Pasquini C, Pasquini S. (1996). *Guide to bovine clinics*. 3rd Edition. Sudz Publishing.
148. Pastrana-Rios B, Flach CR, Brauner JW, Mautone AJ, Mendelsohn R. (1994). A Direct Test of the "Squeeze-Out" Hypothesis of Lung Surfactant Function. External Reflection FT-IR at the Air/Wave Interface. *Biochemistry* 33 (17): 5121-5127.

149. Pattle RE. (1955). Properties, function and origin of the alveolar lining layer. *Nature* 175: 1125-1126 .
150. Perez-Gil J, Keough KM. (1998). Interfacial properties of surfactant proteins. *Biochim Biophys Acta* 1408 (2-3): 203-217.
151. Pettenazzo A, Jobe A, Humme J, Seidner S, Ikegami M. (1988). Clearance of surfactant phosphatidylcholine via the upper airways in rabbits. *J Appl Physiol* 65: 2151-2155.
152. Pinkerton KE, Willet KE, Peake JL, Sly PD, Jobe AH, Ikegami M. (1997). Prenatal Glucocorticoid and T₄ Effects on Lung Morphology in Preterm Lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 624-630.
153. Poulain FR, Allen L, Williams MC, Hamilton RL, Hawgood S. (1992). Effects of surfactant apolipoproteins on liposome structure: implications for tubular myelin formation. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 262: L730-739.
154. Quigley JD 3rd, Kost CJ, Wolfe TM. (2002). Absorption of protein and IgG in calves fed a colostrum supplement or replacer. *J Dairy Sci* 85 (5): 1243-1248.
155. Quintero AM, Korfhagen TR, Wright JR. (2002) Surfactant protein A regulates surfactant phospholipid clearance after LPS-induced injury in vivo. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 283: L76-85.
156. Rana FZ, Mautone AJ, Dluhy RA. (1993). Surface chemistry of binary mixtures of phospholipids in monolayers. Infrared studies of surface composition at varying surface pressures in a pulmonary surfactant model system. *Biochemistry* 32 (12): 3169-3177.
157. Reece WO. (1993). *Duke's Physiology of Domestic Animals*. Eleventh Edition. Swenson MJ, Reece WO (Editörler), Cornell University Press, New York, Sayfa 269.
158. Rhodin JAG. (1974). *Histology A Text and Atlas*. New York, Oxford University Press, London, Toronto, Sayfa 636.
159. Rice WR, Ross GF, Singleton FM, Dingle S, Whitsett JA. (1987). Surfactant-associated protein inhibits phospholipid secretion from type II cells. *J Appl Physiol* 63: 692-698.
160. Rider ED, Ikegami M, Jobe AH. (1992). Localization of alveolar surfactant clearance in rabbit lung cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 263: L201-209.
161. Rider ED, Ikegami M, Pinkerton KE, Peake JL, Jobe AH. (2000). Lysosomes from rabbit type II cells catabolize surfactant lipids. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 278: L68-74.
162. Rider ED, Jobe AH, Ikegami M, Sun B. (1992). Different ventilation strategies alter surfactant responses in preterm rabbits. *J Appl Physiol* 73: 2089-2096.
163. Rider ED, Pinkerton KE, Jobe AH. (1991). Characterization of rabbit lung lysosomes and their role in surfactant dipalmitoylphosphatidylcholine catabolism. *J Biol Chem* 266: 22522-22528.
164. Robertson B, Halliday HL. (1998). Principles of surfactant replacement. *Biochim Biophys Acta* 1408 (2-3): 346-361.
165. Rooney SA. (1985). The surfactant system and lung phospholipid biochemistry. *Am Rev Respir Dis* 131: 439-460.

166. Rooney SA, Gobran LI, Umstead TM, Phelps DS. (1993). Secretion of surfactant protein A from rat type II pneumocytes. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 265: L586-590.
167. Ross GF, Notter RH, Meuth J, Whitsett JA. (1986). Phospholipid binding and biophysical activity of pulmonary surfactant-associated protein (SAP)-35 and its non-collagenous COOH-terminal domains. *J Biol Chem* 261: 14283-14291.
168. Ross GF, Sawyer J, O'Connor T, Whitsett JA. (1991). Intermolecular cross-links mediate aggregation of phospholipid vesicles by pulmonary surfactant protein SP-A. *Biochemistry* 30 (3): 858-865.
169. Schalm OV, Jain NC, Carroll EJ. (1975). *Veterinary Hematology*. 3th Edition, Lee&Febiger, Philadelphia.
170. Schmidt M, Dr. Von Forster. (1985). *Veterinarmedizinische laboruntersuchungen für die diagnose und ver laufkontrolle*. Boehring Mannheim GmbH von Mannheim.
171. Schmidt M, Sangild PT, Blum JW, Andersen JB, Greve T. (2004). Combined ACTH and glucocorticoid treatment improves survival and organ maturation in premature newborn calves. *Theriogenology* 61 (9): 1729-1744.
172. Schmidt R, Steinhilber W, Ruppert C, Daum C, Grimminger F, Seeger W, Günther A. (2002). An ELISA technique for quantification of surfactant apoprotein (SP)-C in bronchoalveolar lavage fluid. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 470-474.
173. Schuijt G, Taverne MA. (1994). The interval between birth and sternal recumbency as an objective measure of the vitality of newborn calves. *Vet Rec* 135(5): 111-115.
174. Schürch S, Goerke J, Clements JA. (1976). Direct determination of surface tension in the lung. *Proc Natl Acad Sci USA*. 73: 4698-4702.
175. Schürch S, Gren FHY, Bachofen H. (1998). Formation and structure of surface films: captive bubble surfactometry. *Biochim Biophys Acta* 1408:180-202.
176. Schurch S, Possmayer F, Cheng S, Cockshutt AM. (1992). Pulmonary SP-A enhances adsorption and appears to induce surface sorting of lipid extract surfactant. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 263: L210-218.
177. Schurch S, Schurch D, Curstedt T, Robertson B. (1994). Surface activity of lipid extract surfactant in relation to film area compression and collapse. *J Appl Physiol* 77: 974-986.
178. Seeger W, Gunther A, Thede C. (1992). Differential sensitivity to fibrinogen inhibition of SP-C- vs. SP-B-based surfactants. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 262: L286-291.
179. Seeger W, Stohr G, Wolf HR, Neuhof H. (1985). Alteration of surfactant function due to protein leakage: special interaction with fibrin monomer. *J Appl Physiol* 58: 326-338.
180. Selman IE, McEwan AD, Fisher EW. (1970). Studies on natural suckling in cattle during the first eight hours post partum. II. Behavioural studies (calves). *Anim Behav* 18 (2): 284-289.
181. Shapiro J. (1990). Functional and metabolic responses of isolated hearts to acidosis: effects of sodium bicarbonate and Carbicarb *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 258: 1835-1839.
182. Skinner J. (1997). The effects of surfactant on haemodynamics in hyaline membrane disease. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 76: 67-69.

183. Smith BP. (2002). *Large Animal Internal Medicine*. Third Edition. Mosby A Harcourt Health Sciences Company. St Louis, London, Philadelphia, Sydney, Toronto.
184. So KW, Fok TF, Ng PC, Wong WW, Cheung KL. (1997). Randomised controlled trial of colloid or crystalloid in hypotensive preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 76 (1): F43-46.
185. Sun B, Herting E, Curstedt T, Robertson B. (1994). Exogenous surfactant improves lung compliance and oxygenation in adult rats with meconium aspiration. *J Appl Physiol* 77: 1961-1971.
186. Suzuki Y, Fujita Y, Kogishi K. (1989). Reconstitution of tubular myelin from synthetic lipids and proteins associated with pig pulmonary surfactant. *Am Rev Respir Dis* 140: 75-81.
187. Tan RC, Ikegami M, Jobe AH, Yao LY, Possmayer F, Ballard PL. (1999). Developmental and glucocorticoid regulation of surfactant protein mRNAs in preterm lambs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 277: L1142-1148.
188. Taneva SG, Keough KMW. (1994). Dynamic surface properties of pulmonary surfactant proteins SP-B and SP-C and their mixtures with dipalmitoylphosphatidylcholine. *Biochemistry* 33 (49): 14660-14670.
189. Taneva S, McEachren T, Stewart J, Keough KMW. (1995). Pulmonary Surfactant Protein SP-A with Phospholipids in Spread Monolayers at the Air-Water Interface. *Biochemistry* 34 (32): 10279-10289.
190. Tanyolaç A. (1993). *Özel Histoloji*. Ankara Üniversitesi Veteriner Fakültesi, Ankara.
191. Topulos GP, Brown RE, Butler JP. (2002). Increased surface tension decreases pulmonary capillary volume and compliance. *J Appl Physiol* 93: 1023-1029.
192. Torell R, Vesperat G, Kvasnicka B, Conley K, Krysl L, Bruce B. (1995). *Heifer Development: The Key to A Profitable Cow Herd*. University of Nevada Cooperative Extension. <http://www.unce.unr.edu/publications/EBPubs/EB9501.pdf>
193. Torrance SM, Wittnich C. (1994). Blood lactate and acid-base balance in graded neonatal hypoxia: evidence for oxygen-restricted metabolism. *J Appl Physiol* 77 (5): 2318-2324.
194. Tsilibary EC, Williams MC. (1983). Actin and secretion of surfactant. *J Histochem Cytochem* 31: 1298-1304.
195. Turcotte JG, Sacco AM, Steim JM, Tabak SA, Notter RH. (1977). Chemical synthesis and surface properties of an analog of the pulmonary surfactant dipalmitoyl phosphatidylcholine. *Biochim Biophys Acta* 488: 235-248.
196. Tyler H, Ramsey H. (1991). Hypoxia in neonatal calves: effect on selected metabolic parameters. *J Dairy Sci* 74 (6): 1957-62.
197. Ueda T, Ikegami M, Polk D, Mizuno K, Jobe A. (1995). Effects of fetal corticosteroid treatments on postnatal surfactant function in preterm lambs. *J Appl Physiol* 79: 846-851.
198. Ueda T, Ikegami M, Rider ED, Jobe AH. (1994). Distribution of surfactant and ventilation in surfactant-treated preterm lambs. *J Appl Physiol* 76: 45-55.

199. Uystepuyst Ch, Coghe J, Dorts T, Harmegnies N, Delsemme MH, Art T, Lekeux P. (2002). Effect of three resuscitation procedures on respiratory and metabolic adaptation to extra uterine life in newborn calves. *Vet J* 163 (1): 30-44.
200. Uystepuyst C, Coghe J, Dorts T, Harmegnies N, Delsemme MH, Art T, Lekeux P. (2002). 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. *Vet Res* 33 (6): 709-724.
201. Uystepuyst CH, Reinhold P, Coghe J, Bureau F, Lekeux P. (2000). Mechanics of the respiratory system in healthy newborn calves using impulse oscillometry. *Res Vet Sci* 68 (1): 47-55.
202. Van Golde LM, Batenburg JJ, Robertson B. (1988). The pulmonary surfactant system: biochemical aspects and functional significance. *Physiol Rev* 68 (2): 374-455.
203. Van Iwaarden JF, van Strijp JA, Visser H, Haagsman HP, Verhoef J, van Golde LM. (1992). Binding of surfactant protein A (SP-A) to herpes simplex virus type 1- infected cells is mediated by the carbohydrate moiety of SP-A. *J Biol Chem* 267: 25039-25043.
204. Varga J, Mester L, Borzsonyi L, Lekeux P, Szenci O. (2001). Improved pulmonary adaptation in newborn calves with postnatal acidosis. *Vet J* 162 (3): 226-232.
205. Veldhuizen EJA, Batenburg JJ, van Golde LMG, Haagsman HP. (2000). The role of surfactant proteins in DPPC enrichment of surface films. *Biophys J* 79: 3164-3171.
206. Vermorel M, Dardillat C, Vernet J, Saïdo, Demigne C, Davicco MJ. (1989). Energy metabolism and thermoregulation in the newborn calf; effect of calving conditions. *Can J Anim Sci* 69: 113-122.
207. Voorhout WF, Veenendaal T, Kuroki Y, Ogasawara Y, van Golde LM, Geuze HJ. (1992). Immunocytochemical localization of surfactant protein D (SP-D) in type II cells, Clara cells, and alveolar macrophages of rat lung. *J Histochem Cytochem* 40: 1589-1597.
208. Walker SR, Williams MC, Benson B. (1986). Immunocytochemical localization of the major surfactant apoproteins in type II cells, Clara cells, and alveolar macrophages of rat lung. *J Histochem Cytochem* 34: 1137-1148.
209. Wang Z, Baatz JE, Holm BA, Notter RH. (2002). Content-dependent activity of lung surfactant protein B in mixtures with lipids. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 283: L897-906.
210. Wang Z, Gurel O, Baatz JE, Notter RH. (1996). Differential activity and lack of synergy of lung surfactant proteins SP-B and SP-C in interactions with phospholipids. *J Lipid Res* 37: 1749-1760.
211. Wang Z, Hall SB, Notter RH. (1995). Dynamic surface activity of films of lung surfactant phospholipids, hydrophobic proteins, and neutral lipids. *J Lipid Res* 36: 1283-1293.
212. Wang Z, Hall SB, Notter RH. (1996). Roles of different hydrophobic constituents in the adsorption of pulmonary surfactant. *J Lipid Res* 37: 790-798.
213. Wang Z, Notter RH. (1998). Additivity of protein and nonprotein inhibitors of lung surfactant activity. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 28-35.

214. Weaver TE. (1998). Synthesis, processing and secretion of surfactant proteins B and C. *Biochim Biophys Acta* 1408: 173-179.
215. Weaver TE, Whitsett JA. (1989). Processing of hydrophobic pulmonary surfactant protein B in rat type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 257: L100-108.
216. Weaver TE, Whitsett JA. (1991). Function and regulation of expression of pulmonary surfactant-associated proteins. *Biochem J* 273: 249-264.
217. Weikert LF, Lopez JP, Abdolrasulnia R, Chroneos ZC, Shepherd VL. (2000). Surfactant protein A enhances mycobacterial killing by rat macrophages through a nitric oxide-dependent pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 279: L216-223.
218. Whitsett JA, Weaver TE, Clark JC, Sawtell N, Glasser SW, Korfhagen TR, Hull WM. (1987). Glucocorticoid enhances surfactant proteolipid Phe and pVal synthesis and RNA in fetal lung. *J Biol Chem* 262: 15618-15623 .
219. Willet KE, Jobe AH, Ikegami M, Kovar J, Sly PD. (2001). Lung morphometry after repetitive antenatal glucocorticoid treatment in preterm sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 1437-1443.
220. Williams MC. (1977). Conversion of lamellar body membranes into tubular myelin in alveoli of fetal rat lungs. *J Cell Biol* 72 (2): 260-277.
221. Wright JR, Wager RE, Hawgood S, Dobbs L, Clements JA. (1987). Surfactant apoprotein Mr = 26,000-36,000 enhances uptake of liposomes by type II cells. *J Biol Chem* 262: 2888-2894.
222. Wright JR, Youmans DC. (1995). Degradation of surfactant lipids and surfactant protein A by alveolar macrophages in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 268: L772-780.
223. Wu H, Kuzmenko A, Wan S, Schaffer L, Weiss A, Fisher JH, Kim KS, McCormack FX. (2003). Surfactant proteins A and D inhibit the growth of Gram-negative bacteria by increasing membrane permeability. *J Clin Invest* 111: 1589-1602.
224. Xu X, McCormick-Shannon K, Voelker DR, Mason RJ. (1998). KGF Increases SP-A and SP-D mRNA Levels and Secretion in Cultured Rat Alveolar Type II Cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 18: 168-178.
225. Yu SH, Possmayer F. (1986). Reconstitution of surfactant activity by using the 6 kDa apoprotein associated with pulmonary surfactant. *Biochem J* 236: 85-89.
226. Yu SH, Possmayer F. (1996). Effect of pulmonary surfactant protein A and neutral lipid on accretion and organization of dipalmitoylphosphatidylcholine in surface films. *J Lipid Res* 37: 1278-1288.
227. Yu SH, Possmayer F. (2001). Dipalmitoylphosphatidylcholine and cholesterol in monolayers spread from adsorbed films of pulmonary surfactant. *J Lipid Res* 42: 1421-1429.
228. Yu SH, Possmayer F. (2003). Lipid compositional analysis of pulmonary surfactant monolayers and monolayer-associated reservoirs. *J Lipid Res* 44: 621-629.
229. Zaremba W, Grunert E, Aurich JE. (1997). Prophylaxis of respiratory distress syndrome in premature calves by administration of dexamethasone or a prostaglandin F2 alpha analogue to their dams before parturition. *Am J Vet Res* 58 (4): 404-407.

8. ÖZGEÇMİŞ

01.01.1977 doğumluyum. İlk, orta ve lise tahsilimi Elazığ'da tamamladım. 1993 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi'ne başladım ve 1998 yılında aynı fakülteden mezun oldum. 1999 yılında Fırat Üniversitesi Veteriner Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda doktora programına başladım. Halen aynı anabilim dalında araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

