

RESPIRATUAR DİSTRESLİ YENİDOĞANLARDA AMİNOFİLİN TEDAVİSİ

*Dr. M. Akif Yeşilipek * Dr. Hulusi Koçak***

Key words : premature infants, respiratuar distress, aminophylline

Anahtar terimler : prematüre yenidoğan, respiratuar distres, aminofilin.

Yenidoğan devrinin önemli bir problemi olan respiratuar distres, tedavi yöntemlerindeki bilimsel ve teknik gelişmelere rağmen prematüre bebeklerin ölümlü nedenlerinin başında gelmektedir¹.

Hayatın ilk günlerinde ortaya çıkabilecek birçok respiratuar distres nedeni vardır. Bunlar arasında en yaygın ve önemli olanı hyalen membran hastalığıdır. (Respiratuar distres sendromu, RDS), Esas nedeni surfaktan eksikliği olan bu klinik tablo, doğumu takiben pulmoner gaz değişimindeki yetersizlik ve ilerleyici atelektazilerle karakterizedir². Yenidoğan geçici takipnesi (Tip II RDS), fetal akciğer sıvısının emilme bozukluğu sonucu gelişen bir respiratuar distrestir. Sezaryan ile doğanlarda ve prematürelere doğum kanalında göğüsün sıkışarak fetal akciğer sıvısının yeterli atılması söz konusu olmadığından bu tür doğumlarda daha sık görüldüğü bildirilmektedir^{3' 4' 5}. Fetal distres bebeğin uterus içinde solunum hareketleri yapmasına neden olur. Makat doğumlarda ise daha baş çıkmadan göğüsün kanalda sıkışması ile boşalan akciğer sıvısı yerine soluk almakla amniotik sıvı akciğerlere çekilir⁶.

Metilksantinlerin yenidoğan apnelerinin tedavisinde kullanımının yaygınlaşmasına rağmen bu araştırma başlangıcına kadar respiratuar distresli yenidoğanların tedavisinde kullanımı konusunda kontrollü bir çalışma bildirilmemiştir.

Bu çalışmada amaç bir metilksantin olan teofilinin santral ve periferik etkilerinden faydalanarak değişik nedenlere bağlı olarak gelişebilecek yenidoğan respiratuar distresinin farmakolojik tedavisindeki etkinliğini klinik ve bazı laboratuvar yöntemleri ile kontrol grubu kullanarak araştırmaktır.

* Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi.

** Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Doçenti

Meteryel ve Metod

Bu araştırma Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde Eylül 1982 ile Nisan 1984 tarihleri arasında «respiratuar distres» tanısı almış 15'i kız 41'i erkek 56 prematüre yenidoğan üzerinde yapıldı. Kontrol grubu için aynı tanıyı almış 17 prematüre yenidoğan retrospektif olarak seçildi.

Akciğer grafisi tüm hastalarda değerlendirildi. Havalanma fazlalığı, lineer cansiteelerde ve retikulo - granüler görünümdeki artma olumlu bulgular olarak kabul edildi.

Her iki grupta tüm olgularda siyanoz mevcuttu ve solunumları düzensizdi. Respiratuar distres tanısı klinik olarak Silverman skoru kriterleri kullanılarak konuldu (Şekil 1). Çalışma ve kontrol grubundaki olgular klinik yönden 0,24,47,72 nci saatlerde Silverman skorları hesaplanarak izlendi. Her iki grupta 0-23, 0-48, 0-72, 24-48, 24-72 ve 48-72 nci saatler arasındaki skor farkları ortalamaları karşılaştırıldı ve hangi periyotta klinik iyileşmenin en belirgin olduğu araştırıldı.

| | üst göğüs | alt göğüs | xiphoid çekilmesi | burun kanadı | solunum gurultusu |
|--------|----------------------|---------------------|-------------------|--------------|-------------------|
| Puan 0 | Senkronizasyon | Retraksiyon Yok | Yok | Yok | Yok |
| Puan 1 | insp. da Gecikme | Görülebilir | Görülebilir | Minimel | Stetoskopla |
| Puan 2 | Asenkronizasyon | Belirgin | Belirgin | Belirgin | Kulakla |

Şekil 1 : Respiratuar Distres kriterleri
Nelson, Textbook of Pediatrics'den alınmıştır⁷

Aminofilin tedavisi uygulanan olgularda tedavi sırasındaki arterial kan gazı değişimlerini tesbit amacıyla başlangıç ve tedavinin 48 saatinde kontrol değerleri bakılabilen 7 olgunun arterial kan gazları incelendi. Tedavi grubundaki 56 olgunun doğum ağırlıkları 850-2700 gr. (ortalama 1764 ± 498 gr.), gebelik yaşları 26-36 hafta (ortalama 30.0 ± 3.1 hafta), postnatal yaşları 1-3 gün arasında (ortalama 1.1 ± 0.3 gün) idi.

Kontrol grubunda ise doğum ağırlıkları 900 - 2900 gr. (ortalama 1797 ± 599 gr.), gebelik yaşları 24 - 37 hafta (ortalama 30.58 ± 4.27 hafta), postnatal yaşları da 1-2 gün arasında (ortalama 1.1 ± 0.32 gün) olarak tesbit edilmişti.

Kontrol grubundaki hastalara rutin tedavi yöntemleri olarak inkübatöre alınarak 65cc/kg/gün Usher solüsyonu (130 cc % 5 Dextroz 10 cc Molar NaHCO_3) ve oksijen desteği verilmişti. Araştırma grubuna ise bunlara ek olarak Aminofilin 7 mg/kg yükleme dozu (5.5 mg/kg aktif teofiline eşdeğer) ve 8 saat sonra 8 saatte bir idame olacak şekilde 2 mg/kg (1.6 mg/kg aktif teofiline eşdeğer) intravenöz 20 dk. da yavaş yavaş uygulandı.

Bioistatiksel yöntem olarak klinik ve laboratuvar bulgularının değerlendirilmesinde ve ortalamalar arası farkın önem kontrolü için t testi, kontrol grubu ile sonucun karşılaştırılmasında ise Ki kare analizi kullanıldı.

Bulgular

Çalışma grubundaki 56 prematüre bebekten 45'i uygulanan tedaviler sonucu iyileşti, 11 bebek ise kaybedildi. Kontrol grubundaki 17 prematürenin ise 6'sı taburcu edildi, 11'i uygulanan destekleyici tedavilere rağmen öldü. İki grup arasındaki fark istatistiksel yönden çok anlamlı bulundu (Ki kare : 10.52, $P < 0.01$).

Tedavi grubundaki 56 hastada başlangıç Silverman skoru 9 ± 1.26 iken yaşayan 45 hastanın 24 ncü saatteki skor değeri ortalaması 7.15 ± 1.42 , 48. saatteki 3.7 ± 1.41 ve 72 nci saatteki 1 ± 0.79 bulundu. Kontrol grubunda ise 17 hastanın başlangıç Silverman skoru 8.29 ± 1.56 , yaşayan 6 hastanın 24 ncü saatteki skor ortalaması 7 ± 1.48 nci saatteki 6 ± 1.52 , 72 nci saatteki 3.83 ± 0.68 idi. İki grup arasındaki başlangıç skor ortalamaları farkı önemsizken, 24, 48, 72 nci saatlerdeki skor ortalamaları istatistiksel yönden anlamlı fark gösteriyordu (Tablo I).

Tablo I : Olguların başlangıç, 24, 48, 72 nci saatlerdeki Silverman skoru ortalamaları

| | Çalışma Grubu | | | Kontrol Grubu | | | t | P |
|-------------|---------------|------|------|---------------|------|------|------|-------------------|
| | n | X | S | n | X | S | | |
| Başlangıç | 56 | 9 | 1.26 | 17 | 9.29 | 1.56 | 1.71 | $0.05 < p < 0.10$ |
| 24 ncü saat | 45 | 7.15 | 1.42 | 6 | 7.00 | 1.00 | 3.35 | $p < 0.001$ |
| 48 nci saat | 45 | 3.7 | 1.41 | 6 | 6.00 | 1.52 | 3.51 | $p < 0.001$ |
| 72 nci saat | 45 | 1.0 | 0.79 | 6 | 3.83 | 0.68 | 9.38 | $p < 0.001$ |

tedavi ve kontrol grubunda yapılan karşılaştırmada 0-48, 0-72, 24-48, 24-72 saatlik periodlar içinde Silverman skorlarındaki azalma ortalamaları iki grup arasında anlamlı bir fark gösteriyordu ($p < 0.001$). 0-24 saatlik period içinde de her iki grup arasında anlamlı bir fark vardı ($p < 0.01$). Fakat 48-72 saatlik devrede her iki grup arasında Silverman skorlarındaki azalma yönünden anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$). (Tablo II).

Tablo : II 0-24, 0-48, 0-72, 24-48, 24-72, 48-72 saatlik periodlar içinde Silverman skorundaki azalma ortalamaları

| | 0-24 | 0-48 | 0-72 | 24-48 | 24-72 | 48-72 |
|-------|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|
| X_1 | 1.68 ± 0.972 | 5.02 ± 1.56 | 7.84 ± 1.47 | 3.37 ± 1.173 | 6.15 ± 1.35 | 2.7 ± 1.20 |
| X_2 | 0.83 ± 0.60 | 2.0 ± 1.0 | 4.16 ± 1.06 | 1.16 ± 0.68 | 3.3 ± 0.74 | 2.16 ± 1.06 |
| t | 2.83 | 6.53 | 1.60 | 6.75 | 7.93 | 1.173 |
| P | <0.01 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | <0.001 | >0.05 |

$$n_1 = 45$$

$$n_2 = 6$$

$$x_1 = \text{Çalışma grubu ortalaması}$$

$$x_2 = \text{Kontrol grubu ortalaması}$$

7 olgudaki kan gazları çalışmasında ortalama başlangıç pH:7.26 ± 0.13, pO_2 :33.32 ± 6.61, pCO_2 :48.24 ± 8.02, tedavi sırasındaki kontrol ortalama pH:7.39 ± 0.05, pO_2 :50.11 ± 17.70, pCO_2 :39.5 ± 3.97 bulundu. Bu değerler arasındaki farkın istatistiksel olarak incelenmesinde 0—48 saatlik süre içindeki kan pH, PO_2 ve pCO_2 değerlerindeki değişimin anlamlı olduğu sonucuna varıldı ($P < 0.01$) (Tablo III).

Başlangıç akciğer grafilerinde tüm olgularda olumlu bulgu olarak kabul edilen özelliklerin bulunduğu tesbit edildi.

Çalışmamız süresince aminofilinin yan etkisi olarak yorumlanabilecek herhangi bir bulguya rastlanmadı.

Tablo III : Kan gazı çalışması yapılan 7 olguda tedavi sırasında kan gazı değerlerindeki değişimler

| | n | x | S | t | P |
|-------------------------|---|--------|-------|-------|------------|
| $PH_2 - PH_1$ | 7 | 0.13 | 0.096 | 3.581 | $p < 0.01$ |
| $(pO_2)_2 - (pO_2)_1$ | 7 | 16.785 | 11.50 | 3.861 | $p < 0.01$ |
| $(pCO_2)_1 - (pCO_2)_2$ | 7 | 8.885 | 6.734 | 3.490 | $p < 0.01$ |

Tartışma

Son 20 - 25 yılda yenidoğan respiratuar distresi, özellikle hyalen membran hastalığının tanı ve tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Devamı pozitif hava basıncı ve yüksek konsantrasyonda oksijen kullanılarak prognoz dramatik bir şekilde düzeltilmiştir. Fakat bu uygulamanın yararlarının yanında potansiyel riskleri de oldukça önemlidir. Risklere bir örnek retro-lental fibroplazidir⁷. Uzun süre pC₂yi 150 - 200 mm H₂O gibi yüksek de-ğerde tutacak oksijen kullanılması retrolental fibroplazi ile sonuçlanabilir⁸. Diğer bir komplikasyon bronkopulmoner displazidir^{9, 10, 11}. Bronkopulmoner displazi, hyalen membran hastalığının iyileşme fazındaki gecikme ile mukozal alveoler ve sekküler dokuyu içeren generalize pulmoner oksijen toksisitesi kombinasyonudur³. Endotrakeal entübasyon ve mekanik ventilasyon da etiolojide önemlidir. Bu tedavi şeklindeki komplikasyonları azaltmak için birçok düzenlemeler yapılmıştır. İntermitten zorunlu ventilasyon ile bu istenmeyen etkilerinin çözümlenmesinin azaldığı bildirilmiştir². Fakat bu yöntemlerle tedavi görenlerde bile % 11-21 oranında bronkopulmoner displazi gelişme olasılığı vardır¹¹.

Son zamanlarda hyalen membran hastalığının tedavisinde patogeneizde rol oynayan surfaktan eksikliğinin yerine konması uygulama alanına girmiştir^{2, 6}. Fakat surfaktan tedavisinde birçok problem vardır. Homolog surfaktanın elde edilemesi güç, heterolog surfaktanın da tedavi edici olduğunu destekleyen yeterli bilgi mevcut değildir. En uygun preparat, antdenik olmayan sentetik surfaktandır^{2, 12}. Sentetik surfaktan tedavisinin metabolik yan tesiri endojen surfaktan sentezini etkilemesidir. Fizyolojik olarak patent duktus arteriozuslu hastalarda soldan sağa şantı artırdığı, trakeal kullanılmasında inflamasyona, ödem ve hemorajiye neden olabileceği, ayrıca bu tür manüplasyonların enfeksiyon riskini artıracığı bildirilmiştir².

Hyalen membran hastalığında mekanik ventilasyon ve sentetik surfaktan uygulamasının istenmeyen etkilerin yanında temin etme güçlüğü, bu yöntemlerin kullanılmasını oldukça kısıtlamaktadır. Ülkemizde respiratuar distres tedavisinde mekanik ventilasyon uygulayan merkezler var ise de, yenidoğan servislerinin çoğunda bu hastalara sadece basit destekleyici tedaviler verilebilmektedir. Bunlar hipoksiyi düzeltmek için oksijen ve asidoza yönelik bikarbonat uygulamaları şeklindedir.

Teofilinin ilk kez 1973 yılında Kuzemko ve Paala tarafından yenidoğan apnelerinin tedavisinde yararlı olduğu gösterildikten sonra metilksantinlerin antiapneik etkileri çok sayıda araştırmacı tarafından desteklenmiştir^{13, 14}. Son yıllarda birçok yenidoğan ünitesinde metilksantinlerin bu özelliklerinden yararlanılmaktadır. Rooklin ve arkadaşları¹⁰, bronkopulmoner displazisi olan infantlarda yaptıkları çalışmalarında teofilinin küçük bronşiollerdeki hipertro-

fiye uğramış düz kasları gevşettiğini göstermişlerdir. Aubier ve arkadaşları²⁰ da, aminofilinin diafraqıma ve solunum kaslarının kontraktilitesini artırdığını bildirmişlerdir. Bu etkilerinin yanında kan gazlarını düzeltme-^{16, 17, 21}, soluma çabasını artırması^{1, 21}, mekanik ventilasyona ihtiyaç du-yulan süreyi kısaltması²² ve hayvanlarda akciğer surfaktan yapımını artır-cığının bildirilmiş olması^{21, 23} metilksantinlerin çeşitli nedenlere bağlı olarak gelişebilecek respiratuar distresin farmakolojik tedavisinde kullanılabilece-ğini düşündürmüştür.

Her iki metilksantin, teofilin ve kafein, tüm seviyelerde santral sinir sis-temini uyarırlar^{1, 17, 19, 21}. Klinik uygulamada kafeinin teofiline göre şu avantajları vardır. Geniş terapötik indeks, kolay uygulanabilme, plazma konsantrasyonlarında daha az değişimler ve daha az periferik etkiler. Fa-kat en belirgin dezavantajı ise henüz kafein sitrat şeklinde ticari preparas-yonunun olmamasıdır. Ayrıca yenidoğanlarda her iki ilacın metabolizma-ları sırasında birbirlerine dönüşebilmesi ve baskın olan yolun teofilinden kafeine metilasyon yolu olması nedenleriyle araştırmamızdaki hastalara teofilin uygulanmıştır^{21, 24, 25}.

Çalışma grubu teşkil eden 56 olgunun başlangıç Silverman skorları orta-laması 9 ± 1.26 , kontrol grubundaki 17 olgunun ise 8.29 ± 1.56 bulun-muştur. Bu değerler şiddetli respiratuar distresi göstermektedir. Her iki grubun belirli zaman periodlarındaki Silverman skorları yönünden karşıla-şılmasında iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmuştur (Tablo II). Skordaki azalmalar en belirgin olarak 24-48 saatler arasında idi. Teofili-nin antiapneik amaçlarla kullanıldığı çalışmalarda da en etkili periodun ilk 48 saatlik süre olduğu gösterilmiştir. Davi ve arkadaşları¹⁷, 10 preterm in-fantta aminofilin tedavisi ile 48 saatin sonunda apne sayısında belirgin bir azalma olduğunu bulmuşlardır. Gerherdt ve arkadaşları¹⁹, 14 prematü-re infant üzerinde yaptıkları araştırmalarında aminofilin tedavisinin baş-langıcından 48 saat sonra günlük apne sayısının ortalama 29.7 den 4.4 e düştüğünü göstermişlerdir. Bednarek ve Rolloff¹⁶ ise 13 apneik prematüre infantta aminofilin tedavisi sonrası en düşük apne episodunu 45 nci saat-te bulduklarını bildirmişlerdir.

Yayınlanan araştırmaların birçoğunda teofilinin kan gazlarını düzelttiği gösterilmiştir. Davi ve arkadaşları¹⁷, çalışmalarında alveoler arterial pCO_2 de düşme, pH ve pO_2 de artma tesbit etmişlerdir. Ayrıca CO_2 'e ventilasyon yanıt eğrisinde sola kayma, dolayısıyla santral CO_2 yanıtında artma oldu-ğunu bildirmişlerdir. Daha düşük CO_2 seviyelerine cevapta artma olması aminofilinin CO_2 'e cevaptan sorumlu santral sinir sistemi kemoreseptör-lerini stimüle ettiğini düşündürmüştür. Bizim çalışmamızda da tedavi ön-cesi ve tedavinin 24-48 saatleri arasında kan gazları çalışması yapılabilen 7 olguda pH, pO_2 değerlerindeki artma ve pCO_2 değerlerindeki azalmanın

statiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p < 0.001$) (Tablo III).

Aminofilinin santral ve periferik etkilerinin oluş mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Ancak siklik AMP'yi artıran ilaçların surfaktan yapımını artırdığı ve akciğer matürasyonunu hızlandırdığı bildirilmiştir^{21, 28}. Bilindiği gibi aminofilin fosfodiesteraz inhibitörü olarak hücre içi siklik AMP (cAMP) seviyesini artırmaktadır. Aminofilinin respiratuar distresli yenidoğanlardaki yararlı etkilerinden de muhtemelen bu mekanizma sorumludur. Gerhardt ve arkadaşları^{18, 19} antiapneik amaçla teofilin kullandıkları hastalarında solunum merkezinin uyarılması ve CO₂'e cevap eşliğinin düşürülmesinde hücre içi cAMP seviyesindeki artışın önemli rol oynadığını ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızın başlangıcına kadar literatürde respiratuar distresli hastalarda aminofilin uygulanması konusunda bir yayın bulunmamıştır. Fakat araştırmamız devam ederken Harris ve arkadaşları²² yayınlanan kontrollü çalışmalarındaki klinik olarak respiratuar distres sendromu tanısı almış 10 prematüre yenidoğanda aminofilinin endotrakeal ekstübasyonu ve mekanik ventilasyondan ayırmayı kolaylaştırdığını bildirmişlerdir. Bu çalışmadaki RDS'lu infantların 4'ü tedaviden sonraki 24 ncü saatte, 3'ü 48 nci saatte bir hasta da 72 nci saatte ekstübe edilmiştir. Aminofilin verilmemiş kontrol grubunda ise bir hasta 4 günde, beş hasta da 7-12 günde ekstübe edilmiştir. Bir hasta ise iki haftadan uzun bir süre endotrakeal ekstübasyon ve solunum desteğine ihtiyaç göstermiştir. Ayrıca akciğer fonksiyon testleri olarak arterial kan gazları çalışmasında pH, pCO₂, pO₂ değerlerinde, inspiratuar ve ekspiratuar akciğer direncinde, tidal volümde ve dakika ventilasyonunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunan bir düzelmeye tesbit etmişlerdir. Aminofilinin bu hastalardaki yararlı etkisinin; dakika ventilasyonundaki artma sonucu arterial pCO₂ deki azalma, metabolizma hızındaki artma, apne sayısındaki azalma, solunum kaslarının etkinliğindeki artma ve CO₂'e santral cevapta artma ile açıklanabileceğini bildirmişlerdir.

Çalışma grubumuzu teşkil eden 56 olguda kullandığımız aminofilinin etkisi sonucu; solunumda düzelmeye, respiratuar distres klinik bulgularında progressif bir azalma, kan gazlarının incelenmesinde pH ve pO₂ de artma, pCO₂ de azalma istatistiksel olarak da izlenmiştir. Bu iyileşmelerde aminofilinin etkisi; apne sayısının ve sıklığını azaltması, diafragma ve solunum kaslarının kontraktilesini artırarak solunuma çabasına yardımcı olması, solunumu düzenleyerek kan gazlarında düzelmeye sağlanması, bronşial düz kaslarda bronkodilatasyon yapması; pulmoner surfaktan yapımını artırarak akciğer matürasyonunu hızlandırması ve santral sinir sinir sistemindeki CO₂'e duyarlı kemoreseptörleri stimüle etmesinden ileri geldiği kanaati öne sürülebilmektedir.

Özet

Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Ünitesinde klinik ve laboratuvar bulguları ile respiratuvar distres (solunum güçlüğü) tanısı almış 56 olguda yapılan bu çalışmada Aminofilinin farmakolojik tedavideki yararları araştırılmıştır. Hastalarda respiratuvar distres klinik kriterleri olarak Silverman skorlaması, laboratuvar bulguları olarak da kan gazları (pH, pO₂, pCO₂) ve akciğer grafileri değerlendirilmiştir. Aminofilin tedavisi verilen hastalardaki klinik bulgularda ve kan gazlarında düzelme istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı bir fark göstermiştir. Aminofilinin en etkili olduğu periodun 24 - 48 saatlik devre olduğu tesbit edilmiştir. Literatürün ve bulgularımızın ışığı altında, değişik nedenlerle gelişebilecek yenidoğan respiratuvar distresinin farmakolojik tedavisinde aminofilin uygulamasının yararlı olacağı sonucuna varılmıştır.

SUMMARY

The value of aminophylline therapy in premature infants with respiratory distress was searched in a group of 56 cases who were admitted to the Neonatology Unit, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Ondokuzmayıs University, Samsun, Turkey. Silverman scores, arterial blood gases (pH, PO₂, PCO₂) and chest x-rays were taken as Criteries in the diagnosis of respiratory distress. Clinical findings and blood gases showed statistically significant improvement in the aminophylline treated group to the aminophylline group. Our findings as parallel to the literatüre lead to the aminophylline group. Our findgs as parallel to the literatüre lead to the conclusion that aminophylline trial is useful in premature infants with respiratory distress of various causes.

KAYNAKLAR

- 1 — Türmen T.: Prematürelık apnelerinde metilksantinlerin kullanılması doçentlik tezi, 1980.
- 2 — Halman M., Gluck L.: Respiratory distress syndrome-Update 1982, *Pediatr. Clin. North Am.* 29 : 1057, 1982.
- 3 — Boon A.W., Milner A.D., Hopkin İ.E.: Lung volumes and lung mechanics in babies born vaginally and by elective and emergency lower segmental cesarean section. *J. Bediatr* 98 : 812, 1981.
- 4 — Grant E.K., Kochimson J.D., Freeman R.K., Quilligan E.J.: Management of the high risk pregnancy, in *Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn*. J.B.Lippincott Company, Philadelphia, 1975, pp:51-62.
- 5 — Nelson N.M.: The Onset of Respiration, in *Neonatology, Pathophysiology and Management of the Newborn*, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1975, pp:75-97.
- 6 — Tunçer M.: Hyalen membran hastalığı, *Katkı*, 4(10) : 1000, 1983.

- 7 — Vaughan V.C., Behrman E.R. Textbook of Pediatrics: The fetus and the neonatal infant, Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1983, pp: 322-416.
- 8 — Lenfant C., Broncopulmonary dysplasia, J. Pediatr. 95:9, 1979.
- 9 — Northway H.W.: Observations on broncopulmonary dysplasia, J. Pediatr. 95:815, 1979.
- 10 — Rooklin A.R., Moomjian A.S., Shutack J.G., Schmartz J.G., Fox W.W.: Theophylline therapy in broncopulmonary dysplasia, J. Pediatr. 96:832, 1979.
- 11 — Wung T.J., Koons H.A., Driscoll M.J., James S.L.: Changing incidence of broncopulmonary dysplasia, J. Pediatr. 85:845, 1979.
- 12 — Schneider A.H., Hallman M., Benirschke K., Gluck L.: Human surfaktant a therapeutic trial in premature rabbits, J. Pediatr. 100:619, 1982.
- 13 — Aranda J.V. and Dupond C.: Metabolic effect of theophylline in the premature neonate. J. Pediatr 89:833, 1976.
- 14 — Aranda J.V., Gorman W., Bergsteinsón H.: Efficacy of caffeine in treatment of apnea in the low birth weight infant. J. Pediatr 90:467, 1977.
- 15 — Aranda J.V., D.S., Parsons W. et al: Pharmacokinetic aspects of theophylline in premature newborns., N. Engl. J. Med. 295:413, 1976.
- 16 — Bednarek J.P., Roloff W.D.: Treatment of apnea of prematurity with Aminophylline, Pediatrics 58:335, 1976.
- 17 — Davi J.M., Sankaran K., Simons J.K., Simons R.E., Seshia M.M., Rigatto H.: Physiologic changes induced by theophylline in the treatment of apnea in preterm infants, J. Pediatr 92:91, 1979.
- 18 — Gerhardt T., Mc Carthy J., Bancalari E.: Aminophylline therapy for idiopathic apnea in premature infants, Pediatrics 62:801, 1978.
- 19 — Gerhardt T., Mc Carthy J., Bancalari E.: Effect of aminophylline on respiratory center activity and metabolic rate in premature infants with idiopathic apnea, Pediatrics, 63:537, 1979.
- 20 — Aubier M. Detroyer A, Sampson M, Maklim P.T., Ronsoc C: Aminophylline improves diaphragmatic contractility. New Engl. J. Med. 305:249, 1981.
- 21 — Aranda J.V., Grondin D., Sasyniuk B.I., Pharmacologic Consideration in the therapy of neonatal Apne. Pediatr Clin North Am. 28:113, 1981.
- 22 — Harris C.M., Baumgart S., Booklin R.A., Fox W.W.: Successful extubation of infants with respiratory distress syndrome using aminophylline, J. Pediatr. 103:303, 1983.
- 23 — Behrman E.R. Neonatal - Perinatal Medicine, Diseases of the fetus and infant, C.V. Mosby Company pp: 549-565, 1977.
- 24 — Bory C., Baltassat P., Porthault M., Bethenod M., Fredeirch A., Aranda V.J.: Biotransformation of theophylline to caffeine in premature newborn, Lancet 2:1204, 1978.
- 25 — Boutroy J.M., Vert P., Monin P., JR., Morrot R.M.J.: Methylation of theophylline to caffeine in premature infants, Lancet 14:830, 1979.

