

T.C.
KÜTAHYA SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**GEÇ PRETERM VE TERM
YENİDOĞANLARDA YENİDOĞANIN GEÇİCİ
TAKİPNESİ (YGT) GELİŞİMİ İLE TİROİD
HORMONLARI, KORTİZOL VE EPİNEFRİN
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. CEMİLE MUKADDER ÖZKILINÇ

DANIŞMAN

DR. ÖĞR. ÜYESİ E. ESİN YALINBAŞ

KÜTAHYA-2019

TEŞEKKÜR

Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakóltesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim boyunca sürekli desteklerini gördüğüm, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, klinik özveri ve deneyimleriyle örnek aldığım Sayın Dr. Öğr. Üyesi E. Esin YALINBAŞ'a, Sayın Dr. Öğr. Üyesi Saime ERGEN DİBEKLİOğLU'na teőekkürlerimi sunarım.

Tezimin her aşamasında değerli fikirleriyle yardımcı olup desteklerini esirgemeyen tez danışmanım, hocam; Dr. Öğr. Üyesi E. Esin YALINBAŞ'a, çalışmamın istatistiksel analizlerini yapımamda yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. İnci ARIKAN'a içten saygılarımı ve teőekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve her zaman dualarıyla ve destekleriyle yanımda olan sevgili aileme teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Cemile Mukadder ÖZKILINÇ

Kütahya 2019

ÖZET

Geç Preterm ve Term Yenidoğanlarda Yenidoğanın Geçici Takipnesi (YGT) Gelişimi ile Tiroid Hormonları, Kortizol ve Epinefrin Düzeyleri Arasındaki İlişki

İntrauterin hayattan ekstrauterin hayata geçişte en önemli değişiklik, plasental gaz değişiminden akciğer solunumuna geçiştir. Bu süreçte pulmoner adaptasyon mekanizmalarının bozulması ile yenidoğanlarda solunum sıkıntısı gelişebilmektedir. Yenidoğan döneminde en sık görülen solunum sıkıntısı nedeni yenidoğanın geçici takipnesi (YGT)'dir. Yenidoğanın geçici takipnesi, fetal akciğer sıvısının yetersiz ve/veya gecikmiş geri emilimine bağlı olarak gelişen akciğer ödemi ile karakterize klinik bir durumdur. Sıklıkla term ya da geç preterm yenidoğanlarda görülmektedir. Elektif sezaryen (C/S), preterm doğum, erkek cinsiyet, çoğul gebelik, diyabetik anne bebeği olma ve makrozomi YGT gelişiminde önemli risk faktörlerindedir.

Fetal akciğer sıvısının geri emilim mekanizmaları tam olarak açıklanamamakla birlikte özellikle distal hava yollarındaki sıvı; başta epitelyal Na⁺ kanalı (ENaC) olmak üzere, Na⁺-K⁺-ATPaz ve aquaporinler (AQP) gibi çeşitli kanallar ile temizlenmektedir. Akciğer epitel hücrelerinde sodyum (Na⁺)'un ve beraberinde suyun aktif olarak geri emilmesinin, fetal akciğer sıvısının temizlenmesinde esas mekanizma olduğu düşünülmektedir. Doğuma yakın ve doğum esnasında meydana gelen endokrinolojik değişiklikler fetusun dış ortama hazırlanmasında önemlidir. Epinefrin, oksijen (O₂), glukokortikoid ve tiroid hormonları akciğer sıvısının temizlenmesini sağlayan Na⁺ pompa aktivitesini uyararak, Na⁺ ve beraberinde suyun geri emilimini artırmaktadır. Term ve geç pretermelerde YGT gelişimi iyi bilindiği halde doğumdaki stres hormon seviyelerinin YGT gelişimine katkı sağlayıp sağlamadığı net gösterilememiştir.

Çalışmamızda; 34^{0/7}-42^{6/7} gestasyonel haftada doğup; YGT tanısıyla yenidoğan yoğun bakım (YDYB) ünitesinde yatan 25'i term ve 20'si geç preterm 45 yenidoğan ile poliklinik kontrolüne gelen 28'i term ve 17'si geç preterm 45 sağlıklı yenidoğan, toplam 90 yenidoğan değerlendirmeye alındı. Olguların doğum şekilleri C/S veya vajinal yolla olarak belirtildi. Yenidoğanın geçici takipnesi tanısı almış term ve geç preterm yenidoğanlar ile kontrol grubunu oluşturan sağlıklı term ve geç preterm yenidoğanlarda kortizol, epinefrin, tiroid stimülan hormon (TSH), serbest tiroksin (sT₄), serbest triiyodotironin (sT₃) hormon düzeyleri ölçüldü.

Çalışma sonucunda, YGT tanılı yenidoğanlarda C/S yolla doğum oranı anlamlı olarak yüksek saptanırken; özellikle elektif C/S yolla doğum, YGT gelişimi için risk faktörü olarak saptandı. Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı yenidoğanlarda kontrol grubuna göre kortizol, epinefrin, TSH, sT₄ ve sT₃ düzeyleri daha düşük seviyelerde saptanırken; sadece epinefrin ve TSH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı.

Anahtar Sözcükler: Epitelyal Na⁺ kanalı (ENaC), yenidoğanın geçici takipnesi, epinefrin, kortizol, tiroid hormonu

ABSTRACT

Association Between Development of Transient Tachypnea of Newborn (TTN) and Thyroid Hormones, Cortisole and Epinephrine Levels in Late Preterm and Term Newborns

The most important change during transition from intrauterine life to extrauterine life is initiation of lung respiration instead of placental gas exchange. During this process, respiratory distress may develop in newborns due to impaired pulmonary adaptation mechanisms. The most common respiratory distress in the neonatal period is the transient tachypnea of the newborn (TTN). TTN is a clinical condition characterized by pulmonary edema caused by inadequate and/or delayed reabsorption of fetal lung fluid. It is frequently seen in term or late preterm newborns. Elective cesarean (C/S), preterm delivery, male gender, multiple pregnancy, presence of diabetic mother and macrosomy are important risk factors for TTN.

Reabsorption mechanisms of fetal lung fluid have not been thoroughly described. Particularly the liquid in the distal airways; is cleaned with various channels such as Na^+ - K^+ -ATPase and aquaporins (AQP), especially epithelial Na^+ channel (ENaC). Active reabsorption of sodium (Na^+) and accompanying fluid in lung epithelial cells is considered as main mechanism of clearance of fetal lung fluid. Endocrinological changes which occur near birth or during birth are important for preparation of fetus to external life. Epinephrine, oxygen (O_2), glucocorticoid and thyroid hormones increase reabsorption of Na^+ and fluid by stimulating Na^+ pump activity causing clearance of lung fluid. Although TTN development in term and late preterm has been well-known, it has not been clearly demonstrated that whether stress hormone levels during birth contribute TTN development.

In our study; a total of 90 newborn including 45 newborn (25 term and 20 late preterm) in newborn intensive care unit (NICU) due to TTN diagnosis and 45 healthy newborn (28 term and 17 late preterm) in polyclinic follow-up, who were all born between 34^{0/7}- 42^{6/7}th gestational weeks was evaluated. Delivery types of cases were recorded as C/S or vaginal. Hormone levels of cortisole, epinephrine, thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4) and free triiodothyronin (fT3) were measured in both term and late preterm newborns with TTN and control group including healthy term and late preterm newborns.

According to results of our study, rate of C/S delivery was significantly high in newborns with TTN diagnosis and especially elective C/S type birth was identified as risk factor for TTN development. Cortisole, epinephrine, TSH, fT4 and fT3 levels were lower in newborns with TTN than control group whereas there was only statistically significant decrease in epinephrine and TSH levels.

Keywords: Epithelial Na channel (ENaC), transient tachypnea of newborn, epinephrine, cortisole, thyroid hormone.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMA VE SİMGELER	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	x
GİRİŞ-AMAÇ	1
1 GENEL BİLGİLER	5
1.1 EKSTRAUTERİN HAYATA GEÇİŞ	5
1.1.1 Solunum Sisteminin Gelişimi.....	7
1.1.2 Akciğerlerin Olgunlaşması.....	10
1.1.2.1 Psödoglandüler evre	10
1.1.2.2 Kanaliküler evre	10
1.1.2.3 Sakküler Evre (Terminal Kese Dönemi)	10
1.1.2.4 Alveolar Evre	11
1.1.3 Alveolar Epitelyal Hücreler	12
1.1.3.1 Tip 1 alveolar epitelyal hücre (AT1)	12
1.1.3.2 Tip 2 alveolar epitelyal hücre (AT2)	12
1.1.4 Sürfaktan	14
1.1.5 Fetal Akciğer Sıvısı ve Sentezi	15
1.1.6 Fetal Akciğer Sıvısının Reabsorbsiyonu.....	20
1.1.6.1 Epitelyal Na ⁺ kanalı (ENaC).....	22
1.1.6.2 Na ⁺ -K ⁺ -ATPaz Pompası	24

1.1.6.3	Akuaporinler (AQPler)	25
1.1.7	Fetal Akciğer Sıvısının Temizlenmesini Etkileyen Faktörler	26
1.1.7.1	Epinefrin	27
1.1.7.2	Glukokortikoidler	29
1.1.7.3	Tiroid hormonları (Tiroid Stimulan Hormon, Tiroksin, Triiyodotironin).....	32
1.2	YENİDOĞANIN GEÇİCİ TAKİPNESİ	37
1.2.1	Epidemiyoloji	37
1.2.2	Yenidoğanın Geçici Takipnesinin Risk Faktörleri	39
1.2.3	Klinik ve Fizik Muayene Bulguları	42
1.2.4	Radyolojik Bulgular.....	43
1.2.5	Tanı	45
1.2.6	Ayırıcı Tanı	46
1.2.7	Tedavi	46
1.2.8	Prognoz	49
1.2.9	Genetik Polimorfizm.....	50
2	GEREÇ VE YÖNTEM	51
2.1	Olgular ve Çalışma Planı	51
2.1.1	Term YGT Tanılı Grup:.....	52
2.1.2	Geç Preterm YGT Tanılı Grup:.....	52
2.1.3	Term Sağlıklı Kontrol Grubu:	52
2.1.4	Geç Preterm Sağlıklı Kontrol Grubu:	52
2.2	Örneklerin Toplanma Yöntemi.....	52
2.3	Biyokimyasal Ölçümler	53
2.4	İstatistiksel İncelemeler.....	53
3	BULGULAR.....	54

3.1	Olgu Bilgileri.....	54
3.2	Serum TSH, sT3, sT4, Kortizol ve Epinefrin Düzeyleri Hormon Sonuçları 58	
3.3	Yenidoğanın Geçici Takipnesi Tanılı ve Sağlıklı Yenidoğanlarda Serum TSH, sT3, sT4, Kortizol ve Epinefrin Hormon Düzeylerinin Çalışma Gruplarındaki Dağılımı.....	66
4	TARTIŞMA.....	70
5	SONUÇLAR.....	80
6	KAYNAKLAR.....	82



KISALTMA VE SİMGELER

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

AT1: Tip 1 alveolar epitelyal hücre

AT2: Tip 2 alveolar epitelyal hücre

ATP: Adenozin trifosfat

AQP: Akuaporin

α : Alfa

β : Beta

β AR: β -andrenerjik reseptör

γ : Gama

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

C/S: Sezaryen

Cl⁻: Klor

CNG: Siklik nükleotid kapılı kanal

CO₂: Karbondioksit

CPAP: Devamlı pozitif hava yolu basıncı

CRF: Kortikotropin serbestleştirici faktör

DLP: *Double Lung Point*

DPPC: Dipalmitol fosfatidilkolin

ECMO: Ekstrakorperal membran oksijenasyonu

ENaC: Epitelyal Na⁺ kanalı

HCO₃⁻: Bikarbonat

IPPV: Aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon

K⁺: Potasyum

Na⁺: Sodyum

SVY: Spontan vajinal yolla

O₂: Oksijen

RDS:Respiratuar distres sendromu

PC-SIMV: Basınç kontrollü senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon

SP-A: Surfaktan protein A

SP-B: Surfaktan protein B

SP-C: Surfaktan protein C

SP-D: Surfaktan protein D

sT3: Serbest T3

sT4: Serbest T4

TRH: Tirotropin salgılatıcı hormon

TSH: Tiroid stimulan hormon

T4: Tiroksin

T3: Triiyodotironin

YDYB: Yenidoğan yoğun bakım

YGT:Yenidoğanın geçici takipnesi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1. Dördüncü ve beşinci haftalarda trakeoözefageal septumun gelişim evreleri	8
Şekil 1.2. Beşinci haftada (A) ve altıncı haftada (B) akciğer ve plevra tabakalarının gelişimi.....	9
Şekil 1.3. Akciğer tomurcuklarının ve bronşların gelişimi.....	9
Şekil 1.4. Alveolar epitelyal hücre tipleri	13
Şekil 1.5. Sürfaktan homeostazının düzenlenmesi.	15
Şekil 1.6. Alveolar epitel hücrelerinde fetal akciğer sıvısının sekresyonu	18
Şekil 1.7. Fetal ve neonatal hayattaki akciğer sıvısının taşınma mekanizması.....	19
Şekil 1.8. Alveolar epitel hücrelerinde fetal akciğer sıvısının reabsorbsiyonu	22
Şekil 1.9. ENaC yapısı.....	23
Şekil 1.10. ENaC alt birimlerinin düzenlenmesine glukokortikoidlerin etkisi	31
Şekil 1.11. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid aksının düzenlenmesi.....	33
Şekil 1.12. Gebelik boyunca, doğum öncesi, doğum esnasında ve postnatal dönemde fetal akciğer sıvısının sekresyonu ve reabsorbsiyonu.....	36
Şekil 1.13. YGT tanısı alan iki farklı bebeğin radyografileri	45
Şekil 3.1. Tiroid stimulan hormon düzeylerinin YGT tanılı term vaka, YGT tanılı geç preterm vaka, sağlıklı term kontrol ve sağlıklı geç preterm kontrol gruplara dağılımı	67
Şekil 3.2. Serbest T3 düzeylerinin YGT tanılı term vaka, YGT tanılı geç preterm vaka, sağlıklı term kontrol ve sağlıklı geç preterm kontrol gruplara dağılımı	67
Şekil 3.3. Serbest T4 düzeylerinin YGT tanılı term vaka, YGT tanılı geç preterm vaka, sağlıklı term kontrol ve sağlıklı geç preterm kontrol gruplara dağılımı	68
Şekil 3.4. Kortizol düzeylerinin YGT tanılı term vaka, YGT tanılı geç preterm vaka, sağlıklı term kontrol ve sağlıklı geç preterm kontrol gruplara dağılımı	68
Şekil 3.5. Epinefrin düzeylerinin YGT tanılı term vaka, YGT tanılı geç preterm vaka, sağlıklı term kontrol ve sağlıklı geç preterm kontrol gruplara dağılımı	69

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1.1. Akciğerin Gelişim Evreleri	11
Tablo 1.2. Fetal akciğer sıvısı, lenf sıvısı, plazma ve amniyon sıvısı komponentleri	17
Tablo 1.3. Yenidoğanın geçici takipnesinin risk faktörleri	39
Tablo 3.1. Gestasyonel haftasına göre YGT tanılı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan grubundaki olguların dağılımı	54
Tablo 3.2. Doğum şekillerine göre olguların dağılımı	55
Tablo 3.3. Demografik bilgilerin, doğuma ve anneye ait verilerin YGT tanılı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan grubundaki dağılımı	56
Tablo 3.4. YGT tanılı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan grupların TSH, sT3, sT4, kortizol, epinefrin verileri	60
Tablo 3.5. Term YGT tanılı yenidoğan ve term sağlıklı yenidoğan grupların TSH, sT3, sT4, kortizol, epinefrin verileri.....	62
Tablo 3.6. Geç preterm YGT tanılı yenidoğan ve geç preterm sağlıklı yenidoğan grupların TSH, sT3, sT4, kortizol, epinefrin verileri.....	64
Tablo 3.7. Term YGT tanılı ve geç preterm YGT tanılı yenidoğan grupların TSH, sT3, sT4, kortizol, epinefrin verileri.....	66

GİRİŞ-AMAÇ

Yenidoğan döneminde, hastaneye yatışın en sık nedenlerinden biri solunum sistemi hastalıklarıdır (1). Başta pretermiler olmak üzere yenidoğanlarda solunum sıkıntısı sıklıkla YDYB izlemi gerektirmektedir (2). Sezaryen doğum ve erken doğum oranlarının yükselmesi, yenidoğanlarda solunum sıkıntısı insidansını artırmaktadır (3). Yenidoğanların yaklaşık %7'si solunum sıkıntısı nedeniyle YDYB ünitesine yatırılmaktadır (3). Klinik olarak takipne, interkostal ve subkostal çekilmeler, burun kanadı solunumu, inlemeli solunum, apne, siyanoz gibi semptomlar görülebilmektedir (1). Yenidoğan döneminde, farklı klinik durumların ilk bulgusu solunum sıkıntısı olabilmektedir. Bunların başlıcaları; respiratuar distress sendromu (RDS), mekonyum aspirasyon sendromu, konjenital pnömoni, persistan pulmoner hipertansiyon, konjenital kalp hastalığı, perinatal asfiksi, hipoglisemi, metabolik hastalıklar, santral sinir sistemi hastalıkları, sepsis ve YGT'dir (2).

34^{0/7} gestasyonel hafta ile 36^{6/7} gestasyonel hafta arasında doğan yenidoğanlar 'geç preterm'; 37^{0/7} gestasyonel hafta ile 42^{6/7} gestasyonel hafta arasında doğan yenidoğanlar 'term' olarak tanımlanmaktadır (4). Erken doğum oranlarının özellikle gelişmiş ülkelerde yaygınlaşması nedeni ile geç preterm bebeklerin sayısında artış saptanmıştır (5). Ülkemizde 2010 yılında yapılan bir çalışmada geç preterm doğum insidansı %9.4 iken, 2015 yılında yapılan başka bir çalışmada %11.2 olarak bulunmuştur (5). Geç preterm yenidoğanlarda en sık görülen problem solunumsal morbiditedir. Bundan dolayı geç preterm yenidoğanlarla ilgili son çalışmalarda, solunum sıkıntısı nedenleri üzerinde durulmuştur (6).

Yenidoğan döneminde en sık görülen solunum sıkıntısı nedeni, yenidoğanın geçici takipnesidir (7, 8). Term yenidoğanlarda 1000 canlı doğumda 3,6-5,7 oranında görülmekte iken; prematür yenidoğanlarda bu oran 1000 canlı doğumda 10'a kadar çıkmaktadır (3, 9).

Yenidoğanın geçici takipnesinin patofizyolojisinde, fetal akciğer sıvısının gecikmiş ya da yetersiz emilimi sonrasında akciğerlerde ödem oluşması rol oynamaktadır (10). Doğumdan birkaç gün önce fetal akciğer sıvısının sekresyonu azalmaya başlamaktadır. Doğuma yakın dönemde fetal akciğer sıvısının reabsorbsiyonunun da başladığı gösterilmiştir (11). Starling kuvvetleri, doğum

sırasında göğüse olan baskı, ilk solunumun oluşturduğu negatif transpulmoner basınç ve pozitif hava yolu basıncı doğumda fetal akciğer sıvısının temizlenmesini tamamen sağlayamamaktadır (12, 13). Fetal akciğer sıvısının emilim süreci ve bunu etkileyen faktörler tam olarak anlaşılamamıştır (12).

Sıvı reabsorbsiyonunda primer mekanizmanın, transepitelyal Na^+ ve beraberinde suyun transportu olduğu düşünülmektedir (3, 12). Doğuma yakın ve doğumla beraber artan stres hormonlarının aktive ettiği çeşitli iyon ve su kanalları, alveol lümeninden akciğer epitel hücresi içine Na^+ ve su geri emilimini sağlamaktadır (11). Epitelyal Na^+ kanalı, fetal akciğer sıvısının temizlenmesinde başlıca sorumlu iyon kanalıdır (9).

Akciğer epitelinde alveol lümeninden interstisyuma doğru olan Na^+ hareketi iki basamaklı bir süreçtir. Birinci basamakta bazolateral yüzeydeki $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$ tarafından, Na^+ iyonları hücre dışına pompalanırken, K^+ iyonları hücre içine aktif olarak pompalanmaktadır. Sodyumun hücre içinden interstisyuma çıkması elektrokimyasal bir gradient fark oluşturmaktadır. İkinci basamakta; Na^+ , hücre zarının apikal yüzünde bulunan ENaC yoluyla epitel hücresine pasif olarak girmektedir. Sodyumun transepitelyal olarak interstisyuma taşınmasını, suyun parasellüler ve aquaporinler ile transsellüler yollardan pasif olarak taşınması takip eder (9, 11).

Fetal akciğer sıvısının epitelyal reabsorbsiyonu katekolamin, glukokortikoid, tiroid hormonu, arginin vazopressin, somatostatin, dopamin ve serotonin gibi hormonlarla düzenlenmektedir (9, 11, 14). Doğumdan önce başlayan kortizol düzeylerinde artış; kalp ve akciğer başta olmak üzere tüm doku ve organlarda beta (β) adrenerjik reseptör yoğunluğunda artışa, katekolamin salınımında artışa ve tiroid aksın maturasyonuna neden olmaktadır (15, 16). Kortizol artışı ile birlikte akciğer alveollerindeki ENaC'ın gen ekspresyonu artarak, epitelyal Na^+ kanallarının hem sayısı hem de fonksiyonu artmaktadır (13). Kortizol etkisi ile akciğer epitel hücrelerinin bazal membranlarındaki $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$ pompası aktive edilerek alveolar sıvı klirensinin artması sağlanır (14). Doğum sürecinde fetal epinefrin düzeylerinin yükselmesi ile β -adrenerjik reseptörlerinin uyarısı artmaktadır. Beta adrenerjik reseptörlerinin ikinci habercisi olan siklik adozin monofosfat (cAMP) düzeylerinin

artmasıyla; ENAC ve Na⁺-K⁺-ATPaz pompasının aktivitesinde artış olmaktadır (17). Tiroid hormon düzeylerindeki düşüklük akciğer alveolar sıvı klirensini; Na⁺-K⁺-ATPaz aktivitesini düşürerek ve akciğer lenfatiklerindeki β-adrenerjik reseptörlerin uyarısını baskılayarak azaltmaktadır (4, 18).

Yenidoğanın geçici takipnesi için başlıca bilinen risk faktörleri; elektif C/S doğum, prematürite, erkek cinsiyet, maternal diyabet ve makrozomidir (19). Elektif sezaryanı 39. gestasyonel haftaya kadar geciktirmenin, YGT riskini azalttığı gösterilmiştir (19, 20). Solunum morbidite insidansı; doğum eylemi başladıktan sonra yapılan C/S yolla doğumlarda 1000 canlı doğumda 12,2, elektif C/S yolla doğumlarda 1000 canlı doğumda 35,5 ve vajinal yolla doğumlarda 1000 canlı doğumda 5,3'dür (19).

Yenidoğanın geçici takipnesi tanısı radyolojik bulgulara ve kliniğe göre; diğer solunum sıkıntısı yapan (en sık RDS ve konjenital pnömoni) nedenlerin dışlanması ile konmaktadır (9). Akciğer grafisinde havalanma artışı, diyafragma düzleşmesi, bronkovasküler görünümde artış, fissürlerde ve plevrada sıvı görünümü gibi radyolojik bulguların görülmesi tanıyı desteklemektedir (21). Yenidoğanın geçici takipnesi; doğum sonrası ilerleyen saatlerde başlayan takipnenin görüldüğü, oksijen (O₂) gereksiniminin olduğu ve birkaç gün içerisinde kendi kendini sınırlayan iyi seyirli klinik bir tablodur (7). Solunum hızı 60/dakikanın üzerindedir (22). Çoğunlukla 12-24 saat sürede, bazı vakalarda 48-72 saat sürede takipnede klinik olarak düzelmeye olmaktadır (9).

Yenidoğanın geçici takipnesinin tedavisi, destek tedavisidir (1). Çoğunlukla hood ile O₂ desteği yeterli olmaktadır (23). Yaşamın ilk günlerinde yapılan hafif sıvı kısıtlaması, YGT'nin solunum sıkıntısı bulgularının düzelmesini hızlandırmaktadır (24). Tedavide önemli olan normal arteriyel oksijen doygunluğunu sürdürmek için oksijenizasyonun ve ventilasyon desteğinin sağlanmasıdır. Destekleyici tedavi ile YGT'de tam bir iyileşme beklenmektedir (8). Oksijen desteği ile klinik düzelmeye olmayan YGT olgularında mekanik ventilasyon desteği gerekebilmektedir (25). Klinik olarak kötüleşen veya mekanik ventilasyon desteği gerektiren yenidoğanlarda ayırıcı tanıları düşünülmelidir (8).

Ciddi klinik ile seyreden ağır YGT olgularında, takipne daha uzun süre devam edebilmektedir. Pnömotoraks, persistan pulmoner hipertansiyon, ekstrakorperal

membran oksijenasyonu (ECMO) ihtiyacı gibi komplikasyonlar görülebilmektedir (7, 9). Yenidoğanın geçici takipnesinde genellikle ciddi morbidite ve mortalite beklenmemektedir (1).

Postnatal endokrinolojik adaptasyon ile fetal akciğer sıvısı reabsorpsiyonu arasındaki ilişkiyi gösteren insan çalışmaları yetersizdir. Term veya geç preterm yenidoğanlarda YGT gelişimi iyi bilinse de, doğum sırasında artması beklenen stres hormon düzeylerinin YGT gelişimine etkisi olup olmadığı net gösterilememiştir (26). Bu çalışmamızda yenidoğan geçici takipnesi tanısı almış term ve geç preterm yenidoğanlarla, sağlıklı term ve geç preterm yenidoğanlarda kortizol, epinefrin, TSH, sT4, sT3 hormon serum seviyelerini belirlemeyi, YGT gelişimi ile bu stres hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

1 GENEL BİLGİLER

1.1 EKSTRAUTERİN HAYATA GEÇİŞ

Ekstrauterin hayata geçiş olarak da adlandırılan fetal neonatal adaptasyon sürecinde, vücudun hemen her organını ve sistemini ilgilendiren fonksiyonel değişiklikler olmaktadır. Yenidoğan bebek, doğumu takiben ilk saatlerde bu zorlu fizyolojik geçiş sürecini sorunsuz başarmak; anneden bağımsız olarak birçok hayati fonksiyonunu kendi kendine sürdürmek zorundadır (27).

İntrauterin dönemde fetusun hava yolları, fetal alveolar sıvıyla doludur. Fetal alveolar sıvı, fetusun akciğerlerinden solunum yollarına sekrete edilmektedir. Bu sıvı, akciğerin gelişmesi ve fonksiyonlarının idamesinin sağlamak için gereklidir (14). Doğumla beraber normal fizyolojik geçişin olması için; akciğerlerin sıvı ile dolu sekretuar bir organdan, gaz değişiminin olduğu havayla dolu sıvı absorpsiyonu yapabilen bir organa dönüşmesi gerekmektedir (11, 28).

Doğumdan sonra akciğerlerin gaz alış verişi yapabilen bir organ olmasını belirleyen beş ana postnatal adaptasyon mekanizması şunlardır; fetal akciğer sıvısının temizlenmesi, spontan solunumun başlaması, pulmoner vasküler dirençin düşmesi, surfaktan salgılanması ve sağ-sol şantın sonlanmasıdır (22).

Fetusun akciğerlerindeki pulmoner vasküler direnç yüksektir ve gaz değişiminde plasenta rol almaktadır (29). Yenidoğanın akciğer solunumuna geçişi, kritik olarak akciğerlerin havalanma ve ventilasyonu başlatma yeteneğine bağlıdır (14). Plasental gaz değişiminden alveolar ventilasyona geçilebilmesi için doğumla beraber fetal akciğer sıvısının alveollerden hızla uzaklaştırılması gerekmektedir (30). Böylece akciğerlere hava girişi ve gaz solunumunun başlaması sağlanmış olur (30).

Fetusun plasentadan bağımsız solunum yapabilmesi yenidoğanın akciğerinde başlıca 3 değişimin olmasına bağlıdır. Bunlar (31):

- 1) Akciğer gelişimi ile beraber pulmoner dolaşımın gelişmesi,
- 2) Alveolar tip 2 epitel (AT2) hücreleri tarafından surfaktan üretilmesi,
- 3) Fetal hayatta sekretuar organ olan akciğerin; doğum sonrası reabsorpsiyon yapabilen, gaz değişimi olan bir organa dönüşmesi.

Fetal akciğer sıvısının emilim süreci ve etkileyen faktörler tam olarak anlaşılammıştır (12). Doğum sırasındaki bebeğin göğüs kafesine olan baskı, Starling

kuvvetleri gibi mekanizmalar akciğer sıvısının geri emiliminin çok küçük bir kısmından sorumludur (12, 13). Fetal akciğer sıvısının geri emilimindeki esas mekanizmanın; hormonal değişimler ile sağlanan iyon transportundaki değişiklikler olduğu düşünülmektedir. Fetal akciğer sıvısının geri emilimden, Na⁺ ve su kanallarının sorumlu olduğu son çalışmalarda gösterilmiştir (3, 12, 14).

Yenidoğan bebeklerdeki respiratuar morbidite ile ilgili çalışmalar, fetal akciğer sıvısının temizlenmesi üzerine yoğunlaşmaktadır. Solunum yollarından uzaklaştırılamayan sıvıya bağlı oluşan pulmoner ödem, respiratuar hastalıkların esas sebebini oluşturmaktadır (14). Akciğerlerdeki fetal akciğer sıvısının geri emilim sürecinin bozulması respiratuar distress sendromu, yenidoğanın geçici takipnesi gibi hastalıklara neden olabilmektedir (11, 12).

Alveol içindeki sıvının atılması sonrası alveollerde efektif gaz değişiminin olabilmesi için, pulmoner kan akımının artması gerekmektedir. Artan pulmoner kan akımı, ventilasyon ile perfüzyonun eşitlenmesini sağlayacaktır. Ekstrauterin hayata geçişte, pulmoner perfüzyonu ve etkin gaz değişimini sağlayacak başlıca kardiyopulmoner değişiklikler olmaktadır. Bu basakmalardan herhangi birinde olan başarısızlık, plasentadan alveolar ventilasyona geçişi tehlikeye atabilmekte ve bebeğin solunum sıkıntısı çekmesine neden olabilmektedir (12).

Doğumla birlikte ortaya çıkan başlıca üç kardiyopulmoner adaptasyon mekanizması mevcuttur. Bunlar (15, 32):

- 1) Düşük vasküler dirençli plasentanın ayrılması ile sistemik damar direncinin artması, fetal şantların kapanması
- 2) Sistemik basınca eşit olan pulmoner arter basıncının azalması ve buna bağlı olarak pulmoner kan akımının artması
- 3) Akciğere gelen kanın oksijen miktarının artması sonucu pulmoner damar direncinin düşmesi

Bebeğin nefes alıp vermeye adapte olması için solunum sisteminde önemli değişiklikler olmaktadır (32). Fetal hayatta düşük olan parsiyel oksijen basıncı ve oksijen konsantrasyonu pulmoner damar yatağında vazokonstrüksiyona neden olmaktadır ve bu vazokonstrüksiyon nedeniyle pulmoner kan akımı azalmıştır (33). Pulmoner vasküler direncin belirgin şekilde yüksek olmasına karşın, plasentanın vasküler direnci çok düşüktür. Bundan dolayı, fetal hayatta kalp debisinin çok az bir

kısmı akciğer damar yatağına gitmektedir (27). Gebelik sürecinde normal şartlarda sistemik vasküler direnç düşüktür. Doğumla beraber düşük vasküler dirençli plasentanın ayrılmasıyla sistemik vasküler direnç artmaktadır. Pulmoner vasküler direnç, akciğer kan akımında 8-10 kat artışa neden olacak şekilde hızlıca düşmektedir. İlk nefes ile beraber sağ ventriküldeki kanın büyük bir kısmı pulmoner arter yolu ile akciğerlere yönelmektedir. Böylece pulmoner kan akımı ve oksijen konsantrasyonu artmaktadır (32).

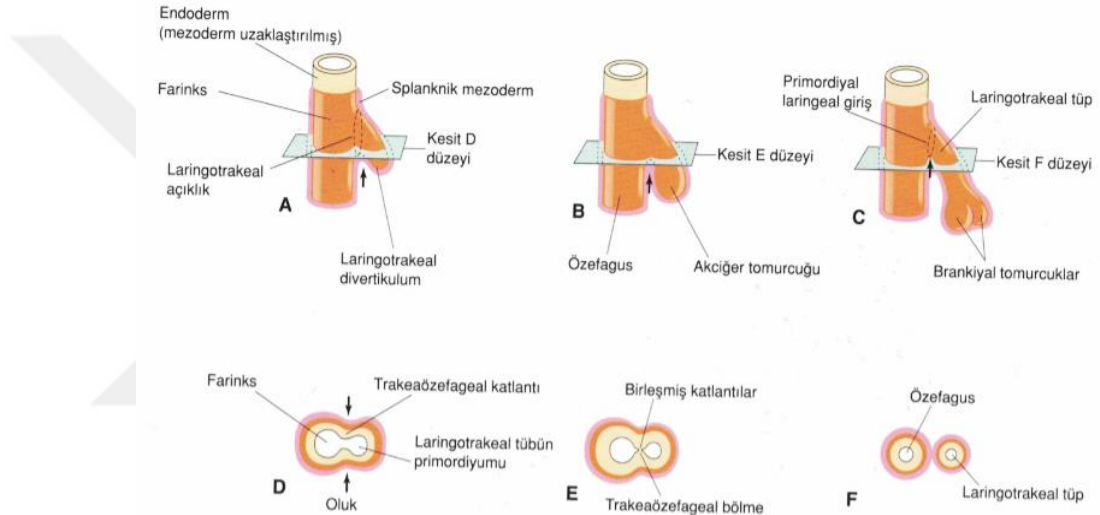
Intrauterin dönemde, fetal dolaşımdaki kan foramen ovale aracılığı ile sağ atriyumdan sol atriyuma, duktus arteriyozus aracılığı ile pulmoner arterden inen aortaya yönlendirilmektedir (33). Artan pulmoner kan akımı ile duktus arteriyozustaki akım tersine dönmektedir. Duktus arteriyozusun fonksiyonel kapanması, artmış oksijen basıncı sayesinde hayatın ilk birkaç saatinde gerçekleşir. Sol atriyum basıncındaki artış da foramen ovalenin kapanmasına sebep olmaktadır (34). Bu değişiklikler fetal hayattaki sağ-sol şantın sonlanıp doğum sonrası normal dolaşımın ortaya çıkmasını sağlamaktadır. Doğumdan sonraki ilk 24 saatte pulmoner arter basıncı sistemik basıncın yaklaşık yarısına inmekte ve normal erişkin düzeyine ulaşması 2-6 haftayı bulmaktadır (15, 32). Geri emilemeyen fetal akciğer sıvısının oluşturduğu pulmoner vasküler dirençteki yükselme, duktus arteriyozus/foramen ovale boyunca sağdan sola şantın devamlılığı ile pulmoner hipertansiyona neden olabilmektedir (9).

1.1.1 Solunum Sisteminin Gelişimi

Respiratuar primordiyumu (solunum taslağı); embriyo yaklaşık dört hafta olunca ilkel farinks ventral duvarının kaudal ucunda, endoderm ile döşeli olan laringotrakeal oluk olarak görülmektedir. Laringotrakeal oluk, embriyo 4. haftanın sonuna geldiğinde laringotrakeal divertikül (solunum divertikülü) olarak adlandırılan kabartı haline gelmektedir. Bu divertikulum, uzadıkça splanknik mezoderm ile kuşatılmakta ve ön bağırsağın ventral duvarında akciğer tomurcuğu (solunum tomurcuğu) olarak adlandırılan çıkıntı haline gelmektedir (31). Bundan dolayı larinks, trakea, bronşların içini döşeyen epitel ve akciğerin tamamı endoderm kökenlidir. Trakea ve akciğerlerin kıkırdak, kas ve bağ dokuları ön bağırsağın etrafındaki splanknik mezodermden köken almaktadır (35).

Ön bağırsak ile ilişkide olan laringeal divertikül, kaudal yönde ilerlerken solunum divertikülünden gelişen uzunlamasına trakeoözefageal katlantılar belirlemektedir. Bu katlantılar ortada trakeoözefageal septumu oluşturmak üzere birleşmektedir. Bu septum ön bağırsağın kranial bölümünü; laringotrakeal tüp (larinks, trakea, bronşlar ve akciğerlerin primordiyumu) olarak adlandırılan ventral kısım ve dorsal kısım (orofarenks ve özefagus primordiyumu) oluşturacak şekilde ikiye ayırmaktadır (31). Trakeoözefageal septum oluşumu ile ön bağırsağın laringotrakeal tüp ve özefagusa bölünmesi Şekil 1.1’de gösterilmiştir.

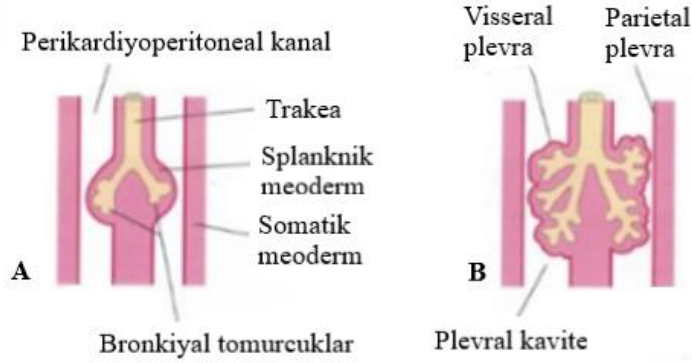
Şekil 1.1. Dördüncü ve beşinci haftalarda trakeoözefageal septumun gelişim evreleri



*Şekil Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi kitabından alınmıştır (31).

Laringotrakeal tüpün kaudal ucundan 4. haftada gelişen akciğer tomurcuğu, trakea olarak adlandırılan bir orta hat ve akciğer tomurcukları şeklinde ifade edilen iki lateral çıkıntı oluşturmaktadır. Beşinci haftanın başında her bir bronş tomurcuğu plevral kaviteletin primordiyumu olan perikardiyoperitoneal kanalların içine ana bronşları (primer bronş) oluşturacak şekilde genişlemektedir. Bronkiyal tomurcukları dıştan saran splanchnik mezoderm visseral plevrayı, vücut duvarının içeriden örten somatik mezoderm tabakası da parietal plevrayı oluşturmaktadır (35). Splanchnik mezoderm içine doğru gelişmekte olan akciğerin ve plevra tabakalarının gelişimi Şekil 1.2’de gösterilmiştir (31).

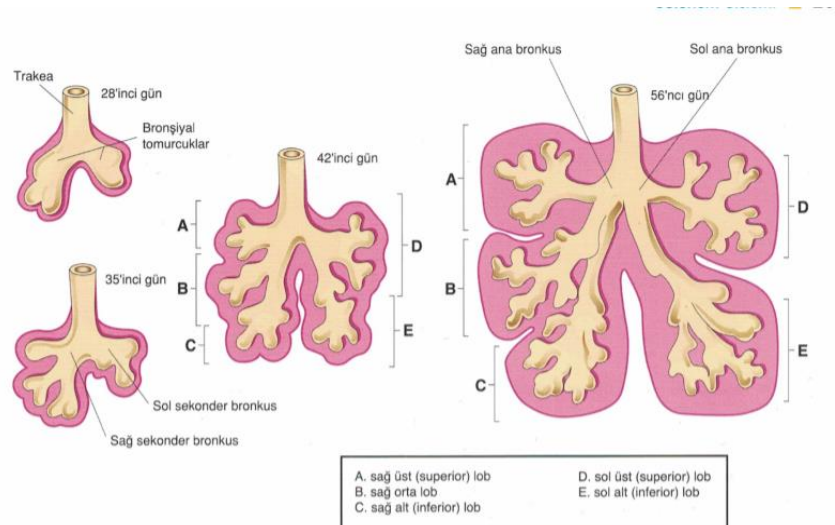
Şekil 1.2. Beşinci haftada (A) ve altıncı haftada (B) akciğer ve plevra tabakalarının gelişimi



*Şekil Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi kitabından alınmıştır (31).

Sağ akciğer tomurcuğu üç bronş dalına (sekonder bronş), sol akciğer tomurcuğu da iki bronş dalına (sekonder bronş) ayrılarak gelişmektedir. Akciğer gelişiminin 7. haftasına kadar sekonder bronşlar, sağ akciğerde on, sol akciğerde sekiz veya dokuz segmental bronşlara (tersiyer bronş) ayrılarak, bronş çevresindeki mezenşimal doku ile beraber yetişkin akciğerindeki bronkopulmoner segmentleri oluşturmaktadır. Gebeliğin 6. ayının sonuna gelindiğinde yaklaşık 17 sıralık bir dallanma oluşmaktadır. Akciğer gelişiminin birbirini izleyen evreleri Şekil 1.3'de gösterilmiştir (31). Postnatal hayatta bronşiyal dallanma son şekline ulaşmadan önce, altı sıra hava yolu daha oluşmaktadır. Doğum sırasında trakea bifurkasyonu yaklaşık 4. torakal vertebra hizasına gelmiştir (35).

Şekil 1.3. Akciğer tomurcuklarının ve bronşların gelişimi



*Şekil Klinik Yönleriyle İnsan Embriyolojisi kitabından alınmıştır (31).

1.1.2 Akciğerlerin Olgunlaşması

Akciğerlerin olgunlaşması dört evreye ayrılır: Psödoglandüler evre, kanaliküler evre, sakküler evre ve alveolar evre (31).

1.1.2.1 Psödoglandüler evre

Embriyonik hayatın 7.-17. gestasyonel haftaları arasındaki dönemdir (3). 16. gestasyonel haftaya gelindiğinde gaz değişimi haricindeki akciğerin tüm elemanları hemen hemen gelişmiştir. Kapiller ağ gelişimi bu evrede yetersizdir. Bu dönemde doğan bebeklerin solunumu mümkün olmadığı için yaşama şansı yoktur (31).

1.1.2.2 Kanaliküler evre

Embriyonik hayatın 16.-26. gestasyonel haftaları arasındaki dönemdir (3). Bu dönemde bronşioler çokca sayıda küçük kanallara bölünmektedir. 24. gestasyonel haftada her bir terminal bronşiyolden iki ya da daha fazla respiratuar bronşiyol dallanmıştır. Küboidal bronşiyol hücrelerin bir kısmı ince yassı hücrelere dönüşerek terminal keselerin bir kısmı oluşmuştur. Bu hücreler kan ve lenf kapillerleri ile yakın ilişkidedir. Respiratuar bronşiyollerin uçlarında ince duvarlı terminal keseler oluşmaya başladığı için solunum bu dönemde mümkün olabilmektedir. Bu dönemde doğan fetuslar uygun küvöz ve yoğun bakım şartlarında yaşatılabilmektedir. Ancak sıklıkla diğer sistemlerdeki yetersizliğe bağlı ölüm olmaktadır (31).

1.1.2.3 Sakküler Evre (Terminal Kese Dönemi)

Embriyonik hayatın 26.-37. gestasyonel haftaları arasındaki dönemdir (3). Bu dönemde çok fazla sayıda terminal kesecikler görülmektedir. Kılcal damarlar hızlıca artarak gelişmekte olan alveollere doğru çıkıntı yapmış durumdadır. Gaz değişimini sağlayacak kan-hava bariyerini oluşturmak için alveol epitel hücreleri ile kapiller hücreler yakın temas halindedir. 26. gestasyonel haftada terminal keseler bol miktarda tip I pnömosit olarak adlandırılan gaz değişimini gerçekleştiren yassı epitel hücreleri ile döşelidir. Tip I pnömositlerin arasında, tip II pnömosit olarak adlandırılan yuvarlak salgı yapan epitel hücreleri belirlemekte ve fosfolipitten zengin bir sıvı olan surfaktan salgısı başlamaktadır. Surfaktan, alveol keselerinin iç yüzeyinde oluşturduğu

surfaktan tabakası ile yüzey gerilim kuvvelerine karşı koyarak alveol keseciklerinin gelişimine katkı sağlamaktadır (31).

1.1.2.4 Alveolar Evre

Embriyonik hayatın 32. gestasyonel haftasından sekizinci yaşa kadar olan dönemdir (3). Bu evrede terminal kesedeki tip I pnömosit hücreleri son derece incelmış olup, bitişik kapiller damarlar terminal keseye doğru çıkıntı yapmışlardır. Kan-hava bariyeri epitel ve endotel hücreleri arasındaki yakın temas sayesinde oluşmaktadır. Fetal hayatın son dönemine gelindiğinde, alveolokapiller membran solunumu gerçekleştirebilecek kadar incelmış durumdadır. Doğumdan önce karakteristik olgun alveoller mevcut değildir. Olgun alveollerin yaklaşık %95'i doğum sonrası oluşmaktadır. Respiratuar bronşiyollerin ve terminal keselerin duvarlarında küçük çıkıntılar şeklinde olan primordiyal alveoller, postnatal dönemde akciğerlerin gelişimi ile beraber sayı ve hacim olarak artmaktadırlar. Üç yaşındaki bir çocukta alveoller gelişim tamamlanarak, akciğer erişkin insandaki halini almış olmaktadır; ancak sekiz yaşına kadar yeni primitif alveoller oluşabilmektedir (31). Akciğer gelişiminin embriyolojik evreleri Tablo 1.1'de özetlenmiştir (35).

Tablo 1.1. Akciğerin Gelişim Evreleri

Evre	Zaman	Gelişim
Psödoglandüler evre	7. –17. haftalar arası	Terminal bronşiyollerini oluşturmak üzere dallanma devam etmiştir. Ancak henüz solunum bronşiyollerini veya alveoller oluşmamıştır.
Kanaliküler evre	16. –26. haftalar arası	Her terminal bronşiyol iki veya daha fazla sayıda solunum bronşiyolüne, bunlar da 3-6 adet alveolar duktusa bölünmüştür.
Sakküler evre	26. –37. haftalar arası	Terminal keseler (primitif alveol) oluşmuş ve kapillerlerle yakın ilişki kurmuştur.
Alveolar evre	8. ay – çocukluk	İyi gelişmiş epitel-endotel bağlantısı olan olgun alveoller oluşmuştur.

*Tablo *Langman's Medical Embryology* kitabından alınmıştır (35).

1.1.3 Alveolar Epitelyal Hücreler

Alveol iç yüzeyinin tamamına yakını (%99'u) alveolar epitelyal hücreler ile döşelidir. Epitelyal hücreler arası transepitelyal direnç 2000 ohm/cm^2 'den büyük olup, akciğer epiteli vücuttaki en sıkı epitellerden biridir (36). Başlıca iki tip alveolar epitelyal hücre mevcuttur (36-38):

1.1.3.1 Tip 1 alveolar epitelyal hücre (AT1)

Tip 1 alveolar epitelyal hücreler (AT1) büyük yassı 50-100 mikrometre çapında olup, başlıca işlevleri gaz değişimi ve sıvı homeostazıdır (36, 37). Alveolar epitelyal hücrelerin %66'sını AT1 hücreler oluşturmakta; fakat yassı ve büyük olmalarından ötürü AT1 hücreler akciğer iç yüzeyinin %95'ini kaplamaktadır (36, 38). AT1 hücre, alveol bariyerinin en önemli bileşenidir (37).

Tip 1 alveolar epitelyal hücrelerin akciğerdeki sıvı taşınmasındaki rolü tam olarak bilinmemektedir. Tip 2 alveolar epitelyal hücrelerinde bulunan, Na^+ ile beraberinde suyun transsellüler taşınmasından sorumlu olan ENaC ve $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$ kanallarının AT1 hücrelerinde de olduğu gösterilmiştir. Ek olarak bu hücrelerin, apikal yüzeylerinde bulunan aquaporin-5 su kanalları ile suya yüksek ozmotik geçirgenliğine sahip olduğu bilinmektedir (38).

1.1.3.2 Tip 2 alveolar epitelyal hücre (AT2)

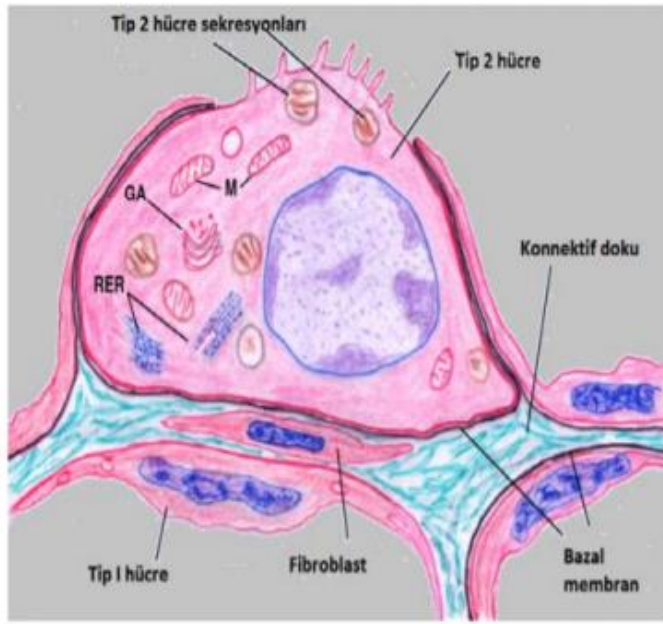
Tip 2 alveolar epitelyal (AT2) hücreler daha küçük küboidal 10 mikrometre çapında hücrelerdir (17, 20). Bu hücreler, surfaktan üretiminden ve Na^+ ile beraberinde suyun, apikal yüzeyden bazolaterale doğru transsellüler taşınmasından sorumludurlar (38).

Sodyumun AT2 hücreleriyle aktif olarak hücre içine taşınması, fetal akciğer sıvısının alveolar alandan uzaklaştırılması için itici güç oluşturmaktadır. Sodyumun reabsorbsiyonunda görev alan amiloride duyarlı ENaC kanalları AT2 hücrelerinin apikal yüzeylerinde bulunurken, $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$ kanalları AT2 hücrelerinin bazolateral yüzeylerinde bulunmaktadır (38).

Tip 2 alveolar epitelyal hücrelerde, 20.-24. gestasyonel haftalarda histolojik olarak tespit edilebilen ozmofilik lameller bulunmaktadır. Ozmofilik lameller intrasellüler surfaktan deposu görevi yapmaktadırlar. Gestasyonel hafta arttıkça

ozmofilik lamellerin sayısında ve surfaktan salgısında artış olmaktadır (39). Alveol yüzeyindeki hücre çeşitleri ve ozmofilik lameller Şekil 1.4'de gösterilmiştir (39). Surfaktan sisteminin gelişimi geç gestasyonel haftada tamamlandığı için, preterm doğan bebeklerde RDS gelişme riski yüksektir (28). Tip 2 alveolar epitelyal hücrelerin, akciğer hasarı sonrası akciğerin onarımında kritik bir rolü olduğu bilinmektedir. Tip 2 alveolar epitelyal hücreler aynı zamanda AT1 hücreleri için progenitör hücrelerdir (40).

Şekil 1.4. Alveolar epitelyal hücre tipleri



*Şekil Peker ve arkadaşlarının makalesinden alınmıştır (39).

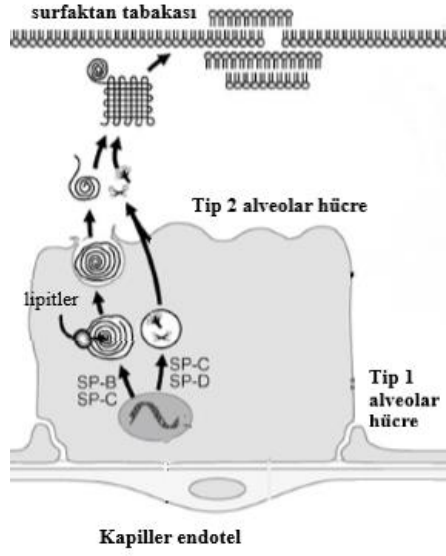
Alveolar epitel hücrelerinin apikal ve bazolateral yüzeylerinde asimetrik olarak yerleşmiş iyon kanalları ve pompaları mevcuttur (36). Karşıt hücre yüzeylerine (apikal ve bazolateral yüzey) asimetrik olarak dağılmış iyon kanallarının ve zar proteinlerinin farklı fonksiyonları, epitel hücrelerine iyonları ve suyu transsellüler taşıma özelliği kazandırmaktadır (36, 38). Komşu epitel hücrelerini birbirine bağlayan sıkı bağlantılar mevcuttur. Bu sıkı bağlantılar, apikal ve bazolateral hücre polaritesini korurmakta ve alveol epitelinin bariyer fonksiyonunun devamlılığını sağlamaktadır (38).

1.1.4 Sürfaktan

Sürfaktan; alveolar epitel hücre yüzey gerilimini azaltan, hava-sıvı bariyerinin gelişmesini engelleyen 0,1-0,2 mikrometre kalınlığında ince bir film tabakasıdır. Sürfaktanın ana görevi alveolar stabiliteyi korumaktır (28, 35). Sürfaktan tabakasının olmaması, alveollerin kollebe olmasına ve akciğerde atelettaziye neden olmaktadır (35). Ek olarak, surfaktan solunum sisteminin yabancı patojenlere karşı korunmasında da aktif olarak görev almaktadır (28).

Kompleks protein-lipit kombinasyonu olan surfaktan içeriğinin %80-90'ını fosfolipit, %10-12'sini protein ve %2'sini karbonhidrat oluşturmaktadır (28, 39). Dipalmitol fosfatidilkolin (DPPC) fosfolipidlerin çok büyük bileşeni olup, yüzey geriliminin azaltılmasından esas sorumlu elemandır. Fosfatidil gliserol, fosfolipidlerin yaklaşık %7'sini oluşturup, surfaktanın alveoller boyunca yayılmasından sorumludur (39). Sürfaktan bileşimine giren başlıca dört önemli protein bildirilmektedir. Bunlar; hidrofobik olan surfaktan protein B (SP-B), surfaktan protein C (SP-C) ve hidrofilik olan surfaktan protein A (SP-A), surfaktan protein D (SP-D) olarak iki grupturlar (13, 28, 40). Spesifik surfaktan proteinleri (SP-A, -B, -C ve -D) ve fosfolipitler, AT2 hücreleri tarafından sentezlenir ve akciğerde lameller cisimcikler olarak adlandırılan sekretuar granüllerde depolanır (13, 40). Lameller cisimcikler yüzey aktif madde için depolanma organelleridir (28). Ekzositozla alveolar boşluğa salınan lameller cisimcikler epitel hücre yüzeyinde çözünerek iki lipit tabakasından oluşan tübüler miyelin denilen yapıları oluşturular. Sürfaktan lipidlerinin ve proteinlerinin (SP-A, -B, -C ve -D) AT2 epitel hücresinde sentezlenmesi, alveolar boşluğa salgılanması ve hava-sıvı arayüzünde surfaktan tabakasına adsorbe edilmesi Şekil 1.5'de gösterilmiştir (41). Tübüler miyelinin esas yapısını SP-A ve SP-B oluştururken, SP-C lipit transportunda görevlidir (13, 28). Sürfaktan protein A ve surfaktan protein D akciğerin patojenlere karşı savunmasında ve inflamatuvar yanıtta rol almaktadır. SP-D'nin diğer surfaktan proteinlerinden farklı olarak surfaktan fonksiyonu göstermemesi, surfaktan metabolizmasında görevli olduğunu düşündürmektedir (13).

Şekil 1.5. Sürfaktan homeostazının düzenlenmesi.



*Şekil Suzuki ve arkadaşlarının makalesinden alınmıştır (41).

Sürfaktan üretimi, gebeliğin 20. haftasında başlamaktadır. Yeterli düzeylere ulaşması geç fetal dönemde olması nedeniyle, 24.-26. gestasyonel haftalarda doğan prematüre bebekler surfaktan eksikliği yaşamaktadırlar. Bu yüzden, antenatal steroid kullanımı ve postnatal surfaktan yerine koyma tedavisi yaşamın devamlılığı için bu haftalardaki bebeklerde zorunlu olmaktadır. 26.-28. gestasyonel haftalarda doğan prematüre bebeklerin akciğerinde yaşamasını sağlayacak kadar alveolar kese ve surfaktan mevcuttur. Ancak, akciğerler immatür olduğu için yeterli solunum yapılamamakta ve postnatal ventilasyon desteği gerekmektedir (31).

1.1.5 Fetal Akciğer Sıvısı ve Sentezi

İntuterin dönemde fetus akciğerleri; solunum benzeri hareketleri olan, gaz değişiminde görev almayan sekretuar bir organdır. Fetal hayat boyunca ve ilk nefesle beraber ventilasyonun başlangıcına kadar fetusun akciğerleri sıvı ile kaplıdır (42). Akciğer epitel hücreleri tarafından, gebeliğin 6. haftasında fetal akciğer sıvısı üretimi başlamaktadır (43). Üçüncü trimesterde akciğer ağırlığının %90-95'ini fetal akciğer sıvısı oluşturmaktadır. Doğumdan birkaç gün önce fetal akciğer sıvısı azalmaya başlamaktadır (9).

İntrauterin hayatta fetus akciğerlerinin sıvı ile dolu olduğu fizyologlar tarafından yüzyıllardır bilinmekle beraber, fetal akciğer sıvısı tanımının ilk 1885 yılında başladığı söylenebilir. Fetal akciğer sıvısının amniyotik sıvı kaynaklı olduğunu kabul gören hatalı tanımlama 20. yüzyıla kadar devam etmiştir (14, 30). 1941 ve 1969 yıllarında yapılan çalışmalarda, doğuştan hava yolu atrezisi veya stenozu olan vakalarda distal hava yollarının sıvı ile dolu olduğunun gözlemlenmesi ile doğru tanımlama yapılmıştır. Bu durum; fetal akciğer sıvısının amniyon kaynaklı olmadığını, fetal hayatta fetus akciğeri tarafından üretildiğini göstermektedir. Bu gözlemler çeşitli türlerde trakea ligasyonu içeren daha sonraki çalışmalarla da doğrulanmıştır (14).

Fetal akciğer sıvısı üretimi, fetal akciğer büyümesi için kritik olan +2 cm H₂O basıncın devamlılığını sağlamaktadır (3). Salgılanan fetal akciğer sıvısı, trakeaya doğru yükselerek amniyotik sıvı ile karışmakta ve fetus tarafından yutulmaktadır. Fetusun üst hava yollarındaki yüksek direnç, fetal solunum hareketleri esnasında düşmektedir. Yutma hareketlerinin ve diyafragma kasılmalarının kombinasyonu, solunum yollarında genişleme ve büyümeyi sağlamaktadır (3).

Fetal akciğer sıvısının alveol lümenine salgılanması, artmış intrapulmoner basınç ile sonuçlanmaktadır. İntratorasik basınç, üçüncü trimesterde, göğüs duvarının elastik basıncından daha yüksektir. Gelişmekte olan pulmoner yapıları açık tutmak için fetus akciğerindeki basınca ihtiyaç olmaktadır. Bundan dolayı akciğer gelişimi belirli miktarda fetal akciğer sıvısına bağımlıdır. İntrapulmoner sıvı basıncının düşük olduğu oligohidramniyoz gibi patolojik durumlar, pulmoner hipoplazi ile sonuçlanabilmektedir (43). Benzer şekilde intrapulmoner sıvı basıncının düşük olduğu pulmoner arter oklüzyonu, konjenital diyafragma hernisi veya diyafragma paralizisi gibi fetal akciğer sıvısı üretiminin azaldığı patolojik durumu olan yenidoğanlarda doğumda akciğer gelişimi bozulmuştur (42). Buna karşılık aşırı fetal akciğer sıvısı olması, akciğer hiperplazisi ile sonuçlanabilmektedir. Bu durum, konjenital laringeal atrezisi olan iki hayvan çalışmasında gösterilmiştir (11).

Fetal akciğer sıvısı komponenti ile amniyotik sıvı ve plazma arasında farklılık mevcuttur (43). Fetal akciğer sıvısı; oldukça fazla Cl⁻ (~150 mEq/L), yok denecek kadar az protein (< 0,03 mg/mL) ve düşük pH (~6,3) içeren yapıya sahiptir (9). Yenidoğan koyunun fetal akciğer sıvısının Cl⁻ konsantrasyonu, plazma

konsantrasyonundan yaklaşık %50 daha fazla iken, Na⁺ konsantrasyonu neredeyse plazma ile aynıdır. Yenidoğan kuzularda gebeliğin son döneminde olan fetal akciğer sıvısı, lenf sıvısı, plazma ve amniyon sıvısı içeriği Tablo 1.2'de gösterilmiştir (42).

Tablo 1.2. Fetal akciğer sıvısı, lenf sıvısı, plazma ve amniyon sıvısı komponentleri

	Sodyum (mEq/L)	Potasyum (mEq/L)	Klor (mEq/L)	Bikarbonat (mEq/L)	pH	T. protein (g/dL)
Fetal akciğer sıvısı	150±1	6.3±0.7	157±4	2.8±0.3	6.27±0.01	0.03±0.002
Lenfatik sıvı	147±1	4.8±0.5	107±1	25±1	7.31±0.02	3.27±0.41
Plazma	150±1	4.8±0.2	107±1	24±1	7.34±0.04	4.09±0.26
Amniyotik sıvı	113±7	7.6±0.8	87±5	19±3	7.02±0.09	0.10±0.01

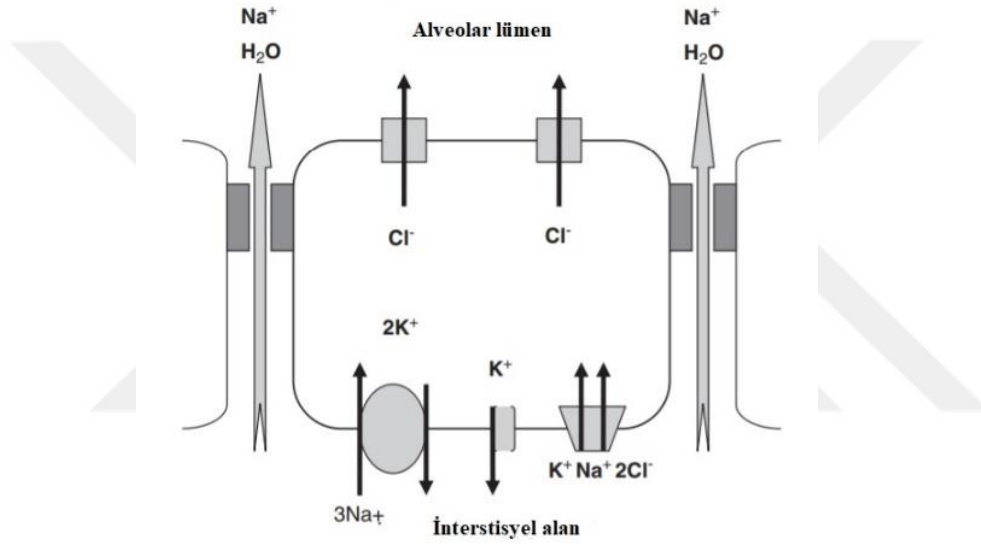
*Tablo Bland ve arkadaşlarının makalesinden alınmıştır (42).

Fetal akciğer sıvısı hamileliğin ortasında 2 ml/kg/saat hızında üretilirken, hamileliğin sonuna doğru aktif olarak 5 ml/kg/saat hızında üretilip alveol lümenine salgılanmaktadır. Hamileliğin başında 4-6 ml/kg olan sıvı volümü, hamileliğin sonuna doğru 25-30 ml/kg düzeyine ulaşmaktadır (9).

Akciğerde sıvı sekresyonu, interstisyumdan lümeneye Cl⁻ iyonlarının aktif olarak taşınması ile sağlanmaktadır. Akciğer epitelinin bazolateral yüzeyindeki Na⁺-K⁺-ATPaz pompası Na⁺ iyonunu hücre dışına taşıırken, K⁺ iyonunu hücre içine (iki K⁺ iyonuna karşılık üç Na⁺ iyonu) taşımaktadır. Bu iyon transportu, intrasellüler ve ekstrasellüler alan arasında 10 katlık kimyasal gradient fark oluşturmaktadır. Bazolateral K⁺ kanalları da K⁺'u hücre dışına pompalayarak yaklaşık 40 mV'lik bir hücre içi elektrik potansiyeli oluşturmaktadır. Na⁺-K⁺-ATPaz pompası ile K⁺ kanalları beraber, Cl⁻ sekresyonu için gerekli güç olan belirgin bir elektrokimyasal gradient fark oluşturmaktadır. Sodyumun oluşturduğu elektrokimyasal gradient fark ile Na⁺ hücre içine sürüklenirken, bazolateral membrandaki Na⁺-K⁺-2Cl⁻ pompası sayesinde Na⁺ ile beraberinde Cl⁻ ve K⁺ hücre içine girmektedir. Negatif yüklü Cl⁻ iyonu, negatif potansiyeldeki hücre içinden elektriksel kuvvet ile hücrenin apikal membranındaki

değişik tip Cl^- kanallarıyla pasif olarak lümeneye geçmektedir. Sodyum ve klor hareketiyle oluşturulan osmotik gradient, suyun akuaporinlerle parasellüler ve transsellüler olarak alveolar lümeneye doğru geçmesine neden olmaktadır. Epitel hücreleri tarafından fetal akciğer sıvısının sekresyonu Şekil 1.6'da gösterilmiştir. Hücre içindeki cAMP, Cl^- sekresyonunda ikincil haberci rolünü üstlenmiştir ve gerekli enerji membranındaki Na^+-K^+ -ATPaz pompası tarafından sağlanmaktadır (11).

Şekil 1.6. Alveolar epitel hücrelerinde fetal akciğer sıvısının sekresyonu



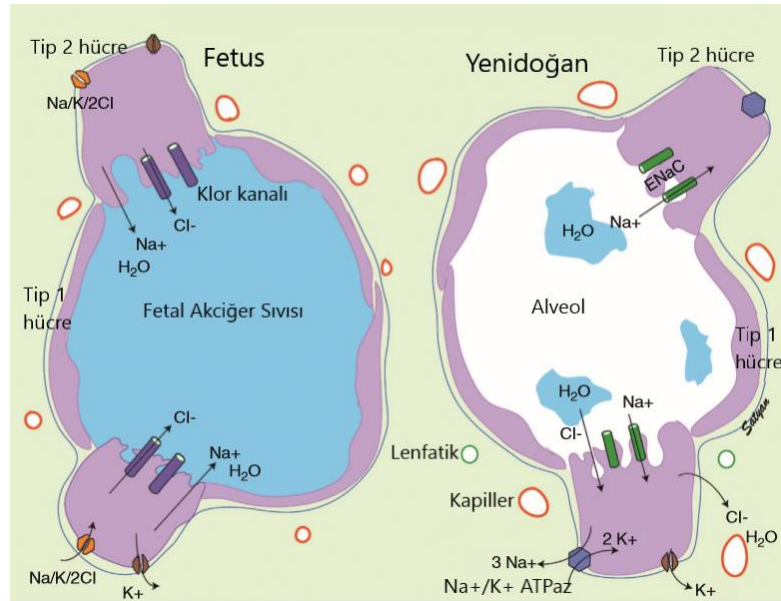
*Şekil Katz ve arkadaşlarının makalesinden alınmıştır (11).

Klor kanalları ile olan fetal alveolar sıvı sekresyonu; prostaglandinler, büyüme faktörlerinin artmasıyla ve alveolar yüzey alan büyüklüğünün azalması ile yükselmektedir (11).

Fetal ve neonatal hayatta akciğerdeki transepitelyal iyon ve su transportu üç ayrı aşamada olmaktadır (12):

- 1- Fetal aşamada; alveolar epitel hücreleri, alveol içine klor kanalları ile Cl^- salgılamaktadır. Na^+ kanallarının aktiviteleri düşük olduğu için akciğer sekretuar fazdadır.
- 2- İkinci aşamada, su ve iyon kanalları ters yönde çalışmaya başlamaktadır. Na^+ kanallarının ekspresyonu artmaktadır. Non-selektif Na^+ kanallarından selektif Na^+ kanallarına geçiş olmaktadır. Na^+ 'un hücre içine taşınması, istirahat membran potansiyelini düşürerek Cl^- 'un, klor kanallarından ters yönde hücre içine taşınmasını başlatmaktadır.
- 3- Son neonatal aşamada, alveolar epitel hücrelerinde aktif iyon kanalları ve sıkı bağlantılar ile ağırlıklı olarak Na^+ ile beraberinde sıvı ve muhtemelen Cl^- reabsorpsiyonu olmaktadır. Bu iyon transportu, akciğerde aşırı sıvı birikiminin önlenmesine ve alveol yüzeyinin yeterli nemlenmesine yardımcı olmaktadır. Şekil 1.7'de fetal ve neonatal hayatta akciğerdeki sıvı transportu gösterilmiştir (3).

Şekil 1.7. Fetal ve neonatal hayattaki akciğer sıvısının taşınma mekanizması



*Şekil Sambalingam ve arkadaşlarının makalesinden alınmıştır (3).

1.1.6 Fetal Akciğer Sıvısının Reabsorbsiyonu

Fetal akciğer sıvısının sekresyonu doğumdan önceki birkaç gün içinde azalmaktadır (11). Hem akciğer lümenindeki sıvı hacminin hem de fetal akciğer sıvısı üretim hızının özellikle doğum sırasında hızla düştüğü gösterilmiştir. Hayvan çalışmalarında; erken doğan yenidoğanların akciğer sıvı hacminin, term doğan yenidoğanlara göre %25 daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, doğum eylemi olmadan elektif C/S yolla doğan yenidoğanların akciğerlerinde, vajinal yolla veya doğum eylemi başladıktan sonra C/S yolla doğan yenidoğanlara göre çok daha fazla sıvı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalar; doğumdan önce fetal akciğer sıvısının salgılanmasının azalmasıyla beraber muhtemelen reabsorbsiyonun başladığını ve bu reabsorbsiyon ile doğum sonrası hava yollarında temizlenmesi gereken yaklaşık 15 ml/kg olan akciğer sıvısının, 6 ml/kg'a kadar düşürdüğünü göstermiştir (42). Böylece hava yollarındaki temizlemesi gereken sıvı miktarında azalma olmaktadır (11).

Doğumun başlaması dolaşımdaki epinefrin düzeyini artırmaktadır. Sıvı emilimindeki esas mekanizmanın, bu artışın aktive ettiği sekretuar formdan reabsorbsiyon yapan forma geçiş olduğu kuvvetle düşünülmektedir. Bu mekanizma ile fetal kuzuların akciğerlerinden yaklaşık 20 ml sıvının reabsorbe edildiği gösterilmiştir (9). Glukokortikoidler, tioid hormonları, arjinin vazopressin ve prolaktin dahil olmak üzere birkaç endojen mediatör de, akciğer sıvısının emilimini artırmaktadır (12) İleri sürülen diğer açıklamalar doğum sırasında toraksa olan bası ve Starling kuvvetleridir. Ancak bu mekanizmalar akciğer sıvısı emiliminin çok küçük bir kısmından sorumludur. Akciğer sıvısının reabsorbsiyonuna büyük katkısı olmadığı düşünülen ilave mekanizmalar; epitel hücrelerin gerilmesi ve alveollerin hava ile teması gibi mekanik faktörlerin, akciğer sıvısının geri emiliminde rol oynayan reseptörleri aktive etmesidir (9).

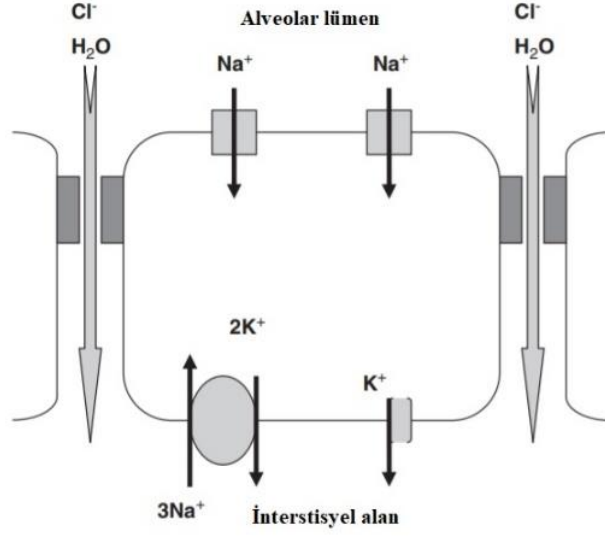
Özetle; akciğerler fetal hayatta Cl^- ve sıvı salgılayan sekretuar bir organken, gebeliğin son dönemlerinde Na^+ ve sıvı reabsorbsiyonu yapan bir organa dönüşmektedir (11, 14). Doğum sırasında ve hemen sonrasında matür hale gelen akciğer epitelinde katekolaminler, β -adrenerjik ajanlar ve diğer hormonların etkileriyle iyon ve su kanalları aktive olmakta; alveol lümeninden akciğer epitel hücresi içine Na^+ ve sıvı emilimi olmaktadır. Katekolaminlerde ve diğer hormonlarda yeterli artışı

sağlayacak olan vajinal doğum eylemi ile doğmayan yenidoğanlarda fetal akciğer sıvısının reabsorbsiyonunda gecikme olmaktadır (3, 12).

Fetal akciğer sıvısının emilim hızı ilk bir saatte en yüksek düzeydedir. İlerleyen saatlerde emilim giderek yavaşlar. Neonatal geçişin sonunda interstisyel sıvının drenajı (4-6 saat) genellikle tamamlanır (3). Yenidoğan tavşan yavrularında yapılan bir hayvan deneyinde; fetal alveolar sıvının emiliminin doğumdan hemen sonra başladığı, 2 saat içinde tamamlandığı gösterilmiştir (11).

Akciğerde sıvı reabsorbsiyonu, Na^+ 'un aktif olarak epitel hücresi içine alınması ve beraberinde suyun geri emilmesi ile sağlanmaktadır. Transepitelyal Na^+ taşınması iki aşamada olmaktadır. Sodyum geri emilimi için gerekli güç akciğer epitel hücresinin bazolateral membranındaki $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$ pompası tarafından sağlanır. İlk aşamada bazolateral yüzeydeki $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$, Na^+ 'u hücre içinden interstisyuma pompayarak elektrokimyasal bir gradient fark oluşturur. İkinci aşamada Na^+ , pasif bir şekilde hücre zarının apikal yüzünde bulunan ENaC yoluyla epitel hücresine girer. Na^+ 'un transsellüler olarak interstisyuma taşınmasını, Cl^- 'un ve suyun parasellüler ve aquaporinler ile transsellüler yollardan pasif olarak taşınması takip eder. Alveolar epitel hücresi tarafından fetal akciğer sıvısının geri emilimi Şekil 1.8'de gösterilmiştir (11). Hücre içindeki cAMP hem Cl^- sekresyonunun hem de Na^+ absorpsiyonunun aktivasyonunda ikincil haberci rolünü üstlenmiştir ve gerekli enerji membranındaki $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$ pompası tarafından sağlanmaktadır (9, 11, 13).

Şekil 1.8. Alveolar epitel hücrelerinde fetal akciğer sıvısının reabsorbsiyonu



*Şekil Katz ve arkadaşlarının makalesinden alınmıştır (11).

Epitelyal Na^+ kanalı, fetal akciğer sıvısının temizlenmesinde çok önemli bir rol almaktadır. Fetal hayatta kapalı durumda olan veya düşük efektif formda (non-selektif ENaC) olan ENaC kanalları, doğuma yakın tiroksin ve glukokortikoid varlığında β -adrenerjik stimülasyon ile aktif (yüksek selektif ENaC) forma dönüşmektedir (9).

1.1.6.1 Epitelyal Na^+ kanalı (ENaC)

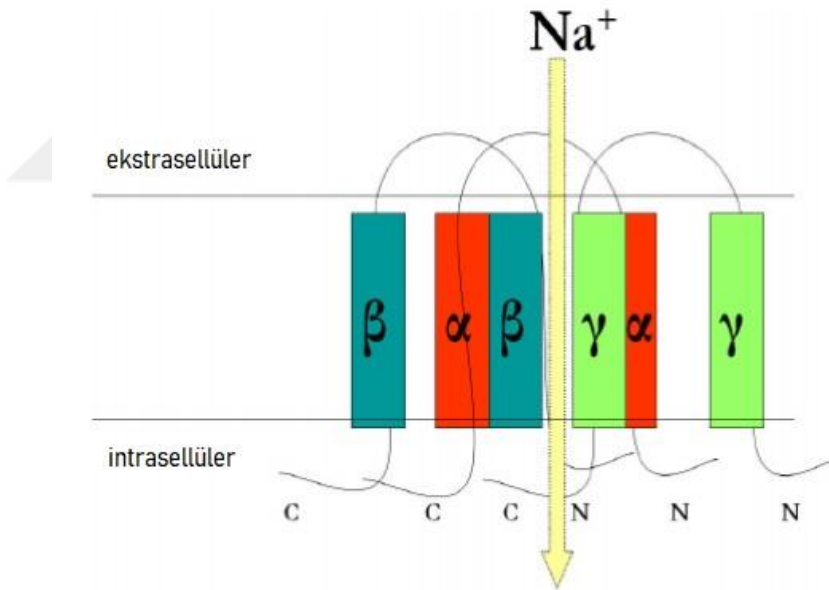
Epitelyal Na^+ kanalı, AT1 ve AT2 hücrelerinin apikal yüzeylerinde bulunmakta ve transepitelyal Na^+ transportunda görev almaktadır (36). Epitelyal Na^+ kanalı; akciğerlerde, distal kolonda, tükürük bezlerinde ve böbrek toplayıcı kanallarında bulunmaktadır (13, 36). Akciğer epitelinde, Na^+ ve beraberinde suyun geri emilimi esas olarak ENaC ile düzenlenmektedir (44).

Epitelyal Na^+ kanalı (ENaC) ve siklik nükleotid kapılı kanal (CNG) olarak adlandırılan iki ana sınıf Na^+ kanalı bulunmaktadır. Siklik nükleotid kapılı kanalının bir izoformu olan CNG1, distal hava yollarında ve AT1 hücrelerinde bulunmaktadır. Bu kanalın distal hava yollarında alveolar sıvı geri emiliminde görev aldığı düşünülmektedir. Siklik nükleotid kapılı kanal ENaC'tan farklı olarak amiloride duyarsız olup, pimoziide duyarlıdır (36).

Epitelyal Na^+ kanalı; alfa (α), beta (β) ve gama (γ) olarak adlandırılan üç adet homolog alt birimden oluşan heterotrimerik yapıda kanallardır (13, 36, 45). Epitelyal Na^+ kanalı yapısını oluşturan alt birimlerin şematize gösterimi Şekil 1.9'dadır (45).

Epitelyal Na^+ kanalının yüksek selektif ENaC, zayıf selektif ENaC ve non-selektif ENaC olarak adlandırılan üç suptipi bulunmaktadır (36). Tek başına α alt birimi non-selektif ENaC oluşturabilirken, β ve γ alt birimleri tek başına veya birlikte fonksiyonel bir kanal oluşturamamaktadır. Yüksek selektif ENaC; ikisi α , biri β ve biri γ alt birimlerinin birleşimi ile oluşan tetramer yapıda bir kanaldır. Efektif Na^+ transportu için her üç alt birimin de kanalda bulunması gerekmektedir. Beta ve gama alt birimlerinin varlığı kanalın selektivitesini ve ömrünü artırmaktadır. Her üç ENaC suptipi de, amilorid ile inhibe edilebilmektedir (13, 36).

Şekil 1.9. ENaC yapısı



*Şekil Shehata'nın makalesinde alınmıştır (45).

Epitelyal Na^+ kanalı ekspresyonu, gebeliğin son döneminde en yüksek seviyededir. Zamanından önce doğan geç preterm ve prematür yenidoğanlar, düşük ENaC ekspresyonu ile doğmaktadırlar (12). Sağlıklı yenidoğanlarda ve solunum sıkıntısı olan preterm yenidoğanlarda ENaC alt birimlerinin ekspresyonunun incelendiği bir çalışmada; doğumdan sonra 1. ve 5. saatlerde bakılan α , β ve γ alt birim

düzeylerinin preterm bebeklerde anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir (46). Sağlıklı term yenidoğanlarda ve RDS tanısı olan preterm yenidoğanlarda ENaC alt birimlerinin incelendiği başka bir çalışmada, her üç ENaC alt biriminin preterm yenidoğanlarda terme göre anlamlı düşük olduğu gösterilmiştir (47). Bu noktada, ENaC ekspresyonunun gebelik haftası ile korale olarak arttığı gösterilmiştir (46, 47).

Sağlıklı term yenidoğan akciğerindeki iyon transportunun akciğer adaptasyonundaki rolünün, akciğer kompliyansı ve epitelyal Na⁺ transportu ölçülerek incelendiği bir çalışmada; C/S yolla doğan yenidoğanlarda α -ENaC ve γ -ENaC alt birimleri istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (48).

Epitelyal Na⁺ kanalı α alt biriminin inaktive edildiği fare modellerinde; akciğerlerin gelişimini tamamlandığı; fakat yenidoğan farelerde solunum sıkıntısı geliştiği görülmüştür. Epitelyal Na⁺ kanalı α alt birimi olmayan yenidoğan farelerde, doğumdan sonra 40 saat içinde akciğer ödemeine bağlı olarak ölümlerin olduğu gözlenmiştir. Buna karşılık β ve γ alt birimlerinin inaktive edildiği yenidoğan farelerde, solunum yollarında sıvı klirensinin düştüğü; fakat ölümlerin solunum sıkıntısından değil psödohipoaldosteronizm nedeniyle oluşan hiperkalemiden kaynaklandığı gözlenmiştir (13, 38).

1.1.6.2 Na⁺-K⁺-ATPaz Pompası

Alveolar epitelyal hücrelerin bazolateral kısmında bulunan Na⁺-K⁺-ATPaz enzimi sıvı ve elektrolit transportundan esas sorumlu elemandır. Na⁺-K⁺-ATPaz, tüm membranlarda bulunan, elektrokimyasal sodyum ve potasyum gradient farkını oluşturan bir plazma zarı proteindir. Adenozin trifosfat (ATP) hidrolizi sonucu elde edilen enerji ile üç Na⁺ iyonu hücre dışına taşınırken, iki K⁺ iyonu hücre içine taşınmaktadır. Bu iyon taşınımı ile oluşturulan elektrokimyasal gradient, sodyum iyonlarının ve izoosmotik olarak onu takip eden suyun transsellüler olarak taşınımı için gerekmektedir (38).

Na⁺-K⁺-ATPaz pompası, α ve β alt birimlerinden oluşan heterodimerik yapıda bir transmembran proteindir. Alfa alt birimi, ATP hidrolizi ile sodyum ve potasyum değiş tokuşuna izin vermektedir. Beta alt birimi, Na⁺-K⁺-ATPaz'ın hücre zarına

yerleştirilmesinden sorumludur. α alt biriminin dört adet izoformu varken ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ ve $\alpha 4$), β alt biriminin üç adet izoformu vardır ($\beta 1$, $\beta 2$ ve $\beta 3$). Tip 1 alveolar epitelial hücrelerinde $\alpha 1$, $\alpha 2$ ve $\beta 1$ alt birimleri bulunurken, AT2 hücrelerinde $\alpha 1$ ve $\beta 1$ alt birimleri bulunmaktadır (36). Alveolar epitelial hücrelerinde baskın olarak bulunan Na^+ - K^+ -ATPaz formunun, $\alpha 1$ ve $\beta 1$ izoformlarından oluşan heterodimerik pompa olduğu düşünülmektedir (38).

Deksametazon, alveolar epitel hücrelerinde ve karaciğer hücrelerinde Na^+ - K^+ -ATPaz $\alpha 1$ ve $\beta 1$ izoformlarının mRNA düzeylerinde artışa neden olmaktadır (49). Hipoksi, akciğer epitel hücrelerinde Na^+ - K^+ -ATPaz $\alpha 1$ alt biriminin ekspresyonunu inhibe etmektedir (50).

Epitelial Na^+ kanalının ve Na^+ - K^+ -ATPaz pompasının düzenlenmesi birbirlerine paralel olarak gerçekleşir. Apikal yüzden ENaC aracılığı ile hücre içine Na^+ alımındaki artış, Na^+ - K^+ -ATPaz pompa aktivitesinde artışa neden olmaktadır. Glukokortikoidler ve katekolaminler gibi düzenleyici faktörler, her iki kanalın da ekspresyonunu ve fonksiyonunu artırmaktadır. Aynı şekilde, hipoksi gibi down regüle edici faktörler, her iki kanalın seviyesini ve fonksiyonunu azaltmaktadır (36).

1.1.6.3 Akuaporinler (AQPler)

Aquaporinler su kanalları görevi gören küçük, integral membran proteinleridir (36). Aquaporin kanalları transsellüler sıvı geçişini sağlayarak hücre zarları boyunca su akışını kolaylaştırmaktadır (44). Parasellüler su geçişi olsa da, etkin su taşınımı için apikal ve bazolateral AQP kanalları ile transsellüler sıvı geçişinin de olması gerekmektedir (36, 44). Bununla birlikte, AQP kanallarının, akciğerdeki izoosmolar sıvı koşullarına katkıları hala belirsizliğini korumaktadır (44).

Memelilerde yaklaşık 13 farklı AQP kanalı bulunduğu saptanmıştır. Akciğerde, AQP ailesinden sadece AQP1, AQP3, AQP4 ve AQP5'in ekspresyonu olmaktadır (44). Aquaporin 1 (AQP1), solunum yollarında ve alveollerde endotel hücrelerinin plazma membranında bulunmaktadır (36). Aquaporin 3 (AQP3), büyük havayollarının (trakea, bronş ve bronşiyol) ve nazofarinksin epitel hücrelerinin bazolateral membranlarında eksprese edilmektedir. Ayrıca, küçük hava yollarındaki

ATII hücrelerinde de AQP3 eksprese edilmektedir (44, 51). Aquaporin 4 (AQP4) trakea ve bronş epiteli boyunca bazolateral membranda bulunmaktadır. Ayrıca küçük hava yollarındaki ATI hücrelerinde de tespit edilmiştir (44). Aquaporin 5 (AQP5), AT1 hücrelerinin apikal membranında ve submukozal bezlerdeki asiner epitel hücrelerinin apikal zarında eksprese edilmektedir (51). Terminal ve respiratuar bronşiyolün daha distalindeki solunum yollarında, AQP5'in kübik hücrelerinin ve AT1 hücrelerinin apikal membranında bulunduğu rapor edilmiştir (44).

Epitel hücresi ve endotel bazal membranı boyunca osmotik olarak suyun geçişinden esas sorumlu AQP1 ve AQP5'tir (51). AQP1 veya AQP5 delesyonu ile alveolar ozmotik su geçirgenliği 10 kat azalırken; AQP1 ve AQP5 birlikte delesyonu ile su geçirgenliği 30 kat azalmaktadır (36).

1.1.7 Fetal Akciğer Sıvısının Temizlenmesini Etkileyen Faktörler

Doğumdan hemen önce ve doğum sırasında fetusta meydana gelen hormonal değişiklikler, doğuma yakın akciğer sıvısının salgılanmasının azaltılmasında ve doğumla beraber emiliminin artırılmasında önemli bir rol oynamaktadır (42). Fetal akciğer sıvısı, esas olarak doğuma yakın ve doğumda strese ikincil olarak artan hormonların akciğer epitelindeki transsellüler Na^+ hareketini uyarması sonucu geri emilmektedir (52). Daha önce belirtildiği gibi, bu karmaşık işlem, katekolaminler, glukokortikoidler, tiroid hormonları ve arginin vazopressin, somatostatin, dopamin ve serotonin gibi çeşitli hormonlarla düzenlenmektedir (9, 11, 14). Bu alanda elde edilen verilerin çoğu hayvan deneylerine dayanmaktadır. Araştırmaların ana odağı, fetal hayvanlarda akciğer sıvı temizlenmesini artırmada katekolaminlerin, özellikle epinefrinin β -adrenerjik etkileri üzerine olmuştur (53).

Dopamin konsantrasyonu doğumda en yüksek düzeylerine ulaşmaktadır. Dopaminin Na^+ kanalı ve $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$ pompa aktivitesini artırarak, alveolar sıvı reabsorbsiyonunu artırdığı bilinmektedir (53). Çalışmalarda, β -adrenerjik reseptörlerin izoproterenol veya cAMP analogları veya dopamin ile uyarılmasının, sıçan akciğer epitel hücrelerinde $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$ α alt birimlerinin hücre yüzeyi ekspresyonunu hızla artırdığı gösterilmiştir (54). Dopaminin cAMP'ye bağımlı olmayan bir posttranslasyonel mekanizma ile de ENaC aktivitesini büyük ölçüde artırabildiği

gösterilmiştir (55). Yapılan çalışmada, benzer şekilde serotoninin fetal akciğerde sıvısı klirensini artırdığı; ancak diğer bir çalışmada ise serotoninin transepitelyal Na⁺ transportunu azalttığı öne sürülmüştür (53). Arginin vasopressinin intravenöz infüzyonunun fetal akciğerde sıvı oluşumunu azaltabileceği ve bu etkinin Na⁺ transportunu bloke edici ajan olan amilorid tarafından inhibe edilebileceği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Bununla birlikte, doğumda hem epinefrin hem de vazopressin salınımının, akciğer sıvısının emilimini artırmada additif etkili olabileceğine dair kanıtlar vardır (42).

Epinefrin başta olmak üzere adrenal bezden salgılanan birçok hormon, sekretuar özellikteki solunum epitelinin doğumdan sonra ağırlıklı olarak Na⁺ reabsorpsiyonu yapan membrana dönüşmesinde düzenleyici rol oynamaktadır (42).

1.1.7.1 Epinefrin

Doğumda yüksek seviyelere çıkan endojen katekolamin olan epinefrin, alveolar sıvı klirensi için önemlidir (12). Spontan olarak başlayan doğum eylemi veya oksitosin tarafından uyarılan doğum eylemi olan hayvan deneylerinde; doğum sırasında artan epinefrin plazma konsantrasyonu ile fetal akciğer sıvısının sekresyonunun azalması ve reabsorpsiyonunun artması arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (42).

Terme yakın endojen epinefrin konsantrasyonundaki artış, alveolar sıvının temizlenmesini sağlamaktadır (52). Epinefrin, Na⁺ kanallarının aktivitesini artırarak etki göstermektedir. Beta agonistler, akciğerdeki Na⁺ kanallarının aktivitesini cAMP aracılığı ile ve ikinci habercisi Ca⁺ olan bir mekanizma yoluyla artırmaktadır (12). Akciğer dokusundaki β-adrenerjik reseptör konsantrasyonunun, gebeliğin sonlarına doğru artması, akciğerleri doğum sırasında epinefrinin etkilerine duyarlı hale getirmektedir (42).

Epinefrinin Na⁺ kanallarına etkisi için birkaç olası açıklama vardır. İlk olarak, katekolaminler, ENaC (çoğunlukla non-selektif) alt birimlerinin birleştirilmesi için gereken proteinlerin transkripsiyonunu ve translasyonunu artırarak kanalın aktivitesini artırmaktadır. Bundan dolayı, eğer doğumda yeterli sayıda ENaC alt birimi

bulunmuyorsa, katekolamin düzeyi ENaC aktivitesini etkilemeyecektir. Diğer taraftan; steroidler, ENaC genlerinin transkripsiyonunu artırmakta ve başka bir mekanizma yoluyla da doğumda mevcut olan toplam ENaC kanal sayısını artırmaktadır. Bu durum, steroidlere maruz kalan fetusda Na⁺ kanal sayısı ve aktivitesi artacağı için yenidoğanın katekolaminlere daha duyarlı olacağını göstermektedir (12, 56).

Gebeliğin sonlarına doğru fetal koyunlarda yapılan çalışmada; propranolol (β -adrenerjik bloker) ile oluşturulan akciğerdeki artan rezidü sıvının, intravenöz epinefrin ve izoproterenol infüzyonu ile akciğer lümeninden yeniden geri emilimi sağlanarak azaltıldığı, ancak norepinefrinin böyle bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada, ENaC inhibitörü olan amiloridin traslüminal uygulanması, epinefrinin akciğer sıvısı geri emilimindeki artırıcı etkisini engellemiştir. Bu bulgu, β -adrenerjik agonistlerin; Na⁺'un ve beraberinde geri emilen suyun, akciğer lenfatikleriyle ve kapillerleriyle venöz sisteme taşınabildiği alan olan interstisyuma taşınımını uyardığını göstermektedir (42).

Siklik adenzin monofosfatın (cAMP) trakeal yolla verildiği çalışmada, fetal koyunlarda akciğer sıvısının geri emilimi indüklenmiştir. Hem cAMP hem de epinefrinin fetal koyunlarda akciğer sıvısı üretimini önleyici etkileri, ilerleyen gebelik haftası ile birlikte artmaktadır. Beta adrenerjik agonist olan terbutalinin ve bir fosfodiesteraz inhibitörü olan aminofilinin, fetal kuzularda akciğer sıvısı salgılanmasını artırıcı etkilerinin sinerjistik olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu çalışmalarda, akciğer sıvısına amiloridin (ENaC inhibitörü) eklenmesi fetal akciğer sıvısının geri emilimini engellemiştir. Aynı şekilde, spontan doğumda fetal kuzulara intrapulmoner olarak amiloridin verildiği çalışmada, ya yavaşlatılmış ya da tersine dönmüş akciğer sıvı emilimi gözlenmiştir. Bu gözlemler; akciğerde cAMP'nin düzeyini artıran doğumla ilgili olayların, Na⁺'un epitel boyunca aktif olarak geri emilimini uyaracağı ve fetal akciğer sıvısının akciğer lümeninden interstisyuma taşınımını sağlayacağı görüşünü de desteklemektedir (42).

Hem cAMP'nin hem de epinefrinin, fetal akciğer sıvısı üretimini önleyici etkileri, fetal koyunlarda yapılan tiroid bezinin rezeksiyonu ile azalmıştır.

Tiroidektomi sonrası triiyodotironin ile yapılan replasman tedavisi, fetal koyunlarda epinefrinin fetal akciğer sıvısı üretimi üzerindeki inhibe edici etkisini artırmıştır (42).

Yenidoğanlardaki katekolamin dalgalanması ile doğum şekli ve yenidoğan akciğer fonksiyonları arasındaki korelasyonun incelendiği bir çalışmada; doğumdan sonraki 30. dakikada ve 2. saatte alınan venöz kanda katekolamin ve kortizol düzeylerini, akciğer fonksiyon testlerini ölçmüşler; çalışma sonucunda sezaryen ile doğum yapan bebeklerde vajinal yolla doğum yapılanlara göre, daha düşük tidal volüm, dakika ventilasyonu ve dinamik kompliyans bulmuşlardır. Vajinal yolla doğanlarda C/S yolla doğanlara göre, serum katekolamin ve kortizol düzeylerinin daha yüksek olduğu ve doğumdan sonraki 2. saatte bakılan serum katekolamin düzeyleri ile akciğer kompliyansı arasında anlamlı korelasyon olduğu saptanmıştır (22).

1.1.7.2 Glukokortikoidler

Glukokortikoidler, adrenal korteksten salgılanan steroid yapıda hormonlardır. Kortizol vücutta doğal olarak bulunan glukokortikoiddir (57). Hipotalamustan salgılanan kortikotropin serbestleştirici faktör (CRF), hipofiz bezinden adrenokortikotropik hormon (ACTH) salgılanmasını uyarır. ACTH'a yanıt olarak adrenal bezlerden sirkadyan ritim ile kortizol sentezi olmaktadır (58).

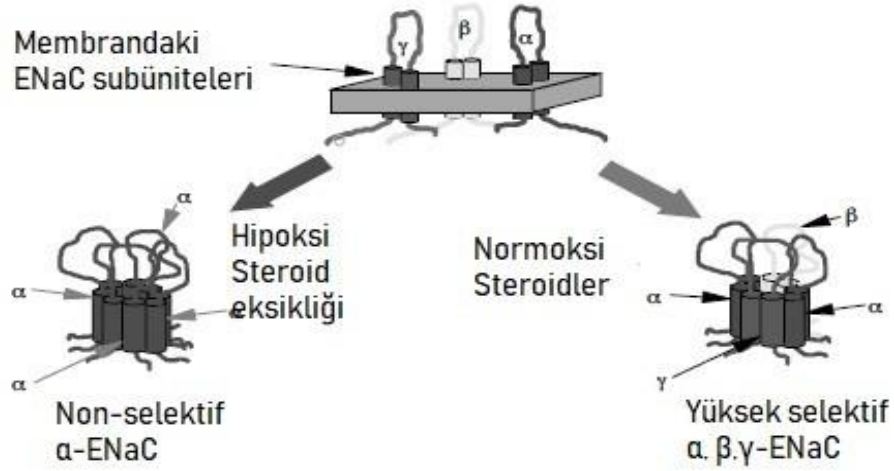
Kortizol gebeliğin geç döneminde salınan, fetus akciğerinin olgunlaşmasına katkısı olan önemli bir hormondur. Plazma kortizol seviyelerinin doğumda yükselmesi beklenmektedir (52).

Geç preterm yenidoğanlar, doğumdan sonra fetal akciğer sıvısını temizleme yeteneklerini azaltan düşük ENaC ekspresyonu ile doğmaktadırlar. Yüksek doz glukokortikoidlerin, akciğer alveolar epitel hücresinde ENaC'ın transkripsiyonunu ve sodyum geri emilimini uyardığı gösterilmiştir. Sodyum kanallarının alt birimlerinin transkripsiyonunu artırmasına ek olarak; glukokortikoidler, membranla ilişkili kanalların yıkılma oranını azaltarak mevcut kanalların hem sayısını hem de aktivitesini artırmaktadırlar. Ayrıca glukokortikoidlerin, akciğer epitel hücrelerinin β -adrenajik ajanlara ve tiroid hormonlarına karşı duyarlılığını arttırdığı da gösterilmiştir (59).

Yapılan hayvan modellerinde, proinflatuar sitokinlerden biri olan interlökin 1'in (IL-1) hipotalamus-hipofiz-adrenal bez aksını uyararak, fetus akciğerinde alveolar sıvı geri emilimini artırdığı gösterilmiştir. Doğum öncesi hamile domuzlara verilen IL-1 tedavisinin yenidoğan domuzlardaki etkisinin incelendiği hayvan çalışmasında, IL-1 indüksiyonu ile kortizol ve ACTH seviyelerinde artış gözlenmiştir. İnterlökin 1 ile indüklenmiş alveolar sıvı klirensinin, daima propranolol ve amiloride duyarlı olması; β -adrenerjik reseptör stimülasyonunun ve amilorid duyarlı Na^+ kanallarının fetal akciğer sıvısı geri emiliminde önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. İnterlökin 1 uyarısı ile artan kortizol, β -adrenerjik reseptör sayısını artırmaktadır. İnterlökin 1 ve dolayısıyla kortizol artışıyla, ENaC ve Na^+ - K^+ -ATPaz pompasının alt birimlerinin sentezi artmaktadır. Özetle kortizol; seviyelerinin artması fetal akciğer sıvısının emilimini, ENaC ve Na^+ - K^+ -ATPaz pompasının ekspresyonunu artırarak ve β -adrenerjik reseptörlerin hem sayısını, hem de duyarlılığını artırarak uyarmaktadır (60).

Akciğer epitelindeki yüksek selektif sodyum kanallarının ekspresyonunun, özellikle oksijen ve glukokortikoidlerin varlığında düzenlendiği Şekil 1.10'da gösterilmiştir. Steroid eksikliğinde akciğer epitel hücrelerinde baskın olarak non-selektif katyon kanalları eksprese edildiği ve bu kanalların doğum sonrası fetal akciğer sıvısının temizlenmesi için yeterli Na^+ 'u reabsorbe edemediği bilinmektedir. Steroid yetersiz ortamdaki alveolar epitel hücrelerine deksametazon maruziyeti olması sonucu, non-selektif Na^+ kanallarının selektif Na^+ kanallarına dönüşümü olmaktadır (12). Yapılan bir çalışmada; oksijen (%21) ve glukokortikoid kombinasyonuna postnatal dönemde maruz kalan fetal sıçanların akciğerlerinde sıvı geri emilimi artmıştır. Çalışmada; alveolar epitel hücrelerinde Na^+ ve beraberinde suyun taşınmasındaki artışı, α -ENaC mRNA transkripsiyonundaki artışın sağladığı gösterilmiştir (61).

Şekil 1.10. ENaC alt birimlerinin düzenlenmesine glukokortikoidlerin etkisi



*Şekil Jain ve arkadaşlarının makalesinden alınmıştır (12).

Kortikosteroidlerin AQP ve ENaC üzerine olan etkilerine bakıldığında; gebelik haftası arttıkça, AQP1, AQP5 ve ENaC alt birimlerinin mRNA ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir. Gebeliğin son döneminde artış gösteren ve doğumla beraber az bir miktar daha artan kortizol, α -ENaC mRNA ekspresyonunu artırırken; β -ENaC, γ -ENaC veya AQP mRNA'larını artırmamaktadır (58). Epitelyal sodyum kanalının α alt birimi ekspresyonunun bozulması, yenidoğan akciğer hastalıklarında respiratuar distresten esas sorumlu mekanizmadır (62).

Glukokortikoidlerin ENaC üzerine etkilerinin yorumlanması basit değildir. Çünkü gen ekspresyonu üzerine olan etkilerine ek olarak kortizol, tiroid hormonlarını metabolize eden enzimlere de muhtemelen etki etmektedir. Kortizolün fetal kandaki T3 konsantrasyonunu artırdığı düşünülmektedir (14). Glukokortikoidlerin, akciğer alveolar epitel hücrelerinin adrenajik ajanlara ve tiroid hormonlarına olan duyarlılığını arttırdığı da gösterilmiştir (12).

Glukokortikoidlerin ENaC aracılığı ile sodyum geri emilimini artırması amilorid tarafından engellenebilmektedir. Bu etki triiyodotironin (T3) veya cAMP ile gözlenmemiştir. Bundan dolayı glukokortikoidlerin etkisinin reseptör aracılı ve özellikle transkripsiyonel olduğunu söylemek mümkündür. Bu gözlem antenatal steroidlerin akciğer üzerindeki yararlı etkisi için alternatif bir açıklama da sağlamaktadır (12).

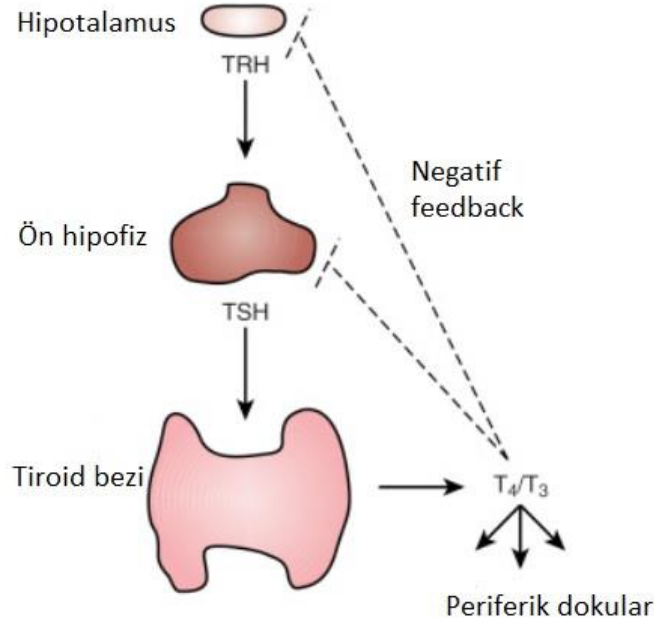
Fetal akciğer sıvısındaki azalmanın doğumdan önce başlaması ve doğumdan sonraki ilk saatlerde kalan sıvının hızla temizlenmesi, başarılı bir fetal neonatal geçiş için şart olduğundan; yenidoğan bebekte solunum sıkıntısı semptomları oluştuktan sonra başlatılan, doğum sonrası steroid tedavisi muhtemelen başarılı bir alternatif tedavi seçeneği olmayacaktır (12, 56).

1.1.7.3 Tiroid hormonları (Tiroid Stimulan Hormon, Tiroksin, Triiyodotironin)

Tiroid hormonlarının fetus akciğerinin olgunlaşmasında önemli bir yeri vardır (63). Tiroid hormonları, hücre içi tiroid hormon reseptörleri ile ve transkripsiyonel düzenleyici faktörlerle etkileşime girerek hücre fonksiyonunun düzenlenmesinde ve farklılaşmasında temel bir rol oynamaktadır (54).

Ön hipofizden tiroid stimulan hormon (TSH) sentezini ve salınımını uyaran, tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) hipotalamustan salgılanmaktadır. Tiroksin (veya serbest T4) ve triiyodotironin (veya serbest T3) olarak isimlendirilen tiroid hormonları tiroid bezinden TSH uyarısı ile üretilerek dolaşıma salınmaktadır. Tiroid hormonlarının biyolojik olarak işlevsel olan serbest formları dolaşımda az miktarda bulunmaktadır. Dolaşımdaki total T4'ün sadece %0.03-0.04'ü, total T3'ün ise sadece %0.3-0.4'ü serbest formdadır. Aktif formda olan tiroid hormonu T3'dür. Dolaşımdaki T3 hormonu (%80'i, başlıca karaciğer ve böbrekte) periferik dokularda T4'ün T3'e deiyodinasyonu sonucu oluşmakta veya direk tiroid bezinden (%20'si) sentezlenmektedir. Periferik dokularda T4'ün T3'e dönüşümünü 5' deiyodinaz enzimi sağlamaktadır. Ayrıca T3 ve T4, TSH salınımını engellemek için hem hipotalamusa hem de ön hipofiz bezine geri bildirimde bulunmaktadır (64). Hipotalamus-hipofiz-tiroid aksındaki tiroid hormonu üretiminin düzenlenmesi Şekil 1.11'de gösterilmiştir (65).

Şekil 1.11. Hipotalamus-Hipofiz-Tiroid aksının düzenlenmesi



*Şekil Wondisford ve arkadaşlarının makalesinde alınmıştır (65).

Tirotropin salgılatıcı hormon (TRH) sentezi 6.-8. gestasyonel haftalarda başlarken; TSH sekresyonu ise 12. gestasyonel haftada başlamaktadır. Tiroksin sentezi 8.-10. gestasyonel haftalarda izlenirken, triiyodotironin sentezinin başlaması 12. gestasyonel haftayı bulmaktadır. Tiroid hormonlarının fetal salınımı, gebeliğin 16.-20. gestasyonel haftalarından sonra klinik olarak anlamlı düzeye ulaşmaktadır (66).

Yenidoğan bebeklerde, tiroid fonksiyonları termde en yüksek seviyeye ulaşmaktadır. Geç preterm bebeklerde tiroid aksın olası immatüritesine bağlı olarak term bebeklerde görülen fizyolojik değişiklikler gecikmektedir (67). Fetal T4 üretimi gebelik ortalarından terme doğru artmaktadır. Kord kanı T4 seviyeleri, preterm doğan bebeklerde, gebelik yaşı ve doğum ağırlığı ile doğru orantılı olarak düşüktür. Plasental tip 3 deiodinaz (T4'ü T3'e dönüştüren enzim) aktivitesinin düşüklüğü nedeniyle, fetal serum T3 seviyeleri nispeten düşüktür. Hipotalamik-hipofiz-tiroid aksının geri bildirim mekanizmalarının olgunlaşması gebeliğin ikinci yarısında başlamakta, fakat matürasyonu doğum bitene kadar devam etmektedir (68).

Doğumda strese sekonder olarak ve doğumdan hemen sonra hipotermi gibi çevresel faktörlere bağlı olarak tiroid stimulan hormon (TSH) düzeyi yüksektir ve bu

yükselmeyi T4 ve T3 düzeylerindeki artış izlemektedir. Tiroid hormon düzeyleri ilk 24 saatte fizyolojik olarak normalin üzerindedir. Doğumdan sonraki ilk birkaç saatte T3 ve T4 serum düzeylerinde 4-6 kat artış gözlenmektedir. 24.-36. saatlerde tiroid hormonları en yüksek serum düzeyine ulaşırken, 4.-5. haftalarda erişkin düzeyine inmektedir (67). İlk 24 saatte serum T4 10-22 mg/dL (129-283 nmol/L) olan en yüksek düzeyine ulaşırken, T3 yaklaşık olarak 250 ng/dL (3800 pmol/L) düzeyine ulaşmaktadır (68). Tiroid hormonlarının postnatal seyri zamanından önce doğan bebeklerde de term yenidoğanlara benzer seyirde olmakta; fakat hipotalamus-hipofiz-tiroid aksın immatüritesine bağlı olarak term öncesi doğan yenidoğanlarda tiroid hormonları prematürite derecesi ile doğru orantılı olarak daha düşük düzeylerde olmaktadır (67, 68). Respiratuar distres sendromu tanılı prematüre bebeklerin sağlıklı prematür bebeklere göre daha düşük tiroid hormon düzeylerine sahip olduğu bilinmektedir (63).

Tiroid hormonları birçok dokudaki Na⁺-K⁺-ATPaz aktivitesini uyarmaktadır (6). Triiyodotironinin (T3), sıçan akciğerindeki AT2 hücrelerinde Na⁺-K⁺-ATPaz aktivitesini hızla artırdığı in vitro olarak gösterilmiştir (69). Alveolar epitelyal hücrelerde gebeliğin son dönemlerine doğru olan Na⁺-K⁺-ATPaz ve ENaC aktivitesindeki artış ile fetal serum T3 konsantrasyonundaki yükseliş paraleldir (54).

Triiyodotironin (T3) hormonunun erişkin sıçanlara 2 gün boyunca verildiği çalışmada, akciğer sıvı reabsorbsiyonunun %65 oranında arttığı ve T3'ün erişkin sıçan akciğerinde deksametazon ile sinerjistik etkili olduğu gösterilmiştir. Triiyodotironinin alveolar epitel hücresine olan bu etkisinin mekanizması araştırıldığında; T3'ün yetişkin sıçan alveolar epitel hücrelerinde Na⁺-K⁺-ATPaz pompa aktivitesini spesifik olarak uyardığı gösterilmiştir. Na⁺-K⁺-ATPaz'ın bu upregülasyonu; Na⁺-K⁺-ATPaz pompasının gen transkripsiyonunu arttırmadan, plazma zarına translokasyonunu içermektedir. Bu sonuçlar; tiroid hormonu tarafından Na⁺-K⁺-ATPaz pompasının düzenlenmesinde transkripsiyonel olmayan bir mekanizma olduğunu göstermektedir (54).

Tiroid hormonları, glukokortikoidlerle birlikte ENaC ekspresyonunu artırmaktadır (63). Epitelyal Na⁺ kanalı α alt birimi mRNA'sının promotör bölgesinde, glukokortikoidler ve tiroid hormonları için varsayılan reseptörler tanımlanmıştır (14).

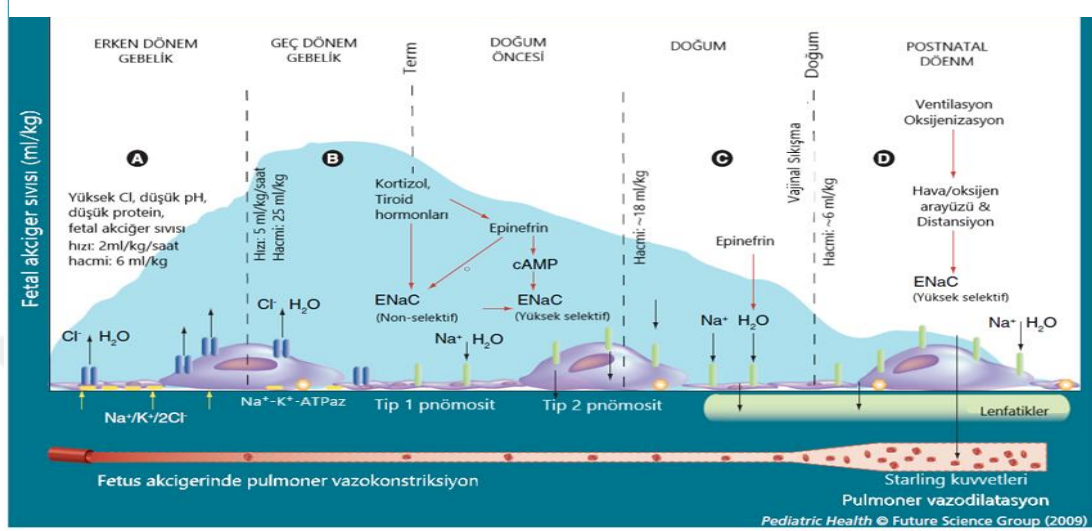
Triiyodotironin, hedef genlerin doğrudan transkripsiyonel bir aktivatörü olarak görev yapmaktadır (63). Tek başına T3'ün gen aktivitesi üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır. Triiyodotironinin, α -ENaC promotör bölgesinin deksametazonla uyarılmış transkripsiyonunu kuvvetlendirdiği gösterilmiştir (14, 63).

Glukokortikoid ile tiroid hormonunun alveolar epitel hücrelerine etkisinin araştırıldığı erişkin sıçanlarda yapılan bir çalışmada; deksametazon ve T3'ün alveolar sıvı klirensini artırıcı etkisinin sinerjistik olduğu gösterilmiştir. Deksametazon ve T3 verildikten 48 saat sonra bakılan sonuçlarda; sıvı emiliminde deksametazon verilen grupta %80, T3 verilen grupta %65, deksametazonla birlikte T3 verilen grupta ise %132 oranında artış saptanmıştır. Erişkin sıçanlara propranolol (β bloker) verildiğinde grupların hiçbirinde sıvı klirensinin inhibe olmaması, hem glukokortikoidlerin hem de T3'ün etkilerinin β -adrenerjik uyarıya sekonder olmadığını göstermektedir (70).

Altmış saat boyunca %95'in üzerinde oksijen konsantrasyonuna maruz bırakılarak akut akciğeri hasarı oluşturulan hayvan modelinde; ıslak-kuru akciğer ağırlıklarının arttığı ve akciğerde sıvı klirensinin azalarak ödem meydana geldiği gözlenmiştir. Akciğer hasarı sonrası deney hayvanlarının hava yoluna T3 hormonu uygulanması ile akciğer sıvı klirensi artarak, hiperoksinin neden olduğu akciğer ödeminin hızla gerilediği görülmüştür (69).

Fetal akciğer sıvısının sekresyonu, reabsorbsiyonu ve fetal akciğer sıvısının etkileyen faktörlerin özeti Şekil 1.12’de gösterilmiştir (9).

Şekil 1.12. Gebelik boyunca, doğum öncesi, doğum esnasında ve postnatal dönemde fetal akciğer sıvısının sekresyonu ve reabsorbsiyonu



*Şekil Guglani ve arkadaşlarının makalesinden alınmıştır (9).

(A) Klor, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ kotransport kanalı ile aktif olarak alveolar epitel hücresi içine alınmakta ve çeşitli Cl^- kanalları ile alveol lümenine pasif olarak sekrete edilmektedir. Su, pulmoner dolaşımdan alveol lümenine doğru osmotik gradienti takip etmektedir. Fetal akciğer sıvısı üretim hızı, gebelik ortasında 2 ml/kg/saat iken, terme doğru 5 ml/kg/saat'e kadar çıkmaktadır. Fetal akciğer sıvısı hacmi, gebelik ortasında 4-6 ml/kg iken, terme doğru 25-30 ml/kg'a kadar yükselmektedir. (B) Geç gebelik döneminde AT1 ve AT2 hücreleri üzerinde ENaC sayısında artış olmaktadır. Perinatal dönemde artan kortizol ve tiroid hormonları ile doğum öncesi dalgalanma gösteren katekolaminler respiratuar epiteli klor sekrete eden membrandan baskın olarak sodyum absorpsiyonu yapan membrana dönüştürmektedir. Bu aşama non-selektif katyon kanallarını yüksek selektif Na^+ kanallarına dönüştürmektedir. Sodyum, bazolateral yüzdeki $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ pompası ile epitel hücresi dışına atılmaktadır. (C) Fetal akciğer sıvısı, doğum esnasında daha hızla geri emilmektedir. Doğum esnasında fetal akciğer sıvısı hacmi 6 ml/kg'a kadar düşmüştür. Vajinal sıkışma esnasında toraksa olan bası, fetal akciğer sıvısının temizlenmesine minimal katkı sağlamaktadır. (D) Postnatal dönemde ventilasyon ve oksijenizasyon, yüksek selektif ENaC kanallarını uyararak akciğer sıvısının uzaklaştırılmasını artırmaktadır. Sodyum ve beraberinde su interstisyel alana geçerek, kapillerler ve lenfatikler ile uzaklaştırılmaktadır. Doğumdan sonra pulmoner vasküler basıncın düşmesi, Starling kuvvetleri yoluyla sıvı absorpsiyonunun artmasına katkıda bulunabilmektedir.

1.2 YENİDOĞANIN GEÇİCİ TAKİPNESİ

Doğum sonrası solunum komplikasyonları term ve terme yakın yenidoğanlarda yaygındır. Yenidoğan döneminde en sık görülen respiratuar distres nedeni, yenidoğanın geçici takipnesidir (YGT) (7, 8). İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte term yenidoğanlarda 1000 canlı doğumda 3,6-5,7 oranında, prematür yenidoğanlarda 1000 canlı doğumda 10'a kadar çıkmaktadır (3, 9). Yenidoğanın geçici takipnesi nedeni, fetal akciğer sıvısının emilimindeki gecikmeye bağlanmıştır. Bununla birlikte, son yıllarda yapılan çalışmalar, surfaktan eksikliği ve/veya işlev bozukluğundan dolayı da takipne geliştiğini göstermiştir (13, 71). Yenidoğanın geçici takipnesi olgularının mide aspiratındaki lamellar cisim sayısı ve trakeal aspiratındaki surfaktan fosfolipid konsantrasyonu düşük olarak bulunmuştur (72).

Yenidoğanın geçici takipnesi; kendi kendini sınırlayan, doğumu takiben ilk saatlerde takipnenin başladığı ve genellikle 2 ile 5 günde oksijen desteği ile solunum sıkıntısının iyileştiği yenidoğana özgü akciğer hastalığıdır (7, 10, 22, 71). Yenidoğanın geçici takipnesi olan yenidoğanlarda doğumdan kısa bir süre sonra başlayan takipne, inleme, interkostal-subkostal retraksiyon, burun kanadı solunumu ve siyanoz görülebilmektedir. Solunum sıkıntısı semptomları birkaç saat ile bir hafta sürebilmektedir (71).

1.2.1 Epidemiyoloji

Yenidoğanın geçici takipnesi tanımı, ilk olarak 1966 yılında Avery ve arkadaşları (73) tarafından bir preterm ve yedi term toplam sekiz yenidoğan bebekte yapılmıştır. Olguların hepsinde doğum sonrası solunum sıkıntısının başladığı ve birkaç gün devam ederek tamamen iyileştiği; klinik seyri ve radyografik bulguları ile konjenital pnömoni, aspirasyon, kalp yetmezliği ve konjenital malformasyonlardan ayırıcı tanı yapıldığı bildirilmiştir (73).

1971 yılında Taylor ve arkadaşları (74), “benign respiratuar distress” olarak tanımladıkları 23 olgu bildirmişlerdir. Bu olgularda, doğumdan sonraki ilk saatlerde solunum sıkıntısı başlamış ve birkaç saat ile birkaç güne kadar uzayan başka bir nedene bağlanamayan solunum sıkıntısı görülmüştür (74).

Kumar ve arkadaşlarının (75) yaptıkları prospektif bir çalışmada son bir yılda doğan 4505 yenidoğan arasında solunum sıkıntısı insidansı %6.7 olarak bildirilmiştir. Solunum sıkıntısının en sık nedeni YGT olarak bulunup, tüm doğumlar içinde YGT'nin gelişme oranı %3 olarak saptanmıştır (75).

İtalya'da yapılan çok merkezli bir çalışmada ise bir yılda doğan toplam 63537 yenidoğan bebek arasında RDS insidansı %1.15 (734 yenidoğan), YGT insidansı %0.93 (594 yenidoğan) olarak bulunmuştur. Tüm doğumların içinde solunum sıkıntısı gelişme oranı %2.2 (1427 yenidoğan) olarak belirtilmiştir (76).

Ulanovsky ve arkadaşlarının (18) 2016 yılında yaptıkları çalışmasında; retrospektif olarak son 5 yılda doğan 26549 yenidoğanın 355'i YGT tanısı almıştır. Yenidoğanın geçici takipnesi gelişme oranı %1.34 olarak bulunmuştur (18).

Bizde ise Köksal ve arkadaşlarının (21) Bursa'da yaptıkları prospektif çalışmasında 1512 yenidoğanın 119'u YGT tanısı almıştır. Yenidoğanın geçici takipnesi sıklığı %7.8 olarak bulunmuştur (21). Atasay ve arkadaşlarının (26) Ankara'da yaptığı bir yıllık prospektif bir çalışmada ise doğan 2169 geç preterm ve term yenidoğandan 55'i YGT tanısı almıştır. Yenidoğanın geçici takipnesi gelişme oranı; tüm doğumların içinde %2.53 olarak bulunmuştur (26). Kayıran ve arkadaşlarının (4) 2017 yılında retrospektif olarak son 5 yıl içinde doğan geç preterm, erken term ve term yenidoğanları incelediği çalışmasında, 7739 yenidoğanın 404'ü YGT tanısı almıştır. Tüm doğumlar içinde YGT gelişme insidansı term yenidoğanlarda %2, erken term yenidoğanlarda %3.5 ve geç preterm yenidoğanlarda %29.3 olarak bulunmuştur (4).

1.2.2 Yenidoğanın Geçici Takipnesinin Risk Faktörleri

Tablo 1.3. Yenidoğanın geçici takipnesinin risk faktörleri

1. Sezaryen ile doğum
2. Prematürite
3. Erkek cinsiyet
4. Diyabetik anne bebeği olma ve makrozomi
5. Annede astım varlığı
6. Çoğul gebelikler
7. Hızlı ya da uzamış doğum eylemi
8. Göbek kordonunun geç klempelenmesi
9. Düşük APGAR
10. Anneye aşırı iv sıvı verilmesi
11. Anneye aşırı sedatif verilmesi
12. Hipoproteinemi
13. Fetal asfiksi

Sezaryen ile doğum: Yenidoğanın geçici takipnesi için en önemli risk faktörüdür. Son yıllarda sezaryen oranlarının artma eğilimi gösterdiği görülmektedir (7). Doğum eylemi olmadan yapılan elektif sezaryen, spontan doğumun başlattığı fetusun ve annenin hormonal değişikliklerini engelleyerek solunum morbiditesini artırmaktadır (56). Bunun muhtemel nedeninin C/S ile doğumun, ENaC ekspresyonunu azaltması olduğu düşünülmüştür (48).

Elektif C/S, doğum eylemi spontan olarak başlamadan önce C/S ile gerçekleştirilen doğumdur (20). Elektif C/S ile doğan yenidoğanlarda vajinal yolla doğan yenidoğanlara göre, YGT riskinin ve YDYB'a yatış oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir (7).

Solunum morbiditesi insidansı; doğum eylemi başladıktan sonra yapılan C/S ile doğan yenidoğanlarda 1000 canlı doğumda 12,2, elektif C/S ile doğan yenidoğanlarda 1000 canlı doğumda 35,5 ve vajinal doğum ile doğan yenidoğanlarda

1000 canlı doğumda 5,3'dür (19). Yenidoğanın geçici takipnesi gelişimi ile doğum şeklinin araştırıldığı, 29669 yenidoğanın incelendiği bir çalışmada; YGT insidansı C/S yolla doğamlarda (n:4301) %3.5 iken, vajinal yolla doğamlarda (n:21017) %1.1 olarak bulunmuştur (77).

Ülkemizde term ve geç preterm yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada YGT oranı; C/S ile doğan yenidoğanlarda %4.2 iken, vajinal yol ile doğan yenidoğanlarda %0.37 olarak bulunmuştur. Sezaryen ile doğumun vajinal yolla doğuma göre YGT gelişimini 11,76 kat artırdığı gösterilmiştir (26). Bu çalışmalar, YGT riskinin azaltılması için elektif C/S oranlarının düşürülmesi gerektiğini göstermektedir (22).

37.-38. gestasyonel haftalar ile 39.-41. gestasyonel haftalar arasında elektif C/S ile doğan yenidoğanlar karşılaştırıldığında 37.-38. gestasyonel haftalarda daha yüksek solunum morbitesi gözlemlenmiştir (20). 37. ve 38. gestasyonel haftalarda elektif C/S ile doğum yapan yenidoğanlarda daha yüksek oranda solunum morbiditesi (37 hafta için %8.2, 38 hafta için %5.5), YDYB'a yatış oranı (37 hafta için %12.8, 38 hafta için %8.1) ve komplikasyonlar (37 hafta için %15.8, 38 hafta için %11) olduğu gözlemlenmiştir (19). Yenidoğanın geçici takipnesi gelişimi riskini azaltmak için elektif C/S ile doğumun 39. gestasyonel haftaya kadar geciktirilmesi önerilmektedir (19, 20).

Prematürite: Yenidoğanın geçici takipnesi term ve terme yakın bebeklerin hastalığı olarak bilinmekle beraber, son zamanlarda yapılan çalışmalarda prematürite risk faktörü olarak bildirilmektedir. İnsan akciğerinden yapılan doku kültürlerinde α -ENaC mRNA düzeyleri erken gebelik haftalarında düşük, terimde en yüksek seviyelerde bulunmuştur (62). Preterm doğumdan sonra terme göre akciğerlerde %25 daha fazla sıvı olduğu gözlemlenmiştir (11). Bu nedenlerden dolayı, prematür yenidoğanlarda alveolar sıvı geri emilimi yetersiz olup, YGT gelişme riski artmıştır.

Düşük doğum ağırlıklı 243 prematür yenidoğanın solunum sıkıntısı nedenlerinin incelendiği çalışmada; RDS gelişme oranı %36 iken, YGT gelişme oranı %27 olarak saptanmıştır (78). 34^{0/7} ile 36^{6/7} gestasyonel haftalar arasında doğan geç preterm yenidoğanlarda, en sık solunum problemi olarak YGT bildirilmiştir (79). Term bir yenidoğanla karşılaştırıldığında; preterm yenidoğanlarda, 15 kat daha fazla YGT gelişme riski, 14 kat daha fazla mekanik ventilatör desteği, 59 kat daha fazla surfaktan tedavi ihtiyacı olduğu belirtilmiştir (80).

Erkek cinsiyet: Yapılan çalışmaların sonucunda, erkek yenidoğanlarda YGT gelişme olasılığı kadınlardan daha yüksek tespit edilmiştir (9, 81, 82). Yapılan çalışmada dişi sıçanlarda α -ENaC mRNA düzeylerinin erkek sıçanlara göre daha yüksek seviyelerde olduğunun gösterilmesi; patogenezinde Na^+ ve suyun yetersiz ve/veya gecikmiş geri emilimi olduğu düşünülen YGT için erkek cinsiyetin risk faktörü oluşunu açıklayabilmektedir. Aynı çalışmada; sıçanlara intraperitoneal progesteron ve $17\text{-}\beta$ -östradiolün birlikte verilmesi, α -ENaC mRNA düzeylerinde artışa neden olmuştur (83).

Diyabetik anne bebeği olma ve makrozomi: Yenidoğanın geçici takipnesinin patofizyolojisine yönelik yapılan çalışmalarda deneysel gestasyonel diyabet oluşturulan farelerin yavrularında akciğer olgunlaşmasındaki gecikme, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ enzim aktivitesinin ve $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ α -1 subünitesi mRNA miktarının %40 oranında azalmasına bağlanmıştır. Bu enzim aktivitesindeki düşüklüğün, diyabetik anne bebeklerindeki artmış YGT riskini açıklayabileceği düşünülmüştür (84). Diyabetik anne bebeklerinin makrozomik olmasına bağlı C/S yolla doğma ihtimelleri, artmış YGT riskini az da olsa açıklayabilmektedir. Diyabetten bağımsız olarak 4000 gram üzeri doğum kilosu olan makrozomik bebeklerde solunum sıkıntısı daha yüksek saptanmıştır (85). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, diyabetik anne bebeklerinde YGT iki ile üç kat daha sık görülmüştür. Diyabetik anne bebeklerinin esas morbiditesi olan makrozomi, hem artmış C/S oranı hem de artmış YGT gelişme riski ile ilişkili bulunmuştur (82).

Annede astım varlığı: Yenidoğan dönemindeki solunum morbiditesi, yapılan çalışmalarda maternal astımın varlığı ile ilişkilendirilmiştir. Astımlı annelerin bebekleri rastgele seçilen kontrol grubuyla kıyaslandığında, astımlı anne bebeklerinde YGT daha yüksek oranda gelişmiştir, fakat mekanizması gösterilememiştir (9, 82).

Çoğul gebelik: Genellikle C/S yolla doğum yapılması ve prematürite riskinin daha fazla olması nedeniyle, çoğul gebeliklerde YGT riski artmaktadır. Özellikle 38. gebelik haftasından önce C/S yolla doğan ikiz yenidoğanlarda solunum sıkıntısı daha sık görülmektedir (86).

Göbek kordonunun geç klemlenmesi: Uluslararası resüsitasyon komitesinin 2015 yılında yayımladığı son protokolünde, tüm term ve prematüre

yenidoğanlar için göbek kordonunun klemlenme süresini en erken 30-60 saniye olarak önermektedir. Göbeğin geç klemlenmesi veya bebeğin anne seviyesinden aşağıda tutulması hipervolemiye ve polisitemiye neden olabilmektedir. Buna bağlı yenidoğanda santral venöz basınç artarak takipne, siyanoz gibi semptomlar görülebilmektedir (87).

Düşük Apgar: Yenidoğanın geçici takipnesinin risk faktörlerinin araştırıldığı çalışmada, 1. dakika Apgar skorunun 7'nin altında olması risk faktörü olarak gösterilmiştir (88).

1.2.3 Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

Yenidoğanın solunum yollarındaki fetal akciğer sıvısının yeterince uzaklaştırılmaması, kompliyansın azalmasına ve akciğerlerde sıvı retansiyonu sonucu pulmoner konjesyona neden olmaktadır. Bu da takipne ve hafif ile orta şiddette hipoksemi ile sonuçlanmakta, YGT kliniği ortaya çıkmaktadır (3).

Yenidoğanın geçici takipnesinde solunum sıkıntısı semptomları genellikle doğumu takiben ilk 1-2 saat içinde başlamaktadır. Takipne başta olmak üzere solunum sıkıntısına ait diğer bulgular görülebilmektedir. Solunum hızı 60/dakikadan daha hızlı olup çoğu zaman 80-100/dakika arasındadır. Bazen 100-120/dakikaya kadar çıkabilmektedir (22). Takipne genellikle 12-24 saatte gerileyip ağır vakalarda 48-72 saate kadar uzayabilmektedir (9). İnterkostal-subkostal retraksiyon, inlemeli solunum, burun kanadı solunumu, siyanoz YGT'de sık görülen diğer solunum sıkıntısı bulgularındandır (89). Akciğerlerde havalanma artışı nedeniyle göğüs ön-arka çapında artış görülebilmekte ve diyafragma düzleşmesine bağlı olarak karaciğer palpasyonla ele gelebilmektedir (9).

Kendi kendini sınırlayan, geçici bir hastalık olması YGT'nin karakteristik özelliğidir. Genellikle selim seyirlidir. Mekanik ventilatör desteği gerektiren solunum yetmezliği nadir olup, oksijenizasyon için $FiO_2 < \%40$ olması oksijen desteği için genellikle yeterli olmaktadır (1).

Yenidoğanın geçici takipnesi semptomları genellikle ilk 48-72 saat içinde düzelir. Nadiren solunum sıkıntısı bulguları 5-7 güne kadar görülebilmektedir (22). Yenidoğanın geçici takipnesi tanısı almış 95 yenidoğanın retrospektif olarak

incelendiği çalışmada, hastalar takipne süresi < 72 saat ve > 72 saat olanlar olarak iki gruba ayrılmış. 36. saatte soluk sayısının 90/dakika üzerinde devam etmesi 7 kat artmış uzamış takipne riski olarak belirtilmiştir. Bu çalışmada; takipne sresinin uzaması; hemogramda beyaz hücre sayısında ve hematokrit değerlerinde düşme, daha uzun süre hastanede yatış ve antibiyotik tedavisi ile ilişkilendirilmiştir (23).

Laboratuvar tetkiklerinde genellikle patoloji saptanmamaktadır. Kan gazlarında ventilasyon ve perfüzyon dengesinin bozulmasına bağlı hipoksemi veya respiratuvar asidoz saptanabilmektedir. Özellikle solunum sıkıntısı ağır olan hastalar yorulma ve hipoventilasyon ile hiperkapni gelişimi açısından yakından izlenmelidir (72).

Bazı yenidoğanlarda semptomların uzayabildiği; sonrasında ise hava kaçağı sendromları, pulmoner hipertansiyon ve hipoksi gibi ciddi morbiditeye neden olabileceği bilinmektedir (89). Uzun süren YGT vakalarında persistan pulmoner hipertansiyon ve sekonder surfaktan eksikliği dşnlmelidir (90).

1.2.4 Radyolojik Bulgular

Radyolojik bulgulara ve klinik seyre göre YGT tanısı konmaktadır (91). Akciğer grafisi, YGT tanısının desteklenmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir (91). Son çalışmalarda ultrasonografik görüntülemenin YGT tanısındaki yeri değerlendirilmektedir (91, 92).

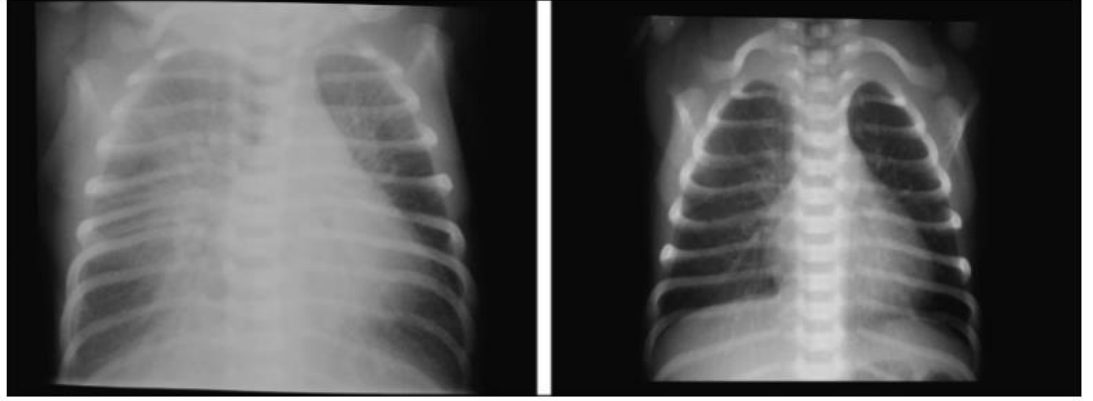
Yenidoğanın geçici takipnesinde görülebilecek PA AC grafisi bulguları şoyledir (72, 91):

- Akciğerde simetrik havalanma artışı ve interkostal aralıklarda genişleme
- Belirgin perihiler vasküler çizgilenme
- Bilateral diyaframda düzleşme
- Fissrlerdeki sıvısıya bağlı olarak *Kerley A* ve *Kerley B izgileri*
- Hafif kardiyomegali
- Seyrek olarak kostofrenik açılarda sıvı (plevral efüzyon)

Akciğerin ultrasonografik görüntülenmesi, YGT tanısı koymak için günümüzde rutin olarak kullanılmamaktadır (91). Akciğer ultrasonunun, YGT'nin erken tanı ve takibinde güvenilir bir görüntüleme yöntemi olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (91, 92). Akciğerin ultrasonografik görüntüleme bulguları; plevral çizgiler, A-çizgileri, B-çizgileri, interstisyel akciğer sendromu, beyaz akciğer, hava veya sıvı bronkogramları, akciğer konsolidasyonu, plevral efüzyon ve '*double lung point (DLP)*' olarak sayılabilmektedir. Yapılan bir çalışmada sağlıklı yenidoğanlarda plevral çizgiler, A-çizgileri ve nadir olarak B-çizgileri görülmüş; fakat interstisyel akciğer sendromu, akciğer konsolidasyonu, DLP ve plevral efüzyon görülmemiştir. Yenidoğanın geçici takipnesi olan yenidoğanlarda; interstisyel akciğer sendromu tüm hastalarda görülürken, sadece ciddi hastalarda beyaz akciğer bulgusu görülmüştür. YGT olan hiçbir bebekte akciğer konsolidasyonu görülmemiştir. Çalışmanın sonucunda YGT için esas ultrasonografik görüntüleme bulguları; DLP, interstisyel akciğer sendromu/beyaz akciğer, plevral çigi anormallikleri ve A-çizgilerinin yokluğu olarak bulunmuştur. '*Double lung point*' bulgusunun YGT tanısındaki duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %76.7 ve %100 olarak bulunmuştur (92). Solunum sıkıntısı ile takip edilen yenidoğanlara ultrasonografik görüntülemenin yapıldığı başka bir çalışmada DLP; YGT olan tüm yenidoğanlarda görülürken, hiçbir sağlıklı yenidoğanda veya diğer solunum sıkıntısı nedenleri olan yenidoğanlarda DLP görülmemiştir. '*Double lung point*' bulgusunun YGT tanısındaki duyarlılığı ve özgüllüğü %100 olarak bulunmuştur (91).

Akciğer sıvısının reabsorbsiyonunda geçikme sonucu akciğer grafisinde görülen parakardiyak yama tarzı infiltrasyon ve hava hapsine bağlı olarak oluşan hava bronkogramları mekonyum aspirasyon sendromu, konjenital pnömoni ve RDS gibi klinik durumlarda da görülebilmektedir (93). Kontrol akciğer grafilerinde YGT'ye ait radyolojik görüntüler 72 saate kadar kaybolmaktadır (91). Benzer akciğer bulguları olan diğer solunum sıkıntısı nedenlerinde patolojik radyolojik görüntüler genelde devam etmektedir (93). Farklı şiddette kliniği olan iki ayrı YGT olgusunun PA AC grafisi Şekil 1.13'de gösterilmiştir (22).

Şekil 1.13. YGT tanısı alan iki farklı bebeğin radyografileri



*Şekil Guglani ve arkadaşlarının makalesinden alınmıştır (22).

1.2.5 Tanı

Yenidoğanın geçici takipnesi tanısında klinik ve radyolojik bulgular birlikte değerlendirilir. Yenidoğanın geçici takipnesi tanısı, RDS, konjenital pnömoni gibi diğer solunum sıkıntısı nedenlerini dışlama tanısıdır (9). Tanı kriterleri “*The International Classification of Diseases*” e göre yapılmaktadır.

Tanı kriterleri olarak (23, 25, 89);

1. Doğumdan sonra ilk altı saat içinde başlayan takipne (solunum sayısı > 60/dakika)
2. Takipnenin en az 12 saat devam etmesi
3. Akciğer grafisinde YGT ile uyumlu patolojik bulguların olması
 - Bilateral havalanma artışı, diyafragma düzleşmesi
 - Bronkovasküler görünümde artış
 - Fissürlerde ve plevrada sıvı görünümü
4. Bilinen diğer solunum sıkıntısı nedenlerinin dışlanması (konjenital pnömoni, RDS, mekonyum aspirasyonu, konjenital kalp hastalıkları)
5. Solunum sistemi dışında diğer takipne nedenlerinin dışlanması (hipokalsemi, sepsis, persistan hipoglisemi, polisitemi, perinatal asfiksi)

1.2.6 Ayırıcı Tanı

Yenidoğanda farklı birçok hastalığın ilk bulgusu solunum güçlüğü şeklinde olabilmektedir. Yenidoğanlarda solunum sıkıntısı yapabilecek diğer hastalıklardan YGT'nin ayırımı yapılmalıdır. Uygun tedavinin erken başlanması ve gelişebilecek komplikasyonların önceden tahmin edilebilmesi açısından ayırıcı tanı oldukça önemlidir (2).

Yenidoğanın geçici takipnesinin erken klinik bulgularının RDS, konjenital pnömoni ve persistan pulmoner hipertansiyon kliniğinde de görülmesinden dolayı ayırt etmek zordur (94). Akciğer grafisinde yenidoğan pnömonisinde de benzer opak alanlar gösterilebildiği için ayırıcı tanıda en başta gelen hastalıktır ve tanı konulması zordur (3). Erken doğan bebeklerde, RDS'den ayırımı yapılmalıdır. Her ne kadar YGT'nin radyografik değişiklikleri RDS'nin klasik değişikliklerinden ayırt edilebilse de, YGT'nin erken doğmuş bebeklerde RDS'ye eşlik edebileceği unutulmamalıdır (1). Bunların haricinde ayırıcı tanıda; mekonyum aspirasyon sendromu, persistan pulmoner hipertansiyon, konjenital kalp hastalığı, perinatal asfiksi, hipoglisemi, metabolik hastalıklar, santral sinir sistemi hastalıkları ve sepsis sayılabilmektedir (2).

1.2.7 Tedavi

Özellikle YGT ön tanısı düşünülen, erken başlayan solunum sıkıntısı olan yenidoğanların, solunum sıkıntısının yönetimi için 2. veya 3. düzey YDYB ünitesine ne zaman sevk edileceği önemli bir sorudur. Yapılan klinik çalışmada, yenidoğanların solunum sıkıntısı başladıktan sonra iki saat gözlenmesi "iki saat kuralı" ile önerilmiştir. Bu süreçte yenidoğan, nabız oksimetre ile takip edilmelidir. Solunum sıkıntısında iyileşme olmayan yenidoğanlara akciğer grafisi çekilmelidir. Yenidoğan oda havasında desatürasyon gösteriyorsa kan gazı ölçümü faydalı olacaktır. İki saatlik takip sürecinde bebek klinik olarak kötüleşiyorsa, akciğer grafisinde YGT bulgusu varsa ve oksijen satürasyonunu normal sınırlarda korumak için %40'tan fazla oksijene ihtiyaç duyuyor ise YDYB ünitesinde yakın takip edilmelidir (22).

Yenidoğanın geçici takipnesi tedavisi, destek tedavisidir (1). Tedavide önemli olan normal arteriyel oksijen doygunluğunu sürdürmek için oksijenizasyonun ve ventilasyon desteğinin sağlanmasıdır (8). Bebeğin oksijene ihtiyacı varsa başlangıç O₂

desteği hood ile olmalıdır. Nabız oksimetre ile O₂ satürasyon değeri > %90 olacak şekilde destek verilmelidir (23).

Yenidoğanın geçici takipnesini konjenital pnömoni, sepsis gibi hastalıklardan ayırt etmek zor olduğu durumlarda, ampirik antibiyotik tedavisi düşünölmelidir (8). Klinik olarak YGT tanısı netleşir ve kan kültürleri negatif sonuçlanır ise 48 saat sonra antibiyotik tedavisi kesilmelidir (1). Yakın tarihte yapılan, YGT tanısı alan yenidoğanlarda ampirik antibiyotik tedavisinin etkinliğinin araştırıldığı çalışmada; prenatal risk faktörleri olmayan ve C reaktif protein testi negatif olan YGT tanılı yenidoğanlara, doğrulayıcı kan kültürü sonuçları çıkana kadar antibiyotik tedavisi başlanması önerilmemiştir (94).

Randomize kontrollü prospektif bir çalışmada, geç preterm yenidoğanlara 60 ml/kg/gün, term yenidoğanlara 40 ml/kg/gün mayi verilmiş; 72 saat boyunca orta düzeyde sıvı kısıtlamasının komplike olmayan YGT tanılı olgularda güvenli olduğu gösterilmiştir. Yenidoğanın geçici takipnesi tanısı olan geç preterm ve term yenidoğanlarda yapılan sıvı kısıtlamasının, solunum desteği süresi ile hastanede yatış maliyetini azaltmada faydalı olabileceği gösterilmiştir (24).

Takipne ve solunum sıkıntısı düzeyi, bebeğin oral beslenip beslenemeyeceğini belirlemelidir (8). Solunum sayısı 60-80/dk arasında olan yenidoğanlar orogastrik sonda ile beslenirken, ağır solunum sıkıntısı (solunum sayısı > 80/dk) olan yenidoğanlarda beslenme kesilerek intravenöz hidrasyon yapılmalıdır (95). 72 saatten uzun süren takipnesi olan hastalar total parenteral nutrisyon başlanması açısından değerlendirilmelidir (23).

Antenatal steroid tedavisi, klinik uygulamada YGT'yi önlemek için kullanılmamasına rağmen, ENaC aktivasyonu ve transkripsiyonunu artırarak alveolar alandan sıvı reabsorbsiyonunu arttırmaktadır. Yapılan çalışmalarda, hasta semptomatik olduktan sonra eksojen steroid veya katekolamin verilmesinin doğumdan sonra yarar sağlamadığı belirtilmiştir (1).

Diüretik tedavisinin YGT kliniğine olan etkisinin araştırıldığı randomize kontrollü olarak yapılan çalışmada, YGT tanısı alan bir gruba 2 mg/kg dozunda furosemid oral olarak, diğer gruba 2 mg/kg furosemid intravenöz yolla uygulanmış;

furosemid tedavisinin klinik düzelmeyeyle ilişkisi olmadığı bildirilmiştir. Sonuç olarak, furosemid YGT rutin tedavisinde önerilmemektedir (96).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda; inhale kortikosteroid, epinefrin ve prokaterol (selektif β_2 -agonist) uygulamasının YGT tedavisindeki yeri araştırılmış, sonuçlarında farklılık gösterilememiştir (17, 97, 98). 34. gestasyonel haftanın üzerinde doğan, düşük doz (3mcg/kg/dk) ve orta doz (5 mcg/kg/dk) dopamin tedavisi alan iki ayrı YGT tanılı yenidoğan grubunun kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada, YGT'nin klinik sonuçlarında farklılık gösterilememiştir (99).

Yakın dönemde yapılan çalışmalarda nebulize albuterol (salbutamol) uygulaması ile yenidoğanların oksijen ihtiyacında düşüş ve takipne sürelerinde azalma olmuş, tedavi sonrası ilk saatlerde solunum sıkıntısında anlamlı iyileşme gözlenmiştir (100, 101). Her ne kadar iyi sonuçlar alınsa da, YGT tedavisinde kullanımı için standartlaştırılmış kurallar hala gereklidir (72).

Ciddi solunum morbiditesine neden olan bazı YGT olguları 'malign YGT' olarak tanımlanmıştır. Bu vakaların çoğunda pulmoner hipertansiyon gelişmiş ve mortaliteler görülmüştür. Bu bebeklerin önemli bir kısmında ekstrakorperal membran oksijenasyon (ECMO) desteği gerekmiştir (12).

Klinik olarak kötüleşen veya mekanik ventilasyon desteği gerektiren yenidoğanlarda ayırıcı tanılar düşünülmelidir. Destekleyici tedavi ile YGT'de tam bir iyileşme beklenmektedir (8). Oksijen desteği ile klinik düzelmeye olmayan YGT olgularında tedavi seçenekleri; oksijenli non-invaziv ventilasyon (nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP), nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (IPPV)) ve ağır vakalarda entübasyon sonrası mekanik ventilasyondur (25).

CPAP endikasyonları (23):

- %100 O₂ desteği verilmesine rağmen O₂ satürasyonunun < %80 olması.
- PaCO₂'nin > 60 mmHg olması.
- Ph < 7.25 olması.
- Soluk sayısının 80/dakika üzerinde olması ve/veya interkostal-subkostal retraksiyonların olması.
- Apne gözlenmesi.

Mekanik ventilasyon endikasyonları (102):

- Sürekli pozitif havayolu basıncı (CPAP) uygulanan olguda siyanoz, çekilme, takipne gibi solunum yetmezlik bulgularının devam etmesi.
- CPAP'ta sık apne gözlenmesi.
- CPAP tedavisi alan olgularda FiO_2 %80-100 olmasına rağmen $PaO_2 < 50$ mmHg olması.
- $PaCO_2$ 'nin > 65 mmHg olması.
- Tedaviye dirençli asidozun bulunması.

1.2.8 Prognoz

Yenidoğanın geçici takipnesi kendi kendini sınırlayan geçici bir durum olup, genellikle mortalite ve morbidite beklenmemektedir (1). Nadiren; hipoksi, persistan pulmoner hipertansiyon veya pulmoner hava kaçakları gibi hastanede yatış süresini uzatan komplikasyonlar görülebilir (25).

Ağır persistan pulmoner hipertansiyonu olan 'malign YGT' vakalarında, zaman zaman ECMO desteği gerekmektedir. Ekstrakorporal membran oksijenasyon desteği alan yenidoğan sayısı düşmesine rağmen, elektif C/S ile doğumlarda ECMO kullanım oranı artmaktadır (23). Bu durum; preterm doğan veya C/S yolla doğan yenidoğanlarda erken dönemde solunum sıkıntısı gelişebileceğinden dolayı, ECMO ihtiyacının göreceli olarak artacağı ifade edilmiştir. Neyse ki, genel olarak YGT'li bebeklerde ECMO ihtiyacı çok düşüktür (9).

Yenidoğanın geçici takipnesinin daha sonraki dönemlerde tekrarlayan hışıltı atakları riskini artırdığını öne süren veriler artmaktadır (103). Ayrıca; YGT tanılı yenidoğanlarda yapılan son epidemiyolojik çalışmalarda, çocukluk çağında astım gelişimi özellikle erkek çocuklarında yüksek bulunmuştur. Yenidoğanın geçici takipnesinin kalıtsal astım duyarlılığını yansıtan bir solunum fonksiyon bozukluğu göstergesi olabileceği belirtilmiştir (104).

1.2.9 Genetik Polimorfizm

Yenidoğanın geçici takipnesinin etyolojisi ve patogenezini yapılan çeşitli çalışmalarda aydınlatılsa da, genetik etmenlerin rolü belirsizdir. Hastalığın risk faktörlerinden bağımsız olarak farklı kliniklerde seyretmesi, bu hastalarda ileride astım riskinin arttığına gösterilmesi, ailesel eğilimin olması; YGT gelişiminde genetik faktörleri akla getirmektedir (105).

Epitelyal Na⁺ kanalı (ENaC) alt birimlerinin sentezinden sorumlu genler 12. ve 16. kromozomlarda yer almaktadır. Epitelyal Na⁺ kanalı işlevselliğinde esas olarak α alt birimi sorumlu olmasından dolayı çalışmalar, α alt biriminin polimorfizmi üzerine yoğunlaşmıştır (13). 2005 yılında Almanya'da ve Türkiye'de doğan yenidoğanlarda yapılan bir çalışmada, α -ENaC'nin hücre zarını geçen kısmını sentezleyen ekson 12 ve ekson 13 genetik olarak incelenmiştir. Yenidoğanlar YGT, RDS ve sağlıklı olarak üç gruba ayrılarak ekson 12 ve ekson 13 bölgesindeki polimorfizm araştırılmış, fakat çalışma sonucunda herhangi bir polimorfizm saptanamamıştır (106). Yine bizde yapılan α -ENaC sentezinden sorumlu serum glukokortikoid kinaz 1 geninin (SGK 1) incelendiği bir çalışmada, YGT tanılı yenidoğanlarda SGK 1 geninde bulunan rs1057293 ve rs1743966 allellerinde polimorfizm ve SGK 1 geninde doğrudan aminoasit değişikliğine neden olan Arg97Ile mutasyonu saptanmıştır (105).

Yenidoğanın geçici takipnesinin genetik polimorfizmini araştıran çoğu çalışma; surfaktan protein, ve β -adrenerjik reseptör 1 ve 2 (β AR 1-2) gen polimorfizmleri ile ilgilidir (107, 108). Epitelyal Na⁺ kanalı ve Na⁺-K⁺-ATPaz pompasının anormal aktivitelerinden, β -adrenerjik reseptör kodlayıcı genlerdeki genetik polimorfizm sorumlu tutulmuştur (8, 11). Surfaktan protein B (SP-B) geninde ortaya çıkan polimorfizmin preterm infantlarda RDS gelişimine neden olduğu bilinmektedir (109). Yenidoğanın geçici takipnesi tanısı alan hastalarda SP-B polimorfizmi araştırıldığında, SP-B geninde intron 4 ve heterozigot 121ins2 mutasyonunda polimorfizm saptanamamıştır (108). Beta adrenerjik reseptörlerde oluşan polimorfizmin YGT ile ilişkisi araştırıldığında, β 1Ser49Gly polimorfizminin YGT tanılı hastalarda yüksek olduğu görülmüştür. β 1Gly49 homozigot olarak bulunan hastalarda, YGT riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (107).

2 GEREÇ VE YÖNTEM

2.1 Olgular ve Çalışma Planı

Bu çalışma kontrollü bir klinik araştırma olup olgular prospektif olarak toplanmıştır. Çalışma öncesi Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (30.05.2018 tarih ve 2018/8-02 sayılı karar). Çalışma öncesinde yeterli sayıda denekle %95 güven aralığında, %5 hata payı ve %80 güç kabul edildiğinde araştırmayı yürütmek için en az toplam 84 olgu hesaplandı (her iki gruba için 42 olgu). Çalışma T.C. Sağlık Bakanlığı Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Haziran 2018- Aralık 2018 tarihleri arasında doğan yenidoğanlarda yapıldı. $34^{0/7}$ - $42^{6/7}$ gebelik haftalarında doğup; YGT tanısıyla YDYB ünitesinde yatan ve belirtilen dışlama kriterlerine sahip olmayan 45 yenidoğan ve poliklinik kontrolüne gelen 45 sağlıklı yenidoğan değerlendirmeye alındı. Çalışmaya 25 YGT tanılı term yenidoğan, 20 YGT tanılı geç preterm yenidoğan, 28 sağlıklı term yenidoğan ve 17 sağlıklı geç preterm toplam 90 yenidoğan dahil edildi. Yenidoğanlar, doğum şekline göre C/S ve vajinal yolla doğanlar olarak belirtildi. Sezaryen doğumlar elektif C/S ve eylemli C/S olarak ikiye ayrıldı. Çalışmaya alınan tüm yenidoğanların ebeveynlerine aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

YGT tanılı grup için çalışmaya alınma ölçütleri olarak:

- Son adet tarihine göre $34^{0/7}$ - $42^{6/7}$ gebelik haftalarında ($34^{0/7}$ gestasyonel hafta ile $36^{6/7}$ gestasyonel hafta arasında doğan yenidoğanlar geç preterm, $37^{0/7}$ gestasyonel hafta ile $42^{6/7}$ gestasyonel hafta arasında doğan yenidoğanlar term yenidoğan grubunu oluşturdu.) doğmuş olma

- Klinik ve radyolojik olarak YGT bulgularının olması

YGT tanılı grup için dışlanma kriterleri olarak:

- $< 34^{0/7}$, $> 42^{6/7}$ gestasyonel haftada doğmuş olma

- Erken neonatal sepsis için belirtilen risklerin olması: 18 saati geçen uzamış erken membran rüptürü varlığı veya maternal ateş varlığı, maternal koriyoamniyonit veya annede anlamlı bakteriyel kolonizasyonun olması

- Konjenital anomali varlığı

- Perinatal asfiksi (5. dakika Apgar skoru < 7 veya arteriyel kan gazı pH < 7.10)

- Diyabetik anne bebeği veya preeklampitik anne bebeği olma
- Solunum sistemi dışında diğer takipne nedenlerinin olması (hipokalsemi, persistan hipoglisemi, polisitemi)

2.1.1 Term YGT Tanılı Grup:

Klinik ve radyolojik verilere gore YGT tanısı konulan term yenidoğanlardan rutin tetkikleri için kan alınırken ailenin onamı alınarak 18.-24. saatlerde; TSH, sT3, sT4, kortizol, epinefrin duzeyleri için de kan alındı.

2.1.2 Geç Preterm YGT Tanılı Grup:

Klinik ve laboratuvar verilere gore YGT tanısı konulan geç preterm yenidoğanlardan rutin tetkikleri için kan alınırken ailenin onamı alınarak 18.-24. saatlerde; TSH, sT3, sT4, kortizol, epinefrin duzeyleri için de kan alındı.

2.1.3 Term Sağlıklı Kontrol Grubu:

Çalışma kriterlerine uygun, fizyolojik yenidoğan sarılığı nedeniyle polikliniğe başvuran term yenidoğanlardan yenidoğan sarılığı tanısı için kan tetkikleri alınırken ailenin onamı alınarak 18.-24. saatlerde; TSH, sT3, sT4, kortizol, epinefrin duzeyleri için de kan alındı.

2.1.4 Geç Preterm Sağlıklı Kontrol Grubu:

Çalışma kriterlerine uygun, fizyolojik yenidoğan sarılığı nedeniyle polikliniğe başvuran geç preterm yenidoğanlardan yenidoğan sarılığı tanısı için kan tetkikleri alınırken ailenin onamı alınarak 18.-24. saatlerde; TSH, sT3, sT4, kortizol, epinefrin duzeyleri için de kan alındı.

2.2 rneklerin Toplanma Yontemi

Çalışma kriterlerine uygun yenidoğanlardan kan alınırken; serum TSH, sT3, sT4, kortizol duzeyleri için 2 cc venoz kan biyokimya tupune alınarak çalıştırıldı; epinefrin duzeyi için 2 cc venoz kan biyokimya tupune alınarak 3500/dk devirde +4 C’de 10 dakika santrifuj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar, çalışılncaya kadar -80 C de muhafaza edildi.

2.3 Biyokimyasal Ölçümler

Alman venöz kan örneklerinde; serum TSH, sT3, sT4 ve kortizol düzeyleri fotometrik yöntemle dayalı Beckman Coulter UniCel DxI800 cihazı ile ölçüldü (Beckman Coulter, Miami, FL, USA). Serum epinefrin düzeyi ELİSA prensibine dayalı mikropate okuyucu ile ölçüldü (BMG Labtech Spectrostar Nano, GmbH, Ortenberg, Germany).

2.4 İstatistiksel İncelemeler

Elde edilen tüm veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz için SPSS 23.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama± standart sapma, min-max değerleri ve ortanca olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplarda karşılaştırmalar Ki-kare testi kullanıldı. Ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan verilerde student t-testi, normal dağılıma uymayan verilerde Mann-Withney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyini belirlemek için, %95 güven aralığında ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

3 BULGULAR

3.1 Olgu Bilgileri

Çalışmaya toplam 90 yenidoğan bebek alındı. Bunların 25'i term YGT tanılı yenidoğan ve 20'si geç preterm YGT tanılı yenidoğan; 28'i term sağlıklı yenidoğan ve 17'si geç preterm sağlıklı yenidoğan grubundaydılar. Bebeklerin 45'i erkek, 45'i kız idi.

Çalışmada yer alan YGT tanılı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan grubundaki bebeklerin gestasyonel haftalarına göre dağılımı Tablo 3.1'de verilmiştir. Gestasyonel hafta verileri arasındaki ilişki yapılan Ki-kare analizi ile incelenmiştir.

Tablo 3.1. Gestasyonel haftasına göre YGT tanılı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan grubundaki olguların dağılımı

Değişkenler	YGT tanılı	Sağlıklı	Toplam
34 0/7-36 6/7 (geç preterm)	20(%44.4)	17(%37.7)	37(%41.1)
37 0/7-41 6/7 (term)	25(%55.5)	28(%62.2)	53(%58.9)
Toplam	45(%50)	45(%50)	90(%100)
x² ve p değeri	x ² :0,413 p:0,520		

Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı grubu oluşturan 45 (%50) yenidoğandan; %44.4'ü (20) geç preterm, %55.5'i (25) term grup içerisinde yer almaktadır. Sağlıklı grubu oluşturan 45 (%50) yenidoğandan; %37.7'si (17) geç preterm, %62.2'si (28) term grup içerisinde yer almaktadır. YGT tanılı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan grubu arasında gestasyonel hafta dağılımı açısından istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmadı (p>0,05).

Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan grubundaki bebeklerin doğum şekillerine göre dağılımı Tablo 3.2'de verilmiştir. Doğum şekilleri arasındaki ilişki yapılan Ki-kare analizi ile incelenmiştir.

Tablo 3.2. Doğum şekillerine göre olguların dağılımı

Doğum Şekli		YGT tanılı	Sağlıklı	Toplam	
SVY		11(%24.4)	25(%55.5)	41(%45.6)	x ² :19,338 p:0,001
C/S	Elektif	24(%53.4)	4(%9)	28(%31.1)	
	Eylemli	10(%22.2)	16(%35.5)	21(%23.3)	x ² :12,90 p:0,001
Toplam		45(%50)	45(%50)	90(%100)	
x ² ve p		x ² :21,115 p:0,001			

Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı grubu oluşturan 45 (%50) yenidoğandan; %24.4'ü (11) SVY, %53.4'ü (24) elektif C/S yolla, %22.2'si (10) eylemli C/S yolla doğum grubu içinde yer almaktadır. Sağlıklı grubu oluşturan 45 (%50) yenidoğandan; %55.5'i (25) SVY, %9'u (4) elektif C/S yolla, %35.5'i (16) eylemli C/S yolla grubu içinde yer almaktadır. Yapılan istatistiksel analiz sonucunda C/S yolla doğan yenidoğanlarda, vajinal yolla doğanlara göre YGT gelişimi istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0.05). Eylemli C/S ve elektif C/S yolla doğan yenidoğanlar ayrı ayrı vajinal yolla doğan yenidoğanlarla kıyaslandığında; elektif C/S grubunda YGT gelişimi anlamlı yüksek saptandı (p<0.05), eylemli C/S grubunda YGT gelişimi açısından fark saptanmadı (p>0.05). Sezaryen şekli ile YGT gelişimi arasında ise anlamlı bir ilişki bulundu. Elektif C/S yolla doğan yenidoğanlarda eylemli C/S yolla doğanlara göre YGT gelişim riski istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (<0.05).

Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan gruplarında C/S endikasyonları değerlendirildiğinde, her iki grupta da en sık endikasyon mükerrer C/S olarak saptandı.

Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı grupta elektif C/S yolla doğan 24 (%53.4) yenidoğanda; 13'ünde (%28.9) mükerrer C/S, 3'ünde (%6.7) plasenta previa, 2'sinde (%4.4) çoğul gebelik, 1'inde (%2.2) fetal distres, 1'inde (%2.2) dekolman plasenta, 1'inde (%2.2) makrozomi, 1'inde (%2.2) makat geliş, 1'inde (%2.2) baş-pelvis uygunsuzluğu, 1'inde (%2.2) in vitro fertilizasyon (sosyal endikasyon) endikasyon olarak belirtildiği saptandı. Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı grupta eylemli C/S yolla doğan 10 (%22.2) yenidoğanda; 5'inde (%11.1) mükerrer C/S, 2'sinde (%4.4)

ilerlemeyen eylem, 1'inde (%2.2) kordon sarkması, 1'inde (%2.2) oligohidroamniyoz, 1'inde (%2.2) makat geliş endikasyon olarak belirtildiği saptandı. Annelerin bazılarında birden fazla endikasyonun olduğu görüldü.

Sağlıklı grupta elektif C/S yolla doğan 4 (%9) yenidoğanda; 1'inde (%2.2) mükerrer C/S, 1'inde (%2.2) makrozomi, 1'inde (%2.2) baş-pelvis uygunsuzluğu, 1'inde (%2.2) plasenta previa endikasyon olarak belirtildiği saptandı. Sağlıklı grupta eylemli C/S yolla doğan 11 (%24.4) yenidoğanda; 8'inde (%17.8) mükerrer C/S, 2'sinde (%4.4) ilerlemeyen eylem, 1'inde (%2.2) makat geliş endikasyon olarak belirtildiği saptandı.

Çalışmada yer alan YGT tanılı yenidoğanlara ve sağlıklı yenidoğanlara ait demografik özellikler, anneye ait bilgiler ve doğum verileri arasındaki ilişki yapılan Ki-kare ve student t-testi analizi ile incelenmiştir (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. Demografik bilgilerin, doğuma ve anneye ait verilerin YGT tanılı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan grubundaki dağılımı

Değişkenler		YGT tanılı (n: 45)	Sağlıklı (n: 45)	t/x ² ve p
Gestasyon Yaşı (Hafta)	Ort ±Std	37,17±1,87	37,54±1,48	t:1,05 p:0,295
	Min-Max	34-40	35-40	
Doğum Ağırlığı(gram)	Ort ±Std	3023,80±544,92	3094,82±501,95	t:0,64 p:0,522
	Min-Max	1765-4270	2240-4420	
Cinsiyet	Kız	24(%53.3)	21(%46.7)	x ² :0,400 p:0,527
	Erkek	21(%46.7)	24(%53.3)	
Apgar 1	Ort ±Std	7,20±1,40	7,53±1,21	t:3,39 p:0,001
	Min-Max	5-10	5-10	
Apgar 5	Ort ±Std	8,38±1,07	9,04±0,75	t:3,35 p:0,001
	Min-Max	6-10	7-10	
Doğum Şekli	C/S	34(%63)	20(%37)	x ² :21,115 p:0,001
	SVY	11(%30.6)	25(%69.4)	
Anne yaşı	Ort ±Std	25±0,54	28,28±5,86	t:0,571 p:0,569
	Min-Max	18-43	19-43	
Parite	Ort ±Std	2,2±0,86	1,91±0,90	t:1,55 p:0,125
	Min-Max	1-4	1-4	

Yenidoğanın geçici takipnesi tanımlı yenidoğan grubunda gestasyonel yaş 34-40 hafta aralığında değişirken, sağlıklı yenidoğan grubunda gestasyonel yaş 35-40 hafta aralığında olduğu saptandı. Yenidoğanın geçici takipnesi tanımlı yenidoğan grubu ile kontrol grubu arasında doğum haftaları açısından istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Yenidoğanın geçici takipnesi tanımlı yenidoğan grubu ve sağlıklı yenidoğan grubunun doğum ağırlığının birbirlerine benzer değerlere sahip olduğu saptandı. Yenidoğanın geçici takipnesi tanımlı yenidoğan grubunda doğum ağırlığının 1765-4270 gram aralığında değişirken, sağlıklı yenidoğan grubunda doğum ağırlığı 2240-4420 gram aralığında olduğu saptandı. Yenidoğanın geçici takipnesi tanımlı yenidoğan grubu ile kontrol grubu arasında doğum ağırlığı açısından istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Yenidoğanın geçici takipnesi tanımlı yenidoğan grubunun %63'ünün (34) doğum şekli C/S iken, sağlıklı yenidoğan grubunun %37'sinin (20) doğum şeklinin C/S olduğu saptandı. Yenidoğanın geçici takipnesi tanımlı yenidoğan grubunun 11'inin (%30.6) doğum şekli vajinal yolla iken, sağlıklı yenidoğan grubunun 25'inin (%69.4) doğum şeklinin vajinal yolla olduğu saptandı. Sezaryen yolla doğan yenidoğanlarda, vajinal yolla doğanlara göre YGT oranının istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı ($p<0.05$).

Hasta ve kontrol gruplarında anne yaşı ve parite açısından herhangi bir fark saptanmadı ($p>0,05$).

Yenidoğanın geçici takipnesi tanımlı yenidoğan grubunun 24'ünün (%53.3) kız, 21'inin (%46.7) erkek olduğu, sağlıklı yenidoğan grubunun 21'inin (%46.7) kız, 24'ünün (%53.3) erkek olduğu tespit edildi. Yenidoğanın geçici takipnesi tanımlı yenidoğan grubu ile kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Apgar skorlaması 1. ve 5. dakikalarda değerlendirilmiş olup; 1.dakika Apgar YGT tanımlı yenidoğan grubunda 5-9 aralığında değişirken, sağlıklı yenidoğan grubunda 5-10 aralığında olduğu saptandı. 5. dakika Apgar değeri; YGT tanımlı yenidoğan grubunda 6-10 aralığında değişirken, sağlıklı yenidoğan grubunda 7-10 aralığında olduğu saptandı. Yenidoğanın geçici takipnesi tanımlı yenidoğan grubu ile

kontrol grubu arasında 1. ve 5. dakika Apgar skorlaması açısından anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Yenidoğanın geçici takipnesi tanısı ile yatan yenidoğanların hepsinin mekanik ventilatör destek ihtiyacı olmuştur. Mekanik ventilatör desteği nazal CPAP (Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı) ve nazal IPPV (Aralıklı Pozitif Basıncılı Ventilasyon) ile yapılmış olup bir tane yenidoğan bebek entübe PC-SIMV (Basınç Kontrollü Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon) modunda mekanik ventilatör desteği almıştır. Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı yenidoğan grubunda; ventilatör süresi $34,02\pm 29,37$ saat, hastanede yatış süresi $6\pm 2,4$ gün olarak saptandı.

Yenidoğanın geçici takipnesi komplikasyonu olarak; YGT tanılı 45 yenidoğandan sadece bir tanesinde (%2.2) pnömotoraks gelişirken, hiçbir hastada persistan pulmoner hipertansiyon gelişmemiştir.

3.2 Serum TSH, sT3, sT4, Kortizol ve Epinefrin Düzeyleri Hormon

Sonuçları

Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan gruplarının serum TSH, sT3, sT4, kortizol, epinefrin verileri Mann-Withney U testi ile analiz edildi ve elde edilen sonuçlar Tablo 3.4'de gösterildi.

Buna göre TSH değeri; YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama $8,73\pm 6,36$ uIU/mL değerinde olurken, sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama $12,61\pm 9,10$ uIU/mL değerinde olduğu görüldü. Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan gruplarının TSH düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Serbest T3 değeri; YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama $3,35\pm 0,86$ pg/mL değerinde olurken, sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama $3,63\pm 0,72$ pg/mL değerinde olduğu görüldü. Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan gruplarının sT3 düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Serbest T4 değeri; YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama $1,66\pm 0,41$ ng/mL değerinde olurken, sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama $1,72\pm 0,43$ ng/mL değerinde olduğu görüldü. Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan

gruplarının sT4 düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Kortizol değeri; YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama $9,21\pm 10,20$ ug/dL değerinde olurken, sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama $10,96\pm 8,67$ ug/dL değerinde olduğu görüldü. Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan gruplarının kortizol düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Epinefrin değeri; YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama $22,65\pm 11,97$ ng/mL değerinde olurken, sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama $85,09\pm 112,03$ ng/mL değerinde olduğu görüldü. Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan gruplarının epinefrin düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Tablo 3.4. YGT tanılı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan grupların TSH, sT3, sT4, kortizol, epinefrin verileri

Değişkenler		YGT tanılı vaka (n: 45)	Sağlıklı kontrol (n: 45)	Z ve p
TSH (uIU/mL)	Ort ±Std	8,73±6,36	12,61±9,10	Z:-2,12 p:0,034
	Median	6,91	9,98	
	Min-Max	1,12-34,57	2,14-46,11	
sT3 (pg/mL)	Ort ±Std	3,35±0,86	3,63±0,72	Z:-1,85 p:0,060
	Median	3,20	3,50	
	Min-Max	1,92-6,98	2,33-5,81	
sT4 (ng/mL)	Ort ±Std	1,66±0,41	1,72±0,43	Z:-0,327 p:0,744
	Median	1,67	1,66	
	Min-Max	0,86-3,27	1,10-2,99	
Kortizol (ug/dL)	Ort ±Std	9,21±10,20	10,96±8,67	Z:-1,90 p:0,060
	Median	5,70	9,60	
	Min-Max	0,60-55,40	2,20-51,70	
Epinefrin (ng/mL)	Ort ±Std	22,65±11,97	85,09±112,03	Z:-2,159 p:0,031
	Median	17,9	19,79	
	Min-Max	9,78-57,97	11,56-391,23	

Term YGT tanılı yenidoğan ve term sağlıklı yenidoğan gruplarının serum TSH, sT3, sT4, kortizol, epinefrin verileri Mann-Withney U testi ile analiz edildi ve elde edilen sonuçlar Tablo 3.5’de gösterildi.

Buna göre TSH değeri; term YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama 9,23±6,86 uIU/mL değerinde olurken, term sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama 11,50±9,25 uIU/mL değerinde olduğu tespit edildi. Term YGT tanılı yenidoğan ve term sağlıklı yenidoğan gruplarının TSH düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

Serbest T3 değeri; term YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama 3,47±0,93 pg/mL değerinde olurken, term sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama 3,63±0,72 pg/mL değerinde olduğu tespit edildi. Term YGT tanılı yenidoğan ve term sağlıklı

yenidoğan gruplarının sT3 düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Serbest T4 değeri; term YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama $1,64\pm0,46$ ng/mL değerinde olurken, term sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama $1,74\pm0,48$ ng/mL değerinde olduğu tespit edildi. Term YGT tanılı yenidoğan ve term sağlıklı yenidoğan gruplarının sT4 düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Kortizol değeri; term YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama $11,57\pm12,31$ ug/dL değerinde olurken, term sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama $10,65\pm6,07$ ug/dL değerinde olduğu tespit edildi. Term YGT tanılı yenidoğan ve term sağlıklı yenidoğan gruplarının kortizol düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Epinefrin değeri; term YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama $23,70\pm12,76$ ng/mL değerinde olurken, term sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama $66,85\pm97,04$ ng/mL değerinde olduğu tespit edildi. Term YGT tanılı yenidoğan ve term sağlıklı yenidoğan gruplarının epinefrin düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 3.5. Term YGT tanılı yenidoğan ve term sağlıklı yenidoğan grupların TSH, sT3, sT4, kortizol, epinefrin verileri

Değişkenler		YGT tanılı term vaka (n: 25)	Sağlıklı term kontrol (n: 28)	Z ve p
TSH (uIU/mL)	Ort ±Std	9,23±6,86	11,50±9,25	Z:-0,96 p:0,336
	Median	6,91	8,97	
	Min-Max	2,89-34,57	2,14-46,11	
sT3 (pg/mL)	Ort ±Std	3,47±0,93	3,70±0,73	Z:-1,52 p:0,130
	Median	3,21	3,55	
	Min-Max	2,37-6,98	2,62-5,81	
sT4 (ng/mL)	Ort ±Std	1,64±0,46	1,74±0,48	Z:-0,71 p:0,476
	Median	1,59	1,59	
	Min-Max	1,02-3,27	1,21-2,95	
Kortizol (ug/dL)	Ort ±Std	11,57±12,31	10,65±6,07	Z:-0,75 p:0,454
	Median	8,5	9,65	
	Min-Max	1,70-55,40	2,80-25,80	
Epinefrin (ng/mL)	Ort ±Std	23,70±12,76	66,85±97,04	Z:-1,04 p:0,297
	Median	18,34	19,57	
	Min-Max	9,78-50,59	11,67-362,56	

Geç preterm YGT tanılı yenidoğan ve geç preterm sağlıklı yenidoğan gruplarının serum TSH, sT3, sT4, kortizol, epinefrin verileri Mann-Withney U testi ile analiz edildi ve elde edilen sonuçlar Tablo 3.6’da gösterildi.

Buna göre TSH değeri; geç preterm YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama 8,05±5,78 uIU/mL değerinde olurken,geç preterm sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama 14,44±8,82 uIU/mL değerinde olduğu tespit edildi. Geç preterm YGT tanılı yenidoğan ve geç preterm sağlıklı yenidoğan gruplarının TSH düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Serbest T3 değeri; geç preterm YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama 3,20±0,76 pg/mL değerinde olurken, geç preterm sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama 3,50±0,70 pg/mL değerinde olduğu tespit edildi. Geç preterm YGT tanılı

yenidoğan ve geç preterm sağlıklı yenidoğan gruplarının sT3 düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Serbest T4 değeri; geç preterm YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama $1,67\pm0,35$ ng/mL değerinde olurken, geç preterm sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama $1,67\pm0,33$ ng/mL değerinde olduğu tespit edildi. Geç preterm YGT tanılı yenidoğan ve geç preterm sağlıklı yenidoğan gruplarının sT4 düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Kortizol değereri; geç preterm YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama $6,25\pm5,77$ ug/dL değerinde olurken, geç preterm sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama $11,47\pm11,99$ ug/dL değerinde olduğu tespit edildi. Geç preterm YGT tanılı yenidoğan ve geç preterm sağlıklı yenidoğan gruplarının kortizol düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Epinefrin değereri; geç preterm YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama $21,34\pm11$ ng/mL değerinde olurken, geç preterm sağlıklı yenidoğan grubunda ortalama $115,14\pm130,71$ ng/mL değerinde olduğu tespit edildi. Geç preterm YGT tanılı yenidoğan ve geç preterm sağlıklı yenidoğan gruplarının epinefrin düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Tablo 3.6. Geç preterm YGT tanılı yenidoğan ve geç preterm sağlıklı yenidoğan grupların TSH, sT3, sT4, kortizol, epinefrin verileri

Değişkenler		YGT tanılı geç preterm vaka (n: 20)	Sağlıklı geç preterm kontrol (n: 17)	Z ve p
TSH (uIU/mL)	Ort ±Std	8,05±5,78	14,44±8,82	Z:-2,35 p:0,019
	Median	6,89	16,39	
	Min-Max	1,12-20,36	2,36-26,67	
sT3 (pg/mL)	Ort ±Std	3,20±0,76	3,50±0,70	Z:-1,03 p:0,300
	Median	3,14	3,52	
	Min-Max	1,92-4,42	2,33-5,00	
sT4 (ng/mL)	Ort ±Std	1,67±0,35	1,67±0,33	Z:-0,53 p:0,594
	Median	1,76	1,73	
	Min-Max	0,86-2,09	1,10-2,47	
Kortizol (ug/dL)	Ort ±Std	6,25±5,77	11,47±11,99	Z:-1,97 p:0,049
	Median	3,15	9,60	
	Min-Max	0,60-17,70	2,20-51,70	
Epinefrin (ng/mL)	Ort ±Std	21,34±11	115,14±130,71	Z:-2,15 p:0,032
	Median	17,13	31,77	
	Min-Max	11,89-57,97	11,56-391,23	

Term YGT tanılı ve geç preterm YGT tanılı yenidoğan gruplarının serum TSH, sT3, sT4, kortizol, epinefrin verileri Mann-Withney U testi ile analiz edildi ve elde edilen sonuçlar Tablo 3.7’de gösterildi.

Buna göre TSH değeri; term YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama 9,23±6,86 uIU/mL değerinde olurken, geç preterm YGT yenidoğan grubunda ortalama 8,08±5,78 uIU/mL değerinde olduğu görüldü. Term YGT tanılı yenidoğan ve geç preterm YGT yenidoğan gruplarının TSH düzeyleri arasında istatistiksel yönden anlamlı ilişki saptanmadı (p>0,05).

Serbest T3 değeri;term YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama 3,47±0,93 pg/mL değerinde olurken, geç preterm YGT yenidoğan grubunda ortalama 3,20±0,76

pg/mL değerinde olduğu grld. Term YGT tanılı yenidoğan ve geç preterm YGT yenidoğan gruplarının sT3 dzeyleri arasında istatistiksel ynden anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Serbest T4 değeri; term YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama $1,64\pm 0,46$ ng/mL değerinde olurken, geç preterm YGT yenidoğan grubunda ortalama $1,67\pm 0,35$ ng/mL değerinde olduğu grld. Term YGT tanılı yenidoğan ve geç preterm YGT yenidoğan gruplarının sT4 dzeyleri arasında istatistiksel ynden anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

Kortizol değeri; term YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama $11,57\pm 12,31$ ug/dL değerinde olurken, geç preterm YGT yenidoğan grubunda ortalama $6,25\pm 5,77$ ug/dL değerinde olduğu grld. Term YGT tanılı yenidoğan ve geç preterm YGT yenidoğan gruplarının kortizol dzeyleri arasında istatistiksel ynden anlamlı ilişki bulundu ($p<0,05$).

Epinefrin değeri; term YGT tanılı yenidoğan grubunda ortalama $23,70\pm 12,76$ ng/mL değerinde olurken, geç preterm YGT yenidoğan grubunda ortalama $21,34\pm 10891$ ng/mL değerinde olduğu grld. Term YGT tanılı yenidoğan ve geç preterm YGT yenidoğan gruplarının epinefrin dzeyleri arasında istatistiksel ynden anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$).

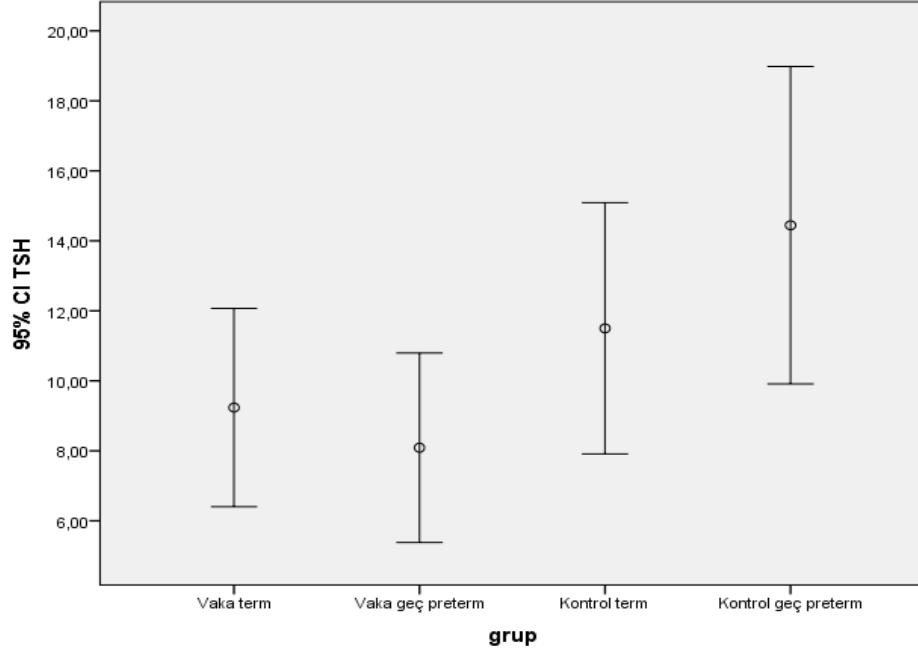
Tablo 3.7. Term YGT tanılı ve geç preterm YGT tanılı yenidoğan grupların TSH, sT3, sT4, kortizol, epinefrin verileri

Değişkenler		YGT tanılı Term (n: 25)	YGT tanılı Geç preterm (n: 20)	Z ve p
TSH (uIU/mL)	Ort ±Std	9,23±6,86	8,08±5,78	Z:-0,868 p:0,385
	Median	6,91	6,89	
	Min-Max	2,89-34,57	1,12-20,36	
sT3 (pg/mL)	Ort ±Std	3,47±0,93	3,20±0,76	Z:-0,777 p:0,437
	Median	3,21	3,14	
	Min-Max	2,37-6,98	1,92-4,42	
sT4 (ng/mL)	Ort ±Std	1,64±0,46	1,67±0,35	Z:-0,880 p:0,379
	Median	1,59	1,76	
	Min-Max	1,02-3,27	0,86-2,09	
Kortizol (ug/dL)	Ort ±Std	11,57±12,31	6,25±5,77	Z:-2,090 p:0,037
	Median	8,50	3,15	
	Min-Max	1,70-55,40	0,60-17,70	
Epinefrin (ng/mL)	Ort ±Std	23,70±12,76	21,34±10891	Z:-0,594 p:0,553
	Median	18,34	17,13	
	Min-Max	9,78-50,59	11,89-57,97	

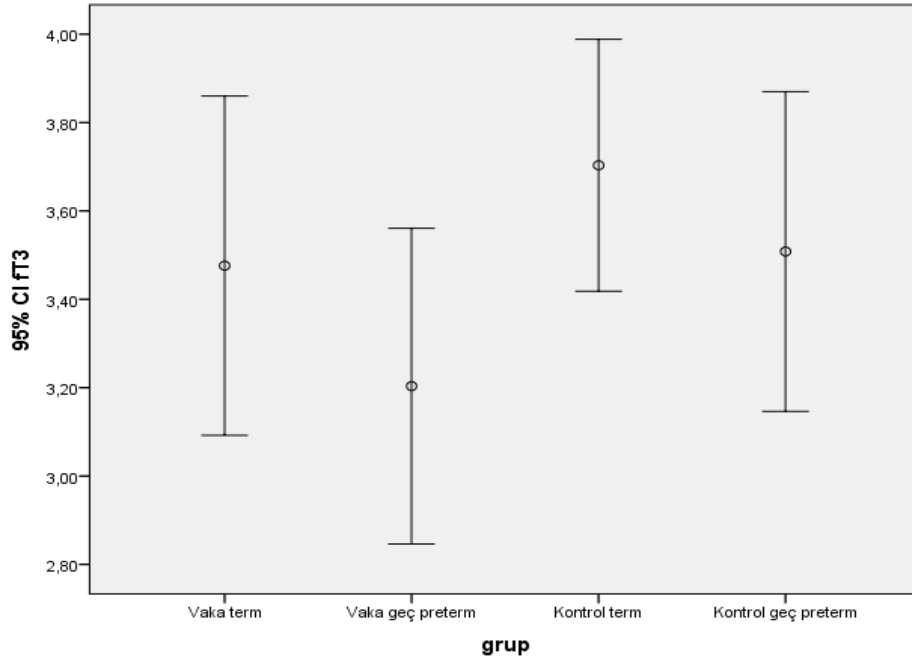
3.3 Yenidoğanın Geçici Takipnesi Tanılı ve Sağlıklı Yenidoğanlarda Serum TSH, sT3, sT4, Kortizol ve Epinefrin Hormon Düzeylerinin Çalışma Gruplarındaki Dağılımı

Çalışmaya alınan yenidoğanlarda serum TSH, sT3, sT4, kortizol ve epinefrin düzeylerinin; YGT tanılı term vaka, YGT tanılı geç preterm vaka, sağlıklı term kontrol ve sağlıklı geç preterm kontrol gruplarındaki dağılım şekilleri aşağıda gösterilmektedir (Şekil 3.1 - 3.5).

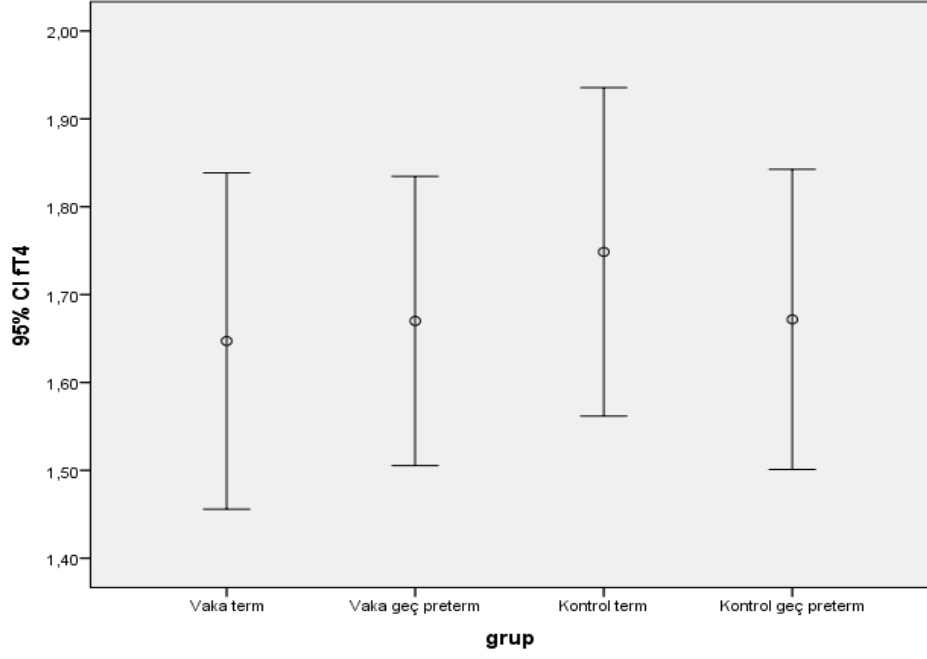
Şekil 3.1. Tiroid stimulan hormon düzeylerinin YGT tanılı term vaka, YGT tanılı geç preterm vaka, sağlıklı term kontrol ve sağlıklı geç preterm kontrol gruplara dağılımı



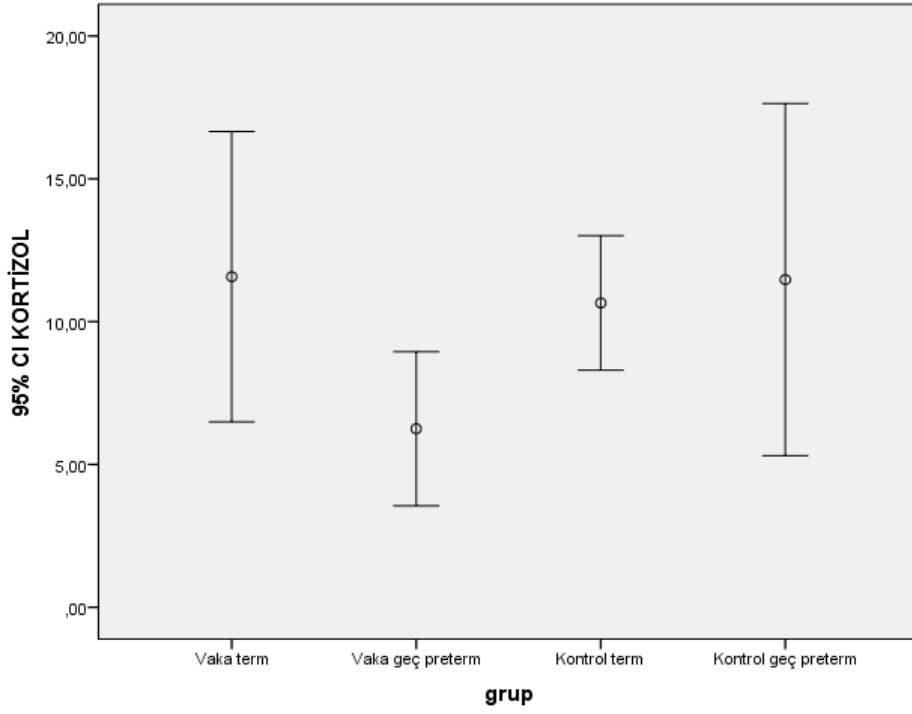
Şekil 3.2. Serbest T3 düzeylerinin YGT tanılı term vaka, YGT tanılı geç preterm vaka, sağlıklı term kontrol ve sağlıklı geç preterm kontrol gruplara dağılımı



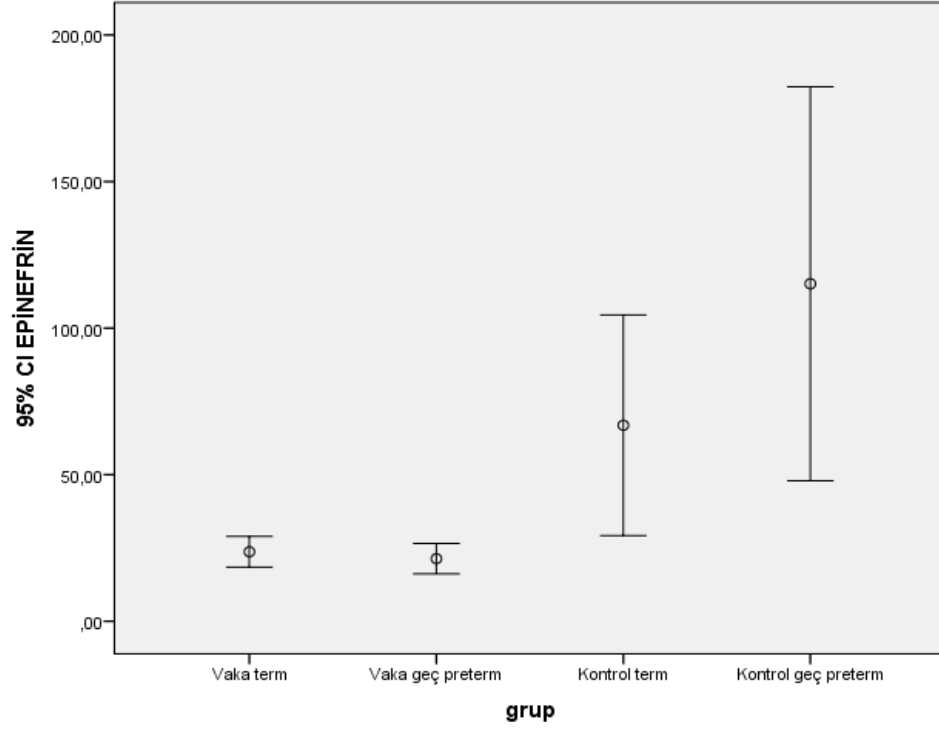
Şekil 3.3. Serbest T4 düzeylerinin YGT tanıli term vaka, YGT tanıli geç preterm vaka, sağlıklı term kontrol ve sağlıklı geç preterm kontrol gruplara dağılımı



Şekil 3.4. Kortizol düzeylerinin YGT tanıli term vaka, YGT tanıli geç preterm vaka, sağlıklı term kontrol ve sağlıklı geç preterm kontrol gruplara dağılımı



Şekil 3.5. Epinefrin düzeylerinin YGT tanılı term vaka, YGT tanılı geç preterm vaka, sağlıklı term kontrol ve sağlıklı geç preterm kontrol gruplara dağılımı



4 TARTIŞMA

Yenidoğanın geçici takipnesi, yenidoğan döneminde en sık görülen respiratuar distres nedenidir (7, 8). Yenidoğanın geçici takipnesi için başlıca bilinen risk faktörleri; elektif C/S doğum, prematürite, erkek cinsiyet, maternal diyabet ve makrozomidir (1).

Yenidoğanın geçici takipnesinin patofizyolojisinde, fetal akciğer sıvının gecikmiş ve yetersiz emilimi sonucunda akciğerlerde ödem oluşması rol almaktadır (10). Sıvı reabsorbsiyonunda primer mekanizma; glukokortikoidler, β -adrenerjik ajanlar ve diğer hormonların etkileriyle iyon ve su kanallarının aktive olması; alveol lümeninden akciğer epitel hücresi içine Na^+ ve sıvı geri emiliminin olmasıdır (3, 12).

Katekolaminler ve diğer hormonlarda yeterli artışı sağlayacak olan vajinal doğum eylemi ile doğmayan yenidoğanlarda fetal akciğer sıvısının reabsorbsiyonunda gecikme olmaktadır (11, 13). Çalışmamızda YGT tanısı almış term ve geç preterm yenidoğanlarla, solunum sıkıntısı olmayan sağlıklı term ve geç preterm yenidoğanlarda; serum kortizol, epinefrin, TSH, sT4, sT3 hormon düzeylerinin belirlenerek karşılaştırılması ve hormon seviyelerinin YGT gelişimindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda; geç preterm ve term yenidoğanlarda; serum kortizol, epinefrin, TSH, sT4, sT3 gibi stress hormon düzeyleri düştükçe, YGT gelişim riskinin artacağı öngörülmüştür.

Sezaryen doğumlardaki artışla birlikte maternal morbiditede ve yenidoğanın özellikle solunumsal morbiditesinde artış olduğu bilinmektedir (110). Epidemiyolojik çalışmalarda, elektif C/S yolla doğan yenidoğanlarda vajinal yolla doğan yenidoğanlara göre, YGT riskinin ve yoğun bakıma yatış oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (7). Elektif C/S, YGT için değiştirilebilir bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle elektif C/S oranlarının düşürülmesi ile yenidoğanın solunumsal morbiditesinin ve YGT insidansının azaltılabileceği düşünülmektedir (19).

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği'nin 2013 yılında bildirdiği sezaryen raporunda Türkiye'de C/S oranlarının son 20 yılda neredeyse üç kata yakın artış gösterdiği, 2010 yılı itibariyle C/S oranlarının % 45'in üzerine çıktığı belirtilmiştir.

Sezaryen oranlarında bölgelere göre 10 kata varan farklılıklar mevcuttur. Doğuda kırsal alanda %8 olan oranlar, batıda özellikle İstanbul, batı Marmara ve batı Karadeniz bölgelerinde %80'e ulaşmaktadır. Sezaryen oranları diğer ülkelerde de benzer şekilde artış göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri %30, Latin Amerika %17-40, Avrupa %14-20 C/S yolla doğum oranlarına sahiptir (111). Hastanemizde son bir yılda yapılan toplam 1745 canlı doğumun 947 tanesi C/S yolla olup, C/S doğum oranı %54 olarak saptanmıştır.

2016 yılında yapılan bir çalışmada; YGT'nin ana risk faktörleri başta C/S ile doğum, maternal astım ve maternal diabetes mellitus; ek risk faktörleri erkek cinsiyet ve düşük gebelik haftası olarak belirtilmiştir. Çalışmada YGT tanısı alan yenidoğanların çoğunluğu (%75.3) C/S yolla doğmuştur. Sezaryen doğumlara bakıldığında çok büyük kısmı elektif C/S (%68.7) yolla, az bir kısmı acil şartlarda C/S (%31.3) yolla doğum yapmıştır. Gereksiz C/S doğumların önlenmesi ile YGT riskinin azaltılabileceği öngörülmüştür (82). Derbent ve arkadaşlarının (112) yaptığı çalışmada ise, C/S yolla doğan yenidoğanlarda, vajinal yolla doğan yenidoğanlara göre yaklaşık 2.8 kat daha yüksek YGT riski olduğu saptanmıştır (112). Benzer şekilde çalışmamızda da; YGT tanılı grupta sağlıklı yenidoğan grubuna göre, C/S doğum oranları vajinal doğuma göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Yenidoğanın geçici takipnesi tanısı alan yenidoğanlarda sezaryen doğumlara bakıldığında; çalışmamızda özellikle elektif C/S yolla doğumun YGT gelişimi için risk faktörü olduğu görülmüştür. Literatürden farklı olarak çalışmamızda eylemli C/S doğum ile vajinal doğum arasında YGT gelişimi açısından farklılık tespit edilmemiştir.

Sezaryen doğumlar; makat geliş, mükerrer C/S doğum, ilerlemeyen doğum eylemi, annede hastalık varlığı, fetal distress gibi endikasyonlarla veya anne isteği ile elektif olarak gerçekleştirilmektedir. Sezaryen ile doğum nedeniyle oluşabilecek solunum sıkıntısından dolayı anne-bebek ayrılması, solunum desteği ve mekanik ventilatör ihtiyacı, pulmoner hava kaçakları ve persistan pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (113). Elektif C/S nedenleri arasında olan anne isteği ile sezaryen doğum yüksek oranlarda olup giderek artış göstermektedir. Elektif C/S doğumların %44'ünün 39. gestasyonel haftadan önce yapıldığı ve anne isteği ile yapılan elektif C/S'nin, sezaryen nedenleri arasında ilk üç sırada olduğu gösterilmiştir (114). Huang ve arkadaşlarının (114) 2019 yılında yaptığı kohort çalışmasında; tüm

doğumların içinde C/S yolla doğum oranı %65.4 olarak, sezaryen doğumların içinde anne isteği ile elektif C/S doğum oranı %20.9 olarak bulunmuştur. Gestasyonel haftalarına göre yenidoğanların 3 gruba ayrılarak incelendiği çalışmada; 39^{0/7} gestasyonel haftadan önce, 39^{0/7}-40^{6/7} gestasyonel haftalarda ve 41^{0/7} gestasyonel haftadan sonra anne isteğine bağlı elektif C/S doğum oranı sırasıyla %16.6, %23.7 ve %15.9 olarak bulunmuştur (114). Ahimbisibwe ve arkadaşlarının (115) 2018’de 36^{0/7}-40^{6/7} gestasyonel haftalardaki yenidoğanlarda yaptığı çalışmada; elektif C/S endikasyonları, en sık mükerrer C/S (%59.3) ve ikinci sıklıkta malprezentasyon (%24.2) olarak tespit edilmiştir. Elektif C/S ile doğan yenidoğanların çoğunluğunun 38. gestasyonel haftada (%34.1) ve 39. gestasyonel haftada (%40.1) olduğu saptanmıştır. Elektif C/S yolla doğan yenidoğanların sadece %3.7’sinde solunum morbiditesi saptanmasına rağmen, bu bebeklerin %85’i YDYB ünitesine yatmıştır. Elektif C/S için solunum morbiditesinin $\leq 38^{6/7}$ gestasyonel haftada doğan yenidoğanlarda, $\geq 39^{0/7}$ gestasyonel haftada doğan yenidoğanlara göre 2,14 kat daha yüksek olduğu görülmüştür (115). Ülkemizde anne isteğinin C/S endikasyonu olup olamayacağı halen daha tartışma konusudur (111). Çalışmamızda; elektif sezaryen doğumların en sık nedeni olan ‘mükerrer C/S’, YGT tanılı yenidoğan grubunda %28.9 oranında ve sağlıklı yenidoğan grubunda %2.2 oranında bulunmuştur. Hastanemizde doğan olguların hiçbirinde anne isteği ile C/S doğum gerçekleşmemiştir. Elektif C/S nedeni olarak en yüksek oranda mükerrer sezaryenin olması, primer elektif C/S oranlarının düşürülmesi gerekliliğine dikkat çekmektedir.

Yenidoğanın geçici takipnesinin düşük gestasyonel hafta ile kuvvetli bir şekilde ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (7, 80). Hansen ve arkadaşlarının (113) yaptığı çalışmada; solunum yetmezliği sıklığı vajinal yolla doğan veya eylemli olarak C/S yolla doğan yenidoğanlarda %0.3-%3 iken elektif C/S yolla doğanlarda %0.9-%12 olarak bulunmuştur. Solunum sıkıntısı oluşma oranındaki bu artışın 37.-38. gestasyonel haftalarda pik yaptığı tespit edilmiştir. Doğum şekli ile solunum sıkıntısı arasında 39. gestasyonel haftadan sonraki doğumlarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (113). Bundan dolayı, elektif C/S ile doğumun 39. gestasyonel haftaya kadar geciktirilmesi önerilmektedir (19, 20). Kheir ve arkadaşının (82) 2016 yılında yaptıkları çalışmasında; YGT’li bebeklerin yarısından azının 38. gestasyonel haftadan önce doğduğu, yaklaşık üçte birinin 39. gestasyonel haftadan

önce doğduğu ve yaklaşık %10'unun 39. gestasyonel haftadan sonra doğduğu gösterilmiş olup; düşük gebelik haftası daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak artmış YGT riski ile ilişkilendirilmiştir (82).

Sezaryen doğumla dünyaya gelen term ya da geç preterm yenidoğanlarda YGT fizyopatolojisi iyi biliniyor olsa da, doğum sırasındaki artan stres hormon düzeylerinin buna katkıda bulunup bulunmadığı bilinmemektedir (26). Yenidoğanın geçici takipnesinin esas nedeni olarak, fetal akciğer sıvısının emilimindeki gecikme gösterilmiştir (13, 71). Epitelyal Na⁺ kanalı, fetal akciğer sıvısının temizlenmesinde başlıca sorumlu iyon kanalıdır (9). Steroidler, ENaC genlerinin transkripsiyonunu arttırarak ve proteozomal yıkımı azaltarak doğum sırasında mevcut ENaC'ların toplam sayısını arttırmaktadır. Ancak, katekolaminler kanalın oluşması için gerekli proteinlerin gen transkripsiyonunu ya da translasyonunu arttırarak değil; ENaC alt birimlerinin birleştirilmesi için gereken proteinlerin transkripsiyonunu ve translasyonunu arttırarak ENaC'ın aktivitesini arttırmaktadır. Bu nedenle, gelişimsel olarak düzenlenen ENaC'lar doğum sırasında yeterli miktarda bulunmuyorsa, ekstra katekolaminlerin etkili olmayacağı düşünülmektedir (12, 56).

Yenidoğanın geçici takipnesi insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte term yenidoğanlarda 1000 canlı doğumda 3,6-5,7 oranında, prematür yenidoğanlarda 1000 canlı doğumda 10'a kadar çıkmaktadır (3, 9). Yapılan çalışmalar sonucunda, erkek yenidoğanlarda YGT gelişme olasılığı kızlara göre daha yüksek oranda tespit edilmiştir (8, 82, 83). Kheir ve arkadaşının (82) 2016 yılında yaptıkları çalışmasında; çalışma süresinde hastanede olan tüm doğumlar içinde YGT gelişim insidansı %1.67 ve YGT tanılı hastalarda erkek kadın oranı 2,2:1 olarak bulunmuştur (82). Asa Ahimbisibwe ve arkadaşlarının (115) 2019 yılındaki elektif C/S yolla doğan 36^{0/7}-40^{6/7} gestasyonel haftalardaki yenidoğanlarda yaptığı yakın tarihteki çalışmasında; solunum morbidite insidansı 1000 canlı doğumda 37, YGT insidansı 1000 canlı doğumda 26 olarak bulunmuştur (115). Çalışmamızda diğer çalışmaların aksine 45 YGT tanılı yenidoğanın 21'i erkek, 24'ü kadın olup, erkek/kız oranı 0,9 olarak saptandı. YGT tanılı grubun cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (p:0,527). Çalışma süresince hastanemizde doğurtulup YGT tanısı alan 34^{0/7}-42^{6/7} gestasyonel haftalardaki yenidoğanlarda literatür ile uyumlu olarak YGT insidansı %4.3 olarak saptanmıştır. Kliniğimizde C/S yolla doğurtulup YGT tanısı alan 34^{0/7}-

42^{6/7} gestasyonel haftalardaki yenidoğanlarda YGT insidansı %6.1 olarak saptanmıştır.

Atasay ve arkadaşlarının (26) yaptıkları prospektif çalışmada; C/S yolla doğan bebeklerin kord kanlarında serum ACTH, kortizol, epinefrin, TSH, sT4 ve sT3 düzeylerini ölçmüşlerdir. Yenidoğanın geçici takipnesi gelişen olguları geç preterm ve term olarak iki gruba ayırarak, solunum sıkıntısı olmayan kontrol grupları ile karşılaştırmışlardır. Hasta ve kontrol grupları arasında demografik özellikler açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmalarında; geç preterm ve term yenidoğanlarda serum ACTH, kortizol, epinefrin, TSH, sT4 ve sT3 hormon düzeyleri ile YGT gelişimi arasındaki ilişkinin gösterilmesi amaçlanmış olup; YGT gelişen bebeklerde kord ACTH, kortizol ve sT3 düzeylerinin anlamlı düşük ve epinefrin düzeylerinin ise anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. TSH ve sT4 düzeylerinde gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir. Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı hastalarda epinefrin düzeylerinin yüksek saptanmasını; steroidin yetersiz olduğu doğum ortamında yeterli miktarda ENaC bulunmaması nedeniyle, yüksek kord epinefrin düzeylerinin sıvı klirensi üzerinde bir etkisinin olmayacağı görüşüyle açıklamışlardır (26). Çalışmamızda benzer şekilde; demografik bilgiler ve anneye ait veriler açısından anlamlı bir farklılık bulunmazken, sağlıklı yenidoğan grubu ile hasta grubu karşılaştırıldığında; YGT olgularında 18.-24. saatlerde bakılan TSH ve epinefrin düzeyleri anlamlı düşük, kortizol düzeyleri sınırdan anlamlı düşük olarak tespit edilmiştir. 18.-24. saatlerde bakılan sT3 ve sT4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

Tsuda ve arkadaşlarının (116) 2014 yılında plasenta previalı annelerin bebeklerinde yaptıkları çalışmada, annedeki kanamanın yenidoğanın solunum fonksiyonlarını etkileyebileceği öngörülmüş; maternal kanamanın RDS/YGT gibi solunum sıkıntısı gelişmesindeki rolü araştırılmıştır. Yenidoğanların venöz umbilikal kord kanındaki stres hormon seviyelerinin incelendiği bu çalışmada; maternal kanamanın epinefrin, norepinefrin, arginin, vazopressin, kortizol hormon düzeylerine etkisi araştırılmıştır. Plasenta previa tanılı olgular kanama nedeniyle acil C/S yolla (doğum eylemi olmadan) ve eylemli C/S yolla doğurtulan olarak iki gruba ayrılmış; sonuç olarak yenidoğanlarda RDS/YGT oranları kanama nedeniyle acil C/S yolla doğurtulan grupta daha düşük olarak saptanmıştır. Kanamanın oluşturduğu stresin

RDS/YGT'ye karşı koruyucu önemli bir faktör olduğu belirtilmiştir. Çalışma sonucunda YGT/RDS tanısı alan yenidoğanlarda kortizol düzeyleri kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken; epinefrin, norepinefrin ve arginin vazopressin düzeyleri gruplar arasında fark göstermemiştir. Epinefrin düzeylerinde kontrollere göre daha düşük seviyeler olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmamıştır. Çalışma sonucunda kanama nedeniyle acil C/S yolla doğan yenidoğanlarda, muhtemelen strese sekonder olarak artan kordon kanı kortizol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek ve YGT gelişim oranları düşük saptanmıştır (116). Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde; YGT tanısı olan term olgularda 18.-24. saatlerde bakılan epinefrin düzeyleri kontrole göre daha düşük seviyelerde olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı yenidoğanlar geç preterm ile geç preterm ve term toplamı olarak incelendiğinde, kontrol yenidoğanlara göre epinefrin istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. Tsuda ve arkadaşlarının (116) sonuçlarından farklı olarak bizim çalışmamızda kortizol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı sonuç saptanmazken (p:0,060); gestasyonel haftalarına göre bakıldığında ise sadece geç preterm YGT tanılı yenidoğanlarda kontrole göre kortizol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır (p:0,049).

Doğum öncesinde, akciğer alveol epitelinde hem ENaC hem de Na^+K^+ -ATPaz pompa aktivitesinde artış olmaktadır (26). Kortizol seviyelerinin artması, fetal akciğer sıvısının emilimini ENaC'ın ve Na^+K^+ -ATPaz pompasının ekspresyonunu artırarak uyarmaktadır (60). Yapılan çalışmalarda, hasta semptomatik olduktan sonra eksojen steroid ve/veya katekolamin verilmesinin doğumdan sonra yarar sağlamadığı belirtilmiştir (1). Khushdil ve arkadaşlarının (117) 2018 yılında yaptıkları çalışmada; 37.-39. gebelik haftalarındaki gebelere deksametazon uygulamasının, elektif C/S yolla doğan yenidoğanlardaki solunum morbiditesi ve yoğun bakıma yatış gereksinimi üzerine etkisini incelemişlerdir. Yenidoğanların antenatal deksametazon yapılan ve yapılmayan olarak iki gruba ayrılarak incelendiği çalışmalarında; mekanik ventilasyon gereksinimi, hastanede kalış süresi ve Apgar skorları açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken; antenatal steroidin yenidoğanlardaki solunum sıkıntısı morbidite riskini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (117). Sotiriadis ve arkadaşlarının (118) 2018 yılında güncelledikleri çalışmada, 37. gestasyonel haftada veya sonraki haftalarda elektif C/S ile doğum

yapan anneler; doğumdan 48 saat önce betametazon uygulananlar ve deksametazon uygulananlar olarak iki ayrı gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda profilaktik antenatal steroid uygulanan anne bebeklerinde YGT'nin daha düşük oranda olduğu görülmüştür (118).

İkiz gebeliklerin genellikle C/S yolla doğurtulması ve ikiz gebeliklerde prematürite riskinin daha fazla olması nedeniyle çoğul gebeliklerde YGT riskinin arttığı düşünülmektedir (86). Tsuda ve arkadaşlarının (16) 53 ikiz gebelikten olan yenidoğanlarda yaptığı çalışmasında, venöz umbilikal kord kanındaki kortizol düzeyleri ile RDS/YGT gelişimi arasındaki ilişki araştırılmıştır. Çalışma sonucunda; kontrol gruba göre RDS/YGT gelişen grupta daha düşük kortizol düzeyleri izlenmiştir (16). Çalışmamızda YGT tanılı hastaların sadece ikisi ikiz gebelik nedeniyle C/S yolla doğmuştur ve vaka sayısının az olmasından dolayı ikiz gebeliğin, YGT gelişimindeki etkisi ile ilgili yorum yapılamamaktadır. Kortizol sonuçları açısından bizim çalışmamıza bakıldığında; kortizol düzeyleri YGT tanılı hastalarda daha düşük seviyelerde olmasına rağmen, Tsuda ve arkadaşlarının (16) çalışmasında farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir (p:0,060).

Geç preterm bebekler term bebeklere göre fizyolojik olarak daha immatürdür ve ekstrauterin yaşama geçişteki gecikme nedeniyle YGT benzeri solunumsal durumlar için artmış riske sahiptir (4). Geç preterm ve prematür bebeklerde hipotalamus-hipofiz-tiroid aksındaki olgunlaşma yetersizdir (67). Serum sT4 düzeyleri preterm yenidoğanlarda düşüktür ve gestasyon hafta ilerledikçe artmaktadır (119). Yenidoğan bebeklerde, tiroid fonksiyonları termde en yüksek seviyeye ulaşmaktadır (67). Behme ve arkadaşlarının (120) geç preterm bebeklerde yaptıkları çalışmasında; doğum şekli ve respiratuar morbidite ile tiroid fonksiyon testleri arasındaki ilişki araştırılmış, C/S yolla doğan ve/veya solunum sıkıntısı olan yenidoğanlarda daha düşük total T4 düzeylerinin olacağı öngörülmüştür. Çalışmada 34^{0/7}-36^{6/7} gestasyonel haftalarda doğan yenidoğanlarda; doğumda, doğumdan sonraki 2. ve 5. günlerde serum TSH ve total T4 düzeylerine bakmışlardır. Total T4 ve TSH düzeyleri ile doğum şekli arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Tiroid stimülan hormon düzeyleri ile solunum morbiditesi arasında bir ilişki bulunmazken; solunum desteği gereken yenidoğanlarda daha düşük total T4 seviyeleri izlenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (120).

Paul ve arkadaşlarının (121) mekanik ventilasyon desteği alan 20 term ve geç preterm yenidoğandaki hastalık ciddiyeti ile tiroid hormonları (TSH, sT3, sT4 ve total T4) ve kortizol düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelediği çalışmasında; kortizol açısından anlamlı sonuç bulunamazken, sT4 düzeyleri ile hastalık ciddiyeti arasında ters bir korelasyon bildirilmiştir (121). Bizim çalışmamızda; YGT tanılı hastalar gestasyonel haftalarına göre karşılaştırıldığında, YGT tanısı olan geç pretermelerde YGT tanılı term yenidoğanlara göre TSH ve sT3 serum düzeyleri daha düşük seviyelerde olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Serbest T4 düzeyi, YGT tanısı olan geç preterm ve term yenidoğanlarda bakıldığında anlamlı fark görülmemiştir.

Kayıran ve arkadaşlarının (4) 2017 yılında 404 yenidoğanda yaptığı retrospektif araştırmada; YGT tanısı alan hastalar geç preterm, erken term ve term olarak üç gruba ayırılmış, ilk 48 saatte tiroid hormonlarını ölçülerek kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır. Çalışmalarında YGT tanılı yenidoğanlarda serum TSH düzeylerini geç preterm yenidoğanlarda 6 (3,7–10,3) uIU/mL, erken term yenidoğanlarda 6.2 (3,7–10) uIU/mL, term yenidoğanlarda 9.9 (4.9–14.3) uIU/mL olarak; serum T4 düzeylerini geç preterm yenidoğanlarda 11,6±2,3 µg/dL, erken term yenidoğanlarda 12.7±2.3 µg/dL, term yenidoğanlarda 13.9±2.9 µg/dL olarak saptamışlardır. Çalışmalarındaki temel sonuç; kontrol grubundaki yenidoğanlara kıyasla YGT tanısı olan geç preterm ve erken term yenidoğanlarda anlamlı düşük T4 düzeylerinin olmasıdır ve ek olarak YGT tanılı term yenidoğanlarda anlamlı yüksek TSH düzeyleri de saptanmıştır (4). Bizim çalışmamızda, farklı olarak TSH ve sT4 düzeylerinin yanında sT3 düzeyleri de incelenmiştir. Çalışmamızda YGT tanılı bebek grubunda term yenidoğanlarda TSH düzeyi 9,23±6,86 uIU/mL, geç preterm yenidoğanlarda TSH düzeyi 8,05±5,78 uIU/mL; term yenidoğanlarda sT4 düzeyi 1,64±0,46 ng/mL, geç preterm yenidoğanlarda sT4 düzeyi 1,67±0,35 ng/mL; term yenidoğanlarda sT3 düzeyi 3,47±0,93 pg/mL, geç preterm yenidoğanlarda sT3 düzeyi 3,20±0,76 pg/mL olarak saptanmıştır. Çalışmamızda bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde, TSH düzeyi YGT tanılı term yenidoğanlarda yüksek seviyelerdeyken, YGT tanılı geç preterm yenidoğanlarda TSH düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Bu çalışmadan farklı olarak sT3 ve sT4 düzeylerinde hem term hem de geç preterm yenidoğanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamıza dahil edilen yenidoğanlar gestasyonel haftalarına göre ayrılmadan YGT tanılı yenidoğanlar

ve kontrolleri olarak iki gruba ayrılıp incelendiğinde YGT tanılı yenidoğanlarda; TSH düzeyi $8,73\pm 6,36$ uIU/mL, sT4 düzeyi $1,66\pm 0,41$ ng/mL ve sT3 düzeyi $3,35\pm 0,86$ pg/mL olarak saptanmıştır. Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı yenidoğanlarda kontrole göre istatistiksel olarak TSH düzeyi anlamlı düşük, sT3 düzeyi sınıra yakın anlamlı düşük ve sT4 düzeyi anlamsız olarak saptanmıştır.

Ulanovsky ve arkadaşlarının (18) 26549 term yenidoğanda yaptıkları çalışmada; doğumdan sonra 40.-48. saatlerde serum total T4 düzeyleri ölçülmüş, serum total T4 düzeylerinin YGT gelişimi ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışma sonucunda; $14,4$ ug/dL'den düşük ortalama total T4 düzeyi, YGT'nin ciddiyeti ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Ek olarak; erkek cinsiyetin ve elektif C/S doğumun YGT riskini anlamlı şekilde artırdığı gösterilmiştir (18). Bizim çalışmamızda ise; YGT tanılı term yenidoğanlarda 18.-24. saatlerde bakılan sT4 düzeyi $1,64\pm 0,46$ ng/mL olarak saptanmıştır. Kontrol yenidoğanlara göre, YGT tanılı term yenidoğanlarda sT4 hormonu daha düşük düzeylerde olmasına rağmen, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Kurek Eken ve arkadaşlarının (122) 2018 yılında yaptıkları çalışmada; C/S yolla doğup YGT tanısı alan 219 term yenidoğan, doğum sancısı sonrası (eylemli) C/S yolla doğan ve doğum sancısı olmadan (elektif) C/S yolla doğan olarak iki gruba ayırmışlar ve gruplarda kortizol, TSH, sT4, ve sT3 hormon seviyelerinin saptanmasını amaçlamışlardır. Çalışma sonucunda, elektif C/S yolla doğan grupta YGT gelişimi istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Eylemli C/S yolla doğan yenidoğanlarda elektif C/S yolla doğanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek kortizol düzeyleri olduğu görülmüştür. Tiroid fonksiyonları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (122).

Yenidoğan bebeklerde pnömotoraks, çoğunlukla altta yatan akciğer hastalığından ve/veya ventilatör desteğinden kaynaklanırken çok az sayıda spontan pnömotoraks da gelişebilmektedir (123). Yenidoğanın geçici takipnesinin prognozu iyi olmakla beraber, nadiren persistan pulmoner hipertansiyon veya pnömotoraks gibi hastanede yatış süresini uzatan komplikasyonlar görülebilmektedir (25). Vibede ve arkadaşlarının (123) 2017 yılında hastanelerinde doğup, pnömotoraks gelişen olguları retrospektif incelediği çalışmada; 48968 yenidoğanın 71'inde pnömotoraks

gelişmiş olup, pnömotoraks insidansı %0.14 olarak bulunmuştur. Pnömotoraks tanısı ile çalışmaya alınan hastaların tamamına yakını solunum sıkıntısı ile takip edilmekte olup, sadece %3 yenidoğanda herhangi bir solunum sıkıntısı olmadan doğum sonrası spontan pnömotoraks gelişmiştir (123). Çalışmamızda 45 YGT tanılı yenidoğandan sadece bir tanesinde (%2.2) pnömotoraks gelişmiş olup; persistan pulmoner hipertansiyon ise hiçbir hastamızda gözlenmemiştir.

Bu çalışmanın kısıtlılığı, örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olması bununla birlikte daha büyük örneklem büyüklüğü ile istatistiksel gücün artacağını düşünmekteyiz.

Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı yenidoğanlarda daha düşük serum kortizol, epinefrin, TSH, sT4, sT3 hormon düzeyleri; bu hormonların ENaC ve Na⁺-K⁺-ATPaz kanalları üzerinde düzenleyici etkileri yoluyla fetal akciğer sıvı klirensiyle ve postnatal pulmoner adaptasyonla ilişkilendirilebilir. Literatürle benzer şekilde çalışmamızda da; YGT tanılı grupta, C/S doğum oranları vajinal doğuma göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur. Özellikle elektif C/S yolla doğumun YGT gelişimi için risk faktörü olduğu görülmüştür. Sonuç olarak; bizim çalışmamızda YGT tanılı yenidoğan grubunda, kontrol grubuna göre serum kortizol, epinefrin, TSH, sT4, sT3 hormonları daha düşük seviyelerdeyken, istatistiksel olarak sadece TSH ve epinefrin seviyeleri YGT tanılı yenidoğan grubunda anlamlı düşük saptanmıştır. Bu çalışmamızda; literatürden farklı olarak YGT tanılı grup ile kontrol grubu arasında kortizol, sT3 ve sT4 düzeylerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Kortizol, epinefrin, TSH, sT4, sT3 hormon düzeylerinin YGT gelişimine etkisinin, daha büyük popülasyonlarda geniş hasta serilerinde yapılan randomize kontrollü çalışmalar ile araştırılmasının yararlı olabileceğini ve çalışma sonucunda elde ettiğimiz verilerimizin, bu konuyla ilgili sonraki çalışmalara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

5 SONUÇLAR

T.C Sağlık Bakanlığı Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hastanesi'nde Haziran 2018- Aralık 2018 tarihleri arasında YGT tanısı almış geç preterm ve term yenidoğanlarla, sağlıklı geç preterm ve term yenidoğanlarda serum kortizol, epinefrin, TSH, sT4, sT3 hormon seviyelerinin belirlenmesi; bu stres hormonlarının serum seviyelerinin YGT gelişimi ile aralarındaki ilişkinin gösterilmesi amacıyla yapılan bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı grupta sağlıklı yenidoğan grubuna göre C/S doğum oranları vajinal doğuma göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Sezaryen yolla doğan yenidoğanlara bakıldığında; çalışmamızda özellikle elektif C/S yolla doğumun YGT gelişimi için risk faktörü olduğu saptandı.
2. Elektif C/S doğumların en sık nedeni, YGT tanılı yenidoğan grubunda %28.9 oranında ve sağlıklı yenidoğan grubunda %2.2 oranında 'mükerrer C/S' olarak saptandı.
3. Hastanemizin C/S doğum oranı %54 olarak saptandı. Çalışma süresince hastanemizde 34^{0/7}-42^{6/7} gestasyonel haftalardaki yenidoğanlarda YGT insidansı literatür ile uyumlu olarak %4.3 olarak saptandı. Kliniğimizde C/S yolla doğurtulup YGT tanısı alan 34^{0/7}-42^{6/7} gestasyonel haftalardaki yenidoğanlarda YGT insidansı %6.1 olarak saptandı.
4. Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı yenidoğan grubunda sağlıklı kontrol yenidoğan grubuna göre serum kortizol, epinefrin, TSH, sT4, sT3 hormon seviyeleri daha düşük değerlerde olduğu saptandı. Sadece TSH ve epinefrin seviyeleri YGT tanılı yenidoğan grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p<0,05).
5. Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı geç preterm yenidoğan grubunda kontrol geç preterm yenidoğan grubuna göre kortizol, epinefrin, TSH, sT3 hormon seviyeleri daha düşük değerlerde iken; sT4 seviyesinin iki grupta da benzer olduğu saptandı. Fakat sadece TSH, kortizol ve epinefrin seviyeleri YGT tanılı yenidoğan grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı (p<0,05).

6. Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı term yenidoğan grubunda term kontrol yenidoğan grubuna göre epinefrin, TSH, sT4, sT3 hormon seviyeleri daha düşük değerlerde iken; kortizol seviyesi YGT tanılı term yenidoğanlarda daha yüksek değerlerde olduğu bulundu. Fakat kortizol, epinefrin, TSH, sT3 hormon seviyeleri arasında istatikselsel olarak anlamlı sonuç saptanmadı ($p>0,05$).
7. Yenidoğanın geçici takipnesi tanılı yenidoğanlar gestasyonel haftalarına göre karşılaştırıldığında; geç preterm yenidoğanlarda term yenidoğanlara göre kortizol, epinefrin, TSH, sT3 hormon seviyeleri daha düşük değerlerde iken; sT4 seviyesi term yenidoğanlarda daha yüksek olduğu saptandı. Fakat sadece kortizol seviyesi YGT tanılı geç preterm yenidoğan grubunda istatikselsel olarak anlamlı düşük saptandı ($p<0,05$).
8. Sonuç olarak; elektif C/S yolla doğum YGT gelişimi için risk faktörüdür. Gestasyonel haftaya korele olarak serum kortizol, epinefrin, TSH, sT4, sT3 hormon düzeyleri, gestasyonel hafta küçüldükçe azalmaktadır. Çalışmaya dahil edilen tüm yenidoğanlara bakıldığında; serum stres hormonlarından TSH ve epinefrin seviyelerinin YGT gelişimi ile negatif korele olduğu gözlemlendi.

6 KAYNAKLAR

1. Crowley MA. Neonatal respiratory disorders. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. (10th ed.) Philadelphia, Elsevier Saunders; 2015:1113-36.
2. Annagür A, Altunhan H, Arıbaş S, Konak M, Koç H, Örs R. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine solunum sıkıntısı nedeniyle yatan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2012;37(2):90-7.
3. Sambalingam D, Rubin LP. Neonatal Respiratory Disease. In: Bradley P. Fuhrman JJZ, editors. Pediatric Critical Care. (5th ed.) Philadelphia, Elsevier; 2016:662-81.
4. Kayırana SM, Erçin S, Kayırana P, Gürsoy T, Gurakana B. Relationship between thyroid hormone levels and transient tachypnea of the newborn in late-preterm, early-term, and term infants. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2017;28:1-5.
5. Özlü F, Tunç A, Yıldızdaş HY. Geç prematüre doğan bebeklerin sorunları. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi. 2017;26(4):521-39.
6. Uslu S, Zübarioğlu U, Bülbül A. Geç preterm bebeklerde erken dönem solunum problemleri. Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni. 2017;51(3):184-90.
7. Tutdibi E, Gries K, Bücheler M, Misselwitz B, Schlosser RL, Gortner L. Impact of labor on outcomes in transient tachypnea of the newborn: population-based study. Pediatrics. 2010;125(03):577-83.
8. Parker TA, Kinsella JP. Respiratory distress in the preterm infant. In: Gleason CA, Devaskar SU, editors. Avery's Diseases of Newborn. (9th ed) Philadelphia, Elsevier Saunders; 2012: 668-77.
9. Guglani L, Ryan R, Lakshminrusimha S. Risk factors and management of transient tachypnea of the newborn. Pediatric Health. 2009;3(3):251-60.
10. Hirata K, Nozaki M, Mochizuki N, Hirano S, Kazuko Wada. Impact of time to neonatal transport on outcomes of transient tachypnea of the newborn. American Journal of Perinatology. 2018.
11. Katz C, Bentur L, Elias N. Clinical implication of lung fluid balance in the perinatal period. Journal of Perinatology. 2011;31(4).

12. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Seminars in Perinatology*. 2006;30(1):34-43.
13. Yurdakök M. Respiratuar distres sendromunun ve yenidoğanın geçici takipnesinin kalıtsal yönü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2006;49:229-46.
14. Olver RE, Walters DV, M Wilson S. Developmental regulation of lung liquid transport. *Annual Review of Physiology*. 2004;66:77-101.
15. Özlü F. Postnatal kardiyovasküler adaptasyon. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2016;25(2):181-90.
16. Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Mano Y, Nakano T, Hua L, et al. Relationship between the cortisol levels in umbilical cord blood and neonatal RDS/TTN in twin pregnancies. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(13):2151-6.
17. Moresco L, Calevo MG, Baldi F, Cohen A, Bruschetti M. Epinephrine for transient tachypnea of the newborn. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;23(5).
18. Ulanovsky I, Smolkin T, Almashanu S, Mashiach T, Makhoul IR. Hypothyroxinemia and risk for transient tachypnea of newborn. *The Journal of Pediatrics*. 2016;179:266-8.
19. Buchiboyina A, Jasani B, Deshmukh M, Patole S. Strategies for managing transient tachypnoea of the newborn-a systematic review. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2016;13:1524-32.
20. Doan E, Gibbons K, Tudehope D. The timing of elective caesarean deliveries and early neonatal outcomes in singleton infants born 37-41 weeks' gestation. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2014;54(4):340-7.
21. Köksal N, Bayram Y, Durma O. Geçici takipneli yenidoğan olgularının irdelenmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002;28(1):9-12.
22. Guglani L, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics in Review*. 2008;29(11):59-65.
23. Kasap B, Duman N, Ozer E, Tatli M, Kumral A, Ozkan H. Transient tachypnea of the newborn: Predictive factor for prolonged tachypnea. *Pediatrics International*. 2008;50(1):81-4.

24. Stroustrup A, Trasande L, Holzman IR. Randomized controlled trial of restrictive fluid management in transient tachypnea of the newborn. *The Journal of Pediatrics*. 2012;160(1):38-43.
25. Demirel G, Uras N, Celik IH, Canpolat FE, Dilmen U. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for transient tachypnea of newborn: a randomized, prospective study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2013;26(11):1099-102.
26. Atasay B, Ergun H, Okulu E, Mungan Akın I, Arsan S. The association between cord hormones and transient tachypnea of newborn in late preterm and term neonates who were delivered by cesarean section. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;26(9):877-80.
27. Sinha SK, Donn SM. Fetal to neonatal maladaptation. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2006;11(3):77-166.
28. Orgeig S, Morrison JL, Sullivan LC, Daniels CB. The development of the pulmonary surfactant system. In: Harding R, Pinkerton KE, editors. *The Lung: Development, Aging and the Environment*. London, Academic Press; 2014:183-209.
29. Harding R, Hooper SB. Regulation of lung expansion and lung growth before birth. *Journal of Applied Physiology*. 1996;81(1):209-24.
30. Bland RD. Loss of liquid from the lung lumen in labor: more than a simple "squeeze". *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2001;208:602-5.
31. Moore K, Persaud T. Solunum sistemi. Çev: Dalçık H, Yıldırım M. Klinik yönleriyle insan embriyolojisi. İstanbul, Nobel tıp kitabevleri, 2008:197-209.
32. Türkiye milli pediatri derneği ve yandal dernekleri işbirliği ile çocuk sağlığı ve hastalıklarında tanı ve tedavi kılavuzları 3. Aralık 2014, (Erişim Tarihi:09.03.2019) Available from: <https://millipediatri.org.tr/wp-content/uploads/2018/04/kilavuz-3.pdf>
33. Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiological Reviews*. 2010;90(4):1291-335.
34. Crossley KJ, Allison BJ, Polglase GR, Morley CJ, Davis PG, Hooper SB. Dynamic changes in the direction of blood flow through the ductus arteriosus at birth. *The Journal of Physiology*. 2009;587(19):4695-703.

35. Sadler TW. Respiratory System. In: Lippincott Williams & Wilkins editors. Langman's Medical Embryology. (12th ed) Philadelphia, Wolters Kluwer Health; 2012:201-7
36. Sweeney RM, Fischer H, McAuley DF. Nasal potential difference to detect Na⁺ channel dysfunction in acute lung injury. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2011;300(3):305-18.
37. Barth K, Bläsche R, Neißer A, Bramke S, Frank JA, Kasper M. P2X7R-dependent regulation of glycogen synthase kinase 3 β and claudin-18 in alveolar epithelial type I cells of mice lung. *Histochem Cell Biol*. 2016;146:757-68
38. Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol Review*. 2002;82(3):569-600.
39. Peker E, Kırimi E, Köstü M, Tuncer O, Acar MN. Yenidoğanda surfaktan uygulaması: Güncel Derleme. *Van Tıp Dergisi*. 2010;17(2):62-8.
40. Whitsett JA, Wert SE, Weaver TE. Alveolar surfactant homeostasis and the pathogenesis of pulmonary disease. *The Annual Review of Medicine*. 2010;61:105-19.
41. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary alveolar proteinosis syndrome. *Clinics in Chest Medicine*. 2016;37(3):431-40.
42. Bland RD, Carlton DP, Jain L. Lung fluid balance during development and in neonatal lung disease. In: Bancalari E, Polin RA, editors. *The Newborn Lung Neonatology Questions and Controversies*. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2008:141-65.
43. Helve O, Pitkänen O, Janér C, Andersson S. Pulmonary fluid balance in the human newborn infant. *Neonatology*. 2009;95(4):347-52
44. Wittekindt OH, Dietl P. Aquaporins in the lung. *European Journal of Physiology*. 2018;1-14.
45. Shehata MF. Regulation of the epithelial sodium channel [ENaC] in kidneys of salt-sensitive Dahl rats: insights on alternative splicing. *International Archives of Medicine*. 2009;2(1):28.
46. Helve O, Janér C, Pitkänen O, Andersson S. Expression of the epithelial sodium channel in airway epithelium of newborn infants depends on gestational age. *Pediatrics*. 2007;120(6):1311-6.

47. Helve O, Pitkänen OM, Andersson S, O'Brodivich H, Kirjavainen T, Otulakowski G. Low expression of human epithelial sodium channel in airway epithelium of preterm infants with respiratory distress. *Pediatrics*. 2004;113(5):1267-72.
48. Helve O, Andersson S, Kirjavainen T, Pitkänen OM. Improvement of lung compliance during postnatal adaptation correlates with airway sodium transport. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2006;173(4):448-52.
49. Li Z, Langhans SA. Transcriptional regulators of Na,K-ATPase subunits. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2015;3(66).
50. Yu L, Hales CA. Long-term exposure to hypoxia inhibits tumor progression of lung cancer in rats and mice. *BMC Cancer*. 2011;11(1):331.
51. Verkman AS. Role of aquaporins in lung liquid physiology. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2007;159(3):324-30.
52. Koshy S, Beard LL, Kuzenko SR, Li T, Folkesson HG. Lung fluid absorption is induced in preterm guinea pigs ventilated with low tidal volumes. *Experimental Lung Research*. 2011;37(1):44-56.
53. Gandhi SG, Law C, Duan W, Otulakowski G, O'Brodivich H. Pulmonary neuroendocrine cell-secreted factors may alter fetal lung liquid clearance. *Pediatric Research*. 2009;65(3):274-8.
54. Lei J, Nowbar S, Mariash CN, Ingbar DH. Thyroid hormone stimulates Na-K-ATPase activity and its plasma membrane insertion in rat alveolar epithelial cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2003;285(3):762-72.
55. Helms MN, Chen XJ, Ramosevac S, Eaton DC, Jain L. Dopamine regulation of amiloride-sensitive sodium channels in lung cells. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2006;290(4):710-22.
56. Ramachandrappa A, Jain L. Elective cesarean section: it's impact on neonatal respiratory outcome. *Clinics in Perinatology*. 2008;35(2):373-7.
57. Gidener S, Arıcı MA. Glukokortikoidler. *Turkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics*. 2012;5(1):25-33.
58. Jesse NM, McCartney J, Feng X, Richards EM, Wood CE, Keller-Wood M. Expression of ENaC subunits, chloride channels, and aquaporins in ovine fetal lung:

ontogeny of expression and effects of altered fetal cortisol concentrations. American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology. 2009;297(2):453-61.

59. Ramachandrappa A, Jain L. The Late Preterm Infants. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. (10th ed.) Philadelphia, Elsevier Health Sciences; 2014:584

60. Ye X, Acharya R, Herbert JB, Hamilton SE, Folkesson HG. IL-1beta stimulates alveolar fluid absorption in fetal guinea pig lungs via the hypothalamus-pituitary-adrenal gland axis. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2004;286(4):756-66.

61. Otulakowski G, Rafii B, Harris M, O'Brodovich H. Oxygen and glucocorticoids modulate alphaENaC mRNA translation in fetal distal lung epithelium. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology. 2006;34(2):204-12.

62. Smith DE, Otulakowski G, Yeger H, Post M, Cutz E, O'Brodovich HM. Epithelial Na(+) channel (ENaC) expression in the developing normal and abnormal human perinatal lung. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2000;161:1322-31.

63. Otulakowski G, O'Brodovich H. Thyroid hormone and Na-K-ATPase: more than simple transcription. American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. 2007;292(1):4-5.

64. Kara N. Sigara ve obezitenin tiroid fonksiyonlarına etkisi. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, 2015, Mersin (Danışman: Prof. Dr. Ertan MERT).

65. Wondisford FE, Dunlop RG. Thyroid Hormone Action. In: Jameson JL, Groot LD, editors. Endocrinology: Adult and Pediatric. (7th ed.) Philadelphia, Elsevier Saunders, 2016:1336-49.

66. Tekin YB, ESG. G. Gebelikte Tiroid Hastalıkları ve Neonatal Sonuçları. Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi. 2014;11(4):150-3.

67. Küçük Ö, Biçer S, Bakar F, Erdağ GÇ, Giray T, Çöl D ve ark. Sağlıklı term ve preterm yenidoğanlarda tiroid fonksiyonlarının karşılaştırılması. The Journal of Kartal Training And Research Hospital. 2012;23(1):21-4.

68. Raymond J, LaFranchi SH. Fetal and neonatal thyroid function: review and summary of significant new findings. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2010;17(1):1-7.
69. Bhargava M, Runyon MR, Smirnov D, Lei J, Groppoli TJ, Mariash CN, et al. Triiodo-L-thyronine rapidly stimulates alveolar fluid clearance in normal and hyperoxia-injured lungs. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2008;178(5):506-12.
70. Folkesson HG, Norlin A, Wang Y, Abedinpour P, Matthay MA. Dexamethasone and thyroid hormone pretreatment upregulate alveolar epithelial fluid clearance in adult rats. *Journal of Applied Physiology*. 2000;88(2):416-24.
71. Machado LU, Fiori HH, Baldisserotto M, Ramos Garcia PC, Vieira AC, Fiori RM. Surfactant deficiency in transient tachypnea of the newborn. *The Journal of Pediatrics*. 2011;159(5):750-4.
72. Hermansen CL, Mahajan A. Newborn respiratory distress. *American Family Physician*. 2015;92(11):994-1002.
73. Avery ME, Gatewood OB, Brumley G. Transient tachypnea of newborn. Possible delayed resorption of fluid at birth. *American Journal of Diseases of Children*. 1966;111(4):380-5.
74. Taylor PM, Allen AC, Stinson DA. Benign unexplained respiratory distress of the newborn infant. *Pediatric Clinics of North America*. 1971;18(3):975-1004.
75. Kumar A, Bhat BV. Epidemiology of respiratory distress of newborns. *Indian Journal of Pediatrics*. 1996; 63(1):93-8.
76. Dani C , Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M, et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. Italian Group of Neonatal Pneumology. *European Respiratory Journal*. 1999;14(1):155-9.
77. Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. *Obstetrics & Gynecology*. 2001;97(3):439-42.
78. Bhakoo ON, Narang A, Karthikeyan G, Kumar P. Spectrum of respiratory distress in very low birthweight neonates. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2000;67(1):803-4.

79. Özlü F, Tunç A, Yapıcıoğlu H, Yıldızdaş HY, Büyükkurt S. Geç prematüre doğan bebeklerin postnatal ilk 15 günde karşılaştıkları sorunların değerlendirilmesi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2017;60:39-45.
80. Uslu S, Zubarioglu U, Bulbul A. Early respiratory outcomes of late preterm infants. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2017;51(3):184-90.
81. Liem JJ, Huq SI, Ekuma O, Becker AB, Kozyrskyj AL. Transient tachypnea of the newborn may be an early clinical manifestation of wheezing symptoms. *The Journal of Pediatrics*. 2007;151(1):29-33.
82. Kheir AM, Ahmed TA. Prevalence, risk factors and short term outcome of infants with transient tachypnea of the newborn in sudan. *European Journal of Pharmaceutical and Medical Research*. 2016;3(10):23-6.
83. Swezey N, Tchepichev S, Gagnon S, Fertuck K, O'Brodovich H. Female gender hormones regulate mRNA levels and function of the rat lung epithelial Na channel. *The American Journal of Physiology*. 1998;274(2 Pt 1):379-86.
84. Pinter E, Peyman JA, Snow K, Jamieson JD, Warshaw JB. Effects of maternal diabetes on fetal rat lung ion transport. Contribution of alveolar and bronchiolar epithelial cells to Na⁺-K⁺-ATPase expression. *Journal of Clinical Investigation*. 1991;87(3):821-30.
85. Mitanchez D, Burguet A, Simeoni U. Infants born to mothers with gestational diabetes mellitus: mild neonatal effects, a long-term threat to global health. *The Journal of Pediatrics*. 2014;164(3):445-50.
86. Chasen ST, Madden A, Chervenak FA. Cesarean delivery of twins and neonatal respiratory disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999;181(5):1052-6.
87. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Türk neonatoloji derneği doğum salonu yönetimi rehberi. 2016 (Erişim Tarihi:09.03.2019) Available from: http://www.neonatology.org.tr/wp_content/uploads/2016/12/dogum_odasi_yonetimi.pdf
88. Takaya A, Igarashi M, Nakajima M, Miyake H, Shima Y, Suzuki S. Risk factors for transient tachypnea of the newborn in infants delivered vaginally at 37 weeks or later. *Journal of Nippon Medical School*. 2008;75(5):269-73.

89. Coşar H, Bulut Y, Yılmaz Ö, Temur M. Yenidoğan geçici takipnesi ve solunum yetmezliği olan yenidoğanlarda senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon ile senkronize olmayan nazal aralıklı zorunlu ventilasyonun karşılaştırılması. *The Journal of Pediatric Research*. 2016;3(3):154-8.
90. Kassab M, Khriesat WM, Bawadi H, Anabrees J. Furosemide for transient tachypnoea of the newborn. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(6).
91. Copetti R, Cattarossi L. The 'double lung point': an ultrasound sign diagnostic of transient tachypnea of the newborn. *Neonatology*. 2007;91(3):203-9.
92. Liu J, Wang Y, Fu W, Yang CS, Huang JJ. Diagnosis of neonatal transient tachypnea and its differentiation from respiratory distress syndrome using lung ultrasound. *Medicine*. 2014;93(27):197.
93. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013;14(1):29-36.
94. Dehdashtian M, Aletayeb M, Malakian A, Aramesh MR, Malvandi H. Clinical course in infants diagnosed with transient tachypnea of newborn: A clinical trial assessing the role of conservative versus conventional management. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2018;81(2):183-6.
95. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Prematüre ve hasta term bebeğin beslenmesi rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği*. 2018 (Erişim Tarihi:09.03.2019) Available from: http://www.neonatology.org.tr/wp-content/uploads/2016/12/premature_rehber_son_son.pdf
96. Kassab M, Khriesat WM, Anabrees J. Diuretics for transient tachypnoea of the newborn. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;21(11).
97. Taniguchi A, Hayakawa M, Matsusawa M, Hayashi S. Inhaled procaterol for the treatment of transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics International*. 2018;60(11):1014-9.
98. Vaisbourd Y, Abu-Raya B, Zangen S, Arnon S, Riskin A, Shoris I, et al. Inhaled corticosteroids in transient tachypnea of the newborn: A randomized, placebo-controlled study. *Pediatric Pulmonology*. 2017;52(8):1043-50.
99. Guzoglu N, Uras N, Aksoy HT, Eras Z, Oguz SS, Dilmen U. Dopamine treatment does not need speed recovery of newborns from transient tachypnea. *Journal of Perinatal Medicine*. 2016;44(4):477-80.

100. Mussavi M, Asadollahi K, Kayvan M, Sadeghvand S. Effects of nebulized albuterol in transient tachypnea of the newborn a clinical trial. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2017;27(3):8211.
101. Kim MJ, Yoo JH, Jung JA, Byun SY. The effects of inhaled albuterol in transient tachypnea of the newborn. *Allergy, Asthma & Immunology Research*. 2014;6(2):126-30.
102. Köksal N, Bayram Y, Baytan B. Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde mekanik ventilasyon tedavisi gören yenidoğanların retrospektif değerlendirilmesi. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2002;28(1):1-4.
103. Golshantafti M, Yavari T, Afrand M. Risk of wheezing attacks in infants with transient tachypnea newborns. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2016;26(1):2295.
104. Birnkrant DJ, Picone C, Markowitz W, El Khwad M, Shen WH, Tafari N. Association of transient tachypnea of the newborn and childhood asthma. *Pediatric Pulmonology*. 2006;41(10):978-84.
105. Oztekin O, Akyol M, Kalay S, Tezel G, Akcakus M, Oygur N. Investigation of the serum glucocorticoid kinase 1 gene in patients with transient tachypnea of the newborn. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013;26(10):990-4.
106. Landmann E, Schmidtpott M, Tutdibi E, Gortner L. Is transient tachypnoea of the newborn associated with polymorphisms in the epithelial sodium channel encoding gene? Investigation of the second transmembrane spanning domain of the α subunit. *Acta Paediatrica*. 2005;94(3):3117-323.
107. Aslan E, Tutdibi E, Martens S, Han Y, Monz D, Gortner L. Transient tachypnea of the newborn (TTN): A role for polymorphisms in the B-adrenergic receptor (ADRB) encoding genes? *Acta Pædiatrica*. 2008;97(10):1346-50.
108. Tutdibi E, Hospes B, Landmann E, Gortner L, Satar M, Yurdakök M, et al. Transient tachypnea of the newborn (TTN): a role for polymorphisms of surfactant protein B (SP-B) encoding gene? *Klinische Pädiatrie*. 2003;215(5):248-52.
109. Makri V, Hospes B, Stoll-Becker S, Borkhardt A, Gortner L. Polymorphisms of surfactant protein B encoding gene: modifiers of the course of neonatal respiratory distress syndrome? *European Journal of Pediatrics*. 2002;161(11):604-8.

110. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ* 2008;336(7635):85-7.
111. Türk Jinekoloji Ve Obstetrik Derneği (TJOD) 2013 Sezaryen Raporu (Erişim Tarihi:09.03.2019) Available from: <https://www.medikalakademi.com.tr/wp-content/uploads/2013/06/tjod-sezaryen-raporu-2013.pdf>
112. Derbent A, Tatli MM, Duran M, Tonbul A, Kafali H, Akyol M, et al. Transient tachypnea of the newborn: effects of labor and delivery type in term and preterm pregnancies. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2011;283(5):947-51.
113. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Elective caesarean section and respiratory morbidity in the term and near-term neonate. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 2007;86(4):389-94.
114. Huang K, Yan S, Wu X, Zhu P, Tao F. Elective caesarean section on maternal request prior to 39 gestational weeks and childhood psychopathology: a birth cohort study in China. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):22.
115. Ahimbisibwe A, Coughlin K, Eastabrook G. Respiratory Morbidity in Late Preterm and Term Babies Born by Elective Caesarean Section. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2019;000(000):1-6.
116. Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Mano Y, Hua L, Kikkawa F. Impact of warning bleeding on the cortisol level in the fetus and neonatal RDS/TTN in cases of placenta previa. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2015;28(9):1057-60.
117. Khushdil A, Baqai S, Ahmed M, Ahmed Z. Role of corticosteroids in reducing respiratory morbidity in neonates delivered by elective cesarean section before 39 weeks. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2018;28(12):906-9.
118. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Loannidis JP, McGoldrick E. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;8(CD006614.).
119. Hume R, Simpson J, Delahunty C, van Toor H, Wu SY, Williams FL, et al. Human fetal and cord serum thyroid hormones: developmental trends and interrelationships. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89(8):4097-103.

120. Behme RM, Mackley AB, Bartoshesky L, Paul DA. Thyroid function in late preterm infants in relation to mode of delivery and respiratory support. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2014;27(5-6):425-30.
121. Paul DA, Mackley A, Yenchu EM. Thyroid function in term and late preterm infants with respiratory distress in relation to severity of illness. *Thyroid*. 2010;20(2):189-94.
122. Kurek Eken M, Şahin Ersoy G, Çetinkaya S, Çam Ç, Karateke A. The effect of labour pain in caesarean delivery on neonatal and maternal outcomes in a term low-risk obstetric population. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2018;38(1):27-31.
123. Vibede L, Vibede E, Bendtsen M, Pedersen L, Ebbesen F. Neonatal pneumothorax: a descriptive regional danish study. *Neonatology*. 2017;111(4):303-8.