

**T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI**

**YENİDOĞANIN GEÇİCİ TAKİPNESİNDE SERUM N-
TERMİNAL PRO-BRAIN NATRİÜRETİK PEPTİDİN
ÖNEMİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

UZM. DR. SEMRA KARA

ANKARA 2010

**T.C.
FATİH ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
NEONATOLOJİ BİLİM DALI**

**YENİDOĞANIN GEÇİCİ TAKİPNESİNDE SERUM N-
TERMİNAL PRO-BRAIN NATRİÜRETİK PEPTİDİN
ÖNEMİ**

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. M. MANSUR TATLI

YANDAL UZMANLIK TEZİ

UZM. DR. SEMRA KARA

ANKARA 2010

İÇİNDEKİLER

Sayfa

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Akciğerde İyon Transportu	5
2.2. İyon Transportunun Regülasyonu	7
2.2.1. Na/K ATPaz	7
2.2.2. CFTR ve diğer klor kanalları	8
2.2.3. ENaC ve diğer sodyum kanalları	8
2.3. İyon transportunu kontrol eden faktörler	11
2.3.1. Hormonlar ve oksijen	11
2.3.2. Tiroid ve steroid hormonlar	11
2.3.3. Oksijen	12
2.4. İyon Taşıyıcılarının ve Kanallarının Koordinasyonu	13
2.5. Akuaporinler	14
2.6. Natriüretik Peptidler	17
2.6.1. Natriüretik peptidlerin reseptörleri	19
2.6.2. Natriüretik peptidlerin regülasyonu ve metabolizması	20
2.6.3. Natriüretik peptidlerin etkileri	22
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	26
3.1. İstatistiksel Analiz	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	34
6. SONUÇLAR	41
7. KAYNAKLAR	42

KISALTMALAR

NPR	:	Natriüretik peptid reseptörü
BNP	:	Brain natriüretik peptit
ANP	:	Atrial Natriüretik Peptit
NT-proBNP	:	N- terminal probrain natriüretik peptit
RDS	:	Respiratuvar distres sendromu
CFTR	:	Kistik fibrozis transmembran regülatör
ENaC	:	Epiteliyal sodyum kanalları
PKA	:	Protein kinaz A
TRH	:	Tirotropin releasing hormon
CHIP	:	Channel- forming integral protein
kDa	:	Kilo dalton
AQP1	:	Akuaporin 1
HRCT	:	High-resolution computed tomography
CNP	:	C-tipi natriüretik peptid
cGMP	:	Siklik guanizin monofosfat
cAMP	:	Siklik adenozin monofosfat
CRP	:	C-reaktif protein
İL-6	:	İnterlökin-6
PDA	:	Patent duktus arteriosus
C/S	:	Cesarian section

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince klinik ve teorik olarak yetişmemde büyük emekleri olan başta saygıdeğer hocam Sayın Prof. Dr. M. Mansur Tatlı olmak üzere tüm hocalarıma, tüm mesai arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına derin saygı ve Őükranlarımı sunar, teşekkür ederim. Hayatımın her anında koşulsuz en büyük desteğim olan eşime, onlara ayırmam gereken zamandan feragat eden oğlum Muti ve kızım Zeynep'e sonsuz teşekkür ederim.

Uzm Dr. Semra Kara

TABLolar VE ŐEKİLLER

	Sayfa
Tablo 1: Gruplara Göre Vakaların Demografik zellikler	28
Tablo 3: Çalışma Grubundaki Vakaların Klinik zellikleri Yönünden Dağılımlı	31
Şekil 1: Gruplara Göre Serum NT-proBNP Değerleri	32

ÖZET

Yenidoğanın geçici takipnesi, yenidoğan döneminde respiratuar distresin sık karşılaşılan nedenlerinden birisidir. Günler içerisinde kendiliğinden düzelmesine karşın, bazen mekanik ventilasyonu gerektirecek biçimde komplikasyonlarla seyrebilmektedir. Son yıllarda ratların alveoler tip II hücre kültürlerinde natriüretik peptitlerin etki ettiği reseptörlerin eksprese olduğu, atrial natriüretik peptidin (ANP) bu hücrelerde amilorid sensitif Na^+ transportunu böbrek tübüllerindeki benzer biçimde azalttığı ve dolayısıyla Na^+ reabsorpsiyonunu konsantrasyona bağımlı bir biçimde inhibe ettiği gösterilmiştir. BNP'nin bu reseptörlere etki ettiği bilinmektedir ve belkide akciğerde sıvı absorpsiyonunda bir rol üstlenebileceği düşünülmektedir. Biz bu çalışmamızda yenidoğanın geçici takipnesinin patogenezinde BNP'nin rolünü araştırmayı planladık.

Yenidoğanın geçici takipnesi tanısı alan 43 bebeğin doğumu takiben ilk 24 saat içerisinde ölçülen serum NT-proBNP düzeyleri, 29 sağlıklı yenidoğanla karşılaştırıldı. Grupların ortalama gestasyonel yaşları benzerdi (çalışma grubu: $35,7 \pm 1,7$ hafta, kontrol grubu: $35,7 \pm 0,8$ hafta). Çalışma grubunun ortalama NT-ProBNP düzeyi $6,7 \text{ ng/ml}$ ($1,3-21,0$) iken kontrol grubunda bu değer $7,5 \text{ ng/ml}$ ($2,7-21,0$) olup gruplar arasında NT-proBNP düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,491$).

Bu araştırmanın sonuçlarına göre, yenidoğanın geçici takipnesinin fizyopatolojisinde NT-proBNP'nin bir rolünün olmadığı ve etyolojide rol alması muhtemel diğer nedenlerin araştırılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Yenidoğanın Geçici Takipnesi, Natriüretik Peptid, N terminal proBNP, Respiratuar distres

ABSTRACT

Transient tachypnea of the newborn (TTN) also known as wet lung disease, is a common cause of respiratory distress in the newborn. Although TTN is usually benign and self-limited, it sometimes causes some complications like mechanical ventilation requirement. Its exact etiology and pathogenesis still remain obscure. Some studies showed that in type II alveolar epithelial cells of rat lung expressed natriuretic peptide receptors and atrial natriuretic peptide (ANP) decreases the amiloride sensitive Na^+ transport in the lungs so inhibits Na^+ reabsorption like in renal tubules with these receptors. BNP acts these receptors also and may be plays a role in absorption of lung fluid. In this study, we aimed to investigate the role of NT-proBNP in the pathogenesis of TTN. For this purpose, serum NT-proBNP concentrations of 43 newborns diagnosed as TTN were studied and compared with 29 healthy controls. The gestational ages of two groups were similar (TTN group: $35,7 \pm 1,7$; control group: $35,7 \pm 0,8$). The serum NT-proBNP concentrations were 6,7 ng/ml (1,3–21,0) and 7,5 ng/ml (2,7–21,0) in TTN and control group in respectively. There was no significant difference between the groups for NT-proBNP level.

In this study, we could not demonstrate any role of NT-proBNP in the pathogenesis of TTN although we believe that further studies are needed to investigate other etiological causes in pathogenesis of TTN.

Key Words: Transient Tachypnea of the Newborn, Natriuretic Peptide, N-terminal proBNP, Respiratory Distress

1. GİRİŞ

Yenidoğan geçici takipnesi, yenidoğan döneminde respiratuar distresin sık karşılaşılan nedenlerden birisidir. Genellikle benign seyirli ve günler içerisinde kendiliğinden düzelmesine rağmen bazen mekanik ventilasyon tedavisi gerektirecek ölçüde hipoksemi, pulmoner hava kaçakları ve persistan pulmoner hipertansiyona yol açabilmektedir (1, 2). Bu tür komplikasyonların gelişmesi durumunda yenidoğanın yoğun bakımda kalış süresi daha da uzamaktadır. Bu nedenlerle, yenidoğan bebekler için önemli bir sağlık sorunudur (3).

Ancak günümüzde hala yenidoğanın geçici takipnesinin fizyopatolojisi tam olarak açıklanamamış ve buna bağlı olarak destekleyici tedavi dışında spesifik ve etkili bir tedavi yöntemi bulunamamıştır. Yenidoğan geçici takipnesinin, fetal akciğer sıvısının absorpsiyonunda en önemli rolü oynadığı bilinen amilorid sensitif sodyum kanallarının disfonksiyonu nedeniyle gelişebileceği tahmin edilmektedir (4). Fetal hayatta akciğerlerin gelişimi için gerekli olan sıvı pulmoner epitel tarafından sekrete edilmekte ve kompleks bir takım etkileşimlerle, perinatal dönemde ve doğumdan sonra aynı pulmoner epitelyum, sıvı absorpsiyonunu gerçekleştirerek akciğerlerdeki sıvının temizlenmesini ve gaz değişimini mümkün kılmaktadır.

Beyin natriüretik peptidin (BNP), kalp ventrikül hücrelerinden (myositler) dolaşımdaki yüklenmeye cevap olarak sentez ve sekrete edilip, vücuttaki su-elektrolit dengesi ile kan basıncının düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. ProBNP bir pro (öncül) proteindir ve 32 aminoasitlik aktif BNP'ye ve N terminalinde NT-proBNP olarak adlandırılan 76 aminoasitlik iki parçaya ayrılır. BNP-NT-proBNP ventriküllerden

volüm ve basınç yükselmesine bağı olarak salgılanmaktadırlar. Vücutta temel olarak diüretik, natriüretik ve vazodilatatör etkileri gösterir. Natriüretik peptitlerden biri olan “Atrial Natriüretik Peptidin (ANP)” solunum distresi olan yenidoğanlarda azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (5, 6).

Alveoler tip II hücre kültürlerinde natriüretik peptitlerin etki gösterdiği NPR-A ve NPR-B reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. ANP bu reseptörler üzerinden etki ederek bu hücrelerde amilorid sensitif Na⁺ transportunu azaltır ve dolayısıyla Na⁺ reabsorbsiyonunu konsantrasyona bağımlı bir biçimde inhibe eder (7). BNP'nin de NPR-A reseptörüne yüksek afinitesi olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla BNP'nin de akciğerde bu reseptörlere etki ederek sıvı absorpsiyonunda bir rol üstlenebileceği düşünülebilir. Başka bir çalışmada BNP'nin domuzlarda trakeal düz kaslarda relaksasyon yaptığı, ovalbüminin neden olduğu bronkokonstriksiyonu ve mikrovasküler kaçağı azalttığı gösterilmiştir (8). Natriüretik peptitlerin surfaktan üretimi ve fonksiyonu üzerine etkisinin bulunduğunu gösteren çalışma da mevcuttur (9). Biz de bu çalışmada yenidoğanın geçici takipnesi olan bebeklerde daha önceden araştırılmamış olan serum NT-proBNP düzeylerini ölçerek sağlıklı yenidoğanlarla karşılaştırmayı ve böylece yenidoğanın geçici takipnesinin fizyopatolojisinde NT-proBNP nin rolünü araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

Yenidoğanın geçici takipnesi, yenidoğan döneminde respiratuar distresin sık karşılaşılan nedenlerinden birisidir ve ilk olarak 1966 yılında tanımlanmıştır (10). Karakteristik olarak doğumu takiben ilk 6 saatte başlayan takipne, solunum güçlüğü ile seyreden sıklıkla iyi seyirli ve kendini sınırlayan bir klinik durumdur. Genellikle postnatal 2-5 gün içerisinde düzelirse de 8 güne kadar devam edebilir. Akciğer grafisinde “yaş akciğer” olarak tanımlanan bulgular mevcuttur. Bunlar hiperaerasyon, hafif kardiyomegali, pulmoner vasküler yapılarda belirginleşme, plevral ve interstisyel alanlarda sıvı görünümüdür (2, 11, 12). İnterstisyumdaki sıvı hilustan başlayan ışınal tarzda infiltrasyon şeklinde bulgu verir. Genellikle iyi seyirli olup kendiliğinden düzelmesine karşın daha az sıklıkla ventilasyon tedavisi gerektirecek ölçüde hipoksemi, pulmoner hava kaçakları ve persistan pulmoner hipertansiyon ile komplike olup morbiditeye sebep olabilmektedir (3, 13, 14). Yenidoğan bebeklerde sık görülmesi, komplikasyonlarla seyredebilmesi ve yoğun bakım ünitesinde bakım gerektirmesi nedeniyle önemlidir.

Yenidoğanın geçici takipnesinin fizyopatolojisinde, fetal akciğer sıvısının absorpsiyonunun gecikmesi ve bunun sonucunda akciğerlerde ödemin gelişmesi rol oynar (2). Genellikle term ve terme yakın bebeklerde ortaya çıkmasına rağmen prematürelere de gözlenebilir. Prematüre doğan ya da doğum eylemi olmaksızın sezaryen ile doğan bebeklerde fetal akciğer sıvısının temizlenmesine fırsat olmayınca bu bebekler akciğerlerinde fazla sıvıyla doğarlar. Doğumdan sonra alveollerdeki sıvı ekstraalveoler interstisyuma geçer ve perivasküler dokular ile interlober fissürlerde

birikir. Daha sonra buradan lenfatikler aracılığı ile ya da direkt olarak küçük kan damarlarına geçerek temizlenir. Bu süreç sırasında interstisyumdaki sıvının küçük havayollarına yaptığı baskı ile hava yolu obstrüksiyonu ve inspire edilen havanın dışarı çıkmaması sonucu hiperaerasyon gelişir. İyi havalanamayan akciğer ünitelerinin perfüzyonunun devamı ile ventilasyon-perfüzyon oranı bozulur ve hipoksi gelişir. Bu bebeklerde sıklıkla hipoproteineminin olması, ayrıca plazma onkotik basıncının düşük olmasının da akciğerdeki sıvının yeterli biçimde absorbe edilememesine yol açtığını düşündürmektedir (15). Ayrıca yenidoğanın geçici takipnesi gelişmiş olan bebeklerde, artmış pulmoner vasküler basınç ve bir miktar ventriküler disfonksiyonun olduğu, bunun duktus torasikusun fonksiyonunu bozarak interstisyel sıvının lenfatik akım aracılığı ile temizlenmesini olumsuz etkilediği düşünülmüştür (14).

Yenidoğanın geçici takipnesinin nedenleri arasında hafif ve geçici surfaktan eksikliği de düşünülmektedir. Bu konuda surfaktan proteinlerinin genlerinde polimorfizmin incelendiği bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada Alman ve Türk bebekler incelenmiştir. Yenidoğanın geçici takipnesi ve sağlıklı olan Türk bebekleri ile respiratuvar distres sendromlu (RDS) Alman prematüre bebekler üzerinde yapılan çalışmada bu bölgelerde polimorfizm bulunamamıştır. Ancak bu araştırmada denek sayısı sınırlı olduğundan bir genelleme yapılmasının mümkün olmadığı belirtilmiştir (16). Başka bir deyişle fetal akciğer sıvısının rezorbsiyonundaki gecikmeye yol açabilen genetik bir eğilim henüz kanıtlanamamıştır (17).

Bu fizyopatolojik mekanizmalar sonucunda geliştiği düşünülen yenidoğanın geçici takipnesinde sıklıkla annenin aşırı sedasyonu, maternal diyabetin varlığı, elektif sezaryen ile doğum öyküsü ve erkek cinsiyet mevcuttur. Klinikte en çarpıcı bulgu takipnedir. Solunum sayısı genellikle 60-120 /dk dır. Respiratur distresin diğer bulguları

olan inleme, interkostal retraksiyonlar ve burun kanatlarının solunuma katılması gözlenir. Hipoksemi genellikle hafif ancak bazen belirgin olabilir. Genellikle 2-3 gün içerisinde respiratuar distres ile birlikte akciğer grafisindeki bulgular da düzelir (2).

2.1. Akciğerde İyon Transportu

Fetusta akciğerlerin gelişebilmesi için akciğer epiteli tarafından sürekli olarak sıvı sekresyonu yapılır ve fetal hayatta akciğerler “fetal akciğer sıvısı” ile doludur. Postnatal dönemde de, humidifikasyon ve mukosilyer aktivite için fetal döneme oranla çok daha az miktarda sıvı sekresyonu akciğer epiteli tarafından gerçekleştirilir. Doğumdan birkaç gün önce ve doğum sırasında fetal akciğer sıvısı absorbe edilerek, doğumla birlikte akciğer hava ile dolu hale geçer. Akciğer epiteli fetal dönemde sıvı sekrete ederken, postnatal hayatta bu fonksiyon önemli ölçüde biter ve sıvı absorpsiyonu başlar (18, 19). Son birkaç yıl içerisinde akciğerdeki sıvı homeostazına katılan iyon taşıyıcıları ve kanallarının genetik kontrollerini sağlayan genlerin bulunması ile bu taşıyıcı ve kanalların nasıl çalıştıkları anlaşılabilmiş, böylece anormal iyon transportu nedeniyle gelişen veya hyalen membran hastalığı gibi klinik seyri kötüleşen hastalıklara yeni yaklaşımların doğabileceği konusunda umut belirmiştir (4, 18, 20).

Akciğerdeki iyon transportunun yönü ve miktarı mevcut fizyolojik ve patolojik durumlara göre değişir. Fetal akciğer, sıvı salgılayan bir organdır ve term bir bebekte akciğerlerden sekrete edilen sıvı miktarı 3 ml/kg/saat olup fetal böbreklerin ürettiği idrar miktarına yakındır. Doğuma yaklaşıldığında ve doğum sırasında akciğer lümenindeki sıvı hızlıca absorbe edilir ve akciğerler hava ile solunuma hazır hale gelir. Doğumdan sonra, akciğerde sıvı sekresyonu ve absorpsiyonu arasında hassas bir denge kurulur ve epitelial yüzey üzerinde ince bir sıvı tabakasının kalması sağlanır. Postnatal hayatta sıvı

transortunun yönü akciğerin değişik bölgelerinde farklılık gösterir. Alveoler epitelde primer olarak absorpsiyon, submukozal glandlarda sekresyon, hava yollarında ise hem absorpsiyon hem de sekresyon yapılır.

Akciğerde sıvı sekresyonu, intersitisyumdan lümene klor (Cl⁻) iyonlarının aktif olarak taşınmasıyla sağlanır. Sıvının absorpsiyonu ise sodyum (Na⁺) iyonlarının ters yönde net transportunu takiben gelişir. Hem klor sekresyonu, hem de sodyum absorpsiyonu için gerekli enerji akciğer epitelinin bazolateral membranındaki Na/K ATPaz tarafından sağlanır. Klor iyonu, intersitisyumdan önce bazolateral membrandaki Na/K/2Cl kotransporterleri ile hücre içine girer, sonra da hücrenin apikal membranındaki değişik tip klor kanalları ile lümene geçer. Sodyum apikal yüzeydeki Na kanallarıyla hücre içine girer daha sonra bazolateral membrandaki Na/K/ATPaz ile intersitisyuma pompalanır. Hücre içindeki cAMP hem klor sekresyonu hem de sodyum absorpsiyonunun aktivasyonunda sekonder messenger rolünü üstlenmiştir (18, 21).

2.2. İyon Transportunun Regülasyonu

2.2.1. Na/K ATPaz

Pulmoner epitelyum hücrelerinin bazolateral membranında yerleşmiş bu iyon pompasının alfa, beta ve gama olmak üzere üç altbirimi tanımlanmıştır. Bunların her birinin de değişik izoformları vardır. Memelilerde bunlardan özellikle alfa 1 ve beta 1'in fonksiyonel olduğu sanılmaktadır. İlkinin fonksiyonda, ikincisinin de fonksiyonun regülasyonunda yer aldığı düşünülmektedir. Na/K ATPaz'ın ekspresyon ve fonksiyonu gelişimsel olarak düzenlenir. Hem tavşan alveoler tip 2 hücreleri, hem de farelerde yapılan deneylerde gebeliğin erken dönemlerinde tüm akciğerde Na/K ATPaz mRNA

ekspresyonun düşük düzeylerde olduğu; gebeliğin sonuna doğru arttığı ve doğumdan hemen önce de en yüksek düzeyine ulaştığı gösterilmiştir (22, 23). Doğum eyleminin bu etkisi Na/K ATPaz'ın döngüsünün artmasına, doğumdan sonraki pompa aktivitesindeki artışın ise hücre başına düşen Na/K ATPaz miktarının artmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (22). Alfa 1 ve beta 1 altbirimlerinin akciğerdeki dağılımı da benzer şekilde gelişimsel farklılıklar gösterir. Fetal dönemde alfa 1 mRNA epitelyum ve endotelde eksprese olurken, beta 1 mRNA ekspresyonu sadece epitele lokalizedir. Na/K ATPaz'ın alveolar tip 2 hücrelerin bazolateral yüzeyinde bulunup alveoler tip 1 hücrelerde bulunmaması ile postnatal dönemdeki mRNA dağılımı arasında uyum söz konusudur (24, 25).

2.2.2. CFTR ve diğer klor kanalları

Kistik fibrozis transmembran regülatör (CFTR), akciğer epitelinin apikal membranından klor sekresyonunda önemli bir rol oynar. İntrasellüler cAMP ve ATP ile regüle edilir. Ancak kistik fibrosizli hastaların fetal dönemdeki akciğer gelişimlerinin normal olması, intrauterin dönemde klor sekresyonunun başka bir yolla olduğunu düşündürür. Gerçekten de hücre içi kalsiyum ile aktive olan ve hücre dışı nükleotidler ile regüle edilen başka klor kanalları mevcuttur. Postnatal akciğer epitelinde ve izole edilmiş alveoler tip 2 hücrelerinde bugüne kadar belirgin bir klor üretimi gösterilmemiştir. CFTR mRNA ekspresyonu da Na/K ATPaz gibi gelişimsel olarak düzenlenir. İnsan fetal akciğerinde ilk trimesterde tüm akciğerde yaygın olarak eksprese edilirken, postnatal dönemde sadece küçük havayolları epitelinde eksprese olur ve alveoler epitelde CFTR ve mRNA ekspresyonu yoktur (18).

2.2.3. ENaC ve diğer sodyum kanalları

Perinatal dönemde akciğerdeki fetal akciğer sıvısının temizlenmesi işleminin amilorid – sensitif sodyum kanalları (ENaC) aracılığıyla olduğu tahmin edilmektedir. Bu absorbtif mekanizma intraselüler cAMP ile aktive olur. Ancak bu aktivasyon sadece gebeliğin son günlerinde ve dolaşımdaki epinefrin konsantrasyonunun artmasıyla gerçekleşir. Akciğerlerde, distal kolonda, tükürük bezlerinde, ter bezlerinde ve böbrek toplayıcı kanallarında bulunan ENaC sodyumun ve buna bağlı suyun emilmesinde önemlidir. Epitelde sodyum taşınması iki aşamada olur. Epitel hücrelerinin apikal membranında bulunan ENaC, sodyumu hücre içine taşır. Hücre içine giren Na^+ bazolateral membrandaki Na/K ATPaz ile hücre dışına atılarak, sodyumun hücre içinde taşınması tamamlanır. Bu taşınmada kontrol ENaC ile sağlanır. Hızlı açılıp kapanarak çalışan diğer iyon kanallarının tersine, ENaC büyük ölçüde birçok reseptör ve transporter gibi hücre yüzeyindeki miktarı, endositozu ve parçalanmasıyla kontrol edilir. ENaC kanalı bir diüretik olan amilorid ile bloke edilebilir. ENaC kanalları üç benzer, ancak aynı olmayan altbirimden (α , β , γ) oluşur. Etkin ENaC ikisi α , biri β ve biri γ altbirim olmak üzere tetramer yapısındadır. Tek başına α altbirimi fonksiyonel bir kanal görevi görebilirken, β ve γ altbirimleri tek başlarına veya birlikte bir kanal oluşturamazlar. Ancak β ve γ altbirimlerinin bulunması kanalın etkinliğini ve ömrünü artırır. Fazla Na^+ taşınması gerekmeyen durumlarda (örneğin fazla Na^+ alınmadığı, solunum yollarının epitelinin zedelenmediği, fazla oksijenle karşılaşmadığı durumlarda) α altbirimi az miktarda yapılır; kullanılmayan β ve γ altbirimleri hücre içinde proteozomlar tarafından parçalanır. Diğer bir deyişle ENaC yapımı α altbiriminin yapılması ile denetlenir (25). Alfa-ENa kanalları çalışamaz duruma getirilmiş farelerin doğumdan sonra akciğerlerindeki sıvının temizlenemeyip ilk 24 saatte öldükleri gösterilmiştir (26). Bu

çalışma, perinatal akciğer sıvısının temizlenmesinde ENaC'nın kritik rolünü ve eksikliğinin diğer sıvı absorpsiyon mekanizmaları ile telafi edilemediğini göstermektedir.

Aldosteron ve deksametazon α alt-birimini yapımını arttırırken β ve γ altbirimlerinin yapımı üzerinde etkileri yoktur. ENaC yoluyla Na^+ taşınması esas olarak iki hormonal yolla düzenlenir. Bu hormonlar aldosteron ve vasopressindir. Aldosteron, "heat shock protein"leri 90, 70 ve 50 ile kompleks yapan mineralokortikoid reseptörlere bağlanır. Bu kompleks içine girerek "hormona duyarlı elemanlara" bağlanır ve birçok genin transkripsiyonunu artırır. ENaC bunlardan biridir. Kortikosteroidler de benzer yolla Na^+ taşınmasını artırır. Vazopressin, böbrek toplayıcı kanallarında bazolateral membrandaki V2 reseptörlerine bağlanarak cAMP ve PKA (protein kinaz A) yoluyla Na^+ taşınmasını artırır. Bu yolla Na^+ taşınması (dakikalar içinde), özel protein yapımı gerektirmediğinden, aldosteron yoluyla yapılan taşınmadan çok daha hızlıdır. Hücre içinde Nedd4 ve protein ligazları (özellikle Nedd4-2, diğer adıyla Nedd4L), ENaC'nın α , β ve γ altbirimlerine bağlanarak hücre yüzeyinde ENaC ekspresyonunu, dolayısıyla Na^+ taşınmasını azaltır. Aldosteron ve vazopressin, Nedd4-2 nin üç yerinde fosforilasyon yaparak, Ned4-2'nin ENaC na bağlanmasını önlerler, böylece ENaC ekspresyonu, dolayısıyla Na^+ taşınması arttırırlar.

Doğumdan sonra fetal akciğer sıvısının rezorpsiyonundaki gecikme yenidoğan bebeklerin geçici takipnesine neden olur. Bu bebekler genellikle prematüre ve eylemsiz sezaryenle doğmuş bebeklerdir. β -adrenerjik uyarımın cAMP düzeyini artırarak ENaC'yi aktive ettiği gösterilmiştir. Bununla birlikte doğrudan adrenalın verilmesinin benzer etkisi yoktur (27). Glukokortikoidler ve tiroid hormonları da immatür akciğerde ENaC yapım ve aktivitesini arttırmaktadır (28). Bebeklerin gebelik yaşları büyüdükçe

solunum yollarında Na⁺ absorpsiyonu artar; bu ENaC'lerin sayısındaki artışa bağlıdır. RDS'li bebeklerde bunların sayısı, buna bağlı olarak solunum yollarında Na⁺ absorpsiyonu daha azdır (29-31). Yenidoğan bebeklerde ENaC ile akciğer kompliyansı arasında yakın ilişki bulunmuştur (32). Buna karşılık β ve γ altbirimlerinin yapılamaması durumunda akciğer bulguları yoktur; fareler psödohipoaldosteronizme bağlı elektrolit dengesizliğinden ölürlür (33, 34). ENaC'nın altbirimlerinin yapımı 12 ve 16. kromozomlarda bulunan genler tarafından kontrol edilir. Bu genlerle promotor bölgelerinde çeşitli polimorfizmler ve mutasyonlar tanımlanmıştır. ENaC'nın etkinliğinde α altbirimi önemli olduğundan bunun yapımı ile ilgili polimorfizmler daha çok incelenmiştir (35, 36). ENaC gen poliformizminin yenidoğanın geçici takipnesinin ortaya çıkmasında önemli olabileceği ileri sürülmüştür. ENaC fonksiyonunda bozulmaya neden olan en önemli aday bölgeler α altbirimin ekson 12 ve ekson 13 bölgeleri olduğundan bu bölgedeki polimorfizm incelenmiştir(37).

2.3. İyon transportunu kontrol eden faktörler

2.3.1. Hormonlar ve oksijen

Koyunlarda yapılmış çalışmalarda, endojen fetal katekolaminlerin akciğerin net sıvı salgılayan bir organ halinden sıvı absorbe eden bir organ haline dönmesini önemli bir şekilde tetiklediği gösterilmiştir (38). Daha sonraları akciğerin sıvı absorpsiyonu için katekolaminlere cevap vermesinin tiroid ve steroid hormonlarının varlığına bağlı olduğu anlaşılmıştır (39). Ayrıca ortamın oksijen basıncı da sıvı ve sodyum absorpsiyonu için önemli bir moderatördür (40). Bu faktörler şu ana kadar bilinen ve bir arada perinatal akciğer sıvı absorpsiyonunu düzenleyen en etkili faktörlerdir (18).

2.3.2. Tiroid ve steroid hormonlar

Hem aktif tiroid hormonları hem de steroid hormonlar, plasentanın geçirimsiz olması ve fetal üretimin çok az olması nedeniyle hayatın büyük bir kısmında son derece düşük düzeydedir. İnsanda 30. haftadan sonra her iki hormon düzeyi de artmaya başlar. Koyunlarda bu hormonların düzeylerinin yükselmesi epinefrin infüzyonuna cevap olarak akciğer sıvı absorpsiyonun arttığı dönemle aynıdır. Erken gestasyonel dönemde tiroidektomi yapılan koyunlarda epinefrin infüzyonuna rağmen akciğerde sıvı absorpsiyonu olmaz (41). Tiroid ve steroid hormonlar, in vitro çalışmalarda fetal akciğer sıvısının absorpsiyonu üzerindeki etkilerini tek başlarına göstermezler. Ancak bunun tersine yüksek doz kortizol fetal rat alveoler tip II hücrelerine Na⁺ absorpsiyonunu artırır (42). Anneden geçen deksametazon ve tirotropin releasing hormon (TRH) fetal akciğerde alfa-ENaC mRNA ekspresyonunu artırırken, beta ve gama altbirimlerinin ekspresyonlarını etkilemez. Fetal AT I hücre kültürlerinde deksametazon, alfa- ENaC mRNA ekspresyonunu ve Na⁺ akımını artırır. Triiyodotironin yalnız başına etkili değildir ancak deksametazonun etkisini güçlendirir.

Tiroid hormonlarının bazı dokularda Na/K ATPaz'ı stimule ettiği de düşünülmektedir ancak akciğerdeki Na/K ATPaz üzerine etkilerine ait yeterli kanıt yoktur. Katekolaminler böbrekte Na/K ATPaz aktivitesini inhibe ederken, diğer dokularda artırır. Perinatal dönemde akciğerde Na⁺ absorpsiyonunu asıl stimulanı olan B-adrenerjik agonistlerin akciğer Na/K ATP azı üzerine olan etkileri bilinmemektedir (18, 43).

2.3.3. Oksijen

Doğumda akciğerlerde oksijen basıncında dramatik bir artış olur. Fetal dönemde alveoler PO_2 25 mmHg iken postnatal dönemde bu 100 mmHg ya yükselir. Bu ani değişiklik oksijenin perinatal akciğer sıvısı absorpsiyonunda rolü olabileceğini düşündürülebilir. Gerçekten de oksijenin amilorid-sensitif Na absorpsiyonunu ve alfa-ENaC subunit ekspresyonunu arttırdığı deneysel olarak gösterilmiştir ancak oksijenin bu etkisinin hangi mekanizma ile olduğu bilinmemektedir (40).

2.4. İyon Taşıyıcılarının ve Kanallarının Koordinasyonu

Major iyon taşıyıcılarının ve kanallarının aktiviteleri gelişimsel, hormonal ve çevresel faktörlerin gen ekspresyonlarını etkilemeleri ile koordine edilir. Fetal ve postnatal hayatta akciğerlerde tanımlanan üç ayrı sıvı regülasyonu vardır:

- Fetal hayatta sıvı sekresyonu
- Perinatal dönemde hızlı sıvı absorpsiyonu
- Postnatal hayatta dengelenmiş sıvı absorpsiyon ve sekresyonu

Gebeliğin ilk ve orta dönemlerinde akciğerlerin her bölgesinde fazla miktarda CFTR mRNA ekspresyonu vardır. Gebeliğin sonlarına doğru CFTR mRNA sadece küçük havayollarında bulunurken, Na/K ATPaz ve alfa-ENaC mRNA ekspresyonunda belirgin artış olur. Ancak bunların etkisi doğuma kadar başlamaz ve fetal akciğer sıvı sekresyonuna devam eder. Doğum eyleminin başlaması ile fetal dolaşımda artan epinefrin düzeyi ve doğumla birlikte artan oksijen basıncı ile birlikte ENaC'ları aktive olurlar ve sıvı absorpsiyonu gerçekleşir. Perinatal periodda insanda rezidüel akciğer sıvısı 150 ml kadardır ve bu sıvı 4-6 saat içerisinde absorbe olur. Na^+ kanallarının aktivasyonunda asıl stimulusun epinefrin salgısı olduğu ve oksijenin de katkısı olduğu

düşünülmektedir. Oksijen şüphesiz ENaC mRNA ekspresyonunu artırır, ancak yeni bir proteinin üretimi için minimum zamanın 4-6 saat olduğu düşünülürse oksijenin Na⁺ absorpsiyonunu artırıcı etkisi uzun dönemde olmalıdır (18).

Yenidoğanın akciğerinden fetal akciğer sıvısı temizlendikten sonra, sıvı sekresyon ve absorpsiyondaki denge başlıca iyon kanalları ve taşıyıcılarının yerleşimindeki farklılıklar ve birbirleriyle olan etkileşimlerle sağlanır. Akciğerin distal bölgelerinde, Na/K ATPaz ve alfa-ENaC alveoler tip II hücreleri bulunur ve pulmoner ödemin gelişmesini önleyecek biçimde yerleştikleri düşünülür. Bunların her ikisinin de oksijen ile fonksiyonlarının artması sayesinde, postnatal dönemde akciğerlerin distal bölgelerinde sürekli olarak sıvı absorpsiyonu devam eder. Küçük havayollarında postnatal dönemde alfa1 ve beta1 Na/K ATPaz ve CFTR'in daha yoğun olarak bulunması, akciğerin bu bölgesinde doğumdan sonra da sıvı sekresyonunun devam etmesi ile uyumludur. Son zamanlarda CFTR' nin kendi başına Na absorpsiyonunu ENaC üzerinden inhibe edebildiği gösterilmiştir (44). Bu, CFTR' nin defektif olduğu durumlarda havayolu epitelinden sodyumun hiperabsorpsiyonunu açıklayabilir. Bu gözlemler, akciğerde iyon ve sıvı dengesinde apikal membrandaki kanalların sayı ve aktivitesinin düzenlenmesi kadar, kanalların kendi aralarındaki etkileşimlerinin de önemli olduğunu göstermektedir (18).

2.5. Akuaporinler

Suyun hücre membranından geçişinde iki ayrı mekanizma vardır:

- suyun fosfolipid tabakadan basit difüzyon ile geçişi
- suyun, “akuaporin” olarak bilinen özel transport proteinleri ile hızlı geçişi

Civalı bileşiklerin eritrositler ve renal proksimal tubul hücrelerinde su transportunu inhibe ettiklerinin gösterilmesi ile özel su transport proteinlerinin varlığı anlaşılmış oldu. Akuaporinler yapıları ve önemleri son yirmi yılda anlaşılmış hücre zarındaki “su kanalları”dır. Bu konuda yapılan yoğun çalışmalardan sonra, ancak CHIP 28’in (channel-forming integral protein of 28 kDa) keşfi ve molekuler su kanalının olduğunun anlaşılması ile ilk akuaporin olan akuaporin 1 (AQP1) tanımlanmış oldu (45). AQP1 suyun serbestçe geçişine izin verirken, diğer küçük yüksüz moleküllerin, iyonların hatta protonların geçişine izin vermez. Bu proteinler bitkiler, bakteriler ve mayalarda da tanımlanmıştır. Eksikliklerinin bazı hastalıklara neden olduğu gösterilmiştir. Örneğin AQP2 mutasyonları nefrojenik diyabetes insipidusa; AQP0 mutasyonları bazı konjenital kataraktlara; gözyaşı ve tükürük bezlerinde AQP5 yokluğu Sjögren sendromuna neden olmaktadır. Akciğerde en az dört akuaporinin bulunduğu bilinmektedir: AQP1, AQP3, AQP4 ve AQP5. Bugüne kadar incelenen memeli türlerinde akuaporinlerin dağılımlarının küçük farklılıklar gösterdiği saptanmıştır. İnsan, koyun, fare ve sıçan bronşlarında dört tip akuaporin bulunurken; insan bronşiollerinde AQP1 ve AQP3, koyun bronşiollerinde AQP1, AQP3 ve AQP4 bulunur. Sıçan ve faredekiler bilinmemektedir. AQP1 alveollerin etrafındaki damarların endotel hücrelerinin, AQP4 hava yolu epitelyum hücrelerinin ve AQP5 alveoler epitel hücrelerinin membranlarında bulunur. Akuaporinlerin hücre membranlarında yoğunluk gösterdikleri bölgeler farklıdır. AQP1 akciğerlerde en çok damarların endotelinde, özellikle alveollerin etrafındaki damar pleksusundaki endotel hücrelerinin membranlarında; AQP3 proksimal ve terminal bronşiolleri döşeyen epitelyum hücrelerinin apikal membranlarında ve tip II pnömositlerin bazolateral membranlarında, AQP4 trakea ve bronş epitelinin bazolateral membranlarında; AQP5 alveoler tip I

hücrelerin apikal membranlarında bulunur. Ancak bu kadar basit bir ayırım yapılması mümkün değildir. Aynı hücrenin farklı yüzey membranlarında değişik akuaporinler bulunabilir. Respiratuar sistemde gerçekleşen kompleks sıvı hareketlerinin birden fazla değişik akuaporinin birbiri ile uyumlu biçimde ve bir arada etkileşmesi ile gerçekleştiği düşünülmektedir. Akciğerin prematuritesi, kistik fibrozis, astım, pulmoner ödem ve akut respiratuar distres sendromu gibi pek çok akciğer patolojisinde, havayollarındaki suyun hareketleri rol oynar.

Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda AQP1 geninde delesyon olan hayvanlarda alveoler kapiller osmotik su geçirgenliğinin 10 kat azaldığı, aynı durumun AQP5 delesyonu olan hayvanlarda da görüldüğü, ancak hem AQP1 hem de AQP5 delesyonu varsa alveoler-kapiller osmotik su geçirgenliğinin otuz kat azaldığı görülmüştür. AQP3 ve AQP4 delesyonu olan hayvanlarda üst hava yollarının osmotik su geçirgenliği de azalmaktadır (46-48). AQP1 en ilkel canlılardan beri membranda su hareketlerini sağlayan bir kanaldır. Önceleri eritrositlerde ve böbrek proksimal tubülü hücrelerinde tanımlanmıştır. Eritrositlerde bu kanal Colton-kan grubu olarak bilinmektedir. AQP1 eksikliği olanların idrar konsantrasyonunu artırmadaki yetersizlikleri dışında böbrek işlevleri sınırdadır normaldir. Beşi normal, ikisinde AQP1 eksikliği olan yedi erişkin üzerinde HRCT (high-resolution computed tomography) ile yapılan bir çalışmada intravenöz sıvı yüklenmesine cevap olarak pulmoner damarların genişlediği; hava yollarının lümenlerinde değişiklik olmadığı, buna karşılık hava yollarının duvar kalınlıklarının arttığı gösterilmiştir. AQP1 eksikliği olanlarda havayollarını etrafında bu şekilde sıvı birikmesi muhtemelen endotelden sıvı ekstravazasyonuna bağlıdır (49). Bilindiği kadarıyla bugüne kadar yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı olan bebeklerde akuaporin düzeyleri konusunda bir çalışma yapılmamıştır. Postnatal

adaptasyonda alveoler sıvının temizlenmesinde akuaporinlerin önemli etkileri olduğu sanılmaktadır (50). Hayvan deneylerinde AQP1,AQP3, AQP4 ve AQP5'in doğumdan önce geliştiklerini, hatta AQP1 ve AQP5'in erişkinlerden fazla bulunduğu gösterilmiştir (51). Doğumdan hemen sonra AQP4 ekspresyonunun zirve yapması, bu su kanalının alveollerdeki suyun temizlenmesinde çok önemli olduğunu düşündürmektedir (52). Anneye verilen kortikosteroidler AQP1'i artırırken, AQP5'i etkilememektedir (53). AQP4 de glukokortikoidler ve beta-adrenerjik agonistlerle artış göstermektedir (52). Hava yollarındaki sıvının asidifikasyonunun, AQP3 yoluyla suyun taşınmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu durum asfiktik ve asidotik bebeklerde akciğerlerdeki su taşınmasının bozulmasının nedenlerinden biri olabilir (54).

2.6. Natriüretik Peptidler

İlk kez De Bold ve arkadaşları (55) tarafından 1981 de atrial doku ekstraktının farelere infüzyonunun natriüretik etkiye sebep olduğunun gözlenmesi ile başlayan araştırmalar sonucunda atrial natriüretik peptid (ANP) izole edilmiş ve klonlanmıştır. Daha sonradan değişik tipte başka natriüretik peptidler de izole edilmiştir. Böylece ekstraselluler sıvı volümünün ve kan basıncının regülasyonunun önceden sanıldığı gibi tersine sadece böbrek, otonomik sinir sistemi, renin-anjiyotensin- aldosteron aksı ve diğer nöroendokrin faktörlerin aracılığı ile sağlanmayıp kalbin de dolaşımdaki volüm fazlalığını algılayarak gerekli düzenlemelerin gerçekleştirilmesinde rol aldığı anlaşılmıştır (5). Natriüretik peptid ailesi üç farklı peptidden oluşur: ANP, brain natriüretik peptid (BNP) ve C-tipi natriüretik peptid (CNP). Her biri ayrı bir gen tarafından kodlanır ve her peptidin dokulardaki dağılımı ve regülasyonu farklıdır (5, 56).

Domuz beyninden 1980'li yıllarda izole edilen “brain natriüretik peptid”, natriüretik peptid ailesinin bir üyesidir. İnsan BNP geni 1. kromozomun üzerine kodlanmıştır. Ventriküllerde bulunan miyositler tarafından ilk olarak pre-proBNP olarak adlandırılan 134 aminoasitten oluşan peptid sentezlenir. Prepro BNP isimli peptid daha sonra proteazlar tarafından parçalanarak 108 aminoasit içeren proBNP adlı peptid ve 26 aminoasit içeren sinyal peptidi meydana gelir. Daha sonra 108 aminoasit içeren proBNP de in vitro yapılan çalışmalar sonucunda bir proteaz olan furin tarafından parçalanarak bir ucu 1-76 aminoasitten oluşan ve N-terminal proBNP olarak adlandırılan diğer ucu ise 32 aminoasitten oluşan C-terminal BNP olarak adlandırılan iki ayrı peptid yapı meydana gelir (57).

Atrial natriüretik peptid esas olarak kalp atrium hücrelerinde (myositler) sentezlenir. Endotelin, arjinin-vazopressin ve katekolaminler gibi pek çok hormon ve nörotransmitter, direkt olarak ANP sentezini uyarırlar. ANP sentezinin esas stimulanı, artmış intravasküler volümün göstergesi olan atrial duvar gerilimindeki artıştır. Normal erişkinlerde ventrikülde az miktarda ANP sentezi olurken fetus ve yenidoğanda ventriküler ANP sentezi çok daha belirgindir.

C tipi natriüretik peptid aynı öncül peptidten bölünerek 22 ve 53 aminoasit uzunluklarında iki ayrı peptid olarak sentezlenir. Yirmi iki aminoasitten oluşan C-tipi natriüretik peptid, başlıca santral sinir sistemi, böbrek, vasküler endotelial hücrelerde bulunur. Normalde plazma konsantrasyonları çok düşüktür (5, 56).

2.6.1. Natriüretik peptidlerin reseptörleri

Natriüretik peptidler etkilerini hedef hücrelerin yüzeyinde bulunan reseptörleri ile etkileşerek gösterirler. Memelilerde üç tip natriüretik peptid reseptörü tanımlanmıştır:

A, B ve C. Bunlardan natriüretik peptid reseptörü A ve B (NPR-A ve NPR-B), siklik guanizin monofosfata (cGMP) bağımlı bir sinyalizasyon sistemi ile bağlantılı olup natriüretik peptidlerin kardiyovasküler ve renal pek çok etkilerinin ortaya çıkmasına aracılık ederler. NPR-A, hem ANP hem de BNP ile bağlanır, ancak ANP ye afinitesi daha fazladır. CNP ise NPR-B ye bağlanır. Reseptörlerin seçiciliği kadar, dokulardaki dağılımı ve miktarları da önemlidir. Son çalışmalarda, NPR-A'nın akciğer, böbrek, adrenal, kalp, adipoz doku ve gözde eksprese olduğu gösterilmiştir (6, 58). Ayrıca NPR-A ve NPR-B nin gebelikte uterus ve plasentada da eksprese olduğu anlaşılmıştır (59-61). Büyük damarlarda en fazla NPR-A ve bir miktarda NPR- B bulunur. NPR-B' nin en yoğun bulunduğu doku beyindir. Adrenal doku ve böbreklerde hem NPR-A hem de NPR-B mevcuttur (5, 56).

NPR-C ise natriüretik peptidlerin klerensinden sorumludur. Natriüretik peptidler ile bağlandıktan sonra hücre içine döner ve peptid enzimatik olarak yıkıldıktan sonra tekrar hücre yüzeyine döner. Her üç natriüretik peptidin NPR-C ye afiniteleri eşittir. Dolaşımda bulunan natriüretik peptidler, NPR-C dışında renal tubüler hücreler ve vasküler hücrelerde bulunan nötral endopeptidazlar tarafından da inaktive edilirler (5,56).

2.6.2. Natriüretik peptidlerin regülasyonu ve metabolizması:

Plazma BNP'nin temel kaynağı ventriküllerdir, bu nedenle BNP'nin ventrikül hastalıklarında duyarlılığı ve özgüllüğü daha fazladır (18). Natriüretik peptid ailesinin diğer üyesi olan ANP'in tersine "Brain natriüretik peptid" in çok azı depo granüllerinde bulunur. Sentezi genomik kontrol ile olur. Sentez için en önemli uyarıcı basınç ve volüm yükünün oluşturduğu miyosit gerilimidir (56). Kalp hızı artışı, glukokortikoidler,

tiroid hormonları, endotelin-I ve anjiyotensin-II de BNP sentezini uyarabilmektedir. Brain natriüretik peptidin plazma yarılanma ömrü yaklaşık 18-22 dakikadır. Brain natriüretik peptid, reseptör aracılığı ile hücre zarından granüller halinde alınıp sitoplazmada parçalanarak (endositoz) veya böbrek ve damar endotelinde bulunan çinko içeren endopeptidazlarla yıkılarak plazmadan temizlenir (13). BNP'nin A tipi reseptörlere bağlanarak, intrasellüler siklik guanil-mono-fosfat (c-GMP) artışına yol açtığı gösterilmiştir. Böylece biyolojik etkileri diürezis, vazodilatasyon, renin ve aldosteron yapımının inhibisyonu, kardiyak ve vasküler miyosit growth faktör yapımını azalttığı gösterilmiştir. Vasküler düz kas hücreleri, endotelial hücreler, medüller toplayıcı kanal hücreleri, akciğerler, böbrekler, adrenal bez, karaciğer ve bağırsaklar gibi birçok organda spesifik natriüretik peptid bağlanma bölgeleri rapor edilmiştir (62). BNP düzeyi çocukluk döneminde erişkinlere oranla daha yüksektir. Plazma ANP ve BNP düzeyleri değişik patolojik durumlarda artar. En yüksek olduğu durum konjestif kalp yetmezliğidir. Kronik böbrek yetmezliği, akut myokardial infarktüs, kor pulmonale ile nefrosis ve siroz gibi kalp dışı nedenlerle gelişen ödematöz durumlarda da natriüretik peptidlerin konsantrasyonlarında artış gözlenir. Hipertansiyonda, sol ventriküler hipertrofinin derecesi ile orantılı olarak ANP ve BNP düzeyinde önceki patolojik durumlara oranla daha az düzeylerde olmakla birlikte belirgin artış olmaktadır. Gebelikle indüklenen hipertansiyonda plazma BNP düzeylerinde artış olduğu bildirilmiştir (63, 64). ANP ve BNP deki artışlar hastalığın şiddeti ile orantılı olduğu için her iki peptidin de prognozu belirlemede kullanılması düşünülmüştür.

Herhangi bir hastalık durumu söz konusu olmadığında, önceden sentezlenip atrial granüller içinde depolanmış olan ANP nin sentezini sağlayan başlıca faktör atrial transmural basıncın artmasıdır. İnsanlarda, atrial basınçtaki 1 mmHg'lık artışın venöz

plazma ANP konsantrasyonunda yaklaşık 10-14 pmol/L'lik artışa sebep olduğu hesaplanmıştır. Yatar pozisyonda olmak, taşikardi, egzersiz, hipoksi ve myokardial iskemi gibi pek çok fizyolojik ve patofizyolojik faktör ANP sekresyonunu etkiler. Endotelin-1, katekolaminler, anjiotensin II, vazopressin, prostoglandin ve glukokortikoidler gibi maddelerin in vitro olarak ANP sentezini etkiledikleri gösterilmiştir (65).

Natriüretik peptidlerin plazma konsantrasyonları, sekresyona, spesifik reseptöre bağlanmasına (NPR-C), dolaşımdaki enzimler (endopeptidaz EC 24.11) tarafından degradasyonuna ve böbreklerden atılımına bağlıdır. ANP'nin idrardaki miktarı çok azdır ve bu yolla eliminasyon önemsiz kabul edilir. ANP'nin dolaşımdan hızlıca temizlenmesinde asıl rol NPR-C'nindir. Endopeptidaz EC 24.11'in spesifik inhibitörleri sağlıklı insanlarda plazma ANP düzeyinde belirgin artışa sebep olduğuna göre ANP'nin metabolizmasında endopeptidazların rolünün de önemli olduğu söylenebilir (5).

2.6.3. Natriüretik peptidlerin etkileri

Natriüretik peptidler tarihsel olarak düşünüldüğünde doğru adlandırılmış olsalar bile bugünkü bilgilerin ışığında bu peptidlerin isimleri, yer aldıkları fizyolojik ve patolojik mekanizmalardaki fonksiyonlarını tam olarak yansıtmamaktadır (5). Gerçekten de natriürezisin ötesinde pek çok organ sisteminde değişik etkileri olduğu bilinmektedir.

2.6.3.1. Kardiyovasküler sisteme etkileri

Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalara göre, BNP kan basıncını ve periferel vasküler basıncı düşürmektedir. Kan basıncı azalmasında ve kısmen intravasküler sıvının ekstrasvasküler bölüme geçişinden sorumludur. BNP venöz kapasitansı artırır ve ön yükü

azaltan natriürezî uyarır. BNP'nin yanısıra ANP'nin de önemli merkezi ve periferel sempatoinhibitör etkileri vardır. Ayrıca vagal aferent sinirlerin uyarılma eşîğini yükselterek, önyük azalmasına eşlik edebilecek refleks taşikardi ve vazokonstriksiyonu azaltır. Natriüretik peptidlerin mitozu önleyici etkileri vardır. Kalpte fibroblastların çoğalmasını engelleyen ANP'nin, kalbin yeniden şekillenmesinde de rolü vardır (66). Plazma BNP düzeyi, sol ventrikül kompliyansının azalmasına bağılı olarak yaşla birlikte artmaktadır. Brain natriüretik peptid, yaklaşık 20 yıl önce ekokardiyografinin bulunuşundan bu yana kalp yetmezliğinin tanısında en önemli gelişme olarak kabul edilmekte olup, acil servise dispne ile başvuran kardiyak hastaların tanısı, takibi, tedavilerinin düzenlenmesi, nörohumoral kompanzasyon durumlarının değerlendirilmesinde, tarama testi olarak asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonunu saptanmasında ve akut koroner sendromlarda sağladığı önemli prognostik veriler bakımından kardiyolojide önemli bir yere sahiptir (67). Ancak BNP; basınç yükü ve yapısal bozuklukların derecesi ile orantılı olarak pulmoner tromboemboli, primer pulmoner hipertansiyon, kor pulmonale, konjenital kalp hastalıkları ve aritmojenik sağ ventrikül displazisi gibi sağ ventrikülü etkileyen hastalıklarda da artar (68). Ancak bu artısın sol ventrikül disfonksiyonuna göre daha az olduğu bildirilmiştir.

2.6.3.2. Renal etkileri

Natriüretik peptidlerin böbrekler üzerinde, natriürez ve diürez gibi çok çeşitli etkileri vardır. BNP ve ANP ilk olarak böbreklerdeki etkilerini glomerüller ve toplayıcı kanallar seviyesinde gösterir. Glomerüllerde aferent renal arterde genişleme, eferent renal arterde ise daralma yaparak glomerüler filtrasyon hızını artırır. Toplayıcı kanallarda

sodyum geri Emilimini azaltır ve ekskresyonunu artırır. Ayrıca renin, aldosteron ve anjiyotensin II salınmasını engeller.

Özellikle BNP santral ve periferik sinir sistemini etkileyerek sıvı elektrolit dengesini düzenler, diüretik, natriüretik ve vazodilatör etkileri vardır. Diürez ve natriürez renal hemodinamiyi etkileyerek ya da direkt tubüler etki ile olur. Aferent arteriyoller dilatasyon ve eferent arteriyoller vazokonstrüksiyon ile glomerul filtrasyon hızını artırır. Proksimal tubüldeki anjiyotensin-II aracılığı ile olan su ve sodyum reabsorbsiyonunu azaltır. Toplayıcı kanalda da vazopressinin etkisini bloke ederek natriürez ve diürezi artırır. Vasküler düz kasta relaksasyon yaparak arteriyel ve venöz dilatasyona neden olur. Bunun sonucunda ard ve ön yük azalır (66).

2.6.3.3. Santral sinir sistemindeki etkiler

Plazmadaki ANP ve BNP, kan-beyin bariyerini geçemeseler de, santral sinir sisteminin bu bariyer dışında kalan bölgelerine (subfornikal organ, hipotalamik median eminens ve area postrema) ulaşırlar. Özellikle CNP olmak üzere her üç natriüretik peptid de beyinde sentezlenmektedir. BNP santral ve periferik sempatik sinir sistemini inhibe eder, vagal tonusu artırır (15). Natriüretik peptidlerin santral sinir sistemindeki etkileri (susama hissini ve tuza olan isteği azaltması gibi), periferal etkileri takviye edici niteliktedir. Ayrıca beyin sapında sempatik tonusu azaltırlar (5, 56). Santral sinir sisteminin ANP sentezinin kontrolündeki rolü kesin değildir.

Genel olarak natriüretik peptidlerin fonksiyonlarını özetleyecek olursak; su ve tuz retansiyonuna karşı çalışırlar, vazokonstriktör peptidlerin üretimini ve etkilerini baskırlar, vasküler relaksasyonu arttırlar, sempatik aktiviteyi azaltırlar. Bu etkiler sonucunda kan basıncı düşer. Natriüretik peptidler ayrıca, kardiyak büyüme

baskılayarak kardiyak hipertrofi gelişimini önlerler. Tüm natriüretik peptidler birbirleriyle uyum içinde çalışarak kardiyovasküler fonksiyonları düzenlerler (50).

ANP ve ANP geninin pek çok doku yanında akciğerde de eksprese olduğu gösterilmiştir (5, 6, 56). Akciğer, ANP için bir hedef organ olmanın yanı sıra, sentez ve salınımının da gerçekleştiği bir organdır (69). ANP'nin hayvanlarda akciğer ödemi gelişimini engellediği bilinmektedir. Yenidoğanın geçici takipnesinin, fetal akciğer sıvısının absorpsiyonundaki bozukluk nedeniyle gelişebileceği tahmin edilmektedir. Natriüretik peptidlerin myositlerden dolaşımdaki yüklenmeye cevap olarak sekrete edilip, natriürezis ve diürezis ile vücuttaki su-elektrolit dengesinin düzenlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Bu etkilerini, akciğerde aktif Na⁺ transportunu inhibe ederek, alveoler epitelial permeabilityi arttırarak yaptığı deneysel olarak gösterilmiştir (70). Ito ve ark. (7) 1998 yılında yapmış oldukları çalışmada fare alveoler tip II hücre kültürlerinde hem NPR-A hem de NPR-B nin eksprese olduğu, (ancak NPR-C ekspresyonunun olmadığı) ANP'nin bu hücrelerde amilorid sensitif Na⁺ transportunu böbrek tubüllerindeki benzer biçimde azalttığı ve dolayısıyla Na⁺ reabsorpsiyonunu konsantrasyona bağımlı bir biçimde inhibe ettiği gösterilmiştir. BNP'nin de NPR-A reseptörüne yüksek afinitesi olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla BNP'nin de akciğerde bu reseptörlere etki ederek sıvı absorpsiyonunda bir rol üstlenebileceği düşünülebilir. Diğer taraftan bronkokonstriksiyon oluşturulmuş hayvan modellerinde BNP'nin trakeal düz kaslarda relaksasyon yaptığı ve modellerde ortaya çıkan mikrovasküler kaçağı önleyici etkisi gösterilmiştir (71). Natriüretik peptitlerin surfaktan üretimi ve fonksiyonu üzerine etkisinin bulunduğunu gösteren çalışma da mevcuttur (9). Prematüre yenidoğanlarda RDS'nin şiddeti ile NT-proBNP arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur (72). BNP'nin kalp hastalıkları dışında akciğer ile ilgili bazı hastalıklarda da serum BNP değerindeki

değişikliği gösteren pek çok çalışmalar vardır (73-75). Dolayısıyla BNP'nin akciğerdeki etkilerini açıklayabilmek ve çeşitli akciğer hastalıklarının fizyopatolojisindeki olası rolünü tanımlayabilmek için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma, Ocak 2009 - Şubat 2010 tarihleri arasında Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesinde yapıldı. Yenidoğanın geçici takipnesi tanısı ile yatırılarak izlenen, gestasyonel yaşları 32-39 hafta arasında değişen 23 erkek, 20 kız olmak üzere toplam 43 bebek çalışma grubunu oluşturdu. Kontrol grubunu ise gestasyonel yaşları 32-39 hafta olan 21 erkek, 8 kız olmak üzere toplam 29 sağlıklı bebek oluşturmaktaydı. Prospektif olarak yapılan bu çalışmada hastalara yenidoğanın geçici takipnesi tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu:

- (1) Doğumdan sonra ilk 6 saat içerisinde takipnenin (solunum sayısı> 60/dk) ortaya çıkması;
- (2) Takipnenin en az 12 saat süreyle devam etmesi;
- (3) Akciğer grafisinde yenidoğanın geçici takipnesi ile uyumlu bulguların varlığı (hiperaerasyon, hafif kardiyomegali, pulmoner vasküler yapılarda belirginleşme, plevral ve intersitisyel sıvı görünümü gibi);
- (4) Hyalen membran hastalığı, mekonyum aspirasyonu sendromu, konjenital pulmoner anomaliler ve konjenital kalp hastalığının bulunmaması (76).

Yukarıda belirtilen hastalıkları olan, hastanemizde doğmayıp yoğun bakım ünitemize başka merkezlerden yaşamının 6. saatinden sonra sevk edilen, hastanın klinik izlemi sırasında furosemid tedavisi uygulanan, kan kültüründe üreme, C-reaktif protein (CRP) ve interlökin-6 (İL-6) yüksekliği veya immatür/total nötrofil oranı yüksek olup sepsis tanısı ile tedavi edilen bebekler çalışmaya dahil edilmedi. Yenidoğanın geçici takipnesi tanısı ile izlenen bebekler, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde gözlem altına alındıktan sonra, vücut ağırlıkları, boy ve baş çevreleri ölçüldü, venöz kan gazı

ölçülerek oksijen tedavisi başlandı. Hastaların aldıkları oksijen tedavisi ve diğer ilaçlar, solunum sayısı, kalp hızı ve kan basıncı gibi vital bulgular ile oksijen saturasyonu monitorize edildi. Doğumu takiben ilk 4 saat içerisinde bebeklerin tam kan sayımı, CRP ve İL-6 değerleri bakıldı. Postnatal 0-24 saatleri içerisinde NT-proBNP değerleri için 2 ml tüpe kan alınıp, 4000 devirde 6 dakika santrifüj edilip serumları ayrıldıktan sonra numuneler ependorf tüplerinde -80 derecede saklandı. Yenidoğanın geçici takipnesi tanısı ile izlenen vakalarda akciğer grafisi çekildi ve takipneye sebep olabilecek diğer durumlar ekarte edildi. Bebeklerin tümüne ilk 48 saat içerisinde ekokardiyografik inceleme yapılarak, patent duktus arteriosusun (PDA) varlığı araştırıldı. Tüm annelerin ilaç kullanımı, astım varlığı, eğitim düzeyi, diyabet, sigara, enfeksiyon öyküsü sorgulandı. Serum NT-proBNP ölçümleri USCN Life Science (Wuhan, P.R.China) marka ELİSA kiti ile çalışıldı. . Kitin sensitivitesi 0,15 ng/ml olarak belirlendi. Kitin Ölçüm duyarlılığı ise 0,312-20 ng/ml olarak kabul edildi. ELİSA için standart konsantrasyon eğrisi 20 ng/ml, 10 ng/ml, 5 ng/ml, 2,5 ng/ml, 1,25 ng/ml, 0,625 ng/ml, 0,312 ng/ml idi.

3.1. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS(firma ve adres) for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterildi. Nominal değişkenler vaka sayısı ve (%) biçiminde ifade edildi. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği Student's t testiyle incelenirken ortanca değerler yönünden farkın önemliliği ise Mann-

Whitney U testiyle değerlendirildi. Nominal değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin Sonuğlu Ki-Kare testiyle araştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada yenidoğanın geçici takipnesi tanısı alan 43 bebek ile 29 sağlıklı bebek incelendi. Grupların demografik özellikleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Çalışma ve kontrol grupları arasında anne yaş ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup kontrol grubuna göre çalışma grubunun yaş ortalaması daha yüksekti ($p=0,029$). Gruplar arasında ortalama gebelik sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,087$). Doğum sayısı ortalaması ise kontrol grubuna göre çalışma grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p=0,028$). Gruplar arasında düşük/ölu doğum öyküsü oranları yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,296$). Gebelik haftası ortalamaları gruplar arasında benzer bulundu ($p=0,961$). Gruplar arasında vakaların öğrenim düzeyi dağılımları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,223$). Sigara öyküsü tek vakada (çalışma grubunda) bulunduğundan istatistiksel karşılaştırma yapılmadı.

Gruplar arasında vakaların doğum şekillerine göre dağılımları istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,271$). Kontrol grubunda vakaların hiçbirinde erken membran rüptürü (EMR) yokken çalışma grubunun %7’sinde EMR pozitif olup gruplar arasında EMR pozitifliği oranı, istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,268$). Çalışma ve kontrol grupları arasında bebeklerin cinsiyet dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,106$). Gruplar arasında doğum ağırlığı ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup çalışma grubundaki doğum ağırlığı ortalaması kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p=0,034$). Ayrıca, gruplar arasında sırasıyla; 1. ve 5. dakika Apgar skorları yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup çalışma grubunun 1. ve 5.dakika Apgar skoru kontrol grubuna göre daha düşüktü ($p<0,001$ ve $p<0,001$).

Tablo 1. Gruplara Göre Vakaların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Çalışma Grubu (n=43)	Kontrol Grubu (n=29)	p
Anne Yaşı (yıl)	29,6±4,5	27,2±3,8	0,029
Doğum Sayısı	2,2±0,9	1,8±0,8	0,028
Düşük/Ölü Doğum (%)	12 (%27,9)	5 (%17,2)	0,296
Anne Öğrenim Durumu *			0,223
İlkokul	12 (%41,1)	6 (%20,7)	
Lise	11 (%37,9)	16 (%55,2)	
Üniversite	6 (%20,7)	7 (%24,1)	
Doğum Şekli			0,271
NVY	6 (%14,0)	7 (%24,1)	
C/S	37 (%86,0)	22 (%75,9)	
EMR	3 (%7,0)	-	0,268
Bebeğin Cinsiyeti			0,106
Kız	20 (% 46,5)	8 (%27,6)	
Erkek	23 (% 53,5)	21 (%72,4)	
Gebelik Haftası	35,7±1,7	35,7±0,8	0,961
Doğum Ağırlığı(g)	2691±594	2924±317	0,034
Apgar 1	7 (4-9)	8 (7-9)	<0,001
Apgar 5	9 (7-10)	10 (9-10)	<0,001

*Çalışma grubu 29 vaka üzerinden değerlendirildi.

Kontrol grubunda vakaların hiçbirinde ilaç ve steroid kullanım öyküsü yokken çalışma grubundaki vakaların % 9,3'ünde, %14'ünde ise steroid kullanımı bulundu. Ancak gruplar arasında ilaç ve steroid kullanım öyküleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,143$ ve $p=0,075$).

Hastaların klinik özelliklerine açısından incelendiğinde, klinik özelliklerin tümü kontrol grubunda sabit olduğundan gruplar arasında istatistiksel olarak kıyaslama yapılmadı. (Başka bir ifade ile solunum sayısı ve yatış süresi hariç, diğer tüm özellikler yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p<0,001$) (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma Grubundaki Vakaların Klinik Özellikleri Yönünden Dağılımı

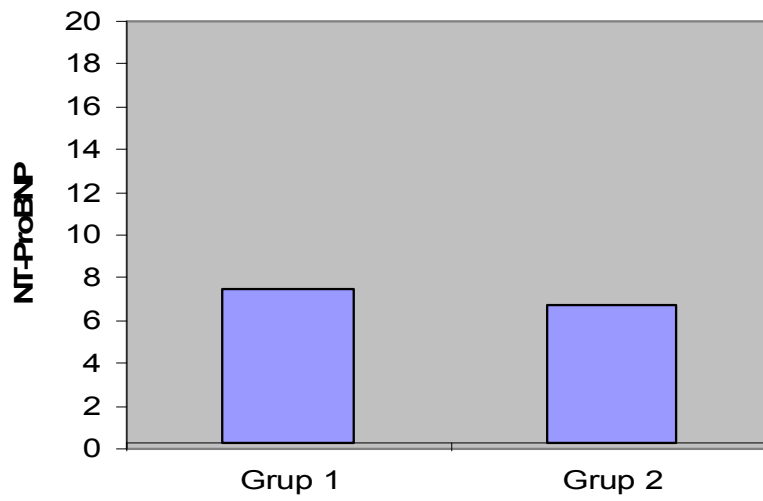
Değişkenler	Çalışma Grubu (n=43)
Retraksiyon	41 (%95,3)
Takipne	41 (%95,3)
İnleme	37 (%86,0)
Siyanoz	11 (%25,6)
Yatış Süresi (gün)	5 (1-18)

Çalışma grubunda vakaların sırasıyla ; %9,3'ünde pnömotoraks ve %7'sinde pnömoni saptanırken kontrol grubunun hiçbirinde pnömotoraks ve pnömoni saptanmadı. Ancak gruplar arasında pnömotoraks ve pnömoni yönünden de vakaların dağılımı istatistiksel olarak benzer bulundu ($p=0,143$ ve $p=0,268$).

Yenidoğanın geçici takipnesi olan bebeklerle, sağlıklı bebeklerin laboratuvar incelemeleri karşılaştırıldığında; hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, CRP ve İL-6 değerleri arasında fark saptanmadı. Çalışmaya alınan vakaların tümüne yapılan

ekokardiyografik inceleme ile patent duktus arteriozusun varlığı açısından her iki gruptaki bebeklerin benzer olduğu görülmüştür (hiçbir vakada PDA saptanmadı).

Çalışma grubunun ortalama serum NT-ProBNP düzeyi 6,7 ng/ml (1,3-21,0) iken kontrol grubunda bu değer 7,5 ng/ml (2,7-21,0) olarak bulundu. Çalışma ve kontrol grupları arasında proBNP ortalama düzeyleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,491$)(Şekil 1).



Şekil 1. Gruplara Göre Serum NT-proBNP Değerleri

Gestasyonel yaş ile proBNP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı ($r=0,105$ ve $p=0,380$). Normal vajinal yol (NVY) ile doğum yapanların ortalama proBNP düzeyi 5,9 ng/ml (1,8-21,0), sezaryen (C/S) ile doğum yapanların ortalama proBNP düzeyi ise 7,3 ng/ml (1,3-21,0) olup proBNP düzeyi doğum şekline bağlı olarak anlamlı istatistiksel değişim göstermemekteydi ($p=0,655$).

Her iki grupta kızların medyan NT-proBNP düzeyi 6,8 (1,6-21,0), erkeklerin medyan NT-proBNP düzeyi ise 7,0 (1,3-21,0) olup NT-proBNP düzeyi cinsiyete bağlı olarak istatistiksel anlamlı değişim göstermemekteydi ($p=0,903$).

Çalışma grubunda oksijen başlığı veya devamlı pozitif basınçlı akım (CPAP) alanların sayısı sadece 4 kişi olduğundan ve yine çalışma grubunda pnömotoraks veya pnömoni saptanan vaka sayısı sadece 4 kişi olduğundan bu iki duruma göre NT-proBNP yönünden istatistiksel olarak kıyaslama yapılamadı.

5. TARTIŞMA

Yenidoğan döneminde respiratuar distresin sık karşılaşılan nedenlerinden birisi olan yenidoğanın geçici takipnesi, genellikle iyi seyirli ve kendini sınırlayan bir hastalıktır (1, 2, 11). Ancak yenidoğan yoğun bakım ünitesinde bakımı gerekmekte ve bazen klinik iyileşme 8 güne kadar uzayabilmektedir. İyi seyirli ve büyük oranda şifa ile sonuçlanmasına karşın, bazen mekanik ventilasyon tedavisi gerektirecek kadar hipoksemi, pulmoner hava kaçakları ve persistan pulmoner hipertansiyona yol açabilmektedir (3, 13, 14). Bu tür komplikasyonların gelişmesi durumunda, yoğun bakımda kalış süresi daha da uzamaktadır. Bu nedenle yenidoğan bebekler için önemli bir sağlık sorunudur ve bu kadar sık karşılaşılabılır bir durum olmasına rağmen, belki de klinik seyrinin iyi olması sebebiyle bu konudaki çalışmalar çok fazla değildir.

Halen yenidoğanın geçici takipnesinin fizyopatolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Fetal akciğer sıvısının absorpsiyonunun gecikmesi ve bunun sonucunda akciğerlerde ödemin gelişmesi söz konusudur (2). Prematüre doğan ya da doğum eylemi başlamadan sezeryen ile doğurtulan bebeklerde, fetal akciğer sıvısının temizlenmesi için yeterli fırsatın olmadığı ve bu bebeklerin doğumda akciğerlerinde bulunan fazla sıvının alveollerden intersitisyuma geçerek perivasküler dokularda biriktiği, bunun küçük havayollarına yaptığı baskı ile havayolu obstruksiyonu ve sonucunda hiperaerasyona yol açtığı düşünülmektedir (16). Yenidoğanın geçici takipnesinin gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini araştırmak amacıyla yapılmış çalışmalarda gebelik süresinin, doğum sırasında anneye verilen narkotik analjeziklerin doz ve verilme zamanlarının yenidoğanın geçici takipnesi için risk faktörü olmadığı; buna karşın yenidoğanın geçici takipnesi olan grupta erkek cinsiyetin daha fazla olduğu,

maternal diyabet oranı daha fazla olmamasına rağmen makrozomiye yenidoğanın geçici takipnesi olan bebeklerde daha sık rastlandığı, membranların rüptürü ile doğum arasındaki intervalin daha uzun olduğu görülmüştür (76, 77). Bizim çalışmamızda gebelik süresi açısından iki grup arasında fark yoktu. Yenidoğanın geçici takipnesinde erkek cinsiyetinin bir risk faktörü olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (76). Ancak bizim çalışmamızda kontrol ve çalışma grupları arasında bebeklerin cinsiyet dağılımı yönünden de istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,106$). Önceki çalışmaların tersine bizim çalışma grubunun ortalama ağırlığı kontrol grubuna göre düşüktü. Bu hasta sayısının azlığı ile açıklanabilir.

Doğum eylemi başlamadan, elektif sezaryen ile doğum, yenidoğanın geçici takipnesi için en iyi bilinen risk faktörüdür (78). Ancak elektif sezaryen ile doğan bebeklerin büyük bir kısmında geçici takipnenin olmayıp sadece bazı bebeklerde gözlenmesi bu hastalığın fizyopatolojisinde henüz açıklayamadığımız birçok faktörün varlığını düşündürmektedir. Yapılan bir çalışmada normal doğumun bebekte oluşturduğu stresten dolayı BNP'nin elektif sezaryenle doğan bebeklerinkine göre 19 kat daha yüksek bulunduğu gösterilmiştir (79). Bizim çalışmamızda amaç yenidoğanın geçici takipnesinin fizyopatolojisinde serum NT-proBNP düzeyinin rolünü araştırmak olduğu için ve doğum şeklinin serum NT-proBNP düzeyi üzerine olabilecek muhtemel etkilerini en aza indirmek için çalışmaya her iki grup arasında doğum şekli açısından fark olmayacak şekilde hem normal spontan vajinal hem de sezaryen ile doğan bebekler alınmıştır.

Yenidoğanın geçici takipnesinin fizyopatolojisine yönelik açıklamalar içerisinde, maternal bronşiyal astımın rolü üzerinde de durulmaktadır. Çalışmalarla, maternal astımın yenidoğanın geçici takipnesinde bir risk faktörü olduğu, bunun prematürelde

geçerli olmayıp özellikle term bebeklerde belirgin olduğu bildirilmiştir (80). Bunun tam mekanizması bilinmemektedir. Ancak, yenidoğanın geçici takipnesi gelişimi için β adrenerjik cevapsızlığın da term bebeklerdeki yenidoğanın geçici takipnesinde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Bu nedenle maternal astım ki bu da β adrenerjik cevapsızlıkla ilgili olabilir, term bebeklerde gelişen yenidoğanın geçici takipnesinde bir risk faktörü olabilir (80). Bizim çalışmadaki bebeklerin hiç birisinde maternal astım öyküsü yoktu.

Yenidoğanın geçici takipnesinde, doğumu takiben gelişen kilo kaybının daha az olduğu ve bunun da akciğer sıvısının retansiyonunu yansıttığı düşünülmüştür. Buradan yola çıkarak diüretiklerin yenidoğanın geçici takipnesinin tedavisindeki rolü araştırılmış ancak, furosemid ile tedavi edilen yenidoğanın geçici takipnesi olan bebeklerin klinik seyrinde bir farklılık saptanmamıştır (81). Bu nedenle sadece total sıvı fazlalığından başka bilinmeyen diğer mekanizmaların olduğu düşünülmüştür. Biz çalışmada karışıklığa eden olmaması için furosemid almış bebekleri çalışma dışı bıraktık.

Daha önceden açıklandığı gibi fetal dönemde akciğerdeki fazla miktardaki sıvının temizlenmesinde başlıca rolü amilorid sensitif Na^+ kanalları üstlenmektedir. Ancak bunların çalışmaya nasıl başladığı ve bunun zamanı hakkında henüz kesin bilgiler yoktur. Kesin olan prenatal dönemde ne kadar çok sıvı absorbe edilirse, yenidoğan o ölçüde avantajlı olacaktır. Çünkü ilk nefes alış anında akciğerdeki sıvı miktarının azlığı oranında, pulmoner gaz değişimi etkili olacaktır. Akciğerdeki bu sıvının prenatal dönemde veya postnatal dönemde ne oranda temizlendiği henüz kesin değildir. Doğumdan beş gün öncesinde fetal akciğer sıvısının temizlendiğini gösteren çalışmalar olduğu gibi, bunun tersine sonuçlar da rapor edilmiştir (82). Doğum eylemi sırasında akciğerdeki sıvı miktarını azalttığı bilinen tek mekanizma sodyumun

lümenden reabsorbsiyonudur. Bu mekanizma, doğum sırasında epinefrinin kan düzeyinin yükselmesi ile aktive olur ve deneysel olarak bu şekilde akciğerden uzaklaştırılabilen sıvı miktarı yaklaşık 20 ml olarak hesaplanmıştır ki bu durumda geriye kalan sıvı miktarı daha fazla olacaktır. Berger ve ark.larının (82) çalışması ile fetal akciğer sıvısının %75 inden daha fazlasının normal term doğumdan önce temizlendiğini göstermiştir ki bu, elektif sezaryen doğumun yenidoğanın geçici takipnesinin gelişiminde riski artırmasını açıklar.

Perinatal dönemde akciğer sıvısının absorpsiyonunu sağlayan mekanizmalar tam olarak anlaşılmış değildir. Epinefrin pulmoner epitelde bulunan Na⁺ pompalarının β2 aktivasyonun uyararak, akciğerin sekretuar fazdan absorptif faza geçmesini sağlamaktadır. Bu mekanizmanın maturasyonu kortizol ve tiroid hormonlarının kontrolü altındadır ve bu pompanın aktive olmadığı bebeklerde yenidoğanın geçici takipnesi geliştiği gösterilmiştir. Dolaşımdaki ajanlardan sodyum absorpsiyonunu başlatan bir diğeri de arjinin-vazopressindir. Ancak bunun yalnız başına yeterince etkili olmadığı bilinmektedir. Dolayısıyla, fetal akciğer sıvısının temizlenmesinde amiloride hassas sodyum kanallarının yeri çeşitli deneysel çalışmalarla tartışılmaz biçimde gösterilmiş olmakla birlikte, bu ECNa kanallarının çalışmasının nasıl düzenlendiği ve tam olarak hangi faktörlerden etkilendiği kesin değildir (26, 82).

Yenidoğanın geçici takipnesinde elektif sezaryen ile doğum nedeniyle fetal akciğer sıvısının doğum öncesinde başlayan absorpsiyonundaki yetersizlik rol oynayabilir. Bunun dışında, yenidoğanın geçici takipnesine sebep olan faktör, pulmoner epiteldeki iyon transportundaki bir bozukluk olabilir. Gerçekten de Gowen ve ark. (83) tarafından yapılan bir çalışmada, nazal epitelde iyon transportunun bir göstergesi olan potansiyel farklar (PD) incelenmiş ve yenidoğanın geçici takipnesi olan bebeklerde

başlangıçta PD, diğerlerinden yüksek bulunmuştur. Yenidoğanın geçici takipnesi olan bebeklerdeki bu yüksekliğin 72. saatte normale döndüğü ve bunun bebeklerin solunum sayılarının normale düşüşü ile eş zamanlı ve paralel olduğu saptanmıştır. Bu sonuçlara göre, pulmoner epitelin Cl^- sekresyonundan Na^+ absorpsiyonuna geçişindeki gecikmenin, yenidoğanın geçici takipnesinin fizyopatolojisindeki komponentlerden biri olduğu düşünülebilir. Doğum eyleminin başlayıp başlamamış olması PD sonuçlarını etkilemekte, ancak bu yenidoğanın geçici takipnesindeki PD farkını açıklamaya yetmemektedir. Gowen ve ark.larının (83) çalışması yenidoğanın geçici takipnesinde epitelial iyon transportunun disfonksiyonel olmasının altında yatan nedeni açıklamasa da, yenidoğanlarda doğumda pulmoner iyon transportunun transisyonunda doğum eyleminin önemli bir rolü olduğunu desteklemektedir. Yenidoğanın geçici takipnesinde olduğu deneysel olarak gösterilen epitelial iyon transportundaki bozukluğun en ilginç yanı ise geçici olması ve 72 saat içerisinde kendiliğinden düzelmesidir.

Akciğerdeki epitelial iyon transportunu etkileyebilecek bir diğer faktör de NT-proBNP dir. Natriüretik Peptitlerden ANP, yenidoğan dönemi için daha çok sıvı elektrolit dengesi üzerindeki etkileri açısından incelenmiştir. İki çalışmada; sağlıklı term bebeklerde ve prematürelde ANP ve aldosteron düzeyleri ile vücut ağırlığındaki ve kan basıncındaki değişiklikler incelenmiş; ANP konsantrasyonunun bebeklerde dördüncü gündeki kilo kaybının derecesi ile orantılı olduğu, yenidoğanlarda postnatal hayata adaptasyonun olduğu dönemde ANP ve aldosteronun vasküler volümün regülasyonunu sağladığı düşünülmüştür (84, 85). Yenidoğanın geçici takipnesinin fizyopatolojisinde önceden bozulduğu gösterilmiş olan iyon transportundaki bu disfonksiyonun ANP ile muhtemel ilişkisi araştırılmış ancak her iki grupta da gerek ilk gün, gerekse 3. günde ölçülen serum proANP düzeyleri arasında anlamlı bir fark

bulunmamıştır (86). 1998 yılında fare alveoler tip II hücre kültürlerinde hem NPR-A hem de NPR-B'nin eksprese olduğu, ANP'nin bu hücrelerde amilorid sensitif Na⁺ transportunu böbrek tübüllerindeki benzer biçimde azalttığı ve dolayısıyla Na⁺ reabsorpsiyonunu konsantrasyona bağımlı bir biçimde inhibe ettiği gösterilmiştir (7). BNP'nin de NPR-A reseptörüne yüksek afinitesi olduğu bilinmektedir. Dolayısıyla BNP'nin de akciğerde ANP gibi bir rol üstlenebileceği düşünülebilir. Diğer taraftan bronkokonstriksiyon oluşturulmuş ve mikrovasküler kaçağı olan hayvan modellerinde BNP'nin önleyici etkisi gösterilmiştir (71). Prematüre yenidoğanlarda RDS'nin şiddeti ile NT-proBNP arasında doğrusal bir ilişki bulunmuştur. Bu çalışmada 45 bebek çalışmaya alınmış. Gestasyon haftası 25-33 hafta arasında olan bu bebeklerde RDS hafif (7), orta (10), ağır (4) olmak üzere toplam 21 hastada görülmüştür. Ağır RDS olanlarda NT-proBNP seviyesi diğer 2 gruba göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bundan yola çıkarak araştırmacılar pulmoner hemodinamik değişikliklerde BNP'nin önemli bir rolü olduğunu vurgulamışlardır (72). BNP'nin kalp hastalıkları dışında akciğer ile ilgili bazı hastalıklarda da serum BNP değerindeki değişikliği gösteren pek çok çalışmalar vardır (73-75). Reel ve ark. (75) yaptıkları çalışmada “akut akciğer hasarı-akut respiratuvar distres sendromu” tanısı alan 45 hastada (21 pnomoni, 4 aspirasyon, 6 akciğer travması, 4 kalp hastalığı, 3 sepsis, 10 diğer hastalıklar) tanının ilk 24 saatinde serum BNP düzeyi bakılmış. Tüm hastalarda BNP seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme bulunmuş. BNP seviyesi çok yüksek olanlarda klinik seyrin daha kötü olduğu görülmüş. Bu bulgularla akciğer hastalıklarının prognozunda BNP'nin kullanılabilirliği belirtilmiştir. Yenidoğanın geçici takipnesinde akciğerdeki fazla sıvının temizlenmesinde gecikme olduğu bilinmektedir. Natriüretik peptidlerin diürez, natriürez yaptığı ve hipervolemide etkinliğinin başladığı bilinmektedir. Akciğerdeki

hemodinamik değişikliklerde görev aldığı son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (73, 74). Bundan yola çıkarak yenidoğanın geçici takipnesinde BNP'nin yeterli salınmadığı ve bu nedenle akciğerdeki sıvının yeterince temizlenemediği hipotezi ile çalışmamız planlandı. Beklentimiz yenidoğanın geçici takipnesi tanısı alan hastalarda serum NT-proBNP seviyesinin kontrol grubuna göre daha düşük çıkması yönünde idi. Ancak çalışmada hasta ve kontrol grupları arasında serum NT-proBNP seviyesi arasında istatistiksel bir fark bulunamadı. Bu durum, yenidoğanın geçici takipnesinin fizyopatolojisinde NT-proBNP'nin herhangi bir rolü olmaması anlamına gelebileceği gibi, belki de serum NT-proBNP düzeyinin çok çeşitli faktörlerden etkileniyor olması, reseptörlerin sayı veya cevabında farklılıkların olması ile ilişkili olabilir. Bu konuda daha geniş hasta serileri ile başka kademelerde çalışmalar gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR

1. Yenidoğanın geçici takipnesi olan bebeklerle, sağlıklı bebeklerin hemoglobin, hematokrit, lökosit, trombosit, CRP ve interlökin değerleri arasında fark saptanmadı.
2. Çalışmaya alınan vakaların tümüne yapılan ekokardiyografik inceleme ile vakalarda patent duktus arteriosusun olmadığı gösterildi.
3. Yenidoğanın geçici takipnesi tanısı alan bebeklerin doğumu takiben ilk 24 saat içerisinde ölçülen serum NT-proBNP düzeyleri sağlıklı yenidoğanla karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark olmadığı saptandı.
4. Gestasyonel yaş ile serum NT-proBNP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmadı.
5. Serum NT-ProBNP düzeyi doğum şekline bağlı olarak anlamlı istatistiksel değişim göstermemektedir.
6. Serum NT-proBNP düzeyi cinsiyete bağlı olarak anlamlı istatistiksel değişim göstermemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. 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: 577 - 583.
2. Hansen T, Corbet A: Disorders of the Transition: Avery's Diseases of the Newborn. 8.ed. Taeusch HW, Ballard RA (eds) W.B. Saunders Company, Philadelphia 2004, S: 333-334.
3. Bucciarelli RL, Egan EA, Gessner IH, Eitzman DV. Persistence of fetal circulation: one manifestation of transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics* 1976; 58: 192-197.
4. Hummler E, Barker P, Beermann F. Role of the epithelial sodium channel in lung liquid clearance. *Chest* 1997; 111: 113.
5. Espiner EA, Richards AM, Yandle TG, Nicholls MG. Natriuretic hormones. *Endocrinol Metabol Clin North Am* 1995; 24: 481-509.
6. Tharaux PL, Dussaule JC, Couette S, Clerici C. Evidence for functional ANP receptors in cultured alveolar type II cells. *Am J Physiol* 1998; 274: 244-251.
7. Ito Y, Marumo F, Ando K, Hayashi M, Yamashita F. The physiological and biological significances of human atrial natriuretic peptide in neonates. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 26-31
8. Ohbayashi H, Suito H, Takagi K. Compared effects of natriuretic peptides on ovalbumin-induced asthmatic model. *Eur J Pharmacol* 1998; 346: 55-64.
9. Hulks G, Jardine AG, Connell JM, Thomson NC. Effect of atrial natriuretic factor on bronchomotor tone in the normal human airway. *Clin Sci (Lond)* 1990; 79: 51-55.
10. Avery ME, Gatewood OB, Brumley G. Transient tachypnea of the newborn. *Am J Dis Child* 1966; 111: 380-385.

11. Rawlings JS, Wilson JL. Radiological case of the month: Transient tachypnea of the newborn. *Am J Dis Child* 1985; 139: 1233-1234.
12. Newman B. Neonatal Imaging: Imaging of medical disease of the newborn lung. *Radiol Clin North Am* 1999; 37: 1049-1065
13. Zanardo V, Simbi AK, Franzoi M, Soldà G, Salvadori A, Trevisanuto D. Neonatal respiratory morbidity risk and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean delivery. *Acta Paediatr.* 2004; 93: 643-647.
14. Halliday HL, McClure G, McCreid M. Transient tachypnea of the newborn: Two distinct clinical entities? *Arch Dis Child* 1981; 56: 322-325.
15. Cummings JJ, Carlton DP, Poulain FR, Raj JU, Bland RD. Hypoproteinemia slows lung liquid clearance in young lambs. *J Appl Physiol* 1993; 74: 153.
16. Tutdibi E, Hospes B, Landmann E, Gortner L, Satar M, Yurdakok M et al. Transient tachypnea of the newborn (TTN): a role for polymorphisms of surfactant protein B (SP-B) encoding gene? *Klin Padiatr* 2003; 215: 248-252.
17. Hallman M. Delayed clearance of fetal lung liquid and sodium transport genetic predisposition not evident yet. *Acta Paediatr* 2005; 94: 258-260.
18. Barker PF. Genes that control lung liquid. *Chest* 1997; 111: 105-110.
19. Strang LB. Fetal lung liquid: secretion and absorption. *Physiol Rev* 1991; 71: 991-1016.
20. Barker PM, Gowen CW, Lawson EE, Knowles MR. Decreased sodium ion absorption across nasal epithelium of very premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1997; 130: 373-377.
21. Matalon S. Mechanisms and regulation of ion transport in adult mammalian alveolar typeII pneumocytes. *Am J Physiol* 1991; 261: 727-738.

22. Boyd CAR, Bland RD. Cation transport in lung epithelial cells derived from fetal, newborn, and adult rabbits. *J Appl Physiol* 1986; 61: 507-515.
23. Crump RG, Askew GR, Wert SE, Lingrel JB, Joiner CH. In situ localization of sodium-potassium ATPase mRNA in developing mouse lung epithelium. *Am J Physiol* 1995; 269: 299-308.
24. Schneeberger EE, McCarthy KM. Cytochemical localization of Na⁺/K⁺-ATPase in rat type II pneumocytes. *J Appl Physiol* 1986; 60: 1584-1589.
25. Snyder PM. Regulation of epithelial Na⁺ channel trafficking. *Endocrinology* 2005; 146: 5079-5085.
26. Hummler E, Barker P, Gatzky J, Beermann F, Verdumo C, Schmidt A, Boucher R, Rossier BC. Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in alphaENaC-deficient mice. *Nat Genet* 1996; 12: 325-328.
27. Yurdakök M. Respiratuar distres sendromunun ve yenidoğanın geçici takipnesinin kalıtsal yönü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 229-246
28. Olver RE, Walters DV, M Wilson S. Developmental regulation of lung liquid transport. *Annu Rev Physiol* 2004; 66: 77-101.
29. Bland RD. Loss of liquid from the lung lumen in labor: more than a simple “squeeze”. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280: 602-605.
30. Helve O, Pitkanen OM, Andersson S, O’Brodovich H, Kirjavainen T, Otulakowski G. Low expression of human epithelial sodium channel in airway epithelium of preterm infants with respiratory distress. *Pediatrics* 2004; 113: 1267-1272.
31. Barker PM, Gowen CW, Lawson EE, Knowles MR. Decreased sodium ion absorption across nasal epithelium of very premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1997; 130: 373-377.

32. Helve O, Pitkänen O, Kirjavainen T, Andersson S. Sodium transport in airway epithelium correlates with lung compliance in healthy newborn infants. *J Pediatr* 2005; 146: 273-276.
33. Barker PM, Nguyen MS, Gatzky JT, Grubb B, Norman H, Hummler E, Rossier B, Boucher RC and Koller B. Role of γ ENaC subunit in lung liquid clearance and electrolyte balance in newborn mice: insights into perinatal adaptation and pseudohypoaldosteronism. *Clin Invest* 1998; 102: 1634-1640.
34. McDonald FJ, Yang B, Hrstka RF, Drummond HA, Tarr DE, McCray PB Jr, Stokes JB, Welsh MJ, Williamson RA. Disruption of the beta subunit of the epithelial Na channel in mice: hyperkalemia and neonatal death associated with a pseudohypoaldosteronism phenotype. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 1727-1731.
35. Xue MZ, Bonny O, Morgenthaler S. Use of constant denaturant capillary electrophoresis of pooled blood samples to identify single-nucleotide polymorphisms in the genes (*Scnn1a* and *Scnn1b*) encoding the alpha and beta subunits of the epithelial sodium channel. *Clin Chem* 2002; 48: 718-728.
36. Ambrosius WT, Bloem LJ, Zhou L. Genetic variants in the epithelial sodium channel in relation to aldosterone and potassium excretion and risk for hypertension. *Hypertension* 1999; 34: 631-637.
37. Landmann E, Schmidpott 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 alpha subunit *Acta Paediatr* 2005; 94: 317-323.

38. Olver RE, Ramsden CA, Strang LB, Walters DV. The role of amiloride-blockable sodium transport in adrenaline-induced liquid absorption in the fetal lamb. *J Physiol (London)* 1986; 176: 321- 340.
39. Barker PM, Markiewicz M, Parker KA, Walters DV, Strang LB. Synergistic action of triiodothyronine and hydrocortisone on epinephrine induced reabsorption of fetal lung liquid. *Pediatr Res* 1990; 27: 588- 591.
40. Pitkanen, Tanswell K, Downey G, O'Brodovich H. Increased P02 alters the bioelectric properties of fetal distal lung epithelium. *Am J Physiol* 1996; 270: 1060-1066.
41. Barker PM, Brown MJ, Ramsden CA, Strang LB, Walters DV. The effect of thyroidectomy in fetal sheep on lung liquid reabsorption induced by adrenaline or cyclic AMP. *J Physiol* 1988; 407:373- 383.
42. Tchepichev S, Ueda J, Cenessa C, Rossier BC, O'Brodovich H. Lung epithelial Na channel subunits are differentially regulated during development and by steroids. *Am J Physiol* 1995; 269: 805- 812.
43. Wallace MJ, Hooper SB, Harding R. Role of the adrenal glands in the maturation of lung liquid secretory mechanisms in fetal sheep. *Am J Physiol* 1996; 270: 33-40.
44. Stutts MJ, Canessa CM, Olsen JC, Hamrick M, Cohn JA, Rossier BC, Boucher RC. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. *Science* 1995; 269: 847-850.
45. Landon MDL, Agre P. The aquaporin family of water channel proteins in clinical medicine. *Medicine* 1997; 76: 141-147.

46. Agre P, King LS, Yasui M, Guggino WB, Ottersen OP, Fujiyoshi Y, Engel A, Nielsen S. Aquaporin water channels: from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 2002; 542: 3-16.
47. Agre P, Kozono D. Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. *FEBS Lett* 2003; 555: 72-78.
48. King LS, Yasui M. Aquaporins and disease: lessons from mice to humans. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 355-360.
49. King LS, Nielsen S, Agre P, Brown RH. Decreased pulmonary vascular permeability in aquaporin-1-null humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 1059-1063.
50. Zelenin M, Zelenin S, Aperia A. Water channels (aquaporins) and their role for postnatal adaptation. *Pediatr Res* 2005; 57: 47-53.
51. Liu H, Wintour EM. Aquaporins in development a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3: 18.
52. Yasui M, Serlachius E, Lofgren M, Belusa R, Nielsen S, Aperia A. Perinatal changes in expressio of aquaporin-4 and other water and ion transporters in rat lung. *J Physiol* 1997; 505: 3-11.
53. King LS, Nielsen S, Agre P. Aquaporin-1 water channel protein in lung: ontogeny, steroid-induced expression, and distribution in rat. *J Clin Invest* 1996; 97: 2183-2191.
54. Zelenina M, Bondar AA, Zelenin S, Aperia A. Nickel and extracellular acidification inhibit the water permeability of human aquaporin-3 in lung epithelial cells. *J Biol Chem* 2003; 278: 37-43.
55. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28: 89-94.

56. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Eng J Med* 1998;339: 321-328
57. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol.* 2004; 29: 707–769.
58. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system: II. Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens* 1992;10: 1111-1114.
59. Itoh H, Sagawa N, Hasegawa M, Nanno H, Kobayashi F, Ihara Y et al. Expression of biologically active receptors for natriuretic peptides in the human uterus during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 203: 602-607.
60. Lim AT, Gude NM. Atrial natriuretic factor production by the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3091-3093.
61. Holcberg G, Kossenjans W, Brewer A, Miodovnik M, Myatt L. The action of two natriuretic peptides (atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide) in the human placental vasculature. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172: 71-77.
62. Sacco RL, Benjamin EJ, Broderick JP. Risk factors panel, American Heart Association Prevention Conference IV. *Stroke* 1997; 28: 1507-1517.
63. Itoh H, Sagawa N, Mori T, Mukoyama M, Nakao N, Imura H. Plasma brain natriuretic peptide level in pregnant women with pregnancy-induced hypertension. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 71-77.
64. Adam B, Malatyalioglu E, Alvur M, Kokcu A, Bedir A. Plasma atrial natriuretic peptide levels in preeclampsia and eclampsia. *J Matern Fetal Invest* 1998; 8: 1-4.
65. Ruskoaho H. Atrial natriuretic peptide: Synthesis, release, and metabolism. *Pharmacol Rev* 1992; 44: 479-602.

66. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. *The European Journal of Heart Failure* 2004; 6, 261-268.
67. Duygu H, Turk U, Zoghi M, Nalbantgil S. The importance of plasma B- type natriuretic peptide levels in cardiovascular diseases. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 305-311.
68. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P. Utility of a rapid B-typenatriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202-209.
69. Gutkowska J, Nemer M, Sole MJ, Drouin J, Sirois P. Lung is an important source of atrial natriuretic factor in experimental cardiomyopathy. *J Clin Invest* 1989; 83: 1500-1504.
70. Olivera W, Ridge K, Wood LDH, Sznajder JI. ANF decreases active sodium transport and increases epithelial permeability in rats. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1581-1586.
71. Takagi K, Araki N. Relaxant effects of brain natriuretic peptide on guinea-pig tracheal smooth muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993;20: 239–243.
72. Rocha G, Clemente F, Rodrigues T, Guimarães H. Clinical significance of plasma n-terminal pro- b-type natriuretic peptide in respiratory distress syndrome of the preterm neonate. *Acta Med Port* 2009; 22: 349-354.
73. Lin Y, Hao J, Yao GQ, Zhao JJ, Zhu X. Prognostic value of assay of brain natriuretic peptide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2010; 22: 285-287.

74. Leuchte HH, Baumgartner RA, Nounou ME, Vogeser M, Neurohr C, Trautnitz M et al. Brain natriuretic peptide is a prognostic parameter in chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173: 744-750.
75. Reel B, Oishi PE, Hsu JH, Gildengorin G, Matthay MA, Fineman JR et al. Early Elevations in B-Type Natriuretic Peptide Levels Are Associated With Poor Clinical Outcomes in Pediatric Acute Lung Injury. *Pediatric Pulmonology* 2009; 44: 1118–1124.
76. Dani C, Reali MF, Bertini G, Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M, Rubaltelli FF and the Italian Group of Neonatal Pneumology. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnea in newborn infants. *Eur Respir J* 1999; 14: 155–159.
77. Riski A, Abend Weinger M, Riskin-Mashiah S, Kugelman A, Bader D. Cesarean section, gestational age, and transient tachypnea of the newborn: timing is the key. *Am J Perinatol* 2005; 22: 377-382.
78. Rawlings JS, Smith FR. Transient tachypnea of the newborn. An analysis of neonatal and obstetric risk factors. *AJDC* 1984; 138: 869-871.
79. Itoh H, Sagawa N, Hasegawa M, Okagaki A, Inamori K, Ihara Y et al. Brain Natriuretic Peptide Levels in the Umbilical Venous Plasma Are Elevated in Fetal Distress. *Biol Neonate.* 1993; 64: 18-25.
80. Demissie K, Marcella SW, Breckenridge MB, Rhoads GG. Maternal asthma and transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics* 1998; 102: 84-90.
81. Wiswell TE, Rawlings JS, Smith FR, Goo ED. Effect of furosemide on the clinical course of transient tachypnea of the newborn. *Pediatrics* 1985; 75: 908-910.
82. Berger PJ, Kyriakides MA, Smolich JJ. Massive decline in lung liquid before vaginal delivery at term in the fetal lamb. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 223-227.

83. Gowen CW, Lawson EE, Gingras J, Boucher RC, Gatzky JT, Knowles MR. Electrical potential difference and ion transport across nasal epithelium of term neonates: Correlation with mode of delivery, transient tachypnea of newborn, and respiratory rate. *J Pediatr* 1988;113: 121-127.
84. Gemelli M, Mami C, De Luca F, Stelitano L, Bonaccorsi P, Martino F. Atrial natriuretic peptide and renin- aldosterone relationship in healthy newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 1991; 80: 1128-1133.
85. Pac FA, Yigitoglu MR, Kalayci AG, Adam B. Atrial natriuretic peptide and aldosterone in sick premature neonates. *Turk J Pediatr* 1992; 34: 153-156.
86. Önal EE, Dilmen U, Adam B, Türkyılmaz C, Kitapçı F, Oğuz D. Serum atrial natriuretic peptide levels in infants with transient tachypnea of the newborn. *J Matern and Neonatal M* 2005; 17: 145-149.