

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

İNHALE SALBUTAMOL TEDAVİSİNİN YENİDOĞANIN
GEÇİCİ TAKİPNESİNDE ETKİNLİĞİNİN
ARAŞTIRILMASI

Dr. Muhammed AKIL
(Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Oğuz TUNCER

VAN – 2012

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
İÇİNDEKİLER	i
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
KISALTMALAR	vi
ÖZET	viii
SUMMARY	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. YENİDOĞANIN GEÇİCİ TAKİPNESİ	3
2.1.1 Giriş	3
2.1.2. İnsidans	4
2.1.3. Fizyopatoloji	5
2.1.4. Yenidoğanın geçici takipnesinin kalıtsal yönü	5
2.1.4.1. Surfaktan proteinleri:	6
2.1.4.2. Epitelyal Na ⁺ taşınması	6
2.1.4.3. Akuaporinler:	7
2.1.5 Risk faktörleri	8
2.1.5.1. Prematürite	9
2.1.5.2. Sezaryen ile doğum	9
2.1.5.3. Diyabetik anne bebeği olma ve makrozomi	9
2.1.5.4. Erkek cinsiyet	10
2.1.5.5. Çoğul gebelik	10
2.1.5.6. Astımlı anne bebeği olma	10
2.1.5.7. Uzamış doğum eylem	11
2.1.5.8. Anneye aşırı hipotonik sıvı verilmesi, plasentadan aşırı miktarda kanın bebeğe geçmesi, kordun bebeğe doğru sıvazlanması ve kordun geç klempe edilmesi	11
2.1.5.9. Fetal asfiksi	11
2.1.5.10. Anneye aşırı sedatif verilmesi	11
2.1.6 Klinik ve fizik muayene bulguları	12
2.1.7 Radyolojik özellikler	12
2.1.8 Tanısal özellikler:	13
2.1.9 Ayırıcı tanı	13
2.1.10. Tedavi	13
2.1.11. Prognoz	14
2.2 YENİDOĞAN PULMONER SIVI DENGESİ	14
2.2.1. Giriş	14
2.2.2. Fetüste akciğer sıvısının salgılanması	16
2.2.3 Perinatal geçiş	17
2.2.4. Fetal akciğer sıvısını etkileyen faktörler	18
2.2.4.1. Beta-adrenerjik agonist	18
2.2.4.2. Katekolaminler	18
2.2.4.3. Arginin vazopressin (AVP)	18
2.2.4.4. Kortikosteridler	18
2.2.4.5. Atrialnatrüretik peptit (ANP)	18

2.2.5 Havayolu epitelinde epitel sodyum kanal altbirim ekspresyonu.....	19
2.2.6. Nazal transepitelyal potansiyel farkı.....	20
2.2.7. Postnatal pulmoner uyum	20
2.3. ADRENERJİK RESEPTÖRLER.....	21
2.3.1. Beta-adrenerjik reseptör agonistleri (Beta-mimetikler).....	21
2.3.1.1. Selektif olmayan beta-agonistler;	22
2.3.1.1.1. Adrenalin	22
2.3.1.1.2 İzoproteranol (izoprenalin)	22
2.3.1.1.3 Efedrin	22
2.3.1.2 Selektif etkili beta 2-agonistler (β_2 agonistler, β_2 mimetikler);	22
2.3.1.2.1 Kısa etki süreli olanlar.....	23
2.3.1.2.1.1. Salbutamol (Albuterol)	23
2.3.1.2.1.2. Levabuterol	23
2.3.1.2.1.3. Terbutalin:	23
2.3.1.2.2. Uzun etki süreli olanlar	23
2.3.1.2.2.1. Salmeterol ksinafoat	23
2.3.1.2.2.2. Formoterol	23
2.3.1.2.2.3. Fenoterol	24
2.3.1. β_2 - Adrenerjik reseptör yapısı ve dağılımı	24
2.3.2. β_2 -Reseptör aktivasyonu	25
2.3.3. β_2 - Reseptör sinyal yolları	25
2.3.4. β_2 Reseptör polimorfizmi	27
2.3.5. Kısa etkili beta2 agonistlerle problemler:	28
2.3.5.1. İstenmeyen reseptör stimülasyonu.....	29
2.3.5.2. Bronkodilatator duyarlılığında azalma.....	29
3. MATERYAL VE METOT	30
3.1. Çalışma planı	30
3.2. Hastalar	30
3.2.1. Çalışmaya alınma kriterleri.....	30
3.2.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri.....	30
3.3. Tedavi protokolü	31
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR.....	54
KAYNAKLAR.....	55
ÖZGEÇMİŞ.....	69

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tezimin seçiminde ve hazırlanmasının her aşamasında büyük özveri gösteren, uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocam Sayın Doç. Dr.Oğuz TUNCER ‘e sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

İhtisasım süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve yetişmemde büyük katkıları olan hocalarım Prof.Dr.Abdullah Ceylan, Prof.Dr.Ahmet Faik Öner, Prof.Dr.Ercan Kırımı, Prof.Dr.Hüseyin Çaksen, Prof.Dr.Yaşar Cesur, Prof.Dr.Fahrettin Gülmehmet, Prof. Dr.Abdurrahman Üner, Doç.Dr.Oğuz Tuncer, Doç.Dr.Murat Doğan, Doç.Dr.Erdal Peker, Yrd.Doç.Dr. Sinan Akbayram, Yrd.Doç.Dr. Cihangir Akgün’e;

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tüm yaşamımda bana destek olan aileme

TEŞEKKÜR EDERİM.

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo-1: TTN risk faktörleri.....	20
Tablo 2: Yaş akciğer klinik skörlama sistemi	44
Tablo 3. Gröplarin demografik özellikleri	47
Tablo 4. Gröplarin maternal özellikler	48
Tablo 5. Gröplar arasındaki vital bulgular ve laboratuvar değeri.....	49
Tablo 6. Çalışma gröplarının tedavi öncesi ve sonrası serum glukoz, serum K ⁺ ve kalp tepe atımının karşılaştırılması	50
Tablo 7. Gröpların tedavi öncesi ve sonrası arteriel kan gazı değeri.	51
Tablo 8. Gröpların solunum destek süresi ve yatış sürelerinin karşılaştırılması	52
Tablo 9. Gröplar arasında tedavi öncesi ve sonrası değeri.....	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa No:
Şekil 1. TTN’de akciğer grafisi	25
Şekil 2. β 2-reseptörünün yapısı	36
Şekil 3. Gs proteini ile reseptör bağlanması ve adenilat sistem aracılığı ile sinyal İletimi.....	38
Şekil 4. β 2 reseptörleri için intraselüler sinyal yolağı	39
Şekil 5. β 2 Reseptör Polimorfizmleri	40
Şekil 6. Grupların tedavi öncesi ve sonrası FİO ² değerleri.....	42
Şekil 7. Grupları tedavi öncesi ve sonrası yaş akciğer skorlaması.....	43
Şekil 8. Tedavi öncesi ve sonrası grupların solunum destek tedavisin karşılaştırılması	44
Şekil 9. Grupların tedavi öncesi ve sonrası solunum sayıları	45

KISALTMALAR

ACOG: “Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği”

AQP: Akuaporin

ANP: Atrialnatrütetik peptit

Arg: Arjinin

ATP: Adenozin trifosfat

β AA: Beta-adrenerjik agonist

β AR: Beta- adrenerjik reseptör

β_1 Gly49: Beta 1 glisin 49

BPD: Bronkopulmoner displazi

Ca^{+} : Kalsiyum

cAMP: Siklik adenozin monofosfat

CFTR: Kistik fibrozis transmembran regülatörü

Cl^{-} : Klor

CLC: Hacim ve voltaj geçitli klor kanalları

COOH : Karboksil

EMR: Erken membran rüptürü

ENaC: Epitelial sodyum kanalı

FiO_2 : İnspire edilen havadaki oksijen fraksiyonu

FRC: Fonksiyonel rezidüel kapasite

G_i : İnhibitör guanin nükleotid bağlayan protein

Gln: Glutamin

Glu: Glutamat

Gly: Glisin

G_{Na} : Sodyumun membran iletkenliği

G_s : Uyarıcı guanin nükleotid bağlayan protein

GTP: Guanozin trifosfat

HCO_3^{-} : Bikarbonat

Ile: İzolösin

K^{+} : Potasyum

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

LABAs: Uzun etkili beta-adrenerjik agonistler
MAPK: Mitojenle protein kinaz aktivasyonu
mRNA: Mesajcı ribonükleik asit
 Na^+ : Sodyum
 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaz}$: Sodyum potasyum adenosin trifosfataz
 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$: Sodyum potasyum 2 klor
nCPAP: Nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı
 NH_2 : Amino
N-FPD: Nazal epitelial elektrik potansiyeli farkı
NSC: Nonselektif kanallar
 OH^- : Hidroksil
 P_0 : Açık kalma kabiliyeti
 pCO_2 : Parsiyel karbondioksit basıncı
PKA: Protein kinaz A
 pO_2 : Parsiyel oksijen basıncı
PPH: Persistan pulmoner hipertansiyon
RDAI: “Respiratory distress assessment instrument”
RDS: Respiratuar distres sendromu
SABAs: Kısa etkili beta-adrenerjik agonistler
SP-B: Surfaktan protein B
Thr: Treonin
 TNF_α : “Tümör nekroz faktör alfa”
TTN: Yenidoğanın geçici takipnesi
YYBÜ: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi

ÖZET

Yenidoğanın geçici takipnesi (TTN) term ve terme yakın yenidoğanlarda en sık rastlanan solunum sıkıntısı nedenidir. TTN fetal akciğer sıvısının emilimindeki gecikme sonucu gelişen akciğer ödemi ile karakterize olup, kendi kendini sınırlayan yenidoğana özgü parankimal bir akciğer hastalığıdır. Sıvı kısıtlaması ve oksijen desteği dışında özgün bir tedavisi yoktur. Oral kullanıldığında diüretiklerin yararlı olmadığı bilinmektedir. İntravenöz kullanımında klinik seyri değiştirmemiştir. TTN tedavisinde β 2AA kullanılmaktadır. İn hale epinefrinin böyle bir etkisi olmamasına rağmen, Armangil ve arkadaşları salbutamolün TTN tedavisinde etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda TTN tanısı alan bebeklere tedavide uygulanan 0.15 mg/kg ve 0.5 mg/kg'dan inhale salbutamolün hastaların klinik, fizik muayene ve labratuvar bulguları üzerine olan etkilerinin araştırılması amacıyla gerçekleştirildi. Çalışma randomize, çift kör ve prospektif olarak yürütüldü. Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi ve Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi YYBÜ'lerinde Ağustos 2011 ile Haziran 2012 ayları arasında yürütüldü. 34 ile 39. gebelik haftaları arasında doğan toplam 60 hasta çalışmaya alındı. Hastalar TTN tanısı aldıktan sonra randomize, çift kör ve prospektif olarak üç ayrı tedavi protokolüne alındı. Birinci gruba tek doz 0.15 mg/kg'dan inhale salbutalmol, ikinci gruba tek doz 0.5 mg/kg'dan inhale salbutamol ve kontrol grubuna tek doz serum fizyolojik verildi. Çalışmaya alınan 60 hastanın 21 (%35) birinci grup, 20'si (%33.3) ikinci grup ve 19 (%31.6) hastada kontrol grubunu oluşturuyordu. Yatış süresi kontrol grubuna göre ikinci grupta anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.05$). Tedavi sonrası bakılan solunum sayısında birinci ve ikinci grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşme görüldü ($p<0.05$). Solunum destek süreleri birinci ve ikinci grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Tedaviye başlamadan önce belirlenen FiO_2 ihtiyacında, birinci grupta kontrol grubuna göre zaman içinde anlamlı düşme olduğu belirlendi ($p<0.05$). Birinci ve ikinci grupta kontrol grubuna göre yaş akciğer klinik skorlamasında anlamlı azalma olduğu görüldü ($p<0.05$). Birinci ve ikinci grupta kontrol grubuna göre solunum destek derecesinde anlamlı azalma olduğu görüldü($p<0.05$)

Inhale salbutamolün yenidoğanın geçici takipnesinde klinik ve fizik muayene üzerine özellikle 0.5 mg/kg dozunda verildiğinde , etkin bir tedavi olabileceği gözlemledik.

Anahtar kelimeler: yenidoğanın geçici takipnesi, pulmoner sıvı dengesi, inhale salbutamol.

SUMMARY

Transient tachypnea of the newborn (TTN) is most common respiratory distress reason at term and near-term newborns. TTN is a self-limiting parenchymal lung disease which is specific to neonatal period and characterized with pulmonary edema which develops as a result of delay at fetal pulmonary fluid absorption. There is no original treatment other than fluid restriction and oxygen support. It is known that; diuretics are not useful when used orally. Also intravenous usage did not change clinical course. β_2 AA has been using at TTN treatment. Armangil et al has reported that salbutamol is effective at TTN treatment, despite epinephrine inhalation has not such effect.

Our study was performed for to investigate the effects of 0.15 mg/kg and 0.5 mg/kg salbutamol inhalation administered to newborns who were diagnosed TTN at the treatment on the patients' clinical, physical examination and laboratory findings. Study was conducted as randomized, double-blind and prospectively. This study was conducted at Yüzüncü Yıl University Medical Faculty Research Hospital and Diyarbakır Maternity and Children Hospital's Neonatal Intensive Care Unit (NICU) between August 2011 and June 2012. A total of 60 patients, born between 34 and 39 gestational weeks, were studied. After patients were diagnosed TTN; they were taken three different therapy protocol with double-blind and prospective methods. Single dose 0.15 mg/kg salbutamol inhalation to first group, single dose 0.5 mg/kg salbutamol inhalation to second group and single dose serum physiologic to control group given. Of 60 patients in the study; they were constituted the groups as; 21 (%35) at first group, 20 (%33.3) at the second group and 19 (%31.6) at the control group. Hospitalization time was found significantly lower at the second group than the control group ($p < 0.05$). There was significant decrement at respiration rate after treatment of the first and second groups than the control group ($p < 0.05$). It was seen that; respiratory support times were statistically significantly lower at first and second groups than the control group ($p < 0.05$). Significant decrement was determined at the first group than the control group about FiO_2 need which was determined before the treatment ($p < 0.05$). Significant decrement was seen at wet lung clinical scoring at the first and second group than the control group ($p < 0.05$).

Significant decrement was seen at respiratory support degree at the first and second groups than the control groups ($p<0.05$).

We were observed that salbutamol inhalation can be an effective treatment at transient tachypnea of the newborn about clinical status and physical examination especially when it was given at 0.5 mg/kg dose.

Key Words: Transient tachypnea of the newborn, pulmonary fluid balance, inhaled salbutamol.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Yenidoğanın geçici takipnesi (TTN) term ve terme yakın yenidoğanlarda en sık rastlanan solunum sıkıntısı nedenidir (1). Etiyolojisinde fetal akciğer sıvısının emiliminde gecikmeden kaynaklandığı düşünülen, doğumu izleyen ilk saatlerde ortaya çıkan ve birkaç gün içinde destek tedavisi ile kendiliğinden düzelen solunum sıkıntısına neden olur. Bu yüzden prognozu genelde iyi olan bir akciğer hastalığıdır (2). Ancak nadiren yardımcı solunum desteği gerektirecek ölçüde, hipoksemi, pulmoner hava kaçakları ve persistan pulmoner hipertansiyona yol açabilmektedir (3,4). Bu komplikasyonların gelişmesi durumunda yoğun bakımda yatış süresi uzamaktadır. Sık görülen bir hastalık olduğundan ve nadir de olsa komplikasyonlar ile seyredebildiği için TTN yenidoğan bebekler için önemli bir sağlık sorunudur (5).

İntrauterin dönemde akciğer maturasyonu için gerekli olan fetal alveolar sıvının yerini doğumdan sonra hava almalıdır. Tüm gebelik boyunca klor (Cl^-) ve sıvı sekrete eden fetal akciğer epiteli, gestasyonun son döneminde matür hale gelerek eylem sırasında ve sonrasında artan ketakolamin ve diğer hormonlar etkisiyle lümeninden sodyum (Na^+) ve sıvı emme özelliği kazanır. Doğum eylemi başlamadan sezaryen ile doğan bebeklerde bu hormonların akciğer sıvı emilimine olan katkıları kalkmaktadır. Akciğer epiteli tarafından epitelyal sodyum kanalları (ENaC) aracılığı ile geliştirilen amilorid sensitif sodyum transportu asıl sorumlu faktördür (6).

TTN'de ENaC aracılığıyla gerçekleşen aktif epiteliyal Na^+ ve su transportundaki yetersizlik önemli rol oynar (7-9). Son yıllarda TTN'nin gelişmesinde genetik polimorfizme bağlı olarak yetersiz ENaC aktivitesinin ve alveolar epitelden azalmış Na^+ ve su transportunun da rol oynadığı düşünülmektedir (10). Akciğerin sıvı sekresyonu ve absorpsiyonu arasındaki değişimi gerçekleştirememesi ve ENaC immatüritesine bağlı bu mekanizmanın bozulması TTN'nin gelişiminde rol oynar (11).

Yenidoğanın geçici takipnesinde tanı klinik olarak konulur. TTN için hiçbir spesifik biyokimyasal veya hematolojik belirleyici yoktur. Radyolojik bulgular sadece destekleyicidir. Yenidoğan solunum sıkıntısı yapan tüm nedenler TTN'nin ayırıcı tanısında düşünülmelidir (6).

Yenidoğanın geçici takipnesi iyi seyirli ve kendiliğinden düzelen bir tablodur. Tedavisinde önemli olan nokta yeterli oksijenizasyonun sağlanmasıdır. Sıvı kısıtlaması ve oksijen desteği dışında özgün bir tedavisi yoktur (12). Oral kullanıldığında diüretiklerin ayarlı olmadığı bilinmektedir. İntravenöz kullanımında klinik seyri değiştirmemiştir (6).

Beta-2 adrenergic agonistlerin (β 2AA) pulmoner ödem tedavisindeki etkinliği gösterilmiştir (13,14). Beta-2 adrenerjik uyarının cAMP düzeyini arttırarak, alveolar epitelde apikal membranda ENaC'yi ve bazolateral membranda Na^+ - K^+ -ATPaz'ı aktive ettiği ve alveolar sıvı klirensini arttırdığı bilinmektedir (15-17). Erişkin akut akciğer zedelenmesi ve akut respiratuar distes sendromu olan hastalarda, bir β 2AA olan salbutamolün ekstrasvasküler akciğer sıvısını azalttığı gösterilmiştir (18,19). Armangil ve arkadaşlarının (20) çalışması dışında literature taramamızda TTN'nin tedavisinde β 2AA'nın etkinliğini inceleyen herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmamızda kısa etkili inhale β 2AA olan salbutamolün TTN tedavisinde alveolar sıvı absorpsiyonuna etkisini incelemek ve tedavi etkinliğini araştırmak için düşük doz ve yüksek doz salbutamolün etkinliği amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. YENİDOĞANIN GEÇİCİ TAKİPNEİ

2.1.1 Giriş

Yenidoğanın geçici takipnesi (transient tachypnea of the newborn, TTN) "yaş akciğer", "benign respiratuar distress", "tip II respiratuar distress sendromu" gibi terimlerde kullanılır (21). TTN, yenidoğan döneminde solunum sıkıntısının sık karşılaşılan nedenlerinden biridir. TTN fetal akciğer sıvısının emilimindeki gecikme sonucu gelişen akciğer ödemi ile karakterize olup, kendi kendini sınırlayan yenidoğana özgü parankimal bir akciğer hastalığıdır ve ilk olarak 1966 yılında Avery tarafından tanımlanmıştır (2,3).

1966 yılında Avery ve arkadaşları (2) solunum sıkıntısı ve takipnesi olan sekiz yenidoğanda fetal akciğer sıvısının temizlenmesinde gecikme olarak tanımlamıştır. TTN'nin etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, doğum sırasında fetal akciğer sıvısının absorpsiyonundaki gecikmeye bağlı akciğer kompliyansında azalma, alveolar hava hapsi ve intertisyel aralıkta sıvı distansiyonu geliştiği öne sürülmüştür (1,12). Orjinal tanımlamaya dayanarak bazı yazarlar TTN'nin surfaktan sistemindeki hafif immatüriteden kaynaklandığını düşünmektedir ve TTN olan bebeklerin amnion sıvısında fosfotidilgliserolün düşük olması bu hipotezi desteklemektedir (22).

Respiratuar distress sendromu (RDS) vakalarının bir kısmının geçici takipne olduğu öne sürüldüğü gibi, pulmoner maladaptasyon veya minimal solunum hastalığı olarak tanımlanan tabloların büyük bir kısmı aslında geçici takipne olarak ele alınmalıdır. Bazı ağır ve geç düzelen olgular ise "malign" geçici olarak adlandırılır (23).

Fetal hayattan ekstrauterin hayata geçiş döneminde kardiyovasküler ve pulmoner adaptasyonlar olur (4). Fetal akciğer sıvı klirensi sağlanır, spontan solunum başlar, pulmoner vasküler rezistans düşer ve surfaktan salınımı meydana gelir (24).

Fetüste sistemik vasküler direnç, plasenta damarlarındaki düşük direnç nedeniyle düşüktür. Pulmoner vasküler direnç ise pulmoner arter kanının duktus arteriosus yolu ile akciğerlerden uzaklaştırılmasını sağlamak amacıyla yüksektir.

Doğumdan sonra umbilikal kordunun kleplenmesi ise sistemik vasküler direnç artar düzenli solunumun başlaması ve alveolar oksijenizasyonun artması ile pulmoner vasküler direnç azalır (25). Fetal hayatta alveollara sekrete edilen akciğer sıvısı büyüme ve gelişmeyi sağlarken, fetal akciğer hacmi hava solunumu başladığında fonksiyonel rezidüel kapasitenin (FRC) oluşmasında rol oynar (26).

Doğum sonrası etkili gaz alış verişinin yapılabilmesi için fetal akciğer sıvısının atılması gereklidir. Gestasyonun son dönemlerinde ve doğum eylemi sırasında akciğer sıvısının üretimi azalır ve akciğer sıvısının temizlenmesinin arttıran mekanizmalar çalışmaya başlar. Ayrıca sürfaktanın ve oksidan enzimlerinin sentezi de artmaktadır (27,28). Akciğer sıvı klirensinin bozulması sonucunda takipne meydana gelir, yenidoğan bebekler yoğun bakım ünitesine getirilerek monitorize edilmek ve solunuma destek tedaviler uygulanmak zorunda kalır. Akciğer sıvısının rezorbsiyonunda bozulma ile meydana gelen TTN tanısal ve tedavi yaklaşımları açısından öneme sahiptir ve bazı neonatologlar tarafından da “fetal akciğer sıvı sendromu” olarak da adlandırılır (29).

2.1.2. İnsidans

TTN'nin sadece term ve terme yakın yenidoğanlarda görüldüğü bilinmektedir. Ancak daha sonra çok küçük prematürelde de görülebileceği bildirilmiştir. Solunum sıkıntısı nedeniyle yenidoğan ünitesine yatan bebeklerin yaklaşık üçte birinde TTN rastlanmaktadır. İnsidansı tam olarak bilinmemekle birlikte 1000 canlı doğumda 11 oranında görülmektedir. Bu oran diyabetik anne bebeklerinde % 33, respiratuar distresi olan çok düşük doğum ağırlıklı bebeklerde % 27'ye kadar çıkmaktadır (21).

1984 'de Rawling ve arkadaşları (30) yaptığı çalışmada TTN insidansını 1000 canlı doğumda 11 olarak bulmuşlardır. 1995'te Morison ve arkadaşları (31) yaptığı çalışmada 33.289 term yenidoğanda TTN insidansını 5.7/1000 olarak bulmuşlardır. 1999 Kumar ve arkadaşları (1) 4505 canlı doğumda solunum sıkıntısı sıklığını % 6,7 olarak bulmuşlar ve bunların % 42,7' de neden olarak TTN saptamışlardır. Demissie ve arkadaşları (32) çalışmalarında 444.963 canlı doğumda TTN sıklığını % 2 olarak

saptamışlardır. Ülkemizde Köksal ve arkadaşlarının (33) 2000 yılında Bursa’da yaptığı çalışmada 15212 canlı doğumda TTN sıklığını % 7 olarak bulmuşlardır.

2.1.3. Fizyopatoloji

İntrauterin yaşamda akciğer sıvısı aktif olarak alveoller içine sekrete edilir. Akciğer epitelyum hücrelerinden iyon transportu, su ve tuzun fetal ve neonatal epitelin geçişi önemli role sahiptir. Bunda bazolateral membrandaki $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$, apikal membrandaki Na^+ ve Cl^- kanalları rol oynar. Fetal hayatta Cl^- aktif sekresyonu birkaç gün önce azalır ve buna paralel olarak Na^+ , sıvının lümen içinde birikmesine neden olur. Bu sıvı alveolleri geçerek akciğerin ekspansiyonuna ve doğumdan sonra FRC’nin oluşmasına yardımcı olur. Plazma stres hormonları (ketakolaminler ve bağımsız regülatör mekanizmalar), apikal Na^+ kanalları ve bazolateral bölgede lokalize olan $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ üzerine etki ederek postnatal dönemde hava yollarının sıvının absorpsiyonunu başlatır. Fetal akciğer sıvının sekresyonu doğumdan birkaç gün önce azalır ve doğum eylemi sırasında tamamen durarak absorpsiyon başlar (21). Alveolar hava boşluğundan fetal akciğer sıvısının temizlenmesi endojen olarak artan katekolamin artışı ile koreledir. İntertisiyel alandan sıvının klirensi birkaç saat alır. Doğum sonrası sıvı klirensi amilorid ile bloke edilen ENaC ile sağlanır (34-36). Katekolaminlerin etkisiyle alveolar epiteliyal hücrelerde lokalize beta- adrenerjik reseptörlerin (βAR) aktivasyonu ENaC ekspresyonunda ve $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPaz}$ aktivitesinde artışla sonuçlanır ve transepiteliyal Na^+ ve su absorpsiyonu uyarılır (37). Akciğerin sıvı sekresyonu ve absorpsiyonu arasındaki değişimi gerçekleştirememesi ve ENaC immatüritesine bağlı TTN’nin meydana geldiği düşünülmektedir (11). Katekolamin ve βAR ’nin uyarısıyla ENaC’ta upregülasyona bağlı alveolar sıvı klirensinin artmasına dayanarak βAR ’lerde polimorfizm çalışmaları yapılmış ve $\beta_1\text{Glisin49}$ ($\beta_1\text{Gly49}$) homozigot vakaların TTN riskinin yüksek olduğu saptanmıştır (38).

2.1.4. Yenidoğanın geçici takipnesinin kalıtsal yönü

TTN’nin genetik bir yönü olup olmadığı tartışmalıdır (23).

2.1.4.1. Surfaktan proteinleri:

Özellikle hafif ve geçici surfaktan eksikliğinin TTN’de katkıda buluna bileceği düşünülmüştür. Surfaktan protein genlerindeki polimorfizmlerin araştırıldığı bir çalışmada, SP-B121ins2 mutasyonu için heterozigotluk ve intron 4 varyasyonlarının sağlıklı bebeklerinkinden farklı olmadığı bulunmuştur (23).

2.1.4.2. Epitelyal Na^+ taşınması

Akciğerlerde, distal kolonda, tükürük bezlerinde, ter bezlerinde ve böbrek toplayıcı kanallarında bulunan ENaC Na^+ un ve buna bağlı suyun emilmesinde önemlidir (8,39). Epitelde Na^+ taşınması iki adımda olur. Epitel hücresinin apikal membranında bulunan ENaC, Na^+ u hücre içine taşır. Hücre içine giren Na^+ bazolateral membrandaki $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$ ile hücre dışına atılarak, Na^+ un hücre içinde taşınması tamamlanır (40,41). Bu taşınmada kontrol ENaC ile sağlanır. ENaC kanalı bir diüretik olan amilorid ile bloke edilebilir (42). ENaC kanalları üç benzer, ancak aynı olmayan alt birimden (α , β , γ ENaC) oluşur. Etkin ENaC ikisi α , biri β ve biri γ alt-birim olmak üzere tetramer yapısındadır. Tek başka α alt-birimi fonksiyonel bir kanal yapabilirken β ve γ alt-birimleri tek başlarına veya birlikte bir kanal oluşturamazlar. Ancak β ve γ alt-birimlerin bulunması kanalın etkinliğini ve ömrünü artırır. Fazla Na^+ taşınması gerekmeyen durumlarda (örneğin fazla Na^+ alınmadığı, solunum yollarının epiteli zedelenmediği, fazla oksijenle karşılaşmadığı durumlarda) α alt-birimi az miktarda yapılır; kullanılmayan β ve γ alt-birimleri hücre içinde proteozomlar tarafından parçalanır. Diğer bir deyişle ENaC yapımı α alt-biriminin yapılması ile denetlenir (39). Yenidoğan bebeklerde ENaC ile akciğer kompliansı arasında yakın ilişki bulunmuştur (43). Homozigot α alt-birim eksikliği olan fare modellerinde akciğer gelişiminin normal olduğu, ancak bu hayvanların doğumdan sonra 40 saat içinde intraalveoler fetal akciğer sıvısının temizlenememesine (“intrapulmoner boğulma”ya) bağlı olarak pulmoner ödemden öldükleri bildirilmiştir (36). Buna karşılık β ve γ altbirimlerinin yapılamaması durumunda akciğer bulguları yoktur; fareler psödohipoaldosteronizme bağlı elektrolit dengesizliğinden ölürlere (44).

ENaC gen poliformizminin TTN’nin ortaya çıkmasında önemli olabileceği ileri sürülmüştür. ENaC fonksiyonunda bozulmaya neden olan en önemli aday bölgeler α alt-birimin ekson 12 ve ekson 13 bölgeleri olduğundan bu bölgedeki polimorfizm

incelenmiştir (39). Yenidoğanın geçici takipnesi ve sağlıklı olan Türk bebekleri ile, RDS'li Alman prematüre bebekler üzerinde yapılan bir çalışmada bu bölgelerde polimorfizm bulunmamıştır (45). Başka bir deyişle fetal akciğer sıvısının resorpsiyonundaki gecikmeye yol açabilen genetik bir eğilim henüz kanıtlanamamıştır (10).

2.1.4.3. Akuaporinler:

Akuaporinler yapıları ve önemleri son yirmi yılda anlaşılmış hücre zarındaki “su kanalları”dır. Günümüzde onbir üyesi tanımlanmıştır (39). Bunlar içerisinde solunum yolları ile ilgili olanlar AQP1, AQP3, AQP4 ve AQP5 tir. Aquaporin suyun serbestçe geçişine izin verirken diğer küçük yüksüs moleküllerin, iyonların ve protonların geçişine izin vermez. (46-48).

AQP1 nazofarenk, peribronşial vasküler endotel, subepitelyal kapiller, venöz sinozoidler ve visseral plevrada bol miktarda bulunur. AQP1 geninin defektif olduğu insanlarda herhangi bir akciğer hastalığı saptanmamıştır (49,50). AQP3 büyük hava yollarının ve nazofarenk epitelyum hücrelerinde bulunur. AQP4 küçük ve büyük hava yollarında bazolateral bölümünde bulunur, alveollerde bulunmaz. AQP5 tip-1 alveol epitelyum hücrelerinde ve submukozal bezlerin apikal hücrelerinde bulunur (51). Ancak bu kadar basit bir ayırım yapılması mümkün değildir. Aynı hücrenin farklı yüzey membranlarında değişik akuaporinler bulunabilir (39).

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 (52,53). 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 hava yollarını etrafında bu şekilde sıvı birikmesi muhtemelen endotelden sıvı ekstrasvazasyonuna bağlıdır (54). Bildiğimiz

kadarıyla bugüne kadar yenidoğan döneminde solunum sıkıntısı olan bebeklerde akuaporin düzeyleri konusunda bir çalışma yapılmamıştır (39).

Postnatal adaptasyonda alveoler sıvının temizlenmesinde akuaporinlerin önemli etkileri olduğu sanılmaktadır (39). Hayvan deneylerinde AQP1, AQP3, AQP4 ve AQP5'in doğumdan önce geliştiklerini, hatta AQP1 ve AQP5'in erişkinlerden fazla bulunduğu gösterilmiştir (55). Doğumdan hemen sonra AQP4 ekspresyonu da zirve yapması, bu su kanalının alveollerdeki suyu temizlenmesinde çok önemli olduğunu düşündürmektedir (56). Anneye verilen kortikosteroidler AQP1'i artırırken, AQP5'i etkilememektedir (57). AQP4 de glukokortikoidler ve β AA artış göstermektedir (56). Hava yollarındaki sıvının asidifikasyonu AQP3 yoluyla su taşınmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu durum asfiktik ve asidotik bebeklerde akciğerlerdeki su taşınmasının bozulmasının nedenlerinden biri olabilir (58).

2.1.5 Risk faktörleri

TTN'nin önlenmesi ve risk grupların belirlenmesi için bir takım prenatal ve natal risk faktörleri vardır (tablo 1). Bu faktörlerin bilinmesi riskli bebeklerin erken saptanması ve önlem alınması açısından faydalıdır.

Tablo 1. TTN risk faktörleri (59)

-
- Prematürite
 - Sezaryen ile doğum
 - Diyabetik anne bebeği olma ve makrozomi
 - Erkek cinsiyet
 - Çoğul gebelik
 - Uzamış doğum eylemi
 - Astımlı anne bebeği
 - Anneye aşırı hipotonik sıvı verilmesi
 - Umblikal kordun geç klemplenmesi
 - Plasentadan aşırı miktarda kananın bebeğe geçmesi
 - Kortun bebeğe doğru sıvazlanması
 - Anneye aşırı sedatif verilmesi
 - Fetal asfiksi
-

2.1.5.1. Prematürite

TTN'nin önceleri sadece zamanında doğan bebeklerde veya büyük prematürelerde görülebileceği düşünülmekteydi. Daha sonraları çok küçük prematürelerde de görülebileceği bildirilmiştir (21). Bazı çalışmalarda TTN'nin prematürelerdeki sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. 243 düşük doğum ağırlıklı bebeğin %28'de solunum sıkıntısı nedeni olarak TTN saptanmıştır. Prematürelerde hipoproteineminin daha sık olması, pulmoner lenf akımının daha yavaş olması ve ketakolamin reseptörlerinin maturasyonunun tam olmaması ve gebelik yaşı arttıkça ENaC sayısının da artışa bağlı olarak Na^+ absorpsiyonu da artması nedeniyle termlere göre fetal akciğer sıvısının daha yavaş temizlenmesi patogeneizde düşünülmüştür (27,34,60).

2.1.5.2. Sezaryen ile doğum

TTN için en önemli risk faktörlerinden birisidir. Normal vaginal doğum sırasında göğüs kafesinin sıkışması, fetal akciğer sıvısının bir bölümünün daha trakea yoluyla dışarı atılmasını sağlar. Sezaryen ile doğum sırasında böyle bir sıkışma olmadığı için TTN riski artar (23). Sezaryen ile doğan bebeklerde doğum sonrası 6. Saate torasik gaz hacminin vaginal doğumlarda 32.7 mg/kg iken sezaryen ile doğanlarda 19.7 mg/kg olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak sezaryen ile doğan bebeklerde akciğerlerin gaz hacmi azalmış, sıvı hacmi ise artmıştır. Özellikle doğum eylemi başlamadan yapılan sezaryenlerde yeterli ketakolamin deyarjı olmadığından TTN riski daha da artmaktadır (21).

Levine ve arkadaşları (61) yaptığı çalışmada 29669 yenidoğan incelemesinde sezaryen ile doğanların %3,5'inde, spontan vaginal doğumların %1,9'unda TTN geliştiği görülmüştür.

2.1.5.3. Diyabetik anne bebeği olma ve makrozomi

Diyabetik anne bebeklerinin genellikle makrozomik (doğum kilosu>4000 gr) olması ve doğum şekli olarak ta sezaryenin sık tercih edilmesi artmış TTN riskini bir ölçüde açıklayabilir (62).

Patogeneze yönelik yapılan çalışmalarda streptozosin ile diyabet oluşturulan farelerin yavrularında akciğer $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPaz}$ α -1 subünitesi mRNA miktarının ve

enzim aktivitesinin % 40 oranında azaldığı gösterilmiştir (63). Ayrıca tavşan akciğer kültürlerinde insülinin beta adrenerjik reseptör konsantrasyonlarını değiştirmeksizin izopreteronolün cAMP oluşumunu uyarma yeteneğini azalttığı gösterilmiştir. Bu durumun intrauterin dönemde yüksek miktarda insüline maruz kalan diyabetik anne bebeklerinde TTN gelişme riski bir ölçüde açıklayabileceği düşünülmüştür (64).

Persson ve arkadaşlarının 3322 diyabetik anne üzerinde yaptığı çalışmada bu annelerin bebeklerinde TTN riskinin normal popülasyona göre 2-3 kat arttığı gösterilmiştir (65).

2.1.5.4. Erkek cinsiyet

Gestasyon boyunca cinsiyetler arasında akciğer maturasyonu arasında fark olması erkek yenidoğanlarda görülen artmış RDS ve TTN riskini açıklamaktadır. Fetusta küçük hava kesecikleri içinde glikojen içeren kuboidal hücreler tip-II alveolar hücrelere dönüşür. Fare deneylerinde dişi fetuslarda kuboidal hücrelerin aynı gestasyon haftasındaki erkeklere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (41).

Term dişi sıçanlarda α -ENaC mRNA düzeylerinin erkeklere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Patogenezinde ENaC ekspresyonunda ve Na^+ transportunda yetersizlik olduğu düşünülen TTN'nin erkek cinsiyette daha fazla görülmesi dişilerin yüksek α -ENaC mRNA düzeyleri ile TTN'den korunduklarını düşündürmektedir (66).

2.1.5.5.Çoğul gebelik

Çoğul gebeliklerde genellikle sezaryen ile doğum yapılması ve prematürite doğum riskinin çok daha yüksek olması TTN riskini artırmaktadır. İkiz gebelikler üzerinde yapılan bir çalışmada 37. haftada yapılan doğumlarda ikizlerden en az birinde solunum sıkıntısı geliştiği ve bunların % 66'da nedeninin TTN olduğu gösterilmiştir (67).

2.1.5.6. Astımlı anne bebeği olma

Astımı olan anne bebeklerinde TTN riskinin artmış olduğu bilinmektedir. Tam tersi şekilde TTN geçirmiş yenidoğan bebeklerin de okul öncesi dönemde astım riskinin artmış olduğu da gösterilmiştir (68).

Beta-adrenerjik etkinin akciğerden sıvı emiliminde etkili olduğu bilinmektedir. Astım patogeneğinde, β AR' lerde azalma nedeniyle beta- adrenerjik duyarsızlığın yeri de vardır. Astımlı anne bebeklerinde artmış TTN riskinin beta-adrenerjik duyarsızlığa genetik yatkınlık sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (32,69).

Schatz ve arkadaşlarının (69) yaptığı çalışmada 294 sağlıklı ve 294 astımlı anne çalışmaya alınmış, astımlı anne bebeklerinin % 3,7'sinde TTN gelişirken, sağlıklı anne bebeklerinin % 0,3'ünde TTN geliştiği görülmüştür.

2.1.5.7. Uzamış doğum eylem

TTN olguları retrospektif olarak incelendiğinde TTN geçirmeyen olgulara göre doğum eyleminin daha uzun sürdüğü ve uzamış doğum eyleminin sezaryen endikasyonu doğurmasının da TTN'li bebeklerde artmış sezaryen oranını bir ölçüde açıklayabileceği düşünülmüştür (30).

2.1.5.8. Anneye aşırı hipotonik sıvı verilmesi, plasentadan aşırı miktarda kanın bebeğe geçmesi, kordun bebeğe doğru sıvazlanması ve kordun geç klempe edilmesi

Eylem boyunca anneye uzun süre hipotonik sıvıların verilmesi bebek plazmasında onkotik basıncın osmotik farklılığın azalmasına ve emilimin yavaşlamasına neden olabilir. Bebeğe pulmoner ve vasküler basıncın arttığı durumlarda ventriküler disfoksiyon oluşur. Bu da santral venöz basıncın artmasına, duktus torasikus foksiyonun bozulmasına ve lenfatikler tarafından sıvının temizlenmesinin daha da bozulmasına neden olur. Bu durum özellikle plasentadan aşırı miktarda kanın bebeğe geçmesi, kordun bebeğe doğru sıvazlanması, kordun geç klemplenmesi durumunda daha belirgin hale gelir (21).

2.1.5.9. Fetal asfiksi

Fetal asfiksi sonucu sol kalp yetmezliği ile pulmoner ödem geliştiği ve TTN riskinin arttığı bildirilmiştir (37).

2.1.5.10. Anneye aşırı sedatif verilmesi

Annenin sedasyon süresinin uzaması ve miktarının artması sedatif ajanlarının bebeğe geçiş miktarını arttırarak düşük Apgar skorlarına ve asfiksiye neden olabilir.

Ayrıca aşırı sedasyon uterus kasılma gücünün azalmasına ve doğum süresinin uzamasına neden olarak TTN riskini artırır (70).

2.1.6 Klinik ve fizik muayene bulguları

Yenidoğanın geçici takipnesi, tipik olarak zamanında ve zamanına yakın zamanda doğan bebeklerde respiratuar distres bulguları ile ortaya çıkar (71). En belirgin bulgu takipnedir. Takipne, doğumdan sonraki ilk 1-2 saat içinde başlar. Solunum sayısı 100-120/dk ya kadar çıkabilir (23). Hırıltılı solunum, hafif siyanoz, interkostal çekilmeler ve burun kanadı solunumu tabloya eşlik edebilir. Göğüs ön-arka çapı artmıştır, karaciğer ve dalak itilmeye bağlı olarak palpe edilebilir (21).

Rutin labotratuvar tetkiklerinde genellikle patoloji saptanmaz. Kan gazında hafif respiratuar asidoz ve hipoksemi görülebilir. Seyrek olarak %40'tan fazla oksijen gereksinimi olabilir (21).

2.1.7 Radyolojik özellikler

Akciğer grafisinde aşırı havalanmayla birlikte, hafif kardiyomegali, interlober fissürde sıvı, seyrek olarak plevral effüzyon ve alveolar ödeme bağlı parankimal dansite artışı görülebilir (şekil 1). Bu bulgular genellikle ilk 24 saat içinde geriler. Bazen 2-3 gün, seyrek olarakta 3-7 gün sürebilir (21).



Şekil 1. TTN’de akciğer grafisi.

2.1.8 Tanısal özellikler:

TTN'nin tanısı klinik ve radyolojik olarak konulur (6). Doğumdan sonra ilk 6 saat içinde semptomların başlaması. Takipne, retraksiyon, inleme, burun kanadı solunumu, siyanoz, oksijen desteğine yanıt, seyrek olarak mekanik ventilatör gereksinimi olması. Akciğer grafisinde TTN ile uyumlu değişikliklerin bulunması (konjesyon, perihiler çizgilenme, interlober fissürde sıvı). Semptomların ve radyolojik bulguların kendini sınırlaması ve geçici olması, postnatal birinci hafta içinde kaybolması. Benzer bulgular veren diğer hastalıkların (hipokalsemi, hipoglisemi, polisitemi, MAS ve diğer aspirasyon sendromları, sepsis, RDS, neonatal pnömoni, konjenital kalp hastalığı) yokluğu. (4,72).

2.1.9 Ayırıcı tanı

Yenidoğan döneminde solunum sıkıntısına neden olan diğer hastalıklar, TTN'nin ayırıcı tanısında düşünülmelidir. Özellikle prematüre bebeklerde RDS'den ayırımı büyük önem taşır. Klinik bulgular RDS'ye benzese bile akciğer grafisi bulguları RDS'dekinden farklı olduğu için kolayca ayırım yapılabilir (21). Pnömoni, mekonyum aspirasyon sendromu, RDS, pulmoner interstisyel amfizem, pnömotoraks, serebral hiperventilasyon, sepsis, polisitemi, konjenital malformasyonlar (konjenital diyafram hernisi, kistik adenomatoid malformasyon), subaraknoid kanama, hipoksik iskemik ensefalopati gibi diğer solunum sıkıntısı yapan nedenler ayırıcı tanıda göz önüne alınmalıdır (12,21,73).

2.1.10. Tedavi

Yenidoğanın geçici takipnesi iyi seyirli ve kendiliğinden düzelen bir tablodur (21). Yenidoğan geçici takipnesi olan bebeklerin çoğunda oksijenizasyonun sağlanması yeterli olur. Oksijen ihtiyacı nadiren % 40'dan fazladır. Ventilatör ihtiyacı genellikle olmaz. Bu süre içinde pulse oksimetre ile oksijen saturasyonu takip edilmeli ve gerekirse kan gazı analizi yapılmalıdır (23).

Yenidoğanın geçici takipnesi olan yenidoğan bebeklerin semptomların takibi açısından hospitalizasyonu önem taşır. Hein ve arkadaşları (68), “iki saat kuralı” önerilerine göre; solunum sıkıntısı olan bebeklerin semptomların başlangıcından sonra

iki saat izlenmesi gerektiğini eğer solunum sıkıntısı derecesinde düzelme olmazsa akciğer grafisinin çekilmesi gerektiğini bildirmiştir.

Sıvı tedavisi, bebeğin minimal ihtiyacını karşılayacak derecede yapılmalıdır. Bu anlamda 50-60 ml/kg sıvı yeterli olur. Takipnesi olan bebeklerde solunum sayısı dakikada 60'ın altına inmedikçe oral beslenme önerilmez (21). TTN'nin konjenital pnömoniden ayrımı yapılamadığı zaman kan kültürü sonuçları çıkana kadar antibiyotik tedavisi verilebilir (12,74).

Oral ve inhale furosemid'in, rasemik epinefrinin TTN'de klinikte düzelmeye ilişkili olmadığı ve verilmemesi gerektiği bilinmektedir (75,76). Bu tedavinin son yıllarda yapılan metaanalizlerle de yararlı olmadığı gösterilmiştir (77).

2.1.11. Prognoz

TN'nede prognoz çok iyidir. Herhangi bir komplikasyon gelişmeden düzelir (21). Ancak bazen hipoksi, solunum yetmezliği, pulmoner hava kaçağı ve persistan pulmoner hipertansiyona neden olabilir (29). Bu bebeklerin izleminde birinci yıl sonunda herhangi bir solunum sorunları olduğu bildirilmişse de yenidoğan döneminde TTN'si olan 4-5 yaşındaki çocuklarda astım ve atopi insidansının daha yüksek olduğu bildirilmiş (21).

2.2 YENİDOĞAN PULMONER SIVI DENGESİ

2.2.1. Giriş

Doğum sırasında ve doğumdan hemen sonra yenidoğanın gaz alışverişi yaptığı organ görevi plasentadan akciğerlere geçer. Fetüsün akciğer gelişimi ile ilgili temel mekanizmalar konusundaki bilgilerimizde büyük gelişmeler olsa da, solunum sorunları perinatal morbidite ve mortalitenin temel nedeni olmayı sürdürmektedir. Bu nedenle de birçok araştırmacının fetüs akciğerinin normal gelişiminden sorumlu mekanizmalarla ilgili araştırmalarını sürdürmesi şaşırtıcı değildir (78).

Fetüs akciğerinin sıvı üretimi ile ilgili güncel bilgilerimize ulaştıran kilit önemdeki ilk gözlem, 1940'lı yıllarda Jost ve Policard'ın fetüs akciğerindeki sıvının önceden düşünüldüğü gibi amniyotik sıvının akciğerlere dolmasından değil, akciğerin kendisinden kaynaklandığını göstermesi olmuştur (79). O sıralarda araştırmacılar bu sıvının damar sisteminden kaynaklanan transüdat olduğu yorumunda bulunmuşlardır.

Fakat 1960'lı yıllarda yapılan deneyler fetüsün akciğer sıvısının olağandışı yükseklikte Cl^- iyon konsantrasyonları içerdiğini ve sıvının gelişmekte olan fetüs akciğerinin lümenine akışının iyonların epitelden aktif taşınmasının bir sonucu olarak oluştuğunu ortaya koymuştur (78).

Akciğer gelişiminin erken evrelerinden itibaren akciğer lümeninde sıvı bulunur; bu sıvının varlığının gestasyonun altıncı haftası gibi erken bir zamandan başladığı kabul edilmektedir (80). Akciğer lümenine sıvı salgılanması intrapulmoner basınçta artışa yol açar. Kapalı durumdaki ses telleri, larenks ve nazofarenks akciğer sıvısının dışarı akmasını engeller, bu nedenle de koyun fetüslerindeki intratorasik basınç gebeliğin üçüncü üç aylık döneminde akciğer duvarının elastik basıncından daha yüksektir (81-84). Fetüs akciğerindeki basınç gelişmekte olan akciğer yapılarının açık tutulması için yaşamsal önemde olduğundan, akciğerin gelişimi belirli bir miktar akciğer sıvısının varlığına bağlıdır. Normal intrapulmoner basınç oluşumunun engellendiği oligohidramniyos gibi patolojik durumlar düşük hacimli veya hipoplastik akciğerlerin gelişimine yol açar. Bu durum pulmoner arter oklüzyonu, konjenital diyafram fıtığı, iskelet displazisi veya diyafram felci gibi intrapulmoner basıncın sağlıklı fetüslere kıyasla düşük olduğu hallerde de ortaya çıkabilir. Fetüs akciğer sıvısının fazla olması durumunda akciğerler normalden daha geniş, ya da hiperplastik, hale gelebilir. Gebelik süresinin ortasından sonuna kadar akciğerde sıvı salgılanması artarsa da, doğumdan önce önemli ölçüde azalır (85).

Doğum sırasında ve hemen sonrasında potansiyel hava boşluklarından sıvının hızla temizlenmesi, gaz değişiminin plasentadan akciğerlere yönlendirilmesi için gereklidir (24). Akciğerlerde etkin gaz değişiminin oluşması için alveollerin sıvıdan temizlenip ventilasyon-perfüzyon için pulmoner kan akımının artması gerekir (86). Ekstrauterin hayatın başlangıcında bebeğin ağzından sıvının çıkışı gözlemi, yarım yüzyıl önce hava solunumu başladığında sıvının akciğerlerden nasıl dışarı atıldığını açıklamak için ortaya konulan “vajinal sıkıştırma” kavramını geliştirmiştir (87). Fakat o zamandan sonra yapılan çeşitli araştırmalarla akciğer sıvı klirensinin “vajinal sıkıştırma” kavramından çok daha karmaşık mekanizmalar sonucu oluştuğunu ortaya koymuştur (88).

2.2.2.Fetüste akciğer sıvısının salgılanması

Doğumdan sonra, akciğerde sıvı sekresyonu ve absorpsiyonu arasında hassas bir denge kurulur ve epitelyel yüzey üzerinde ince bir sıvı tabakasının kalması sağlanır. Ekstrauterin hayatta sıvı transportunun yönü akciğerin değişik bölgelerinde farklılık gösterir. Alveoller epitelde primer olarak alveoller absorpsiyon, submukozal bezlerde sekresyon, hava yollarında ise hem absorpsiyon, hem de sekresyon yapılır. Fetal akciğer sıvısı üretimi 3-5 ml/kg/saat olup fetal böbreklerin ürettiği idrar miktarına yakındır. Miktarı FRC'ye karşılık gelecek şekilde 10-20ml/kg kadardır. Term yenidoğanlarda bu miktar 80 -100 ml civarındadır. Bu sıvı, havayolları çapının genişlemesini sağlar ve ilk solunum işlevini mümkün kılmak üzere hava yollarını açık tutar (27,28,89).

Fetal akciğer sıvı sekresyonu, interstisyumda lümene Cl^- iyonlarının aktif olarak taşınmasıyla sağlanır. Sıvının emilimini ise Na^+ iyonlarının ter yönde transportu ile olur. Hem Cl^- sekresyonu hemde Na^+ emilimi için gerekli güç, akciğer epitelinin bazolateral membranındaki $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaz}$ tarafından sağlanır. Cl^- iyonu, interstiyumdan önce bazolateral membrandaki $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ kotransporterleri ile hücre içine girer, sonra hücrenin apikal membranındaki değişik tip Cl^- kanalları ile lümene geçer. Na^+ apikal yüzeydeki Na^+ kanalları ile hücre içine girer ve daha sonra bazolateral membranındaki $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaz}$ ile interstisyumu pompalanır. Hücre içindeki cAMP hem Cl^- sekresyonu hem de Na^+ absorpsiyonunun aktivasyonunda sekonder Messenger rolünü üstlenmiştir (90,91).

Yapılan çalışmalarda, fetal akciğer epitelinin tüm gebelik boyunca Cl^- ve sıvı sekrete ettiğini gestasyonun son dönemlerinde matür hale gelen akciğer epitelinin, doğum eylemi esnasında ve hemen sonrasında katekolaminler ve diğer hormonların etkileriyle lümeninden Na^+ ve sıvı emilimin arttığını göstermiştir. Doğum eylemi başlanmadan sezaryen ile doğan bebeklerde ise katekolamin artışı olmadığı için akciğer sıvı emiliminde gecikme olmaktadır (92).

Doğumdan sonraki ilk 60 dakika içinde sıvı emilim hızı maksimum düzeydedir. Daha sonra giderek yaşlar. Sıvının yaklaşık olarak yarısı ilk 25 dakikada emilir. Sıvının emilim hızı plazma katekolamin düzeyi ile doğru orantılıdır (49).

2.2.3 Perinatal geçiş

Doğum sırasında yenidoğanın solunum yapmaya başlaması gereklidir, bunun için de fetüs akciğerindeki sıvının hızla boşalması zorunludur. Hayvanlar üzerinde erken dönemde yapılan deneyler doğumdan sonra akciğerin sıvı içeriğinde kayda değer bir azalma olduğunu göstermektedir. Gelişkin yeni doğmuş tavşanda akciğerin ıslak ağırlığında ilk 2 saatlik sürede önemli oranda azalma görölür ve bu azalma doğumdan sonra 24 saate varan bir süre boyunca devam eder (85). Fetüsün solunum hareketleri doğumdan birkaç gün önce fetal akciğer sıvısının bir kısmını atabilir (93). Ayrıca, doğumu izleyen ilk saatlerde akciğer sıvısının epitelden geçici bir pasif geçişi izlenebilir. Amilorid sodyum kanallarının spesifik bir inhibitörüdür ve sodyum taşınması araştırılırken bir araç olarak kullanılmıştır. Erken postnatal evrede yeni doğan kobayların trakeasına uygulanan amilorid'in solunum güçlüğüne neden olduğu bulgusu sodyum kanallarının postnatal dönemde akciğer sıvısının temizlenmesindeki rolüne olan ilgiyi artırmıştır (85). Hava yolu epitelinin apikal yüzeyindeki iyon kanallarından, amilorid'e duyarlı sodyum kanalının (ENaC) epitelden akciğer sıvısının emilim sürecinde hız belirleyici olduğu ortaya konulmuştur (36). ENaC ilk olarak sıçanların kolon epitelinden izole edilmiş ve ardından da böbrek ve akciğerde de eksprese edildiği gösterilmiştir (94–97). ENaC havayolu epitelinde α , β , ve γ olarak üç alt birimden oluşur ve bunların her biri iki transmembran bölge, bir ekstraselüler halka ve kısa N- ve C-terminusu içerir (94, 96). Birlikte eksprese edilen üç alt birim, tek başına α -ENaC'a kıyasla 100 kat yüksek bir kanal aktivitesi oluşturur (36, 96, 98). Ayrıca, farklı epitellerde apikal amilorid'e duyarlı birçok kanal da K^+ 'dan çok, Na^+ 'ya yönelik seçicilikle karakterizedir (85,97).

ENaC'ın postnatal pulmoner uyum açısından önemi, α -ENaC oluşmayacak biçimde gen değişikliğine uğratılmış farelerin akciğerlerinin perinatal sıvıda temizlenemeyerek solunum yetersizliğinden öldüğü izlenen hayvan deneylerinde de ortaya konmuştur (36). Sıçanlarda ENaC alt birimleri gestasyonun ileri evrelerine kadar eksprese edilmez. İnsan fetüs akciğerinde ENaC alt birimlerinin ekspresyonu akciğer gelişiminin en erken evrelerinden itibaren izlenirse de, fetüste ENaC'ın ekspresyonu yetişkin ciğerine kıyasla daha düşüktür (97).

2.2.4. Fetal akciğer sıvısını etkileyen faktörler

2.2.4.1. Beta-adrenerjik agonist

β 2AA, cAMP analogları ve fosfodiesteraz inhibitörlerinin fetal akciğeri dakikalar içinde ve reversibil olarak sıvı sekrete eden durumdan sıvı absorbe eden organ haline dönüştürdüğü bilinmektedir (99). Doğumda dolaşımda yüksek miktarda bulunan β AA'ların fetal distal akciğer epiteli hücre kültürlerinde beta agonistlere cevap olarak Na^+ transportunu arttırdığı gösterilmiştir (100). İmmatür akciğerde de cAMP ve adrenalin uyarısıyla sıvı sekresyonundan sıvı absorpsiyonuna geçiş yanıtının yeterli olmadığı ve RDS patogeneğinde de yeterli olmayan Na^+ transportunun meydana geldiği gösterilmiştir (92).

2.2.4.2. Katekolaminler

Gestasyonun son dönemlerinde katekolamin miktarında artış gözlenir ve ortamda bulunan β 2AA'lere olan yanıt artar. β 2AA'ler kullanıldığında $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPaz}$ ve α -ENaC gibi alveolar sıvı ve iyon emiliminde sorumlu alt ünitelerin ekspresyonunda artış görülür (101,102)

2.2.4.3. Arginin vazopressin (AVP)

Akciğer sıvısının emiliminde önemli bir rolü vardır. Gestasyonun erken döneminde de yüksek konsantrasyonlarda bulunsada, AVP'ye yanıt akciğer maturasyon derecesiyle ilgilidir. Özellikle vaginal doğumlarda en yüksek seviyeye ulaşır ve sıvının rezorbsiyonunda önemli rol oynar (103,104).

2.2.4.4. Kortikosteroidler

İmmatür fetal akciğerde amiloride duyarlı Na^+ transportunu, erişkin akciğerde ise Na^+ ve sıvı transportunu uyarır (105).

2.2.4.5. Atrialnatriüretik peptid (ANP)

ANP kalp atrium hücrelerinden dolaşımaki yüklenmeye cevap olarak sentez ve sekrete edilip, natriüresis ve diüresis ile vücuttaki su-elektrolit dengesi ile kan basıncının düzenlenmesinde rol oynar. Son yıllarda ANP'nin ayrıca akciğer dokusunda da

sentezlendiği ve alveoler tip II hücrelerindeki reseptörleri aracılığı ile amilorid sensitif Na^+ kanalları ile gerçekleştirilen Na^+ absorpsiyonu etkileyebileceği gösterilmiştir.

Onal ve arkadaşları 14 TTN'li 20 sağlıklı yenidoğan üzerinde yaptığı çalışmada TTN'li yenidoğanlarda 4. ve 72. Saatlerde serum ANP konsantrasyonlarını daha düşük bulmuşlardır (106).

Ayrıca Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve PGE2 sürfaktan prolaktin ve tiroid hormonları gibi bazı endojen faktörlerinde fetal akciğer sıvısının temizlenmesinde rol oynadığı bilinmektedir. Akciğer sıvı absorpsiyonu için katekolaminlere cevap vermesi tiroid ve steroid hormonlarına cevap vermesi katekolaminlerin varlığına bağlıdır. Erken gestasyonel dönemde tiroidektomi yapılan koyunlarda epinefrin infüzyonuna rağmen akciğerde sıvı rezorpsiyonu olmaz (43).

2.2.5 Havayolu epitelinde epitel sodyum kanal altbirim ekspresyonu

Havayolu epiteli ENaC ekspresyonu üzerine sağlıklı yenidoğanlarda yürütülen çalışmalar postnatal 48 saatlik sürede her bir alt birimin özgün bir ekspresyon profili olduğunu ortaya koymaktadır. Doğumdan sonra α -alt biriminin ekspresyonu oldukça stabil olmayı sürdürürken, aynı sürede β - ve γ - alt birimlerinin ekspresyonunda kayda değer bir azalma izlenmektedir. Preterm bebeklerde ENaC altbirimlerinin ekspresyonunun farklı bir profili vardır ve postnatal 28 saatlik sürede yalnızca β -altbiriminin ekspresyonunda kayda değer oranda bir düşüş izlenir. İnsanda yenidoğanın ENaC ekspresyonu gestasyon yaşına bağlıdır [46]. Alt birimlerin ekspresyonunda zaman içerisinde oluşan farklılıkların oluşum amacı henüz bilinmemektedir. Fakat in vivo çalışmalarda α - ENaC oluşmayacak, fakat β - ENaC oluşacak biçimde gen değişikliğine uğratılmış sıçanlarla yürütülen çalışmalarda postnatal pulmoner uyum döneminde akciğer sıvısının temizlenmesi için α - ENaC ekspresyonu için temel bir gereksinimin söz konusu olduğu ve β - ENaC'ın düşük oranda ekspresyonunun yetişkin sıçanlarda alveolar sıvı temizlenmesini güçleştirdiği açıkça görülmüştür. Üstelik sıçanlarda β - ENaC'ın aşırı ekspresyonu kistik fibrozis benzeri belirtilere yol açmaktadır. Bu nedenle de, preterm bebeklerde yaşamın ilk günü süresince alt birimlerin düşük ekspresyonu bu çocuklarda görülen solunum güçlüğüne artıran bir unsur olabilir (85).

2.2.6. Nazal transepitelyal potansiyel farkı

ENaC amilorid ile bloke edilebilir. Preterm yenidoğanın nazal epitelinde bulunan ve ENaC aktivitesi ile korelasyon gösteren, amilorid'e duyarlı Nazal transepitelyal potansiyel farkının (N-PD) gestasyonel yaşla bağıntılı olduğu ortaya konulmuştur (107). Preterm bebeklerde amilorid'e duyarlı N-PD oranı gebelik süresinin tamamlayarak doğan bebeklere göre belirgin biçimde daha düşüktür, bu da hava yolunda epitel iyon taşınmasında bozulma ve akciğerlerin perinatal sıvıdan temizlenmesinde yetersizliğe işaret eder. Geçici yenidoğan takipnesi yaşayan bebeklerde, sağlıklı yenidoğanlara kıyasla daha düşük oranda amilorid'e duyarlı N-PD bulunmaktadır. Bronkopulmoner displazi (BPD) olan ve olmayan preterm bebeklerde de N-PD ölçümleri yapılmış ve bunlar BPD'li bebeklerde, BPD'siz bebeklere kıyasla 29. günde belirgin şekilde daha düşük N-PD değerleri olduğunu ortaya koymuştur (107). Aynı biçimde, BPD hava yolu iyon taşınmasında uzun süreli bir bozulma ile de ilgili olabilir.

Gebelik süresini tamamlayarak doğan sağlıklı bebeklerde akciğer uyumu doğumu izleyen ilk birkaç günde artış gösterir. Normal süreli bebeklerde 1-5. saatler arasındaki amilorid'e duyarlı N-PD ölçümleri ile doğumu izleyen 21-48. saatteki akciğer uyumu arasında pozitif bir korelasyon söz konusudur. Normal süreli yenidoğanlarda hava yolu epiteli ENaC ekspresyonu ile N-PD veya akciğer uyumu arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamaktadır. Fakat normal süreli yenidoğanlarda epitel iyon taşınmasının düzenlenmesinde post-transkripsiyonel mekanizmaların, transkripsiyonun hızla artabildiği sorunlu bebeklere kıyasla daha önemli olması olasıdır (85).

2.2.7. Postnatal pulmoner uyum

İnsanda postnatal pulmoner uyum üzerine yapılmış pek az çalışma bulunmaktadır. Havayolu epiteli ENaC alt birim ekspresyon analizi ve kistik fibrozisin tanısı için geliştirilmiş olan ve iyon taşınmasının vekil bir ölçüm yöntemi olan N-PD gibi büyük ölçüde üst havayolu epiteli üzerine yoğunlaşan çalışmalar da bunlara dâhildir. Bu çalışmalarla bağlantılı olarak akciğer uyumu da ölçülmüştür (85).

Doğum sırasında ve sonrasında luminal sıvının akciğerlerden uzaklaştırılmasında pulmoner lenfatikler, kan damarları, üst hava yolu, mediasten ve

plevral boşluk rol oynar (108,109). Doğum sonrası akciğerde gaz alış verişinin başlamasıyla artan transpulmoner basınç epiteliyal Na^+ absorpsiyonu ile sıvıyı intertisyel boşluğa iter Mikrosirkülasyondaki hidrostatik basınç hava solunumu ile azaldıkça ve doğumdan birkaç gün önce plazma protein konsantrasyonu arttıkça, plazma osmotik basıncı protein içeriği az olan luminal sıvıyı intertisyel boşluktan kan dolaşımına çeker. Bir miktar sıvı da lenfatikler aracılığıyla akciğerden sistemik ven sistemine drene edilir (109).

2.3. ADRENERJİK RESEPTÖRLER

Adrenerjik reseptörler, alfa reseptörler ve beta reseptörler olmak üzere iki tiptir. Beta reseptörlerin beta1, beta2 ve beta3 diye 3 alt tipi vardır. Alfa reseptörleri ise alfa1 ve alfa2 reseptörler olmak üzere iki tiptir (110,111).

2.3.1. Beta-adrenerjik reseptör agonistleri (Beta-mimetikler)

β_1 , β_2 ve β_3 reseptörler olarak sınıflandırılırlar ve kalp dokusunda, havayolu düz kasında ve yağ dokusunda bulunurlar. β_2 reseptörler özellikle alveollere dek uzanan havayollarında giderek artan bir yoğunlukta bulunmaktadır. β_2 agonist bronkodilatatorler β_2 reseptörlerle interaksiyona girerek havayolu düz kaslarında gevşeme sağlarlar (112). Bronkodilatör olarak eşit-etkin dozda verildiklerinde aralarındaki fark esas olarak kardiyak β_1 reseptörleri etkileme dereceleridir. Bazı beta-agonist ilaçlar (adrenalin ve izoproterenol gibi) bronkodilatör olarak selektif değildirler; yani β_1 reseptörleri de belirgin derecede uyarırlar ve sıklıkla kalp ile ilgili yan etkiler yaparlar (113).

Beta agonistin gücü, onun reseptöre olan afinitesine bağlıdır. Isoproteranolun reseptöre çok yüksek afinitesi, albuterolun ise kısmen düşük afinitesi vardır. Uzun etkili beta agonistler ise yüksek afiniteye sahiptirler. Bir beta agonist, beta reseptörlerle farklı yerlerde bağlanarak interaksiyona girer. Hidrofilik bir molekül olan albuterol (salbutamol) molekülü, reseptöre ekstrasellüler kompartmandan girer, hızlı ve kısa süreli bir etkiye sahiptir. Lipofilik agonistler ise hücre membranında uzun süre kalabilmelerinden dolayı daha uzun etki sürelerine sahiptirler. Stereoizomerlerinden R enantiomer daha aktiftir. Örneğin R ve S enantiomerlerin eşit bir karışımı olan albuterol için, R enantiomer, S enantiomerden en az 100 kat daha fazla potent bir β_2 agonisttir

(112,114-116). Salmeterol bir, fenoterol, formoterol ve procterol gibi bazı agonistler, iki asimetrik merkeze ve 4 enantiomere (RR, RS, SR ve SS) sahiptirler. Formoterolun RR ve SS formları arasındaki aktivite farkı 1.000 kattır (112).

Adrenerjik bronkodilatörler oral, subkutan, inhalasyon veya intravenöz yolla kullanılırlar. Bronkodilatasyon sağlamak amacıyla inhalasyonla kullanımlar, yan etkiler daha az olduğundan tercih edilir (117). İnhalasyonla kullanım akut, ciddi astım atağında, ciddi bronşial obstrüksiyonda paranteral kullanım kadar etkilidir (118).

2.3.1.1. Selektif olmayan beta-agonistler;

2.3.1.1.1. Adrenalin

β_2 reseptörler yanında β_1 reseptörleri de uyatabildiği için, mutad dozda kullanıldığında kalp atım sayısını artırabilir. α reseptörleri de aynı kolaylıkla uyardığından kan basıncında yükselme yapabilir. Bronkodilatör etkisi; bronş ve bronşioollerin düz kaslarını gevşetme, vazokonstriktör etkisiyle bronş mukozasını büzme ve mukoza ödemi azaltma yolu ile ortaya çıkar (113).

2.3.1.1.2 İzoproteranol (izoprenalin)

Adrenalin gibi güçlü bronkodilatör etkisi olan ve katekolamin yapılı beta-mimetik bir ilaçtır. Adrenalinden farklı olarak vazokonstriktör değil vazodilatördür. Bronş düz kaslarını gevşeterek bronş ve bronşioollerini genişletir. Adrenalin'in aksine mukozanın ödemi azaltmaz (113).

2.3.1.1.3 Efedrin

Zayıf beta-mimetik etkisi yanında alfa-mimetik etki de yapar (113).

2.3.1.2 Selektif etkili beta 2-agonistler (β_2 agonistler, β_2 mimetikler);

Akciğerlerde β_1 ve β_2 reseptörlerin her ikisinin de bulunmasına rağmen, bronkodilatasyon hemen hemen tamamıyla β_2 reseptörlerin görevidir (119). β_2 reseptörlerine karşı afiniteleri daha fazla olan selektif bronkodilatör ilaçlar üretilmiştir. Bu ilaçların selektifliği görecelidir; mutad dozlarda uygulandıklarında kalbi uyarma potansiyelleri vardır, fakat adrenalin kadar belirgin kalp stimülasyonu yapmazlar (113).

Beta-2 adrenerjik agonistler, etki süresi 3-6 saat süren kısa etkili β_2 AA'lar (SABAs) ve 12 saatten uzun süren uzun etkili β_2 AA'lar (LABAs) olmak üzere iki gruba ayrılır (119).

2.3.1.2.1 Kısa etki süreli olanlar

Kısa etkili β_2 agonist bronkodilatör ilaçların semptomlarda inhalasyon yoluyla kısa sürede etki göstermeleri, klinik düzelme sağlamaları, oral ya da parenteral kullanımda yan etkilerinin daha az olması onları acil tedavide ideal tedavi seçeneği yapar (113).

2.3.1.2.1.1. Salbutamol (Albuterol)

Etkisi 5 dakikada başlar, 30-40 dakikada maksimuma çıkar ve 4-8 saat kadar sürer. Yan etkileri diğer beta agonistlerinkine benzer. Salbutamol'un santral sinir sistemi (SSS) üzerinde de etkisi vardır. Çocuklarda yan etki olarak hiperaktivite ve manik davranış olduğu görülmüştür (113).

2.3.1.2.1.2. Levabuterol

Reverzibl hava yolu obstrüksiyonunda nebulizasyon yolu ile kullanılabilecek bir bronkodilatör ilaçtır (113).

2.3.1.2.1.3. Terbutalin: Farmakolojik profili bakımından salbutamola benzer (113).

2.3.1.2.2. Uzun etki süreli olanlar

Uzun etkili β_2 agonistler bronkodilatasyon yanında, düz kas proliferasyonunu inhibe ederek hava yollarındaki yeniden yapılanmayı da önleyebilirler (120,121).

2.3.1.2.2.1.Salmeterol ksinafoat

Salbutamolun, daha uzun lipofilik yan zincir içeren uzun etkili bir türevidir (122).

2.3.1.2.2.2.Formoterol

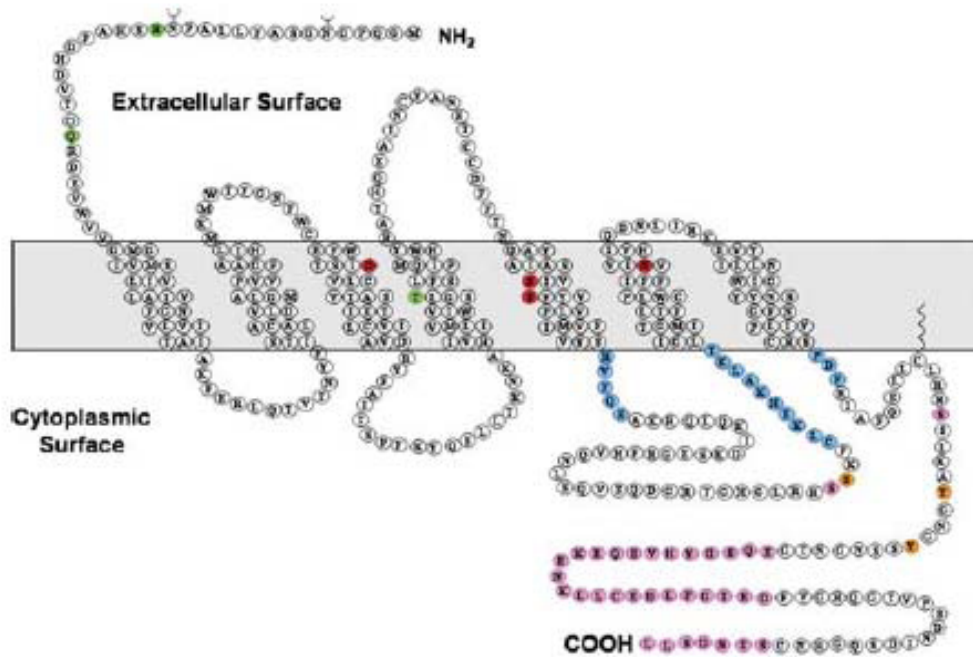
Etkisinin uzun sürmesi dokuda yıkımının yavaş olmasına bağlıdır (113).

2.3.1.2.2.3.Fenoterol

Farmakolojik etki kalıbı bakımından salbutamola benzeyen selektif etkili bir ilaçtır (113).

2.3.1. β 2- Adrenerjik reseptör yapısı ve dağılımı

β 2 –AR , membranı 7 kez kesen bir reseptör ailesinin üyesidir. β 2 –AR’leri intronsuz bir gen tarafından kodlanır ve 5. Kromozomun uzun kolu üzerinde (5q31–32) lokalize olmuştur. Yaklaşık 1200 baz çiftlik intronsuz bir gen ürünü için kodlanmaktadır (123). β -AR 413 aminoasit rezüdüsünden oluşur ve 46500 dalton ağırlığındadır β 2AA’ler etkilerini birçok hücrenin plazma membranında yer alan β 2AR’lerle yaparlar (119). β -AR ün β 1, β 2 ve β 3 olmak üzere 3 alt tipi vardır. β 1 kardiyak sistemle, β 2 solunum ve düz kas sistemiyle, β 3 adipoz dokuyla ilişkilidir.(124) β 2 reseptörü G proteinine bağlı tüm reseptörler gibi 7 transmembran spanning α - helix yapıdadır. 3 extraselüler loop ve bir amino ucu ve bir karboksil ucu vardır (123-124) Şekil’de β 2AR’nin yapısı görülmektedir (123).



Şekil 2. β 2-reseptörünün yapısı (123)

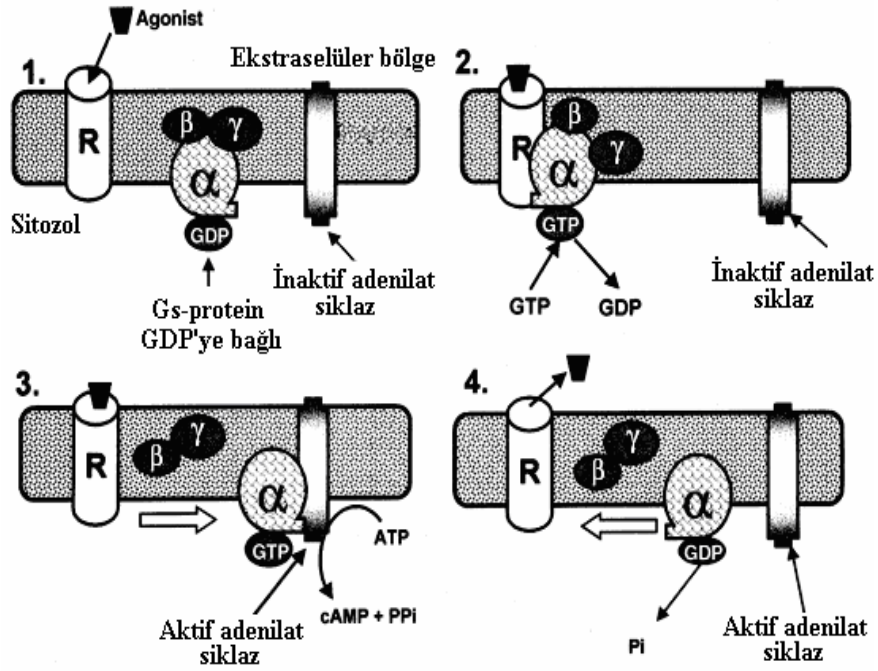
2.3.2. β 2-Reseptör aktivasyonu

β 2-adrenerjik reseptörlerin (β 2-AR) 2 formda bulundukları konusunda günümüzde iyi kanıtlar vardır. Aktif ve inaktif formu istirahat koşulları altında dengededirler (112, 125, 126). Gs proteininin α -alt birimi guanozin trifosfat (GTP) molekülü ile birlikte olduğu zaman β 2 reseptörü aktif formdadır ve adenilat siklazı aktive eder. GTP'nin guanozin difosfat (GDP) ile yer değişimi ATP'nin cAMP ye dönüşümünü enzim tarafından katalizler ve α -alt birimin reseptöre afinitesini dramatik olarak azaltır ki bu da ayrılmasına ve reseptörün düşük enerjili inaktif formuna dönmesine sebep olur (112,123,125,127). Tam agonistler dengeyi tamamen aktif form yönüne doğru hareket ettirebilir. Kısmi agonistler ya tam agonistlerle karşılaştığında reseptörü farklı bir biçimde stabilize eder ya da tam bir agonist gibi aynı aktif şekli stabilize eder fakat daha düşük frekansta bunu yapar. antagonistler daha düşük bazal adenilat siklaz aktivitesine neden olurlar, çünkü onlar ayrıcalıklı olarak reseptöre inaktif aşamada bağlanırlar. Bunun sonucunda β antagonistleri, β -AR 'ün düşük enerjili inaktif formuna yüksek afinite ile bağlanır ve böylece dengenin yönü aktif formdan uzaklaşır (112,123,125).

2.3.3. β 2 - Reseptör sinyal yolları

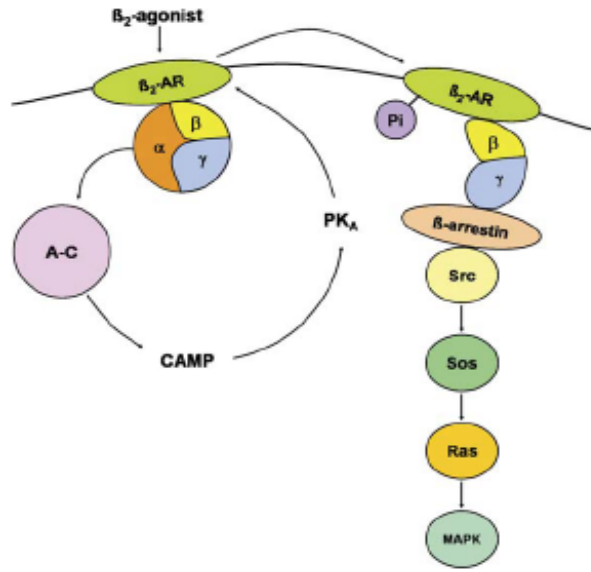
1960'lardan beri β 2-reseptör aktivasyonunun artmış intraselüler cAMP düzeyleri aracılığı ile olduğu kabul edilmektedir. Bu adenozin trifosfatın cAMP'ye dönüşümünü katalizleyen β 2 reseptörün adenilat siklazla birleşmesi trimerik bir Gs proteini (α alt birimi adenilat siklazı aktive eder, $\beta\gamma$ altbirimi diğer sinyallerle uyumu sağlar) tarafından etkilenir. cAMP düzeyleri daha sonra fosfodiesteraz izoenzimleri/izoformlarının aktiviteleri aracılığıyla regüle edilir. Sonuçta 5'-AMP'ye dönüşür (112,123,125) (Şekil 2.2).

cAMP, (Protein kinaz A)PKA aktivasyonunu uyarır, PKA da kas tonusunu kontrol eden düzenleyici proteini fosforilize ederek düz kas hücrelerinde relaksasyon meydana gelir (124). Aynı zamanda cAMP intraselüler Ca^{+} salınımını da inhibe ederek solunum yolu düz kas hücrelerinde relaksasyona neden olur (123,24).



Şekil 3. Gs proteini ile reseptör bağlanması ve adenilat sistem aracılığı ile sinyal iletimi (128)

$\beta 2$ reseptörlerinin büyük bir kısmı küçük G proteinleri (Gs) ve cAMP bağımlı protein kinaz sistemi aracılığıyla düzenlenmesine rağmen, p38 mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) yolağı ve ekstraselüler sinyal regülasyon kinazın stimülasyonu sonucu $\beta 2$ reseptör ayrıca Gi proteinler ile de bağlanabilir. Bu yolağın $\beta 2$ reseptör tarafından aktive edilmesi reseptörün PKA tarafından fosforilasyonunu ve cSrc, Sos ve Ras yani reseptör olmayan tirozin kinazı içeren ve bir kısım intraselüler proteinin bir araya gelerek G proteini gibi davranarak $\beta\gamma$ alt biriminin düzenlenmesini gerektirir (112,123,125) (Şekil 2.3). Bu mekanizma küçük G proteinden $\beta 2$ reseptörünün ayrılmasını sağlar ve böylece $\beta 2$ agonist/reseptör sinyal ve yanıt sonlanmasının temelini oluşturur.



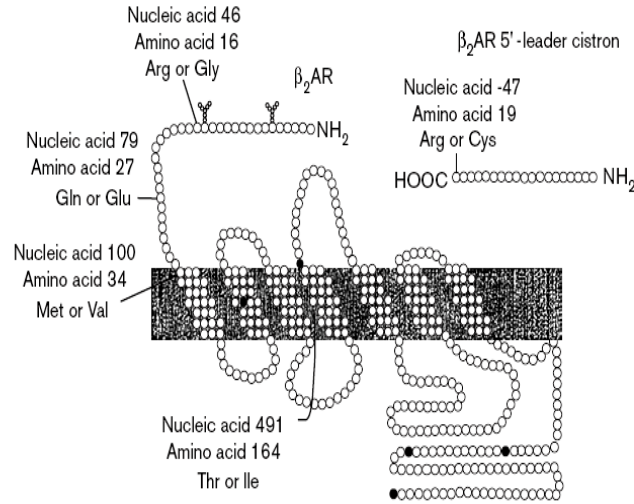
Şekil 4. β_2 reseptörleri için intraselüler sinyal yolağı: β_2 agonistleri ile β_2 reseptörlerinin aktivasyonu disosiyasyon yapan küçük G proteini ile α alt biriminin birleşmesine neden olur ve adenilat siklaz ile birleşerek cAMP'nin üretimine öncülük eder ve protein kinaz A'nın stimülasyonuna neden olur. Protein kinaz A reseptör proteininin fosforilasyonunu indükler ve küçük Gs proteininin ayrışmasına neden olur. Fosforilize olmuş reseptör onun residüel β gamma altbirimleri ile sonra da Gi ile birleşir. Ondan sonra β -arrestin ile bağlanıp, Src, SOS, RAS ve MAPK'nın aktive olmalarına neden olur (123).

2.3.4. β_2 Reseptör polimorfizmi

β_2 reseptörün bir takım polimorfizmleri son yıllarda belirlenmiş olup agonist polimorfizmlerin major olarak ilgilendiği klinik; solunumdaki reseptör down regülasyonu ve bronkodilatör yanıtın modifikasyonu gibi alanlardır. β_2 reseptör için 2 gen bölgesi vardır ve bu yüzden bireyler homozigot ya da heterozigot polimorfizm gösterebilirler (123). Beta-2 adrenerjik reseptörlerde dokuz polimorfizm tanımlanmış olmasına rağmen bunlardan üç tanesi reseptörün fonksiyonel özelliklerini etkiler (112). Amino asit 16'da arjinin (Arg) yerine glisin (Gly) geçmesiyle oluşan polimorfizmlerden Gly-16 reseptöre sahip bireylerin daha ciddi astım ataklarına ve gece semptomlarına sahip olduğu gösterilmiştir (129).

Gln27Glu polimorfizmi romatoid artrit, koroner arter hastalığı, yüksek trigliserid seviyeleri, yüksek kan basıncı ve ani kardiyak ölüm riski ile ilişkilendirilmektedir (130,131).

Diğer polimorfizm 164 amino asitte treonin (Thr) yerine izolösün (Ile) geçmesiyle meydana gelir. İnsan mast hücre örneklerinde yapılan bir çalışmada salbutamolün, IgE ilişkili histamin salınımını Thr-164 homozigot bireylerde daha etkili inhibe ettiği saptanmıştır (132). Bu nedenle astım ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) tedavisinde bu polimorfizmlerdeki homozigot veya heterozigot genotiplere bağlı değişiklikler β_2 AA'lara karşı duyarlılığın farklı olmasına neden olabilir (133). Diğer bir polimorfizm de kodon 27'de glutamat (Glu) ve glutaminde (Gln) tanımlanmıştır. Hafif ve orta astımı olan homozigot-tGlu-27 reseptöre sahip bireyler Gln-27 reseptöre sahiplerle karşılaştırıldığında, düşük hava yolu reaktivitesi göstermiştir (134). Gln-27 polimorfizmine sahip çocukların da 4 yaşına kadar daha fazla wheezing atağı geçirdiği belirtilmiştir (135).



Şekil 5. β_2 Reseptör Polimorfizmleri (136)

2.3.5. Kısa etkili beta2 agonistlerle problemler:

Beta agonistlerin sistemik etkileri iyi bilinmektedir. İnhalasyon yolu ile kullanıldıklarında sistemik yan etkiler minimaldir. Ancak kullanılan cihaza göre sistemik emilim de değişmektedir. Örneğin, terbutalin, turbuhaler ile kullanıldığında akciğerlerde % 18-21 oranında birikirken, ölçülü doz inhaler ile kullanıldığında bu oran % 9 olmaktadır. Terbutalinin bu depozisyonundaki artış, doğal olarak akciğer fonksiyonlarında daha fazla bir iyileşme sağlayacaktır. Birikimin fazla olması, ilacın sistemik emilimine ve yan etkilerinde artışa yol açabilir (137).

2.3.5.1.İstenmeyen reseptor stimulasyonu

Beta2 adrenerjik reseptorlerin vücutta yaygın olarak bulunmasından dolayı, beta2 agonistler sistemik dolaşımda absorbe edildiklerinde istenmeyen sonuçlar meydana gelmektedir. Temel yan etki tremor ki bu durum iskelet kasındaki beta adrenerjik reseptorlerin direkt stimulasyonuna bağlıdır. Bu tür yan etkiler oral kullanım formlarında inhaler kullanım formlarından daha sık gözlenmektedir (138,139,140).

Taşikardi, palpitasyon ve uzun QT aralığı en sık tanımlanan kardiyak yan etkilerdir. Selektiflerde daha az olmakla birlikte, atrium ve ventriküllerdeki reseptorlerin bazıları beta2 tipidir. Kalpde β_1/β_2 reseptör oranının 3:1 olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle de selektif beta2 agonistlerde bile direkt stimulasyona bağlı yan etkiler görülebilmektedir (141).

β_2 agonist kullanımı sonrası PaO₂'de geçici azalmalar (5 mmHg kadar) meydana gelebilmektedir. Bu, muhtemelen artmış kardiyak çıkışın neden olduğu artmış pulmoner kan akımı ile, azalmış ventilasyon alanlarındaki kompanzatuvar vazokonstriksiyon nedeniyledir. Özellikle Salpeter ve arkadaşlarının yaptıkları metaanalizde; beta2 agonist tedavi ile kalp atım sayısında artış, potasyum konsantrasyonlarında anlamlı azalma gözlenmiştir (141). Beta 2'lere akut metabolik yanıtlar ise; hipergisemi (glukoneogenezis), hipokalemi (beta adrenerjik stimulasyon ve sodyum-potasyum- adenozin trifosfat aktivasyonu sonucu) ve hipomagnezemidir. (142).

2.3.5.2. Bronkodilatator duyarlılığında azalma

Tolerans veya desensitizasyon, beta2 agonist reseptorlerinin hem downregulasyonu, hemde bağlanma afinitesinde azalmaya bağlı bir reseptor fenomenidir (139,143,133). Bağlanma afinitelerinde azalma, inflamatuvar mediyatorler nedeniyle meydana gelir. Bu yüzden beta2 reseptorlerin down regulasyonu sistemik steroidler ile önlenabilir. inhale steroidlere yanıt daha sınırlıdır, özellikle LABA'larla oluşan toleransın tamamen önlenemediği gösterilmiştir (144). Desensitizasyonun yaygınlığı β -adrenoseptor/ β -agonist yanıtının derecesine ve süresine bağlıdır. Parsiyel agonistlerin invitro olarak daha az desensitizasyona neden olduğu ileri sürülmekle birlikte bu etki in vivo olarak tartışmalıdır (112).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Çalışma planı

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi ve Diyarbakır Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde (YYBÜ) Ağustos 2011 ile Haziran 2012 ayları arasında yürütüldü. TTN tanısı alan bebeklere tedavide uygulanan 0.15 mg/kg ve 0.5 mg/kg'dan inhale salbutamolün hastaların klinik, fizik muayene ve labratuvar bulguları üzerine olan etkilerinin araştırılması planlandı. Çalışma randomize, çift kör ve prospektif olarak yürütüldü. Hastaların anne ve babalarından çalışmaya katılmaya istekli olduklarını beyan etmeleri ve bunu izin formunu imzalayarak göstermeleri istenerek sözlü ve yazılı izin alındı. Çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanarak tıbbi etik açısından uygun bulundu.

3.2. Hastalar

3.2.1. Çalışmaya alınma kriterleri

Çalışmaya YYBÜ'ye ilk altı saat içinde yatırılan, Rawlings ve Smith'in (145) kriterlerine göre TTN tanısı alan ve ≥ 34 hafta olan hastalar alındı.

Tanı kriterleri (145):

- 1-Doğumdan sonra ilk 6 saat içinde dakikada 60'ın üzerinde solunum sayısının olması,
- 2-Takipnenin en az 12 saat sürmesi,
- 3-Akciğer grafisinde hafif havalanma artışı, vasküler konjesyon, perihiler intertisyel çizgilenme, hafif kardiomegali,
- 4-Benzer klinik bulgulara neden olan diğer hastalıkların dışlanması.

3.2.2. Çalışmadan dışlanma kriterleri

- 1-TTN tanısı alan fakat doğumdan sonra ilk 6 saat içinde baş vurmayan
- 2-Takipneye neden olan RDS, pnömoni, sepsis, konjenital akciğer malformasyonları, pulmoner hava kaçakları, aspirasyon sendromları, polistemi, hipoglisemi, daha sonra yapılan klinik ve ekokardiyografik değerlendirmelerde hemodinamik açıdan önemli konjenital kalp hastalığı tanısı olan,
- 3-Tanı anında kalp hızı dakikada 200'ün üzerinde olan

4-Tanı sırasında antibiyotik ve furosemid tedavisi almış olan hastalar çalışmaya alınmadı.

3.3. Tedavi protokolü

Hastalar servise kabul edilerek TTN tanısı aldıktan sonra randomize, çift kör olarak üç ayrı tedavi protokolüne alındı. 0.15mg/kg inhaler salbutamol, 0.5 mg/kg inhaler salbutamol ve serum fizyolojik olarak üç tedavi protokolü de postnatal 2-6 saat arasında uygulandı. Birinci gruba ultrasonik inhaler nebulizer cihazı (Plusmed PM002 ultrasonik nebulizatör) ile kısa etkili beta-adrenerjik agonisti olan salbutamol (Ventolin Nebules 2.5 mg ® GlaxoSmithKline), 0.15 mg/kg (146) ve 4 ml'ye tamamlanacak şekilde serum fizyolojik ile seyreltilerek tek doz verildi. İkinci gruba kısa etkili beta-adrenerjik agonisti olan salbutamol 0.5 mg/kg (146) ve 4 ml'ye tamamlanacak şekilde serum fizyolojik ile seyreltilerek tek doz aynı marka ultrasonik inhaler nebulizerle kör bir şekilde verildi. Kontrol grubuna da plasebo olarak sadece 4 ml serum fizyolojik tek doz aynı marka ultrasonik inhaler nebulizerle kör bir şekilde verildi. İlaçlar oksijen konsantrasyonu %100'e ve akım hızı 5 L/dk'ya ayarlanarak oksijen eşliğinde verildi. Hastanın klinik durumuna göre serbest oksijen veya nazal kanülle oksijen alan hastalara aerosol bir yüz maskesi ile, nazal sürekli pozitif hava yolu basıncı (nCPAP) uygulanan ya da entübe olan hastalara da "T" parçası ile verildi. Çalışmanın çift kör olabilmesi amacıyla ilaçlar çalışmayı yürüten kişiye içinde içeriğini bilmeyen ikinci bir şahıs tarafından verildi. Hastaların hangi ilaç grubuna alındığı YYBÜ'deki diğer bir kişi tarafından belirlendi ve çalışmanın sonuna kadar açıklanmadı.

Çalışmaya alınan hastaların annelerinin yaşı, hastalıkları (diyabet ve astım), erken membran rüptürü varlığı, çoğul gebelik varlığı, ilaç kullanımı kaydedildi. Bebeklerin gebelik şekli, doğum şekli, gebelik yaşı, cinsiyeti, doğum ağırlığı, birinci ve beşinci dakika Apgar skoru kaydedildi.

İlaçlar verilmeden önce tam kan sayımı, arter kan gazları, serum K⁺ ve glukoz değerleri alındı; solunum sayısı (/dakika), nabız sayısı (/dakika), hasta oda havasında soluk alıp verirken transkütanöz oksijen satürasyon ölçümü (%), FiO₂ ve yaş akciğer klinik skoru belirlendi. Solunum sıkıntısının klinik değerlendirilmesi daha önceden hışıltısı (wheezing) olan bebeklerde kullanılmış olan RDAI (respiratory distress assessment instrument) skora sisteminden (147) yararlanılarak kendimizin

oluşturduğu, yeni bir “yaş akciğer klinik skoru” ile yapıldı (Tablo 2). Yaş akciğer klinik skorlaması sırasında; inleme, supraklavikuler retraksiyon, subkostal retraksiyon, siyanoz, burun kanadı solunumu olup olmadığı ayrı ayrı değerlendirildi. Bu bulguların olmaması durumunda 0; inlemenin aralıklı, retraksiyonun hafif, siyanozun ekstremitelerde ve burun kanadı solunumunun hafif olması durumunda 1; inlemenin sürekli, retraksiyonun orta, siyanozun santral ve burun kanadı solunumunun orta olması durumunda 2; inlemenin sürekli, retraksiyonun ağır, siyanozun santral ve burun kanadı solunumunun ağır olması durumunda da 3 puan verildi. Elde edilen sayılar toplandı ve skor elde edildi.

Tablo 2. Yaş akciğer klinik skorlama sistemi

Skor	0	1	2	3
İnleme	Yok	Aralıklı	Sürekli	-
Supraklavikuler retraksiyon	Yok	Hafif	Orta	Ağır
Subkostal retraksiyon	Yok	Hafif	Orta	Ağır
Renk, siyanoz	Yok	Ekstremiteler	Santral	Santral
Burun kanadı	Yok	Hafif	Orta	Ağır

İlaç verildikten sonra 30. dakika, 1. ve 4-6 saatlerde solunum sayısı, kalp hızı, oksijen satürasyonu, FiO_2 , yaş akciğer klinik skoru ve oksijen satürasyonunu %85-93 arasında tutmak için uygulanan solunum desteğinin derecesi kaydedildi. Solunum desteği dereceleri; oksijen verilmeyen hastalara 1, hood ile oksijen verilenlere 2, nazal kanülle oksijen verilenlere 3 ve nCPAP uygulananlara 4 puan verilerek belirlendi. Tedaviden sonraki 4-6. saatte, serum K^+ , serum glukoz ve arter kan gazları değerlerine tekrar bakıldı ve hastanın toplam solunum desteği aldığı süre saat olarak ve yatış süresi de gün olarak kaydedildi. Toplam solunum desteği süresi, nCPAP, nazal kanülle veya hood ile oksijen desteği uygulanmasının toplamı şeklinde hesaplandı.

3.4. İstatistiksel değerlendirme

Bulgular bilgisayar ortamında istatistik programı yardımıyla (SPSS v15.0 for Windows) kaydedildi. Kategorik verilerde *Chi-square* bağımlılık testi, normal dağılması durumunda iki grup karşılaştırmalarda *Student's t-test*, normal dağılmaması durumunda iki grup karşılaştırmalarda *Mann-Whitney U* testi kullanıldı. Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ve oneway ANOVA varyans analizi kullanıldı. Tanımlayıcı istatistik olarak yüzde, minimum-maximum-ortanca, ortalama ve standart sapma değişken türlerine göre ve dağılımlarına göre kullanıldı. Anlamlılık düzeyi 0.05 olarak alındı. Buna göre $p < 0.05$ olması durumunda anlamlı bağımlılık veya farklılıktan, $p > 0.05$ olması durumunda anlamlı bağımlılık veya farklılığın olmamasından söz edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız Ağustos 2011 ile Haziran 2012 tarihleri arasında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi ve Diyarbakır Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde yapıldı. Çalışmaya TTN tanısı alan 60 bebek alındı. 47 (%78.3) hasta kliniğimizden ve 13 (%21.7) hasta Diyarbakır Kadın Doğum Ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinden çalışmaya alındı. Gebelik süreleri 34 ile 39 hafta arasında değişiyordu. Çalışmaya alınan 60 hastanın 21 (%35) birinci grup, 20 (%33.3) ikinci grup ve 19 (%31.6) hastada kontrol grubunu oluşturuyordu. Birinci gruptaki bebeklerin gestasyonel yaşının ortalaması 38.05 ± 1.3 hafta, ikinci grubun gestasyonel yaş ortalaması 38.05 ± 1.3 hafta ve kontrol grubunda ise gestasyonel yaş ortalaması 37.1 ± 1.5 hafta idi. Birinci grup hastaların 16'sı (%76.2) erkek, 5'i (%23.8) kız; ikinci gruptaki hastaların 11'i (%55) erkek, 9'u (% 45) kız; kontrol grubunda ise 17'si (%89.5) erkek, 2'si (%10.5) kız yer aldı. Birinci grubun doğum ağırlığı ortalaması 2966 ± 434 gr, ikinci grubun doğum ağırlığı ortalaması 2932 ± 353 gr ve kontrol grubunun doğum ağırlığı ortalaması ise 2676 ± 592 gr idi. Birinci grup, ikinci grup ve kontrol grubu arasında cinsiyet, gestasyonel yaş ve doğum ağırlığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Birinci grubun 18 'i (%85.7), ikinci grubun 8'si (%40) ve kontrol grubunun 12'si (%63.7) sezaryen ile doğdu. Birinci grupta 1 (%4.8), kontrol grubunun 2 (%10.5) hastada çoğul gebelik mevcuttu ve ikinci grupta çoğul gebelik yoktu. Birinci dakika apgar skoru birinci grubun 6.7 (4-9), ikinci grubun 6.4 (4-9) ve kontrol grubunun 6.7 (5-8) idi. Beşinci dakika apgar skoru birinci grupta 8.8 (7-10), ikinci grupta 8.6 (6-10) ve kontrol grubunda 8.8 (7-10) saptandı. Perinatal asfiksi birinci grupta 1(%4.8) hasta, ikinci grupta 2 (%10) hastada saptandı. Kontrol grubunda perinatal asfiksi yoktu. Çoğul gebelik, birinci dakika apgar skoru, beşinci dakika apgar skoru ve perinatal asfiksi açısından her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$). Sezaryen ile doğum açısından gruplar karşılaştırıldıklarında birinci grup ile kontrol grubu arasında fark yoktu ($p > 0.05$) fakat ikinci grupta sezaryen ile doğum birinci grup ve kontrol grubuna göre daha az saptandı ($p < 0.05$). Çalışma gruplarının demografik özellikleri Tablo 3 'te özetlenmiştir.

Tablo 3. Grupların demografik özellikleri

Demografik özellikler	1.grup (n:21)	2.grup (n:20)	Kontrol grubu (n:19)
Cinsiyet(erkek/kız),n**	16 /5 ^{aγ}	11/9 ^{bγ}	17/2 ^{bγ}
Gestasyonel yaş***	38.05±1.3 ^{aγ}	38.05±1.3 ^{bγ}	37.1±1.5 ^{cγ}
Doğum ağırlığı***	2966±434 ^{aγ}	2932±353 ^{bγ}	2676±592 ^{cγ}
Sezaryen ,n**	18 (%85.7) ^{a*}	8 (%40) ^{b*}	12 (%63.7) ^{cγ}
Çoğul gebelik, n**	1 (%4.8) ^{aγ}	0 ^{bγ}	2 (%10.5) ^{cγ}
Birinci dakika apgar skoru**	6.7 (4-9) ^{aγ}	6.4 (4-9) ^{bγ}	6.7 (5-8) ^{cγ}
Beşinci dakika apgar skoru**	8.8 (7-10) ^{aγ}	8.6 (6-10) ^{bγ}	8.8 (7-10) ^{cγ}
Perinatal asfiksi, n**	1 (%4.8) ^{aγ}	2 (%10) ^{bγ}	0 ^{cγ}

****** Veriler ortanca (en düşük-en yüksek) değerler veya ******* ortalama±standart sapma olarak gösterildi. a: 1. grup ile 2. grubun karşılaştırılması. b: 2. grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması c: birinci grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması. *: p<0.05,γ: p>0.05, ¥:p<0.01, ε: p<0.001

Maternal özelliklere bakıldığında; anne yaş ortalaması birinci grupta 28.7±5.3, ikinci grupta 25.2±4.4 ve kontrol grubunda ise 29.5±6.2 idi. birinci gruptaki 21 annenin 1'inde (%4.8) preeklapsi ve 1'inde (%4.8) antenatal betametazon kullanımı saptandı. İkinci gruptaki 20 annenin 1'inde(%5) diyabet mellitus, 2'sinde(%10) preeklampsisi saptandı. Kontrol grubundaki 19 annenin 2'sinde (%10.5) diyabet mellitus, 1'inde (%5.3) preeklampsisi, 2'sinde (%10.5) antenatal betametazon kullanımı ve 2'sinde (%10.5) uzamış membran rüptürü saptandı. Maternal risk faktörleri açısından her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).Tablo 4'te maternal özellikler özetlenmiştir.

Tablo: 4. Grupların maternal özellikler

Maternal özellikler	1.grup (n: 21)	2.grup (n: 20)	Kontrol grubu (n:19)
Anne yaşı (yıl)**	28.7±5.3 ^{aγ}	25.2±4.4 ^{bγ}	29.5±6.2 ^{cγ}
Diyabet mellitus, n**	0 ^{aγ}	1 (%5) ^{bγ}	2 (%10.5) ^{cγ}
Uzamış membran rüptürü, n**	0 ^{aγ}	0 ^{bγ}	2 (%10.5) ^{cγ}
Preeklampsi, n**	1 (%4.8) ^{aγ}	2 (%10) ^{bγ}	1 (%5.3) ^{cγ}
Antenatal betametazon kullanımı, n**	1 (%4.8) ^{aγ}	0 ^{bγ}	2 (%10.5) ^{cγ}

** Veriler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. a: 1.grup ile 2. grubun karşılaştırılması. b: 2.grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması c: birinci grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması. *: p<0.05, γ: p>0.05, ¥:p<0.01, ε: p<0.001

Hastalara tedaviye başlamadan birinci grupta bakılan ortalama vücut sıcaklığı 35.9±0.9, ortalama sistolik kan basıncı 67.3±9.9 mmHg, ortalama diyastolik kan basıncı 36.8±7.6 mmHg, ortalama oksijen saturasyonu 83.2±8.3, ortalama beyaz küre sayısı 15828,5±5129/mm³ ve ortalama hemoglobin değeri 17±1.9 gr/dl saptandı. İkinci grupta bakılan ortalama vücut sıcaklığı 35.8±0.4, ortalama sistolik kan basıncı 72.4±13.6 mmHg, ortalama diyastolik kan basıncı 41.6±9.5 mmHg, ortalama oksijen saturasyonu 88±3.9, ortalama beyaz küre sayısı 16205±3762/mm³ ve ortalama hemoglobin değeri 16.9±2.1 gr/dl saptandı. Kontrol grubunda bakılan ortalama vücut sıcaklığı 36±0.5, ortalama sistolik kan basıncı 71.6±16.9 mmHg, ortalama diyastolik kan basıncı 38.1±11.4 mmHg, ortalama oksijen saturasyonu 85.1±5.9, ortalama beyaz küre sayısı 15189±5013/mm³ ve ortalama hemoglobin değeri 18.2±1.7 gr/dl saptandı. Vücut sıcaklığı, sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, oksijen saturasyonu, beyaz küre sayısı ve hemoglobin değerleri açısından her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı (>0.05). Tablo 5'te tedavi öncesi vital bulgular ve laboratuvar değerleri özetlenmiştir.

Tablo 5. Gruplar arasındaki vital bulgular ve laboratuvar değerleri

	1.grup (n:21)	2.grup (n:20)	Kontrol grubu (n:19)
Vücut sıcaklığı	35.9±0.9 ^{ay}	35.8±0.4 ^{by}	36±0.5 ^{cγ}
Sistolik kan basıncı (mmHg)	67.3±9.9 ^{ay}	72.4±13.6 ^{by}	71.6±16.9 ^{cγ}
Diastolik kan basıncı (mmHg)	36.8±7.6 ^{ay}	41.6±9.5 ^{by}	38.1±11.4 ^{cγ}
Beyaz küre sayısı (mm ³)	15828,5±5129 ^{ay}	16205±3762 ^{by}	15189±5013 ^{cγ}
Hemogloblin değeri (gr/dl)	17±1.9 ^{ay}	16.9±2.1 ^{by}	18.2±1.7 ^{c γ}
Oksijen saturasyonu	83.2±8.3 ^{ay}	88±3.9 ^{by}	85.1±5.9 ^{cγ}

*Veriler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. a: 1.grup ile 2. grubun karşılaştırılması. b: 2.grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması c: birinci grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması. *: p<0.05, γ: p>0.05, ¥:p<0.01, ε: p<0.001*

Salbutamol tedavisinin yan etkileri açısından bakıldığında birinci grupta tedavi öncesi serum glukoz 73,5±27.1 mg/dl, tedavi sonrası serum glukoz 103,6±32.0 mg/dl idi. İkinci grupta tedavi öncesi serum glukoz 73,4±23.5 mg/dl, tedavi sonrası serum glukoz 84,4±29.6 mg/dl idi. Kontrol grubunda tedavi öncesi serum glukoz 70,6±28 mg/dl, tedavi sonrası serum glukoz 80,6±12.7 mg/dl idi. Tedavi öncesi bakılan serum glukoz düzeyi her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Tedavi sonrası bakılan serum glukoz düzeyi gruplar arasında karşılaştırıldığında birinci grup kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptandı (p<0.05). Fakat birinci gruptaki hiçbir hastada hiperglisemi görülmedi. Birinci grupta tedavi öncesi serum K⁺ 4,6±0.6 mEq/L, tedavi sonrası serum K⁺ 5,0±0.8 mEq/L idi. İkinci grupta tedavi öncesi serum K⁺ 4,8±0.5 mEq/L, tedavi sonrası serum K⁺ 5,3±0.7 mEq/L idi. Kontrol grubunda tedavi öncesi serum K⁺ 4,8±0.7 mEq/L, tedavi sonrası serum K⁺ 4,7±0.5 mEq/L idi. Birinci grupta tedavi öncesi kalp tepe atımı 134.3±16.8/dk, tedavi sonrası kalp tepe atımı 132,1±11/dk idi. İkinci grupta tedavi öncesi kalp tepe atımı 140±14.6/dk, tedavi sonrası kalp tepe atımı 134,9±13.8/dk idi. Kontrol grubunda tedavi öncesi kalp tepe atımı 143.1±16.9/dk, tedavi sonrası kalp tepe atımı 132,2±9.2/dk idi. Tedavi öncesi ve sonrası bakılan serum K⁺ ve kalp tepe atımı açısından her üç grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Gruplar arasındaki tedavi öncesi ve sonrası serum glukoz, serum K⁺ ve kalp tepe atımı tablo 6'da özetlenmiştir.

Tablo 6. Çalışma gruplarının tedavi öncesi ve sonrası serum glukoz, serum K⁺ ve kalp tepe atımının karşılaştırılması

	1. grup (n:21)	2. grup (n:20)	Kontrol grubu (n:19)
Serum glukoz (mg/dl) tedavi öncesi	73,5±27.1 ^{aγ}	73,4±23.5 ^{bγ}	70,6±28 ^{cγ}
Serum glukoz (mg/dl) tedavi sonrası	103,6±32 ^{aγ}	84,4±29.6 ^{bγ}	80,6±12.7 ^{c*}
Serum K ⁺ (mEq/L) tedavi öncesi	4,6±0.6 ^{aγ}	4,8±0.5 ^{bγ}	4,8±0.7 ^{cγ}
Serum K ⁺ (mEq/L) tedavi sonrası	5,0±0.8 ^{aγ}	5,3±0.7 ^{bγ}	4,7±0.5 ^{cγ}
Kalp tepe atımı (/dk) tedavi öncesi	134,3±16.8 ^{aγ}	140±14.6 ^{bγ}	143.1±16.9 ^{cγ}
Kalp tepe atımı (/dk) tedavi sonrası 30.dk	130,7±10.9 ^{aγ}	138,1±17.7 ^{bγ}	137,4±16.6 ^{cγ}
Kalp tepe atımı (/dk) tedavi sonrası 1.saat	131,9±17.6 ^{aγ}	129,2±19.4 ^{bγ}	132,7±14.8 ^{cγ}
Kalp tepe atımı (/dk) tedavi sonrası 4-6.saat	132,1±11 ^{aγ}	134,9±13.8 ^{bγ}	132,2±9.2 ^{cγ}

Veriler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. a: 1.grup ile 2. grubun karşılaştırılması. b: 2.grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması c: birinci grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması. *: p<0.05, γ: p>0.05, ¥:p<0.01, ε: p<0.001

Gruplar arasındaki arteriel kan gazı değerleri karşılaştırıldığında birinci grupta tedavi öncesi pH 7.32±0.8, pCO₂ 45,7±13.9 mmHg, pO₂ 59,9±18 mmHg ve HCO₃⁻ 20,6±3.6 mEq/L idi. Tedavi sonrası pH 7,37±0.5, pCO₂ 41,8±10 mmHg, pO₂ 66,8±26.7 mmHg ve HCO₃⁻ 20±2.9 mEq/L idi. İkinci grupta tedavi öncesi pH 7,27±0.5, pCO₂ 46,8±10.7 mmHg, pO₂ 62,4±25.5 mmHg ve HCO₃⁻ 19,2±2.4 mEq/L idi. Tedavi sonrası pH 7,38±0.5, pCO₂ 37,8±10.3 mmHg, pO₂ 67,6±26.1 mmHg ve HCO₃⁻ 20.8±3.7 mEq/L idi. Kontrol grubunda tedavi öncesi pH 7,29±0.6, pCO₂ 44,7±10.6 mmHg, pO₂ 45,6±12.6 mmHg ve HCO₃⁻ 20,2±2.5 mEq/L idi. Tedavi sonrası pH 7,35±0, pCO₂ 41,2±10 mmHg, pO₂ 53,8±24.1 mmHg ve HCO₃⁻ 21.2±2.6 mEq/L idi. Tablo 7 'de gruplar arasından arteriel kan gazı değerleri özetlenmiştir

Tablo 7. Grupların tedavi öncesi ve sonrası arteriel kan gazı değerleri.

	1. grup (n:21)	2. grup (n:20)	Kontrol grubu (n:19)
pH tedavi öncesi	7.32±08 ^{aγ}	7,27±05 ^{bγ}	7,29±06 ^{cγ}
pH tedavi sonrası	7,37±05 ^{aγ}	7,38±0.5 ^{bγ}	7,35±0 ^{cγ}
pCO ₂ (mmHg) tedavi öncesi	45,7±13.9 ^{aγ}	46,8±10.7 ^{bγ}	44,7±10.6 ^{cγ}
pCO ₂ (mmHg) tedavi sonrası	41,8±10 ^{aγ}	37,8±10.3 ^{bγ}	41,2±10 ^{cγ}
pO ₂ (mmHg) tedavi öncesi	59,9±18 ^{aγ}	62,4±25.5 ^{b*}	45,6±12.6 ^{c*}
pO ₂ (mmHg) tedavi sonrası	66,8±26.7 ^{aγ}	67,6±26.1 ^{bγ}	53,8±24.1 ^{cγ}
HCO ₃ ⁻ (mEq/L) tedavi öncesi	20,6±3.6 ^{aγ}	19,2±2.4 ^{bγ}	20,2±2.5 ^{cγ}
HCO ₃ ⁻ (mEq/L) tedavi sonrası	20±2.9 ^{aγ}	20.8±3.7 ^{bγ}	21.2±2.6 ^{cγ}

*Veriler ortalama±standart sapma şeklinde gösterildi. a: 1.grup ile 2. grubun karşılaştırılması. b: 2.grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması c: birinci grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması. *: p<0.05, γ: p>0.05, ¥:p<0.01, ε: p<0.001*

Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası pH, pCO₂ ve HCO₃⁻ değeri karşılaştırıldığından anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Tedavi öncesi bakılan pO₂ değerleri karşılaştırıldığında birinci grup pO₂ değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0.05). İkinci grup pO₂ değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (p<0.05). Birinci ile ikinci grup arasında tedavi öncesi pO₂ değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Tedavi sonrası bakılan pO₂ değeri açısından gruplar karşılaştırıldıklarında her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Tedavi öncesi ve sonrası delta farkına bakıldı. Delta farkı tedavi sonrası değeri tedavi öncesi değerlerden çıkartılarak elde edildi. Delta farkı açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Tablo 7 'de gruplar arasından arteriel kan gazı değerleri özetlenmiştir.

Birinci grubun toplam solunum destek süresi ortalaması 22,9 (4-108) saat, ikinci grubun toplam solunum destek süresi ortalaması 17,2 (4-110) saat ve kontrol grubunun toplam solunum destek süresi ortalaması 34,1 (4-92) saat saptandı. Gruplar arasındaki yatış süresi değerlendirildiğinde birinci grupta yatış süresi ortalaması 3,0(1-7) gün, ikinci grupta yatış süresi ortalaması 2,6 (1-7) gün ve kontrol grubunda ise yatış süresi ortalaması 3,8 (1.5-8) gün idi. Gruplar arasındaki solunum destek süresi ve yatış süresi tablo 8'de özetlenmiştir.

Tablo 8. Grupların solunum destek süresi ve yatış sürelerinin karşılaştırılması

	1. grup (n:21)	2. grup (n:20)	Kontrol grubu (n:19)
Solunum destek süresi (saat)	22,9 (4-108) ^{ay}	17,2 (4-110) ^{b*}	34,1 (4-92) ^{c*}
Yatış süresi (gün)	3,0 (1-7) ^{ay}	2,6 (1-7) ^{b*}	3,8(1.5-8) ^{cγ}

*Veriler ortanca (en düşük-en yüksek) değerler. a: 1.grup ile 2. grubun karşılaştırılması. b: 2.grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması c: birinci grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması. *: p<0.05,γ: p>0.05, ¥:p<0.01, ε: p<0.001*

Solunum destek süreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında; birinci ve ikinci grup kontrol grubuna göre solunum destek süresi istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Birinci ile ikinci grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Yatış süreleri açısından gruplar karşılaştırıldığında birinci grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). İkinci grup kontrol grubuna göre yatış sürelerinin istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü ($p<0.05$). Birinci ile ikinci grup arasında yatış sürerli açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasındaki solunum sayısına bakıldığında birinci grupta tedavi öncesi $65,1\pm4.4/\text{dk}$, tedavi sonrası $54,2\pm5/\text{dk}$ idi. ikinci grupta solunum sayısı tedavi öncesi $64,1\pm2.7/\text{dk}$, tedavi sonrası $51,6\pm6.5/\text{dk}$ idi. Kontrol grubunda solunum sayısı tedavi öncesi $65, \pm3.5/\text{dk}$, tedavi sonrası $60,2\pm6.8/\text{dk}$ idi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 30. dakika (dk), 1. saat ve 4-6. saat bakılan FİO2 değerleri ortalaması; birinci grupta sırasıyla $37,8\pm8/ 34,8\pm6/ 32,6\pm6.2/ 26,8\pm5.6$, FİO2 değerleri ortalaması ikinci grupta sırasıyla $38,7\pm11.1/ 37,4\pm11.1/ 35\pm10.9/ 30,7\pm9.9$ ve FİO2 değerleri ortalaması kontrol grubunda $36,6\pm6.2/ 35,4\pm5.4/ 34,2\pm4.9/ 32,3\pm5.4$ idi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 30. dk, 1 .saat ve 4-6. saat bakılan yaş akciğer klinik skorlama ortalaması; birinci grupta sırasıyla $5,9\pm2.5/ 3,8\pm1.9/ 2,7\pm1.6/ 1,5\pm1.7$, Yaş akciğer klinik skorlama ortalaması; ikinci grupta sırasıyla $5,4\pm1.9/ 4,4\pm2.0.6/ 3,3\pm1.9/ 1,5\pm1.6$ ve kontrol grubunda yaş akciğer klinik skorlaması sırasıyla $5,3\pm1.6/ 4,8\pm1.7/ 3,7\pm1.7/ 3,2\pm2$ idi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 30. dk, 1. saat ve 4-6. saat bakılan solunum desteği ortalaması; birinci grupta sırasıyla $2,9\pm0.9/ 2,9\pm0.9/ 2,9\pm0.9/ 2,4\pm1.2$, solunum desteği ortalaması sırasıyla ikinci grupta $2,7\pm0.8/ 2,7\pm0.9/ 2,6\pm0.8/ 2\pm0.9$ ve kontrol grubunda solunum desteği ortalaması sırasıyla $2,8\pm0.9/ 2,8\pm0.9/ 2,8\pm1$ idi. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 30. dk, 1. saat ve 4-6.

saatte bakılan FİO₂, yaş akciğer klinik skorlaması, solunum desteği ve solunum sayısı ortalama değerleri tablo 9’da özetlenmiştir.

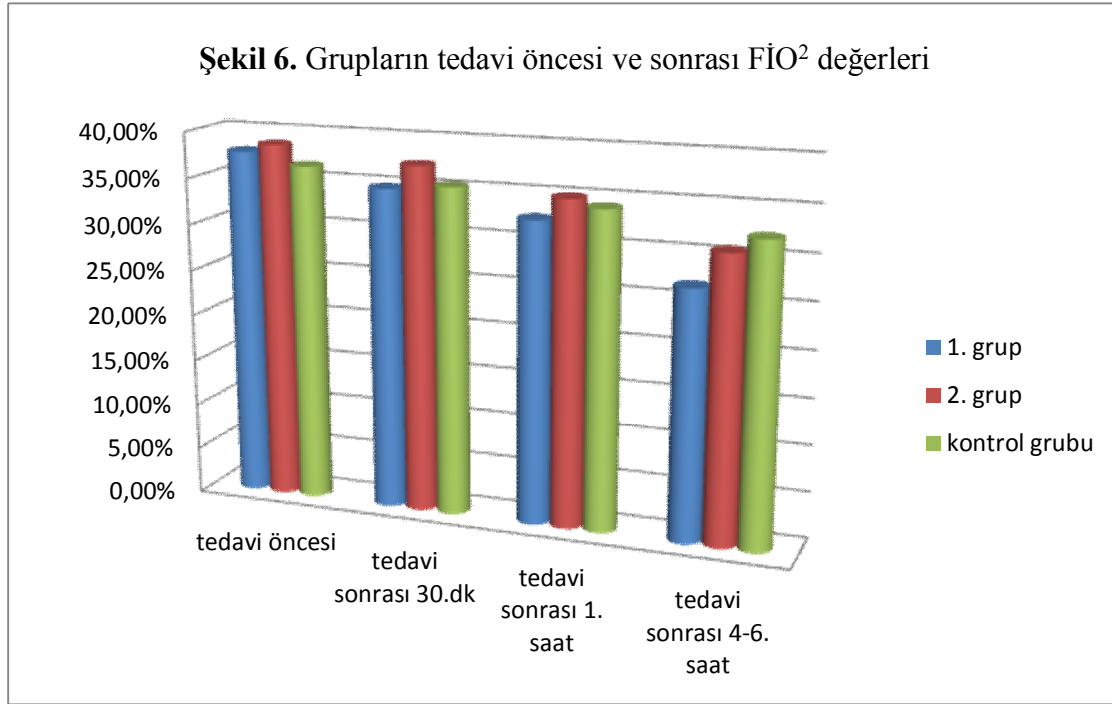
Tablo 9. Gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası değerler.

	1.grup (n:21)	2. grup (n:20)	Kontrol grubu (n:19)
FİO ₂ (%) tedavi öncesi	37,8±8 ^{ay}	38,7±11.1 ^{by}	36,6±6.2 ^{cγ}
FİO ₂ (%) tedavi sonrası 30. dk	34,8±6 ^{ay}	37,4±11.1 ^{by}	35,4±5.4 ^{cγ}
FİO ₂ (%) tedavi sonrası 1. saat	32,6±6.2 ^{ay}	35±10.9 ^{by}	34,2±4.9 ^{cγ}
FİO ₂ (%) tedavi sonrası 4-6. saat	26,8±5.6 ^{ay}	30,7±9.9 ^{by}	32,3±5.4 ^{c¥}
Yaş akciğer klinik skora tedavi öncesi (n)	5,9±2.5 ^{ay}	5,4±1.9 ^{by}	5,3±1.6 ^{cγ}
Yaş akciğer klinik skora (n) tedavi sonrası 30. dk	3,8±1.9 ^{ay}	4,4±2.0.6 ^{by}	4,8±1.7 ^{cγ}
Yaş akciğer klinik skora (n) tedavi sonrası 1. saat	2,7±1.6 ^{ay}	3,3±1.9 ^{by}	3,7±1.7 ^{cγ}
Yaş akciğer klinik skora (n) tedavi sonrası 4-6. saat	1,5±1.7 ^{ay}	1,5±1.6 ^{b*}	3,2±2 ^{c*}
Solunum desteği tedavi öncesi (n)	2,9±0.9 ^{ay}	2,7±0.8 ^{by}	2,8±0.9 ^{cγ}
Solunum desteği tedavi sonrası 30. dk (n)	2,9±0.9 ^{ay}	2,7±0.9 ^{by}	2,8±0.9 ^{cγ}
Solunum desteği tedavi sonrası 1. saat (n)	2,9±0.9 ^{ay}	2,6±0.8 ^{by}	2,8±0.9 ^{cγ}
Solunum desteği tedavi sonrası 4-6 saat (n)	2,4±1.2 ^{ay}	2±0.9 ^{b*}	2,8±1 ^{cγ}
Solunum sayısı(/dk) tedavi öncesi (n)	65,1±4.4 ^{ay}	64,1±2.7 ^{by}	65, ±3.5 ^{cγ}
Solunum sayısı(/dk) tedavi sonrası (n)	54,2±5 ^{ay}	51,6±6.5 ^{b¥}	60,2±6.8 ^{c*}

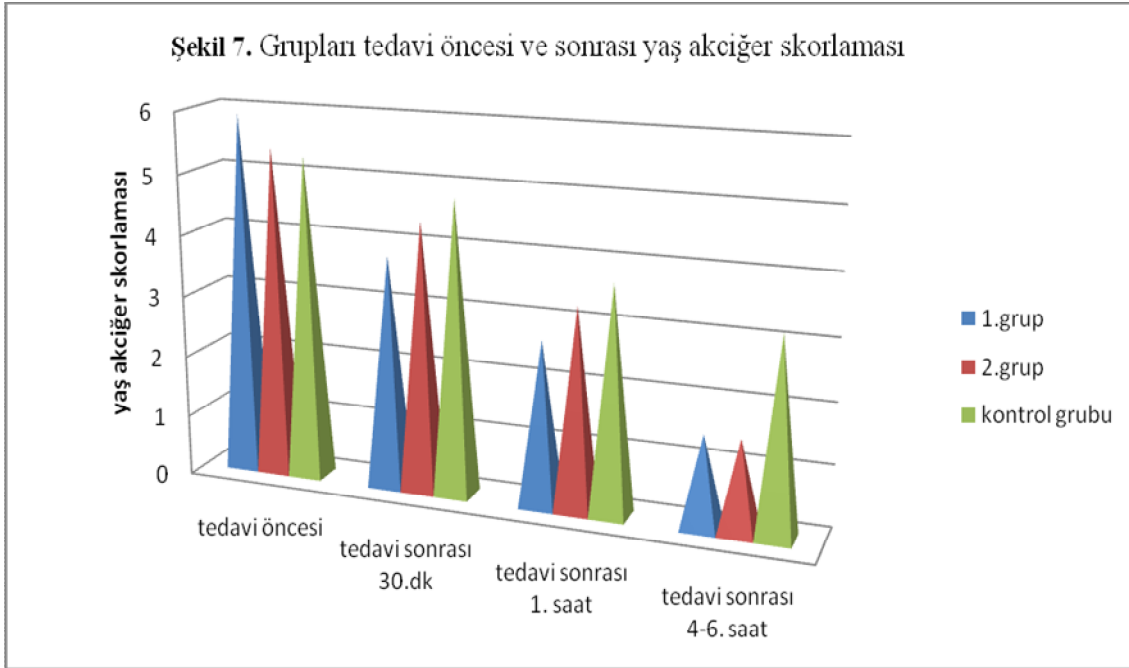
*Veriler ortanca (en düşük-en yüksek) değerler. a: 1.grup ile 2. grubun karşılaştırılması. b: 2.grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması c: birinci grup ile kontrol grubunun karşılaştırılması. *: p<0.05, γ: p>0.05, ¥:p<0.01, ε: p<0.001*

Tedavi başlamadan önce ve tedavi sonrası 30. dk ve 1. saat bakılan FİO₂ değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05). Tedavi sonrası 4-6. saat bakılan FİO₂ değerleri karşılaştırıldığında birinci ile ikinci grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (p>0.05). İkinci grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0.05). Birinci grup kontrol grubuna tedavisi sonrası 4-6 saatte bakılan FİO₂ değeri istatistiksel olarak daha düşük saptandı (p<0.01). Tedavi öncesi ve sonrası delta farkına bakıldı. Delta farkı tedavi sonrası değeri tedavi öncesi değerlerden çıkartılarak elde edildi. Delta farkı

açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında birinci grup ile ikinci grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$). İkinci grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Birinci grup kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü ($p<0.05$). Grupların tedavi öncesi ve sonrası FIO_2 değerleri şekil 6’da gösterilmiştir.

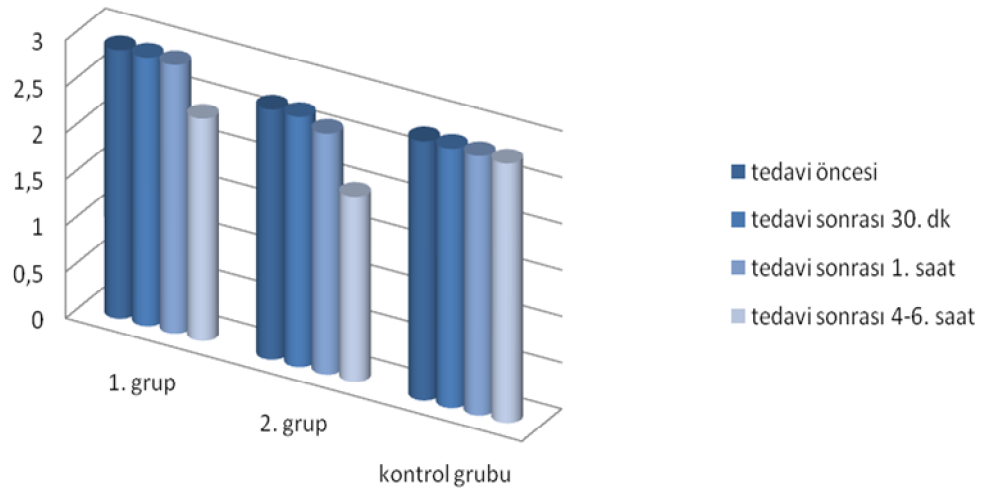


Tedavi başlamadan önce ve tedavi sonrası 30. dk ve 1. saat bakılan yaş akciğer skorlaması gruplar arasında karşılaştırıldığında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi sonrası 4-6. Saate bakılan yaş akciğer skorlaması birinci ve ikinci grup kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı ($p<0.05$). Tedavi sonrası 4-6. saate bakılan yaş akciğer skorlaması birinci ile ikinci grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tedavi öncesi ve sonrası delta farkına bakıldı. Delta farkı tedavi sonrası değeri tedavi öncesi değerlerden çıkartılarak elde edildi. Delta farkı açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında birinci ve ikinci grup kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı ($p<0.05$). Birinci grup ile ikinci grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Grupları tedavi öncesi ve sonrası yaş akciğer skorlaması şekil 7’de gösterilmiştir.

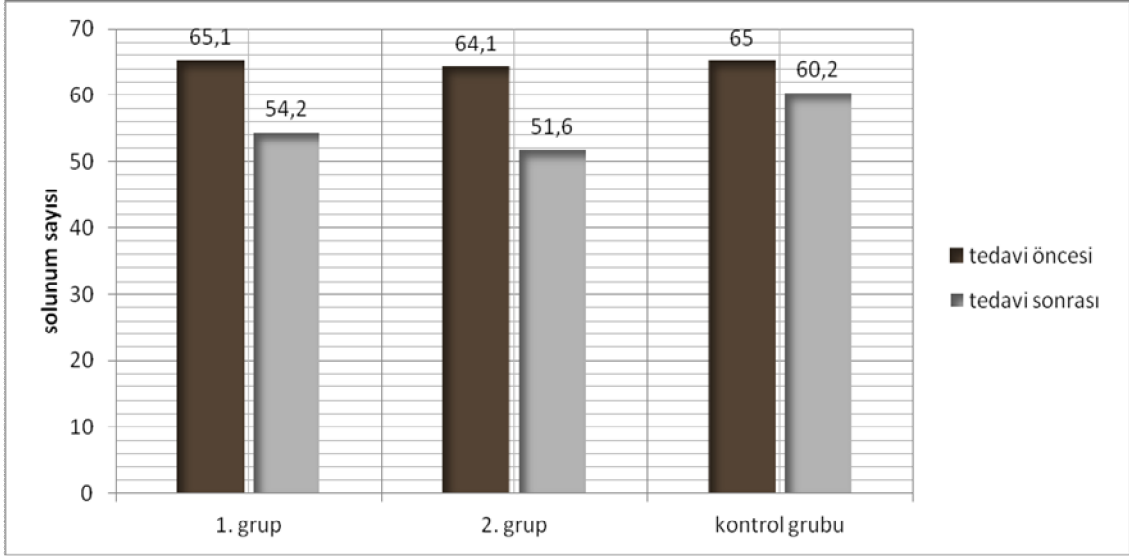


Tedavi başlamadan önce ve tedavi sonrası 30. dk, ve 1. saatte bakılan solunum desteği açısından gruplar karşılaştırıldığında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi sonrası 4-6. saat bakılan solunum desteği karşılaştırıldığında birinci grup ile ikinci grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0.05$). Birinci grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). İkinci grup kontrol grubuna tedavisi sonrası 4-6 saate bakılan solunum desteği istatistiksel olarak daha düşük saptandı ($p<0.05$). Tedavi öncesi ve sonrası delta farkına bakıldı. Delta farkı tedavi sonrası değeri tedavi öncesi değerlerden çıkartılarak elde edildi. Delta farkı açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında: birinci ve ikinci grup kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı ($p<0.05$). Birinci grup ile ikinci grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Tedavi öncesi ve sonrası grupların solunum destek tedavisin karşılaştırılması şekil 8’de gösterilmiştir.

Şekil 8. Tedavi öncesi ve sonrası grupların solunum destek tedavisin karşılaştırılması



Tedavi başlamadan önce solunum sayısı açısından gruplar karşılaştırıldığında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Tedavi sonrası solunum sayısı gruplar arasında karşılaştırıldığında. Birinci grup tedavi sonrası solunum sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak azalma görüldü ($p<0.05$). İkinci grup tedavi sonrası solunum sayısı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak azalma görüldü ($p<0.01$). Birinci ile ikinci grup arasında tedavi sonrası solunum sayısı açısından anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Tedavi öncesi ve sonrası delta farkına bakıldı. Delta farkı tedavi sonrası değeri tedavi öncesi değerlerden çıkartılarak elde edildi. Delta farkı açısından gruplar istatistiksel olarak karşılaştırıldıklarında; Birinci ve ikinci grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü ($p<0.05$). Birinci ve ikinci grup arasında tedavi sonrası solunum sayısı açısından anlamlı fark görülmedi ($p>0.05$). Grupların tedavi öncesi ve sonrası solunum sayıları Şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 9. Grupların tedavi öncesi ve sonrası solunum sayıları

5. TARTIŞMA

Yenidoğanın geçici takipnesi term ve terme yakın yenidoğanlarda en sık rastlanan solunum sıkıntısı nedenidir (1). TTN fetal akciğer sıvısının emilimindeki gecikme sonucu gelişen akciğer ödemi ile karakterize olup, kendi kendini sınırlayan yenidoğana özgü parankimal bir akciğer hastalığıdır ve ilk olarak 1966 yılında Avery tarafından tanımlanmıştır (2,3).

İntrauterin dönemde akciğer maturasyonu için gerekli olan fetal alveolar sıvının yerini doğumdan sonra hava almalıdır. Tüm gebelik boyunca Cl⁻ ve sıvı sekrete eden fetal akciğer epiteli, gestasyonun son döneminde matür hale gelerek eylem sırasında ve sonrasında artan katekolamin ve diğer hormonlar etkisiyle lümeninden Na⁺ ve sıvı emme özelliği kazanır (6). Akciğerin sıvı sekresyonu ve absorpsiyonu arasındaki değişimi gerçekleştirememesi ve ENaC immatüritesine bağlı TTN'nin meydana geldiği düşünülmektedir (11). Orjinal tanımlamaya dayanarak bazı yazarlar TTN'nin surfaktan sistemindeki hafif immatüriteden kaynaklandığını düşünmektedir ve TTN olan bebeklerin amnion sıvısında fosfatidilgliserolün düşük olması bu hipotezi desteklemektedir (22).

TTN için en önemli risk faktörlerinden biri sezaryen ile doğumdur. Normal vaginal doğum sırasında göğüs kafesinin sıkışması, fetal akciğer sıvısının bir bölümün daha trakea yoluyla dışarı atılmasını sağlar. Sezaryen ile doğum sırasında böyle bir sıkışma olmadığı için TTN riski artar (23). Sezaryen ile doğan bebekler de doğum sonrası 6. Saate torasik gaz hacminin sezaryen ile doğanlarda 19.7 mg/kg iken vajinal doğumlarda 32.7 mg/kg olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak sezaryen ile doğan bebekler de akciğerlerin gaz hacmi azalmış, sıvı hacmi ise artmıştır. Özellikle doğum eylemi başlamadan yapılan sezaryenlerde yeterli katekolamin deşarjı olmadığından TTN riski daha da artmaktadır (21).

Levine ve arkadaşlarının (61) yaptığı çalışmada 29669 yenidoğan incelemesinde sezaryen ile doğanların % 3,5'inde, spontan vaginal doğumların %1,9'unda TTN geliştiği görülmüştür. Köksal ve arkadaşlarının (33) yapmış oldukları çalışmada TTN tanısı alan 108 hastanın 75'inde (% 69) sezaryen ile doğum bildirilmiştir. Öztekin ve arkadaşlarının (148) yapmış oldukları çalışmada TTN tanısı alan 89 hastanın 55'inde

(%61) sezaryenle doğum bildirilmiştir. Çalışmamızda literatürü destekler şekilde TTN tanısı alan 60 hastadan 38'i (% 63.4) sezaryen ile doğurtulmuştur.

Gebelik haftası 34-37. haftalar arasında doğan bebekler “geç preterm bebekler” olarak adlandırılır ve bu bebeklerde TTN, RDS, persistan pulmoner hipertansiyon (PPH) ve solunum yetmezliğinin zamanında doğan bebeklerden daha fazla olduğu bilinmektedir (149). TTN'nin önceleri sadece zamanında doğan bebeklerde veya büyük prematürelerde görülebileceği düşünülmekteydi. Daha sonraları çok küçük prematürelerde de görülebileceği bildirilmiştir (21). Prematürelerde hipoproteineminin daha sık olması, pulmoner lenf akımının daha yavaş olması ve katekolamin reseptörlerinin maturasyonunun tam olmaması ve gebelik yaşı arttıkça ENaC sayısının da artışa bağlı olarak Na^+ absorpsiyonu da artması nedeniyle termlere göre fetal akciğer sıvısının daha yavaş temizlenmesi patogeneizde düşünülmüştür (27,34,60). Bazı çalışmalarda TTN'nin prematürelerdeki sıklığının daha fazla olduğu gösterilmiştir. Özdemir ve arkadaşlarının (150) yapmış oldukları çalışmada vücut ağırlıkları ≤ 1500 gr olan çocuk düşük doğum ağırlıklı 148 bebekten 75'inde (% 50.7) TTN saptanmış. Köksal ve arkadaşlarının (33) yapmış oldukları çalışmada TTN tanısı alan 108 hastanın 74'ünde (% 68) prematürite bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda 21 (% 35) hasta prematüre olarak doğmuştu. Çalışmamızda prematürite oranının düşük olmasının sebebini 34 hafta ve üzeri hastaların alınmasına bağladık.

Gestasyon boyunca cinsiyetler arasında akciğer maturasyonu arasında fark olması erkek yenidoğanlarda görülen artmış RDS ve TTN riskini açıklamaktadır. Fetusta küçük hava kesecikleri içinde glikojen içeren kuboidal hücreler tip-II alveolar hücrelere dönüşür. Fare deneylerinde dişi fetuslarda kuboidal hücrelerin aynı gestasyon haftasındaki erkeklere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (41). Öztekin ve arkadaşlarının (148) yapmış oldukları çalışmada TTN tanısı alan 89 hastanın 53'ünde (% 59.5) erkek cinsiyet bildirmişlerdir. Köksal ve arkadaşlarının (33) yapmış oldukları çalışmada TTN tanısı alan 108 hastanın 65 (%61)'inde erkek cinsiyet bildirmişlerdir. Çalışmamızda olguların % 73.3 'ünün literatürü destekler şekilde erkek olduğu görüldü.

Maternal risk faktörlerinde çoğul gebelik, preeklampsi, maternal diyabet, maternal astım, doğum esnasında anneye yüksek oranda hipotonik sıvı verilmesi, uzamış travay, ve umbilikal kordun geç klempe edilmesinin TTN riskini arttırdığı bildirilmiştir (33,151,152,153). Persson ve arkadaşlarının (65) 3322 diyabetik anne

üzerinde yaptığı çalışmada bu annelerin bebeklerinde TTN riskinin normal popülasyona göre 2-3 kat arttığı gösterilmiştir. İkiz gebelikler üzerinde yapılan bir çalışmada 37. haftada yapılan doğumlarda ikizlerden en az birinde solunum sıkıntısı geliştiği ve bunların % 66'da nedeninin TTN olduğu gösterilmiştir (67). Köksal ve arkadaşlarının (33) yapmış oldukları çalışmada TTN tanısı alan 108 hastanın maternal risk faktörleri incelendiğinde preeklampsisi 31 (% 29), çoğul gebelik 7 (% 6), maternal diyabet 5 (% 5), uzamış travay 4 (% 4) hastada bildirilmiştir. Çalışmamızda bu risk faktörlerinden maternal diyabet 3 (% 5), preeklampsisi 4 (% 6.7), çoğul gebelik 3 (% 5) hastada saptandı. Gruplar arasında maternal risk faktörleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptamadık.

TTN'nin belirgin klinik bulgusu takipnedir ve doğumdan sonra ilk 1-2 saat içinde başlar ve solunum sayısı dakikada 60-120'ye kadar çıkabilir (12). Uzamış takipne hastanede yatış süresini, antibiyotik kullanımını, paranteral anksiyeteyi uzatabilir (154). TTN'de takipne süresini etkileyen faktörlere dayalı literatür bilgisi kısıtlıdır. Tarcan ve arkadaşlarının (155) yapmış oldukları uzamış TTN risk faktörlerini inceledikleri çalışmalarında 67 TTN hastasından %38'inde takipnenin 3 günden uzun sürdüğü ve bu hastaların gebelik haftalarının düşük olduğu, erkek cinsiyet ve perinatal risk faktörlerin daha fazla olduğu görülmüş. Halliday ve arkadaşlarının (156) çalışmasında ciddi TTN'li 6 bebekte normal PaO₂'yi sürdürmek için % 60'ın üstünde oksijen ihtiyacı mevcuttu. Bu 6 bebeğin hepsinin Apgar skoru düşüktü ve doğumu takiben alınan arteriyel kan gazları perinatal asfiksi ile uyumlu idi. Tudehupe ve arkadaşlarının (154) çalışmasında bebeklerin %74'ü 48 saat içinde düzelmiştir. Dokuz olgunun ise semptomları 5.7 gün sürmüştü. Uzamış TTN'li bebeklerin çoğu erkekti, sezaryanla doğurtulmuşlardı, doğumda hafif asfiksi bildirmişlerdi. Köksal ve arkadaşlarının (33) yapmış oldukları geçici takipneli yenidoğan olgularını inceledikleri çalışmalarında 108 hastadan sadece 5'inde takipnesi süresinin 3 günden uzun sürdüğünü, takipne sürelerini uzatabilecek nedenler incelendiğinde, ilk solunum hızındaki yükseklik, kan gazlarında patolojik değerlerin varlığını istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır. Çalışmamızda erkek cinsiyet, gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, birinci dakika apgar skoru, beşinci dakika apgar skoru ve perinatal asfiksi açısından her üç grup arasında anlamlı fark saptamadık.

TTN tanısıyla izlenen hastaların çoğu kez akciğer radyografilerinin çekilmesini, laboratuvar incelemelerinin yapılması ve vital bulguların takibi için yoğun bakımda izlemi gerektirir (76). Sıvı kısıtlaması ve oksijen desteği dışında özgün bir tedavisi yoktur (12). Ancak Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneğinin (ACOG) önerilerine uyarak elektif sezaryen zamanının 39. gebelik haftası ve üzerine çekilmesinin (109), Stutchfield ve arkadaşlarının (157) çalışmasında da term elektif sezeryanlarda antenatal betametazon verilmesinin TTN riskini azalttığı gösterildiği için, antenatal steroidlerin kullanımını desteklemek dışında TTN'yi önlemeye yönelik başka seçenek bulunmamaktadır. Bu nedenle TTN'nin başlangıcında uygulanacak etkin bir tedavi ile hastalığın getirdiği maddi ve manevi yükün azaltılması önemsenmelidir.

İnsan akciğerindeki tüm β -AR'lerin %90'dan fazlası alveollerde bulunmaktadır. Her iki β_1 ve β_2 adrenerjik reseptör alt tipleri alveol duvarında dengeli ve birarada dağılmış halde bulunmalarına rağmen β_2 -AR alt tipi daha baskındır (% 70). Alveolar havayolunda β_2 -AR aktivasyonu alveolar aktif Na^+ transportunu bazolateral yerleşimli Na^+/K^+ -ATPaz enziminin yanı sıra epitelyal sodyum kanalı ve kistik fibroz transmembran regülatörünü upregüle etmek suretiyle artırır. Reseptör aktivasyonu da hücre içi boşluğu oluşumunu azaltarak ve alveoler tip II hücrelerinden sürfaktan salgılanmasını düzenleyerek endotel bariyer fonksiyonunu artırabilir (158). β -AR geninin ekspresyon ve özelliklerindeki değişiklikler tek gen polimorfizminden kaynaklanır. Bu da astım ve TTN gibi ciddi bozuklukların patofizyolojisine katkıda bulunur (38). Maternal astım TTN için bağımsız bir risk faktörü olmakla beraber doğumda TTN geçiren infantlar da astım (veya wheezing) açısından risk altındadırlar (159,160). β -adrenerjik yanıtılığa genetik yatkınlığın olması yenidoğan periyodunda TTN'ye, ileri yaş gruplarında da astım/wheezinge neden olabilir. TTN astımın ilk belirtisi olabilir gibi görünmektedir. Bazı merkezlerde diüretikler kullanılmıştır. Akciğer sıvı Emilimini ani şekilde hızlandırmaları (diürez bağımsız akciğer sıvı Emilimi) ve idrar çıkışında gecikmeli bir artış sağlamaları diüretiklerin yenidoğanlardaki TTN tedavisinde uygulanmalarının gerekçesidir. Ayrıca Furosemid pulmoner vazodilatasyon yoluyla akciğer ventiasyon ve perfüzyonunu artırır (161,162). Buna rağmen TTN'de oral veya aerolize furosemidin rutin kullanımını destekleyecek herhangi bir veri bulunmamaktadır. Erişkin hastalardaki deneysel ve sınırlı klinik veriler inhale veya intravenöz b-adrenerjik agonistlerin her ikisinin de β_2 -

AR yoluyla alveolar havayolundaki aşırı sıvının temizlenmesini hızlandırdıkları fikrini vermektedir. Bu sayede pulmoner ödem ve akut akciğer hasarı tedavilerinde kullanımları mümkün hale gelmektedir (18). TTN tedavisinde β -agonistlerin sistemik yan etkilerini önlemek amacıyla aerolize β -agonistler kullanılmaktadır. İnhal epi n efrinin böyle bir etkisi olmamasına rağmen (76), Armangil ve arkadaşları (20) salbutamolün TTN tedavisinde etkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda TTN tanısı alan bebeklerde tedavide uygulanan 0.15 mg/kg ve 0.5 mg/kg'den inhale salbutamolün hastaların klinik, fizik muayene ve laboratuvar bulguları üzerine olan etkilerinin araştırıldı.

β_2 -AA'lerin yenidoğan bebeklerde güvenle kullanımına ilişkin, çalışmamızda salbutamol alan bebekler tedaviye bağlı ortaya çıkabilecek yan etkiler açısından dikkatlice gözlenmiştir. β_2 AA'larla taşiaritmi riskinin olabileceği saptanmışsa da kalp kasına selektif β_1 adrenerjik reseptörlerden farklı olarak broş düz kasına selektif β_2 AR agonistlerinin taşikardi yan etkisinin oldukça az gözlendiği bilinmektedir (133,164). Çalışmamızda salbutamol alan hasta grubunda kalp hızında artış gözlenmemiştir. β_2 AR uyarısıyla karaciğerde glikojenolizin uyarılarak kan şekerinin yükseldiği o nedenle ketoasidoz riski nedeniyle diyabeti olan hastalarda kullanımına dikkat edilmesi gerektiği bilinmektedir (133). Aynı zamanda β_2 AR'lar iskelet kasında Na^+ - K^+ -ATPaz ile ilişkiye girerek hipokalemi meydana gelir. Na^+ hücre dışına çıkarken, intraselüler K^+ artar ve plazma K^+ düzeyi azalır (165). Çalışmamızda tedavi öncesi alınan bazal glukoz ve K^+ değerleri salbutamol tedavisinden sonra dördüncü saatte tekrar değerlendirildiğinde hiperglisemi ve hipokalemi gibi yan etkiler gözlenmemiştir. Sonuç olarak salbutamol tedavisi ile ilişkili yan etkiler gözlenmemiş, bu nedenle yenidoğan bebeklerde güvenle kullanılabileceği düşünülmüştür.

Armangil ve arkadaşlarının (20) yapmış oldukları çalışmada salbutamol tedavisi sonrasında hastanede yatış süresinin kısaldığı takipne süresinde azaldığı tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda da salbutamol inhalasyon tedavisi takipne süresi ve hastanede yatış süresini ikinci grupta azaltırken birinci grupta takipne süresini azalttığı fakat kontrol grubuna göre yatış süresinde azalma olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı görüldü.

Armangil ve arkadaşlarının (20) yapmış oldukları çalışmada salbutamol tedavisinin solunum sayısına etkisini incelediklerinde, solunum sayısı tedaviden öncesi ve sonrasında bakıldığında tedavi grubunda kontrol grubunda gözlenmeyen solunum sayısında zamana bağlı belirgin düşme olduğunu saptamışlardır. Bizim çalışmamızda tedavi sonrası solunum sayısı karşılaştırıldığında birinci ve ikinci grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük görüldü. Birinci grup ile ikinci grup arasında tedavi sonrası solunum sayısı açısından anlamlı fark görülmedi. Solunum sayısının delta farkı açısından gruplar karşılaştırıldığında; birinci grup ve ikinci grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma görüldü. Birinci grup ile ikinci grup arasında tedavi sonrası solunum sayısı açısından anlamlı fark görülmedi. Salbutamol tedavisi ile zamana bağlı takipne şiddetinde azalma olduğundan söz edilebilir.

Çalışmamızda bakılan arteriel kan gazı incelemesinde gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası pH, pCO_2 , ve HCO_3^- değeri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı. Tedavi sonrası bakılan pO_2 değeri açısından gruplar karşılaştırıldıklarında her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Gruplar arasındaki pH, pCO_2 , pO_2 ve HCO_3^- zamansal düzelme açısından gruplar karşılaştırıldıklarında her üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı. Armangil ve arkadaşlarının (20) inhale salbutamol tedavisinin TTN’de etkinliğini inceledikleri çalışmada Salbutamol tedavisi öncesinde ve sonrasında bakılan pO_2 değerleri karşılaştırıldığında salbutamol tedavisi ile pO_2 ’de anlamlı yükselme görülmüştü. Salbutamol tedavisi sonrasında ve serum fizyolojik verildikten sonra bakılan pCO_2 değerleri karşılaştırıldığında kontrol grubunda pCO_2 ’nin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştı. Salbutamol tedavisi öncesinde ve sonrasında bakılan pH değerleri karşılaştırıldığında salbutamol tedavisi ile pH’da anlamlı düzelme olduğu gözlenmişti. Çalışmamızdaki tedavi öncesi ve sonrası gruplar arasındaki kan gazı fark görülmemesini görülmemesini TTN’de kan gazlarının genellikle patoloji saptanmamasına bağladık. Köksal ve arkadaşlarının (33) yapmış oldukları çalışmada TTN’si olan vakaların % 14’ünde kan gazında patoloji saptanmıştır.

Armangil ve arkadaşlarının (20) inhale salbutamol tedavisinin TTN’de etkinliğini inceledikleri çalışmada tedaviye başlamadan önce bakılan FiO_2 tedaviye başladıktan sonra 30. dk, 1. saatte ve 4. saatte değerlendirildiğinde, salbutamol alan hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında zaman içinde salbutamol alan hasta grubunda FiO_2 ’de istatistiksel olarak anlamlı düşme saptanmıştır. Çalışmamızda ise FiO_2 değerleri gruplar arasında tedavi öncesi ve sonrası 30. dk ve 1. saat karşılaştırıldığında her üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte birinci grup kontrol grubuna göre tedavisi sonrası 4-6. saatte bakılan FiO_2 değeri istatistiksel olarak daha düşük saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası FiO_2 ’nin delta farkı açısından gruplar karşılaştırıldığında; birinci grup ile ikinci grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı. İkinci grup ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Birinci grup kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğu görüldü.

Çalışmamızda tedavi sonrası yaş akciğer skorlaması açısından gruplar karşılaştırıldığında; birinci ve ikinci grupta kontrol grubuna göre yaş akciğer skorlaması istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Tedavi başlamadan önce ve tedavi sonrası yaş akciğer skorlaması delta farkı açısından gruplar karşılaştırıldığında: birinci grup ile ikinci grup arasında anlamlı fark olmamakla birlikte kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı. Yaş akciğer skorlaması açısından ikinci grubun birinci gruba üstünlüğü saptanmadı. Bulgularımız Armangil ve arkadaşlarının (20) yaptığı çalışma ile uyumluydu.

Çalışmamızda solunum desteğinin zamana bağlı azalması birinci grup ile ikinci grup arasında anlamlı fark olmamakla birlikte kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı. Solunum desteğinin zamana bağlı azalması açısından ikinci grubun birinci gruba üstünlüğü saptanmadı. Bulgularımız Armangil ve arkadaşlarının (20) yaptığı çalışma ile uyumluydu.

Sonuç olarak; TTN tedavisinde salbutamolün etkinliğinin incelenmesine ait çalışmamız, yenidoğarlarda herhangi bir yan etkiye raslamadığımızı, salbutamolün klinik ve labratuvar iyileşmede faydalı olduğu , hastanede yatış süresinin azalttığı, solunum destek süresini azalttığı ve yaş akciğer skorlamasını düşürdüğü yönünde sonuçlanmıştır. 0.5 mg/kg inhale sabutamolun yatış süresinin daha çok

kısıltıldığından 0.15 mg/kg inhale salbutamol tedavisinden daha etkili olduğunu düşündürmektedir. TTN’de inhale salbutamol verilmesinin yeni bir tedavi seçeneğinin olabileceği; çalışmamızın literature katkıda bulunacağını düşünmekteyiz. Ancak bu bulgularımız, ileride prospektif çalışmalar yapılarak inhale salbutamol tedavisinin daha geniş hasta sayısı üzerinde etkinliğinin gösterilmesiyle desteklenmelidir.

5. SONUÇLAR

- 1- TTN olan bebeklerde yatış süresi kontrol grubuna göre ikinci grupta anlamlı olarak düşük bulundu($p<0.05$).
- 2- TTN tanısı alan hastalarda tedavi sonrası solunum sayısı birinci ve ikinci grupta kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşme görüldü ($p<0.05$).
- 3- TTN tanısı alan hastalarda solunum destek süreleri birinci ve ikinci grupta kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü ($p<0.05$).
- 4- TTN olan bebeklerde tedaviye başlamadan önce belirlenen FiO_2 ihtiyacında, birinci grup kontrol grubuna göre zaman içinde anlamlı düşme olduğu belirlendi($p<0.05$).
- 5- TTN tanısı alan hastalarda yaş akciğer klinik skorlamasında birinci ve ikinci grupta kontrol grubuna göre anlamlı azalma olduğu görüldü ($p<0.05$).
- 6- TTN olan bebeklerde salbutamol tedavisi ile hipokalemi, hiperglisemi gözlenmedi.
- 7- TTN olan bebeklerde salbutamol tedavisi ile taşikardi gözlenmedi.
- 8- Birinci ve ikinci grupta kontrol grubuna göre solunum destek derecesinde anlamlı azalma olduğu görüldü ($p<0.05$).

KAYNAKLAR

1. Kumar A, Bhat BV. Epidemiology of respiratory distress of newborns. *Indian J Pediatr* 1996; 63: 93-98.
2. Avery ME, Gatewood OB, Brumley G. Transient tachypnea of newborn: possible delayed resorption of fluid at birth. *Am J Dis Child* 1966; 111:380-385.
3. Miller LK, Calenoff L, Boehm JJ, Riedy MJ. Respiratory distress in the newborn. *JAMA* 1980;234:1176-1179
4. Hansen T, Cobet A. Disorders of the transition: Avery's disease of the newborn 7th edition. Taeusch HW, Ballard RA (eds) W.B. Saunders Company, Philadelphia 1998, 602-629
5. Bucciarelli RL, Egan EA, Gessner IH, eitzman DV. Persistence of fetal circulation: one manifestation of transient tachypnea of newborn. *Pediatrics* 1976;58:192-197
6. Özkan H.Yenidoğanın geçici takipnesi. Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A(ed). *Temel pediatri. Türkiye Milli Pediatri Derneği. Güneş Tıp Kitabevi* 2009: 473-474
7. Pitkanen O. Lung epithelial ion transport in neonatal lung disease. *Biol Neonate* 2001; 80 (Suppl): 14-17.
8. Matalon S, Lazrak A, Jain L, Eaton DC. Biophysical properties of sodium channels in lung alveolar epithelial cells. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1852-1859.
9. Davies JC. Ion transport in lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2004; 26: 147-148.
10. Hallman M. Delayed clearance of fetal lung liquid and sodium transport: genetic predisposition not evident yet. *Acta Paediatrica* 2005; 94: 258-267.
11. Gowen CW Jr, Lawson EE, Gingras J, et al. Electrical potential difference and ion transport across nasal epithelium of term neonates: correlation with mode of delivery, transient tachypnea of the newborn, and respiratory rate. *J Pediatr* 1988; 113: 121-127.
12. Whitsett JA, Rice WR, Warner BB, Wert SE, Pryhuber GS. Acute respiratory disorders. In: MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MM (eds). *Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn* (6th ed). Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins 2005: 553-577.

13. Sartori C, Allemann Y, Duplain H, et al. Salmeterol for the prevention of high-altitude pulmonary edema. *N Engl J Med* 2002; 346: 1631–1636.
14. Ware LB, Fang X, Wang Y, Sakuma T, Hall TS, Matthay MA. Selected contribution: mechanisms that may stimulate the resolution of alveolar edema in the transplanted human lung. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1869-1874.
15. Dagenais A, Denis C, Vives MF, et al. Modulation of α -ENaC and α_1 -Na⁺-K⁺-ATPase by cAMP and dexamethasone in alveolar epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: 217–230.
16. Minakata Y, Suzuki S, Grygorczyk C, Dagenais A, F Y. Impact of β -adrenergic agonist on Na⁺ channel and Na⁺-K⁺-ATPase expression in alveolar type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998; 275: 414–422.
17. Matthay MA, Folkesson HG, Clerici C. Lung epithelial fluid transport and the resolution of pulmonary edema. *Physiol Rev* 2002; 82: 569-600.
18. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 281-287.
19. Perkins GD, Gao F, Thickett DR. In vivo and in vitro effects of salbutamol on alveolar epithelial repair in acute lung injury. *Thorax* 2008; 63: 215-220.
20. Armangil D, Yurdakök M, Yiğit S, Tekinalp G. Inhaled beta-2 agonist salbutamol fort the treatment of transient transient tachypnea of the newborn. *j Pediatr* 2011; 159(3): 398-403
21. Tekinalp G. Yenidoğanın geçici takipnesi. Yurdakök M, Erdem G (ed). *Neonatoloji*. Ankara: Türk Neonatoloji Derneği yayını, 2004: 444-446.
22. Song GW, Sun B, Curstedt T, Grossmann G, Robertson B. Effect of amiloride and surfactant on lung liquid clearance in newborn rabbits. *Respir Physiol* 1992; 88: 233-246.
23. Ovalı F. Yenidoğanın geçici taşipnesi. Dağoğlu T, Ovalı F (ed). *Neonatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2007. 347-349.
24. Lowe NK, Reiss R. Parturition and fetal adaptation. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1996; 25: 339-349.
25. Coşkun Ş, Yüksel H, Bilgi Y, Laçın S, Tansuğ N, Onağ A. Non-invasive evaluation of the adaptations of cardiac function in the neonatal period: A

- comparison of healthy infants delivered by vagina route and ceserean section. *Acta Medica Okayama* 2001;55:213-218
26. Harding R, Hooper SB. Regulation of lung expansion and lung growth before birth. *J Appl Physiol* 1996; 81: 209-224.
 27. Rimmer S, Fawcitt J. Delayed clearance of pulmonary fluid in neonate. *Arch Dis Child* 1982;57:63-67
 28. Jain L. Alveolar fluid clearance in developing lungs and its role in neonatal transition. *Clin Perinatol* 1999;26:585-599
 29. Guglani L, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Transient tachypnea of the newborn. *Pediatr Rev* 2008; 29: 59-65.
 30. Rawling JS, Smith FR. Transient tachypnea of the newborn: An analysis of neonatal obstetric risk factors. *Am J Dis Child* 1984; 138:869-871
 31. Morison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective ceserean section. *Br J Obstet Gynecol* 1995;102:101-106
 32. Demissie K, Macella SW, Brekenridge MB, Rhoads GG. Maternal asthma and transient tachypnea of newborn. *Pediatrics* 1998;102:84-90
 33. Köksal N, Bayram Y, Durmaz O. Geçici takipneli yenidoğan olgularının irdelenmesi. *Uludağ Üni. Tıp Fak. Dergisi* 2002;28(1):9-12
 34. 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.
 35. O'Brodoovich H. Epithelial ion transport in the fetal and perinatal lung. *Am J Physiol* 1991; 261: 555-564.
 36. Hummler E, Barker P, Gatzky J, et al. Early death due to defective neonatal lung liquid clearance in alpha-ENaC-deficient mice. *Nat Genet* 1996; 12: 325-328.
 37. Mutlu GM, Koch WJ, Factor P. Alveolar epithelial beta-2-adrenergic receptors: their role in regulation of alveolar active sodium transport. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1270-1275.
 38. Aslan E, Tutdibi E, Martens S, Han Y, Monz D, Gortner L. Transient tachypnea of the newborn (TTN): a role for polymorphisms in the beta-adrenergic receptor (ADRB) encoding genes? *Acta Paediatr* 2008; 97: 1346-1350.

39. Yurdakök M. Respiratuar distres sendromunun ve yenidoğanın geçici tekipnesinin kalıtsal yönü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2006; 49: 229-246.
40. Barker PM, Olver RE. Invited review: Clearance of lung fluid during the perinatal period . *J Appl Physiol* 2002; 93: 1542–1548 .
41. Smith DE, Otulakowski G , Yeager H , Post M , Cutz E , O'Bordovich HM. Epithelial Na Channel (ENaC) expression in the developing normal and abnormal human perinatal lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1322 – 1331.
42. Snyder PM. Regulation of epithelial Na⁺ channel trafficking. *Endocrinology* 2005; 146: 5079-5085.
43. 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.
44. McDonald FJ, Yang B, Hrstka RF, et al. 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.
45. 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 alpha subunit. *Acta Paediatr* 2005; 94: 317-323.
46. Landon MDL, Agre P. The aquaporin family of water channel proteins in clinical medicine. 1997; 76: 141-147
47. Agre P, Preston GM, Smith BL. Aquaporin CHIP. The archetypal molecular water channel. *Am J Physiol* 1993; 265: 463-467
48. Borok Z, Verkman AS. Lung edema channels in fluid transport in lung and airways. *J Appl Physiol* 2002; 93: 2199-2206
49. Verkman AS, Matthay MA, Song Y. Aquaporin water channels and lung physiology. *Am J physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000; 278: 867-879
50. Song Y, Norisama F, Bai C, Ma T, Matthay MA, Verkman AS. Role of aquaporins in alveolar fluid clearance in neonatal and adult lung. And in adema

- formation following acute lung injury: studies in transgenic null mice. *J Physiol* 2000; 525: 771-779
51. Ruddy MK, Drazen JM, Pitkanem OM, Rafii B, O'Brodvich HM, Harris HW. Modulation of aquaporin 4 and the amiloride-inducible sodium channel in perinatal lung epithelial cells. *Am J Physiol* 1998; 274: 1066-1072
 52. Kozono D, Yasui M, King LS, Agre P. Aquaporin water channels: atomic structure molecular dynamics meet clinical medicine. *J Clin Invest* 2002; 109: 1395-1399.
 53. King LS, Yasui M. Aquaporins and disease: lessons from mice to humans. *Trends Endocrinol Metab* 2002; 13: 355-360.
 54. 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.
 55. Liu H, Wintour EM. Aquaporins in development: a review. *Reprod Biol Endocrinol* 2005; 3:18.
 56. Yasui M, Serlachius E, Lofgren M, Belusa R, Nielsen S, Aperia A. Perinatal changes in expression of aquaporin-4 and other water and ion transporters in rat lung. *J Physiol* 1997; 505(Pt 1): 3-11.
 57. 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.
 58. 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: 30037-30043.
 59. 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. *J Nippon Med Sch* 2008; 75: 269-273
 60. Bhakoo ON, Narang A, Karthiyeekan G, Kumar P. Spectrum of respiratory distress in very low birthweight neonatal. *Indian J Pediatr* 2000; 67: 803-804
 61. Levine EM, Ghai V, Barton JJ, Strom CM. Mode of delivery and risk of respiratory diseases in newborns. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 439-442

62. Miner AD, Sauders RA, Hopkin IE. Effects of caeserean section lung mechanics and lung volume in the human neonate. *Arch Dis Child* 1978; 53: 545-548
63. Pinter E, Peyman JA, Snow K, Jamieson JD, Warshaw JB. Effects of maternal diabets on fetal rat ion transport. *J Clin* 1991; 87: 821-830
64. Davis DJ, hickman JD, lefebvre CA, Lyon ME. Insülin inhibitits B-adrenerjik responses in fetal rabbit lung explant culture. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1992; 7: 562-567
65. Persson B, Hanson U. Neonatal morbidities in gestational diabetes mellitus. *Diabetes care* 1998; 21: B79-84
66. Sweetzey N, Tehepichev S, Gagnon S, Fertuck K, O'Brodovich H. Famale gender hormones regulate mRNA levels and function of the rat lung epithelial Na channel. *Am J Physiol Cell Physio* 1998; 274: C379-286
67. Chasen ST, Madden A, Chernevak FA. Ceserean delivey of twins and neonatal respiratory disorders. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181: 1052-1056
68. Hein HA, Ely JW, Lofgren MA. Neonatal respiratory distress in the community hospital: when to transport, when to keep. *J Fam Pract* 1998; 46: 284-289.
69. Schatz M, Zeiger RS, Hoffman CP, Saunders BS, Harden KM, Forsythe AB. Increased transient tachypnea of the newborn infants of asthmatic mothers. *Am J Dis Child* 1991; 145: 156-158
70. Berg TG, Rayburn WF. Effects of analgesia on labor. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35: 457-463
71. Gillie DJ, Pace AJ, Coakley RJ, Koller BH, Barker PM. Liquid and ion transport by fetal airway and lung epithelia of mice deficient in sodium-potassium-2-chloride transporter. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001; 25: 14-20.
72. Ovalı F. Yenidoğanın geçici taşipnesi. Dağoğlu T (ed). *Neonatoloji*. İstanbul:Nobel Tıp Kitabevi; 2000. 297-298.
73. Miller MJ, Fanaroff AA, Martin RJ. Respiratory disorders in preterm and term infants. In: Fanaroff AA, Martin RJ, Walsh MC (eds). *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Diseases of the Fetus and Infant* (8th ed). Cleveland: Mosby Elsevier, 2005: 1069-1194.
74. Hermansen CL, Lorah KN. Respiratory distress in the newborn. *Am Fam Physician* 2007; 76: 987-994.

75. 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.
76. Kao B, Stewart de Ramirez SA, Belfort MB, Hansen A. Inhaled epinephrine for the treatment of transient tachypnea of the newborn. *J Perinatol* 2008; 28: 205-210.
77. Lewis V, Whitelaw A. Furosemide for transient tachypnea of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD003064.
78. O'Brodivich H. Fetal Lung Liquid Secretion: Insights Using the Tools of Inhibitors and Genetic Knock-out Experiments. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2001;25: 8–10
79. Jost, P. A. and A. Policard. 1948. Contribution experimentale a L'etude du developpement prenatal du poumon chez le lapin. *Arch. D'Anatomie Microscopique* 37:323–332.
80. McCray PB Jr, Bettencourt JD, Bastacky J:Developing bronchopulmonary epithelium of the human fetus secretes fluid. *Am J Physiol* 1992; 262: 270–279.
81. Fisk NM, Parkes MJ, Moore PJ, Hanson MA, Wigglesworth J, Rodeck CH: Mimicking low amniotic pressure by chronic pharyngeal drainage does not impair lung development in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 991–996.
82. Brown MJ, Olver RE, Ramsden CA, Strang LB, Walters DV: Effects of adrenaline and of spontaneous labour on the secretion and absorption of lung liquid in the fetal lamb. *J Physiol* 1983; 344: 137–152.
83. Fewell JE, Johnson P: Upper airway Dynamics during breathing and during apnoea in fetal lambs. *J Physiol* 1983; 339: 495–504.
84. Vilos GA, Liggins GC: Intrathoracic pressures in fetal sheep. *J Dev Physiol* 1982; 4: 247–256.
85. Helve O, Pitkänen O, Janér C, Andersson S. Pulmonary Fluid Balance in the Human Newborn Infant. *Neonatology* 2009;95:347–352
86. Bland RD. Lung epithelial ion transport and fluid movement during the perinatal period. *Am J Physiol* 1990; 259: 30-37.

87. Karlberg P, Adams FH, Geubelle F, Wallgren G. Alteration of the infant's thorax during vaginal delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1962; 41: 223-229.
88. Olver RE, Walters DV, M Wilson S. Developmental regulation of lung liquid transport. *Annu Rev Physiol* 2004; 66: 77-101.
89. Stang LB. Fetal lung liquid: secretion and absorption. *Physiol Rev.* 1991; 71: 991-1016
90. 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
91. Matalon S. Mechanisms and regulation of ion transport in adult mammalian alveolar type II pneumocytes. *Am J Physiol* 1991; 261: 345-355
92. O'Brodovich HM. Immature epithelial Na⁺ channel expression is one of the pathogenetic mechanisms leading to human neonatal respiratory distress syndrome. *Proc Assoc Am Physicians* 1996; 108: 345-355.
93. Pfister RE, Ramsden CA, Neil HL, Kyriakides MA, Berger PJ. Volume and secretion rate of lung liquid in the final days of gestation and labour in the fetal sheep. *J Physiol.* 2001; 535: 889-899.
94. Canessa CM, Horisberger JD, Rossier BC: Epithelial sodium channel related to proteins involved in neurodegeneration. *Nature* 1993; 361: 467-470.
95. O'Brodovich H, Canessa C, Ueda J, Raffi B, Rossier BC, Edelson J: Expression of the epithelial Na⁺ channel in the developing rat lung. *Am J Physiol* 1993; 265:C491-C496.
96. Canessa CM, Schild L, Buell G, Thorens B, Gautschi I, Horisberger JD, Rossier BC: Amiloride-sensitive epithelial Na⁺ channel is made of three homologous subunits. *Nature* 1994; 367: 463-467.
97. Voilley N, Lingueglia E, Champigny G, Mattei MG, Waldmann R, Lazdunski M, Barbry P: The lung amiloride-sensitive Na⁺ channel: Biophysical properties, pharmacology, ontogenesis, and molecular cloning. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 247-251.
98. Fyfe GK, Canessa CM: Subunit composition determines the single channel kinetics of the epithelial sodium channel. *J Gen Physiol* 1998; 112: 423-432.

99. Matalon S, O'Brodivich H. Sodium channels in alveolar epithelial cells: molecular characterization, biophysical properties, and physiological significance. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 627-661.
100. Chen XJ, Eaton DC, Jain L. Beta-adrenergic regulation of amiloride-sensitive lung sodium channels. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: 609-620
101. Walters DV, Olver RE. The role of catecholamines in lung liquid absorption at birth. *Pediatr Res* 1978; 12: 239-242
102. Norlin A, Folkesson HG. Alveolar fluid clearance in late-gestation guinea pigs after lobar induction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 280: 606-616.
103. Cummings JJ, Carton DP, Poulain FR, Fike CD, Keil LC, Bland RD. Vasopressin effects on lung liquid volume in fetal sheep. *Pediatr Res* 1995; 38: 30-35
104. McIntosh N, Smith A. Serial measurement of plasma arginine vasopressin in the newborn. *Arch Dis Child* 1985; 60: 1031-1035
105. Itani OA, Auerbach SD, Husted RF, Volk KA, Ageloff S, Knepper MA, Stokes JB, Thomas CP. Glucocorticoid-stimulated lung epithelial sodium transport is associated with regulated ENaC and sgk1 expression. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282: L631-641
106. Önal EE, Dilmen U, Adam B. Serum atrial natriuretic peptide levels in infants with transient tachypnea of the newborn. *J Maternal-Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 145-149.
107. Gaillard EA, Shaw NJ, Wallace HL, Vince G, Southern KW: Electrical potential difference across the nasal epithelium is reduced in premature infants with chronic lung disease but is not associated with lower airway inflammation. *Pediatr Res* 2007; 61: 77-82.
108. Bland RD, Carlton DP, Jain L. Lung fluid balance during development and in neonatal lung disease. In: Bancalari E, Polin RA. *The Newborn Lung Neonatology Questions and Controversies*. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2008: 141-165
109. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Semin Perinatol* 2006; 30: 34-43.

110. Guyton AC, Hall JE. Otonom Sinir Sistemi ve Böbreküstü Bezi Medullası. Tıbbi Fizyoloji, 11. Ed. Çeviri Ed: Çavuşoğlu H, Çağlayan Yeğen B. Nobel Tıp Kitabevi. İstanbul 2007; 752-753.
111. Brodde OE, Bruck H, Leineweber K. Cardiac Adrenoceptors: Physiological and Pathophysiological Relevance. J Pharmacol Sci, 2006;100:323 – 337.
112. Johnson M. The beta-Adrenoceptor. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:146-153.
113. Kayaalp SO (editör). Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. 10. Baskı, Ankara: Feryal Matbaacılık, 2002; 699-719.
114. D'Alonzo GE. Levalbuterol in the Treatment of Patients With Asthma and Chronic Obstructive Lung Disease. JAOA 2004; 104(7):288-293.
115. Dhand R, Goode M, Reid R, Fink JB, Fahey PJ. Preferential Pulmonary Retention of (S)-Albuterol after Inhalation of Racemic Albuterol. Am J Respir Crit Care Med 1999;160: 1136-41.
116. Pancu D, LaFlamme M, Evans E, Reed J. Levalbuterol is as effective as racemic albuterol in lowering serum potassium. The Journal of Emergency Medicine 2003; 25:13-6.
117. Thiringer G, Ydreborg SO, Svedmyr N. Comparison of rimiterol and terbutaline, given by aerosol, in a long-term study. Scand J Respir Dis 1977; 58: 117-124.
118. Williams SJ, Winner SJ, Clark TJ. Comparison of inhaled and intravenous terbutaline in acute severe asthma. Thorax 1981; 36: 629-631.
119. Nelson HS. β adrenergic bronchodilators. N Engl J Med 1995; 333: 499-506.
120. Çelik G, Kayacan O, Beder S, Durmaz G. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: a crossover, placebo-controlled comparison of onset and duration of action. Respiration 1999; 66: 434-439.
121. Johnson M, Rennard S. Alternative Mechanisms for Long-Acting β_2 -Adrenergic Agonists in COPD. Chest 2001; 120: 258-270.
122. Calverley PMA, Georgopoulos D. Chronic obstructive pulmonary disease: symptoms and signs. Management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir Mon 1998;8:6-24.

123. Johnson M. Molecular mechanisms of beta(2)-adrenergic receptor function, response, and regulation. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 18-24.
124. Op't Holt TB. Inhaled beta agonists. *Respir Care* 2007; 52: 820-832.
125. Johnson M. Beta2-adrenoceptors: mechanisms of action of beta2-agonist. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2001; 2: 57–62.
126. Liggett SB. Update on current concepts of the molecular basis of b2-adrenergic receptor signalling. *J Allergy Clin Immunol*, 2002;110: 223-8.
127. Wallukat G. The Beta-Adrenergic Receptors. *Herz*, 2002;27:683–90.
128. Evora PR, Nobre F, The Role of G-Proteins in the Pathophysiology of the Cardiovascular Diseases. *Arq Bras Cardiol*, 1999 Feb;72(2):209-29.
129. Turki J, Pak J, Green S, Martin R, Liggett SB. Genetic polymorphism of the β 2-adrenergic receptor in nocturnal and non-nocturnal asthma: evidence that Gly 16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest* 1995; 95: 1635–1641.
130. Abu-Amero KK, Al-Boudari OM, Mohamed GH, Dzimir N. The Glu27 genotypes of the beta2-adrenergic receptor are predictors for severe coronary artery disease. *BMC Med Genet*. 2006; 7: 31.
131. Sotoodehnia N, Siscovick DS, Vatta M, Psaty BM, Tracy RP, Towbin JA, Lemaitre RN, Rea TD, Durda JP, Chang JM, Lumley TS, Kuller LH, Burke GL, Heckbert SR. Beta2-adrenergic receptor genetic variants and risk of sudden cardiac death. *Circulation*. 2006; 113: 1842–1848.
132. Kay LJ, Chong LK, Rostami-Hodjegan A, Peachell PT. Influence of the thr164ile polymorphism in the β 2-adrenoceptor on the effects of β -adrenoceptor agonists on human lung mast cells. *Int Immunopharmacol* 2003; 3: 91–95.
133. Broadley KJ. Beta-adrenoceptor responses of the airways: for better or worse? *Eur J Pharmacol* 2006; 533: 15-27.
134. Hall IP, Wheatley A, Wilding P, Liggett SB. Association of the Glu 27 β 2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthma subjects. *Lancet* 1995; 345: 1213–1214.
135. Wilson NM, Lamprill JR, Mak JC, Clarke JR, Bush A, Silverman M. Symptoms, lung function, and β 2-adrenoceptor polymorphism in a birth cohort followed for 10 years. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38: 75–81.

136. Cabrera-Vera TM, Vanhauwe J, Thomas TO, Medkova M, Preininger A, Mazzoni MR, Hamm HE. Insights into G protein structure, function, and regulation. *Endocr Rev.* 2003 ; 24: 765-781.
137. Lotvall J. Pharmacological similarities and differences between β_2 -agonists. *Res Med* 2001; 95: 7-11.
138. Sears MR. Adverse effects of β -agonists. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:322-328.
139. Nelson HS. Is there a problem with inhaled long-acting β_2 -adrenergic agonists? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:3-16.
140. Lotvall J. Local versus systemic effects of inhaled drugs. *Respir Med* 1997; 91: 29-31.
141. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular Effects of β_2 -Agonists in Patients With Asthma and COPD. A Meta-Analysis. *Chest* 2004; 125:2309-2321.
142. Gelmont DM, Balms JR, Vee A. Hypokalemia induced by inhaled bronchodilators. *Chest* 1988; 94:763-766.
143. Sears MR, Lotvall J. Past, present and future- β_2 -adrenoceptor agonists in asthma management. *Respir Med* 2005; 99: 152-170.
144. Yates DH, Kharitonov SA, Barnes PJ. An inhaled glucocorticoid does not prevent tolerance to the bronchoprotective effect of a long-acting inhaled β_2 -agonists. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1603-7.
145. Rawlings JS, Smith FR. Transient tachypnea of the newborn: a analysis of neonatal and obstetric risk factors. *Am J Dis Child* 1984; 138: 869-871.
146. Young TE, Mangum B. Albuterol. *Neofax* 2010. 23rd Ed. Montvale, Thomson Reuters. 2010;268-269
147. Lowell DI, Lister G, Von Koss H, McCarthy P. Wheezing in infants: the response to epinephrine. *Pediatrics* 1987; 79: 939-945.
148. Öztekin O, Kalay S, Tezel G, Çetiner İ, Akçakuş M, Oygür N. Yenidoğanın Geçici Takipnesi Tanılı Hastaların Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Pediatr* 2011;20(4):297-301
149. Clark RH. The epidemiology of respiratory failure in neonates born at an estimated gestational age of 34 weeks or more. *J Perinatol* 2005; 25: 251-257.

150. Özdemir ÖMA, Yıldırım N, Alkılıç L, Adalı F, Öztürk ŞY. Van Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Yenidoğan Bakım Ünitesinde İzlenen Çok Düşük Doğum Ağırlıklı Olgularımızın Değerlendirilmesi. Van Tıp Dergisi: 18 (2):77- 82, 2011
151. Battaglia F, Prystowsky H, Sisson C, et al. Fetal blood studies: XIII. The effect of the administration of fluids intravenously to mothers upon concentrations of water and electrolytes in plasma of human fetuses. Pediatrics 1960;29:2-10.
152. Saigal S, Wilson R, Usher R. Radiological findings in symptomatic neonatal plethora resulting from placental transfusion. Radiology 1977; 125:1851.
153. Rawlings JS, Smith SR. Transient tachypnea of the newborn. An analysis of neonatal and obstetric risk factors. Am J Dis Child 1984; 138:869-71.
154. Tudehope DI, Smyth MH. Is "transient tachypnoea of the newborn" always a benign disease? Report of 6 babies requiring mechanical ventilation. Aust Paediatr J 1979; 15: 160-165.
155. Tarcan A, Anuk D, Cındık N, Gürakan B. Uzamış yenidoğanın geçici takipnesinde risk faktörleri. Türkiye Klinikleri J Pediatr 2004; 13 :224-226
156. Halliday HL, McClure G, Reid MM. Transient tachypnea of the newborn: two distinct clinical entities ? Arch Dis Child 1981; 56: 322-325.
157. Stutchfield P, Whitaker R, Russell I; Antenatal Steroids for Term Elective Caesarean Section (ASTECS) Research Team. Antenatal betamethasone and incidence of neonatal respiratory distress after elective caesarean section: pragmatic randomised trial. BMJ 2005; 331: 662
158. Mutlu GM, Factor P. Alveolar epithelial beta2-adrenergic receptors. Am J Respir Cell Mol Biol 2008; 38:127–134.
159. Liem JJ, Huq SI, Ekuma O, Becker AB, Kozyrskyj AL. Transient tachypnea of the newborn may be an early clinical manifestation of wheezing symptoms. J Pediatr 2007; 151: 29–33.
160. Clark JM, Hulme E, Devendrakumar V, Turner MA, Baker PN, Sibley CP, D'Souza SW. Effect of maternal asthma on birthweight and neonatal outcome in a British inner-city population. Paediatr Perinat Epidemiol 2007;21: 154–162.

161. Lavallee SL, Iwamoto LM, Claybaugh JR, Dressel MV, Sato AK, Nakamura KT. Furosemide-induced airway relaxation in guinea pigs: relation to Na-K-2Cl cotransporter function. *Am J Physiol* 1997;273:L211–L216.
162. Lundergan CF, Fitzpatrick TM, Rose JC, Ramwell PW, Kot PA. Effect of cyclooxygenase inhibition on the pulmonary vasodilator response to furosemide. *J Pharmacol Exp Ther* 1988;246:102–106.
163. Stewart de Ramirez SA, Belfort MB, Hansen A. Inhaled epinephrine for the treatment of transient tachypnea of the newborn. *J Perinatol* 2008;28:205–210.
164. Du Plooy WJ, Hay L, Kahler CP, Schutte PJ, Brandt HD. The dose-related hyper-and-hypokalaemic effects of salbutamol and its arrhythmogenic potential. *Br J Pharmacol* 1994; 111: 73-76.
165. Tesfamariam B, Waldron T, Seymour AA. Quantitation of tremor in response to beta-adrenergic receptor stimulation in primates: relationship with hypokalemia. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1998; 40: 201-205.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Batman’da doğdu. İlk, orta ve lise öğretimini Batman’da tamamladım. 2007 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinden mezun oldum. Eylül 2007’te yapılan Tıpta uzmanlık sınavında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nı kazanarak 05.03.2008 tarihinde ihtisasa başladı. Halen Y.Y.Ü Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında çocuk ihtisasına devam etmektedir. Evli ve bir çocuk babasıdır.