

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**GESTASYON YAŞI 35-38 HAFTA OLAN
BEBEKLERDE UMBİLİKAL KORD KANI
EPİNEFRİN VE KORTİZOL DÜZEYLERİ İLE
SOLUNUM PROBLEMLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Dilara KORKUT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Kadir Şerafettin TEKGÜNDÜZ

ERZURUM-2023



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ DEĞERLENDİRME SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Dilara KORKUT	Tarihi: 19/ 12/ 2023
Anabilim Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı : Prof. Dr. Kadir Şerafettin TEKGÜNDÜZ	
Tezin Konusu : Gestasyon Yaşı 35-38 Hafta Olan Bebeklerde Umbilikal Kord Kanı Epinefrin ve Kortizol Düzeyleri İle Solunum Problemleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması Belirlenme Tarihi : 01.06.2021	
Tezin Niteliği : <input checked="" type="checkbox"/> Tıpta Uzmanlık Tezi <input checked="" type="checkbox"/> Klinik Çalışmalar (X) Prospektif () Retrospektif () Kesitsel <input type="checkbox"/> Laboratuvar Çalışmaları () Invitro (Cansız) Çalışmaları () Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: <input checked="" type="checkbox"/> Yüz yüze katılım sağlanarak <input type="checkbox"/> Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR
Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçen tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak; <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne
1. Tez Sınavı <input type="checkbox"/> Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)
2. Tez Sınavı <input type="checkbox"/> Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişkisinin kesilmesine)
<input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

IV. JÜRİ ÜYELERİ				
	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Zerrin ORBAK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Prof. Dr. Kadir Şerafettin TEKGÜNDÜZ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Halil KESKİN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Atatürk Üniversitesi Yakutiye Araştırma Hastanesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	i
ŞEKİLLER DİZİNİ	iii
TABLOLAR DİZİNİ	iv
KISALTMALAR DİZİNİ	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ekstrauterin Hayata Adaptasyon Süreci	3
2.1.1. Akciğer Gelişimi	4
2.1.2. Surfaktan	4
2.1.3. Fetal Akciğer Sıvısının Sentezi ve Salgılanması	5
2.1.4. Fetal Akciğer Sıvısının Geri Emilimi	6
2.1.5. Fetal Akciğer Sıvısının Temizlenmesini Etkileyen Faktörler	6
2.1.5.1. Epinefrin	7
2.1.5.2. Glukokortikoidler	7
2.2. Yenidoğanın Geçici Takipnesi	8
2.2.1. Epidemiyoloji	9
2.2.2. Yenidoğanın Geçici Takipnesi İçin Risk Faktörleri	9
2.2.3. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları	10
2.2.4. Radyolojik Bulgular	11
2.2.5. Tanı	12
2.2.6. Ayırıcı Tanı	12
2.2.7. Tedavi	12
2.2.8. Prognoz	13
2.3. Respiratuvar Distres Sendromu	13
2.3.1. Epidemiyoloji	14
2.3.2. RDS İçin Risk Faktörleri	14
2.3.3. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları	14
2.3.4. Radyografik Bulgular	15
2.3.5. Tanı	15

2.3.6. Ayırıcı Tanı	15
2.3.7. Tedavi.....	16
2.3.7.1. Doğum Öncesi Bakım	16
2.3.7.2. Doğum Salonunda Bakım	16
2.3.7.3. YDYBÜ de RDS Yönetim Süreci	17
2.3.8. Prognoz	17
2.4. Konjenital Pnömoni	18
2.4.1. Epidemiyoloji.....	18
2.4.2. Konjenital Pnömoni İçin Risk Faktörleri	18
2.4.3. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları.....	18
2.4.4. Radyografik Bulgular.....	19
2.4.5. Tanı	19
2.4.6. Ayırıcı Tanı	20
2.4.7. Tedavi.....	20
2.4.8. Prognoz	20
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	21
3.1. Olgular ve Çalışma Planı	21
3.2. Verilerin Kaydedilmesi	22
3.3. Örneklerin Toplanması	22
3.4. Analizlerin Tayin Yöntemleri	22
3.5. Araştırmanın Etik Yönü.....	24
3.6. Verilerin Değerlendirilmesi	24
4. BULGULAR.....	25
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇLAR.....	45
KAYNAKLAR	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Numunelerdeki kortizol ve epinefrin konsantrasyonu ile orantılı olarak meydana gelen renk değişikliği	23
Şekil 2. Kortizol ve epinefrin düzeyleri korelasyon grafiği	28
Şekil 3. Hasta grubunda oksijen ihtiyacı süresi ile kortizol düzeyi arasındaki korelasyon grafiği	33
Şekil 4. Hasta grubunda oksijen ihtiyacı süresi ile epinefrin düzeyi arasındaki korelasyon grafiği	34



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Yenidoğan bebeklerin cinsiyete göre dağılımları	25
Tablo 2. Yenidoğan bebeklerin demografik özellikleri	25
Tablo 3. Yenidoğan bebeklerin APGAR skorları	26
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubu arasında kortizol ve epinefrin düzeyleri karşılaştırılması.....	26
Tablo 5. Kız ve erkek cinsiyet arasında kortizol ve epinefrin düzeyleri karşılaştırılması.....	27
Tablo 6. Maternal hastalık öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında kortizol ve epinefrin düzeyleri karşılaştırılması	29
Tablo 7. Hasta grubunda eylemli ve eylemsiz sezaryen ile doğan yenidoğanların doğum haftaları, doğum ağırlıkları, kortizol ve epinefrin düzeyleri açısından karşılaştırılması.....	29
Tablo 8. Hasta grubunda CPAP ihtiyacı olanlar ile olmayanların kortizol ve epinefrin düzeyleri karşılaştırılması	31
Tablo 9. Hastaların minimum ve maksimum CPAP da kalma, O ₂ ihtiyacı ve hastanede yatış süreleri	31
Tablo 10. Hasta grubunda surfaktan ihtiyacı olanlar ile olmayanların kortizol ve epinefrin düzeyleri karşılaştırılması.....	32

KISALTMALAR DİZİNİ

ATP	: Adenozin trifosfat
C/S	: Sezaryen
Cl	: Klor
CPAP	: Devamlı pozitif hava yolu basıncı
CRP	: C-reaktif protein
EMR	: Erken membran rüptürü
ENaC	: Epitelyal Na kanalı
FiO₂	: Fraksiyone inspiratuar oksijen yüzdesi
GBS	: Grup B streptokok
IUGR	: İntrauterine growth retardation (İntrauterin büyüme kısıtlılığı)
K⁺	: Potasyum
KKH	: Konjenital kalp hastalığı
MAS	: Mekonyum aspirasyon sendromu
Na⁺	: Sodyum
O₂	: Oksijen
PA	: Posteroanterior
PEEP	: Pozitif ekspiriyum sonu basıncı
RDS	: Respiratuar distres sendromu
SGA	: Small for gestasyonel age
YDYBÜ	: Yenidoğan yoğun bakım ünitesi
YGT	: Yenidoğan geçici takipnesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışma sürecimin her aşamasında çokça emeği olan, bana yol gösteren, uzmanlık eğitimim boyunca kendisinden çok şey öğrendiğim, örnek aldığım, her zaman destek olan çok kıymetli saygıdeğer tez danışman hocam Prof. Dr. Kadir Şerafettin TEKGÜNDÜZ' e

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında bana yol gösteren, deneyimlerini aktaran, her zaman desteğini yanımda hissettiğim, örnek aldığım Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Zerrin ORBAK' a

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, her zaman desteklerini hissettiğim, yetişmemde ve eğitim sürecimi tamamlamamda çok büyük emekleri olan, hep saygı ve sevgi ile anacağım Atatürk Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Bilim Dalı üyeleri olan değerli hocalarıma

Tez çalışmamın laboratuvar aşamasında bana çokça yardımcı olan, desteğini esirgemeyen saygıdeğer hocam Doç. Dr. Esra LALOĞLU'na

Tez çalışmamın veri toplama aşamasında bana çok yardımcı olan, destek olan sayın Doç. Dr. Sibel EJDER TEKGÜNDÜZ'e

Asistanlık sürecim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım, tez çalışmamda ve vaka toplama sürecimde destek olan değerli asistan arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca hep yanımda olan, bana sevginin en güzel şeklini yaşatan, zorlandığım her anımda destek olan, her başarımda emeği olan, haklarını asla ödeyemeceğim annem Müberra KORKUT, babam Mücahit KORKUT, kardeşlerim Zehranur KORKUT ve Betül KORKUT' a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Dilara KORKUT

ÖZET

Gestasyon Yaşı 35-38 Hafta Olan Bebeklerde Umbilikal Kord Kanı Epinefrin Ve Kortizol Düzeyleri İle Solunum Problemleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması

Amaç: Bu çalışmamızda 35-38. gestasyon haftalarında doğan yenidoğanların umbilikal kord kanındaki kortizol ve epinefrin düzeyinin yenidoğanlarda görülen solunum problemleri ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışma prospektif kontrollü bir çalışma olarak planlandı. Çalışmaya 15.12.2021- 15.04.2023 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi ve Erzurum Şehir Hastanesi'nde doğan sağlıklı 72 bebek kontrol grubu olarak, yenidoğan yoğun bakım ünitesine solunum problemi nedeni ile yatırılan 71 bebek de hasta grubu olarak toplam 143 yenidoğan dahil edildi. Çalışmaya konjenital hastalığı, ek anomalisi, asfiksi öyküsü, IUGR olan ve annesine antenatal steroid verilenler dahil edilmedi.

Bebeklerin umbilikal kord kanından kortizol ve epinefrin düzeyi ölçüldü. Kortizol ve epinefrin düzeyinin yenidoğandaki solunum problemleri ile ilişkisi incelendi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen yenidoğanların demografik özellikleri incelendiğinde; hasta ve kontrol grubu arasında doğum haftası, doğum ağırlığı, anne yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Gruplar arasından cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir fark yoktu. Hasta grubunda 1.dk, 5.dk ve 10.dk Apgar skoru anlamlı düzeyde düşük bulundu ($p<0.001$).

Epinefrin düzeyi; hasta grubunda $9,33 \pm 5,61$ ng/ml, kontrol grubunda $12,47 \pm 7,61$ ng/ml olarak ölçüldü. Epinefrin düzeyinin kontrol grubunda anlamlı biçimde yüksek olduğu görüldü ($p=0.006$). Kortizol düzeyi; hasta grubunda $10,18 \pm 6,71$ ng/ml, kontrol grubunda $15,40 \pm 5,81$ ng/ml olarak ölçüldü. Kortizol düzeyinin kontrol grubunda anlamlı biçimde yüksek olduğu görüldü ($p<0.001$). Kız ve erkek cinsiyet arasında kortizol ve epinefrin düzeyleri karşılaştırılmış cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0.073$). Kortizol ve epinefrin düzeyleri arasındaki korelasyon grafiğinde anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü ($r:0.394$, $p<0.001$).

Toplam 71 hastamızdan 44 tanesi nazal CPAP desteği aldı. Sürfaktan verilen hasta sayısı 12 dir. CPAP ihtiyacı olan hastaların kortizol düzeyi CPAP ihtiyacı olmayanlara göre anlamlı biçimde düşük bulundu ($p=0.003$). CPAP ihtiyacı olan hastaların epinefrin düzeyi daha düşük olmasına rağmen CPAP ihtiyacı olan ve olmayan grup arasında epinefrin düzeyi açısından anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.326$). Sürfaktan ihtiyacı olan 12 hastanın kortizol ve epinefrin düzeyi daha düşük olmasına rağmen surfaktan ihtiyacı olan ve olmayan grup arasında kortizol ve epinefrin düzeyi açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0.349$, $p=0.170$).

Hastaların aldığı en yüksek FiO_2 değeri ile kortizol düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ($r:-0.258$, $p:0.029$). Hastaların oksijen ihtiyacı süresi ile kortizol düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ($r:-0.269$, $p:0.022$). Hastaların oksijen ihtiyacı süresi ile epinefrin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ($r:-0.239$, $p:0.045$).

Sonuç: Yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip ve tedavi gerektiren en yaygın nedenlerden biri solunum sıkıntısıdır. Çalışmamızda; umbilikal kord kanındaki kortizol ve epinefrin düzeyinin sağlıklı bebeklerden oluşan kontrol grubunda solunum problemi nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesinde takip edilen hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu gördük. Doğum öncesinde ve doğum esnasında artan kortizol ve epinefrin düzeyinin, fetal akciğer sıvısının geri emiliminde ve bebeğin extrauterin hayata pulmoner adaptasyonunda etkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda kortizol ve epinefrin düzeyleri arasında anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü. Hastaların oksijen ihtiyacı süresi ile kortizol ve epinefrin düzeyleri arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü. Bu durum kortizol ve epinefrin düzeyinin artmasının bebeğin oksijen ihtiyacını azaltacağını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan geçici takipnesi, respiratuar distres sendromu, kortizol, epinefrin

ABSTRACT

Investigation of the Relationship Between Umbilical Cord Blood Epinephrine and Cortisol Levels and Respiratory Problems in Newborns Born at 35-38 Weeks of Gestation

Abstract: In this study, we aimed to investigate the relationship between cortisol and epinephrine levels in umbilical cord blood of newborns born at 35-38 weeks of gestation and respiratory problems observed in newborns.

Methods: The study was planned as a prospective controlled study. A total of 143 newborns, including 72 healthy infants as the control group born at Ataturk University Faculty of Medicine Research Hospital and Erzurum City Hospital between 15.12.2021-15.04.2023, and 71 infants admitted to the neonatal intensive care unit due to respiratory problems, were included in the study. Newborns with congenital diseases, additional anomalies, asphyxia history, IUGR and those given antenatal steroids were not included in the study.

Cortisol and epinephrine levels were measured from the umbilical cord blood of the infants. The relationship between cortisol and epinephrine levels and respiratory problems in newborns was examined.

Results: When the demographic characteristics of the newborns included in the study were examined, there was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of gestational week, birth weight, and maternal age. There was no significant difference in gender distribution between the groups. Apgar scores at 1st, 5th, and 10th minutes were significantly lower in the patient group ($p < 0.001$).

Epinephrine level was measured as 9.33 ± 5.61 ng/ml in the patient group and 12.47 ± 7.61 ng/ml in the control group. The epinephrine level was significantly higher in the control group than in the patient group ($p = 0.006$). Cortisol level was measured as 10.18 ± 6.71 ng/ml in the patient group and 15.40 ± 5.81 ng/ml in the control group. The cortisol level was significantly higher in the control group than in the patient group ($p < 0.001$). There was no significant difference in cortisol and epinephrine levels between

male and female genders ($p = 0.073$). There was a statistically significant positive correlation between cortisol and epinephrine levels ($r: 0.394, p < 0.001$).

Out of 71 patients, 44 received nasal CPAP support, and 12 received surfactant. Although the cortisol level of patients requiring CPAP was significantly lower than those not requiring CPAP ($p = 0.003$), there was no significant difference in epinephrine levels between the CPAP-requiring and non-requiring groups ($p = 0.326$). Although the cortisol and epinephrine levels of the 12 patients requiring surfactant were lower, there was no significant difference in cortisol and epinephrine levels between the groups requiring and not requiring surfactant ($p = 0.349$ for cortisol, $p = 0.170$ for epinephrine).

There was a significant negative correlation between the highest FiO_2 value the patients received and cortisol level ($r: -0.258, p: 0.029$). There was a significant negative correlation between the duration of oxygen requirement and cortisol level ($r: -0.269, p: 0.022$). There was a significant negative correlation between the duration of oxygen requirement and epinephrine level ($r: -0.239, p: 0.045$).

Conclusion: Respiratory distress is one of the most common reasons requiring follow-up and treatment in the neonatal intensive care unit (NICU). In our study, we found that cortisol and epinephrine levels in the umbilical cord blood were significantly higher in the patient group followed in the NICU due to respiratory problems compared to the control group consisting of healthy infants. The increasing levels of cortisol and epinephrine before and during birth are thought to be effective in the reabsorption of fetal lung fluid and the pulmonary adaptation of the baby to extrauterine life.

Our study revealed a significant positive correlation between cortisol and epinephrine levels. There was a significant negative correlation between the duration of oxygen requirement and cortisol and epinephrine levels. This indicates that an increase in cortisol and epinephrine levels will reduce the baby's oxygen requirement.

Keywords: Neonatal transient tachypnea, respiratory distress syndrome, cortisol, epinephrine

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yenidoğan bebeğin intrauterin hayattan ekstrauterin hayata geçiş sürecinde, vücuttaki bütün sistemleri etkileyen birçok değişiklik meydana gelmektedir. Bu geçiş sürecinin sorunsuz gerçekleşmesi yenidoğan için hayati öneme sahiptir. Solunum adaptasyonu da sürecin temel elemanlarından (1).

Yenidoğanlarda, yenidoğan yoğun bakım ünitesinde (YDYBÜ) takip ve tedavi gerektiren en yaygın nedenlerden biri solunum sıkıntısıdır (2). Yenidoğan döneminde görülen solunum problemleri öncelikle pretermlieri kapsamakla birlikte, solunum problemi olan yenidoğanların çoğunlukla yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde takibi gerekmektedir (2). Prematürite, sezaryen doğum, maternal koryoamniyonit, mekonyum boyalı amniyotik sıvı, gestasyonel diyabet gibi risk faktörleri yenidoğanın solunum yolu hastalığı riskini artırmaktadır (3–6). Solunum problemleri yenidoğan döneminde görülen çok sayıda hastalıkta karşımıza çıkabilmektedir. Bu hastalıkların başında; respiratuar distress sendromu (RDS), konjenital kalp hastalığı (KKH), mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), konjenital pnömoni, persistan pulmoner hipertansiyon, hipoglisemi, sepsis, perinatal asfiksi, metabolik hastalıklar ve yenidoğanın geçici taşıpnesi (YGT) sayılabilir (7).

Yenidoğanlarda en fazla görülen solunum problemi sebebi; yenidoğanın geçici takipnesidir (8,9). Yenidoğanlarda görülen solunum problemlerinin insidansı ve şiddeti gestasyon yaşı azaldıkça yükselmektedir. Geç prematüre yenidoğanlar, miad yenidoğanlarla karşılaştırıldığı zaman solunum problemlerinin meydana gelme riskinin 9 kat daha yüksek olduğu belirtilmiştir (10). Geç preterm yenidoğanların neredeyse % 30 u yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatma ihtiyacı duymuş ve %15 i de solunum sıkıntısı ile başvuruda bulunmuştur (11).

Yenidoğan geçici takipnesinin temel mekanizması yenidoğanın doğum sonrası fetal akciğer sıvısını yeterli miktarda temizleyememesine bağlı olarak tutulan fetal akciğer sıvısının solunum sıkıntısına neden olmasıdır (12). Fetüsün akciğerlerini dolduran ve amniyotik boşluğa akan bu sıvının fizyolojik bir önemi olduğu birçok çalışma ile gösterilmiştir (13). Doğum öncesindeki son günlerde fetal akciğer sıvı salgısı azalır (13). Starling kuvvetleri, ilk soluk alıp vermenin oluşturduğu negatif transpulmoner

basınç ve oluşan pozitif hava yolu basıncı fetüsün akciğer sıvı salgısının bir kısmının temizlenmesini sağlamaktadır. Fetüsün akciğer sıvısının reabsorbsiyon süresi ve bu süreçte etkili olan faktörler net olarak açıklanamamıştır (14).

Fetal akciğer sıvısının emiliminin, transepitelyal sodyum (Na^+) ve birlikte suyun geçişi ile sağlandığı öngörülmektedir (14). Doğumdan önce ve doğum ile birlikte artış gösteren stres hormonlarıyla aktive olan belirli iyon ve su kanalları, alveollerin lümeninden akciğerlerin epitel hücrelerinin içerisine Na ile suyun reabsorbsiyonunu gerçekleştirmektedir (13). Akciğerlerdeki epitelial Na^+ kanalı, fetüsün akciğer sıvısından arındırılmasında görevli temel iyon kanalıdır (12).

Yenidoğanlarda görülen solunum problemlerinin yenidoğanın akciğerinde bulunan sıvının temizlenmesine bağlı olduğu üzerinde durulmuştur. Fetal akciğerlerden yeterli miktarda temizlenemeyen sıvıya bağlı olarak pulmoner ödem gelişmesi, respiratuar morbiditenin esas nedenini oluşturmaktadır (15).

Fetüsün akciğerlerinde bulunan sıvısının geri emilimi katekolamin, glukokortikoid, somatostatin, arginin, vazopressin, dopamin gibi hormonlarla düzenlenmektedir (12,13,15). Doğumdan önce kortizol düzeyinin artması; akciğer ve kalp öncelikli olmak üzere bütün organlarda beta adrenerjik reseptör artışına ve katekolamin salgılanmasında artışa neden olmaktadır (16). Kortizol artışına bağlı olarak akciğerlerdeki epitelial Na^+ kanallarının sayısı ve fonksiyonu artmaktadır (17). Doğum esnasında fetal epinefrin miktarının artması ile beta adrenerjik reseptörlerin de uyarısı artmaktadır. Bu durum epitelial Na kanalı (ENaC) ile sodyum-potasyum-adenozin trifosfat (ATPaz) pompa aktivitesini artırmaktadır (18).

Doğum esnasında artması beklenen stres hormonları ile yenidoğanda sık görülen solunum problemleri arasında ilişki olup olmadığı net olarak açıklanamamıştır. Bu çalışmamızda; gestasyon yaşı 35 ile 38 hafta arası olan yenidoğan bebeklerden alınan umbilikal kord kanından kortizol ve epinefrin düzeylerine bakılması, bu stres hormonlarının yenidoğanda meydana gelen solunum problemleri ile olan ilişkisini açıklamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ekstrauterin Hayata Adaptasyon Süreci

Yenidoğanın ekstrauterin yaşama adaptasyon sürecinde, vücudun neredeyse bütün organ ve sistemlerini ilgilendiren fonksiyonel değişiklikler meydana gelmektedir. Yenidoğan bebeğin bu adaptasyon sürecini sorunsuz başarması bebek için hayati önem arz etmektedir. Solunum adaptasyonu, dolaşım adaptasyonu, metabolik adaptasyon ve termoregülasyon bu süreci oluşturan başlıca elemanlardır (1).

İntrauterin hayattan extrauterin hayata geçiş için temel bileşenler olarak; fetal akciğer sıvısının temizlenmesi, surfaktan salgılanması ve solunum, fetal dolaşımdan neonatal dolaşıma geçiş, pulmoner vasküler dirençte azalma ve pulmoner kan akışında artış, geçişin endokrin desteği sayılabilir (19).

İntrauterin yaşamda akciğer gelişimi 2 aşamada gerçekleşmektedir; büyüme ve sonrasında olgunlaşma (20). Akciğer tomurcuğu ilk trimesterde ön bağırsaktan gelişir. Hava yolunun gaz değişiminden sorumlu olan kısımları, ikinci trimesterde kanaliküler faz sırasında meydana gelir. Alveolar duktal gelişim 24. gestasyonel haftada oluşmaya başlar, hava keseciklerinin septasyonu 36. gebelik haftasında oluşmaya başlar. Gelişimin her aşamasında, distal pulmoner epitel hücreleri bronşial ağaca içeriği klorür bakımından zengin olan bir sıvı salgılamaktadır (21). İntrauterin dönemde fetusta bulunan hava yolları, bahsedilen fetal alveolar sıvı ile doludur. Bu sıvının önemi; akciğerin gelişmesini ve fonksiyonlarının devamlılığını sağlamasıdır (15). Doğumun başlaması ciddi pulmoner değişiklikleri meydana getirir. Doğumun başlaması ile birlikte akciğerlere surfaktan salgısı uyarılır. Ventilasyonun başlaması ile oluşan alveollerdeki gerilme surfaktan salgısını iyice artırır. Artan surfaktan, yenidoğanın akciğerlerindeki yüzey gerilimini azaltarak düşük miktardaki basınçlarda alveollerin şişmesine izin verir (22).

Doğumla birlikte fetal akciğerin, doğum sonrası yaşama adapte olabilmesi ve etkili gaz değişiminin gerçekleşmesi; içi sıvı ile dolu olan hava boşluklarını hızla temizlemesine bağlıdır. Böylece akciğerlere hava girişi ve etkili gaz değişimi başlamış olur (13). Starling kuvvetleri, ilk soluk alıp vermenin oluşturduğu negatif transpulmoner basınç ve oluşan pozitif hava yolu basıncı fetüsün akciğer sıvı salgısının bir kısmının

temizlenmesini sağlamaktadır. Fetüsün akciğer sıvısının reabsorbsiyon süresi ile süreçte etkin olan faktörler net olarak açıklanamamıştır (14).

Fetal akciğer sıvısının emiliminin temel mekanizmasının, transepitelyal Na⁺ ve birlikte suyun geçişi ile sağlandığı öngörülmektedir (14). Doğumdan önce ve doğumla birlikte artış gösteren stres hormonlarıyla aktive olan belirli iyon ve su kanalları, alveollerin lümeninden akciğerlerin epitel hücrelerinin içerisine Na ile suyun reabsorbsiyonunu gerçekleştirmektedir (13). Fetal akciğerlerdeki sıvının reabsorbsiyon sürecindeki aksaklıklar YGT ve RDS gibi hastalıklara sebep olabilmektedir (14).

2.1.1. Akciğer Gelişimi

İnsanlarda akciğer gelişiminin evreleri üç döneme ayrılmıştır: birçok organın konumlandığı erken embriyonik evre; uygun bir cenin evresi ve akciğerlerin erişkin forma ulaştığı doğum sonrası dönem. Fetal dönemde kendi içinde üç aşamadan oluşmaktadır. Psödoglandüler, kanaliküler ve sakküler evre olarak isimlendirilir (20).

Bronkopulmoner gelişimin hedefi, etkili bir gaz değişimini sağlayabilecek organın oluşturulmasıdır. Bu oluşum sürecinde meydana gelen kusurlar yenidoğan döneminde birçok doğumsal akciğer patolojilerinin temelini oluşturmaktadır (23).

2.1.2. Surfaktan

Surfaktan 30. gestasyon haftasında hava yolu lümenine salgılanmaya başlar (23). Surfaktan; akciğerlerde bulunan, alveolleri yüzeyini örten, alveolar yüzey gerilimini düşüren, alveolleri stabilize ederek çökmesini engelleyen etkili bir yüzey aktif maddesidir (24). Akciğerin normal fonksiyonunu gerçekleştirebilmesi için surfaktanın bulunması gerekmektedir. Surfaktan yokluğu veya eksikliği yenidoğanda solunum güçlüğüne neden olmaktadır (24). Surfaktan içeriğinde %80-90 fosfolipit, % 10-12 protein, %2 karbonhidrat bulunmaktadır. Surfaktanın alveolar yüzey gerilimini azaltmasından sorumlu olan temel eleman fosfolipitlerdir (24,25).

Surfaktan sentezi gestasyonel 20. haftadan itibaren başlamaktadır. Yeterli seviyeye ulaşması ilerleyen gestasyonel haftalarda olmaktadır. Bu nedenle gebeliğin 24-26. Haftalarında dünyaya gelen prematüre bebeklerde surfaktan eksikliği görülmektedir.

Bu bebeklerde postnatal surfaktan desteği ve antenatal steroid kullanılması mortaliteyi önlemek açısından oldukça önemlidir (26).

2.1.3. Fetal Akciğer Sıvısının Sentezi ve Salgılanması

Fetal akciğerler; gaz alış-verişini sağlayamayan sekteruar özelliği olan organdır. İntrauterin yaşam sürecinde ve ilk solunumla birlikte akciğerlerde gaz değişiminin başlayana kadar fetal akciğerler sıvı ile doludur (27). Fetüsün akciğerlerindeki sıvı üretimi gestasyonel 6. haftada başlamaktadır (28). Gebeliğin son trimesterinde akciğerin yaklaşık %90-95 lik kısmını bu akciğer sıvısı kaplamaktadır. Doğumdan hemen önce fetüsteki akciğer sıvı miktarının azalmaya başladığı görülmektedir (12).

Fetal akciğer sıvısı ile amniyon sıvısının bileşimi birbirinden farklıdır (29). Fetüsün akciğer sıvısı; çok miktarda klor (Cl⁻) (150mEq/l), oldukça az miktarda protein (<0,03mg/ml) ve pH'nın düşük (6,3) olduğu bir bileşime sahiptir (12).

Fetüsün akciğer sıvısı, fetüsün akciğer gelişiminde önemlidir. Üretilen akciğer sıvısı, trakeaya doğru çıkararak amniyon sıvısı ile karışmaktadır. Amniyotik sıvı ile karışan akciğer sıvısını fetüs yutmaktadır. Fetüsün yutma hareketleri ve diafragma da ki kasılmalar, solunum sisteminin bölümlerinin büyümesi ve hacminin artmasını sağlamaktadır (30).

Fetüsün akciğer sıvısının salgılanması, intrapulmoner basıncın yükselmesini sağlamaktadır. İntrapulmoner basıncın artması gelişim aşamasında pulmoner yapıların açık kalmasını sağlamaktadır. Bu durum fetüste salgılanan akciğer sıvısının pulmoner yapıların gelişimine katkı sağladığını göstermektedir (28). Oligohidramniyoz gibi patolojik durumlarda normal intrapulmoner sıvı basıncının oluşması engellendiği için fetüsün akciğerlerinin küçük hacimli veya hipoplastik olmasına sebep olur (31). Konjenital diafragma hernisi gibi intrapulmoner sıvı basıncının yeterli miktarda oluşmadığı, fetal akciğerlerdeki salgının azaldığı durumlarda yenidoğanın akciğer gelişiminin bozulduğu görülmüştür (27). Tam tersi fetal akciğer sıvısının artmış olması ise akciğerlerin normalden daha büyük olmasına ve hiperplastik hale gelmesine neden olur (32).

Fetüsteki akciğer sıvısının üretim hızı gebeliğin sonuna doğru artmaktadır. Gebeliğin başlangıcında 4-6 ml/kg ölçülen sıvı miktarı, gebeliğin sonlarına doğru 25-30 ml/kg miktarına yükselmektedir (12).

2.1.4. Fetal Akciğer Sıvısının Geri Emilimi

Doğumdan hemen önceki günlerde fetüsün akciğerlerindeki sıvı miktarı azalmaktadır (13). Fetüsün akciğerlerindeki sıvı hacmi ve bu sıvının üretimi doğum sırasında belirgin olarak azalmakta olduğu görülmüştür. Ayrıca, aktif eylem olmaksızın elektif olarak sezaryen (C/S) ile dünyaya gelen yenidoğan bebeklerin akciğerlerinde, normal spontan vajinal yolla veya aktif eylem başladıktan sonra C/S ile dünyaya gelen yenidoğan bebeklere göre daha çok miktarda sıvı bulunduğu görülmüştür (27). Doğum sonrasında gaz değişiminin sağlanabilmesi için sıvı dolu akciğerlerin bu sıvıdan kurtulması gerekmektedir (13).

Doğum eyleminin başlaması ile birlikte dolaşımda bulunan epinefrin miktarı yükselmektedir. Epinefrin düzeyindeki bu artışın; sekretuar formdan, geri emilim yapan forma geçişi aktive ettiği ve böylelikle akciğerlerdeki sıvının reabsorbsiyonunda rol oynayan temel mekanizma olduğu öngörülmektedir (12). Ön görülen bir diğer mekanizma; doğum eylemi esnasında toraksa yapılan bası ve Starling yasasıdır. Fakat bu öngörü fetal akciğer sıvı reabsorbsiyonunun çok az miktarında etkilidir (12).

Akciğer sıvı reabsorbsiyon hızı ilk saatlerde en üst seviyededir. İlerleyen zamanlarda bu geri emilim miktarı iyice azalmaktadır. Ekstrauterin hayata adaptasyon sürecinde bu akciğer sıvısının geri emilimi yaklaşık 4-6 saat içerisinde gerçekleşmektedir (30).

2.1.5. Fetal Akciğer Sıvısının Temizlenmesini Etkileyen Faktörler

Doğumun yaklaşmasıyla birlikte akciğerdeki sıvının üretilmesinin azalmasında ve doğum ile birlikte geri emilme miktarının artmasında, doğum öncesinde ve doğum esnasında bebekte gelişen hormonal değişimler etkili olmaktadır (27). Akciğer sıvısının geri emilimini uyaran temel mekanizma, doğumdan önce ve doğumda strese sekonder yükselen hormonların fetüsün akciğerlerindeki epitel hücrelerindeki hücreler arası Na^+

geçişini uyarmasıdır (33). Öncesinde de söylendiği gibi, geri emilimi sağlayan kompleks işlemler, birçok hormon ve endojen maddeler tarafından düzenlenmektedir (12,13). Bu konuda edinilen bilgilerin çoğunluğu hayvan deneyleri üzerinden sağlanmıştır. Çalışmaların esas odağı, akciğerin fetal akciğer sıvısından arındırılmasında katekolaminler ve epinefrinin gösterdiği beta adrenerjik etkidir (34).

2.1.5.1. Epinefrin

Epinefrin, akciğer sıvı klirensinin oluşumunda önemli bir endojen maddedir ve doğum esnasında miktarı yükselmektedir (14). Kendiliğinden başlayan aktif doğum eylemi ya da oksitosin etkisiyle başlatılan doğum eylemi ile yapılan hayvan deneylerinde; doğum esnasında yükselen epinefrin düzeyi ile akciğer sıvısının geri emiliminin artması ve akciğer sıvı üretiminin azalması arasında bir ilişki saptanmıştır (27).

Gestasyonel gebelik haftasının terme yaklaşmasıyla epinefrin düzeyinde artmaktadır ve bu durum fetal akciğer sıvısının temizlenmesine katkıda bulunmaktadır (33). Epinefrin, akciğer epitel hücrelerinde yer alan Na⁺ kanalları üzerine etki ederek aktivitesini artırmaktadır (21). Doğumun yaklaşmasıyla birlikte akciğerlerdeki Beta adrenerjik reseptörlerinin düzeyinin artması, doğum esnasında epinefrinin akciğerler üzerindeki etkilerine duyarlılığını sağlamaktadır (27).

2.1.5.2. Glukokortikoidler

Glukokortikoidler adrenal bezden salgılanmaktadır. Steroid yapıda bulunan endojen maddelerdir. Kortizol insan vücudunda bulunan glukokortikoiddir (35). Hipotalamus tarafından salgılanan kortikotropin aktifleştirici faktör, hipofizden adrenokortikotropik hormonun salgılanmasını uyarmaktadır. Adrenokortikotropik hormona cevap olarak adrenal korteksten kortizol sentezi gerçekleşmektedir. Kortizol sentezi sirkadiyan ritim ile gerçekleşmektedir (36).

Kortizol, ilerleyen gestasyon haftalarında salınan, fetal akciğer gelişimine katkıda bulunan bir hormondur. Doğum esnasında kortizol düzeyinin artması beklenmektedir (33).

İlerleyen gestasyonel haftalarda artma eğiliminde olan ve doğumla birlikte de bir miktar yükselen kortizol, alfa-ENaC mRNA ekspresyonunu artırmaktadır (36). Alveolar epitelyal Na kanallarındaki alfa alt birim ekspresyonunun bozulması, yenidoğan bebeklerde meydana gelen respiratuar distresten sorumlu tutulan esas mekanizmadır (37).

Glukokortikoidlerin Na rebasorbsiyonunu artırması ENaC aracılığı ile olmaktadır. Amilorid bu yolak üzerinden sodyum geri emilimini engellemektedir. Glukokortikoidlerin reseptörler aracılı ve çoğunlukla transkripsiyonel olarak etki gösterdiği söylenebilir. Bu bilgi antenatal dönemde uygulanan steroidlerin akciğerlere olan olumu etkisini açıklamaktadır (14).

Doğumdan hemen önce akciğer sıvı miktarının azalmaya başlaması ile doğumu takip eden ilk saatlerde akciğerlerde kalan sıvının etkin ve hızlı bir şekilde temizlenmesi, extrauterin hayata geçişin başarılı bir şekilde gerçekleşmesi için ilk şart olduğundan; yenidoğanlarda respiratuar distres semptomları meydana geldikten sonra uygulanan steroid tedavisinin başarılı olması beklenmemektedir (14).

2.2. Yenidoğanın Geçici Takipnesi

Yenidoğanın geçici takipnesi (YGT), yenidoğan bebeklerde en fazla rastlanan solunum sıkıntısı nedenidir (8). Yenidoğanlarda doğum sonrasında gelişen solunum problemlerinin % 40' ından sorumludur. Görülme sıklığı term yenidoğanlarda % 1 den az iken, 35-36. gestasyon haftasında doğanlarda % 5, 33-34. gestasyon haftasında doğan yenidoğanlarda ise % 10 oranındadır (38, 39). Yenidoğanın akciğerlerindeki sıvının reabsorbsiyonundaki gecikmeye bağlı olarak geliştiği düşünülmektedir. Ayrıca yapılan yeni çalışmalar, surfaktan sentez veya işlevindeki problemlerin de takipneye neden olduğunu göstermiştir (17,40). Yenidoğanın geçici takipnesi; doğumdan hemen sonraki saatlerde solunum distress bulgularının başladığı ve çoğunlukla oksijen ihtiyacının ve respiratuar distresin bir haftadan daha kısa sürdüğü yenidoğanlara spesifik bir akciğer hastalığıdır (12, 40, 41).

2.2.1. Epidemiyoloji

Hastalığın tanımı, ilk defa 1966 da Avery ile arkadaşları tarafından yedi tanesi term ve bir tanesi preterm olan sekiz yenidoğan üzerinde yapılmıştır. Olguların tamamında doğumu takip eden saatlerde respiratuar distresin başladığı, günler içerisinde tamamen iyileştiği görülmüştür (42).

Ülkemizde Köksal ile arkadaşlarının Bursa ilinde yaptıkları çalışmada 1512 yenidoğan bebeğin 119 tanesinde YGT gelişmiştir. YGT gelişme oranı % 7,8 olarak saptanmıştır (7). Atasay ile arkadaşlarının Ankara'da prospektif olarak yaptığı çalışmada bir yılda doğan 2169 yenidoğan bebeğin 55 tanesinde YGT gelişmiştir. YGT sıklığı %2,53 bulunmuştur (43).

2.2.2. Yenidoğanın Geçici Takipnesi İçin Risk Faktörleri

YGT için risk faktörleri arasında; sezaryen doğum, prematürite, annede diyabet olması, makrozomi, erkek cinsiyet, annede astım olması, çoğul gebelikler, hızlı vajinal doğum, uzamış doğum eylemi, düşük Apgar skoru, anneye aşırı sedasyon verilmesi, göbek kordonunun geç klemplenmesi, anneye sıvı yüklenmesi, fetal asfiksi sayılabilir (8).

Sezaryen doğum: YGT için önemli risk faktörlerinden biridir. Giderek sezaryen ile doğum oranlarında artma olduğu görülmektedir (8). Yapılan eylemsiz elektif sezaryen, doğum eyleminin başlamasıyla fetüs ile annede hormonal değişikliklerin meydana gelmesini engelleyerek solunum problemlerinin artmasına neden olmaktadır (44).

Prematürite: Yenidoğanın geçici takipnesi daha çok term ile terme yakın doğan bebeklerde görülen bir hastalık olmakla birlikte, yapılan son çalışmalar prematüritenin de risk faktörü olduğunu göstermiştir (36). Prematüre doğan bebeklerde alveolar sıvı reabsorbsiyonundaki yetersizliğe bağlı olarak YGT riskini yükseltmektedir (13).

Erkek cinsiyet: Yapılan çalışmalarda, erkeklerde kızlara kıyasla yenidoğan dönemindeki solunum problemleri ve YGT görülme sıklığı daha fazladır (45, 46). Yapılan bir hayvan deneyinde dişilerde alfa-ENaC mRNA düzeylerinin erkeklere göre daha fazla olduğunun görülmesi; bu durumun erkeklerde Na ve suyun reabsorbsiyonunun

yetersiz veya gecikmiş olmasına sebep olarak YGT gelişme riskini artırdığını düşündürmüştür (47).

Annede diyabet öyküsü olması ve makrozomi: YGT nin gelişim mekanizmasını açıklamaya yönelik çalışmalarda deneysel olarak anne farelerde gestasyonel diyabet oluşturulduğunda yavrularında akciğer maturasyonunda gecikme olduğu görülmüştür. Meydana gelen bu değişikliklerin, annesinde diyabet öyküsü olan yenidoğanlardaki YGT riskine sebep olabileceği düşünülmüştür (48). Annesinde diyabet öyküsü olan yenidoğanların makrozomik olmaları elektif sezaryen ile doğum ihtimallerini artırmakta, bu da dolaylı yoldan YGT gelişim riskinin artmasına sebep olmaktadır. Annedeki diyabet öyküsünden bağımsız doğum kilosu 4000 gram ve üzerinde olan makrozomik yenidoğanlarda solunum problemlerinin daha fazla olduğu görülmüştür (49). Yapılan çalışmada, annesinde diyabet olan bebeklerde YGT iki-üç kat oranla daha fazla görülmüştür (50).

Çoğul gebelik: Çoğul gebeliklerde çoğunlukla doğumun sezaryen ile yapılması, prematürite riskinin artmış olması beraberinde YGT gelişme riskini de artırmaktadır. Özellikle gestasyonel haftası 38. haftanın altında olan elektif C/S ile dünyaya gelen ikiz bebeklerde solunum problemleri daha çok görülmektedir (51).

Düşük APGAR : Yapılan bir çalışmada 1. dakikada değerlendirilen Apgar skorunun 7 den düşük olması YGT için risk faktörü olarak belirtilmiştir (52).

2.2.3. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

Yenidoğan bebeğin solunum yollarında bulunan sıvının yeterli miktarda uzaklaştırılmaması, akciğer kompliyansının azalması ile birlikte sıvı retansiyonu nedeniyle pulmoner konjesyona sebep olmaktadır. Bu durum takipne ile hafif ve orta düzeyde hipoksemiye neden olmaktadır (30).

Yenidoğanın geçici takipnesi gelişen bebekte solunum distres bulguları genellikle doğum sonrasındaki ilk saatlerde başlamaktadır. Özellikle takipne olmak üzere birçok solunum distres bulgusu kliniğe eşlik eder (12). Takipne çoğunlukla ilk 24 saat içinde gerilerken, ağır seyirli vakalarda ise yaklaşık 72 saat devam edebilmektedir (12).

Subkostal ve interkostal çekilmeler, burun kanadının solunuma eşlik etmesi, siyanoz, inleme YGT de görülen solunum distres bulgularındandır (53). Akciğerlerde görülen havalanma fazlalığı nedeniyle bebeğin göğüs ön-arka çapında artış meydana gelmektedir. Aynı zamanda diyafragma düzleşmesi sonucunda karaciğer palpasyonla diyafragma altında ele gelebilmektedir (12).

YGT kendini sınırlayabilen, semptomların kısa sürede düzeldiği geçici olan bir hastalıktır. Çoğunlukla kliniği iyi seyredir. Hastalarda mekanik ventilatör ihtiyacına neden olacak şiddette solunum problemi nadir görülür, çoğunlukla yeterli oksijenizasyonu sağlamak için gereken fraksiyone inspiratuar oksijen yüzdesi (FiO_2) ihtiyacı 40 ın altındadır (2).

Hastaların laboratuvar sonuçlarında çoğunlukla patoloji saptanmamaktadır. Kan gazında ventilasyon - perfüzyondaki bozulmaya bağlı olarak solunumsal asidoz saptanabilmektedir (54).

2.2.4. Radyolojik Bulgular

YGT tanısı; muayene bulguları, klinik gidişat ve radyolojik bulgulara göre konulmaktadır (55). YGT tanısını doğrulamada posteroanterior (PA) akciğer grafisi altın standart görülmektedir (55).

YGT de direk grafide; interkostal mesafede artış, kostalarda düzleşme, akciğerlerde havalanma artışı, perihiler vasküler çizgilerde belirginleşme, diyaframda düzleşme, minimal kardiyomegali, fissürlerde sıvı nedeniyle görülen Kerley A ve B çizgileri, nadiren plevral efüzyon görülmektedir (54,55).

Akciğer sıvısının geri emiliminin gecikmesi sonucunda PA akciğer grafisinde yama tarzında görülen parakardiyak infiltrasyon ile havalanma artışına bağlı meydana gelen hava bronkogramları konjenital pnömoni, MAS ve RDS gibi hastalıklarda da görülebilmektedir (56). YGT ye ait görülen direk grafi bulgularının 72 saat içinde iyileştiği görülmüştür ancak bulguların tamamen kaybolması bir haftayı bulabilir (55).

2.2.5. Tanı

YGT tanısı koymak için klinik ile radyolojik bulgular beraber değerlendirilmelidir. YGT tanısı için konjenital pnömoni, MAS ve RDS gibi solunum problemine neden olan diğer hastalıkları dışlamak gerekmektedir (12). Tanı için; doğum sonrasındaki 6 saatte görülmeye başlayan takipne, takipnenin 12 saat ve üzerinde devam etmesi, PA akciğer grafisinde YGT için anlamlı kabul edilen patolojik bulguların görülmesi, solunum problemine neden olan diğer nedenlerin dışlanması ve takipneye neden olabilecek sepsis, asfiksi, hipokalsemi, polistemi gibi solunum sistemi haricindeki nedenlerin dışlanması gerekmektedir (53,57,58).

2.2.6. Ayırıcı Tanı

Yenidoğanlarda görülen birçok hastalık solunum problemleri ile ortaya çıkmaktadır. YGT ni yenidoğan bebeklerde solunum problemine neden olan diğer hastalıklardan ayırmak gerekmektedir (7).

YGT nin erken dönemde görülen klinik bulgularını RDS, pulmoner hipertansiyon ve konjenital pnömonide de görmek mümkün olduğundan ayırt etmek zor olabilmektedir (59). Prematüre bebeklerde RDS ile ayırımının iyi yapılması gerekmektedir. YGT de görülen radyografik bulgularla RDS den ayırt edilebilse de, prematüre bebeklerde YGT nin RDS ile birlikte görülebileceği unutulmamalıdır (2). Bunlar dışında ayırıcı tanıda değerlendirilecek diğer hastalıklar; MAS, KKH, hipoglisemi, sepsis, perinatal asfiksi, metabolik hastalıklardır (7).

2.2.7. Tedavi

Erken dönemde başlayan solunum problemi olan ve YGT ön tanısıyla takip edilen yenidoğanın ne zaman 2. ve 3. düzey yenidoğan yoğun bakım ünitesi (YDYBÜ) ne sevk edileceği önemli bir konudur. Yapılan çalışmalarda, yenidoğan bebeklerde solunum sıkıntısı görülmeye başladıktan sonra bebeğin iki saat gözlemlenmesi önerilmiştir. Bu zaman zarfında yenidoğan nabız oksimetre eşliğinde takip edilmelidir. Solunum distres bulguları devam eden kliniğinde düzelme olmayan yenidoğan bebeklere PA akciğer grafisi çekilmelidir. Saturasyonu düşük seyreden ve solunum distres bulguları olan

bebeklerden kan gazı bakılmalıdır. İki saatlik gözlem boyunca bebeğin solunum distres bulgularında artış oluyorsa, çekilen PA akciğer grafisinde YGT lehine bulgular varsa, yeterli oksijen saturasyonunu sağlamak için %21 ve üzerinde oksijene ihtiyacı varsa bebeğin YDYBÜ' de takip edilmesi gerekmektedir (12). Bebeğin oksijen saturasyonu 90 - 95 arasında olacak şekilde destek verilmelidir (58).

Bebeğin oral beslenmesi solunum distres bulgularının şiddetine göre belirlenmelidir (9). Solunum sayısının dakikada 60-80 olduğu yenidoğanların beslenmesi orogastrik sonda ile yapılırken, solunum distres bulguları ağır olan solunum sayısının dakikada 80 i geçtiği bebeklerde beslenme kesilerek intravenöz sıvı desteği verilmelidir (60). Takipnesi 72 saatin üzerinde devam eden yenidoğanlar total parenteral nütrisyon desteği açısından değerlendirilmelidir (58).

Klinik destekleyici tedavi ile tamamen düzelmektedir. Takibinde solunum problemi artan, mekanik ventilasyon ihtiyacı olan bebeklerde ayırıcı tanılar gözden geçirilmelidir (9). Oksijen desteği ile solunum distres bulguları düzelmeyen YGT tanılı bebeklerde diğer tedavi seçenekleri; noninvasiv ventilasyon, nazal aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon, ağır seyirli vakalarda entübasyon sonrası mekanik ventilasyondur (57).

2.2.8. Prognoz

Yenidoğanın geçici takipnesi genellikle geçici olup kendini sınırlamaktadır (2). Nadir olarak hipoksi, akciğer havakaçağı sendromları, persistan pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonların gelişmesine bağlı hastanede kalış süreleri uzayabilmektedir (57). Hastalığın mortalite oranı %5,3, taburculuk esnasında hastalarda oksijen ihtiyacı %6 olarak belirtilmiştir (61).

2.3. Respiratuvar Distres Sendromu

Respiratuvar distres sendromu (RDS), yenidoğanlarda doğumda ya da doğumdan hemen sonraki süreçte başlayan akciğerlerin immatür olması ile birlikte surfaktan üretiminin yetersizliğinden kaynaklanan solunum güçlüğü'nün görüldüğü bir durumdur. Özellikle prematüre bebeklerde sık görülen mortalite ile morbidite nedenlerinden birisi olarak kabul edilmektedir (62–64). Yenidoğanın akciğer gelişiminin yetersiz olması,

surfaktan sentezindeki bozukluk ve salgılanmasındaki yetersizlik RDS etiyojisinde rol oynamaktadır (65).

2.3.1. Epidemiyoloji

RDS çoğunlukla preterm doğan bebeklerde görülmesine rağmen nadir de olsa term doğan bebeklerde de görülmektedir. RDS görülme sıklığı ve hastalığın şiddeti, prematüre bebeğin gestasyon yaşı azaldıkça ters orantılı olarak artmaktadır. 29. gestasyon haftasından önce doğan prematüre bebeklerde RDS görülme sıklığı %60 civarındadır (66,67). 22 ile 24. gestasyonel haftalar arasında doğan bebeklerin neredeyse tamamında RDS görülmektedir (68). 1250 -1500 gram doğan prematüre bebeklerde RDS görülme sıklığı %25 oranındadır (69). Türk Neonatoloji Derneği'nin veri tabanından alınan bilgilere göre RDS insidansı gestasyonel haftası 32 nin altında olan 3490 prematüre yenidoğanda %70,3 iken surfaktan kullanımı %58,7 oranında olduğu belirlenmiştir. Bu oranlar gestasyon yaşı 28 hafta ve altında olan 1539 yenidoğanda sırasıyla % 86,5, %78,8 olarak bildirilmiştir (70).

2.3.2. RDS İçin Risk Faktörleri

RDS için risk faktörleri arasında, prematürite, genetik yatkınlık, sezaryen ile doğum, annede diyabet öyküsünün olması, çoğul gebelikler, erkek cinsiyet, koryoamniyonit, hidrops fetalis, perinatal asfiksi, hipotermi sayılabilir.

Bazı durumlar RDS riskini azaltma şeklinde etki gösterebilir. RDS riskinin azalmasına neden olan durumlar; kronik olarak intrauterin stres maruziyeti, IUGR (intrauterine growth retardation) veya SGA (small for gestational age), kortikosteroid kullanımı, tokolitikler, annenin tiroid hormonu kullanması, uzamış membran rüptürü şeklindedir (71,72). Hipoksi ve asidoz durumlarında RDS riski ve şiddeti artmaktadır (71).

2.3.3. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

RDS nin klinik bulguları doğum sonrasında hemen veya 48-72 saat içinde ortaya çıkmaktadır. Solunum sayısının artması, burun kanadının solunuma katılması, subkostal-interkostal çekilmeler, apne, iç çekme şeklinde solunuma, inleme, siyanoz gibi solunum

çabasında artış olduğunu gösteren solunum distres bulguları ile karşımıza çıkar (67,71). Şiddetli hastalık durumunda klinik ilk 3 günde hızlı ilerler ve ölümlerle sonuçlanabilir. Bebeğin kliniği stabil hale geldikten sonra apne nöbetlerinin olması intrakraniyal kanama gibi araya giren durumları akla getirebileceği gibi RDS için de kötü prognostik kriterlerdendir (73).

2.3.4. Radyografik Bulgular

RDS li hastaların PA akciğer grafisinde özellikle perihiler bölgede olan intertisyel ödem, belirgin hava bronkogramları, ince retikülogranüler yoğunluk artması ile kendini belli eden buzlu cam görünümüne ilave olarak akciğer hacminin azalması dikkat çekmektedir. RDS tanısı PA akciğer grafisinde görülen klasik olarak buzlu cam görünümü ve hava bronkogramları ile desteklenmektedir. Hastalığın şiddetine göre radyografik bulgular değişiklik göstermektedir (70,74).

RDS li bebeklerde PA akciğer grafisi tanının yanında ayırıcı tanının yapılması ve komplikasyonların değerlendirilmesinde de oldukça önemlidir (17,69).

2.3.5. Tanı

RDS tanısı tipik klinik bulgular gösteren yenidoğanlarda, fizik muayene bulgularına ilave olarak kan gazı ve PA akciğer grafisinin değerlendirilmesi ile konulur. Solunum distres bulguları belirgin olan bebeklerde kan gazında hipoksiye bağlı asidoz ve laktik yüksekliği görülebilir. PA akciğer grafisinde ki tipik bulgular ile RDS tanısı desteklenir (70,74).

2.3.6. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar arasında; YGT, konjenital pnömoni, KKH, hava kaçağı sendromları, prematüre apnesi, pulmoner hipoplazi, persistan pulmoner hipertansiyon, MAS ve akciğer dışındaki diğer sistemik hastalıklar sayılabilir (67,70,74).

Özellikle YGT ile karışabilmektedir bu nedenle ayrımının iyi yapılması gerekmektedir. Radyografik bulgularındaki görülen farklılıklarla ayrımı yapılır. Prematüre bebeklerde RDS ile birlikte YGT nin de görülebileceği unutulmamalıdır (2).

2.3.7. Tedavi

2.3.7.1. Doğum Öncesi Bakım

RDS riski bulunan prematüre bebeklerin doğumu, bebeğin uygun stabilizasyonu ve gereken solunum desteğini sağlayabilecek merkezde yapılmalıdır (75). Erken doğum riski olan gebenin ve anne karnındaki bebeğin şartlar uygun ise in-utero nakli düşünülmelidir. Preterm eylemi geciktirerek in-utero nakilin gerçekleşmesine zaman kazanmak için endikasyonu varsa tokolitik ajanlar uygulanabilir (76,77).

Antenatal steroid verilmesinin, yenidoğanın mortalite ile RDS riskini azaltması yanında intrakraniyal kanama ve nekrotizan etrekololi riskini azalttığı, mekanik ventilasyon gereksinimi ile doğumdan sonra erken sepsis gelişme riskini de azalttığı görülmüştür. Anenatal steroid kullanılması erken doğum riski olan gestasyon yaşı 23. haftanın başı ile 34. haftanın sonu arasındaki bütün gebelere önerilir. Tedavinin en tekili olduğu zaman steroid vermeye başladıktan sonraki 24 saat ile 7 gün arasında bulunan zamandır (78).

2.3.7.2. Doğum Salonunda Bakım

Neonatal resüsitasyon programı sertifikası olan bir sağlık personeli canlandırma için hazır bulunmalıdır. Doğum salonunda gebelik süreci ile ilgili bilgilere hakim olunmalı ve riskler doğum öncesinde belirlenmelidir. Prematüre bebek canlandırmasında kullanılması gerekebilecek malzemeler temin edilmelidir (79).

Göbek kordonunun geç klemlenmesi, hiperterminin ve hipotermimin önlenmesi, bebeğin oksijenizasyonunun takip edilmesi, lüzum halinde non-invaziv ventilasyonun sağlanması ve surfaktan uygulamasına karar vermeyi kapsayan bir süreçtir (79).

2.3.7.3. YDYBÜ de RDS Yönetim Süreci

Solunum distres bulguları olan yenidoğan bebek için öncelikle monitorizasyonu sağlanıp kalp tepe atımı, saturasyon, tansiyon ve kan gazı takibi yapılmalıdır. Hastanın uygun vücut ısısının korunması, sıvı replasmanının başlanması, ek oksijen desteğinin sağlanması ve surfaktan desteği için değerlendirilmesi gerekmektedir. Non-invaziv mekanik ventilasyon ihtiyacı olan hastalarda gerekli desteğin sağlanması alveollerin açık kalabilmesi için uygun pozitif ekspiryum sonu basıncının (PEEP) sağlanması lüzum halinde invaziv mekanik ventilasyonun sağlanması tedavi sürecini kapsar (65,80).

Doğum salonunda ihtiyacı olan yenidoğanlara non-invaziv solunum desteği için erken nazal devamlı pozitif hava yolu basıncı (CPAP) kullanımı bebeklerde surfaktan tedavisi ihtiyacını ve entübasyon gerektirecek invaziv solunum desteği gereksinimini azaltmaktadır. Ekzojen surfaktan kullanımının RDS tanısı ile takip edilen yenidoğanlar üzerinde mortalite ile morbidite oranını azalttığı bilinmektedir. Surfaktan tedavisinin gerekli olan bebeğe, uygun zamanda ve uygun aralıklarla seçilen uygun yöntem ile verilmesi gerekmektedir. Surfaktan tedavisi sonrasında FiO_2 ihtiyacında ve solunum distres bulgularında azalma gözlemlenmektedir (81). RDS bulguları bulunan ve surfaktan ihtiyacı olan yenidoğanlara sürfaktanın en kısa zamanda verilmesi akciğeri korumak için önerilen stratejidir (82). Surfaktan tedavisinde bir eşik FiO_2 değeri literatürde kesin olarak belirlenmemiştir. RDS bulguları bulunan bebekte FiO_2 ihtiyacının %30 un üzerinde seyretmesi RDS şiddetini belirlemede değerli bir bulgu olarak düşünülmesine rağmen ülkemizin şartları göz önünde bulundurularak önerilen FiO_2 ihtiyacının %40 ve üzerinde olduğu durumlarda surfaktan verilmesi şeklindedir (82). RDS bulguları devam etmekte olan ve FiO_2 ihtiyacı %40 ve üzerinde seyreden yenidoğanların tekrarlayan dozlarda surfaktan ihtiyacı olabilir. Daha önce verilen ilk surfaktan tipine bakılarak tekrarlayan surfaktan tedavisinin ne zaman verileceğine ve tekrar sayısına karar verilir (80).

2.3.8. Prognoz

Mortalite oranının % 10 oranından daha düşük olduğunu gösteren bilimsel veriler bulunmaktadır (83). Hastalığın şiddeti ve mortalite oranı, prematüre bebeğin gestasyon yaşı azaldıkça ters orantılı olarak artmaktadır (98,99).

2.4. Konjenital Pnömoni

Konjenital pnömoni; hayatın ilk haftasında başlayan koryoamniyonit, erken membran rüptürü (EMR), perinatal enfeksiyonlar, maternal enfeksiyonlar ile ilişkili ortaya çıkan pnömoni şeklinde tanımlanır. Hastalığın belirti ve bulguları doğum sonrasındaki ilk günlerde görülmeye başlar (84). Bakteriyel, viral, protozoon veya fungal kaynaklı olabilmektedir. Perinatal pnömoni, konjenital pnömoniler arasında en fazla görülen edinsel formdur (85).

Yenidoğanlarda görülen konjenital pnömoni; hemotejan veya transplasental yolla anne karnındaki dönemde, doğum sırasında ya da doğumdan sonra kazanılmış olabilir (86).

2.4.1. Epidemiyoloji

Pediyatrik yaş grubunda pnömoniye bağlı mortalite oranı en fazla yenidoğan dönemindedir (87). Doğum sonrasındaki ilk 48 saatte meydana gelen bebek ölümlerinin araştırıldığı bir çalışmada, bebeklerin %20 ile 38 inde pnömoni olduğu bulunmuştur (88).

2.4.2. Konjenital Pnömoni İçin Risk Faktörleri

Bebeğin doğum ağırlığı, prezentasyon esnasındaki gestasyonel yaşı ile konjenital pnömoninin mortalite oranı arasında ciddi bir ilişki bulunmaktadır. Mortalite oranı düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda daha yüksektir (89).

Özellikle annesi grup B streptokok (GBS) taşıyıcısı olan, GBS geçirme öyküsü olan, gestasyon yaşı 37 haftanın altında olan, 18 saat ve üzerinde membran rüptürü, 38 dereceyi aşan maternal ateş öyküsü olan yenidoğan bebeklerde konjenital pnömoni açısından risk artmış olup yakın klinik takip gerekmektedir (90).

2.4.3. Klinik ve Fizik Muayene Bulguları

Konjenital pnömoni tanımı erken ve geç başlangıçlı pnömoni olmak üzere iki şekilde sınıflandırılmaktadır. Erken başlangıçlı tipte bulgular doğumdan sonraki ilk hafta

içerisinde başlarken geç başlangıçlı tipe ise takip eden üç hafta içerisinde meydana gelmektedir (91). Hastalığın kliniğinde; takipne, interkostal-subkostal çekilmeler, inleme, zorlu solunum, burun kanadının solunuma katılması, solunum seslerinde azalma gibi solunum distress bulguları görülebilir. Klinik tablonun ağırlığına göre hastalarda apne, solunum yetmezliği, pulmoner hipertansiyon gibi durumlar gelişebilmektedir. Sepsis kliniğine benzer şekilde beslenme bozukluğu, periferik dolaşımın bozulması, asidoz, hipo-hipertermi de görülebilmektedir (84).

2.4.4. Radyografik Bulgular

Konjenital pnömoninin radyografik bulguları klinik semptom ve bulgulara kıyasla daha spesifiktir. Konjenital pnömoniden şüphelenildiğinde öncelikle PA akciğer grafisine başvurulmaktadır. PA akciğer grafisinde konsolide alanlar, retikülograndüler görünüm, hava bronkogramları görülebilir (13). Bilgisayarlı tomografi daha güvenilir olmasına rağmen yüksek radyasyon riski nedeniyle kullanımından kaçınılmalıdır (92). Yenidoğanlarda göğüs duvarının ince, akciğer volümünün az olması nedeniyle akciğerlerin ultrasonografik görüntülenmesi yapılabilmektedir (93). Ultrasonografik incelemede akciğerde düzensiz sınırlı geniş konsolide alanlar, hava bronkogramları bulunan plevral çizgilenmeler konjenital pnömoni için tanı koydurucu olabilmektedir (94).

2.4.5. Tanı

Konjenital pnömonide tanı; hastanın klinik bulguları, radyografik değerlendirmeler ve destekleyen laboratuvar bulguları ile konulmaktadır. Konjenital pnömoni şüphesi bulunan bütün yenidoğan bebeklerde; PA akciğer grafisi çekilmeli, tam kan sayımı yapılmalı, C-reaktif protein (CRP) değerine bakılmalı ve kültürler çalışılmalıdır (91). Konjenital pnömoni tanısına yönelik yapılan tam kan sayımında total lökosit sayısının ve nötrofil yüzdesinin belirgin olarak arttığı, aynı zamanda CRP değerinde de belirgin artış olduğu görülür. Alınan kan kültürlerinde etken mikroorganizmanın üretilme ihtimali düşük olsa da antibiyotik tedavisine başlamadan önce alınması ilk tercih olarak kullanılan antibiyotiğin başarısız olma durumunda tedaviye yön verilmesi açısından önemlidir. Mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda

kan kültürü ile eş zamnalı olarak endotrakeal aspirat kültürünün de alınması oldukça değerlidir (84).

2.4.6. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı yapılırken öncelikle YGT olmak üzere, aspirasyon pnömonisi, plevral efüzyon, atelektazi, akciğer ödemi, RDS, pnömotoraks, KKH, MAS, sepsis, akciğer hipoplazisi gibi hastalıklar akılda bulundurulmalıdır.

2.4.7. Tedavi

Konjenital pnömoni düşünülen yenidoğan bebeklere ampirik olarak antibiyotik tedavisi bununla birlikte gerekli oksijenizasyonu sağlayacak solunum desteği verilmelidir. Konjenital pnömoni tanılı yenidoğanlara ampirik olarak geç kalınmadan penisilin ve aminoglikozid tedavisi başlanmalıdır. Eğer stafilokok enfeksiyonu düşünülürse tedavi olarak penisilinaz dirençli penisilin verilir. Tedavi süresi etkene bağlı olarak değişmekle birlikte; gram negatif basiller ve GBS a bağlı gelişen pnömonilerde 10 gün, stafilokoklara bağlı gelişen pnömonilerde hastanın kliniğine göre 3 ile 6 hafta arasındadır (95,96).

Yeterli oksijenizasyonun sağlamak için uygun hastalara nazal CPAP, invaziv mekanik ventilasyon desteği verilmelidir. Antibiyotik tedavisi, oksijen desteği ile birlikte bebeklere yeterli sıvı-elektrolit desteğinin sağlanması ve gerekli kalori desteği sağlanmalıdır (97).

2.4.8. Prognoz

Konjenital pnömoni tanılı bebeklerde akciğer maturasyon sürecinin devam ediyor olması hastalığın prognozunu uzun dönemde etkilemektedir. Prematürite, doğuştan konjenital anomaliler ve kalp hastalıklarının eşik etmesi, solunum desteği ihtiyacının uzaması, kronik akciğer hastalığı, çocukluk çağında sık akciğer enfeksiyonu geçirmeye ve çeşitli komplikasyonlara neden olabilmektedir (98).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma kontrollü bir klinik araştırma olup prospektif bir çalışma olarak planlandı. Çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu TTU- 2022-11072 kodu ile desteklendi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun B.30.2.ATA.0.01.00/556 sayısı ile onaylandı. (25.11.2021 tarihinde, sayı no:556, toplantı sayısı:8 ve karar no:21 oturumunda onay alındı).

3.1. Olgular ve Çalışma Planı

Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde 15.12.2021- 15.04.2023 tarihleri arasında doğan sağlıklı bebekler ve Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne solunum problemi nedeni ile yatırılan bebeklerin dahil edilmesi planlandı. Çalışmamızda güç analizi yapılmış olup %80 güç ile hasta grubuna ve kontrol grubuna en az 65 er hasta alınması gerekmektedir. Belirlenen süre içerisinde Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde meydana gelen doğumların yetersiz olması ve çalışmaya dahil edilmesi planlanan yenidoğan sayısına ulaşamaması nedeniyle Erzurum Şehir Hastanesi'nde doğan yenidoğanlar arasından belirlenen kriterleri sağlayanlar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya hasta grubu olarak 35⁰-38⁶. gestasyon haftaları arasında doğan ve yenidoğan yoğun bakım ünitesine solunum problemi nedeni ile yatırılan 71 bebek dahil edildi. Kontrol grubu olarak da 35⁰-38⁶. gestasyon haftaları arasında doğan sağlıklı 72 bebek dahil edildi. Çalışma planlamasında hem hasta hem de kontrol grubunda oluşturulan her bir gestasyon haftası alt grubuna (38⁰-38⁶, 37⁰-37⁶, 36⁰-36⁶, 35⁰-35⁶) en fazla 22 hasta alınması hedeflendi. Hastalardan doğum esnasında umbilikal kord kanı alındı. Bebeklerin umbilikal kord kanından kortizol ve epinefrin düzeyine bakılması planlandı. Çalışmaya dahil edilen bütün yenidoğan bebeklerin ebeveynlerine aydınlatılmış onam formu imzalatıldı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 35⁰-38⁶. gestasyon haftaları arasında doğmuş olması
- Hasta grubu için yenidoğan yoğun bakım ünitesine solunum problemi nedeni ile yatırılmış olması

Çalışma için dışlanma kriterleri:

- Çalışmaya konjenital hastalığı, ek anomalisi, asfiksi öyküsü, IUGR olan ve annesine antenatal steroid verilenler dahil edilmedi.

3.2. Verilerin Kaydedilmesi

Çalışmamıza dahil edilen yenidoğanların anne yaşı, bebeğin doğum tarihi, cinsiyeti, gestasyon haftası, doğum şekli, sezaryen ile doğanlarda eylemli olup olmadığı, bebek doğum ağırlığı, bebek doğum boyu, bebek doğum baş çevresi, 1.dk, 5.dk ve 10. dk APGAR skorları, annede bulunan hastalıklar (diyabet, hipertansiyon, hipotiroidi, preeklampsi, eklampsi), annenin kullandığı ilaçlar, annenin gravite ve parite sayısı, yenidoğanların ve annelerinin dosya numarası, anne adı, anne T.C. kimlik numarası, iletişim numarası oluşturulan formlara tek hekim tarafından kaydedildi.

Hasta grubunda yatan hastaların ilk yatışında aldığı solunum desteği tipi, CPAP desteği alıp almadığı, CPAP desteği alma süreleri, yatış boyuncaki en yüksek FiO₂ ihtiyacı, surfaktan ihtiyacı olup olmadığı, kaç doz surfaktan aldığı, oksijen ihtiyacı süresi, antibiyotik alıp almadığı, YDYBÜ' de yatış süresi oluşturulan formlara tek hekim tarafından kaydedildi.

3.3. Örneklerin Toplanması

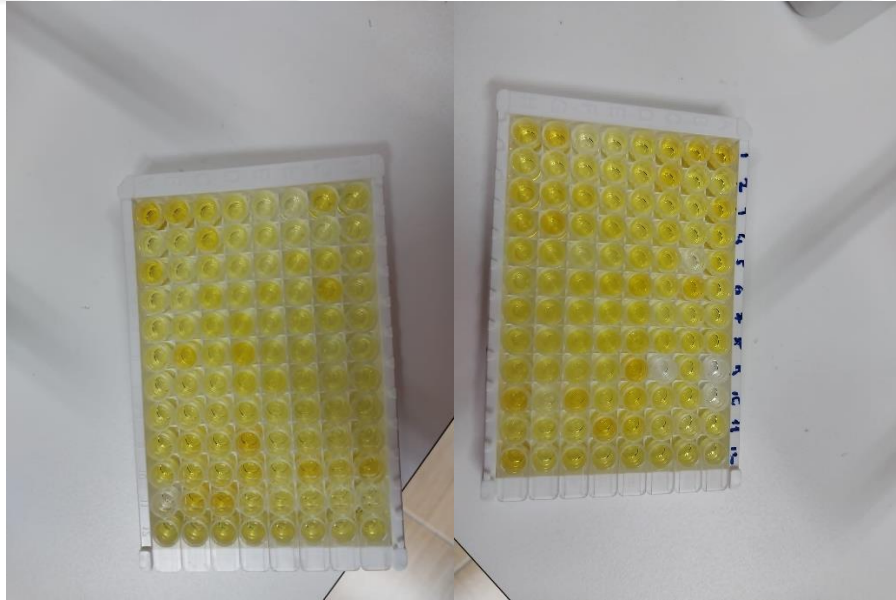
Çalışmaya dahil edilenlerden alınan kan örnekleri pıhtılaşması için 10 ile 20 dakika kadar tüp dik pozisyonda bekletildikten sonra +4°C'de, 4000 rpm' de 15 dakika santrifüj edildi. Kandan elde edilen serum örnekleri alikotlanarak ısısı -80°C olan derin dondurucuya kaldırıldı ve analiz edileceği zamana kadar derin dondurucuda bekletildi.

3.4. Analizlerin Tayin Yöntemleri

Serum örnekleri uygun koşullarda çözüldükten sonra epinefrin ve kortizol düzey ölçümleri aynı gün yapıldı. Ölçüm için "Human Epinefrin ELISA Kit" (Cat. No: 201-12-1039, Sunred, China) ve Human Kortizol ELISA Kit" (Cat. No: 201-12-1004, Sunred, China) üretici firmanın önerdiği yönergeler doğrultusunda kullanıldı.

Ölçümlerin yapılması için uygulanan işlemler şu şekilde idi: İnsan epinefrin ve kortizole karşı olarak geliştirilmiş spesifik monoklonal antikorlar ile kaplanmış olan 96 kuyucuktan oluşan mikropate'lere serum ve seri dilüsyonlarla azalan konsantrasyonlarla elde edilmiş olan standart çözeltileri konuldu.

Örneklere bulunan epinefrin ve kortizol molekülleri kaplı olan monoklonal antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi yapılarak bağlanmayan moleküller uzaklaştırıldı. Epinefrin ve kortizol için spesifik olan, biotin ile işaretlenmiş ikinci antikor kuyucuklara eklendi. Tekrar bir yıkama işlemi yapılmasının ardından streptavidin ile bağlanmış peroksidaz enzimi ilave edildi. Avidin ile bağlanmış olan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama ilave edilen 3,3' 5,5'-tetra-metil benzidini okside ederek numunelerdeki epinefrin ve kortizol konsantrasyonu ile doğru orantılı olacak şekilde renk değişikliğine sebep oldu (Şekil 1). Daha sonrasında reaksiyonu durdurmak amacıyla her bir kuyucuğa asit ilave edildi. Her bir kuyucuğa ait olan absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüm yapıldı. Azalan konsantrasyonlarda hazırlanmış olan standartlar kullanılıp absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki epinefrin ve kortizol konsantrasyonu ng/ml cinsinden hesaplandı.



Şekil 1. Numunelerdeki kortizol ve epinefrin konsantrasyonu ile orantılı olarak meydana gelen renk değişikliği

3.5. Araştırmanın Etik Yönu

Veriler toplanırken; bebeklerin aileleri çalışma hakkında bilgilendirilip onam formu alındı. Onam alındıktan sonra umbilikal korddan kan örneği alındı. Çalışma Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu TTU-2022-11072 kodu ile desteklendi, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun B.30.2.ATA.0.01.00/556 sayısı ile onaylandı.

3.6. Verilerin Değerlendirilmesi

İstatistik analiz SPSS 23 software (SPSS, Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapıldı. Katerogorik verilerin dağılım sıklığı (sayı ve yüzde), sayısal verilerin numerik özellikleri (mean, median, std. deviation, minimum, maksimum) için tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Normallik dağılımını analiz etmek için Shapiro-Wilk ve Kolmogorow-Smirnov testleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren verilerin karşılaştırılması için t-test ve çoklu gruplarda ANOVA kullanıldı. Non parametrik verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U, Wilcoxon ve Kruskall Wallis testleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson, normal dağılım göstermeyenler için Spearman's korelasyon testleri ile süreklilik gösteren değişkenlerin ilişkili olup olmadığı analiz edildi. Kategorik verilerin birbirleriyle karşılaştırılması için Ki-kare testi kullanıldı. P değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 71 hasta grubu, 72 kontrol grubu olmak üzere toplam 143 yenidoğan bebek dahil edildi. Hasta grubunda bulunan 71 bebeğin 25 i kız, 46 sı erkek cinsiyette, kontrol grubunda bulunan 72 yenidoğanın da 34 ü kız, 38 i erkek cinsiyette idi. Hasta grubunda gestasyon haftası; 38⁰ – 38⁶ hafta olan 12 (%17), 37⁰-37⁶ hafta olan 21 (%29), 36⁰-36⁶ hafta olan 22 (%31), 35⁰-35⁶ hafta olan 16 (%23) yenidoğan bebek bulunmakta idi. Kontrol grubunda ise gestasyon haftası; 38⁰ – 38⁶ hafta olan 12 (%17), 37⁰-37⁶ hafta olan 21 (%29), 36⁰-36⁶ hafta olan 22 (%30), 35⁰-35⁶ hafta olan 17 (%24) yenidoğan bebek bulunmakta idi.

Tablo 1. Yenidoğan bebeklerin cinsiyete göre dağılımları

	Hasta (n:71)		Kontrol (n:72)		Toplam (n:143)		p
	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet							
Kız	25	35	34	47	59	41	0.175
Erkek	46	65	38	53	84	59	

Çalışmaya dahil edilen yenidoğanların cinsiyete göre dağılımına bakıldığında; gruplar arasında cinsiyet dağılımında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0.175), (Tablo1).

Tablo 2. Yenidoğan bebeklerin demografik özellikleri

	Hasta (n:71)	Kontrol (n:72)	p
	Ort ± SS	Ort ± SS	
Doğum ağırlığı (gr)	2918,37 ± 491,95	2919,19 ± 356,45	0.991
Doğum haftası (hafta)	36,41 ± 1,02	36,40 ± 1,01	0.974
Anne yaşı (yıl)	31,14 ± 4,56	30,86 ± 4,51	0.713

Çalışmaya dahil edilen yenidoğanların demografik özellikleri incelendiğinde; hasta grubundaki bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması $2918,37 \pm 491,95$ gr, gestasyon haftası ortalaması $36,41 \pm 1,02$ hafta, anne yaşı ortalaması $31,14 \pm 4,56$ yıl, kontrol grubundaki bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması $2919,19 \pm 356,45$ gr, gestasyon haftası ortalaması $36,40 \pm 1,01$ hafta, anne yaşı ortalaması $30,86 \pm 4,51$ yıl idi.

Hasta ve kontrol grubu arasında doğum ağırlığı, doğum haftaları ve anne yaşı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0.991$, $p=0.974$, $p=0.713$), (Tablo 2).

Tablo 3. Yenidoğan bebeklerin Apgar skorları

	Hasta (n:71)	Kontrol (n:72)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	p
Apgar Skoru 1. dk	6,34 ± 0,99	7,18 ± 0,67	<0.001
Apgar Skoru 5. dk	7,63 ± 0,86	8,33 ± 0,78	<0.001
Apgar Skoru 10. dk	8,52 ± 0,77	9,35 ± 0,58	<0.001

Çalışmaya dahil edilen yenidoğan bebeklerin 1.dk, 5.dk ve 10.dk Apgar skorları karşılaştırıldığında; hasta grubunda 1.dk Apgar skorunun ortalama $6,34 \pm 0,99$, 5.dk Apgar skorunun ortalama $7,63 \pm 0,86$, 10.dk Apgar skorunun ortalama $8,52 \pm 0,77$ olduğu, kontrol grubunda 1.dk Apgar skorunun ortalama $7,18 \pm 0,67$, 5.dk Apgar skorunun ortalama $8,33 \pm 0,78$, 10.dk Apgar skorunun ortalama $9,35 \pm 0,58$ olduğu görüldü. Apgar skorları istatistiksel olarak farklı bulundu. Hasta ve kontrol grubunda bulunan yenidoğanların Apgar skorları karşılaştırıldığında, hasta grubunda 1.dk, 5.dk ve 10. dk Apgar skoru anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0.001$), (Tablo 3).

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubu arasında kortizol ve epinefrin düzeylerinin karşılaştırılması

	Hasta (n:71)	Kontrol (n:72)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	p
Epinefrin (ng/ml)	9,33 ± 5,61	12,47 ± 7,61	0.006
Kortizol (ng/ml)	10,18 ± 6,71	15,40 ± 5,81	<0.001

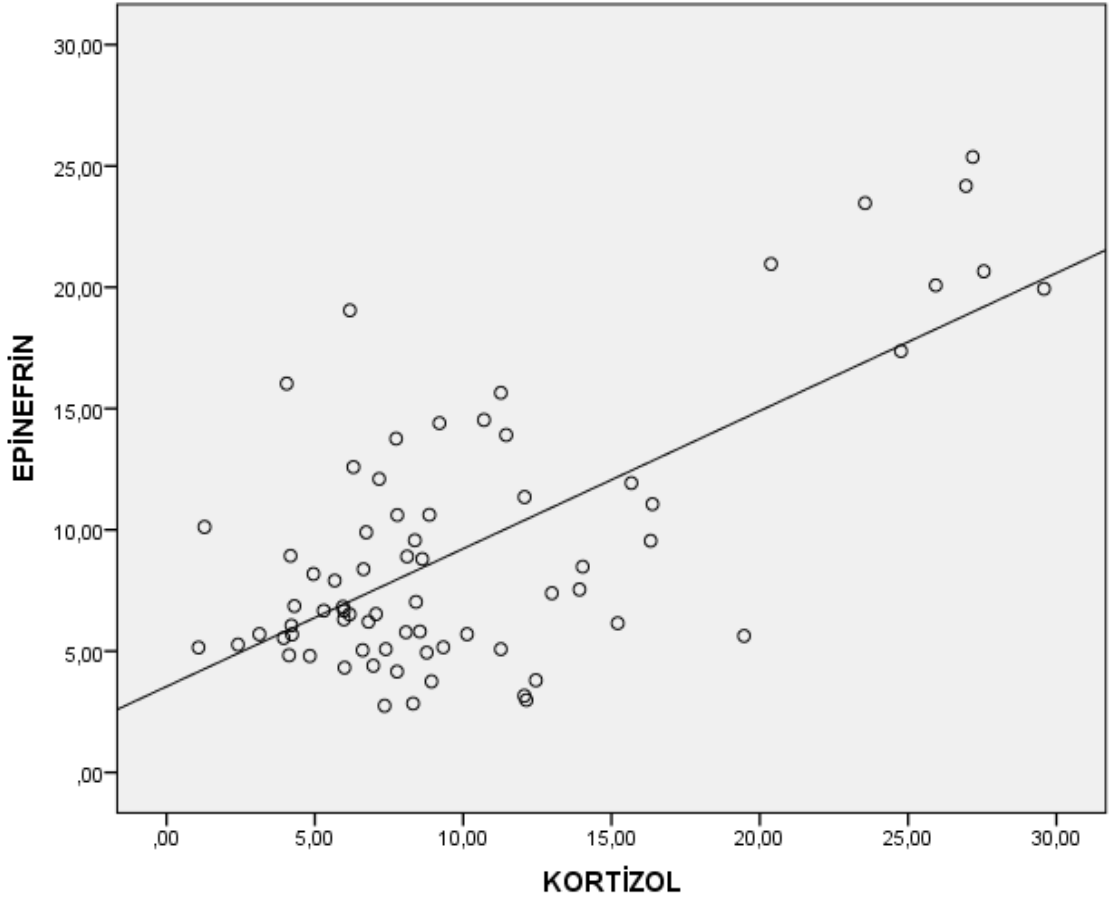
Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında kortizol ve epinefrin düzeyleri karşılaştırıldığında; hasta grubumuzda epinefrin düzeyi ortalaması $9,33 \pm 5,61$ ng/ml, kortizol düzeyi ortalaması $10,18 \pm 6,71$ ng/ml, kontrol grubumuzda epinefrin düzeyi ortalaması $12,47 \pm 7,61$ ng/ml, kortizol düzeyi ortalaması $15,40 \pm 5,81$ ng/ml idi. Kontrol grubunda epinefrin ve kortizol düzeyinin hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde yüksek olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.006$, $p<0.001$), (Tablo 4).

Tablo 5. Kız ve erkek cinsiyet arasında kortizol ve epinefrin düzeylerinin karşılaştırılması

	Kız (n:59)	Erkek (n:84)	
	Ort \pm SS	Ort \pm SS	p
Epinefrin (ng/ml)	12,07 \pm 8,22	10,10 \pm 5,61	0.113
Kortizol (ng/ml)	14,02 \pm 6,77	11,95 \pm 6,69	0.073

Kız ve erkek cinsiyet arasında kortizol ve epinefrin düzeyleri karşılaştırıldı. Kız bebeklerde epinefrin düzeyi ortalaması $12,07 \pm 8,22$ ng/ml, erkek bebeklerde epinefrin düzeyi ortalaması $10,10 \pm 5,61$ ng/ml olarak ölçülmüş olup iki cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.113$). Kız bebeklerde kortizol düzeyi ortalaması $14,02 \pm 6,77$ ng/ml, erkek bebeklerde kortizol düzeyi ortalaması $11,95 \pm 6,69$ ng/ml olarak ölçülmüş olup iki cinsiyet arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü ($p=0.073$), (Tablo 5).

Tüm çalışma grubunda yenidoğanların doğum haftaları ile kortizol ve epinefrin düzeyi ilişkisine bakıldığında; gestasyon haftaları arasında bebeklerin epinefrin ve kortizol düzeyleri açısından istatistiksel açıdan herhangi bir fark olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0.216$, $p=0.586$).



Şekil 2. Kortizol ve epinefrin düzeyleri korelasyon grafiği

Kortizol ve epinefrin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde pozitif korelasyon olduğu görüldü ($r:0.394$, $p<.001$), (Şekil 2).

Çalışmamıza dahil edilen yenidoğanların hiçbiri erken doğum tehdidi nedeniyle gebelik boyunca antenatal steroid tedavisi verilmedi ve hiçbirinin EMR öyküsü yoktu. Çalışma grubumuzda maternal hastalık öyküsü olan 16 (%23) hasta bulunmakta idi. Maternal hastalık olarak; preeklampsi tanılı 1 (%6), hipotiroidi tanılı 5 (%31), diyabet tanılı 10 (%63) anne mevcut idi. Hasta grubumuzdaki bebeklerin doğum şekline bakıldığında; normal spontan vajinal yol ile doğan 2 (%3), eylemli sezaryen ile doğan 17 (%24), eylemsiz sezaryen ile doğan 52 (%73) bebek olduğu saptandı.

Tablo 6. Maternal hastalık öyküsü olanlar ile olmayanlar arasında kortizol ve epinefrin düzeylerinin karşılaştırılması

	Maternal Hastalık Olan (n:16)	Maternal Hastalık Olmayan (n:55)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	p
Epinefrin (ng/ml)	9,16 ± 4,96	9,37 ± 5,82	0.888
Kortizol (ng/ml)	9,87 ± 4,64	10,27 ± 7,23	0.793

Maternal hastalık öyküsü olanlar ile maternal hastalık öyküsü olmayanlar arasında kortizol ve epinefrin düzeyi karşılaştırıldı. Maternal hastalık öyküsü olanların epinefrin düzeyi ortalaması 9,16 ± 4,96 ng/ml, maternal hastalık öyküsü olmayanların epinefrin düzeyi ortalaması da 9,37 ± 5,82 ng/ml olarak ölçüldü. Maternal hastalık öyküsü olanlar ile maternal hastalık öyküsü olmayanlar arasında epinefrin düzeyi açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0.888), (Tablo 6).

Maternal hastalık öyküsü olanların kortizol düzeyi ortalaması 9,87 ± 4,64 ng/ml, maternal hastalık öyküsü olmayanların kortizol düzeyi ortalaması da 10,27 ± 7,23 ng/ml olarak ölçüldü. Maternal hastalık öyküsü olanlar ile maternal hastalık öyküsü olmayanlar arasında kortizol düzeyi açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark olmadığı görüldü (p=0.793), (Tablo 6).

Tablo 7. Hasta grubunda eylemli ve eylemsiz sezaryen ile doğan yenidoğanların doğum haftaları, doğum ağırlıkları, kortizol ve epinefrin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Eylemli Sezaryen ile Doğan (n:17)	Eylemsiz Sezaryen ile Doğan (n:52)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	p
Doğum Haftası (hafta)	36,59 ± 1,17	36,33 ± 0,96	0.362
Doğum Ağırlığı (gr)	2826,35 ± 477,56	2943,06 ± 494,14	0.397
Epinefrin (ng/ml)	10,34 ± 6,22	8,50 ± 4,85	0.212
Kortizol (ng/ml)	10,63 ± 7,18	9,44 ± 5,96	0.499

Hasta grubunda eylemli sezaryen ile eylemsiz sezaryen arasında doğum haftaları, doğum ağırlıkları, kortizol ve epinefrin düzeyleri açısından karşılaştırma yapıldı. Eylemli

sezaryen ile doğanların ortalama doğum haftası $36,59 \pm 1,17$ hafta, eylemsiz sezaryen ile doğanların ortalama doğum haftası da $36,33 \pm 0,96$ hafta olarak bulundu. Eylemli sezaryen ile doğanların ortalama doğum ağırlığı $2826,35 \pm 477,56$ gr, eylemsiz sezaryen ile doğanların ortalama doğum ağırlığı $2943,06 \pm 494,14$ gr olarak bulundu. İki grup arasında doğum haftası ve doğum ağırlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (sırasıyla $p=0.362$, $p=0.397$). Eylemli sezaryen ile doğanların epinefrin düzeyi ortalaması $10,34 \pm 6,22$ ng/ml, kortizol düzeyi ortalaması $10,63 \pm 7,18$ ng/ml; eylemsiz sezaryen ile doğanların epinefrin düzeyi ortalaması $8,50 \pm 4,85$ ng/ml, kortizol düzeyi ortalaması $9,44 \pm 5,96$ ng/ml olarak ölçüldü. İki grup arasında epinefrin ve kortizol düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0.212$, $p=0.499$), (Tablo 7).

Hasta grubuna dahil edilmiş olan bütün bebekler yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Hastaların hepsinde çeşitli düzeylerde solunum sıkıntısı bulguları mevcut olup hepsine oksijen desteği verildi. Hasta grubumuzda entübe takip ettiğimiz hastamız yoktu. Bebeklere yatışında CPAP ya da serbest akış oksijen desteği uygulandı. Toplam 71 hastamızdan 44 (%62) tanesine nazal CPAP uygulandı. Nazal CPAP desteği alan hastalardan 12 (%27) tanesine surfaktan tedavisi verildi. CPAP ihtiyacı olanlar ile olmayanlar arasındaki kortizol ve epinefrin düzeyleri karşılaştırıldı. CPAP ihtiyacı olanlarda epinefrin düzeyi ortalaması $8,81 \pm 4,76$ ng/ml, CPAP ihtiyacı olmayanlarda epinefrin düzeyi ortalaması $10,17 \pm 6,78$ ng/ml olarak ölçüldü. CPAP ihtiyacı olanlarda epinefrin düzeyi ortalaması $8,81 \pm 4,76$ ng/ml, kortizol düzeyi ortalaması $8,31 \pm 5,02$ ng/ml; CPAP ihtiyacı olmayanlarda epinefrin düzeyi ortalaması $10,17 \pm 6,78$ ng/ml, kortizol düzeyi ortalaması $13,03 \pm 8,13$ ng/ml olarak ölçüldü. CPAP ihtiyacı olan hastaların epinefrin düzeyi ortalaması daha düşük olmasına rağmen gruplar arasında epinefrin düzeyi açısından anlamlı bir fark olmadığı saptandı ($p=0.326$). CPAP ihtiyacı olan hastaların kortizol düzeyi ortalaması CPAP ihtiyacı olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşük bulundu ($p=0.003$), (Tablo 8).

Konjenital pnömoni düşünülenlere antibiyotik tedavisi verildi. Hasta grubunda antibiyotik tedavisi alan 6 (%8), antibiyotik tedavisi almayan 65 (%92) hasta bulunmakta idi. Antibiyotik tedavisi alan ve antibiyotik tedavisi almayan hastalar arasında kortizol ve epinefrin düzeyi karşılaştırıldı. Antibiyotik tedavisi alan hasta sayısı az olduğu için burada istatistik non-parametrik yöntemle yapıldı. Antibiyotik alan ve antibiyotik

almayan grup arasında kortizol ve epinefrin düzeyi karşılaştırmasında anlamlı fark olmadığı görüldü (sırasıyla p=0.563, p=0.495).

Tablo 8. Hasta grubunda CPAP ihtiyacı olanlar ile olmayanların kortizol ve epinefrin düzeyleri karşılaştırılması

	CPAP* ihtiyacı olan (n:44)	CPAP* ihtiyacı olmayan (n:27)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	p
Epinefrin (ng/ml)	8,81 ± 4,76	10,17 ± 6,78	0.326
Kortizol (ng/ml)	8,31 ± 5,02	13,03 ± 8,13	0.003

*: Devamlı pozitif hava yolu basıncı

Tablo 9. Hastaların minimum ve maksimum CPAP da kalma, O₂ ihtiyacı ve hastanede yatış süreleri

	N	Min	Max	Ort ± SS
CPAP Süresi (saat)	44	2,00	120,00	27,42 ± 26,89
O₂ İhtiyacı Süresi (gün)	71	1,00	26,00	4,56 ± 4,97
Hastanede Yatış Süresi (gün)	71	2,00	28,00	7,70 ± 5,77

Hastaların CPAP' ta minimum kalma süresi 2,00 saat, CPAP'ta maksimum kalma süresi 120,00 saat olup ortalama CPAP süresi 27,42 ± 26,89 saat olarak tespit edildi. YDYBÜ ne yatırılan hasta grubumuzdaki bütün hastaların oksijen ihtiyacı oldu. Hastaların minimum oksijen ihtiyacı süresi 1,00 gün, maksimum oksijen ihtiyacı süresi 26,00 gün olup ortalama oksijen ihtiyacı süresi 4,56 ± 4,97 gün olarak tespit edildi. Hastaların minimum hastanede yatış süresi süresi 2,00 gün, maksimum hastanede yatış süresi 28,00 gün olup ortalama hastanede yatış süresi süresi 7,70 ± 5,77 gün olarak tespit edildi (Tablo 9).

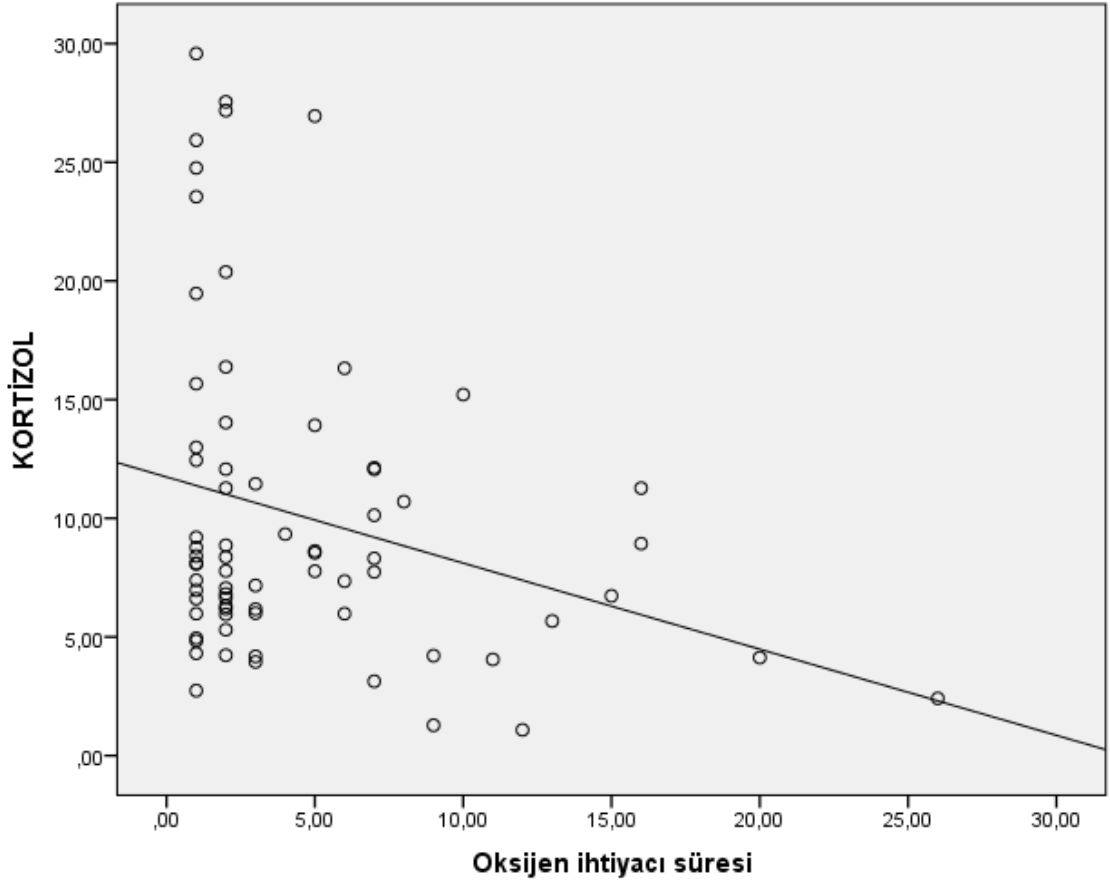
Hasta grubunda bulunan CPAP desteği verilen yenidoğanların CPAP ta kalma süresi ile kortizol ve epinefrin düzeyi arasındaki korelasyon incelendi. Yenidoğanların CPAP'ta kalma süresi ile kortizol ve epinefrin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü (sırasıyla p:0.631, r:-0.074; p:0.596, r:-0.082).

Tablo 10. Hasta grubunda surfaktan ihtiyacı olanlar ile olmayanların kortizol ve epinefrin düzeyleri karşılaştırılması

	Surfaktan ihtiyacı olan (n=12)	Surfaktan ihtiyacı olmayan (n=59)	
	Ort ± SS	Ort ± SS	p
Epinefrin (ng/ml)	7,29 ± 3,15	9,74 ± 5,92	0.170
Kortizol (ng/ml)	8,75 ± 4,86	10,34 ± 7,03	0.349

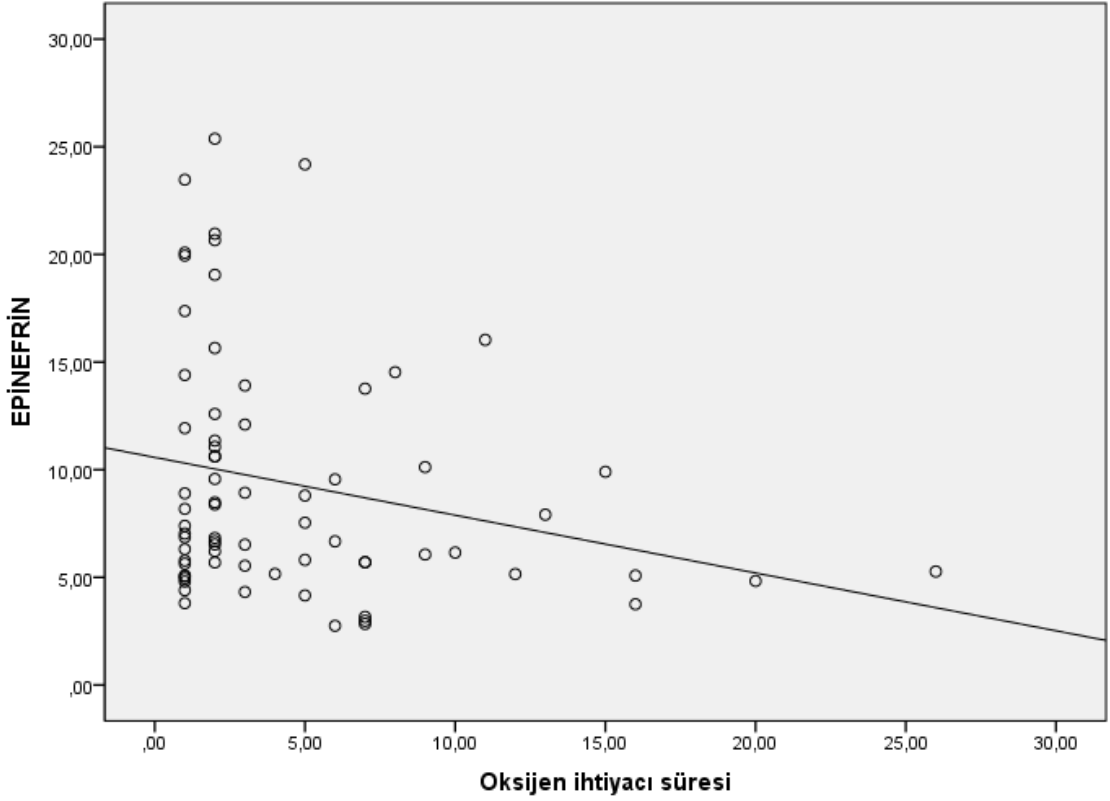
Hasta grubunda bulunan 71 hastamızdan 12 (%17) hastanın surfaktan ihtiyacı oldu. Surfaktan ihtiyacı olanlar ile olmayanlar arasındaki kortizol ve epinefrin düzeyleri karşılaştırıldı. Surfaktan ihtiyacı olan hastaların ortalama epinefrin düzeyi $7,29 \pm 3,15$ ng/ml, ortalama kortizol düzeyi $8,75 \pm 4,86$ ng/ml; surfaktan ihtiyacı olmayan hastaların ortalama epinefrin düzeyi $9,74 \pm 5,92$ ng/ml, kortizol düzeyi $10,34 \pm 7,03$ ng/ml olarak ölçüldü. Surfaktan ihtiyacı olan 12 hastanın epinefrin düzeyi daha düşük olmasına rağmen surfaktan ihtiyacı olan ve olmayan grup arasında epinefrin ve kortizol düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0.170$, $p=0.349$), (Tablo 11).

Hastaların yatışı boyunca tespit edilen en yüksek FiO_2 ihtiyacının %21 ile %70 arasında olduğu görüldü. Hastalara verilen en yüksek FiO_2 değerleri ile kortizol düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ($r:-0.258$, $p:0.029$). Bu sonuç bebeğin kord kanındaki kortizol düzeyi ne kadar düşük olursa FiO_2 ihtiyacının o kadar yüksek olacağı anlamına gelmektedir. Buna karşın en yüksek FiO_2 değerleri ile epinefrin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü ($r:-0.187$, $p:0.118$).



Şekil 3. Hasta grubunda oksijen ihtiyacı süresi ile kortizol düzeyi arasındaki korelasyon grafiği

Hasta grubundaki bebeklerin oksijen ihtiyacı süresi ile kortizol düzeyi arasında korelasyon incelendi. Hastaların oksijen ihtiyacı süresi ile kortizol düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı biçimde negatif korelasyon olduğu görüldü ($r:-0.269$, $p:0.022$) (Şekil 3). Hastaların oksijen ihtiyacı süresi ile kortizol düzeyi arasında negatif korelasyon olması hastanın kortizol düzeyi düştükçe yenidoğan yoğun bakım ünitesinde oksijen alma süresinin uzadığını göstermektedir.



Şekil 4. Hasta grubunda oksijen ihtiyacı süresi ile epinefrin düzeyi arasındaki korelasyon grafiği

Hasta grubundaki bebeklerin oksijen ihtiyacı süresi ile epinefrin düzeyi arasında korelasyon incelendi. Hastaların oksijen ihtiyacı süresi ile epinefrin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü. ($r:-0.239$, $p:0.045$) (Şekil 4). Hastaların oksijen ihtiyacı süresi ile epinefrin düzeyi arasında negatif korelasyon olması hastanın epinefrin düzeyi düşüştükçe yenidoğan yoğun bakım ünitesinde oksijen alma süresinin uzadığını göstermektedir.

Hastaların yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yatış süresi ile epinefrin ve kortizol düzeyleri arasındaki korelasyon incelendi. Hastaların hastanede yatış süresi ile epinefrin ve kortizol düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü (sırasıyla $p:0.772$, $p:0.357$).

5. TARTIŞMA

Yenidoğanlarda, YDYBÜ de takip ve tedavi gerektiren en yaygın nedenlerden biri solunum sıkıntısıdır (2). Prematürite, sezaryen doğum, maternal koryoamniyonit, mekonyum boyalı amniyotik sıvı, gestasyonel diabet gibi risk faktörleri yenidoğanın solunum yolu hastalığı riskini artırmaktadır (3–6). Yenidoğanlarda en fazla görülen solunum problemi sebebi; yenidoğanın geçici takipnesidir (8, 9). Yenidoğan döneminde solunum problemleri ile karşımıza çıkan diğer sık görülen hastalıklar; respiratuar distress sendromu (RDS), konjenital kalp hastalığı (KKH), mekonyum aspirasyon sendromu (MAS), konjenital pnömoni, persistan pulmoner hipertansiyon, sepsis, perinatal asfiksi olarak sayılabilir (7).

Yenidoğanlarda en çok karşılaşılan solunum problemi nedeni olan YGT'nin patofizyolojisinde, fetüsün akciğerlerinde bulunan sıvının yetersiz reabsorbsiyonu rol almaktadır (41). Akciğerlerdeki sıvının geri emilmesindeki temel mekanizma; beta adrenerjik ajanlar, glukokortikoidler ve hormonlar ile su ve iyon kanallarının aktivasyonu, böylelikle alveollerden akciğerlerde bulunan epitel hücrelerinin içine Na⁺ ve beraberinde sıvının reabsorbsiyonudur (14, 30).

Çalışmamızda yenidoğan yoğun bakım ünitesinde YGT, RDS ve konjenital pnömoni tanılarıyla takip edilen gestasyon yaşı 35-38 hafta olan yenidoğanlarla, solunum problemi olmayan sağlıklı gestasyon yaşı 35-38 hafta olan yenidoğanlarda; kortizol ve epinefrin düzeylerinin ölçülerek karşılaştırılması, kortizol ve epinefrin düzeylerinin yenidoğanlarda görülen solunum problemleri ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Glukokortikoidler ve epinefrin düzeylerinde artışın sağlandığı spontan vajinal yolla doğmayan bebeklerde akciğer sıvısının geri emiliminin yetersiz olduğu ve solunum problemlerinde artış olduğu görülmüştür (13, 17). Sezaryen doğumların artması ile beraber olarak yenidoğanın solunum problemlerinde artış olduğu bilinmektedir (99). Epidemiyolojik çalışmalarda, elektif C/S ile dünyaya gelen bebeklerde spontan vajinal yolla dünyaya gelenlere göre YGT görülme riskinin ve YDYBÜ' ne yatışın daha fazla olduğu görülmüştür (8).

2016 da yapılmış olan çalışmada; YGT için risk faktörleri olarak sezaryen doğum, annede astım ve diyabet öyküsü, prematürite, erkek cinsiyet belirtilmiştir. Yapılan çalışmada YGT tanısı olan bebeklerin çoğunluğu sezaryen doğum ile doğmuştur. Sezaryen doğumlar değerlendirildiğinde bunların da çoğunluğunu elektif sezaryenlerin oluşturduğu, geriye kalan az kısmının acil şartlara bağlı sezaryen yapıldığı tespit edilmiştir. Gereksiz yapılan sezaryenlerin önlenmesi ile birlikte yenidoğanda meydana gelen solunum problemlerinin azaltılabileceği öngörülmüştür (50). Derbent ile arkadaşlarının çalışmasında, sezaryen ile doğan yenidoğan bebeklerde, vajinal yolla dünyaya gelen yenidoğan bebeklere kıyasla yaklaşık olarak 2,8 kat fazla YGT riski saptanmıştır (100). Sezaryen ile doğumlar; mükerrer C/S, ilerlemeyen doğum eylemi, makat geliş olması, sefalopelvik uygunsuzluk olması, annede normal spontan yollan dopuma engel olacak ek hastalık varlığı, fetal distress şeklinde endikasyonlarla ya da annenin isteği üzerine elektif olarak yapılabilmektedir. Sezaryen doğuma bağlı olarak oluşabilecek solunum sıkıntısından dolayı anne ile bebeğin birbirinden ayrılması, bebekte solunum desteğine ihtiyaç duyması, persistan, pulmoner hipertansiyon gibi komplikasyonlar meydana gelebilmektedir (99). Huang ile arkadaşlarının 2019 senesinde yaptığı çalışmada; meydana gelen tüm doğumlar arasında sezaryen ile doğum %65,4 oranında, sezaryen ile doğumlar arasında anne isteği doğrultusunda elektif sezaryen %20,9 oranında gerçekleşmiştir. Gestasyon yaşlarına göre üç grup olarak incelenen çalışmada; 39. Gestasyon haftasından önce, 39 ile 40. Gestasyon haftaları arasında, 41. Gestasyon haftasından sonra anne isteği doğrultusunda yapılan elektif C/S oranlarının %16.6, %23.7, %15.9 olduğu görülmüştür (101). Ahimbisibwe ile arkadaşlarının 2018 senesinde yapmış olduğu çalışmada; 36. Gestasyonel haftanın başı ile 40. Gestasyonel haftanın sonu arasında dünyaya gelen yenidoğanlar değerlendirilmiş olup elektif C/S doğum endikasyonu olarak en sık mükerrer C/S nin %59.3 oranında, ikinci sıklıkta görülen endikasyonun %24.2 oran ile malprezentasyon olduğu görülmüştür. Elektif sezaryen ile dünyaya gelen yenidoğanların büyük bir kısmının 38 ve 39. Gestasyon haftalarında olduğu görülmüştür. Elektif sezaryen ile dünyaya gelen yenidoğanların %3,7 sinde solunum problemleri gelişmesine rağmen, bunlardan %85 i yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatmıştır. Elektif sezaryen ile doğan yenidoğanlarda solunum morbiditesinin; 38. Gestasyon haftasını tamamlamadan doğan yenidoğanlarda, 39. Gestasyon haftası ve sonrasında dünyaya gelen yenidoğan bebeklere göre 2,14 kat yüksek saptandığı görülmüştür (102). Türk Jinekoloji ve Obstetri Derneği'nin 2013 senesinde bildirdiği raporunda Türkiye'de gerçekleşen C/S oranlarının 20 yılda yaklaşık üç kat

oranında artış gösterdiği, 2010 senesi itibariyle gerçekleşen C/S oranlarının % 45'in üstüne çıkmış olduğu belirtilmiştir. Sezaryen oranlarında coğrafik bölgelere göre dağılımda 10 kata kadar farklı oranlar mevcuttur. Doğuda %8 olan oran, batıda %80 e çıkmaktadır. Diğer ülkelerde de sezaryen ile doğum oranlarında benzer artışlar görülmektedir. ABD % 30, Avrupa da % 14-20, Latin Amerika da % 17-40 oranında sezaryen ile doğum gerçekleşmektedir (103). Bizim çalışmamızda hasta grubumuzda bulunan 71 yenidoğan arasında; NSVY ile doğan 2 (%3) hasta, eylemli C/S ile doğan 17 (%24) hasta, eylemsiz C/S ile doğan 52 (%73) hasta bulunmaktadır. Bu verilere göre literatürle paralel olarak bizim hastanemizde de sezaryen ile doğum oranı NSVY ile doğuma kıyasla belirgin oranda yüksektir. Çalışmamızda sezaryen ile doğum oranının daha yüksek olduğu görülmüş ancak yeterli sayıda NSVY ile doğan bebek değerlendirilemediği için sezaryen ve normal spontan vajinal doğumla dünyaya gelen bebekler arasında solunum mobiditesine yönelik kıyaslama yapılamamıştır. Aynı zamanda literatüre benzer şekilde bizim çalışmamızda da eylemsiz C/S oranının artmış olduğu görülmektedir. Çalışmamızda eylemli C/S ile doğan yenidoğanlarla eylemsiz C/S ile doğan yenidoğanların doğum haftaları ve doğum ağırlıkları arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Çalışmamıza 39-42 hafta arası doğan yenidoğanlar dahil edilmediği için değerlendirmede kısıtlılıklar mevcuttur. Bizim çalışmamızda literatüre ek olarak eylemli C/S ile doğanlarla eylemsiz C/S ile doğanlar arasında kortizol ve epinefrin düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Yapılan çalışmalarda, erkeklerde kızlara kıyasla yenidoğan dönemindeki solunum problemlerinin ve YGT görülme sıklığının daha fazla olduğu görülmüştür (45,46). 2016 yılında yapılmış olan bir çalışmada YGT tanısı alan bebeklerde erkek kız oranının 2,2:1 olduğu bulunmuştur (102). Chavan ile arkadaşlarının 2022 yılında yaptığı 3. Basamak sağlık kuruluşunda gerçekleştirilen prospektif çalışmada YGT tanısı konulan bebeklerin %63,5 unun erkek cinsiyette olduğu görülmüştür (104). Köksal ile arkadaşlarının yapmış olduğu 108 YGT tanılı yenidoğanı içeren çalışmada; YGT gelişmesi için prematüre doğum, sezaryen ile doğum, fetal distress e ek olarak erkek cinsiyette olmanın da önemli bir risk faktörü olduğu söylenmiştir (7). İtalya'da yapılmış olan 63537 yenidoğanı kapsayan bir çalışmada erkek cinsiyette olmanın YGT için bir risk faktörü olduğunu destekleyen sonuçlar elde edilmiştir (105). Bizim çalışmamızda hasta grubunda bulunan 71 hastanın 25 i (%36) kız, 46 sı (%64) erkek cinsiyette, kontrol grubunda bulunan 72 yenidoğanın da 34 ü kız, 38 i erkek cinsiyetteydi. Çalışmamıza dahil edilen bebeklerin

toplamda 54 tanesi kız, 89 tanesi erkek cinsiyetteydi. Çalışmamızda özellikle solunum sorunu olan grupta %64 erkek cinsiyet oranının literatür ile uyumlu şekilde fazla olduğunu saptadık. Ancak kortizol ve epinefrin düzeyleri açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yoktu.

YGT insidansı net bilinmemekle beraber term doğan yenidoğan bebeklerde 1000 doğumda 3,6-5,7 oranında, prematüre doğan yenidoğan bebeklerde 1000 doğumda 10 a kadar yükselmektedir (12,30). Geç preterm doğan bebekler term doğan bebeklere göre daha immatürdür buna bağlı extrauterine yaşama adaptasyondaki yetersizlik sebebiyle solunum morbiditesi için artmış risk durumuna sahiptir (106). Preterm doğan bebeklerin akciğerlerinde term doğan bebeklere göre %25 oranında daha çok sıvı olduğu saptanmıştır. Bu durum YGT gelişimi için risk oluşturmaktadır (13). Düşük doğum ağırlığına sahip olan 243 prematürenin solunum sıkıntısı nedenleri açısından değerlendirildiği çalışmada; RDS görülme oranı %36 olarak bulunurken, YGT görülme oranı % 27 olarak bulunmuştur (107). 34. gestasyon haftasının başı ile 36. gestasyon haftasının sonu arasında dünyaya gelen geç preterm yenidoğanlarda, en sık görülen solunum morbidite nedeni YGT olarak bildirilmiştir (71). Term olarak doğan bir yenidoğan bebek ile, preterm doğan yenidoğan bebekler karşılaştırıldığında; preterm doğanlarda YGT görülme riskinin 15 kat fazla, mekanik ventilatör ihtiyacının 14 kat fazla, surfaktan ihtiyacının 59 kat fazla olduğu bildirilmiştir (108). Geç preterm olan 35-37. gestasyon haftalarında doğum yenidoğanda YGT gelişiminde önemli olan bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Edwards ile arkadaşlarının 2013 senesinde yapmış oldukları çalışmada YDYBÜ' ne yatışların % 10 luk kısmını YGT tanılı yenidoğanların oluşturduğu, bebeğin gestasyon haftası arttıkça YGT görülme insidansının azaldığı, 37. Gestasyon haftasında doğan yenidoğanlarda YGT görülme oranının 39. ve 40. gestasyon haftasında doğan yenidoğanlara göre 3 kat daha fazla oranda olduğu görülmüştür (56). Bizim çalışmamıza 35-38. Gestasyon haftaları arasında doğan bebekler dahil edilmiş olup hasta ve kontrol grubu arasında doğum haftaları arasında anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (p=0.006). Çalışmamızın planlaması gereği gestasyon haftaları arasında solunum problemi görülme sıklığı karşılaştırılmadı. Ancak gestasyon haftaları arasında kortizol ve epinefrin düzeylerine bakıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Daha önce yapılan bir çalışmada 1. dakikada değerlendirilen Apgar skorunun 7 den düşük olması YGT gelişimi açısından risk faktörü olarak belirtilmiştir (52). Tudehope

ile arkadaşlarının yaptığı YGT tanısı ile takip edilen 35 yenidoğanı içeren çalışmada hastaların % 26 sında takipne süresi üç günden uzun sürmüş, C/S ile doğum, cinsiyetin erkek olması ile birlikte Apgar skorunun düşük olması da risk faktörleri arasında belirtilmiştir (6). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde sonuçlar elde edildi, hasta ve kontrol grubu arasında Apgar skorları istatistiksel olarak farklı bulundu. Hasta grubunda 1., 5. dk ve 10. dk Apgar skorlarının anlamlı olarak düşük olduğu görüldü.

YGT nin gelişim mekanizmasını açıklamaya yönelik çalışmalarda deneysel olarak anne farelerde gestasyonel diyabet oluşturulduğunda yavrularında akciğer maturasyonunda gecikme, Na⁺-K⁺-ATPaz aktivitesinde azalma olduğu görülmüştür. Meydana gelen bu değişikliklerin, annesinde diyabet öyküsü olan yenidoğanlardaki YGT riskine sebep olabileceği düşünülmüştür (48). Annesinde diyabet öyküsü olan yenidoğanların makrozomik olmaları elektif sezaryen ile doğum ihtimallerini artırmakta, bu da dolaylı yoldan YGT gelişim riskinin artmasına sebep olmaktadır (49). Çalışmamızda fazla sayıda diyabetik anne bebeği bulunmadığı için diyabetik anne bebeklerinde gelişen solunum morbiditesini kıyaslamaya yönelik ayrı bir karşılaştırma yapılamadı. Ancak çalışmamızda diyabetin de dahil olduğu maternal hastalık öyküsü olanlar (diyabet, hipertansiyon, preeklampsi, eklampsi, hipotiroidi, kronik böbrek yetmezliği, kronik karaciğer yetmezliği) ile maternal hastalık öyküsü olmayanlar karşılaştırıldığında kortizol ve epinefrin düzeyleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Bununla birlikte ayrı bir çalışma olarak maternal hastalıkların yenidoğan solunum sorunlarına etkisini inceleyen geniş katılımlı çalışmalara ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Atasay ile arkadaşlarının (43) yapmış olduğu prospektif bir çalışmada; C/S ile dünyaya gelen bebeklerin umbilikal kord kanlarından ACTH, tiroid hormonları, kortizol ve epinefrin düzeylerine bakılmıştır. YGT tanısı konulan bebekler term ile geç preterm şeklinde iki grup olarak, solunum problem gelişmeyen sağlıklı kontrol grubu ile kıyaslanmıştır. Hasta grubu ve kontrol grubu arasında demografik özellikler yönüyle anlamlı fark saptanmamıştır. Yapılan çalışmada term ile geç preterm yenidoğan bebeklerde umbilikal kord kanlarından ACTH, tiroid hormonları, kortizol ve epinefrin düzeyleri ile YGT gelişmesi arasındaki ilişkinin açıklanması amaçlanmış olup; YGT tanısı olan yenidoğanlarda kord kanındaki ACTH, kortizol ile sT3 düzeylerinin anlamlı düşük, epinefrin düzeyinin ise anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (43).

Çalışmamızda benzer şekilde 35-38. gestasyonel haftalar arasında doğan yenidoğan yoğun bakım ünitesine solunum problemi nedeni ile yatırılan bebeklerle aynı gestasyon haftaları arasında doğan sağlıklı bebeklerin umbilikal kord kanında kortizol ve epinefrin düzeyleri karşılaştırılmış olup, kontrol grubunda bulunan sağlıklı bebeklerde kortizol ve epinefrin düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek bulunduğu görüldü.

Tsuda ile arkadaşları tarafından 2014 tarihinde yapılan çalışmada, umbilical kord kanındaki stress hormonlarının seviyesi ölçülmüş, RDS ve YGT gibi yenidoğandaki solunum problemleri üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda YGT ve RDS tanısı konulan yenidoğan bebeklerde ölçülen kortizol seviyesi kontrollerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunurken; ölçülen epinefrin, norepinefrin, vasopressin düzeyleri ve arginin düzeyi gruplar arasında kıyaslandığında anlamlı fark bulunmamıştır. Ölçülen epinefrin düzeyleri YGT ve RDS tanısı konulan yenidoğanlarda kontrollere kıyasla daha düşük olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (109). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde kontrol grubunda umbilikal kord kanındaki kortizol ve epinefrin düzeyi solunum problem nedeniyle yenidoğan yoğun bakım ünitesine yatırılan hasta grubumuza kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Çalışmamızda aynı zamanda kortizol ve epinefrin düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon olduğu görüldü.

Khushdil ile arkadaşlarının 2018 tarihinde yaptıkları çalışmada, 37 ile 39. gestasyon haftaları arasındaki gebelere deksametazon verilmesinin, elektif sezaryen ile doğan yenidoğan bebeklerdeki solunum sıkıntısı morbiditesi ile yenidoğan yoğun bakıma yatış ihtiyacı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Antenatal deksametazon uygulanan ve uygulanmayan gruplar arasında mekanik ventilasyon ihtiyacı, yoğun bakımda yatış süresi ile Apgar skorları arasında anlamlı fark saptanmazken; antenatal steroid uygulamasının solunum sıkıntısı morbidite riskini anlamlı ölçüde azalttığı görülmüştür (110). Sotiriadis ile arkadaşlarının 2018 tarihinde güncelledikleri çalışmada; gestasyon yaşı 37 hafta ve sonrası olan elektif sezaryen ile doğum yapmış olan anneler; sezaryen ile doğum yapılmadan 48 saat önce betametazon uygulanlar ile deksametazon uygulananlar olarak gruplandırılarak karşılaştırılmıştır. Çalışma sonucunda profilaktik olarak antenatal steroid verilmiş olan gebelerin bebeklerinde YGT gelişme oranının daha düşük olduğu bildirilmiştir (111). Çalışmamızda hiçbir hastaya gebelik sürecinde antenatal steroid uygulanmamış olduğundan böyle bir karşılaştırma yapılamadı.

Bilebildiğimiz kadarıyla literatürde bebeklerin kord kanı epinefrin ve kortizol düzeyleri ile solunum desteği ihtiyacını ve süresini inceleyen veri azdır. Çalışmamızda hasta grubumuzda bulunan 71 yenidoğandan 44 tanesine CPAP desteği verildi. CPAP ihtiyacı olan ve olmayan grup arasında kortizol ve epinefrin düzeyi karşılaştırıldı. CPAP ihtiyacı olan hastaların kord kanındaki kortizol düzeyi CPAP ihtiyacı olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı biçimde düşük bulundu. CPAP ihtiyacı olan hastaların solunum problemi daha fazla olduğu için bu grupta yer alan hastaların kortizol düzeyinin daha düşük olması dikkat çekicidir. Bunun yanında çalışmamızda yenidoğanların CPAP ta kalma süresi ile kortizol düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü.

Literatürde kord kanındaki epinefrin düzeyi ile solunum morbiditesi arasındaki ilişkiye yönelik yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir ve bilebildiğimiz kadarıyla literatürde kord kanındaki epinefrin düzeyi ile solunum morbiditesi arasındaki ilişkiyi inceleyen veri azdır. Çalışmamızda sağlıklı yenidoğanların umbilikal kord kanındaki epinefrin düzeyi solunum morbiditesi olan hasta grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu. Hasta grubu içinde CPAP ihtiyacı olan ve olmayan grubun epinefrin düzeyinin karşılaştırılmasında; CPAP ihtiyacı olan hastaların epinefrin düzeyi daha düşük olmasına rağmen CPAP ihtiyacı olan ve olmayan grup arasında epinefrin düzeyi açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Bunun yanında CPAP süresi ile epinefrin düzeyi arasında da anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü.

Solunum sorunu olan yenidoğanlarda non-invaziv solunum desteği için erken CPAP uygulanması, surfaktan ihtiyacını ve entübasyon gerektirecek ileri solunum desteği ihtiyacını azaltmaktadır. Erken uygulanan surfaktan tedavisi de mekanik ventilasyon ihtiyacını, hava kaçağı gibi riskleri azaltır. RDS bulguları olan ve surfaktan ihtiyacı gelişen bebeklerde tedavinin en kısa zamanda uygulanması önerilen güncel yaklaşımdır ve akciğerin korunmasını sağlamaktadır (82). Çalışmamızda 71 hastadan 44 tanesine CPAP desteği verildi; bu hastalardan 12 tanesinin de surfaktan ihtiyacı oldu ve surfaktan verildi.

Respiratuvar distres sendromu (RDS), yenidoğanlarda doğumda ya da doğumdan hemen sonraki süreçte başlayan akciğerlerin immatür olması ile birlikte surfaktan üretiminin yetersizliğinden kaynaklanan solunum güçlüğüne görüldüğü bir durumdur (62–64). Yenidoğanın akciğer gelişiminin yetersiz olması, surfaktan sentezindeki

bozukluk ve salgılanmasındaki yetersizlik RDS etiyojisinde rol oynamaktadır (65). RDS bulguları olan bebeklerde surfaktan uygulanması için ülkemizde önerilen FiO₂ ihtiyacının ≥ 40 üzerinde olmasıdır (25). Surfaktan uygulandığında akciğere homojen dağılmalı ve işlem sırasında invaziv mekanik ventilasyon süresi kısa olmalıdır. Entübasyon-surfaktan verilmesi – ekstübasyon (EN-SUR-E) yöntemi bu hedefe ulaşır. Bu yöntem bazı yenidoğanların ekstübe edilememesi ya da yeniden entübasyon ihtiyacı oluşması nedeniyle bazen başarısız olmaktadır (112). Entübasyon uygulanmadan daha az invaziv daha ince bir katater ile hastanın spontan solunumu sırasında surfaktan uygulaması alternatif olmuştur. Kribs ile arkadaşlarıyla geliştirilen LISA yöntemiyle endotrakeal tüp yerine bir katater trakeaya yerleştirilip surfaktan uygulanmaktadır (113). Surfaktan replasman tedavisine yönelik hem ulusal ve hem de son Avrupa klavuzlarında RDS bulguları olan ve spontan soluyan yenidoğanlara surfaktan verilmesi için LISA'nın uygun bir yöntem olabileceğinden dan bahsedilmektedir (114, 115). LISA yönteminin hastalardaki mekanik ventilasyon ihtiyacını azaltması ve daha az invaziv olması nedeniyle dünya genelinde kullanımı yaygınlaşmaktadır (116). Bizim çalışmamızda da RDS bulguları olan 12 hastaya surfaktan verildi; 7 hastaya ENSURE yöntemiyle, 5 hastaya da LISA yöntemiyle verildi. Bizim hasta grubumuzda entübe takip edilen hasta bulunmayıp, surfaktan uygulamasından sonra da entübasyon ihtiyacı olan hastamız olmadı. Surfaktan uygulanan hasta sayısının az olması verilme yöntemine bağlı meydana gelen farklılıkları incelememiz açısından yeterli değildir.

Umbilikal kord kanında ölçülen kortizol düzeyi ile RDS ve YGT gibi solunum problemleri gelişimi ile arasındaki ilişkiyi gösteren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır (109, 117). 121 yenidoğanın dahil edildiği kord kanında kortizol düzeyinin değerlendirildiği bir çalışmada; 3 grup oluşturulup kortizol düzeyleri karşılaştırılmış ve RDS gelişimi ile ilişkisi incelenmiştir. Prematüre bebeklerin miad doğmuş bebeklere kıyasla kortizol düzeyinin anlamlı düzeyde düşük bulunduğu görülmüştür. RDS gelişen bebeklerin kortizol düzeyinin RDS gelişmeyen bebeklere göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür (118). Yine yapılan başka bir çalışmada RDS gelişimine bağlı fetal kortizol düzeyinin değerlendirilmiş olup RDS gelişen yenidoğan bebeklerin fetal kortizol düzeyinin solunum problemi olmayan bebeklere göre önemli ölçüde düşük olduğu görülmüştür (117). Yapılan bir çalışmada ikiz gebeliklerde umbilikal kord kanındaki kortizol düzeyi ile RDS ve YGT gelişimi arasındaki ilişki araştırılmış olup; ikiz gebeliklerde RDS ve YGT gelişen bebeklerin kord kanındaki kortizol düzeyi RDS ve

YGT gelişmeyen bebeklere göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (119). RDS ve YGT gibi solunum morbiditesi olan yenidoğan bebeklerin umbilikal kord kanında ölçülen kortizol düzeyi, solunum problemi olmayan sağlıklı yenidoğanlara göre önemli derecede düşük bulunmuştur (109). Çalışmamızda hasta grubumuz içerisinde RDS bulguları olan ve surfaktan verilen 12 hastamız bulunmakta idi. Surfaktan ihtiyacı olan bebeklerle surfaktan ihtiyacı olmayan bebeklerin kord kanındaki kortizol düzeyi karşılaştırıldığında surfaktan ihtiyacı olan 12 hastanın kortizol düzeyi daha düşük olmasına rağmen surfaktan ihtiyacı olan ve olmayan grup arasında kortizol düzeyi açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Çalışmamızda surfaktan ihtiyacı olan ve surfaktan ihtiyacı olmayan bebeklerin kord kanındaki epinefrin düzeyi karşılaştırıldığında; surfaktan ihtiyacı olan 12 hastanın epinefrin düzeyi daha düşük olmasına rağmen surfaktan ihtiyacı olan ve olmayan grup arasında epinefrin düzeyi açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde RDS bulguları olan bebeklerde kord kanındaki kortizol düzeyi düşük çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamasının; çalışmamızda RDS bulguları olan hasta sayısının yetersiz olmasına ve literatürde RDS bulguları olan ve çalışmaya dahil edilen bebekler genellikle prematüre bebeklerde oluşurken bizim çalışma grubumuzun gestasyon haftaları daha ileri olan geç preterm, erken term ve term bebeklerden oluşuyor olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Literatüre ek olarak çalışmamızda hastaların aldığı en yüksek FiO_2 değeri ile kortizol ve epinefrin düzeyi arasındaki korelasyon incelendi. Çalışmamızda hasta grubumuzdaki yenidoğanların aldığı en yüksek FiO_2 değeri ile kortizol düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü. Bu negatif korelasyon bebeğin kord kanındaki kortizol düzeyi düştükçe FiO_2 ihtiyacının artacağını göstermektedir. Hastaların aldığı en yüksek FiO_2 değeri ile epinefrin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü. Bilebildiğimiz kadarıyla literatürde yenidoğanlarda solunum desteği sırasında verilen FiO_2 düzeyi ile kortizol ve epinefrin ilişkisini inceleyen çalışma yoktur.

Literatürde mekanik ventilatöre bağımlı pretermelerde düşük doz deksametazon tedavisinin, ekstübasyonu kolaylaştırdığı ve mekanik ventilatörde kalma süresini kısalttığı bildirilmiştir (120). Bir çalışmada da doğumdan sonra geç dönemde mekanik ventilatörden ayrılamayan pretermelerde kortikosteroid kullanımının uzun vadede olumsuz nörogelişimsel sorunları artırmadan bebeğin mekanik ventilatörden ayrılmasına katkı sağladığı rapor edilmiştir (121). Literatüre bakıldığında pretermelerde doğum sonrası

kortizol uygulamaları ile mekanik ventilatör ve oksijen ihtiyacının azaldığını gösteren çalışmalar olsada bilebildiğimiz kadarıyla yenidoğanda kord kanında ölçülen kortizol ve epinefrin düzeyi ile oksijen ihtiyacı süresi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda hastaların oksijen ihtiyacı süresi ile kord kanı kortizol ve epinefrin düzeyi arasındaki korelasyon incelendi. Hastaların oksijen ihtiyacı süresi ile kortizol ve epinefrin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü. Bu negatif korelasyon hastanın kortizol ve epinefrin düzeyi düştükçe yenidoğan yoğun bakım ünitesinde oksijen alma süresinin uzadığını göstermektedir. Esasında çalışmamız bu anlamda dikkat çekici bulgular sunmaktadır. Her ne kadar literatürde spesifik olarak kord kanı kortizol ve epinefrin düzeylerinin oksijen desteği süresi ile ilişkisini inceleyen çalışma olmasa da erken doğum tehdidi olan bebeklerde antenatal steroid uygulamasının solunum desteği ihtiyacını azalttığı bilinmektedir. Antenatal steroid kullanımının ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada %42,9 olduğu bildirilmiştir (122). Bu bağlamda ülkemizde antenatal steroid kullanımının artırılmasının gerektiği aşıkardır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya hasta grubu olarak 71 yenidoğan, kontrol grubu olarak 72 yenidoğan olmak üzere toplam 143 yenidoğan dahil edildi. Hasta grubunda 25 kız, 46 erkek, kontrol grubunda 34 kız, 38 erkek bebek bulunmakta idi.
2. Hasta grubundaki bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması $2918,37 \pm 491,95$ gr, gestasyon haftası ortalaması $36,41 \pm 1,02$ hafta, anne yaşı ortalaması $31,14 \pm 4,56$ yıl, kontrol grubundaki bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması $2919,19 \pm 356,45$ gr, gestasyon haftası ortalaması $36,40 \pm 1,01$ hafta, anne yaşı ortalaması $30,86 \pm 4,51$ yıl idi.
3. Hasta grubundaki yenidoğanların 1.dk Apgar skorunun ortalama $6,34 \pm 0,99$, 5.dk APGAR skorunun ortalama $7,63 \pm 0,86$, 10.dk Apgar skorunun ortalama $8,52 \pm 0,77$ idi. Hasta grubunda 1.dk, 5.dk ve 10. dk Apgar skoru anlamlı düşük bulundu ($p < 0.001$).
4. Kontrol grubunda kortizol ($p < 0.001$) ve epinefrin ($p = 0.006$) düzeyinde anlamlı düzeyde yükseklik olduğu görüldü.
5. Kız ve erkek cinsiyet arasında kortizol ve epinefrin düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark olmadığı görüldü.
6. 35,36,37 ve 38. Gestasyon haftalarında doğan bebeklerin kortizol ve epinefrin düzeyleri arasında istatistiksel açıdan herhangi bir fark olmadığı görüldü.
7. Kortizol ve epinefrin düzeyleri arasında anlamlı düzeyde pozitif korelasyon olduğu görüldü ($r: 0.394$, $p < 0.001$).
8. CPAP ihtiyacı olan hastaların kortizol düzeyi CPAP ihtiyacı olmayanlara göre anlamlı biçimde düşük bulundu ($p = 0.003$).
9. CPAP ihtiyacı olan hastaların epinefrin düzeyi daha düşük olmasına rağmen CPAP ihtiyacı olan ve olmayan grup arasında epinefrin düzeyi açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p = 0.326$).
10. Hastaların CPAP' ta minimum kalma süresi 2,00 saat, CPAP'ta maksimum kalma süresi 120,00 saat olup ortalama CPAP' ta kalma süresi $27,42 \pm 26,89$ saat idi.
11. Yenidoğanların CPAP ta kalma süresi ile epinefrin ve kortizol düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü (sırasıyla $p: 0.596$, $r: -0.082$, $p: 0.631$, $r: -0.074$).

12. Surfaktan ihtiyacı olan hastaların epinefrin ve kortizol düzeyleri daha düşük olmasına rağmen surfaktan ihtiyacı olan ve olmayan grup arasında epinefrin ve kortizol düzeyi açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü (sırasıyla $p=0.170$, $p=0.349$).
13. YDYBÜ ne yatırılan hastaların aldığı en yüksek FiO_2 değeri ile kortizol düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ($r:-0.258$, $p:0.029$). Bu sonuç bebeğin kord kanındaki kortizol düzeyi ne kadar düşük olursa FiO_2 ihtiyacının o kadar yüksek olacağı anlamına gelmektedir.
14. YDYBÜ ne yatırılan hastaların aldığı en yüksek FiO_2 değeri ile epinefrin düzeyi arasında anlamlı bir korelasyon olmadığı görüldü ($r:-0.187$, $p:0.118$).
15. Hastaların minimum oksijen ihtiyacı süresi 1,00 gün, maksimum oksijen ihtiyacı süresi 26,00 gün olup ortalama oksijen ihtiyacı süresi $4,56 \pm 4,97$ gün idi.
16. Hastaların oksijen ihtiyacı süresi ile kortizol düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü. ($r:-0.269$, $p:0.022$). Bebeğin kord kanındaki kortizol düzeyi düşükçe yenidoğan yoğun bakım ünitesinde oksijen alma süresinin uzadığı görülmüştür.
17. Hastaların oksijen ihtiyacı süresi ile epinefrin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon olduğu görüldü ($r:-0.239$, $p:0.045$). Bebeğin kord kanındaki epinefrin düzeyi düşükçe yenidoğan yoğun bakım ünitesinde oksijen alma süresinin uzadığı görülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Sinha SK, Donn SM. Fetal-to-neonatal maladaptation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006; 11(3): 166–73.
2. Crowley MA. Neonatal respiratory disorders. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant.* (10th ed.) Philadelphia, Elsevier Saunders; 2015:1113-36.
3. Gouyon JB, Ribakovskiy C, Ferdynus C, Quantin C, Sagot P, Gouyon B. Severe respiratory disorders in term neonates. *Paediatric and Perinatal Epidemiology.* 2008; 22(1): 22–30.
4. Hibbard JU, Wilkins I, Sun L, Gregory K, Haberman S, Hoffman M, et al. Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA.* 2010; 304(4): 419–25.
5. Jobe AH. Effects of Chorioamnionitis on the Fetal Lung. *Clinics in Perinatology.* 2012; 39(3): 441.
6. Bak SY, Shin YH, Jeon JH, Park KH, Kang JH, Cha DH, et al. Prognostic factors for treatment outcomes in transient tachypnea of the newborn. *Pediatr Int.* 2012; 54(6): 875–80.
7. Annagür A, Altunhan H, Arıbaş S, Konak M, et al. Yenidoğan yoğun bakım ünitesine solunum sıkıntısı nedeniyle yatan hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi. *Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi.* 2012; 37(2): 90-7.
8. Tutdibi E, Gries K, Bücheler M, Misselwitz B, Schlosser RL, Gortner L. Impact of labor on outcomes in transient tachypnea of the newborn: population-based study. *Pediatrics.* 2010; 125(03): 577-83.
9. Parker TA, Kinsella JP. Respiratory distress in the preterm infant. In: Gleason CA, Devaskar SU, editors. *Avery's Diseases of Newborn.* (9th ed) Philadelphia, Elsevier Saunders; 2012: 668-77.
10. Davidoff MJ, Dias T, Damus K, Russell R, Bettgowda VR, Dolan S, et al. Changes in the gestational age distribution among U.S. singleton births: impact on rates of late preterm birth, 1992 to 2002. *Semin Perinatol.* 2006; 30(1): 8–15.
11. Darcy Mahoney A, Jain L. Respiratory Disorders in Moderately Preterm, Late Preterm, and Early Term Infants. *Clinics in Perinatology.* 2013; 40(4): 665-78.
12. Guglani L, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Transient Tachypnea of the Newborn. *Pediatr Rev.* 2008; 29(11): 59–65.
13. Katz C, Bentur L, Elias N. Clinical implication of lung fluid balance in the perinatal

- period. *Journal of Perinatology*. 2011; 31(4): 230–5.
14. Jain L, Eaton DC. Physiology of Fetal Lung Fluid Clearance and the Effect of Labor. *Semin Perinatol*. 2006; 30(1): 34–43.
 15. Olver RE, Walters D V., Wilson SM. Developmental Regulation of Lung Liquid Transport. *Annu. Rev. Physiol*. 2004; 66: 77–101.
 16. Özlü F, Tunç A, Yıldızdaş HY. Geç prematüre doğan bebeklerin sorunları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2017; 26(4): 521–39.
 17. Yurdakök M. Respiratuar distres sendromunun ve yenidoğanın geçici takipnesinin kalıtsal yönü. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2006; 49: 229-46.
 18. Moresco L, Calevo MG, Baldi F, Cohen A, Bruschetti M. Epinephrine for transient tachypnea of the newborn. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;23(5).
 19. Hillman NH, Kallapur SG, Jobe AH. Physiology of Transition from Intrauterine to Extrauterine Life. *Clinics in Perinatology*. 2012; 39(4): 769-83.
 20. Burri PH. Fetal and Postnatal Development of the Lung. *Ann. Rev. Physiol*. 2003; 46: 617–28.
 21. Elias N, O’Brodovich H. Clearance of Fluid From Airspaces of Newborns and Infants. *Neoreviews*. 2006; 7(2): e88–94.
 22. Morton SU, Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clinics in Perinatology*. 2016; 43(3): 395-407.
 23. Mullassery D, Smith NP. Lung development. *Semin Pediatr Surg*. 2015; 24(4): 152–5.
 24. Orgeig S, Morrison JL, Sullivan LC, Daniels CB. The development of the pulmonary surfactant system. In: Harding R, Pinkerton KE, editors. *The Lung: Development, Aging and the Environment*. London, Academic Press; 2014:183-209.
 25. Peker E, Kırımı E, Köstü M, Tuncer O, Nuri Acar M. Yenidoğanda surfaktan uygulaması: Güncel Derleme. *Van Tıp Dergisi*. 2010; 17(2): 62–8.
 26. Moore K, Persaud T. Solunum sistemi. Çev: Dalçık H, Yıldırım M. *Klinik yönleriyle insan embriyolojisi*. İstanbul, Nobel tıp kitabevleri, 2008:197-209.
 27. Bland RD, Carlton DP, Jain L. Lung fluid balance during development and in neonatal lung disease. In: Bancalari E, Polin RA, editors. *The Newborn Lung Neonatology Questions and Controversies*. Philadelphia, Saunders Elsevier; 2008:141-65.

28. Helve O, Pitkänen O, Janér C, Andersson S. Pulmonary fluid balance in the human newborn infant. *Neonatology*. 2009;95 (4): 347-52.
29. Adamson TM, Boyd RD, Platt HS, Strang LB. Composition of alveolar liquid in the foetal lamb. *Journal of Physiol*. 1969; 204: 159–168.
30. Sambalingam D, Rubin LP. Neonatal Respiratory Disease. In: Bradley P, Fuhrman JJZ, editors. *Pediatric Critical Care*. (5th ed.) Philadelphia, Elsevier; 2016:662-81.
31. Moessinger AC, Collins MH, Blanc WA, Rey HR, James LS. Oligohydramnios-Induced Lung Hypoplasia: The Influence of Timing and Duration in Gestation. *Pediatric Research* 1986; 20(10): 951–4.
32. Moessinger AC, Harding R, Adamson TM, Singh M, Kiu GT. Role of lung fluid volume in growth and maturation of the fetal sheep lung. *Journal of Clinical Investigation*. 1990; 86(4): 1270.
33. Koshy S, Beard LL, Kuzenko SR, Li T, Folkesson HG. Lung fluid absorption is induced in preterm guinea pigs ventilated with low tidal volumes. *Experimental Lung Research*. 2011; 37 (1): 44–56.
34. Gandhi SG, Law C, Duan W, Otulakowski G, O’Brodivich H. Pulmonary neuroendocrine cell-secreted factors may alter fetal lung liquid clearance. *Pediatric Research*. 2009; 65 (3): 274–8.
35. Gidener S, Arıcı MA. Glukokortikoidler. *Turkiye Klinikleri Journal of Hematology Special Topics*. 2012;5 (1):25-33.
36. Jesse NM, McCartney J, Feng X, Richards EM, Wood CE, Keller-Wood M. Expression of ENaC subunits, chloride channels, and aquaporins in ovine fetal lung: ontogeny of expression and effects of altered fetal cortisol concentrations. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2009; 297: 453–61.
37. Smith DE, Otulakowski G, Yeager H, Post M, Cutz E, O’Brodivich HM. Epithelial Na⁺ Channel (ENaC) Expression in the Developing Normal and Abnormal Human Perinatal Lung. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000; 161(4): 1322–31.
38. Raju TN, Higgins RD, Stark AR, Leveno KJ. Optimizing care and outcome for late-preterm (near-term) infants: a summary of the workshop sponsored by the National Institute of Child Health and Human Development. *Pediatrics*. 2006; 118(3): 1207-14.
39. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective caesarean section. *Br J Obstet*

- Gynaecol. 1995; 102(2): 101-6.
40. Machado LU, Fiori HH, Baldisserotto M, Ramos Garcia PC, Vieira AC, Fiori RM. Surfactant deficiency in transient tachypnea of the newborn. *The Journal of Pediatrics*. 2011; 159(5): 750-4.
 41. Hirata K, Nozaki M, Mochizuki N, Hirano S, Kazuko Wada. Impact of time to neonatal transport on outcomes of transient tachypnea of the newborn. *American Journal of Perinatology*. 2019; 36(10): 1090-96.
 42. Avery ME, Gatewood OB, Brumley G. Transient tachypnea of newborn. Possible delayed resorption of fluid at birth. *American Journal of Diseases of Children*. 1966; 111(4): 380-5.
 43. Atasay B, Ergun H, Okulu E, Mungan Akın I, Arsan S. The association between cord hormones and transient tachypnea of newborn in late preterm and term neonates who were delivered by cesarean section. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2013; 26(9): 877-80.
 44. Ramachandrappa A, Jain L. Elective cesarean section: it's impact on neonatal respiratory outcome. *Clinics in Perinatology*. 2008; 35(2): 373-7.
 45. Liem JJ, Huq SI, Ekuma O, Becker AB, Kozyrskyj AL. Transient tachypnea of the newborn may be an early clinical manifestation of wheezing symptoms. *The Journal of Pediatrics*. 2007; 151(1): 29-33.
 46. Alhassen Z, Vali P, Guglani L, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Recent Advances in Pathophysiology and Management of Transient Tachypnea of Newborn. *Journal of Perinatol*. 2021; 41: 6–16.
 47. Swezey N, Tchepichev S, Gagnon S, Fertuck K, O'Brodivich H. Female gender hormones regulate mRNA levels and function of the rat lung epithelial Na channel. *The American Journal of Physiology*. 1998; 274(2 Pt 1): 379-86.
 48. Pinter E, Peyman JA, Snow K, Jamieson JD, Warshaw JB. Effects of maternal diabetes on fetal rat lung ion transport. Contribution of alveolar and bronchiolar epithelial cells to Na⁺-K⁺-ATPase expression. *Journal of Clinical Investigation*. 1991; 87(3): 821-30.
 49. Mitanchez D, Burguet A, Simeoni U. Infants born to mothers with gestational diabetes mellitus: mild neonatal effects, a long-term threat to global health. *The Journal of Pediatrics*. 2014; 164(3): 445-50.
 50. Kheir AM, Ahmed TA. Prevalence, risk factors and short term outcome of infants with transient tachypnea of the newborn in sudan. *European Journal of*

- Pharmaceutical and Medical Research. 2016 ;3(10): 23-6.
51. Chasen ST, Madden A, Chervenak FA. Cesarean delivery of twins and neonatal respiratory disorders. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999; 181(5): 1052-6.
 52. Takaya A, Igarashi M, Nakajima M, Miyake H, Shima Y, Suzuki S. Risk factors for transient tachypnea of the newborn in infants delivered vaginally at 37 weeks or later. *Journal of Nippon Medical School*. 2008; 75(5): 269-73.
 53. Coşar H, Bulut Y, Yılmaz Ö, Temur M. The Comparison of Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation with Nonsynchronised Intermittent Mandatory Ventilation in Newborn with Respiratory Failure and Transient Tachypnea. *The Journal of Pediatric Research*. 2016; 3(3): 154-8.
 54. Hermansen CL, Mahajan A. Newborn respiratory distress. *American Family Physician*. 2015; 92 (11): 994-1002.
 55. Copetti R, Cattarossi L. The “double lung point”: an ultrasound sign diagnostic of transient tachypnea of the newborn. *Neonatology*. 2007; 91(3): 203-9.
 56. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013; 14(1): 29-36.
 57. Demirel G, Uras N, Celik IH, Canpolat FE, Dilmen U. Nasal intermittent mandatory ventilation versus nasal continuous positive airway pressure for transient tachypnea of newborn: a randomized, prospective study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2013; 26(11): 1099-102.
 58. Kasap B, Duman N, Ozer E, Tatli M, Kumral A, Ozkan H. Transient tachypnea of the newborn: Predictive factor for prolonged tachypnea. *Pediatrics International*. 2008; 50(1): 81-4.
 59. Dehdashtian M, Aletayeb M, Malakian A, Aramesh MR, Malvandi H. Clinical course in infants diagnosed with transient tachypnea of newborn: A clinical trial assessing the role of conservative versus conventional management. *Journal of the Chinese Medical Association*. 2018; 81(2): 183-6.
 60. Kültürsay N, Bilgen H, Türkyılmaz C. Prematüre ve hasta term bebeğin beslenmesi rehberi. *Türk Neonatoloji Derneği*. 2018; 53: 128-37.
 61. Kalra VK, Lee HC, Sie L, Ratnasiri AW, Underwood MA, Lakshminrusimha S. Change in neonatal resuscitation guidelines and trends in incidence of meconium aspiration syndrome in California. *Journal of Perinatology*. 2020; 40(1): 46-55.
 62. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant

- in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012.
63. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Respiratory support in preterm infants at birth. *Pediatrics*. 2014; 133(1): 171-4.
 64. Dilmen U, Özdemir R, Tatar Aksoy H, Uras N, Demirel N, Kırımı E et al. Early regular versus late selective poractant treatment in preterm infants born between 25 and 30 gestational weeks: a prospective randomized multicenter study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2014; 27(4): 411-5.
 65. Lagoski M, Hamvas A, Wambach JA Pathophysiology and Management of Respiratory Distress Syndrome. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. Philadelphia: Mosby Elsevier, eleventh edition, 2019: 1159-1170.
 66. Besnard AE, Wirjosoekarto SAM, Broeze KA, Opmeer BC, Mol BWJ. Lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count for fetal lung maturity: a meta-analysis. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2013; 169(2): 177-83.
 67. Pramanik AK. Respiratory Distress Syndrome. In: Rosenkrantz T, Respiratory Distress Syndrome. New York, 2020.
 68. St Clair C, Norwitz ER, Woensdregt K, Cackovic M, Shaw JA, Malkus H. et al. The probability of neonatal respiratory distress syndrome as a function of gestational age and lecithin/sphingomyelin ratio. *American Journal of Perinatology*. 2008; 25(8): 473–80.
 69. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AN. et al; NICHD Neonatal Research Network. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007; 196(2): 147, e1–e8.
 70. Dizdar EA, Sari FN, Aydemir C, et al. A randomized, controlled trial of poractant alfa versus beractant in the treatment of preterm infants with respiratory distress syndrome. *American Journal of Perinatology*. 2012; 29(2): 95- 100.
 71. Kale Çekinmez E, Yıldızdaş HY, Özlü F. Archives Medical Review Journal Respiratuar Distres Sendromu ve Komplikasyonları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2013; 22(4): 615-30.
 72. Dağlıoğlu T, Ovalı F. Solunum sıkıntısı ve respiratuar distres sendromu. *Neonatoloji*. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Matbaacılık. 2017; 331-46.

73. Rudolph AJ, Desmond MM, Pineda RG. Clinical diagnosis of respiratory difficulty in the newborn. *Pediatr. Clin. North. Am.* 1966; 13(3): 669-92.
74. Dilmen U, Özdemir R, Tatar Aksoy H, et al. Early regular versus late selective poractant treatment in preterm infants born between 25 and 30 gestational weeks: a prospective randomized multicenter study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27(4): 411-415.
75. Saugstad OD. Delivery room management of term and preterm newly born infants. *Neonatology.* 2015; 107(4): 365-371.
76. Eke AC, Chalaan T, Shukr G, Eleje GU, Okafor CI. A systematic review and meta-analysis of progestogen use for maintenance tocolysis after preterm labor in women with intact membranes. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016; 132(1): 11-16.
77. Stock SJ, Bricker L, Norman JE, West HM. Immediate versus deferred delivery of the preterm baby with suspected fetal compromise for improving outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2016; 2016(7): 473-80.
78. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017;2016(7): 473-80.
79. Oygür N, Önal E, Zenciroğlu A. Türk Neonatoloji Derneği Doğum Salonu Yönetimi Rehberi; 2016, p:1-41.
80. Singh N, Halliday HL, Stevens TP, Sures G, Soll R, Rojas-Reyes MX. Comparison of animal-derived surfactants for the prevention and treatment of 72 respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015; 2015(12). 473-80.
81. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001; 2015(12): 473-80.
82. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2012 Nov 14; 11: CD001456.
83. Dyer J. Neonatal Respiratory Distress Syndrome: Tackling A Worldwide Problem. *J Clin Ecz Ther.* 2019; 44(1): 12-14.
84. Nissen M. Congenital and neonatal pneumonia. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2007; 8(3): 195-203.
85. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatrics in*

- Review. 2014; 35(10): 417-29.
86. Liszewski MC, Stanescu AL, Phillips GS, Lee EY. Respiratory distress in neonates: underlying causes and current imaging assessment. *Radiologic Clinics*. 2017; 55(4): 629-644.
 87. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005; 90: F211–F219.
 88. Naeye RL, Dellinger WS, Blanc WA. Fetal and maternal features of antenatal bacterial infections. *Journal of Pediatric*. 1971; 79: 733–739.
 89. Bang AT, Bang RA, Tale O, Sontakke P, Solanki J, Wargantiwar R, Kelzarkar P. Reduction in pneumonia mortality and total childhood mortality by means of communitybased intervention trial in Gadchiroli, India. *The Lancet*. 1990; 336 (8709): 201-6.
 90. Randis TM, Polin RA. Early-onset group B Streptococcal sepsis: new recommendations from the Centres for Disease Control and Prevention. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2012; 97(4): F291-F294.
 91. Hooven TA, Polin RA. Pneumonia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2017; 22(4): 206-213.
 92. Gorycki T, Lasek I, Kamiński K, Studniarek M. Evaluation of radiation doses delivered in different chest CT protocols. *Polish journal of radiology*. 2014; 79: 1-5.
 93. Iuri D, De Candia A, Bazzocchi M. Evaluation of the lung in children with suspected pneumonia: usefulness of ultrasonography. *La radiologia medica*. 2009; 114(2): 321-330.
 94. Chang SD, Munk PL. (2014). The changing landscape of radiology: ultrasound training for nonradiologists. *Canadian Association of Radiologists Journal*. 2014; 65(1): 1-1.
 95. Edwards MS, Martin RJ, Fanaroff AA, MC W. Postnatal bacterial infections. Philadelphia: Mosby 2006; 791-830 p.
 96. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition*. 2005; 90(3): F211-9.
 97. Tekinalp G, Yurdakök M, Erdem G. Yenidoğan Pnömonisi. *Türk Neonatoloji Derneği*, 2004; p457-61.
 98. Iqbal Q, Younus MM, Ahmed A, Ahmad I, Iqbal J, Charoo BA, Ali SW. (2015). Neonatal mechanical ventilation: Indications and outcome. *Indian journal of critical*

- care medicine. 2015; 19(9): 523-27.
99. Hansen AK, Wisborg K, Uldbjerg N, Henriksen TB. Risk of respiratory morbidity in term infants delivered by elective caesarean section: cohort study. *BMJ*. 2008; 336(7635): 85-7.
 100. Derbent A, Tatli MM, Duran M, Tonbul A, Kafali H, Akyol M, et al. Transient tachypnea of the newborn: effects of labor and delivery type in term and preterm pregnancies. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2011; 283(5): 947-51.
 101. Huang K, Yan S, Wu X, Zhu P, Tao F. Elective caesarean section on maternal request prior to 39 gestational weeks and childhood psychopathology: a birth cohort study in China. *BMC Psychiatry*. 2019 ;19(1): 22.
 102. Ahimbisibwe A, Coughlin K, Eastabrook G. Respiratory Morbidity in Late Preterm and Term Babies Born by Elective Caesarean Section. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2019; 41(8): 1144-49.
 103. Türk Jinekoloji Ve Obstetrik Derneği (TJOD) 2013 Sezaryen Raporu (Erişim Tarihi:09.03.2019) Web Sayfası: <https://www.medikalakademi.com.tr/wp-content/uploads/2013/06/tjod-sezaryen-raporu-2013.pdf>.
 104. Chavan S, Malwade SD, Kumari S, Garud BP, Agarkhedkar S. Incidence, Clinical Features, and Outcomes of Transient Tachypnea of the Newborn at a Tertiary Care Center in Western India. *Cureus*. 2022; 14(4): e23939.
 105. Dani C, Reali M, Bertini G, Wiechmann L, Spagnolo A, Tangucci M, et al. Risk factors for the development of respiratory distress syndrome and transient tachypnoea in newborn infants. *Italian Group of Neonatal Pneumology*. 1999; 14(1): 155-9.
 106. Kayırana SM, Erçin S, Kayırana P, Gürsoy T, Gurakana B. Relationship between thyroid hormone levels and transient tachypnea of the newborn in late- preterm, early-term, and term infants. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2017; 28: 1-5.
 107. Bhakoo ON, Narang A, Karthikeyan G, Kumar P. Spectrum of Respiratory Distress in Very Low Birthweight Neonates. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2000; 67(11): 803-4.
 108. Uslu S, Zubarioglu U, Bulbul A. Early respiratory outcomes of late preterm infants. *Şişli Etfal Hastanesi Tıp Bülteni*. 2017; 51(3): 184-90.
 109. Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Mano Y, Hua L, Kikkawa F. Impact of warning bleeding on the cortisol level in the fetus and neonatal RDS/TTN in cases of

- placenta previa. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2015; 28(9): 1057- 60.
110. Khushdil A, Baqai S, Ahmed M, Ahmed Z. Role of corticosteroids in reducing respiratory morbidity in neonates delivered by elective cesarean section before 39 weeks. *Journal of College of Physicians and Surgeons Pakistan*. 2018; 28(12): 906-9.
111. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Loannidis JP, McGoldrick E. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018; 2018(8): 803-4.
112. Brix N, Sellmer A, Jensen MS, Pedersen LV, Henriksen TB. Başarısız bir ENTübasyon-SURaktif-Ekstübasyon prosedürünün belirleyicileri: bir kohort çalışması. *BMC Pediatri*. 2014; 14: 155.
113. Göpel W, Kribs A, Ziegler A, et al. Avoidance of mechanical ventilation by surfactant treatment of spontaneously breathing preterm infants (AMV): an open-label, randomised, controlled trial. *The Lancet*. 2011; 378: 1627-34.
114. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, ve diğerleri. Solunum Sıkıntısı Sendromunun Yönetimine İlişkin Avrupa Konsensüs Kılavuzları - 2016 Güncellemesi. *Neonatoloji*. 2017; 111: 107-25.
115. Gortner L, Schuller SS, Herting E. İnceleme, erken doğmuş yenidoğanlarda daha az invazif yüzey aktif madde uygulamasının daha az komplikasyona yol açtığını göstermektedir. *Acta Pediatri*. 2018; 107: 736-43.
116. Kurepa D, Perveen S, Lipener Y, Kakkilaya V. Literatürün gözden geçirilmesiyle Amerika Birleşik Devletleri'nde daha az invazif yüzey aktif madde uygulamasının (LISA) kullanımı. *Journal of Perinatology*. 2019; 39: 426-32.
117. Sybulski S, Maughan GB. Relationship between cortisol levels in umbilical cord plasma and development of the respiratory distress syndrome in premature newborn infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1976; 125: 239-43.
118. Srivastava T, Merchant RH, Ambadekar MC Cord blood cortisol levels and respiratory distress syndrome. *Indian Pediatr*. 1994; 31: 923-8.
119. Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Mano Y, Nakano T, Hua L, et al. Relationship between the cortisol levels in umbilical cord blood and neonatal RDS/TTN in twin pregnancies. *J Matern Neonatal Med*. 2016; 29(13): 2151-6.
120. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB. Low-Dose Dexamethasone

- Facilitates Extubation Among Chronically Ventilator-Dependent Infants: A Multicenter, International, Randomized, Controlled Trial. 2006; 117(1): 75-83.
121. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017; 2018(1): 1627-34.
 122. Koc E, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isik D, Hirfanoglu IM, Tunc T, et al. Early neonatal outcomes of very-low-birth-weight infants in Turkey: A prospective multicenter study of the Turkish Neonatal Society. PLOS ONE. 2019; 14(12): e0226679.

