

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

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

Cemile Mukadder Özkılınç (0000-0003-1667-1274)¹, Emine Esin Yalınbaş (0000-0002-3944-7972)²

ÖZ

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada yenidoğan geçici takipnesi tanısı alan term ve geç preterm yenidoğanlarla, kontrol grubunda kortizol, epinefrin, serbest T4 (sT4), serbest T3 (sT3) ve tiroid stimulan hormon (TSH) serum düzeylerini belirlemeyi; yenidoğanın geçici takipnesi (YGT) gelişimiyle bu stres hormon düzeyleri arasındaki ilişkiyi saptamayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: YGT tanısı alan term (n: 25), geç preterm (n: 20) hasta ile kontrol (n: 45) grubu olmak üzere toplam 90 yenidoğan çalışmaya alındı. Gestasyonel hafta, doğum şekli (elektif sezaryen (C/S), eylemli C/S, vajinal), cinsiyet, doğum ağırlığı, Apgar skorları ve anneye ait özellikler kaydedildi. Hastalardan postnatal 18.-24 saatler arasında serum kortizol, epinefrin, sT4, sT3 ve TSH hormon düzeyleri için kan örnekleri alındı.

BULGULAR: Gruplar arasında demografik özellikler açısından fark yoktu, elektif C/S grubunda YGT gelişme riski yüksek saptandı. Hasta (term+geç preterm) grubunda kontrol grubuna göre serum kortizol seviyelerinde istatistiksel olarak fark saptanmadı; sT4 ve sT3 seviyeleri benzer olarak bulundu. TSH ve epinefrin düzeyleri ise YGT tanılı yenidoğan grubunda anlamlı düşük bulundu. Geç preterm hasta grubunda kontrol grubuna göre kortizol, epinefrin, TSH hormon seviyeleri düşükken; sT3 sT4 seviyelerinin benzer olduğu saptandı. Term hasta grubuyla kontrol grubu hormon seviyeleri arasında anlamlı fark saptanmadı

1Mengücek Gazi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği, Kütahya, Türkiye

2Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji, Kütahya, Türkiye

Sorumlu yazar yazışma adresi:

Esin YALINBAŞ: Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi, Neonatoloji, Kütahya, Türkiye

E-mail: esinylnbs@gmail.com

Geliş tarihi/Received: 21.06.2020

Kabul tarihi/Accepted: 26.09.2020

Yayın hakları Güncel Pediatri'ye aittir.

Güncel Pediatri2020;18(3):358-69

TARTIŞMA ve SONUÇ: Çalışmamızda; YGT tanılı grupta, kontrol grubuna göre TSH, epinefrin düzeyleri düşük saptanmış ancak literatürden farklı olarak gruplar arasında kortizol, sT3 ve sT4 düzeylerinde fark bulunmamıştır. Bu sonuçlarla; TSH ve epinefrinin fetal akciğer sıvı emilimi ile postnatal pulmoner adaptasyon mekanizmasını düzenlemede etkili olabileceğini düşünmekteyiz

Anahtar Kelimeler: Yenidoğanın geçici takipnesi, epinefrin, kortizol, tiroid hormonu

ABSTRACT

INTRODUCTION: In this study, we aimed to define the serum levels of cortisol, epinephrine, free T4 (fT4), free T3 (fT3) and thyroid stimulating hormone (TSH) in term and late preterm newborns with TTN and control group; to determine the relationship between the development of TTN and these stress hormone levels.

MATERIALS and METHODS: 90 newborns, including term (n: 25), late preterm (n: 20) patient diagnosed of TTN and control group (n: 45), were included in the study. Gestational week, type of delivery (elective cesarean section(C/S), activated C/S, vaginal), gender, birth weight, Apgar scores and maternal characteristics were recorded. Blood samples were obtained from the patients for serum cortisol, epinephrine, fT4, fT3 and TSH hormone levels between 18.- 24. hours postnatally.

RESULTS: There was no difference in demographic characteristics between the groups ($p > 0.05$), and the risk of developing TTN was determined highly in the elective C/S group ($p < 0.05$). Although serum cortisol levels there was no statistically significant difference; the sT4 and sT3 levels were similar. TSH and epinephrine levels were significantly lower in the newborn group diagnosed with TTN ($p < 0.05$). Although cortisol, epinephrine and TSH hormone levels were lower in the late preterm patient group compared to the control group ($p < 0.05$); sT3 sT4 levels were found to be similar ($p > 0.05$). There was no significant difference between term patient group and control group hormone levels ($p > 0.05$).

CONCLUSIONS: In our study; In our study; when the group diagnosed with TTN was compared with the control group, TSH and epinephrine levels were found to be low, but unlike the literature, there was no difference in the levels of cortisol, fT3 and fT4. With these results; we think that TSH and epinephrine may be effective in regulating fetal lung fluid absorption and postnatal pulmonary adaptation mechanism.

Key words: Transient tachypnea of newborn, epinephrine, cortisol, thyroid hormone.

GİRİŞ

Yenidoğan döneminde en sık solunum sıkıntısı nedeni olarak yenidoğanın geçici takipnesi (YGT) bildirilmektedir (1). Bu hastalığın term yenidoğanlarda 1000 canlı doğumda 3,6-5,7 oranında, prematür yenidoğanlarda 1000 canlı doğumda 10 oranında görüldüğü tahmin edilmektedir (2).

Yenidoğanın geçici takipnesi kendi kendini sınırlayan iyi seyirli klinik bir tablodur (3). Başlıca bilinen risk faktörleri; elektif sezaryan(C/S) doğum, prematürite, erkek cinsiyet, maternal diyabet ve makrozomidir(4).Klinik olarak yaşamın ilk 6 saati içinde takipnenin (>60/dakika) başlaması; respiratuar distres sendromu, konjenital pnömoni gibi diğer solunum sıkıntısı yapan nedenlerin dışlanması ve radyolojik olarak YGT'nin desteklenmesiyle tam konmaktadır(5). Akciğer grafisinde havalanma artışı, diyafragma düzleşmesi, bronkovasküler görünümde artış, fissürlerde ve plevrada sıvı görünümü gibi radyolojik bulguların görülmesi tanıyı desteklemektedir (6). Klinik olarak çoğunlukla 24-72 saat içinde takipnede gerileme olmaktadır (7). Ancak bazı olgularda persistan pulmoner hipertansiyon, akciğer hava kaçağı sendromları ve hipoksi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir(8). İnvasiv mekanik ventilatör desteği gerektiren ağır solunum sıkıntısı nadir olup, genellikle %40'ın altında oksijen desteği yeterli olmaktadır (7, 8).

İntrauterin hayattan ekstrauterin hayata geçişte fetal akciğer sıvısının gecikmiş ya da yetersiz geri emilimi ile YGT geliştiği bilinmektedir (9, 10). Yenidoğanın geçici takipnesipatofizyolojisindeki bu fetal akciğer sıvısının emilim süreci ve bunu etkileyen faktörler tam olarak açıklanamamıştır(11). Alveolarepitelyal hücrelerindeki amilorid duyarlı Na^+ kanallarının (ENaC) sorumlu olduğu Na^+ transportunun, fetal akciğer sıvısının reabsorbsiyonundaprimar mekanizma olduğu düşünülmektedir (12). Akciğer epitelinde alveol lümeninden interstisyuma doğru olan Na^+ hareketi iki basamaklı bir süreçtir. Birinci basamakta bazolateral yüzeydeki $Na^+ -K^+ -ATPaz$ tarafından, Na^+ iyonları hücre dışına aktif olarak pompalanmaktadır. Sodyumun interstisyuma çıkması hücre içinde elektrokimyasal bir gradient fark oluşturmaktadır. İkinci basamakta; Na^+ , hücre zarının apikal yüzünde bulunan ENaC yoluyla epitel hücresi içine pasif olarak girmektedir. Sodyum ile beraber alveol lümenindeki fetal akciğer sıvısı da pasif olarak interstisyuma taşınmaktadır (10).

Geç gebelik döneminde alveolarepitel hücrelerindeki ENaC ekspresyonunda artış olmaktadır (5). Yenidoğanın geçici takipnesigelişen geç preterm ve term bebeklerde ENaC alt birimlerinin ekspresyonunun düşük olduğu gösterilmiştir (10).Epitelyal sodyum kanalları yoluyla Na^+ geri emilimini etkileyen faktörler olarak glukokortikoidler, oksijen, katekolaminler, tiroid hormonları ve surfaktan araştırılmıştır (12). Postnatalhormonaldeğişiklikler ile fetal akciğer sıvısı geri emilimi arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar yetersizdir.

Bu çalışmanın amacı, yenidoğan geçici takipnesi tanısı almış term ve geç preterm yenidoğanlardakortizol, epinefrin, TSH, sT4, sT3 hormon serum seviyelerini belirlemek; YGT gelişimi ile bu stres hormon düzeyleri arasındaki olası ilişkiyi araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu prospektif çalışma Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Haziran-Aralık 2018 tarihleri arasında doğan yenidoğanlarda yapıldı. Çalışma öncesi Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alındı (30.05.2018 tarih ve 2018/8-02 sayılı karar). Çalışma öncesinde yeterli sayıda denekle %95 güven aralığında, %5 hata payı ve %80 güç kabul edildiğinde araştırmayı yürütmek için en az toplam 84 olgu hesaplandı (her iki grup için 42 olgu). Çalışmaya alınan tüm yenidoğanların ebeveynlerine aydınlatılmış onam formu imzalatıldı. Gebelik süresine göre 34-41⁶ gestasyonel haftalarında doğup; YGT tanısıyla Haziran-Aralık 2018 tarihleri arasında yenidoğan yoğun bakım (YDYB) ünitesinde yatan, çalışmayı kabul eden ve aşağıda ayrıntılarıyla belirtilen dışlama kriterlerine sahip olmayan, 45 yenidoğan YGT hasta grubu ve poliklinik kontrolüne gelen 45 sağlıklı yenidoğan kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Yenidoğanlar gestasyonel haftalarına göre geç preterm (34-36⁶ gestasyonel hafta) ve term (37-41⁶ gestasyonel hafta) olarak iki alt gruba ayrıldı. Çalışmaya YGT tanılı 25 term ile 20 geç preterm yenidoğan, 28 sağlıklı term yenidoğan ve 17 sağlıklı geç preterm toplam 90 yenidoğan dahil edildi. Doğum şekli, anne yaşı, parite, doğum ağırlığı, Apgar skorları (1 ve 5.dakika) ve cinsiyet verileri kaydedildi. Yenidoğanlar, doğum şekillerine göre elektif C/S, eylemli C/S ve vajinal yolla doğanlar olarak belirtildi. Yenidoğan geçici takipnesi tanısı klinik ve radyolojik bulgular birlikte değerlendirilerek konuldu: Doğumdan sonra ilk altı saat içinde başlayan takipne (solunum sayısı >60/dakika), inleme, burun kanadı solunumu, retraksiyon, takipnenin en az 12 saat devam etmesi, akciğer grafisinde YGT ile uyumlu patolojik bulgulardan en az birinin olması (belirgin santral vasküler işaretler, interloberfissürlerde sıvı görünümü, simetrik perihilerkonjesyon, bilateral havalanma artışı, diyafragma düzleşmesi ve/veya artmış ön arka çap) YGT olarak değerlendirildi.

Diğer solunumsal (konjenitalpnömoni, respiratuardistressendromu, mekonyumaspirasyon sendromu, konjenital kalp hastalıklar) ya da solunumsal olmayan (hipokalsemi, inatçı hipoglisemi, polisitemi) takipne nedenleri dışlanmıştır (6, 8, 13). İntrauterin büyüme geriliği, 34 gestasyonel haftadan önce veya 41⁶gestasyonel haftadan sonra doğmuş olma, yenidoğanın sağlık durumunu etkileyebilecek olan maternal durumlar (diyabetik, koryoamniyonit, preeklamsi), perinatalasfiksi (5. dakika Apgar skoru<7), erken neonatal sepsis için risklerin olması (18 saati geçen uzamış erken membran rüptürü, maternal ateş) ve konjenital malformasyonlar dışlanma kriterleri olarak kabul edildi (12, 14). Çalışma kriterlerine uygun yenidoğanlardan 18.-24. saatlerde venöz kan örnekleri toplandı. Kortizol, TSH, sT3, sT4 serum hormon düzeyleri için 2 cc venöz kan biyokimya tüpüne alınarak fotometrik yöntemle dayalı Beckman CoulterUniCel DxI800 cihazı ile ölçüldü (BeckmanCoulter, Miami, FL, USA). Epinefrin düzeyi için 2 cc venöz kan biyokimya tüpüne alınarak 3500/dk devirde +4 °C'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar çalışılmaya kadar -80 °C de muhafaza edilerek, serum epinefrin düzeyi 'enzyme linked immunosorbent assay' (ELİSA) prensibine dayalı mikropate okuyucu ile ölçüldü (BMG LabtechSpectrostarNano, GmbH, Ortenberg, Germany).

İstatistiksel analiz: Elde edilen tüm veriler istatistiksel olarak değerlendirildi. İstatistiksel analiz için SPSS for Windows 10.00 kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, kategorik değişkenler için sayı ve yüzdeler, sayısal değişkenler için ortalama±standart sapma, min-max değerleri ve ortanca olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Gruplarda karşılaştırmalar için Ki-kare testi kullanıldı. Ortalamalarının karşılaştırılmasında normal dağılıma uyan verilerde Studentt-testi, normal dağılıma uymayan verilerde Mann-Withney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyini belirlemek için, %95 güven aralığında ve $p<0,05$ anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

Çalışmamıza solunum sıkıntısı nedeniyle YDYB'a yatırılarak YGT tanısı alan 45 geç preterm ve term bebek dahil edildi. Yenidoğanın geçici takipnesi tanımlı hasta grubunun 20'si (%44,5) geç preterm, 25'i (%55,5) term grup içerisinde yer almaktaydı. Kontrol grubunun 17'si (%37,8) geç preterm, 28'i (%62,2) term grup içerisinde yer almaktaydı. Hasta grubunun 24'ünün (%53,3) kız, 21'inin (%46,7) erkek olduğu, kontrol grubunun 21'i (%46,7) kız, 24'ü (%53,3) erkek idi.

Gestasyonel yaş, doğum ağırlığı, cinsiyet, parite ve anne yaşı gruplar arasında benzerdi ($p>0,05$). Gruplar arasında 1. ve 5. dakika Apgarskorlaması ve doğum şekli açısından fark saptandı ($p<0,05$). Olgularımızın demografik özellikleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1: Demografik bilgilerin, doğuma ve anneye ait verilerin YGT tanımlı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan grubundaki dağılımı

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

Ort±Std: Ort±Std:ortalama±standart deviaton. Min-Max: minimum, maximum. SVY:spontan vajinal yolla, C/S:sezaryen,X²:ki kare testi, t:Student t testi

Çalışmaya dahil edilen yenidoğanların hepsi non-invazivmekanik ventilatör desteği aldı. Mekanik ventilatör desteği nazal CPAP (Sürekli Pozitif Hava Yolu Basıncı) ve nazal IPPV (Aralıklı Pozitif Basıncılı Ventilasyon) ile yapılmış olup bir tane yenidoğan bebek entübe PC-SIMV (Basınç Kontrollü Senkronize Aralıklı Zorunlu Ventilasyon) modunda mekanik ventilatör desteği aldı. Ortalama mekanik ventilatörde kalış süresi $34,02 \pm 29,37$ saattir. Ortalama yatış süresi $6 \pm 2,4$ gün bulundu. Yenidoğanın geçici takipnesikomplikasyonu olarak; YGT tanılı 45 yenidoğandan sadece birinde (%2,2) pnömotoraks gelişirken, persistanpulmoner hipertansiyon gözlenmedi.

Olgularımızın doğum şekli verileri Tablo 2’de görülmektedir. Elektif C/S grubunda vajinal yolla doğan grubuna göre YGT gelişimi yüksek saptandı ($p < 0.05$). Eylemli C/S grubu ile vajinal yolla doğanlar grubu arasında YGT gelişimi açısından fark saptanmadı ($p > 0.05$). Elektif C/S yolla doğan yenidoğanlarda eylemli C/S yolla doğanlara göre YGT gelişim riski yüksek bulundu ($p < 0.05$) (Tablo2).

Tablo 2: Doğum şekillerine göre olguların dağılımı

Doğum Şekli	YGT tanılı grup	Sağlıklı grup	Toplam	p
SVY	11(%24,4)	25(%55,5)	36(%40)	0.001 ^α
C/S	Elektif	4(%9)	28(%31,1)	0.516 ^β
	Eylemli	16(%35,5)	26(%28,9)	0.001 ^γ
Toplam	45(%50)	45(%50)	90(%100)	0.001 ^μ

α :SVY ile Elektif C/S’nin YGT tanılı vaka ve kontrol grubu arasında kıyaslaması
β: SVY ile Eylemli C/S’nin YGT tanılı vaka ve kontrol grubu arasında kıyaslaması
γ: Elektif C/S ile Eylemli C/S’nin YGT tanılı vaka ve kontrol grubu arasında kıyaslaması
μ: SVY ile C/S’nin YGT tanılı vaka ve kontrol grubu arasında kıyaslaması
YGT:Yenidoğanın geçici takipnesi, SVY:spontan vajinal yolla, C/S:sezaryen

Hasta grubunda (term+geçpreterm) kontrol grubuna göre serum kortizol, epinefrin, TSH hormon düzeyleri daha düşük saptanmakla beraber; sadece TSH ve epinefrin hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı ($p < 0,05$). sT4 ve sT3hormon düzeyleri her iki grupta da benzer bulundu. Hasta geç preterm grubunda kontrol grubuna göre kortizol, epinefrin ve TSH seviyeleri düşük saptandı ($p < 0,05$); sT4 ve sT3 seviyeleri her iki grupta da benzer bulundu (Tablo 3). Hastaterm grubunda kontrol grubuna göre epinefrin, TSH hormon seviyeleri daha düşük;kortizol ise yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel olarak bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). sT4, sT3 hormon seviyeleri benzer idi (Tablo 3).

Tablo 3: Yenidoğanın geçici takipnesi ile tanımlı yenidoğan ve sağlıklı yenidoğan gruplarının kortizol, epinefrin, sT3, sT4, TSH değerleri ve karşılaştırması

Grup	Kortizol (ug/dL)	Epinefrin (ng/mL)	sT3 (pg/mL)	sT4 (ng/mL)	TSH (uIU/mL)
Geç preterm					
YGT (n:20)					
Ort ±Std	6,25±5,77	21,34±11	3,20±0,76	1,67±0,35	8,05±5,78
Median	3,15	17,13	3,14	1,76	6,89
Min-Max	0,60-17,70	11,89-57,97	1,92-4,42	0,86-2,09	1,12-20,36
Kontrol (n:17)					
Ort ±Std	11,47±11,99	115,14±130,71	3,50±0,70	1,67±0,33	14,44±8,82
Median	9,60	31,77	3,52	1,73	16,39
Min-Max	2,20-51,70	11,56-391,23	2,33-5,00	1,10-2,47	2,36-26,67
Z	-1,97	-2,15	-1,03	-0,53	-2,35
p	0,049	0,032	0,300	0,594	0,019
Term					
YGT (n:25)					
Ort ±Std	11,57±12,31	23,70±12,76	3,47±0,93	1,64±0,46	9,23±6,86
Median	8,5	18,34	3,21	1,59	6,91
Min-Max	1,70-55,40	9,78-50,59	2,37-6,98	1,02-3,27	2,89-34,57
Kontrol (n:28)					
Ort ±Std	10,65±6,07	66,85±97,04	3,70±0,73	1,74±0,48	11,50±9,25
Median	9,65	19,57	3,55	1,59	8,97
Min-Max	2,80-25,80	11,67-362,56	2,62-5,81	1,21-2,95	2,14-46,11
Z	-0,75	-1,04	-1,52	-0,71	-0,96
p	0,454	0,297	0,130	0,476	0,336
Geç preterm+Term					
YGT (n:45)					
Ort ±Std	9,21±10,20	22,65±11,97	3,35±0,86	1,66±0,41	8,73±6,36
Median	5,70	17,9	3,20	1,67	6,91
Min-Max	0,60-55,40	9,78-57,97	1,92-6,98	0,86-3,27	1,12-34,57
Kontrol (n:45)					
Ort ±Std	10,96±8,67	85,09±112,03	3,63±0,72	1,72±0,43	12,61±9,10
Median	9,60	19,79	3,50	1,66	9,98
Min-Max	2,20-51,70	11,56-391,23	2,33-5,81	1,10-2,99	2,14-46,11
Z	-1,90	-2,159	-1,85	-0,327	-2,12
p	0,060	0,031	0,060	0,744	0,034

YGT:Yenidoğanın geçici takipnesi, sT4:serbest T4, sT3:serbest T3, TSH:tiroid stimulan hormon.
Ort±Std:ortalama±standart deviaton

TARTIŞMA

Çalışmamızda; YGT tanılı hasta grubunda TSH ve epinefrin düzeyleri düşük saptandı ve literatürden farklı olarak hasta grubuyla kontrol grubu arasında kortizol, sT3 ve sT4 düzeylerinde fark bulunmadı. Özellikle elektif C/S yolla doğan bebeklerde de literatür ile uyumlu olarak YGT gelişme riskini yüksek olduğu gözlemlendi.

Doğum eylemiyle indüklenen hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın aktivasyonu ve buna bağlı olarak katekolamin ve kortikosteroid hormon düzeylerindeki artışın elektif C/S doğumda gerçekleşmemesinin akciğer olgunlaşmasını geciktirdiği varsayılmaktadır(15). Solunum morbidite insidansı eylemli C/S yolla doğan yenidoğanlarda 12,2/1000, elektif C/S yolla doğan yenidoğanlarda 35,5/1000 ve spontan vajinal yolla doğan yenidoğanlarda 5.3/1000 olarak saptanmıştır (2). Bizim çalışmamızda da olduğu gibi elektif C/S yolla doğanlarda vajinal yolla doğanlara göre, YGT riskinin ve yoğun bakıma yatış oranlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır(3). Literatürde elektif C/S doğum, YGT için değiştirilebilir bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (2). Kheir ve ark. (16) yaptığı çalışmada YGT tanısı alan yenidoğanların çoğunluğu (%75,3) C/S yolla doğmuştur. Çalışmalarındaki sezaryen doğumlara bakıldığında çok büyük kısmı elektif C/S (%68,7) yolla, az bir kısmı acil şartlarda C/S (%31,3) yolla doğum yapmıştır.

Perinatal dönemde artan kortizol ve tiroid hormonları ile doğum öncesi katekolaminlerin respiratuar epiteli klor sekrete eden membrandan baskın olarak sodyum absorpsiyonu yapan membrana dönüştürmektedir (5). Gebelik haftası arttıkça fetustakortikosteroid seviyelerinin yükseldiği; artan kortizol etkisiyle ENaCa alt birimi mRNA ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (17). Glukokortikoidlerin, aynı zamanda akciğer alveolarepitel hücrelerinin adrenerjik ajanlara ve tiroid hormonlarına olan duyarlılığını arttırdığı da gösterilmiştir (18). Atasay ve ark. (12) C/S yolla doğan 34. gestasyonel haftadan büyük yenidoğanlarda; umbilikal kord adrenokortikotropik hormon (ACTH), kortizol, epinefrin, TSH, sT4 ve sT3 düzeylerini YGT olan ve solunum sıkıntısı olmayanlarda karşılaştırdıkları çalışmalarında; kord ACTH, kortizol ve sT3 düzeylerinin düşük ve epinefrin düzeylerinin ise yüksek olduğunu saptamışlardır. Epinefrin düzeylerinin yüksek saptanmasını; steroidin yetersiz olabileceği C/S doğum ortamında yeterli miktarda ENaC bulunmaması nedeniyle, yüksek kord epinefrin düzeylerinin sıvı klirensi üzerine bir etkisinin olamayacağı şeklinde açıklamışlardır. Tsuda ve ark. (19) çalışmalarında ise, 53 ikiz gebelikten olan yenidoğanların venöz umbilikal kord kanında bakılan kortizol düzeyleri YGT gelişen grupta düşük düzeylerde izlenmiştir.

Çalışmamızda; YGT tanısı alan grupta TSH ve epinefrin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı düşük saptandı. Yapılan çalışmalarda umbilikal kordtan alınan kan örneklerinde hormon düzeyleri bakılırken, bizim çalışmamızda 18.-24. saatlerde alınan venöz kan örneklerinde hormon düzeyleri bakılmış olması ve örnek alınma zamanındaki farklılıklara bağlı olarak bu sonucu vardığımızı düşünmekteyiz.

Plasenta previa tanılı anne bebeklerinin incelendiği Tsuda ve arkadaşlarının (20) çalışmasında; maternal kanamanın oluşturduğu stres sonucu artan hormonların YGT'ye karşı koruyucu önemli bir faktör olduğu

vurgulanmıştır. YGT tanısı alan plasenta previalı anne bebeklerinde venöz umbilikal kord kanındaki kortizol ve epinefrin düzeyleri daha düşük seviyelerde olmasına rağmen istatistiksel olarak sadece kortizol anlamlı düşük saptanmıştır. Çalışmanın sonucunda kanama nedeniyle acil C/S yolla doğan yenidoğanlarda, strese sekonder olarak artan kordon kanı kortizol düzeyleri yüksek ve YGT gelişme oranı düşük bulunmuştur. Bu çalışma, stres hormonlarının fetal akciğer sıvısı geri emiliminde önemli bir rol oynadığını vurgulamaktadır.

Yapılan çalışmalarda, doğum süreci bittikten ve hasta semptomatik olduktan sonra eksojen steroid ve/veya katekolamin verilmesinin fetal akciğer sıvısı geri emilimine yarar sağlamadığı belirtilmiştir (21). Khushdil ve ark. (22) 37.-39. gebelik haftalarındaki gebelere deksametazon uygulanmasının, elektif C/S yolla doğan yenidoğanlardaki solunum sıkıntısı morbidite riskini önemli ölçüde azalttığını bildirmiştir. Yine yapılan başka bir çalışmada elektif C/S yolla doğan 37. gestasyonel haftadan büyük, doğumdan 48 saat önce betametazon uygulanan anne bebeklerinde daha düşük oranda YGT geliştiği bildirilmektedir (23). Steroidlerin ENaC gen ekspresyonunu artırması ve aktivasyonu yoluyla alveolar boşluklardan sıvı emilimini arttırdığı bilinmekle beraber; klinik uygulamada YGT gelişimini önlemek için antenatal steroid tedavisi önerilmemektedir (20,21). Çalışmamızda YGT gelişen geç pretermelerde kortizol seviyeleri düşük saptanırken, term grubunda ise diğer çalışmalardan farklı olarak kortizol düzeylerinde fark saptanmadı. Özellikle kortizolün stres sonrasında salgılanması, geç preterm grubunda da vaginal yol ile doğum sayısının az olmasının kortizol düzeyinde düşüklüğe neden olduğu bunun da geç pretermelerde fetal akciğer maturasyonunu yavaşlatabileceği sonucuna vardık.

Katekolaminlerin fetal akciğer sıvısının emilimini arttırmadaki önemi yapılan çalışmalarda vurgulanmıştır. Endojen katekolaminler, doğumdan sonraki ilk birkaç dakika içinde, akciğer epiteli boyunca aktif sodyum taşınmasını indükleyerek fetal alveolar sıvının geri emilimine yardımcı olmaktadır. YGT gelişen bebeklerde gelişmeyenlere göre katekolamin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. İnhalasyon epinefrinin YGT'li hastalara uygulandığı tek bir çalışmada gruplar arasında takipnenin düzelme hızında bir fark bulunmamıştır (24).

Fetal akciğer sıvısı geri emilimi üzerine tiroid hormonlarının etkisi hayvan deneylerinde araştırılmış olup, Bhargava ve ark. (25) sıçanların doğrudan distal akciğerlerine uyguladıkları T3'ün, akciğer sıvısının geri emilimini hızlandırdığı ve bununla birlikte Na-K-ATPaz enzim aktivitesini de arttırdığını göstermişlerdir. Ayrıca T3 hormonu, alveolar hücrelerdeki Na⁺ pompalarını uyararak fetal akciğer sıvısının geri emilimini arttırdığı (27) ve tek başına T3'ün ENaC α alt birimi transkripsiyonunu etkilemediği, glukokortikoidle uyarılmış transkripsiyonunu güçlendirdiği vurgulanmıştır (26). Yapılan insan çalışmalarında da tiroid hormonları ile solunum morbiditesi arasında anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Yine bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada düşük total T4 düzeyleri ile YGT'nin şiddeti arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (28). Paul ve ark. (29) mekanik ventilasyon desteği alan term ve geç preterm yenidoğanlarda, hastalık şiddeti ile tiroid hormonları (TSH, sT3, sT4 ve total T4) ve kortizol düzeyleri arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında; kortizol düzeyi açısından anlamlı sonuç

bulunamazken, sT4 düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında ters korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Retrospektif olarak yapılan bir araştırmada; YGT tanısı alan hastalar geç preterm, erken term ve term olarak üç gruba ayrılmış, doğum sonrası ilk 48 saatte tiroid hormonları (TSH ve T4) ölçülerek kontrol grupları ile karşılaştırılmıştır (30). Kontrol grubuna göre YGT tanısı olan geç preterm ve erken term yenidoğanlarda T4 düzeyleri düşük; hasta term grupta ise TSH düzeyleri yüksek saptanmıştır (30). Çalışmamızda literatürden farklı olarak sT3, sT4 hormon düzeyleri hasta (term+geçpreterm) ve kontrol grupları arasında benzer iken; TSH hormon düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Gruplara ayrı ayrı bakıldığında ise geç preterm ve term grubunda sT3, sT4 düzeylerinde yine fark yokken, TSH düzeyleri geç preterm grubunda daha düşük saptandı. Term hasta grubunda ise fark saptanmadı, bu durumun ise özellikle geç pretermelerde hipotalamus pituitar tiroid aksının immatür olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Sonuç olarak; geç preterm ve term yenidoğanlarda; özellikle serum epinefrin, TSH gibi hormon düzeyleri düştükçe, YGT gelişim riskinin arttığı, bununla birlikte; kortizol, epinefrin, TSH, sT4, sT3 hormon düzeyleri YGT gelişimine etkisinin, geniş hasta serilerinde yapılan randomize kontrollü çalışmalarla araştırılmasının yararlı olabileceğini, elde ettiğimiz verilerimizin konuyla ilgili sonraki çalışmalara katkı sağlayacağını düşünmekteyiz.

Bu çalışmanın kısıtlılığı, örneklem büyüklüğünün nispeten küçük olmasıdır.

Çıkar çatışması: Yoktur

Finansman desteği: Yoktur

KAYNAKLAR

1. Golshantafti M, Yavari T, Afrand M. Risk of wheezing attacks in infants with transient tachypnea newborns. Iran J Pediatr. 2016;26:e2295.
2. Buchiboyina A, Jasani B, Deshmukh M, Patole S. Strategies for managing transient tachypnea of the newborn-a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016;30:1524-32.
3. Tutdibi E, Gries K, Bucheler M, Misselwitz B, Schlosser RL, Gortner L. Impact of labor on outcomes in transient tachypnea of the newborn: population-based study. Pediatrics 2010;125:e577-83.
4. Heinonen S, Suvari L, Gissler M, Pitkanen O, Andersson S, Helve O. Transient tachypnea of the newborn is associated with an increased risk of hospitalization due to respiratory syncytial virus bronchiolitis. Pediatr Infect Dis J. 2019;38:419-21.

5. Guglani L, Ryan R, Lakshminrusimha S. Risk factors and management of transient tachypnea of the newborn. *Pediatric Health* 2009;3:251-60.
6. Keles E, Yazgan H, Gebesce A, Pakir E. The type of anesthesia used during cesarean section is related to the transient tachypnea of the newborn. *ISRN Pediatr* 2013;2013:264340.
7. Coşar H, Bulut Y, Yılmaz Ö, Temur M. Yenidoğan geçici takipnesi ve solunum yetmezliği olan yenidoğanlarda senkronize aralıklı zorunlu ventilasyon ile senkronize olmayan nazal aralıklı zorunlu ventilasyonun karşılaştırılması. *The Journal of Pediatric Research* 2016;3:154-8.
8. 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. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1099-102.
9. Hirata K, Nozaki M, Mochizuki N, Hirano S, Wada K. Impact of time to neonatal transport on outcomes of transient tachypnea of the newborn. *American Journal of Perinatology* 2018;36: 1090-6.
10. Katz C, Bentur L, Elias N. Clinical implication of lung fluid balance in the perinatal period. *Journal of Perinatology* 2011;31:230-5.
11. Cakan M, Nalbantoglu B, Nalbantoglu A, Demirsoy U, Say A. Correlation between transient tachypnea of the newborn and wheezing attack. *Pediatrics International* 2011;53:1045-50.
12. Atasay B, Ergun H, Okulu E, Mungan Akin 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. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26:877-80.
13. 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;50:81-4.
14. 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. *J Chin Med Assoc.* 2017;81:183-6.
15. Kurek Eken M, Sahin Ersoy G, Cetinkaya S, Cam C, Karateke A. The effect of labour pain in caesarean delivery on neonatal and maternal outcomes in a term low-risk obstetric population. *Journal of Obstetrics And Gynaecology.* 2017;38:27-31.
16. Kheir AE, Ahmed TA. Prevalence, risk factors and short term outcome of infants with transient tachypnea of the newborn in sudan. *Eur J Pharm Med Res.* 2016;3:23-6.
17. 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.
18. Jain L, Eaton DC. Physiology of fetal lung fluid clearance and the effect of labor. *Seminars in perinatology* 2006;30:34-43.

19. 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 Fetal Neonatal Med.* 2016;29:2151-6.
20. 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. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28:1057-60.
21. 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.
22. 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. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28:906-9.
23. Sotiriadis A, Makrydimas G, Papatheodorou S, Ioannidis JP, McGoldrick E. Corticosteroids for preventing neonatal respiratory morbidity after elective caesarean section at term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;8:Cd006614.
24. Kao B, Stewart de Ramirez SA, Belfort MB, Hansen A. Inhaled Epinephrine for the Treatment of Transient Tachypnea of the Newborn. *J Perinatol.* 2008 Mar;28(3):205-10.
25. Bhargava M, Runyon MR, Smirnov D, Lei J, Groppoli TJ, Mariash CN, et al. Triiodo-L-thyronine rapidly stimulates alveolar fluid clearance in normal and hyperoxia-injured lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:506–12.
26. Maiden MJ, Torpy DJ. Thyroid hormones in critical illness. *Crit Care Clin.* 2018;35:375-88.
27. Janér C. Perinatal regulation of lung liquid absorption in pulmonary adaptation in newborn infants (PhD Thesis). Helsinki: Faculty of Medicine, University of Helsinki; 2016.
28. Ulanovsky I, Smolkin T, Almashanu S, Mashiach T, Makhoul IR. Hypothyroxinemia and risk for transient tachypnea of newborn. *J Pediatr.* 2016;179:266-8.e1.
29. Paul DA, Mackley A, Yenchu EM. Thyroid function in term and late preterm infants with respiratory distress in relation to severity of illness. *Thyroid.* 2010;20:189-94.
30. Kayiran SM, Ercin S, Kayiran P, Gursoy T, Gurakan B. Relationship between thyroid hormone levels and transient tachypnea of the newborn in late-preterm, early-term, and term infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;32:1342-6.