

## Yenidoğanın geçici takipnesinde diürez ve renal sodyum atılımı

Ayşe Korkmaz<sup>1</sup>, Gülsevin Tekinalp<sup>2</sup>, Murat Yurdakök<sup>2</sup>, Şule Yiğit<sup>2</sup>

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Pediyatri Doçenti, <sup>2</sup>Pediyatri Profesörü

**SUMMARY:** Korkmaz A, Tekinalp G, Yurdakök M, Yiğit Ş. (Department of Pediatrics, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey). Diuresis and renal sodium excretion in transient tachypnea of the newborn. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 2008; 51: 81-85.

Transient tachypnea of the newborn (TTN) results from delayed clearance of lung fluid, which is mainly dependent on lung epithelial Na<sup>+</sup> channel (ENaC) function. However, although fluid and Na<sup>+</sup> clearance is mainly regulated by ENaC-mediated renal tubular function, renal responses to this disturbed pulmonary fluid and Na<sup>+</sup> balance are not clearly defined. Therefore, we aimed to investigate the renal fluid and Na<sup>+</sup> balance by the amount of diuresis and Na<sup>+</sup> excretion in infants with TTN. Newborn infants with TTN were included in the study group, while healthy newborn infants served as the control group. All infants received standard nursery care and fluid volume. Daily total urine volume and fractional excretion of Na<sup>+</sup> (FENa) were calculated at the end of the first day of life. In infants with TTN, mean daily total urine volume (ml/kg/day), mean FENa and weight loss percentage were significantly lower when compared to the control group (24.2±2.6 ml/kg/day vs 27.2±5.1 ml/kg/day, 0.5±0.2 vs 0.6±0.2 and 5±1.1% vs 8±1.3%, respectively, p<0.05). This result was consistent with the result of a recent report about decreased serum levels of atrial natriuretic peptide (ANP) in infants with TTN. This decreased level of ANP may lead to inadequate inhibition of ENaC in renal tubular cells and decreased diuresis and natriuresis. In conclusion, decreased diuresis and natriuresis may have a pathophysiological importance in TTN.

**Key words:** newborn, infant, transient tachypnea, wet lung, diuresis, sodium.

**ÖZET:** Yenidoğanın geçici takipnesi (YGT) esas olarak akciğer epiteliyal Na<sup>+</sup> kanalı (ENaC) fonksiyonuna bağlı olan fetal akciğer sıvısının uzaklaştırılmasındaki gecikme sonucu gelişir. Organizmadan sıvı ve Na<sup>+</sup> klirensi benzer şekilde ENaC aracılıklı renal tübüler fonksiyon ile düzenlenmesine rağmen, bozulmuş olan bu pulmoner sıvı ve Na<sup>+</sup> dengesine olan renal yanıtlar tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada YGT olan yenidoğanlarda diürez ve natriürez düzeyinin belirlenerek renal sıvı ve Na<sup>+</sup> dengesinin araştırılması amaçlandı. YGT olan yenidoğanlar çalışma grubunu, sağlıklı yenidoğanlar ise kontrol grubunu oluşturdu. Tüm vakalara standart intravenöz sıvı ve oral beslenme uygulandı ve yaşamın ilk 24 saati sonunda tüm vakalarda günlük idrar çıkarımı (ml/kg/gün), fraksiyone sodyum atılımı (FENa) ve vücut ağırlığı kaybı hesaplandı. YGT olan grupta ortalama günlük idrar çıkarımı (24.2±2.6 ml/kg/gün), ortalama FENa (0.49±0.2) ve ortalama vücut ağırlığı kaybı (%5±1.1) kontrol grubuna göre (sırasıyla 27.2±5.1 ml/kg/gün, 0.64±0.2 ve %8±1.3, p<0.05) istatistiksel olarak önemli ölçüde düşük bulundu. Bu sonuçlar literatürde YGT olan yenidoğanlarda bildirilmiş olan düşük atriyal natriüretik peptid (ANP) düzeyleri ile uyumluydu. Bu düşük ANP düzeyinin renal tübüler hücrelerde ENaC'nın yetersiz inhibisyonuna ve sonuç olarak azalmış diürez ve natriürez neden olabileceği düşünüldü. YGT'nin patofizyolojisinde hem pulmoner hem de renal sıvı ve Na<sup>+</sup> transportunu etkileyen ortak sistemik faktörler etkili olabilir.

**Anahtar kelimeler:** yenidoğanın geçici takipnesi, yaş akciğer, diürez, sodyum.

Yenidoğanın geçici takipnesi (YGT) zamanına yakın ve zamanında doğan bebeklerde en sık görülen solunum sıkıntısı nedenidir. Etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, patogeneğinde erken postnatal dönemde fetal akciğer sıvısının uzaklaştırılmasındaki gecikme ve buna bağlı olarak gelişen interstisiyel alanlarda genişleme, alveoler hava tutulması ve azalmış akciğer kompliansı öne sürülmüştür<sup>1,2</sup>. Postnatal yaşama başarılı bir pulmoner adaptasyon için fetal alveol hücrelerindeki klor (Cl<sup>-</sup>) sekresyonunun belirgin olarak azalması veya güçlü bir sodyum (Na<sup>+</sup>) ve su absorpsiyonunun gerçekleşmesi gerekir. Perinatal akciğer sıvısının temizlenmesi akciğer epiteliyal Na<sup>+</sup> kanalları (ENaC) ile glukokortikoidler, aldosteron ve atrial natriüretik peptid (ANP) gibi değişik hormonal faktörlerin etkileşimi ile düzenlenir. Son yıllarda YGT'nin gelişmesinde genetik polimorfizme bağlı olarak yetersiz ENaC aktivitesinin ve alveoler epitelden azalmış Na<sup>+</sup> ve su transportunun rol oynadığı düşünülmektedir<sup>3-6</sup>.

Atrial natriüretik faktör natriürez, diürez ve vazodilatasyondan oluşan güçlü biyolojik etkileri ile elektrolit ve su homeostazında etkilidir<sup>7-8</sup>. Respiratuar distres sendromu olan prematüre bebeklerde, akciğer fonksiyonlarındaki düzelme ile dolaşımdaki ANP düzeyindeki akut yükselme arasında geçici bir ilişki olduğu gösterilmiş; bu düzelmenin artmış diürez ve natriürez sonucu gerçekleştiği öne sürülmüştür<sup>9-10</sup>. YGT'li bebeklerde serum ANP düzeylerinin azaldığı da gösterilmiştir<sup>11</sup>.

Yenidoğan bebeklerde akciğer sıvı dinamiklerindeki değişikliklere karşı böbrek işlevlerindeki değişiklikler daha az bilinmektedir ve YGT olan bebeklerde renal sıvı ve sodyum metabolizmasındaki olası değişiklikler incelenmemiştir. Sunduğumuz bu çalışmada YGT olan bebeklerde klinik tablonun en şiddetli olduğu yaşamın ilk günü içinde diürez ve idrarla sodyum atılımının araştırılması amaçlanmıştır.

### Materyal ve Metot

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'nde 2005 yılında prospektif olarak yapıldı. Çalışma grubu olarak gebelik yaşı 37-42 hafta arasında, doğum ağırlığı gebelik yaşına uygun, yaşamın ilk saati içinde YGT tanısı almış olan yenidoğanlar, kontrol grubu olarak da aynı gebelik yaşındaki sağlıklı

yenidoğanlar alındı. YGT şu şekilde tanımlandı: (1) Yaşamın ilk saati içinde başlayan ve 72 saatten fazla uzun sürmeyen ve inleme, takipne (>60/dk), retraksiyonlar ve/veya siyanoz gibi respiratuar distres bulgularının olması; (2) ön-arka akciğer grafisinde santral vaskülarizasyonda artma, havalanma artışı, interstisiyel ve plevral sıvı görünümü, interlober fissürlerde belirginleşme ve kardiyomegali olması; (3) ön-arka akciğer grafisinde neonatal pnömoni, mekonyum aspirasyon sendromu veya respiratuar distres sendromu ile uyumlu radyolojik bulguların olmaması<sup>1</sup>. Konjenital malformasyonu, kromozomal amomalisi, kalıtsal metabolik hastalığı, doğum ağırlığı gebelik yaşına göre küçük veya büyük olan yenidoğanlar ve metabolik asidoz nedeniyle intravenöz sodyum bikarbonat verilmesi gereken yenidoğanlar çalışmaya alınmadı.

Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi'ne kabul edildikten sonra YGT tanısı alan tüm yenidoğanlara standart bakım ve tedavi uygulandı. Bebekler 28-30°C sıcaklıkta ve %50 nemlendirme yapılmış küvözde giysisiz olarak izlendi. Oksijen desteği gerekli vakalarda nazal kanül, başlık veya nazal CPAP uygulaması ile verildi. İlk gün total intravenöz sıvı desteği 70 ml/kg/gün %10 dekstroz olarak verildi. Oral beslenmeyi tolere eden bebeklerde ilk gün yenidoğan maması (Aptamil-1®, Milupa, GmbH, Friedrichsdorf, Germany) kullanıldı ve oral veya orogastrik sonda ile beslenme yapıldı. Her beslenmede bebeğin aldığı mama hacmi total günlük sıvı hacminden düşüldü ve böylece ilk 24 saat içindeki total sıvı hacmi sabit olarak tutuldu. YGT tanısı alan bebeklerin hiçbirine intravenöz/oral olarak furosemid verilmedi. Kontrol grubundaki yenidoğanlar ise hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü'nde doğum sonrası ilk gün annelerinin değişik nedenlerle anne sütü ile besleyemediği yenidoğanlar arasından seçildi ve kotta izlendiler. Kontrol grubundaki yenidoğanlara intravenöz sıvı verilmedi. Bu gruba ilk 24 saat yalnızca 70 ml/kg/gün hacminde, günde sekiz kere aynı yenidoğan maması ile beslenme yapıldı. Çalışma ve kontrol grubu arasında ilk 24 saat içindeki oral/intravenöz sodyum alımı farkını en aza indirmek amacıyla standart yenidoğan maması ile beslenme seçildi.

Tüm yenidoğanlarda yaşamın ilk 24 saati içindeki idrar hacminin hesaplanması için polietilen idrar torbaları kullanıldı ve diaper

bölgesi açık olarak izlendi. Her idrar yapma sonrası idrar hacmi kayıt edildi ve idrar torbaları değiştirildi Kız bebeklerde idrar torbası dışına kaçan idrar hacmi diaper bezi tartılarak ölçüldü. Tüm yenidoğanlarda 24. saat sonunda vücut ağırlığı, toplam idrar hacmi, son idrar örneğinde  $\text{Na}^+$  ve kreatin düzeyleri, periferik venöz kanda plazma sodyum ve kreatin düzeyleri belirlendi. Günlük idrar çıkarımı ml/kg/gün olarak belirlendi. Plazma ve idrar sodyum ve kreatin düzeyleri "Hitachi P Modular Ssystem P 800, Tokyo, Japan" aleti ile analiz edildi. Fraksiyone sodyum atılımı aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

$$\text{FE Na (\%)} = \frac{\text{İdrar Na}^+ \times \text{Plazma Kreatin} \times 100}{\text{İdrar Kreatin} \times \text{Plazma Na}^+}$$

İstatistiksel analizler "Statistical Package for Social Sciences (SPSS for Windows 11.0) Chicago, USA" programı kullanılarak yapıldı. Parametrik dağılımlı değişkenler Student t testi ile, non-parametrik olanlar Mann-Whitney testi ile değerlendirildi. P değerinin <0.05 olması istatistiksel olarak önemli olarak değerlendirildi.

### Bulgular

Çalışmaya 32 yenidoğan alındı ve bunlardan 17'si (%53.1) YGT tanısı ile çalışma grubu içinde, 15'i de (%46.9) kontrol grubu içinde yer aldı. Çalışma ve kontrol gruplarının ortalama

gebelik yaşları ve doğum ağırlıkları, cinsiyet dağılımı, doğum şekilleri ve ortalama beşinci dakika Apgar skorları ve prenatal steroid tedavisi sıklığı arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo I). Her iki grup arasında yaşamın ilk 24 saati sonunda ortalama plazma sodyum ve kreatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0.05$ ). Buna karşılık çalışma grubunda 24 saatin sonundaki ortalama vücut ağırlığı kaybı (%), ortalama günlük idrar çıkarımı (ml/kg/gün), ortalama idrar sodyum düzeyi ve ortalama FENa kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük olarak bulundu (Tablo II).

### Tartışma

Bu çalışmada YGT olan yenidoğanlarda yaşamın ilk gününde diürezin ve natriürezin azaldığı gösterilmiştir. Bu sonuç yenidoğanın intrauterin yaşamdan ekstrauterin yaşama geçişi sırasında hem pulmoner hem de renal sıvı ve  $\text{Na}^+$  klirensini etkileyen ortak sistemik faktörlerin etkisi olduğunu düşündürmüştür.

Yenidoğanın geçici takipnesi artmış bir neonatal akciğer su içeriği ile karakterlidir ve patofizyolojide ENaC aracılığıyla gerçekleşen akciğer aktif epitelyal  $\text{Na}^+$  ve su transportundaki yetersizlik önemli rol oynar<sup>3-6</sup>. ENaC su ve  $\text{Na}^+$  absorpsiyonunun temel olduğu başlıca pulmoner epitel hücreleri, renal tübül hücreler ve kolonik epitel hücreleri olmak üzere birçok dokuda

**Tablo I.** Çalışma ve kontrol grubunun demografik ve klinik özellikleri

	Çalışma grubu (n=17)	Kontrol grubu (n=15)	p
Cinsiyet (Erkek/Kız)	10/7	9/6	> 0.05
Doğum şekli (vajinal/sezaryen)	6/11	10/5	> 0.05
Gebelik yaşı (hafta)*	37.7 ± 1.7	37.6 ± 1.5	> 0.05
Doğum ağırlığı (gr)*	3130 ± 371	3141 ± 351	> 0.05
Apgar Skoru (5. dk)*	8.0 ± 1.5	8.4 ± 1.3	> 0.05
Antenatal steroid, n (%)	3 (18.0)	2 (13.3)	> 0.05

\* ortalama ± standart sapma.

**Tablo II.** Çalışma ve kontrol gruplarında üriner indeksler

	Çalışma Grubu (n=17)	Kontrol Grubu (n=15)	p
24 saatte doğum ağırlığı kaybı (%)	5.0 ± 1.1	8.0 ± 1.3	< 0.05
İdrar hacmi (ml/kg/gün)	24.2 ± 2.6	27.4 ± 5.1	< 0.05
Plazma $\text{Na}^+$ (mEq/l)*	135.8 ± 1.9	134.9 ± 1.8	> 0.05
İdrar $\text{Na}^+$ (mEq/l)*	20.2 ± 5.3	24.1 ± 3.8	< 0.05
Plazma kreatin (mg/dl)*	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.2	> 0.05
İdrar kreatin (mg/dl)*	23.9 ± 2.8	21.8 ± 2.2	< 0.05
FENa (%)	0.49 ± 0.2	0.64 ± 0.2	< 0.05

\* ortalama ± standart sapma, FENa: fraksiyone sodyum atılımı.

eksprese olur<sup>12,13</sup>. ANP ENaC fonksiyonlarını kontrol eden en önemli hormonal faktörlerden biridir. ANP reseptörleri fetal alveoler tip II hücreleri, pulmoner arterler ve venler ve renal glomerüler/tübüler hücreler üzerinde gösterilmiştir<sup>14,15</sup>. Fetal kuzularda plazma ANP düzeyi ile fetal akciğer sıvısı üretimi arasında önemli bir ters ilişki bulunmuş ve ANP'nin ekstrauterin yaşama pulmoner adaptasyonda önemli rolü olabileceği öne sürülmüştür<sup>16</sup>. Ancak literatürde az sayıdaki *in vitro* izole organ ve hücre kültürü çalışmasında çelişkili olarak ANP'nin akciğer epitel hücrelerinde ENaC aktivitesini inhibe ettiği, alveoler lümeninden Na<sup>+</sup> ve sıvı transportunu azalttığı ve alveoler epitelyal geçirgenliği arttırdığı öne sürülmüştür<sup>17,18</sup>.

Böbreklerde, ANP epitelyal reseptörlerine bağlanır ve cGMP-bağımlı bir protein kinazı aktive ederek veya kanalı direkt olarak inhibe eden veya G protein-bağımlı kinazı aktive eden G proteinlerini modüle ederek ENaC'nı inhibe eder. Sonuç olarak proksimal renal tübüllerden ve iç medüller toplayıcı kanallardan su ve tuz reabsorpsiyonu ile renin/vazopressin/aldosteron salınımı inhibe olur ve diürez ve natriürez artar<sup>7</sup>.

Erken postnatal dönemde, sağlıklı yenidoğanlarda plazma ANP düzeyi yüksektir ve bu artmış bir sıvı hacmini yansıtır<sup>19</sup>. Buna karşılık YGT olan yenidoğanlarda plazma ANP düzeylerinin sağlıklı yenidoğanlara göre daha düşük olduğu bulunmuştur<sup>11</sup>. Bununla birlikte YGT olan bebeklerde bu geçici pulmoner sıvı dinamiklerine olan renal yanıtlar, natriürez ve diürez düzeyi yeterince bilinmemektedir. Literatürde bazı araştırmacılar erken postnatal dönemde ANP ve renal Na<sup>+</sup> atılımı arasında bir ilişki olmadığını, ancak ANP'nin diürez başlatmada ve sürdürülmesinde etkili olduğunu bildirmişlerdir<sup>20,21</sup>. Bu durum ANP/cGMP/Na<sup>+</sup> atılımı kaskadının temelindeki hücrel sinyal sistemlerinin ve iyon transport kanallarının da postnatal matürasyon sürecinden geçtiğinin bir yansıması olabilir<sup>22-24</sup>. Çalışmamızda, vakalarda serum ANP düzeyi ölçülmemiş olmasına rağmen, YGT olan bebeklerde yaşamın ilk gününde diürez ve natriürezin kontrol grubuna göre daha düşük bulunması ve azalmış diürez ile uyumlu olarak postnatal vücut ağırlığı kaybı oranının daha düşük olması literatürde YGT olan yenidoğanlarda belirlenmiş olan düşük ANP düzeyleri sonucu ile uyumludur. Çalışmamızda YGT olan yenidoğanlarda sadece

linik bulguların en ağır olduğu yaşamın ilk günü sonundaki diürez ve natriürez düzeyi ölçülmüştür. Bu nedenle izleyen günlerde YGT'de klinik bulguların düzeldiği dönemde diürez ve natriürez düzeyinin artıp artmadığı bilinmemektedir. Respiratuar distress sendromu olan prematüre bebeklerde yaşamın ilk günü ekstrasellüler sıvı kaybı genellikle gecikmiştir ve izleyen günlerde, dolaşımda düzeyi artan ANP ve artan diürez ile klinik iyileşme dönemi arasında önemli bir ilişki olduğu belirlenmiştir<sup>9</sup>. Aynı mekanizma YGT olan yenidoğanlar için de geçerli olabilir.

Sonuç olarak bu çalışmada YGT olan yenidoğanlarda etiolojide azalmış diürez ve natriürezin rolü olabileceği, bu mekanizmanın temelinde literatürde YGT'li yenidoğanlarda belirlenmiş olan düşük plazma ANP düzeyinin etkisinin olabileceği düşünülmüştür. YGT'nin tedavisinde genellikle diüretik tedavi ile (furosemid) zorlu diürez önerilmemesine rağmen<sup>25</sup>, bu sonuç YGT'de diüretik tedavisinin klinik iyileşmeyi hızlandırabileceğini düşündürmüştür.

#### KAYNAKLAR

- Whitsett JA, Rice WR, Warner BB, Wert SE, Pryhuber GS. Acute respiratory disorders. In: MacDonald MG, Mullet MD, Seshia MM (eds). *Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn*. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins, 2005: 553-577.
- Kumar A, Bhat BV. Epidemiology of respiratory distress of newborns. *Indian J Pediatr* 1996; 63: 93-98.
- Pitkanen O. Lung epithelial ion transport in neonatal lung disease. *Biol Neonate* 2001; 80 (Suppl): 14-17.
- Matalon S, Lazrak A, Jain L, Eaton DC. Biophysical properties of sodium channels in lung alveolar epithelial cells. *J Appl Physiol* 2002; 93: 1852-1859.
- Davies JC. Ion transport in lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2004; 26: 147-148.
- Hallman M. Delayed clearance of fetal lung liquid and sodium transport: genetic predisposition not evident yet. *Acta Paediatrica* 2005; 94: 258-267.
- Modi N, Betremieux P, Midgley J, Hartnoll G. Postnatal weight loss and contraction of the extracellular compartment is triggered by atrial natriuretic peptide. *Early Hum Dev* 2000; 59: 201-208.
- Kojima T, Hirata Y, Kobayashi Y. Effect of atrial natriuretic factor (ANF) on water homeostasis of the neonate. *Early Hum Dev* 1992; 29: 161-166.
- Rozycki HJ, Baumgart S. Atrial natriuretic factor and postnatal diuresis in respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1991; 66: 43-47.
- Ranconi M, Fortunato A, Soffiati G, Zacchello G, Zanardo V. Vasopressin, atrial natriuretic factor and renal water homeostasis in premature newborn infants with respiratory distress syndrome. *J Perinat Med* 1995; 23: 307-314.



11. Onal EE, Dilmen U, Adam B, Turkyilmaz C, Uysal FK, Oguz D. Serum atrial natriuretic peptide levels in infants with transient tachypnea of the newborn. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005; 17: 145-149.
12. Horster M. Embryonic epithelial membrane transporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279: F982-F996.
13. Holtback U, Aperia AC. Molecular determinants of sodium and water balance during early human development. *Semin Neonatol* 2003; 8: 291-299.
14. Ito Y, Marumo F, Ando K, Hayashi M, Yamashita F. The physiological and biological significance of human atrial natriuretic peptide in neonates. *Acta Paediatrica Scand* 1990; 79: 26-31.
15. Shi SS, Vellaichamy E, Chin SY, Smithies O, Navar LG, Pandey KN. Natriuretic peptide receptor A mediates renal sodium excretory responses to blood volume expansion. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F694-F702.
16. Tharaux PL, Dussaule JC, Couette S, Clerici C. Evidence for functional ANP receptors in cultured alveolar type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998; 274: L244-L251.
17. Castro R, Ervin MG, Ross MG, Sherman DJ, Leake RD, Fisher DA. Ovine fetal lung fluid response to atrial natriuretic factor. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1337-1343.
18. Olivera W, Ridge K, Wood LD, Sznajder JI. ANF decreases active sodium transport and increases alveolar epithelial permeability in rats. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1581-1586.
19. Bierd TM, Kattwinkel J, Chevalier RL, et al. Inter-relationship of atrial natriuretic peptide, atrial volume and renal function in premature infants. *J Pediatr* 1990; 116: 753-759.
20. Kojima T, Hirata Y, Fukuda Y, Iwase S, Koboyashi Y. Plasma atrial natriuretic peptide and spontaneous diuresis in sick neonates. *Arch Dis Child* 1987; 62: 667-670.
21. Tulassay T, Seri I, Rascher W. Atrial natriuretic peptide and extracellular volume control after birth. *Acta Paediatrica Scand* 1987; 76: 444-446.
22. Semmekrot BA, Wiesel PH, Monnens LA, Guignard JP. Age differences in renal response to atrial natriuretic peptide in rabbits. *Life Sci* 1990; 46: 849-856.
23. Delgado MM, Rohatgi R, Khan S, Holzman IR, Satlin LM. Sodium and potassium clearances by the maturing kidney: clinical-molecular correlates. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 759-767.
24. Chevalier RL. The moth and the aspen tree: sodium in early postnatal development. *Kidney Int* 2001; 59: 1617-1625.
25. Lewis V, Whitelaw A. Furosemide for transient tachypnea of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD 003064.