

Transient Tachypnea of the Newborn: Does It Really Need NICU Care

R. Adhi Teguh Perma Iskandar

Tujuan:

1. Membahas berbagai seluk-beluk *transient tachypnea of the newborn*
2. Membahas berbagai hal terkait *transient tachypnea of the newborn* maligna
3. Membahas hipertensi pulmoner sebagai komplikasi *transient tachypnea of the newborn* maligna
4. Membahas strategi tatalaksana *transient tachypnea of the newborn* maligna di *neonatal intensive care unit*

T*ransient tachypnea of newborn* (TTN) adalah kondisi sesak napas yang umumnya bersifat swasirna, terjadi pada bayi baru lahir dengan beragam usia gestasi.¹ Kondisi TTN timbul akibat keterlambatan bersihan cairan pada paru-paru neonatus pasca-lahir sehingga menyebabkan terjadinya gangguan pertukaran gas, kolaps paru, dan peningkatan usaha napas.^{1,2} Penegakan diagnosa penyakit ini sering menjadi dilema apakah perlu di rawat di *neonatal intensive care unit* (NICU) atau cukup observasi di ruang rawat non-intensif. Hal ini menyebabkan tata laksana TTN dapat berlebihan atau tidak adekuat sehingga menambah biaya rawat dan komplikasi yang menyertainya.

Jenis-jenis TTN

Transient tachypnea of newborn terdiri dari 2 jenis, yaitu TTN dan TTN maligna atau *Malignant Transient Tachypnea of Newborn* (MTTN).^{2,3} *Transient tachypnea of the newborn* maligna tidak pernah bersifat swasirna, dan membutuhkan perawatan NICU dengan sumber daya lengkap untuk menghindari bayi dari kematian karena seringkali mengalami hipertensi pulmoner dan berakhir dengan syok dan kematian.³

Epidemiologi dan faktor risiko

Insidens TTN berbanding terbalik terhadap usia gestasi. Insidens TTN berkisar 10% pada bayi usia gestasi 33-34 minggu, 5% usia gestasi 35-36 minggu, 1% pada bayi aterm.⁴ Beberapa faktor risiko maternal terkait TTN di antaranya usia gestasi sebelum 39 minggu, seksio *caesaria* elektif, diabetes, serta asma pada ibu selama kehamilan. Sedangkan faktor risiko bayi di antaranya jenis kelamin laki-laki, asfiksia perinatal, prematuritas, bayi kecil untuk masa kehamilan, dan bayi besar untuk masa kehamilan.⁵

Patofisiologi

Kondisi paru janin menjelang persalinan dan pasca-persalinan perlu dipahami dengan baik karena menjadi dasar penyebab TTN.^{6,7} Epitel pulmonar fetus mensekresikan cairan alveolar pada saat usia gestasi $\pm$ 6 minggu. Ion klorida pada interstisial masuk ke dalam sel epitel pulmonar melalui transportasi aktif ion natrium, kalium, dan klorida kedalam sel (*Na-K²Cl transporter*), yang selanjutnya disekresikan ke dalam alveolus melalui berbagai kanal ion klorida. Natrium mengikuti ion klorida melalui jalur paraseluler, dan air diangkut melintasi sel melalui *aquaporin*. Volume paru fetus dipertahankan oleh laring, yang bertindak sebagai katup satu arah, dan hanya memungkinkan aliran keluar cairan.²

Mekanisme utama reabsorpsi cairan paru fetus adalah gerakan pasif ion natrium melalui kanal natrium epitel (ENaC) pasca natal. Tekanan Starling dan tekanan toraks berperan minor dalam proses klirens cairan. Proses persalinan akan meningkatkan epinefrin dan glukokortikoid yang akan mengaktifkan ENaC pada membran apikal pneumosit tipe II. Ion Natrium dalam alveolus diangkut secara pasif melintasi protein ENaC yang selanjutnya secara aktif diangkut kembali ke interstitium oleh pompa $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATPase}$. Perbedaan gradien osmotik menyebabkan ion klorida dan air diabsorpsi ke sirkulasi pulmonar dan limfatik.²

Pada TTN, proses di atas berlangsung tidak adekuat. Terdapat sisa cairan dalam alveolus dalam jumlah yang bermakna sehingga kapasitas residu fungsional (KRF) tidak tercipta. Hal ini menyebabkan gangguan perpindahan oksigen dari alveolus ke kapiler paru. Cairan menyebabkan tegangan permukaan alveolus tetap tinggi. Bayi akan menggunakan otot-otot pernapasan secara berlebihan untuk mencegah permukaan alveolus kolaps. Paru-paru bayi akan berusaha memindahkan cairan dari alveolus ke interstitium melebihi kapasitas aliran cairan limfatik yang memindahkan cairan dari interstitium ke sistem vena. Tekanan hidrostatik di interstitium akan mengalami peningkatan dan menekan bronkiolus sehingga terjadi resistensi jalan napas. Apabila tata

laksana TTN tidak adekuat, maka dapat terjadi hipoksemia dan bahkan hiperkarbia akibat penurunan ventilasi.

Pada MTTN, hipoksemia menyebabkan asidosis metabolik akibat penumpukan laktat yang merupakan produk samping metabolisme anaerob. Asidosis juga diperburuk oleh asidosis respiratorik oleh karena hiperkarbia. Keadaan tersebut akan menyebabkan arteriol pulmoner mengalami vasokonstriksi sehingga terjadi kegagalan dalam penurunan resistensi vaskular pulmoner. Kondisi ini disebut sebagai *Persistent Hypertension of the Newborn* (PPHN). Apabila ventrikel kanan gagal mengatasi peningkatan *afterload* akibat PPHN, maka debit darah yang kembali menuju atrium kiri akan berkurang, sehingga *preload* ventrikel kiri juga akan menurun. Hipoksemia akan menyebabkan penurunan kontraktilitas jantung kanan maupun kiri. Kondisi ini akan menyebabkan penurunan tekanan darah sistemik. Pada tingkat alveolar, terjadi *shunting* kanan ke kiri akibat paru-paru yang kolaps, sementara di ekstrakardiak terjadi *shunting* kanan ke kiri di foramen ovale dan duktus arteriosus yang memperberat kondisi hipoksemia. Kondisi ini akan terus berlangsung sampai bayi mengalami kematian.⁹

Pada beberapa kasus TTN dapat berubah menjadi MTTN akibat kesalahan dari tenaga kesehatan dalam melakukan tata laksana TTN. Penggunaan *headbox* dan oksigen nasal kanul < 2 lpm akan menyebabkan atelektasis absorpsi yang diakibatkan oleh alveolus yang kolaps karena tidak ada gas inert seperti nitrogen, karbon dioksida, dan air untuk mencegah kolaps paru pasca absorpsi oksigen oleh alveolus.⁹

Diagnosis

Pada anamnesis terdapat beberapa faktor risiko maternal maupun bayi terkait TTN. Gejala TTN dapat mulai terlihat bayi berada di kamar bersalin maupun saat observasi di ruang perawatan bayi. Pada pemeriksaan fisik umumnya ditemukan tanda-tanda dari sesak napas berupa: ^{1,2,10}

- Takipnea (laju pernapasan lebih dari 60 kali/menit), nafas cuping hidung, merintih,
- Retraksi interkostal/subkostal/suprasternal,
- Ronkhi, suara paru menurun, atau suara paru normal pada auskultasi
- Takikardi (laju jantung > 160 kali/mnt), sianosis (SpO₂ < 90-95%).
- Dada berbentuk *barrel-chest* yang diakibatkan karena hiperinflasi

Adapun tanda dari MTTN adalah gejala di atas ditambah gejala sebagai berikut⁹ :

- Desaturasi berat progresif (SpO₂ < 70%),
- Sesak napas berat (skor Downe > 6),

- Asidosis metabolik,
- Asidosis respiratorik,
- Perbedaan SpO₂ tangan kanan dan ekstremitas lain > 5% dan,
- Tidak responsif dengan terapi jalan napas positif non-invasif

Durasi gangguan napas merupakan komponen utama dalam penegakkan diagnosa TTN. Apabila teratasi kurang dari 2 jam pertama setelah lahir, maka hal ini disebut sebagai adaptasi yang terlambat. Enam jam adalah batas waktu dari proses adaptasi terlambat karena pasca waktu tersebut bayi dapat mengalami masalah minum dan membutuhkan intervensi lebih lanjut. Setiap takipnea yang berlangsung lebih dari 6 jam memerlukan pemeriksaan untuk menyingkirkan penyebab gangguan pernapasan lainnya. *Transient tachypnea of newborn* berlangsung progresif dengan klinis yang makin memberat seiring waktu. Jika tidak ditolong dalam waktu < 24 jam bayi akan mengalami kematian.

Terdapat beberapa pemeriksaan tambahan yang dibutuhkan diantaranya adalah^{1,2} saturasi pra-duktal dan post-duktal yang bertujuan untuk menyingkirkan diagnosis banding hipertensi pulmoner dan kelainan jantung bawaan. Pemeriksaan darah lengkap, kultur darah, C-reactive protein (CRP), dan laktat bertujuan menyingkirkan sepsis neonatorum awitan dini. Analisa gas darah dapat menunjukkan gambaran hipoksemia dan hipokapnia akibat takipnea; hiperkapnia pada TTN adalah tanda kelelahan/ gagal napas atau *air leak syndrome*. Foto polos toraks dapat menunjukkan gambaran hiperinflasi, peningkatan vaskular pada area perihiler, edema interlobaris, atau cairan pada fisura.¹¹ Pada pemeriksaan ultrasonografi paru, didapatkan gambaran campuran A-line dan B-line.¹²

Beberapa pemeriksaan lain yang dapat dipertimbangkan, diantaranya adalah kadar amonia pada kondisi letargis dan asidosis metabolik untuk menyingkirkan keadaan kelainan metabolisme bawaan. Ekokardiografi untuk menyingkirkan gangguan jantung kongenital pada pasien dengan diagnosa banding sianosis atau takipnea persisten selama lebih dari 4 hingga 5 hari.¹³

Tata laksana TTN

Transient tachypnea of newborn merupakan kondisi swasirna, oleh sebab itu tata laksana utama TTN adalah terapi suportif, di antaranya adalah :

- *Rule of 2 hours* : Dua jam setelah onset sesak napas, jika kondisi belum membaik atau bahkan memburuk atau jika Fraksi Inspirasi Oksigen (FiO₂) yang dibutuhkan lebih dari 0,4 atau rontgen dada menunjukkan gambaran yang tidak normal, maka perlu dipertimbangkan untuk memindahkan bayi ke NICU.¹⁴

- Perawatan NICU rutin termasuk pemantauan kardiopulmoner, pemeliharaan lingkungan termal netral, mengamankan akses intravena (IV), menjaga hidrasi dan glukosa darah, dan observasi ketat tanda untuk sepsis neonatal awitan dini.

Respirasi

- Bantuan oksigen dapat diberikan apabila oksimetri atau hasil pemeriksaan analisa gas darah menunjukkan keadaan hipoksemia.
- Tatalaksana awal TTN adalah memberikan tekanan jalan napas positif, sehingga akan membantu klirens sisa cairan dalam alveolus menuju sistem limfatik, mencegah atelektasis, mengurangi usaha napas, mengkonservasi penggunaan surfaktan, dan memperbaiki rasio ventilasi perfusi di tingkat alveolar. Nasal CPAP merupakan pilihan pertama untuk terapi TTN.¹⁵
- Nasal CPAP dengan humidifikasi (*bubble cpap*, *infant flow driver*, dan ventilator CPAP) lebih baik dibandingkan CPAP tanpa humidifikasi (*T-piece resuscitator*) karena dapat mencegah cedera permukaan saluran napas bayi.¹
- *Humidified high flow nasal canula* (HHHFN) dapat dicoba untuk tatalaksana TTN dengan skor Downe < 6.¹⁶
- Pemberian oksigen menggunakan kap oksigen (*oxygen hood* atau *head box*), nasal kanul aliran rendah (<2 lpm) sudah tidak direkomendasikan karena berpotensi menginduksi atelektasis absorpsi, toksisitas oksigen, dan menciderai permukaan jalan napas.⁹
- Target saturasi oksigen adalah 90-95%.¹⁷
- Keterlambatan dalam memberikan tekanan jalan napas positif, berpotensi menyebabkan paru-paru kolaps, hipertensi pulmoner, syok bahkan kematian.
- Pada kondisi paru-paru yang kolaps dengan hipertensi pulmoner pada pasien dengan perburukan status respiratorik, intubasi endotrakeal dan penggunaan ventilator mekanik harus selalu dipertimbangkan.
- Analisa gas darah dapat diulang, dan monitor oksimeter dapat dilanjutkan hingga tanda-tanda dari distress pernapasan membaik

Tata laksana MTTN

Mengembangkan paru-paru

Apabila didapatkan tanda-tanda MTTN, maka bayi harus dirawat di Ruang NICU. Mekanisme tata laksana MTTN dengan mengembangkan paru sekaligus mendorong cairan keluar dari alveolus. Intubasi dengan ventilator mekanik merupakan terapi pilihan untuk bayi dengan tanda-tanda MTTN seperti : ¹⁸

- Gagal CPAP, bayi masih retraksi walau mendapat CPAP 8 cmH₂O
- Bayi gagal mencapai SpO₂ > 90% walau menggunakan FiO₂ > 40%
- Skor Downe > 6
- Perbedaan SpO₂ tangan kanan dan ekstremitas lain > 5%

Terdapat beberapa pengaturan ventilator mekanik yang perlu dipertimbangkan, seperti :¹⁹

- a. Modus AC/VG
- b. *Back-up rate* 50-60 kali/menit
- c. PEEP 5 cmH₂O
- d. Vte target 6 mL/KgBB/menit
- e. Waktu inspirasi 0,33 sd 0,4 detik

Pemantauan klinis dan pemeriksaan analisis gas darah perlu dilakukan dalam 30 menit. Target terapi dalam tata laksana MTTN adalah sebagai berikut :

- a. Penurunan skor Downe
- b. SpO₂ >90% dengan FiO₂ < 30%
- c. Tekanan puncak inspirasi < 20-25 cmH₂O
- d. pH 7,35-7,45
- e. pCO₂ 35-45 cmH₂O.

Apabila target terapi tidak tercapai dalam 1 jam, maka perlu dipertimbangkan untuk penggunaan ventilator berfrekuensi tinggi / *high frequency oscillating ventilation* (HFOV). Berikut merupakan pengaturan awal HFOV :²⁰

- a. *P-mean* 1-2 cmH₂O diatas *P-mean* ventilator mekanik
- b. Frekuensi 10-12 Hz
- c. Amplitudo 20-25 cmH₂O
- d. Jika HFOV dilengkapi dengan sensor dan grafik *user interface*, maka amplitudo perlu disesuaikan agar *high-frequency tidal volume* (VThf) mencapai 2-2,5 mL/KgBB.
- e. Gunakan pengaturan *inspiratory time* 0,33 detik.

Evaluasi hemodinamik harus dilakukan dengan menggunakan ekokardiografi. Adapun beberapa parameter yang harus dinilai adalah²¹:

- a. Tanda-tanda hipertensi pulmoner
Pada kasus PPHN, terdapat *bulging* septum interventrikel pada parasternal *short axis view*. Septum interventrikel akan terlihat mendatar (gambaran huruf D), bahkan tertekan ke arah ventrikel kiri membentuk gambaran bulan sabit.

- b. Tanda tanda gagal ventrikel kanan, diantaranya sebagai berikut :
Diameter akhir diastol ventrikel kanan > 2 standar deviasi (SD) nilai normal sesuai usia gestasi.
 - Curah jantung kanan < 150 mL/KgBB/menit
 - *Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion* (TAPSE) < 2 SD nilai normal sesuai usia gestasi
- c. Taksiran tekanan arteri pulmoner
Melalui perhitungan kecepatan maksimal regurgitasi di katup mitral menggunakan *pulse wave doppler*, maka dapat diperkirakan mengenai estimasi tekanan arteri pulmoner dengan rumus $5 + 4(V_{\max})^2$ mmHg.
- d. Tekanan darah sistolik, diastolik serta rata-rata perlu diukur dengan alat ukur tekanan darah invasif atau non invasif bila tidak memungkinkan. Tekanan darah rerata harus di atas tekanan arteri pulmoner.
- e. Pola pirau aliran darah di duktus arteriosus atau foramen ovale.
Pola pirau kanan ke kiri atau bidireksional dengan komponen kanan ke kiri $> 66\%$ menandakan hipertensi pulmoner yang belum teratasi.

Menurunkan tekanan pulmoner

Apabila terdapat tanda-tanda gagal napas hipoksik karena hipertensi pulmoner, maka target utama terapi adalah menjaga tekanan sistemik dalam rentang normal dengan menurunkan tekanan pulmoner. Terdapat beberapa strategi yang dapat menurunkan tekanan pulmoner diantaranya adalah sebagai berikut:^{22,23}

- a. *Inhaled Nitric Oxide* (i-NO).
Zat i-NO bekerja dengan cara menghambat guanilat siklase sehingga memberikan efek vasodilatasi pada arteriol pulmoner. Zat i-NO bekerja spesifik hanya di pembuluh darah pulmoner, karena ketika memasuki sirkulasi sistemik, zat ini akan dinetralisir di sel darah merah.
Indikasi pemberian i-NO adalah ketika oksigen indeks (*mean airway pressure* : $\text{FiO}_2 \times 100\%$) mencapai ≥ 20 . Zat i-NO diberikan dengan dosis dimulai dari 20 ppm dengan cara inhalasi.
- b. Pemberian inotrop dan vasopressor.
Tujuan dari pemberian inopressor seperti dopamin, nor-adrenalin dan adrenalin adalah untuk menjaga agar tekanan darah sistemik lebih tinggi dari tekanan pulmoner. Obat inopressor hanya diberikan jika bayi mengalami hipertensi pulmoner dan juga mengalami hipotensi sistemik. Dosis inopressor harus dititrasi agar tidak berlebihan karena dapat menyebabkan peningkatan tekanan paru. Nor-adrenalin tidak lebih dari 0,05 mcg/KgBB/menit dilaporkan berhubungan dengan peningkatan kesintasan bayi dengan hipertensi pulmoner.

- c. Pemberian obat inotropik dan lusitropik
Obat-obat yang dapat meningkatkan kontraktilitas jantung (inotropik) seperti dobutamin maupun meningkatkan kontraktilitas jantung dan menurunkan *afterload* (lusitropik) seperti milrinon dapat diberikan bila terdapat tanda-tanda kegagalan fungsi sistolik maupun diastolik dari ventrikel. Walaupun memiliki efek menurunkan tekanan pulmoner melalui jalur penghambatan enzim *phosphodiesterase III*, Milrinon sebaiknya dihindari pada kondisi gangguan fungsi jantung dengan hipotensi sistemik.
- d. Prostaglandin E-1
Pada saat hipertensi pulmoner tidak dapat teratasi dengan kombinasi i-NO, inotropik dan vasopressor, maka diperlukan pembukaan duktus arteriosus yang telah menutup fungsional. Pemberian Prostaglandin E-1 melalui jalur intravena dapat menjadi pilihan terapi. Dosis inisial 20 mikrogram/KgBB/menit dapat diberikan. Evaluasi diameter duktus arteriosus dan pola aliran yang melaluinya dapat dijadikan panduan untuk melakukan titrasi dosis PG E-1.
- e. Target Gas Darah
Pada MTTN dengan hipertensi pulmoner, target dari gas darah adalah : pH 7,40-7,45; pCO₂ 35-40; pO₂ 60-80 mmHg.

Nutrisi ²⁴

- a. Keadaan respiratorik neonatus merupakan determinan yang sering digunakan untuk menentukan derajat kebutuhan bantuan nutrisi neonatus.
- b. Takipnea diatas 80 kali/menit dengan disertai peningkatan usaha nafas seringkali menyebabkan pemberian minum secara peroral pada bayi menjadi tidak aman.
- c. Jika kondisi hemodinamik dan respiratorik belum stabil maka perlu dipertimbangkan pemberian cairan intravena dekstrosa 10% dan kalsium glukonas dimulai dari 60-80 ml/kgbb/hari.
- d. Apabila terdapat perbaikan pada gangguan pernafasan, maka dapat diberikan nutrisi enteral bertahap via pipa orogastrik disertai pemantauan ketat bila status hemodinamik dan respirasi sudah stabil.
- e. Perlu dilakukan pemantauan kadar natrium dan osmolaritas darah. Jika keduanya meningkat segera naikkan kebutuhan cairan. Dehidrasi akan memperberat kondisi hipertensi pulmoner.

Infeksi

- a. Bila pada anamnesis tidak ditemui faktor risiko sepsis neonatorum awitan dini (SNAD) dan kondisi sesak napas membaik dengan cepat (< 2 jam pasca penggunaan alat bantu napas), maka diagnosis SNAD atau pneumonia menjadi lebih kecil kemungkinannya. Bayi tidak perlu mendapat terapi antibiotika.
- b. Sebaliknya jika terdapat keraguan TTN untuk dibedakan dengan SNAD dan pneumonia, maka pemberian antibiotik empiris dengan ampicilin dan gentamicin tidak boleh ditunda.

Medikasi

- Beberapa studi percobaan kontrol terandomisasi menunjukkan bahwa efikasi dari furosemid atau *epinephrine racemic* pada TTN memberikan perbedaan yang tidak signifikan dibandingkan dengan kontrol dalam hal durasi takipnea dan lama masa rawat di rumah sakit.^{26,27}
- Salbutamol (*beta2-agonist* inhalasi) menunjukkan penurunan dari durasi gejala dan lama masa rawat; walaupun demikian, dibutuhkan studi *evidence-based* lanjutan mengenai efikasi dan keamanan terapi tersebut.²⁸

Diagnosis Banding

- a. Pneumonia
- b. Penyakit membran hialin
- c. Sindrom aspirasi : mekonium, darah, atau cairan amnion
- d. Pneumotoraks
- e. Defek jantung *left-to-right shunt* disertai kegagalan
- f. Hipertensi pulmonal persisten
- g. Iritasi atau penyakit system saraf pusat : perdarahan subaraknoid, ensefalopati hipoksik iskemik
- h. Kelainan metabolisme bawaan
- i. Malformasi kongenital : hernia diafragmatika kongenital, malformasi adenomastoid kistik.

Prognosis

Secara keseluruhan prognosisnya sangat baik dimana umumnya gejala TTN akan membaik dalam 48 jam onset penyakit. Pada beberapa laporan kasus, TTN maligna dapat menimbulkan terjadinya hipertensi pulmonar persisten pada neonatus yang disebabkan oleh adanya peningkatan pada resistensi vaskuler pulmoner oleh cairan paru yang tersisa.³⁷

Komplikasi

Kebocoran udara dan pneumotoraks merupakan komplikasi yang jarang terjadi. Beberapa studi longitudinal menunjukkan adanya hubungan antara TTN dan perkembangan kondisi asma.

Simpulan

Transient tachypnea of the newborn merupakan sesak napas tersering pada bayi hampir cukup bulan dan cukup bulan. Sesak napas tersebut dapat berupa adaptasi yang terlambat, TTN maupun MTTN. Pemberian tekanan jalan napas positif berkelanjutan non-invasif merupakan pilihan utama tatalaksana TTN. Pada kondisi MTTN, bayi membutuhkan terapi ventilasi invasif dengan fokus mengembangkan paru sekaligus memperbaiki komplikasi hipertensi pulmoner.

Daftar pustaka

1. Guglani L, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Transient tachypnea of the newborn. *Pediatr in Rev.* 2008;29:59-65.
2. Hegen E, Chu A, Lew C. Transient tachypnea of the newborn. *Neo Rev.* 2017; 18:141-50.
3. Qasim A, Jain SK. Milrinone use in persistent hypertension of the newborn. *Neo Rev.* 2020;21: 165-78.
4. Jain L. Respiratory morbidity in late-preterm infants: prevention is better than cure! *Am J Perinatol.* 2008 Feb;25:75-8.
5. Badran EF, Abdalgani MM, Al-Lawama MA, Al-Ammouri IA, Basha AS, Al Kazaleh FA, dkk. Effects of perinatal risk factors on common neonatal respiratory morbidities beyond 36 weeks of gestation. *Saudi Med J.* 2012;33:1317-23.
6. Guglani L, Lakshminrusimha S, Ryan RM. Transient tachypnea of the newborn. *Pediatr Rev.* 2008;29:59-65.
7. Jain L. Alveolar fluid clearance in developing lungs and its role in neonatal transition. *Clin Perinatol.* 1999;26:585-99.
8. Iskandar RATP, Kosim MS. Gangguan napas pada bayi baru lahir. Dalam: Wandita S, Sarosa GI, Wibowo T, Alasiry E dkk., penyunting. *Buku ajar neonatologi.* Edisi ke-2. Jakarta: Balai Penerbit IDAI. 2021. h.95-105.
9. Lakshminrusimha S, Keszler M. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Neo Rev.* 2015;16:288-92.
10. Yost GC, Young PC, Buchi KF. Significance of grunting respirations in infants admitted to a well-baby nursery. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2001;155:372-5.
11. Kurl S, Heinonen KM, Kiekara O. The first chest radiograph in neonates exhibiting respiratory distress at birth. *Clin Pediatr (Phila).* 1997;36:285-9.
12. Coppet R, Capparosi L. The 'double lung point': an ultrasound sign diagnostic of transient tachypnea of the newborn. *Neonatology.* 2007;91:203-9.

13. Jha K, Nassar GN, Makker K. Transient Tachypnea of the Newborn. 2022 Jul 5. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID:30726039.
14. Hein HA, Ely JW, Lofgren MA. Neonatal respiratory distress in the community hospital: when to transport, when to keep. *J Fam Pract.* 1998;46:284-9.
15. Gupta S, Donn SM. Continuous Positive Airway Pressure: To Bubble or Not to Bubble? *Clin Perinatol.* 2016;43:647-59.
16. Iskandar AT, Kaban R, Djer MM. Heated, humidified hig-flow nasal cannula vs nasal CPAP infants with moderate respiratory distress. *Pediatr Indones.*2019;59:331-6.
17. Vettukatil JJ. Target oxygen level and critical care of the newborn. *Curr Pediatr Rev.* 2020;16:2-5.
18. Rohsiswatmo R, Rundjan R. Resusitasi Neonatus. Badan Penerbit IDAI.2017
19. Keszler M, Claire N. Ventilator strategies to reduce lung injury and duration of mechanical ventilation. Dalam: Bancalari E, Keszler M, Davis PG, penyunting. *The Newborn Lung Neonatology Question and Controversies.* Edisi ke-3. Philadelphia: Elsavier,2019. h.307-16.
20. Mummel MC, Courtney SE. High Frequency Ventilation. Dalam : Goldsmith JP, Karotkin EH, Keszler M, Suresh GK, penyunting. *Assisted Ventilation of The Neonate An Evidence Based Approach to Ventilate Neonate.* Edisi Ke-6. Philadelphia: Elsavier,2017. h.201-10.
21. Rath C, Kulckow M. Pathophysiology based management of PPHN. Dalam: Seri I, Kluckow M, Polin RA, penyunting. *Hemodynamic and Cardiology: Neonatology Question and Controversies.* Edisi ke-3. Philadelphia: Elsavier,2019. h.307-16.
22. Evans N. Hemodynamically based pharmacologic management of circulatory compromise in the newborn. Dalam: Seri I, Kluckow M, Polin RA. *Hemodynamic and Cardiology: Neonatology Question and Controversies.* Edisi ke-3. Philadelphia: Elsavier,2019. h.521-9.
23. Steinhorn RH. Neonatal pulmonary hypertension. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11:79-84.
24. Konsensus Asuhan Nutrisi Bayi Prematur. UKK Neonatologi-UKK Nutrisi Metabolik. 2016.
25. Russel ARB, Kumar R. Early onset neonatal sepsis: diagnostic dilemmas and practical management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed.2015;100:205-9.
26. Kassab M, Khriesat WM, Anabrees J. Diuretics for transient tachypnea of the newborn. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015.21;2015:11-20.
27. Kao B, Stewart de Ramirez SA, Belfort MB, Hansen A. Inhaled epinephrine for the treatment of transient tachypnea of the newborn. *J Perinatol.* 2008;28:205-10.
28. Armangil D, Yurdakök M, Korkmaz A, Yiğit S, Tekinalp G. Inhaled beta-2 agonist salbutamol for the treatment of transient tachypnea of the newborn. *J Pediatr.* 2011;159:398-403.