

**T. C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı**

**Pulmoner hipoplazinin değerlendirilmesinde VOCAL (Virtual Organ
Computer Aided Analysis) ve Ultrasonografik Doku Karakterizasyonu
Yöntemi**

**UZMANLIK TEZİ
Araş. Gör. Dr. Barış Çoban**

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Yeşim BAYTUR**

Manisa, 2007

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgi, görgü, deneyim ve becerimin gelişmesinde emeği geçen, tüm kıymetli hocalarıma, sonsuz saygı ve sevgilerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim sırasında birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve yardımcı sağlık personeline teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimi hazırlamamda desteklerini esirgemeyen başta tez danışmanım olmak üzere, tüm öğretim üyeleri, asistan arkadaşlarım, kan merkezi çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde en büyük pay sahibi olan, sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim, başta annem olmak üzere babam ve kardeşlerime sevgilerimi sunarım.

Tanıdığım günden beri her zaman, sevgi ve desteğiyle yanımda olan eşime, ve moral kaynağım Çağlar'a sevgilerle....

ÖZET

Akciğer prematüritesi, obstetrimin en önemli ve en az bilgi sahibi olunan konusu olmaya devam etmektedir. Yenidoğan bakımındaki gelişmeler maalesef hala akciğer prematüritesini, yani en önemli yenidoğan ölüm sebebini engelleyememektedir. Akciğerin matürasyonunu bilmek doğum zamanına karar vermek açısından önemlidir. Akciğer matürasyonunu değerlendirmek için farklı yöntemler denenmiştir. Fakat bunlardan hiçbiri yeterince iyi bulunmamıştır. Amniyotik sıvının biyokimyasal içeriği, ultrason ve MR bu yöntemlere örneklerdir. Son dönemde, üç boyutlu ultrason akciğer matürasyonunu değerlendirmek için çalışılmıştır. Akciğer ekojenitesinin gebelik boyunca arttığı bilinmektedir. Bu artış ultrason ile değerlendirilebilir. Fetusun akciğer, karaciğer ve plasenta gibi değişik kısımlarının ultrasonografik doku karakterizasyonu daha önce çalışılmıştır. Son dönemde, volüm histogram tekniği, ultrasonografik doku karakterizasyonunu değerlendirmek için kullanılmıştır.

Bu çalışmanın amacı yeni geliştirilmiş VOCAL ve volüm histogram tekniklerinin kullanarak, akciğer volümü ile fetal akciğer matürasyonunu değerlendirmektir. Ayrıca, VOCAL, volüm histogram, lamellar body sayımı ve akciğer alanı yöntemleri arasındaki korelasyonun araştırılması amaçlanmıştır.

Akciğer matürasyonu 27-40 hafta arası toplam 47 hastada doğumdan önce değerlendirildi. Fetal akciğer volümü ticari olarak satılan VOCAL programı kullanılarak her hastada hesaplandı. Sağ ve sol akciğer volümü beraberce 6 farklı rotasyonel planda ölçüldü. Akciğerlerin sınırları vertebra, mediastinal alanlar ve kalp dışarıda bırakılacak şekilde elle çizildi. Fetal akciğer volümü hesaplandıktan sonra, mean gray değeri (MGV) ultrason üzerinde bulunan volüm histogram tekniği kullanılarak ölçüldü. Akciğer alanı iki boyutta toraks alanı- kalp alanı formülü kullanılarak hesaplandı. Amniyotik sıvı tüm hastalarda doğumdan önce elde edildi. Lamellar body sayısı otomatik kan sayım cihazında ölçüldü. Tüm ölçümler term(n=23) ve preterm(n=24) bebeklerde karşılaştırıldı. Bu değişkenler aynı zamanda preterm grupta RDS olan(n=9) ya da olmayan(n=15) bebeklerde de karşılaştırıldı. RDS varlığı radyogram ve klinik muayeneye göre klinik olarak yapıldı ve 1-4 arası evrelendi. Ölçümler iki farklı araştırmacı tarafından bağımsız olarak yapıldı (Barış Çoban ve Yeşim Baytur). Her araştırmacı iki farklı ölçüm yaptı. Tüm ölçümler kaydedildi. İstatistik analiz için iki ölçümün aritmetik ortalaması kullanıldı. Gözlemci içi ve gözlemci-arası korelasyonlar araştırıldı.

Akciğer volümü preterm ve term fetuslarda farklıydı ($87,62 \pm 32,12$ ve $144 \pm 29,30$ $p=0,001$). MGV de preterm ve term fetuslarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulundu ($21,84 \pm 5,33$ ve $25,28 \pm 4,87$ $p = 0,009$). Akciğer alanı preterm fetuslarda termlerden daha azdı ($31,3 \pm 7,5$ ve $42,64 \pm 7,9$, $p= 0,001$). LBC preterm fetuslarda termlerden daha azdı ($69,000 \pm 68,000$ ve $144,000 \pm 113,000$, $p= 0,001$). Akciğer volümü RDS gelişenlerde gelişmeyenlerden daha azdı ($71,49 \pm 29,99$ ve $97,307 \pm 30,21$ $p=0,03$). MGV RDS gelişenlerde gelişmeyenlerden daha azdı ($17,86 \pm 3,26$ ve $24,23 \pm 4,92$ $p=0,002$). VOCAL ve MGV ölçümleri iki gözlemci arasında anlamlı ve güçlü bir korelasyona sahipti ($r= 0,951$ $p= 0,001$ ve $r=0,548$ $p=0,001$, sırasıyla).

VOCAL ile akciğer volümü ve volüm histogram akciğer matürasyonunun değerlendirilmesinde güvenilir yöntemler olabilir.

SUMMARY

Lung maturity continues to be one of the most important and less known subjects of the obstetrics. The survival of preterm babies has increased with developments in new born intensive care but lung prematurity has not been prevented and it is still the most important reason of new born deaths. It is necessary to know the maturity of lungs for deciding delivery time. Different methods has been studied for assessing lung maturity. But neither of them was found good enough. Biochemicle contents of amniotic fluid, ultrasound and MR estimation of lung volume are examples of these methods. Recently, 3D lung volume assessment has been studied for lung maturity. It is known that echogenicity of the lung increases throughout gestation. This increase may assess with ultrasound. Ultrasonographic tissue characterization of different parts of fetus such as placenta, lung and liver was studied before. Recently, volume histogram tecnique was developed for assessing tissue characterization with ultrasound.

The aim of this study was to evaluate fetal lung maturity by fetal lung volume measurement and volume histogram tecnique using newly developed 3D ultrasound method VOCAL and volume histogram. It was also aimed to evaluate the correlation between VOCAL , volume histogram measurements , lamellar body count and lung area.

Fetal lung maturation was assessed in 47 fetuses delivered between 27-40 weeks of gestation before delivery. Fetal lung volume was calculated with commercially available VOCAL technique in each fetuses. Right and left lung volumes were calculated together using six different rotation planes. The contour of the lungs was drawn manually excluding the heart, vertabrea and mediastinal structures in the thorax. After calculating fetal lung volume, mean gray value (MGV) was obtained using volume histogram technique automatically with commercially available program present on the ultrasound machine. Lung area was also calculated using 2D axial plan (with area of the thorax – area of the heart formula). Amniotic fluid was obtained from all fetuses during delivery for lamellar body count (LBC). LBC was measured in the platelet channel of an automated hematological cell counter. All measurements were compared between fetuses were delivered term (after 37 weeks of gestation, n= 23) and preterm (n= 24). These variables were also compared between preterm fetuses with RDS (n=9) or not (n=15). Presence of RDS was estimated clinically according to the radiograms and clinical examinations and classified as Stage 1 to Stage 4. Golden standart for the lung maturity was presence of RDS after delivery. The measurements was made by two different operators (Baris Çoban and Yeşim Baytur) independently. Each

operator made also two different measurements. All measurements were recorded. The arithmetic mean value of two measurements was used for statistical analysis. Correlation between intra-observer and inter-observer measurements was investigated.

The lung volume was different between preterm and term fetuses ($87,62 \pm 32,12$ and $144 \pm 29,30$ $p= 0,001$). MGV was also statistically significantly different between groups ($21,84 \pm 5,33$ in preterm fetuses and $25,28 \pm 4,87$ in term fetuses, $p = 0,009$). Lung area was lower in preterm fetuses than in term fetuses ($31,3 \pm 7,5$ and $42,64 \pm 7,9$, $p= 0,001$). LBC was lower in preterm fetuses than in term fetuses ($69,000 \pm 68,000$ and $144,000 \pm 113,000$, $p= 0,001$). The lung volume was lower in preterm fetuses with RDS than preterm fetuses have not RDS ($71,49 \pm 29,99$ and $97,307 \pm 30,21$ $p=0,03$). MGV was also lower in preterm fetuses with RDS when compared to preterm fetuses have nor RDS ($17,86 \pm 3,26$ ve $24,23 \pm 4,92$ $p=0,002$). VOCAL and MGV measurements between operators had a strong and significant positive correlation ($r= 0,951$ $p= 0,001$ and $r=0,548$ $p=0,001$, respectively).

Fetal lung volume measurement with VOCAL and ultrasonographic tissue characterization may be a reliable techniques in the assessment of fetal lung maturity.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
I.GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
1. Erken Doğum Eylemi Tanımı	3
2. Perinatal Mortalite ve Morbidite	3
3. Erken Membran Ruptürü	4
4.Oligohidramnios	10
5. Fetal Akciğer gelişimi	14
6.Akciğer Maturasyon Testleri	20
III. MATERYAL VE METOD	32
IV. SONUÇLAR	37
V. TARTIŞMA	42
VI. SONUÇ	49
VII. . KISALTMALAR	50
VIII. KAYNAKLAR	52

I. GİRİŞ VE AMAÇ

İlk kez 1903'de solunum sıkıntısı nedeniyle ölen bebeklerin akciğerlerinde hyalen membranların patoloğlar tarafından gösterilmesiyle' HYALEN MEMBRAN HASTALIĞI ' tanımlanmıştır. 1950'de esas nedenin atelektazi olduğu, hyalen boyanmaya doku hasarı ile alveollere geçen proteinin neden olduğu anlaşılmıştır. Hastalığın klinik tanımlaması yapılarak "RESPIRATUAR DİSTRES SENDROMU (RDS)" olarak adlandırılmıştır. Avery ve Mead prematüre doğan bebeklerdeki solunum güçlüğünün, akciğerlerdeki yüzey gerilimini azaltan ve sürfaktan olarak adlandırılan yüzey aktif bir maddenin eksikliğine bağılı olduğunu bildirmişlerdir.

RDS tüm yenidoğan ölümlerinin beşte birinden sorumlu tutulmaktadır. RDS sıklığı gestasyonel yaşa göre değerlendirildiğinde, 28 haftadan küçük doğan bebeklerin %80'inde, 28 haftadan büyük doğan bebeklerin %60'ında, term bebeklerin ise %1'den daha az görülmektedir. Solunum sisteminin olgunlaşmaması, RDS'nin patofizyolojisiyle yakından ilişkilidir. Çünkü erken doğan bebeklerde sürfaktan eksikliği, alveol epitelinin yetersiz gelişimi ve pulmoner ödem gelişimine yatkınlık söz konusu olmaktadır. Erken doğumlar dışında erken membran rüptürü, diyabet, oligohidramniyos ve toraks çapını azaltan iskelet displazisi ve benzeri hastalıklar yenidoğan bebeklerdeki solunum sıkıntısının başlıca sebeplerindendir. RDS yenidoğan bebeğın morbidite ve mortalitesinde önemli bir yer tutmasına karşın, akciğerin matürasyon derecesinin anne karnında öngörülmesi her zaman mümkün olmamaktadır. Oysa, doğum zamanlamasının ve doğumun yapılacağı yerin belirlenmesi açısından akciğer matürasyonunun anne karnında tanısı çok önemlidir. Bu amaçla invaziv ve non- invaziv pek çok test kullanılmaktadır. Bu testlerin en sık ve altın standart olarak kullanılanı lesitin sfingomyelin (L/S) oranıdır. Amniyotik sıvıda fosfatidilgliserol bakılması, shake testi, köpük stabilizasyon testi, tap testi, floresan polarizasyon tekniğı, optik dansitometre ölçümü ve sürfaktanın tip II pnömositlerde depo formu olan lameller cisimciklerin sayımı kullanılan diğere testlerdir(1). Son yıllarda iki boyutlu (2D), üç boyutlu (3D) ultrasound (US) ve manyetik rezonans (MR) ile akciğer matürasyonunu tespit etmeye yönelik çalışmalar yayınlanmıştır(2,3,4). İdeal test ise hızlı, ekonomik standardizasyonu ortaya konulmuş, ayrıca matür ve matür olmayan sonuçlar için prediktif değeri yüksek olan

testtir. Daha önceleri altın standart olarak kabul edilen L/S veya fosfotidilgliserol testlerinin ana sorunları pahalı olmaları, zaman almaları, kliniklerin tecrübelerinin sonucu etkileyebilmesidir. Bundan dolayı şu an ideal akciğer maturasyon testi yoktur. Bu nedenlerle geçerli, kullanımı ve eğitimi kolay, belirleyicilik değeri yüksek, anne ve fetus açısından risk oluşturmayan yeni testlere ihtiyaç vardır. Son yıllarda üç boyutlu ultrasonografinin (3D) kullanımının yaygınlaşması ve ultrasonografi teknolojisindeki ilerlemeler sayesinde pek çok modern test günlük pratikte kullanılmaya başlanmıştır.

Akciğer matürasyonunun ve pulmoner hipoplazi riskinin belirlenmesi amacıyla 2D, 3D ve MR kullanılmış ve bu yöntemlerle ilgili çalışmalar yayınlanmıştır (2,3,4,5). Ancak bu yöntemlerin hiçbiri kullanım ve öğrenme güçlükleri, ekipmanın her yerde bulunmaması, pahalı olması ve belirleyicilik değerlerinin belirsizliği gibi nedenlerle pratik kullanıma girememiştir. Günümüzde hemen her kadın doğum hekiminin muayenehanesinde ve pek çok hastanede 3D ultrason mevcuttur ve kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu ekipman ile birlikte ultrasonografi üzerinde mevcut yazılımlardan biri olan “Virtual Organ Computed Aided Analysis (VOCAL)” tekniği akciğer volümü de dahil olmak üzere, anne karnındaki bebeğin farklı kısımlarının volüm hesabında kullanılan yeni bir yöntemdir. Ultrasonografik doku karakterizasyonu (UDK) veya Mean Gray Value(MGV), ise akciğer dokusunun terme doğru giderek yoğunlaşması fikrinden yola çıkarak, ultrasonografide dokudaki gri noktaların sayılarak hesaplanması ve dokunun yoğunluğunun belirlenmesidir. Bu yöntem de şu ana kadar az sayıda çalışmada kullanılmıştır (6,7).

Bizim bu araştırmadaki amacımız term ve preterm fetuslarda akciğer matürasyonunu, VOCAL ve UDK yöntemlerini kullanarak araştırmaktır.

II. GENEL BİLGİLER

II.1. Erken Doğum Eylemi Tanımı

Gestasyonel yaş temel alındığında doğumlar preterm, term ya da postterm olarak değerlendirilir. Otuzyedinci gebelik haftasından önce doğum ağrılarının başlamasına “erken doğum eylemi”, doğumun gerçekleşmesine ise “erken doğum” yada “preterm doğum” denmektedir. Erken doğum eylemi teşhisinde, 20 ile 37. gebelik haftaları arasında, on dakikada iki kez veya otuz dakikada üç ile dört kez gelen ve en az otuz saniye süren uterus kontraksiyonları ile birlikte servikal effasman veya dilatasyonun olması kriterdir (8).

II.2. Perinatal Mortalite ve Morbidite

Tüm gebeliklerin % 5-10'u erken doğumla sonuçlanmaktadır(9). Ancak ülkeler arasında farklılıklar göze çarpmaktadır. Neonatal dönemde anomalilere bağlı olmayan ölümlerin %83-85'inde neden prematürite ve getirdiği sorunlardır (10,11). Prematüre bebekler çeşitli organ sistemlerinin immatüritesi nedeniyle spesifik hastalıklar açısından da risk altındadır. Prematüriteye bağlı gelişen en önemli sorunlar, respiratuar distres sendromu, intraventriküler kanama, sepsis, nekrotizan enterokolit, patent duktus arteriyosus, retinopati, hiperbilirubinemi, hipoglisemi ve hipokalsemidir. Gebelik haftası ilerledikçe bu sorunlar azalmaktadır (12).

Yenidoğanın yaşam şansı, doğum anındaki gebelik haftası ve ağırlığının yanı sıra yenidoğan bakımındaki olanaklara da bağlıdır. Bu olanaklar merkezler arasındaki yaşam oranları açısından farkı oluşturan faktördür. Son otuz yıl içerisinde erken doğumların insidansı değişmemiş, buna karşın düşük doğum ağırlıklı bebeklerin yaşama şansı artmış ve yaşayanlardaki ortalama engellilik oranlarının da azaldığı gözlenmiştir. Erken doğmasına rağmen yaşama şansına sahip olan bebeklerin önemli bir kısmında ciddi mental ve motor problemler ortaya çıkabilmektedir. Erken doğan bebeklerin tedavisi, komplikasyonların giderilmesi ve rehabilitasyonları sırasında ortaya çıkan tıbbi bakım masrafları oldukça yüklü miktarlara ulaşmaktadır. Bu bebeklerin ideal şartlardaki tedavi ve bakım hizmetleri genellikle kanser tedavisi, koroner by-pass tedavileri ve organ transplantasyonları gibi komplike tedavilerden daha pahalıya mal olmaktadır.

II.3. ERKEN MEMBRAN RÜPTÜRÜ

II.3.a. Fetal Membranlar

Fetal membranlar, normalde uterus kavitesini döşer ve fetüsü tamamen çevirir. Membranlar, ince ve içte olan amniyon (0.02-0.5 mm), kalın ve dışta olan koriondan oluşmuştur. Amniyon kan, lenf ve sinir dokusu içermez. Amniyon epitelinin altında bazal membran, kompakt tabaka, fibroblast tabakası ve en altta koryon ile bağlantılı olan gözeli tabaka yer alır. Koryonu yapan hücreler, blastosist oluşumunun hemen ardından belirir, amniyon ise 7-8. günlerde, şekillenmiş embriyonun dorsal yüzünde ortaya çıkar. Amniyon ve koryon, anatomik olarak farklı orijinlidirler. Membranlardaki büyüme mitotik aktivite ile 28 gebelik haftasına kadar devam eder ve bundan sonra kesenin büyümesi, gerilmesiyle gerçekleşir. İki membran, genellikle birbiri üzerinden kayar ve doğumda birbirinden kolaylıkla ayrılır. 28. gebelik haftasından sonra amniyon tek katlı küboidal hücreden oluşur, koryon ise 4-6 sıralı poligonal hücrelerden oluşmuştur. Amniyon koryona göre daha fazla gerilme kuvvetine sahiptir ve ikisi birlikte daha fazla basınca karşı koyarlar. Gebelik ilerledikçe zarlarda meydana gelen biyokimyasal ve biyofiziksel değişikliklere bağlı olarak zayıflama olur. Gebelik ilerledikçe kollajen içeriği azalır. Kapalı bir serviksteki zarların yırtılması için gereken basınç, 3-4 cm açıklığı olan serviksteki zarların yırtılması için gereken basınçtan azdır. Amniyon ve koryon membranları ile çevrelenmiş olan amniyon sıvısı fetüsün normal işlevleri, büyümesi, gelişimi ve hareketleri için uygun ortamı yaratır. Kas gelişimini ve somatik büyümeyi sağlar. Amniyotik sıvı ayrıca fetüsün solunum sisteminin gelişmesini, ısı transferini, umbilikal kordonun serbest hareketliliğini ve fetüsün travmalardan korunmasını sağlar. Amniyotik sıvı, membranlar ile fetüsü vajen ve serviksten ulaşılacak mikroorganizmalardan korur. Membranlar, aynı zamanda prostaglandin gibi önemli maddelerin oluşması için gerekli fosfolipidlerin deposudur.

Erken membran rüptürü (EMR): Fetal zarların doğum başlamasından en az bir saat önce yırtılması ve amniyon sıvısının akmasıdır, böylece fetüs ve dış ortam arasındaki bariyer yıkılmış olur. EMR 37. gebelik haftasından önce meydana gelirse, preterm erken membran rüptürü (PEMR) denir. Etiyoloji, komplikasyon ve sonuçlar açısından PEMR ve EMR benzerdir; ama PEMR'de membran yırtılmasında asıl rol oynayan nedenin koryo-desidual bölgedeki enfeksiyon olduğu düşünülmektedir. Membranın yırtılması ve doğumun

başlaması arasında latent bir devre vardır. Bu süre EMR'de 0-12 saat iken gebelik haftası küçüldükçe uzamaktadır. Termde eylem, membran rüptürünü takiben 24 saat içinde %90 oranında başlarken, 28-34 gebelik haftalarında %50 gebede doğum 24 saat içinde, %80-90'ında ise 1 hafta içinde başlamaktadır. 24-26 haftadan küçük gebeliklerin %50'sinde doğum 1 hafta içinde başlamaktadır .

II.3.b. İnsidans

EMR, tüm gebeliklerin %10'unda görülmekle birlikte olguların % 60-80'i term gebelerde, %20-40'ı 37. haftadan küçük gebelerde meydana gelmektedir. PEMR tüm doğumların %2-3 ünde görülmekte olup, preterm doğumun en sık nedenidir .

II.3.c. Etiyoloji

EMR'nin etyopatogenezi tam olarak bilinmemektedir ve birçok hipotezler ileri sürülmektedir. Bazı epidemiyolojik çalışmalarda PEMR'ye neden olabilecek bazı etkenler belirtilmiştir. Bunlar genital yol enfeksiyonları veya bazı mikroorganizmalarla kolonizasyonu, mekanik zarar, sigara, bazı vitamin ve besin eksiklikleri, koitus, düşük sosyoekonomik durum, gebelikte kanama ve plazminojen aktivasyonudur. Maternal kilo, travma veya mekonyum ile EMR arasında ilişki bulunmamıştır. Termde zarlarda zayıflamaya bağlı olarak EMR'nin fizyolojik olay sayılabileceği görüşü tam destek görmemiştir. Polihidramniyos da zarları aşırı gerip zayıflatabilir ve bu EMR'ye neden olabilir. Serklaj ve amniyosentez gibi girişimler sonrası EMR görülebilir. İkiz gebeliklerde ve daha önce EMR öyküsü olanlarda EMR sık görülmektedir.

II.3.d. Tanı

Öyküdeki, vajinadan bol sulu bir akıntının geliş ifadesi, %90 olguda EMR'yi belirtir; ancak bazı olgularda yalnızca kesintili ve az miktarda akıntı veya perineal ıslaklık vardır. Ancak, aynı öykünün EMR olmaksızın idrar kaçırma, servikal ve vajinal bol akıntı ile de oluşabileceği de unutulmamalıdır. Gebenin muayenesinden önce, tanıdan emin olunamaz. EMR varlığında perine ıslaktır. Aseptik koşullarda kuru bir spekulumla yapılan vajinal muayenede vajen arka forniksinde sıvı biriktiği görülür. Ancak, EMR, 24 saatten önce oluşmuş ise vajen sadece ıslaktır. Uterus fundusuna baskı veya valsalva manevrası yapılırsa

servikal kanaldan vajene sıvı akımı izlenebilir. Amniyotik sıvı kalmamışsa veya fetal kısımlar servikal kanalı kapatıyorsa bu akım izlenmeyebilir. Amniyotik sıvının kendine özgü bir kokusu vardır, ama çoğu kez vajinal sekresyon ve kanla baskılanmıştır (13,14). Serviksin dijital muayenesi, PEMR tanısı kesinleştikten sonra yapılmamalıdır. Doğum 24 saat içinde planlanıyorsa yapılabilir. Tek bir dijital muayenin bile, amniyonitis ve neonatal enfeksiyonu artırdığı bildirilmiştir (13).

II.3.e. Komplikasyonlar

EMR'de en önemli komplikasyonlar, erken doğum dolayısıyla prematürite, maternal ve fetal enfeksiyonlar, umbilikal kord basısına veya kordon sarkmasına bağlı hipoksi ve asfiksi, pulmoner hipoplazi ve fetal deformitelerdir (14, 15). Normal akciğer gelişimi ve normal solunum hareketleri için yeterli amniyon sıvısı gereklidir. Özellikle 22. gebelik haftasının altında ve uzun süren oligohidramniyos olgularında pulmoner hipoplazi gelişebilir. Oligohidramniyosun ortaya çıkardığı bası ile abdomen diafragmayı yukarı iter, akciğer kompresyonu meydana gelir ve fetal akciğer sıvısı boşalır. Bu sıvıyı azlığı ve yokluğunda akciğer matürasyonu sağlıklı olmaz (13,15). EMR'nin latent periyodu ve oligohidramniyosun derecesi ile ilgili olarak fetal deformiteler meydana gelebilir. En çok ekstremitte kontraksiyonları görülür. Ancak EMR ilk trimesterde oluşmuş ise, çok sayıda ciddi fetal deformiteler görülebilir (13). Pulmoner hipoplazi EMR haftası ile orantılıdır. 19.haftada %50, 22. haftada %25 ve 26. haftadan sonra % 10'dan az bulunmuştur(Tablo-1)(16).

PULMONER HİPOPLAZİ İLE İLGİLİ DURUMLAR

Toraks Basısı

- Renal agenezi (Potter Sendromu)
- İdrar yolu obstrüksiyonu
- 28. gebelik haftasından önce oligohidramniyos

İntratorasik Alanın Azalması

- Diafragma hernisi
- Plevral efüzyon
- Akciğer volümünü sınırlandıran abdominal distansiyon
- Torasik distrofiler

Fetal Solunum Hareketlerinin Azalması

- İntrauterin santral sinir sistemi yaralanması
- Fetal wernig hoffman sendromu.
- Diğer nöropati ve myopatiler

Diğer İlgili Durumlar

- Primer pulmoner hipoplazi
- Trizomi21
- Çoklu konjenital anomaliler
- Eritroblastozis fetalis

Tablo-1. Pulmoner Hipoplazi ile İlgili Durumlar(16).

II.3.f. Tedavi

PEMR tanısı kesinleştikten sonra, acil doğumu gerektirecek maternal ve/veya fetal endikasyonlar araştırılmalıdır. Fetal endikasyonlar içinde en acil olanlar, kord prolapsusu ve kompresyonuna bağlı bradikardi; maternal endikasyonlar içinde ise, koryoamniyonitistir. EMR'de tedavi, acil doğum ile bekle - gör arasında çok geniş bir yelpazede gerçekleşmektedir. Bu geniş dağılımı gebelik yaşı, latent periyod süresi, eşlik eden medikal ve obstetrik komplikasyonlar, enfeksiyon, mekonyum varlığı, pozitif vajen kültürü, non-reaktif NST, değişken deselerasyon, serviks olgunluğu ve prezentasyon şekli etkilemektedir(14). EMR

oluştuktan sonra oluşan oligohidramniyos, fetal ultrasonografik ölçümleri etkileyebildiği için en kıymetli ölçüm femur uzunluğudur (13,14).

Konservatif veya aktif tedavi seçiminde fetüsün iyi olup olmadığı da çok önemlidir. Fetal akciğer matürasyonu için amniyosentezden yararlanır. Ancak 32. gebelik haftasının altında akciğer matür görüle bile, gebelik yaşı küçük olduğu için yüksek morbidite ve mortalite riski vardır. Diyabetik olmayan gebeliklerde 34. gebelik haftasının üstünde akciğer matürasyonun saptanması, anlamlı değildir. 32-34. gebelik haftaları arasında kullanılabilir (14,17). Vajen arka forniksinden ya da amniyosentezle elde edilen amniyotik sıvıda fosfatidil gliserol ve Lesitin/Sfingomyelin oranına bakılması, akciğer matürasyonunu saptamada altın standart yöntemlerdir.

II.3.g. Termde EMR Tedavisi:

Tüm gebelerin %10'unda EMR görülür ve %80'ninde ilk 24 saat içinde spontan doğum ağrıları başlar. Latent period, nulliparlarda daha uzundur. Latent period 24 saati geçerse korioamniyonitis riski %5-10 arasındadır.

II.3.h. Preterm EMR Tedavisi:

PEMR tedavisi, günümüzde obstetrisyenler için sorun olmaya devam etmektedir. PEMR tüm gebeliklerin %1 de görülür ve sıklıkla preterm doğumla sonuçlanır. Preterm doğum, neonatal morbidite ve mortalitenin en büyük nedenidir. Buradaki en önemli problem akciğerin yetersiz matürasyonudur. Prematüriteyi engellemek amacı ile doğum ertelenmeye çalışılır ve akciğer matürasyonu için steroid ve tokolitik tedavi uygulanır. Steroid tedavisi 26-34 hafta arasında uygulandığında, akciğer matürasyonunu arttırdığı ve RDS olasılığını azalttığı gösterilmiştir. Enfeksiyonu engellemek için antibiyotik tedavisi başlanır.

II.3.i. Kortikosteroid Kullanımı:

Kortikosteroidler, akciğerde yapısal, fonksiyonel maturasyona etkileri ve etki mekanizmaları en iyi bilinen hormonlardır. Kortikosteroidlere cevap, türe, doza, gestasyonel yaşa bağlı olarak değişebilmektedir. Kortikosteroidlerin akciğerde yapısal protein olan kollajen üzerine etkileri ile akciğerde gaz değişim yüzeyini arttırdığı ortaya konulmuştur. Ayrıca, fetal akciğer gelişimini hem glikojen depolarının yıkım hızını artırarak, hem de

gliserofosfolipit biyosentezini arttırarak yapabilmektedir. Glikojenin azalması sonucunda alveolar yapılarda anatomik değişimler olur. İntraalveolar septum incelik alveollerin hacmi artar. Bunun yanında kortikosteroidler ile tip II pnömositlerin sayısı, tip II pnömositler üzerindeki beta reseptör seviyeleri artar. Fonksiyonel olarak da sürfaktanın fosfolipit sentezini arttırarak lameller cisimcik sayılarını arttırdığı bilinmektedir(18). Kortikosteroidler bu etkilerinden dolayı preterm doğumlarda kullanılmış ve RDS riskini %50, neonatal ölüm riskini %30 oranında azalttığı ortaya konulmuştur. Bunun yanında kortikosteroid tedavisi sonucunda nekrotizan enterokolit riski, intraventriküler kanama riski ve patent duktus arteriyozus riski azalmakta ve böbrek tübülüs maturasyonu da artmaktadır. Erken membran rüptürü olan preterm doğumlarda yapılan çalışmalar kortikosteroid tedavisinin RDS riskini, neonatal enfeksiyon oranını arttırmadan azaltığını göstermiştir. Kortikosteroid tedavisinin ardından 24 saatlik interval geçerse RDS riski azalmakta, ancak 24 saat geçmese de intraventriküler kanama riski azalmaktadır. Bundan dolayı, doğum acil değilse de kortikosteroid tedavisi önerilmektedir(18). Kortikosteroidler sitoplazma içerisindeki spesifik reseptörlere bağlanırlar. Bu kompleks DNA ile etkileşerek spesifik mRNA sentezini artırır. Dekzametazon ve betametazonun glikokortikoid reseptörlerine afinitesi kortizondan daha fazladır. Bu nedenden dolayı 34 haftadan erken doğumlara betametazon 12mg IM (2 kez 24 saat arayla) veya deksametazon (6 mg, 6 saat arayla) uygulanabilir(18). Kortikosteroidler dışında akciğer matürasyonunu etkileyen maddeler (Tablo-2).

Akciğer Maturasyonunu Arttıran Maddeler
Kortikosteroidler TRH(Tiroid Relasing Hormon) T3 T4 Beta-agonistler Prolaktin EGF (Epidermal Growth Faktör) TGF-alfa Östrojen Bombesin
Akciğer Maturasyonunu Azaltan Maddeler
İnsulin Androjenler TGF-beta

Tablo-2. Akciğer maturasyonunu Etkileyen Maddeler(18).

II.4. Oligohidramniyos

Erken gebelik haftalarından itibaren oluşmaya başlayan amniyotik sıvı, fetusun intrauterin gelişimi için önemlidir. Gebelik boyunca fetal solunum, sindirim, üriner ve kas-iskelet sisteminin gelişiminde önemli rol oynamaktadır. Bunun yanında , fetusu dış travmadan koruyucu bir yastık görevi görür. Diğer önemli faydaları ise, termoregülasyonun sağlanması, kord basısının önlenmesi ve bakteriyostatik etkileridir. Gebeliğin 12. haftasında total amniyotik sıvı volümü 50 ml iken, 16. haftada 200 ml, 28. haftada 1000 ml, 36 haftada 900 ml ve 40. haftada ise, 800 ml civarındadır. Amniyotik sıvı, gebeliğin ilk dönemlerinde, fetal membranlar ve ciltten, transüstasyon yolu ile, oluşmaktadır. Amniyon sıvısının içeriği bu dönemlerde ekstraselüler sıvı ile aynıdır. Maternal veya fetal plasmanın bir ultrafiltratı olarak da kabul edilebilir ve izotonik özelliktedir. İçeriği ve tonisitesi gebelik süresince değişiklik göstermektedir.Yapılan çalışmalar, amniyotik sıvı, fetus ve anne arasında, sıvı ve çözünür maddeler açısından, önemli alış verişler olduğunu göstermektedir. Başlıca sıvı değişim yolları,

fetal yutkunma, fetal ürinasyon, trakeal salgılar, fetal akciğer perfüzyonu, plasenta ve umbilikal kordon yüzeyleri. Amnio-koryonal membranlar ve koryon frondozumdur.

Oligohidramnios amniyon volümünün 500 ml altında olmasıdır. Anhidramnios ise amniyon sıvısının çok az olması veya hiç olmamasıdır. Ultrasonografide, değişik tanımlamalar olsa da, amniyotik sıvı endeksinin hesaplanan gebelik haftasına göre %5 persentilin altında veya en derin cep ölçümünde 2 cm' nin altında olmasıdır. Görülme sıklığı % 0,5 – 5.5 dir. Başlangıç akut şekilde olabilir. Bu durum çoğunlukla, erken mebran rüptürü olgularında gözlenir. Kronik formunda ise altta yatan önemli maternal, fetal ve plasental nedenler bulunmaktadır(18).

II.4.a. Oligohidramniyosun Maternal Nedenleri

Uteroplazental yetmezlik

Preeklampsi

Otoimmün hastalıklar (antifosfolipit sendromu)

Diabetes mellitus

Renal yetmezlik

Hipovolemi (nadir)

İlaç kullanımı (prostaglandin sentetaz inhibitörleri, ACE inhibitörleri)

II.4.b. Oligohidramniyosun Fetal Nedenleri

Kromozom anomalileri

Konjenital anomaliler

Gelişme geriliği

İntrauterin fetal ölüm

Postterm gebelik

Erken membran rüptürü

II.4.c. Oligohidramniyosun Plasental Nedenleri

Plasental enfarkt, kalsifikasyon

Ablasyo plasenta

Plasenta previa

Plasenta circumvallata

II.4.d. Oligohidramniyosun İdiopatik Nedenleri

Preterm EMR'den ötürü oligohidramniyos genellikle kısa sürelidir. Çünkü termde olanların sadece %2-5' inde travayın başlaması için latent periyod bir haftayı geçer, preterm olanların %20-40'ında bir haftayı geçer.

İUBG (İntrauterin Büyüme Geriliği) genellikle oligohidramniyosa sebep olur. İUBG'nde oligohidramniyos fetal oligüriye sekonder olarak görülür, USG çalışmaları büyüme geriliği olan fetusların %70-100'ünde fetal idrar üretiminin azaldığını göstermektedir. İUBG'nde fetal oligüri muhtemelen kan akımının refleks yeni dağılımıyla böbrekler ve iç organlar yerine beyine yönelmesiyle hipoksiye renovasküler cevabı yansıtır.

Renal anomaliler oligohidramniyosa sebep olan malformasyonların %33-57'sini meydana getirir (Bilateral renal agenezi, multistik / displastik böbrek veya üriner traktus obstrüksiyonu).

Oligohidramniyos olgularının %10'undan azında tanı konamaz. Başlangıç çalışmaları bunlarda yüksek oranda fetal viral enfeksiyon olduğunu telkin etmektedir(19).

EMR'nden sonra amniyon sıvı miktarı normal veya azalmış olabilir. Azalan amniyon sıvılı hastalarda sıvı volümü spontan rüptürden sonraki hafta içinde yeniden birikebilir. EMR zamanında gebelik yaşı akciğer hipoplazisinin en anlamlı belirtecidir. Akciğer gelişimi üzerine oligohidramniyosun en büyük etkisi 16-28 haftalık gebelikler arasında görülür. Uzun süre oligohidramniyos varlığı kötü prognoz işareti ise de akciğer hipoplazisi mutlak sonuç değildir. Oligohidramniyos ve pulmoner hipoplazi arasındaki ilişki 50 yıl önce Edith Potter tarafından tanımlandı. Fakat bu birliktelikte sebep sonuç ilişkisinin tanımlanması daha yenidir. Geçmişte akciğer hipoplazisi ve diğer bütün etkiler kompresyona bağlanmıştır. Ancak, daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda Nicolini ve arkadaşları akciğer hipoplazisinin amniyon sıvısı basıncının düşüklüğünden olduğunu iddia ettiler(19). Normal intraamniyotik sıvı basıncı 1-14 mmHg.dir. Oligohidramniyos varsa basınç 1 mmHg dan düşüktür. İntraalveoler-amniyotik sıvı gradiyentinde artış olması akciğer sıvısının dışarı akımında artmaya sebep olur. İntraalveoler sıvının kaybı fazla olduğu zaman akciğer büyümesi bozulur. İntraamniyotik basınç fizyolojik salinin intraamniyotik infüzyonu ile düzelebilir. 1998 yılında yayınlanan bir çalışmanın sonuçları ilginç bulunmuştur. Amniyon sıvı miktarları normal, az ve çok olan olgular akciğer matürite testleri açısından karşılaştırılmış, oligohidramniyosta akciğer matürite indekslerinde değişiklik bulunmazken polihidramniyosta tüm akciğer matürite indeksleri azalmış bulunmuştur(20). Oligohidramniyosta sekonder yumuşak doku ve iskelet deformiteleri,

yassılaşmış yüz, fleksiyon kontraktürleri ve talipes görülür. Bunların oligohidramniyos ile ilişkisi pulmoner hipoplaziden farklıdır, şiddeti ve devamı oligohidramniyosun başladığı gebelik yaşından daha önemlidir. Oligohidramniyosta amniyotik basınç daha düşük olduğu için bu deformasyonlar fetal kompresyondan ziyade fetal ekstremitelerin immobilizasyonundan olur.

Ultrasonografide tek amniyon sıvı cebinin 2 cm'nin altında olması veya amniyotik sıvı indeksinin normalin 2 SD altında olması tanıyı koydurur. Oligohidramniyos saptandıktan sonra altında yatan sebebi araştırmak için ayrıntılı sonografik değerlendirilme yapılmalıdır. İkinci trimesterde oligohidramniyos saptanmışsa karyotip analizi yapılmalıdır. Kromozom anomali insidansı %5-10 kadardır. Tanısal amniyoinfüzyon etyolojiyi araştırmada yardımcı olabilir. İkinci trimester oligohidramniyosda tanısal ve tedavi edici amaçlarla amniyoinfüzyon uygulanabilir. Görüntüyü düzeltmek için 60-640 ml serum fizyolojik verilir. Vakaların %13'ünde tanının değiştiği bildirilmektedir.

II.4.e. Tedavi

Maternal intravasküler volüm ve amniyon sıvı volümü arasında bir paralellik olduğu bildirilmektedir. Maternal osmolalite, fetal osmolalite, fetal idrar çıkışı ve amniyotik sıvı volümü arasında direk ilişki koyunlarda gösterilmiştir. 2 lt su ile oral maternal hidrasyon yapılması amniyotik sıvı volümü azalan hastaların %30'unda amniyotik sıvı indeksinde artışa yol açmıştır. Diğer bir seçenek seri amniyoinfüzyondur. İkinci trimesterde şiddetli oligohidramniyos saptanıp fetüs büyümesinin normal olduğu 9 hastalık bir pilot çalışmada amniyotik sıvı volümünü düzeltmek için haftalık aralarla kırk infüzyon yapılmıştır. 9 gebenin sadece 2'sinde akciğer hipoplazisi bulunmuştur. Diğer çalışmalarla seri amniyoinfüzyon yararlı olduğu onaylanmış olsa da sadece küçük bir hasta grubu bu işlem için uygundur, çünkü idiyopatik oligohidramniyos nadir bir olgudur. Obstrüktif üropatili fetüslarda vezikoamniyotik şant uygulandığında, üriner dekompresyon sadece obtrüksiyonu önlemez, renal displaziye de önler. Fakat aynı zamanda akciğer gelişimini düzeltmeyi de amaçlamaktadır. Buna rağmen pulmoner hipoplazi şant konmuş fetusların hepsinde ölüm sebebidir.

II.5. FETAL AKCİĞER GELİŞİMİ

Fetal pulmoner gelişim obstetrisyenlerin karşı karşıya kaldığı en kritik konulardan biridir. Fetal akciğer gelişiminin yetersiz olduğu prematür olgular neonatal dönemde çok önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Fetal pulmoner gelişim bozukluğunun klinik etkileri de obstetrisyenlerin tedavi sürecinde karar vermeleri açısından önemli bir sorun teşkil etmektedir. Yaklaşık 15 yıldır iyatrojenik prematürite neonatal respiratuvar distress sendromunun en önemli etyolojisini oluşturmaktadır(21). Sezaryen operasyonu modern obstetride respiratuvar distress sendromlu iyatrojenik prematür olgular için işlemeye devam eden prosedürdür. Bu sebeplerden dolayı son 30 yıldır özellikle RDS etyolojisi ve RDS risk faktörleri üzerine birçok araştırma yapılmaktadır. Bu yapılan testlerin ve araştırmaların oldukça fazla bir şekilde yaygınlaşması ve evrensel ulaşılabilirliği iyatrojenik prematürite ve RDS insidansında belirgin bir düşüş sağlamıştır. Ayrıca bu testlerin yaygınlaşması obstetrisyenin daha kendine güvenerek karar vermesini ve komplike gebeliklerde daha doğru ve seçici erken doğum kararlarını vermesini de sağlamıştır.

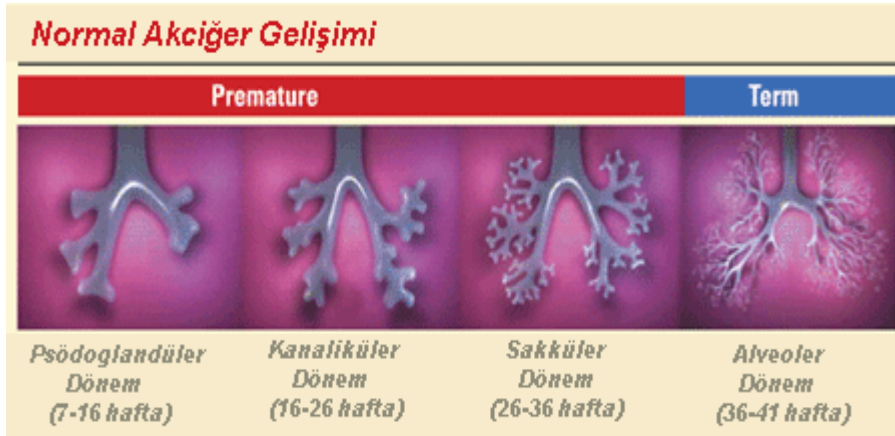
Ne yazık ki pek çok, erken doğumla dünyaya gelen RDS tanısı almış yenidoğanların bakımı yenidoğan yoğun bakım ünitesinde yapılmaktadır. Farklı koşullarda ise fetal akciğer değerlendirilmesi ile ilgili testlerin tam olarak netlik kazanmaması sebebiyle intrauterin tedaviye devam eden obstetrisyenler gereksiz yere hem anneyi hem de fetüsü hayati tehlike ile karşı karşıya bırakabilirler. Bu tip durumlara maruz kalmamak için hekim fetal gelişimi iyi değerlendirmeli ve klinik durumu iyi takip etmelidir. Ne yazık ki günümüzde bu durumları direk ortaya çıkaracak bir teknoloji olmadığı için hekimin klinik tecrübeleri çok önemlidir.

The American College of Obstetricians and Gynecologist (ACOG) 1991 Eylül ayında fetal pulmoner gelişimin değerlendirilmesi ile ilgili bir komite kararı almış ve fetal pulmoner gelişim tayini ilgili bazı kararlar yayınlamıştır. Fakat ACOG komitesi son menstrüal period ve güvenilir erken dönem fetal muayene ilgili görüşlerini belirtmemiştir. Bu tip kılavuz mahiyetindeki yönergeler fazla riski olmayan gebeliklerde erken doğum kararı alınması hakkında bilgi verirken çeşitli maternal hastalıkların varolduğu veya çeşitli obstetrik problemlerin görüldüğü gebeliklerde dikkate alınmayabilir. Bu yönergeler kullanılarak Frigoletto ve arkadaşları yaptığı bir çalışmada 1500 sezaryen operasyonunda %0.13 insidansında RDS'li iyatrojenik prematürite ile karşılaşmışlardır. ACOG pulmoner matürite

tespiti için amniyon sıvısı üzerinde çeşitli biyokimyasal testler yapılmasını önermektedir. Lesitin/Sfingomyelin oranı tespiti 1971'den günümüze fetal pulmoner matürite tespiti için standart bir test olarak kullanılmaktadır. Gluck ve arkadaşları 1971'de bu testi yayınlamışlardır ve hala kullanılmaktadır. Çeşitli diğer biyokimyasal assay teknikleri, ultrason bulguları, diğer pulmoner gelişim belirteçler de günümüzde kullanılan tekniklerdendir. Fakat bu tekniklerin bir kısmı faydalı olurken bir kısmı sadece tarihi deneme olmaktan öteye gidememiştir. Bu metodların kullanılabilirliği L/S oranına göre değerlendirilmiş ve gerek fiyatı, gerekse kullanılabilirliği ve çabukluğu L/S testiyle karşılaştırılmıştır.

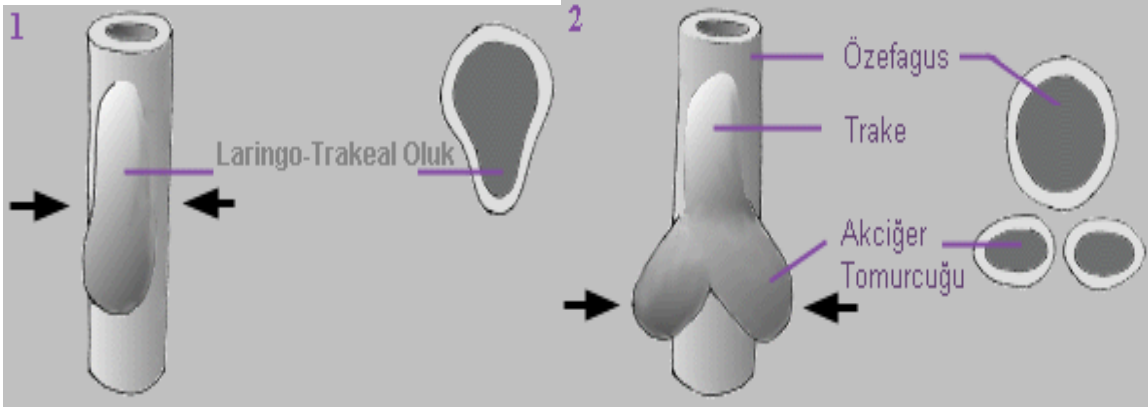
II.5.a. Anatomik Gelişim

Fetal pulmoner gelişim embriyoner, pseudoglandüler, kanaliküler, sakküler ve alveolar dönemler olarak beşe ayrılır(Şekil-1).



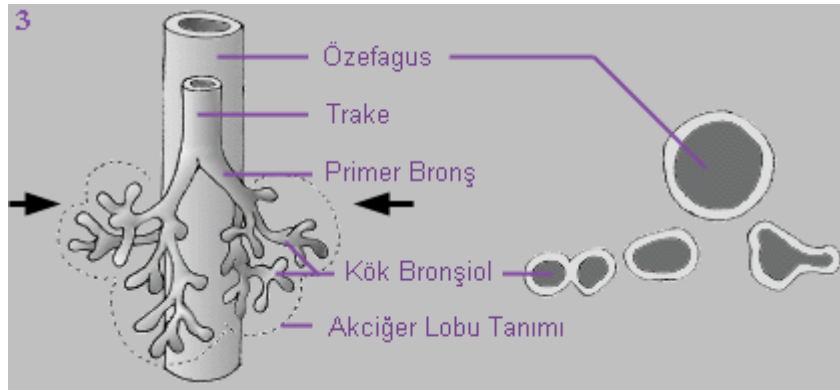
Şekil-1. Akciğer gelişim evreleri (www.synagis.com/premature.aspx).

Embriyonik akciğer gelişimi gestasyonun üçüncü haftasında “foregut”tan başlar. Trakea ve her iki akciğer tomurcuğu dördüncü haftada trakeal tüberkülün sefalokaudal yönde büyümesi ile gelişmeye başlar(Şekil-2).



Şekil-2. Embriyonik akciğer gelişimi (www.uoguelph.ca/devobio/210labs/lung1.html).

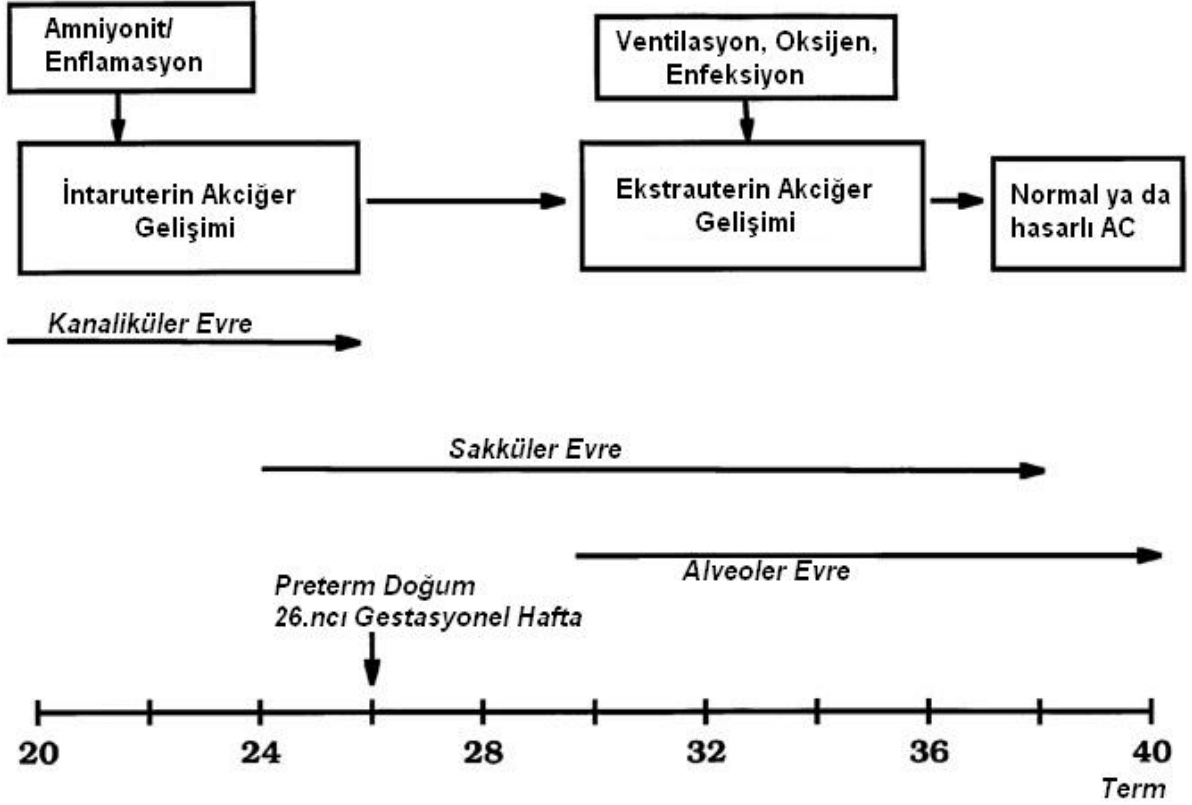
Altıncı haftadan itibaren akciğer tomurcuklarında lobar yapılar görülür. Akciğer gelişiminin “pseudoglanduler” fazı, akciğer hava yollarının farklılaştığı 7-16’ıncı haftalar arasındaki dönemdir. Bu dönemde tüm bronşiyal yapılar gelişir. Kanaliküler faz ise gestasyonun 16-24’üncü haftaları arasında meydana gelir. Bu dönemde alveoller kabaca şekillenmeye başlar. Tip 1 pnömositler farklılaşmaya başlarken, sürfaktan üretimine yanıt olarak tip 2 pnömositlerin öncüleri görülür(Şekil-3).



Şekil-3. Embriyonik akciğer gelişimi (www.uoguelph.ca/devobio/210labs/lung1.html).

Akciğer gelişiminin sakküler fazında ise alveolar matürasyon devam eder. Bu dönem, gestasyonun 24. haftasından doğuma kadar olan süreyi kapsar. Bu dönem boyunca hava

yollarının farklılaşması yanında, sürfaktan sentez yeteneği de gelişmeye devam eder. Matür alveoller doğumdan kısa bir süre sonra görülmeye başlar. Alveollerin gelişimi ve çoğalmaları doğumdan sonra da devam ederek sekiz yaşına kadar sürer(Şekil-4).



Şekil-4. Fetal Akciğer Gelişimi ve Dış Etmenler
(respiratory-research.com/content/2/1/27/figure/F1).

Normal alveolarizasyonu yönlendiren faktörler bilinmemektedir. Fakat bazı klinik girişimler ve ilaçların gelişen hayvanlarda normal alveolarizasyona etkisi olduğu gösterilmiştir (Tablo-3)(16).

Alveolarizasyonu Geciktiren veya Engelleyen Faktörler
Preterm infanta mekanik ventilasyon
Glukokortikoidler
Pro-inflamatuar sitokinler (TNF-alfa, TGF-alfa, IL-6, IL-11)
Koryoamniyonitis
Hiperoksi veya hipoksi
Yetersiz beslenme
Nikotin
Alveolarizasyonu Aktive Eden Faktörler
Vitamin A (retinoyik asid)
Tiroksin

Tablo-3. Alveolarizasyonu Etkileyen Faktörler (16)

Akciğerlerde fonksiyonel gaz alışverişi akciğerlerin normal yapısal gelişimi, alveoller ve sürfaktan miktarı ile ilgilidir. Sürfaktan fosfolipid içeren ve genişlemeyi kolaylaştırıp alveollerin kollapsını engelleyen kompleks bir yapıdır.

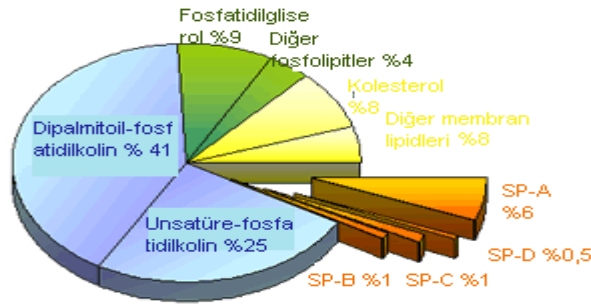
Vaskülarizasyon da gelişimin bir parçası olup bronşiyoller gibi dallı bir paterne sahiptir. Vaskülarizasyonda son aşama olarak kapiller gelişim başlar ve kapiller ağ alveoller arasında bir bağlantı kurar. Bu bağlantı respiratuvar epitel ve vasküler epitelle ayrıma gider ve arada bağlantı ince bir tabaka konnektif doku görevini yapar.

II.5.b. Sürfaktan Üretimi

Sürfaktan yüzey gerilimini azaltan ve alveolleri atelaktazi ve kollarstan koruyan kompleks bir yapıdır. %70-80 oranında fosfolipid içerir, %10 protein, %10 kolesterol öncüsü nötral lipid içerir. İnsan sürfaktanı başlıca fosfolipidden oluşur, fosfotidilkolin (lesitin) ,fosfotidilinostol, fosfotidilgliserol ve sfingomyelin de mevcuttur(Şekil-5).

Bu bileşim diğer membran ve lipid fraksiyonlarından ayrıcalıklıdır. Bu ayrıcalığı ise sürfaktana özgü olan fosfotidilgliserol sağlamaktadır. Sürfaktandaki fosfotidilkolin ağırlıklı olarak iki yağ asidinden oluşmaktadır ve bunun da büyük çoğunluğu palmitik asit olup bu da

fosfolipid omurgasını oluşturan bağlarla esterleşmektedir. Bunun sonucunda disatüre bir fosfolipid olan dipalmitoilfosfotidilkolin oluşur ve bu da sürfaktanın yüzey-aktif bölümüdür. Satüre fosfotidilkolin ise akciğer atıklarında sürfaktana bağlı olarak görülür. Buna rağmen amniyon sıvısında oldukça çok miktarda disatüre lesitin bulunabilir fakat bu sürfaktanın önemli bir yapı taşı olarak görülmez.



Şekil-5. Sürfaktanın Yapısı (solea.quim.ucm.es/surfactante2.html) .

Normal sürfaktan hareketleri neonatal respirasyon için oldukça önemlidir ve gestasyon boyunca sürfaktanı oluşturan fosfolipid tipleri birbirine bağlı olarak değişik oranlarda saptanır. Sfingomyelin ikinci trimesterin erken dönemlerinde düşük oranda saptanır ve gestasyon boyunca düşük konsantrasyondadır. Lesitin ise 24-26. haftalarda gözlenebilir hale gelir ve gebeliğin kalanı boyunca artış gösterir. 32. haftada lesitin ve sfingomyelin oranları hemen hemen eşittir. 35. haftada ise lesitin sfingomyelinin neredeyse 2 katı kadardır(22).

Fosfotidilinositol ikinci trimesterden itibaren amniyon sıvısında saptanmaya başlar ve sonra 35-37 haftalar arasında total fosfolipidlerin %5-10'u arasında pik yapar, daha sonra düşüşe geçer. Fosfatidilgliserol 35-37. haftaya kadar gözlenmez ve gebelik sonlanıncaya kadar artışa başlar. Daha az aktif ve daha az stabil bir lesitin olan palmitoilmyristoyl lesitin 20-22. hafta arasında üretilir. Bu fosfolipidin varlığı bazı prematürlerin neden respiratuvar distres sendromuna sahip olmadıklarını açıklayabilir(22).

Sümfaktanda fosfolipidden ziyade %10 oranında da protein bulunur. Bu proteinler sümfaktanın optimal aktivite göstermesini sağlayan özelleşmiş proteinlerdir. Sümfaktana bağlı proteinlerin büyük kısmını albümin oluşturur. Diğer protein yapılar ise tam olarak karakterize edilememiştir. Fakat 35 Kda'luk, oligo-mer yapıda protein olan SAP-35 albümin dışındaki yapıda bağlı diğer bir proteindir. Bu protein gestasyon ilerledikçe artış gösteren bir proteindir. Rolü ise tam olarak bilinmemektedir. Sümfaktan depolanmasında, sekresyonunda ve Tip II alveoler hücreler tarafından geri alınımında bir rolü olduğu düşünölmektedir(22).

Tip II alveolar hücreler kübik formuyla, lameller yapısıyla ve sümfaktan depolarıyla histolojik olarak kolaylıkla farkedilebilir. 20. hafta civarında bunların kaybıyla sümfaktan salgılanır. Bunların salgılanma mekanizması tam olarak aydınlatılmamakla beraber çeşitli mekanik ve kimyasal mediyatörler etkisi ile olduğu düşünölmektedir. Birçok gebelik olayları ve farmokolojik etkiler bu sekresyonu etkilemektedir.

II.6. FETAL AKCİGER MATURASYON TESTLERİ

Fetal pılmoner matüriteyi değerlendirme amaçlı birçok orjinal metod bulunmuştur. Bunlar; amniyon sıvısı kreatinin değerı ve osmolalitesi ölçümü, Nile Blue sülfat boyama ve boyanan hücre sayısının konsantrasyonu gibi.. Fakat bu çalışmalar tarihi merak olmaktan öteye gidememiştir ve güvenilir değerildir. 20 yılı aşkın bir süredir L/S oranı standart bir test haline gelmiştir. Duyarlılık yüksek olmasına rağmen bazı olumsuzlukları da vardır. Belirgin dezavantajları ise yüksek oranda hatalı immatür saptaması, birçok özel klinik durumda, amniyon sıvısında mekonyuma rastlanması, postpartum asidoz, diabet gibi durumlarda uygulanamamasıdır. Test pahalı bir test olup 2-4 saatte uygulanmaktadır. Fakat günümüzde yapılan araştırmalar yeni bir testin geleceğini düşöndürmektedir. Fetal akciğer matüritesini değerlendirmek için yapılan testleri 3 grupta inceleyebiliriz(22);

A-Sümfaktan ve bileşenlerinin direkt ölçümü

B-Sümfaktanın amniyotik sıvı özelliklerine bakılarak indirekt ölçümü

C -Ultrason bulguları ile değerlendirme

II.6.a .SÜRFAKTAN BİLEŞENLERİNİN ÖLÇÜMÜ

II.6.a.1. Amniyon Sıvısında Fosfolipid Değerlendirilmesi

Gluck ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya göre L/S oranı fetal akciğerlerin extrauterin ortama adaptasyonunun belirlenmesi açısından önemli bir orandır. Yazarlar L/S oranında gebeliğin sonuna doğru dramatik bir artış olduğunu belirtmişlerdir ve bu artışın 35. hafta civarında 2.0 değerine ulaştığı tespit etmişlerdir ve bu artışın fetal akciğer gelişimi açısından önemi büyüktür. Daha sonraki makalelerde 2000'i aşkın hasta üzerinde yapılan çalışmalarda L/S oranı için 2.0 değerinin önemli bir değer olduğu tespit edilmiş ve bu değer doğrultusunda RDS teşhisinin %97-98 duyarlılık ile koyulabileceği görülmüştür(23). Bu değer geçerliliği, oranın belirlenmesinde kullanılan metodla da ilgilidir. Metodolojideki değişiklikler sonucu etkilemektedir. Oran belirlenirken çoğunlukla asetonla presipitasyon metodu kullanılır. Lesitinin asetonla presipite edilerek asetone ve non-acetone komponentlere ayrılır. Asetone komponent önemli bir sürfaktan yüzey-aktif yapısı olan disatüre fosfotidilkolin gibi değerlendirilir. Asetonla presipitasyon yöntemi önemli bir basamak olup atlanması halinde yanlış sonuçlar elde edilir. Fosfolipidler ince kesit kromotografiyle değerlendirilebilir. Bu metodla da bulunan değerler 3.0 oranına kadar diğer metodla aynıdır. L/S oranı değerlendirmesi duyarlılık yüksek olmasına rağmen özgüllüğü yüksek değildir. Herbert ve ark.(24) yaptığı bir çalışmada L/S oranının 2.0 ve daha alt değerlere ayırarak çeşitli sonuçlar elde etmiştir. L/S < 0.5 durumunda yenidoğanların %100'ünde RDS gelişmiş ve bunların %70'i ölmüştür. %0.5-0.9 aralığında %50 oranın da RDS görülmüş fakat bunların sadece %15'i mekanik ventilasyona ihtiyaç duymuştur. L/S oranı 1.0 değerini geçtiğinde ise sadece %5 RDS görülmüştür, L/S>0.8 olan olgularda ise kaybedilen hasta olmamıştır. Donald ve ark.(25) ise yaptığı bir çalışmada L/S oranı<2.0 durumunda %63 morbidite ve %23 mortalite saptamıştır. Neonatal morbidite riski, her ne kadar düşük L/S oranı ile ilgili olsa da, gestasyonel yaş, fetal hastalıklar ve hipoksi gibi, çeşitli faktörlere bağlıdır. Her ne olursa olsun L/S oranının 2.0'den küçük olması olumsuz bir bulgudur.

1976'da Hallman gebelik süresince amniyon sıvısında bulunan fosfotidilinositol, fosfotidilgliserol gibi minor fosfolipid düzeyleri hakkında bilgi vermiştir. 3 yıl sonra da akciğer gelişimin profili tanıtılmıştır. Akciğer profilinde L/S oranı ve asetone (disatüre) lesitin fosfotidilinositol, fosfotidilgliserol yüzdelere önemli olduğu belirlenmiştir.

Zamanla bu profil desteklenmiş ve çeşitli çalışmalarla teşhisin doğruluk oranı arttırılmıştır. Yapılan çalışmalarla da testin özgülüğü %69'dan %93'lere yükseltilmiştir. Ayrıca fosfotidilgliserolün tespiti yalancı pozitiflik riskini de azaltmıştır. Daha sonra diğer yazarlar da fosfotidilgliserol tayininin L/S testinde doğruluk payının arttırılması için gerekli olduğunu açıklamıştır(22).

Fosfotidilgliserol konsantrasyonuna göre yok-az-var olmak üzere sınıflandırılmıştır. Eğer fosfotidilgliserol var ise RDS ihtimali düşüktür fakat çeşitli fetal hastalıklar, hipoksi ve postpartum asidemisi gibi durumlar var ise RDS ihtimali yine yüksek olabilir. Birçok faktör L/S oranını etkileyebilir. Lesitin kan başta olmak üzere vajinal sekresyon, gastrointestinal sıvı gibi vücut sıvılarında da bulunabilir. Bu nedenle kandan amniyotik sıvıya lesitin geçişi gibi nedenler L/S oranını arttırabilir. Buhi ve Spellacy serumdaki L/S oranını 1.4 olarak bulmuşlardır. Diğer yazarlar da kandan amniyotik sıvıya sızıntı nedeniyle bu oranın değişkenlik gösterebileceğini yazmışlardır. Bu değişiklik bulaş miktarına bağlıdır. Ayrıca amniyotik sıvıda mekonyuma rastlanması da bu oranı etkilemektedir. Vajinal yolla alınan amniyon sıvısı ile yapılan ölçüm pek güvenilir değildir ve amniosentez ile alınan örnekteki L/S oranına göre daha yüksek bulunabilir. Yapılan bir çalışmada vajinal örnekle yapılan çalışmada L/S oranı hastaların %22'sinde daha yüksek bulunmuştur(26). Eğer amniyon sıvısı mekonyumla kontamine olmuşsa ya da kan ve vajinal sekresyonlar bulaşmışsa güvenilir bir sonuç alınamaz. Bu yüzden diğer yöntemler de düşünülmelidir. Böyle durumlarda fosfotidilgliserol tayini çok önemlidir çünkü fosfotidilgliserol akciğer sürfaktanı dışında vücutta başka hiçbir sıvıda bulunmaz. Vajinal sekresyonda saptanması ise ilerleyen dönemde çocukta RDS gelişebileceğini düşündürür. Amniyosentez sırasında örneğin alındığı bölgede L/S oranını etkiler. Amniyosentezde çift örnek alınan 26 hastada yapılan bir çalışmada fetal ağız kısmına yakın alınan yerlerdeki örneklerin kaudal kısımdan alınan örneklere göre L/S oranı daha yüksek saptanmıştır(%81). Örnekler arasındaki en büyük fark 0.7 olup 2 infantta RDS gelişmiştir. Bu iki örneğin de fetal ağız kısmına yakın yerden alınan örneklerinde L/S >2.0 olup diğer kaudal bölgeden alınan örnekler immatürite göstermekteydi(22).

Maternal ve fetal hastalıklar da akciğer gelişim zamanını etkilemektedir. Birçok yerde diabetin akciğer gelişim zamanını uzattığı rapor edilmiştir. İleri safha diabet ise akciğer gelişiminin aşırı hızlı olmasına yol açmaktadır. Fazla ilerlemiş olmayan diabet vakaları akciğer gelişimi üzerinde daha çok çeşitli etkilere sahiptir. Akciğer gelişimi gecikir ve L/S

oranı bu tip gebelerde önemli bir indikatör olmaktan çıkar. Bazı yazarlarda bu tip gebelerin kontrolünün farklı olmayacağını düşünüp, diabetin kontrol altında tutulması halinde normal pulmoner gelişim olacağını savunmuşlardır. Yine kontrol altında takip edilen diabetli gebelerde L/S oranının faydalı bir belirteç olabileceğini de savunmuşlardır. Her ne kadar diabetli gebelerde fosfotidilgliserolün görülme zamanın geç olacağı söylene de fosfotidilgliserol akciğer matüritesinin saptanması açısından önemli bir prediktördür. L/S oranı da glukoz konsantrasyonu kontrol altına alındığında önemli bir değer arzeder. Fakat kontroller düzenli değilse $L/S > 2.5$ ve fosfotidilgliserol saptanması akciğer gelişimi için önemli bir belirteç olabilir. Bazı gebelik yakınmaları ve maternal problemler stres olarak değerlendirilir ve akciğer matüritesini hızlandırabilir. Kronik hipertansiyon, maternal kardiyovasküler hastalıklar, kronik plasental yetmezlik ve uzamış erken membran rüptürü de fetal akciğer gelişimini hızlandırır. Fakat preeklampsinin etkisi net değildir. Eğer hızlanmış fetal akciğer gelişimi mevcut olursa, L/S oranının matür dönemde eriştiği değerden önce fosfotidilgliserol saptanabilir. Maternal izoimmunizasyonun da amniyon sıvısı fosfolipidlerine etkisi tam olarak bilinmemektedir. Fakat gecikmiş akciğer matürasyonu veya herhangi bir hasar not edilmemiştir. İkiz gebeliklerde akciğer matürasyonu normal gebelikten farklı değildir fakat gebeliğin indüklediği hipertansiyon, erken membran rüptürü, preeklampsi gibi durumlar akciğer gelişimini hızlandırabilir. Vücut ağırlığı ve gelişimleri uyumlu olan ikizlerde L/S oranları da uyumlu olmalıdır. Fetal gelişimleri birbirinden çok farklı olan ikiz gebeliklerde ise fetal pulmoner gelişim de farklıdır(22).

The AmnioStat-FLM (Hana Biologics, Beheley, CA, USA) metodu ile fosfotidilgliserol miktarı kolay bir şekilde öğrenilebilir. 0.5 ng/ml kadar küçük değerde ölçüm bile rahatlıkla yapılabilir. Bu değer ince kesit kromatografi ile gözlenen en düşük değere eşittir. Fakat ince kesitli kromatografi ile yapılan ölçümden ziyade AmnioStat-FLM tekniği daha rahat uygulanmakta ve uyumludur. %90 oranında da güvenilirliği mevcuttur. Fakat bu güvenilirlik için en uygun zaman 36. hafta ve sonrasıdır. Şu an Amniostat-FLM testinin yanısıra çeşitli güvenilir ve daha ucuz testler de mevcuttur ve otoriteler kullanılabilirliğini tartışmaktadırlar.

II.6.a.2. Amniyotik Sıvı Proteinleri

Sürfaktanın yaklaşık %10'u proteinden ibarettir ve bu proteinin büyük çoğunluğu da albümindir. Diğer baskın bir protein ise 35 kDa ağırlığında bir protein olan sürfaktan

associated protein (SAP-35) 'tir. SAP-35 sürfaktana özgü bir protein olup Tip II alveol hücrelerinden köken almaktadır. Gebeliğin son dönemlerine doğru amniyotik sıvıda SAP-35 konsantrasyonu artar ve bu da akciğer matüritesinin bir göstergesidir. ELISA metodu ile bu proteinin gösterilmeye başlanması önemli bir gelişme olup rutin halini almaktadır. Aynı zamanda güvenilirliği L/S oranı güvenilirliğine yakındır. Yüksek riskli gebelerde (DM ,HT) bu oran güvenilirliğini yitirmektedir(22).

II.6.a.3. Amniyotik Sıvı Nötral Lipidleri

Polar lipidlerin yanında aminiotik sıvı, nötral ve non-polar lipidlere de sahiptir. Toplam non-polar lipidlerin %40'ını kolesterol palmitat oluşturmaktadır. Kolesterol palmitatın kesin rolü bilinmemekle birlikte satüre fosfotidilkolin sentezinde palmitik asit için transport rolü üstlendiği düşünülmektedir. Ludmir ve arkadaşları amniyon sıvısında kolesterol palmitat tayini için basit bir ince kesit kromotagrafi ve dansitometre kullanmışlardır. Hastaların küçük bir kısmında kolesterol palmitat düzeyi akciğer gelişimi ile korelasyon göstermiştir. Diabetli gebelerde bu korelasyona hiç rastlanmamıştır(22).

Amniyotik sıvıdaki nötral lipidler ve proteinler sürfaktan oluşumu ve dolayısıyla fetal akciğer gelişimi hakkında bilgi verirler.Yapılan bu testler de total olarak akciğer gelişimi hakkında bilgilenmemizi sağlar. Buna rağmen bu testler fosfolipid tayin edilen testler kadar ilerleme kaydetmemiş ve yoğun kullanıma geçmemiştir.

II.6.b. SÜRFAKTANIN İNDİREKT ÖLÇÜMÜ

II.6.b.1. Shake Testi ve İlgili Diğer Ölçümler

1972'de Clements ve yardımcı çalışanları Shake Testini tanıttı. Shake testi biyofiziksel bir testtir. Sürfaktanın alveol yüzey gerilimini azaltması ve amniyotik sıvının çalkalanması ile oluşan köpükleri stabilize etmesi esasına dayanır. Amniosentez ile alınan amniyotik sıvı %0.9 salin solüsyonu ve %95 'lik etanol ile 1/1 ve 1/2 oranında hazırlanır. Karışım 15 saniye çalkalanıp 15 dakika beklemeye alınır. Tamamen bozulmamış köpük halkası gözlenirse akciğer matüritesini gösterir. Bu testin doğruluğu L/S oranıyla kıyaslanabilir. Rakamsal bir kit olan Lumadex Foam Stability Index (Beckman Instruments Brea CA USA) ile de benzer sonuçlar alınmaktadır. Aynı zamanda bu test daha hızlı ve daha az pahalıdır. Shake testi ve

modifikasyonları indirek yolla amniyotik sıvıdaki satüre lesitin miktarını saptar. Diabet varlığında, amniyon sıvısına mekonyum kontamine olduğu durumlarda veya vajinal sekresyon, kan kontaminasyonu gibi durumlarda test etkin olmamaktadır(22).

Tap test ise Shake testinin bir modifikasyonu olup amniyotik sıvı, hidroklorik asid ve dimetiler karışımıyla sağlanan baloncukların stabilizasyonu ve ölçümü ile yapılmaktadır. Sonuçlar ışığında tap testi de L/S oranı ve Shake testi kadar geçerli bir test olduğunu göstermiştir. Bu kararlı sonuçların yanında bu testler oldukça hızlı ve basit olarak performanslı bir şekilde yapılabilmektedir. Bu testler fetal akciğer gelişimini gösterme açısından L/S oranı gibidir ve başarılı sonuç verirler. Bu testlerin maternal diabetten veya amniyon sıvısı kontaminasyonundan ne denli etkileneceği açık değildir. Terme yakın bir gebelikte ve kontamine olmayan amniyon sıvısıyla uygulanan Shake testi veya benzerleri RDS olma ihtimalini yüksek duyarlılık fakat düşük özgüllükte belirleyebilmektedir.

II.6.b.2. Amniyon Sıvısı Optik Yoğunluğu

1976 yılında Sbarra ve yardımcı çalışanları amniyon sıvısının 400 nm'lik değerinde ışığı absorbe edişinin L/S oranıyla korale olduğunu belirlemişlerdir. Her nasılsa bilirubin, kan ve mekonyum gibi pigmente maddeler de 400nm değerinde ışığı absorbe etmektedir ve bu yüzden bu değerlendirme yanlış sonuç verebilir. Daha sonraki raporlar amniyon sıvısının 650 nm değerinde ışığı absorbe ettiğini ve 0.15 üzerinde OD(optik yoğunluk) değerinin L/S < 2.0 değeri ile korale olduğunu belirlediler. Bu korelasyon daha sonra yapılan çalışmalar ile de doğrulandı. 500 hastada yapılan çalışmada 650nm'de OD >0.15 olan hastaların sonuçlarında yanlış negatiflik oranı %3'ün altında bulunmuştur. Yani 650 nm'de 0.15 OD değeri aşılsa RDS görülme oranı %5'in altındadır. Bu yüzden bu değerler L/S oranı ile karşılaştırılabilir değerlerdi. Yine de amniyotik sıvının spektrofotometrik incelemesi pek de spesifik olarak kullanılmamaktadır(22).

Amniyon sıvısındaki çeşitli partiküller de ışığın absorbsiyonuna katkıda bulunurlar ve optik yoğunluğun yanlış ölçümüne neden olabilirler. Sıvıda bulunan bazı kalıntılar da bu ölçümün yanlış yapılmasına yol açabilir. Gestasyonel yaşın artmasıyla ve L/S oranının artmasıyla amniyon sıvısındaki bu tip döküntü ve kalıntılar artar ve ölçüm doğruluk derecesini yitirebilir. Plauche ve çalışma arkadaşları da yaptıkları bir çalışmada 650 nm'deki absorbsiyon oranının amniyon sıvısındaki hücre sayısı ile ilişkin olabileceğini düşünmüştür. Bu yüzden

kutanöz matürasyon da göz önüne alınarak 650 nm'deki optik yoğunluğun pulmoner matürasyon hakkında indirekt olarak bilgi verebileceğini düşünmüşlerdir(22).

Amniyon sıvısının spektrofotometrik incelemesi L/S oranına benzer bilgi vermesi ucuz, çabuk ve fazla eğitim gerektirmeden yapılabilmesi bu testi avantajlı kılmaktadır. Spektrofotometreler birçok klinikte bulunmaktadır. L/S oranı Shake testi ve OD 650 düşük özgüllüğe sahip olmalarına rağmen bir testin ardından diğer testler yapılarak doğru karara ulaşılabilir. Bu test de maternal diabet, amniyon sıvısının kan, bilirubin, vajinal sekresyon veya mekonyumla kontaminasyonu durumunda yanıltıcı olur. Böyle durumda diğer testler de dikkate alınmalıdır.

II.6.b.3. Amniyon Sıvısının Floresan Polarizasyonu

1976'da Shinitzky ve çalışma arkadaşları pulmoner matüriteyi değerlendirmek için farklı bir method bulmuşlardır ve amniyon sıvısının floresan polarizasyonun ölçümünü gerçekleştirmişlerdir. Amniyon sıvısına floresan bir prob yerleştirilmiş ve polarize ışığın altında tutularak floresan polarizasyon düzeyi ölçülmüştür. Şu an floresan polarizasyonu ölçümü için iki sistem mevcuttur; the FELMA mikroviskometre (Elscond, Hackensack,NJ,USA) ve the TDx sistem (Abbot Irving,TX,USA).

FELMA özellikle amniyon sıvısındaki floresan polarizasyonunu ölçmek için kullanılan bir sistemdir. TDx ise birçok kimyasal sıvı için kullanılan polarimetredir. Her iki sistem de pahalı olmasına rağmen TDx birçok labaratuvarında mevcuttur.

FELMA sisteminin floresan probu hidrokarbon yapısında olup hassas bir probtur günlük hazırlanım ister, ışığa ve oksijene duyarlıdır. TDx sisteminde iki adet fosfotidilkolin molekülü kullanılır(NDB-PL 37 ve PC 16 58). Her iki prob da benzer özelliklere sahip olmasına rağmen PC 16 stabiliteyi arttırmak amaçlı modifiye edilmiştir.

Floresan prob amniyon sıvısına yerleştirilir, fosfolipid yapılar, protein yapılar ve diğer makromoleküllerle temas ettirilir. Bu temas ve birleşme işlemi molekülün yapısal özelliğine ve konsantrasyonuna bakılarak yapılır. Bu bileşik polarize ışığa maruz bırakılır ve absorpsiyon miktarı ölçülür. Absorpsiyon moleküler yapıların emiş gücü ile yakından ilgilidir. Büyük ve daha az akışkan yapılarda probun hareketi azalır. Floresan polarizasyonu üzerinde predominant protein olan albüminin de etkisi çoktur. Sıvı olmayan yapısı ve bağları ile probun hareketini azaltır. Eger fosfolipid membran yüksek oranda satüre lesitin içerirse probun hızı

daha da yavaş olacaktır. Amniyon sıvısının floresan polarizasyonu L/S oranıyla ters ilişkilidir ve akciğer matürasyonunu saptamak amacıyla kullanılabilir. Bu metodun özgüllüğü %50-70 arasında değişmektedir. Aynı şekilde amniyon sıvısının kontaminasyonu durumunda güvenilirlik daha azdır. Floresan polarizasyon değerleri diabet dışında yüksek riskli gebeliklerden etkilenmez. Maternal diabet ise testin güvenilirliğini düşürür.

PC16 probunu kullanan TDx sistemi ise Russel ve çalışma arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup bazı avantajlara sahiptir. TDx sistemi birçok labaratuvarında bulunmakta ve PC 16 probu NDB-PL probuna göre daha stabildir. Sistem bir yazılım aracılığı ile ölçüm yapmakta ve albümin miktarını da göz önüne almaktadır. Bu üç metod da çok az amniyotik sıvı gerektirmesi hızlı ve kolay uygulanabilir olması sebebiyle avantajlıdır. Yapılan bir klinik çalışmada NBD-PL probe ile <0.260 degerinde %100 duyarlılık ile sonradan RDS gelişen olguları tahmin etmiştir, özgüllük de %70'dir. Başka bir çalışmada ise PC16 probuyla %96 duyarlılık ve %88 özgüllük sağlanmıştır. Aynı çalışmada L/S oranlarıyla alınan değerler ise %96 duyarlılık %83 özgüllüktür. Bu çalışmalar floresan polarizasyonu tekniğinin L/S yerine güvenilir bir alternatif olabileceğini düşündürmektedir(22).

II.6.b.4. Amniyon Lameller Cisimcik Sayımı

Lameller cisimcikler, sürfaktanın tip II pnömositler içerisindeki depo formudur. Amniyotik sıvıda bulunur ve günümüzde kullanılan otomatik kan sayımı analizleri ile sayılabilir. Lamellar cisimcikler ilk önce 20. İle 24. Gestasyon haftasında fetal pnömositlerin sitoplazmasında görülür. Lamellar cisimcikler daha çok sayıda ve daha geniş olarak meydana gelirler ve sürekli olarak fetal alveollar içine sekrete edilirler ve lamellar cisimcikler amniyotik sıvıya fetal solunum hareketleriyle ve akciğer sıvısının eksüdasyonu ile taşınırlar. Bu partiküllerin tabakalı yapısı ve fosfolipid içeriği fetal akciğer matürasyonu ile birlikte değişir.

Testin çalışma prensibi, "coulter-counter" adı verilen kan şekilli elamanlarının sayımında kullanılan cihazın trombosit sayımı için geçerli boyut aralığının, yine aynı aralıkta yer alabilecek boyutlara sahip lameller cisimcikler içinde geçerli olması prensibine dayanır. Gerçek lamellar cisimcik sayım değerleri, bazı enstitüler arasında ekipmanlara ve kullanılan hazırlık protokollerine göre değişebilir. Kullanılan otomatize hücre sayım cihazının, farklı marka cihazların farklı delik açıklıklarına sahip olması dolayısıyla cihazın lamellar cisim sayımını etkileyebileceği söylenmektedir (büyük açıklıklar multipl lamellar cisimleri

kendiliğinden geçirerek tek olarak sayabilir). Hız ve örneklerin santrifüj zamanı da lamellar cisim sayımını etkiler. Santrifüjün hızını ve zamanını artırmak sayılan cisimlerin sayısını azaltır. Neerhof ve ark(27). amniyotik sıvı örneklerinin hazırlanmasında standardizasyon için yakın geçmişte bir protokol hazırladılar. Böyle bir standardizasyon büyük olasılıkla enstitüler arası bulgularda uyumun olmasını ve önerilen lamellar cisimcik cut-off değerine ulaşılmasını sağlayacaktır. Lameller cisimcik sayısı 18000'den düşük ise biyokimyasal olarak immatüriteyi gösterirken eğer 50000'den büyük ise matüriteyi gösterdiği belirtilmektedir (27,28,29). 18000-50000 arası değerler orta seviyedeki RDS riskini göstermektedir (28).

Fetal akciğer gelişiminin tespiti için seçilecek testlerin duyarlılık ve özgüllük değişkenlik gösterir. Ayrıca eşik değeri de değişkenlik gösterir. Bu duyarlılık ve özgüllük değişkenliğinde gestasyonel yaş oldukça etkilidir. Örneğin 38 haftalık gestasyonel yaşta eşik değeri bir miktar düşürülebilir bu duyarlılıkta minimal bir düşüşe yol açarken özgüllüğü arttırmaktadır. Fakat 32 haftalık gestasyonda eşik değerinin düşürülmesi yanlış pozitiflik riskini artırır. Eşik değeri gestasyonel yaş, gebeliğin klinik gidişi ve fetusun durumuna göre ayarlanmalıdır. Eğer anne ya da bebek ölüm riski taşıyor ise gebeliğin daha erken sonlandırılması uygundur. Eşik değerinde RDS görülme ihtimalinin yanında mortalite riski de göz önüne alınmalıdır ve mortalite riski oldukça düşük düzeylerde düşünülmalıdır.

Pulmoner gelişim ile ilgili testlerin kombine bir şekilde ve yeni testlerin sıklıkla tercih edildiği uygulamalar yüksek özgüllükte sonuç alınmasını sağlar. Her obstetrisyen laboratuvar metodlarıyla yakından ilgili olmalıdır. Uygulanan testlerin limitasyonlarını bilmelidir. Her laboratuvar da yapılan ölçümün sınır değerleri ve akciğer gelişimi üzerinde bağlantı kurmayı bilmeli yeni ölçümleri ve testleri değerlendirebilmelidir (22).

II.6.b.5. ULTRASONOGRAFİ

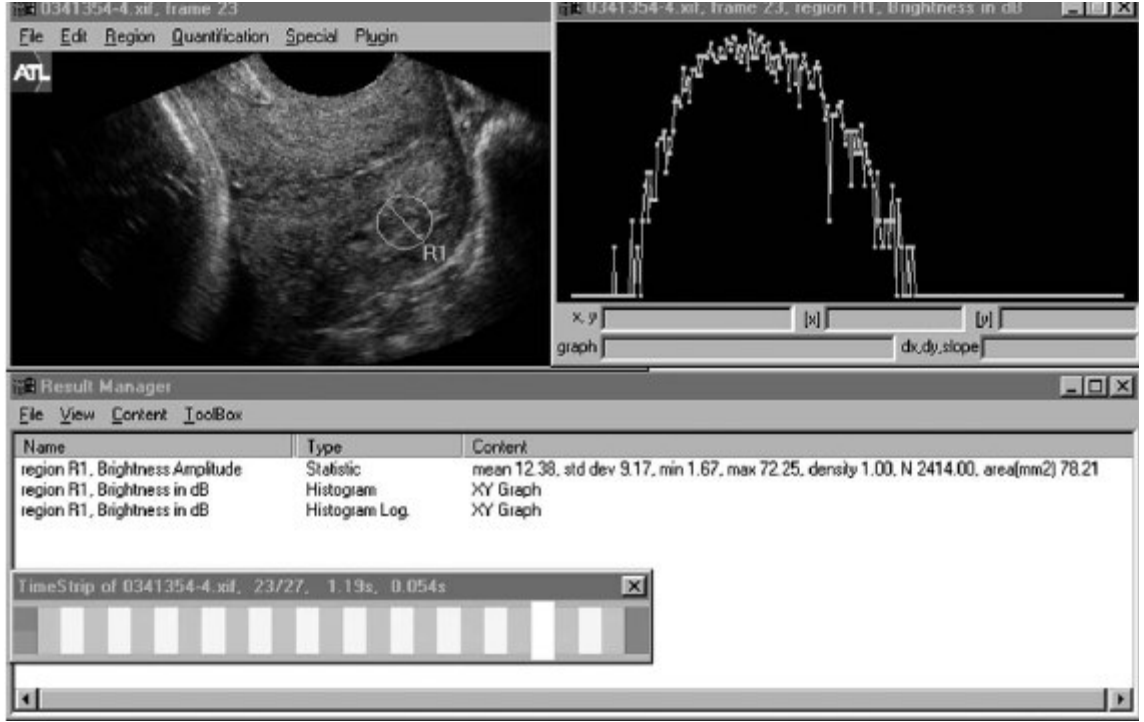
Fetal akciğer gelişiminin ultrasonografi ile takibi non-invaziv olması, hemen sonuç alınması gibi pek çok avantaja sahiptir. Biparietal diameter (BPD), plasental derecelendirme ve ossifikasyon merkezlerinin incelenmesi genelde dikkate alınan parametrelerdir. Çalışmalar neticesinde diabetes mellituslu hastalar göz ardı edildiğinde BPD>9.2 cm olursa RDS gelişme oranı maksimum %5'lere kadar ulaşır. BPD için tahmin edilen değerler gestasyonel yaş >38 haftanın üstüne çıktıkça artar. Benzer şekilde normal term gestasyonda Grade 3 plasenta varlığı yüksek oranda pulmoner matürasyonla koreledir. Fakat Grade 3 değişime uğrarsa küçük bir RDS riski

ortaya çıkabilir. Fetal pulmoner gelişim ossifikasyon merkezleri varlığı ve boyutlarıyla da ilgilidir. Örneğin distal femoral epifiz $> 3\text{mm}$ olursa ve tibial proksimal epifiz mevcutsa tüm olgularda L/S oranı > 2.0 'dır. Her ne kadar BPD ölçümü, plasenta derecelendirmesi, ossifikasyon merkezlerinin değerlendirilmesi yeterli gibi olsa da daha ileri çalışmalar da yapılmalıdır ve amniyon sıvısı bulanıklığı fetal bağırsak patterni, fetal karaciğer ekojenitesi ve fetal akciğer ekojenitesi de değerlendirilmelidir.

II.6.b.5.i. ULTRASONİK DOKU KARAKTERİZASYONU

Bu uygulama gerçek zamanlı ultrasonik incelemede multiple ekojenik piksellerin analiziyle elde edilen bir uygulamadır. Bu yöntemle dokunun histolojik yapısının ultrasonografik karşılığı tahmin edilmeye çalışılmaktadır. Daha önce servikal dokuda bu yöntemle yoğunluk tayini yapılmış, dokudaki yoğunluk azaldıkça serviksın kollajen içeriğinin azaldığı ve dilatasyona başladığı ileri sürülmüş, bu şekilde erken doğum tahmini yapılmaya çalışılmıştır(30). (Şekil-6). Tekesin ve ark.(31) akciğer - karaciğer arasındaki mean gray value (MGV) oranını 24-29 haftalarda 1'den küçük iken 30-35. haftalar arasında 1'den büyük olduğu bulmuşlardır. Tekesin ve ark.(32) 2005'te diyabetik kadınların fetuslarının akciğer gelişimini ultrasonik doku karakterizasyonu ile değerlendirmişlerdir. Normal gebeliklerle kıyaslanınca diyabetik gebelerde 28-37 gestasyonel haftalarda fetal akciğerler daha yüksek ekojeniteye sahip bulundu. Akciğer MGV kontrol grubuyla karşılaştırılınca sadece 30 ve 31. gestasyonel haftalardaki diyabetik gebelerde anlamlı farklılık göstermiştir.

B-mode inceleme genellikle görsel gözleme dayanarak yapılsa da görsel analiz doku karakteri tayini açısından yetersizdir. Bunun sonucunda ultrasonik frekans değişimi, hız değişimi, güç yitimi, non-linearite, geri dağılım, ekodansite ve resim kalitesi üzerine çalışmalar yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda frekansa bağlı güç yitimi esasına bağlı değerlerle muhteşem sonuçlar sağlanmıştır(33). Plasentanın Grade derecelerinin 4'ü de gözlemlenebilmiş ve doku tayini rahatlıkla yapılabilmektedir. Grannum ve ark.(34) yaptıkları çalışmada plasenta grade ile L/S oranını korele bulmuşlardır.



Şekil-6. Servikal dokuda ultrasonografik doku karakterizasyonu ile mean gray value (MGV) hesabı

II.6.b.5.ii. ÜÇ BOYUTLU ULTRASONOGRAFİ(3D)

Neonatal mortalitenin ana sebebi pulmoner hipoplazi olduğundan fetal akciğer volümünün ölçümü prognozu değerlendirmede çok kullanışlı olacaktır. Konvansiyonel 2D USG ile fetal akciğer volümü ancak indirekt olarak ölçülebilmektedir. Akciğer hipoplazisinden şüphelenilen durumlarda pahalı ve zaman alıcı bir tetkik olan MR da kullanılmaktadır (35,36).

Ruano ve ark.(37) konjenital diafragma hernisi olup, akciğerle ilgili patolojisi olmayan fetusların akciğer volumlerini VOCAL yöntemi ile gebelik terminasyonu öncesinde ölçmüşlerdir. Fetusların akciğer volümleri formol ile fiksasyondan önce sol ve sağ akciğer suyun yer değiştirmesi esasına dayalı olarak ölçülmüş ve diafragma hernisi olan ve olmayanlar karşılaştırılmıştır. Diafragma hernili olgularda %85, kontrol grubunda %91 oranında doğruluk payı olduğu bulunmuştur .

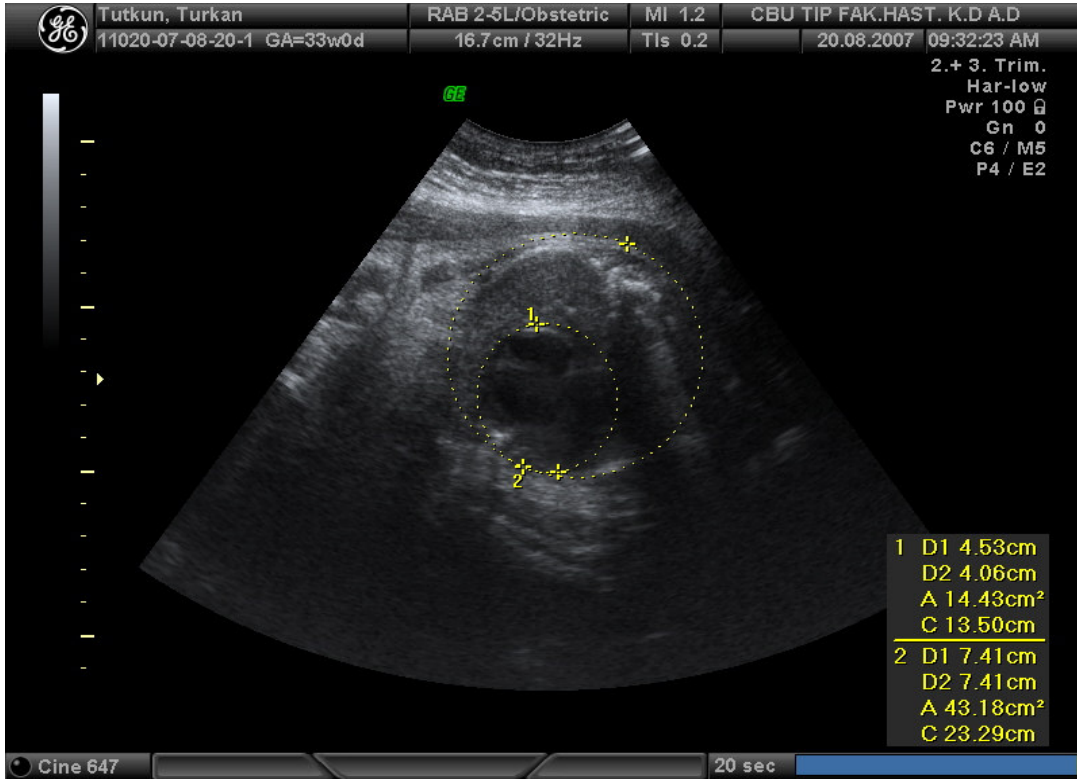
Gerard ve ark.(4) yaptıkları çalışmada 3D ultrasonografi MR görüntüleme ile %95 oranında uyumlu bulunmuştur. Diğer çalışmada ise preterm prematür erken membran

rüptüründe duyarlılık %83, özgüllük %100, pozitif prediktif değeri %100, negatif prediktif değeri %92 olarak bulunmuş ve gelecek vaat eden bir test olarak değerlendirilmiştir (3).

Yukarıda değinildiği gibi bir çok fetal akciğer maturasyon testi vardır. İdeal test ise hızlı, ekonomik standardizasyonu ortaya konulmuş, ayrıca matür ve matür olmayan sonuçlar için prediktif değeri yüksek olan testtir. Daha önceleri altın standart olarak kabul edilen L/S veya fosfotidilgliserol testlerinin ana sorunları pahalı olmaları, zaman almaları, invaziv olmaları ve kliniklerin tecrübelerinin sonucu etkileyebilmesidir. Bundan dolayı şu an ideal akciğer maturasyon testi yoktur.

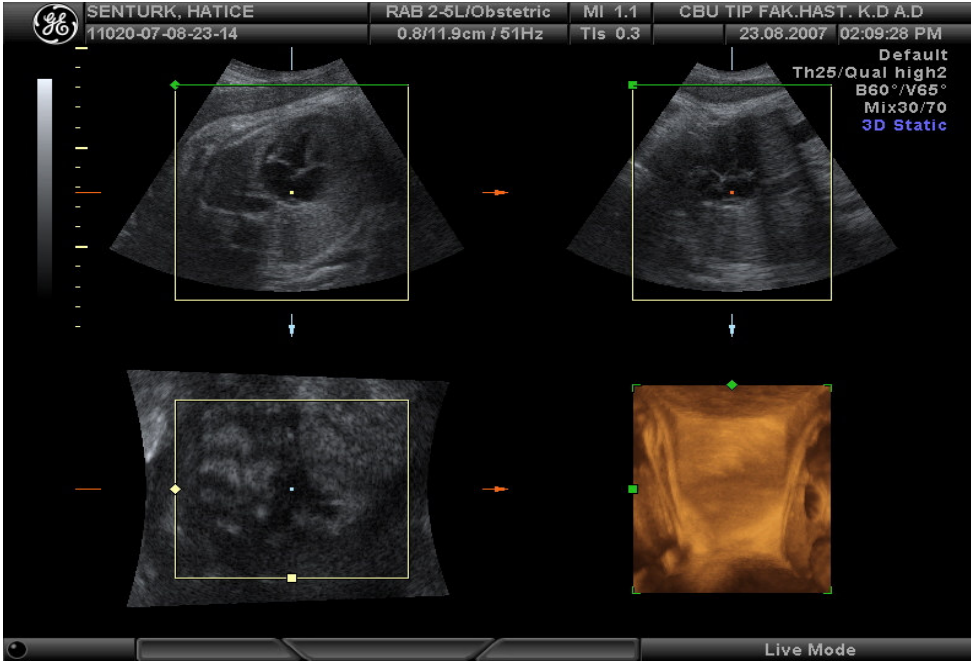
III. MATERYAL VE METOD

Şubat 2006 – Eylül 2007 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum servisine başvuran 27- 40 hafta arası toplam 47 hasta çalışmaya alındı. Çalışma için Celal Bayar Üniversitesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. Gebelik haftası 27 üzerinde olan, doğumunu hastanemizde yapacak olan, preterm eylem, erken membran rüptürü, oigohidramniyos olguları çalışma grubunu oluştururken, 37 hafta ve üzerinde sağlıklı gebeler kontrol grubunu oluşturdu. Çalışmaya alınmama kriterleri ise hastanın çalışmayı kabul etmemesi, preeklampsi, IUBG, genetik anomali, serebral ya da kardiyak anomali olması ve doğumda fetusun canlı olmaması idi. Hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve onayları alındı. Çalışmaya alınan hastalara doğum öncesinde ultrasonografik olarak akciğer volüm ölçümü, toraks alanı ve kardiyak alan, ultrasonografik doku karakterizasyonu ölçümleri yapıldı. Ultrason ölçümleri Voluson 730 Expert 4D ultrason cihazı kullanıldı (General Electric, Avusturya). Toraks ve kalp çapı transvers toraks kesitinde ölçüldü(Şekil-7).



Şekil-7. 2D ile toraks ve kalp alanı ölçülerek toraks oranı hesaplanması

3D volüm taraması için 4-8 Mhz 3D transdüser kullanıldı. Hastaların rutin ultrason ölçümleri yapılırken 3D volüm hesabı ve ultrasonografik doku karakterizasyonu için yaklaşık 1 dakika süren 3D akciğer kesitleri alındı(Şekil-8). Bunun için toraks transvers kesitinde kalbin 4 oda görüntüsü seviyesinde volüm kutusu tüm fetal toraksı alacak şekilde kotların dış seviyesinden ayarlandı. Yüksek kalite ve mümkün olan en yüksek çözünürlük için en yavaş tarama seçeneği seçildi. Fetal hareket nedeniyle bazen taramayı tekrar etmek gerekti. Hastanın görüntüleri ultrasonun hard diskine kayıt edildi.

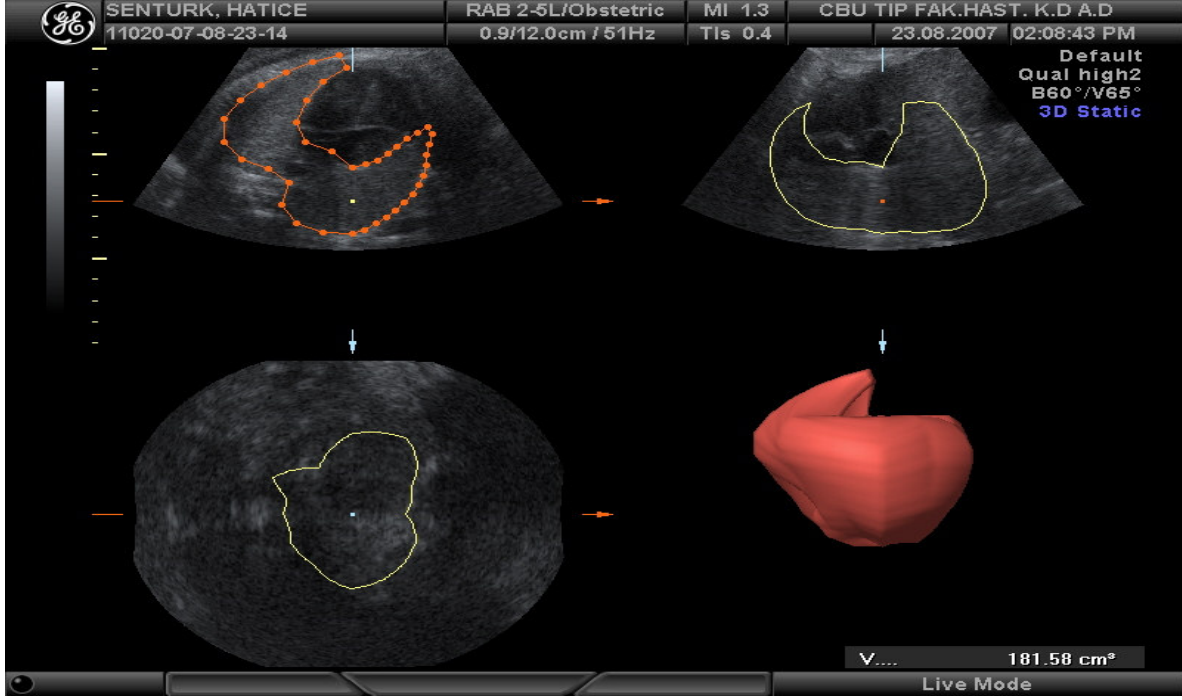


Şekil-8. 3D transvers toraks kesiti

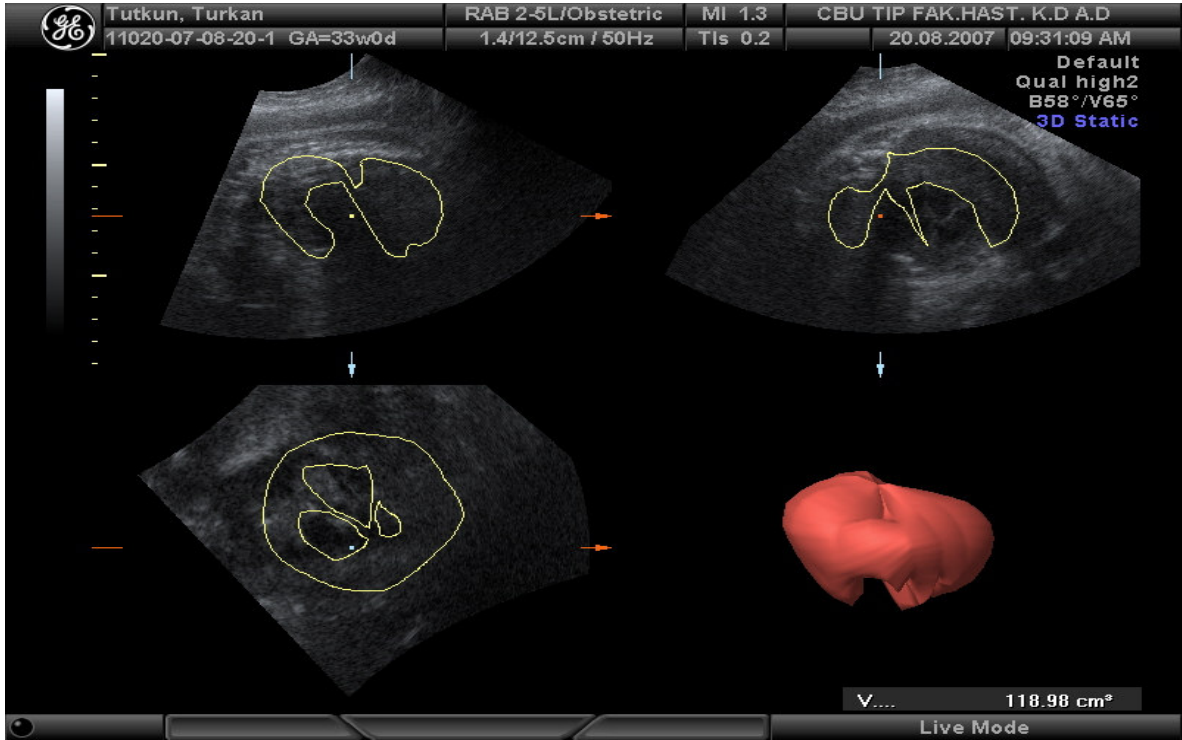
Fetal akciğer volümleri rotasyonel multiplanar teknik ile ultrason cihazı üzerinde bulunan özel bilgisayar programı VOCAL yardımı ile hesaplandı. Akciğer konturunun taslağını elde edebilmek için 3D kesit manuel olarak 30 derecelik aralıklarla 6 kez döndürüldü. Her 3 düzlemde tüm akciğeri alan paralel kesitleri incelememiz, bize rotasyonel alan tarama uygulamamızın doğruluğunu kontrol etme imkanı verdi. Rotasyonel analizle ölçülen hacim, multiplanar görüntüleme ile rekonstrükte edilebildi ve görüntülenebildi. Bu ölçümlerimiz baştaki olgularda 5 dakika sürerken belli bir tecrübeden sonra 1 dakika sürmeye başladı.

Ultrasonun hafızasına kayıtlı olan 3D akciğer volüm görüntüleri iki araştırmacı tarafından (YB ve BÇ), birbirinden habersiz ve bağımsız olarak ikişer kez ölçüldü(Şekil-9).

Akciğer volüm hesabı için her iki araştırmacı aynı kesit üzerinde farklı iki ölçüm yaptı (VOCALYB1, VOCALYB2 ve VOCALBC1, VOCALBC2)(Şekil-10).



Şekil-9.Term olguda VOCAL programında hesaplanan akciğer volümü



Şekil-10. Preterm bir olguda VOCAL ile akciğer volümü hesabı

Yine ultrason cihazı üzerinde mevcut program yardımıyla ultrasonografik doku karakterizasyonu için, seçili alandaki gri nokta düzeyi hesaplandı ve kaydedildi(Şekil-11). Ortalama gri değer için de aynı şekilde her iki araştırmacı için iki adet değer alındı (MGVYB1, MGVYB2 ve MGVBC1 ve MGVBC2). Son değerlendirme için araştırmacılardan BC (Barış Çoban)'nin iki ölçümünün ortalaması kullanıldı.



Şekil-11. Term olguda volüm histogram yöntemi ile hesaplanan ortalama gri değer (mean gray value) (MGV)

Lamellar body ölçümü (LBC) için amniyon sıvısı normal doğum veya sezaryan sırasında toplandı. Erken membran rüptürü olan olgularda amniyon sıvısı spekulum muayenesi sırasında alındı. Olguların bazılarında ileri derece oligohidramniyos nedeniyle amniyon sıvısı alınamadı. Ayrıca kan, mekonyum ile bulaş olan amniyon sıvıları çalışmaya alınmadı. K₃-EDTA'lı tüplere alınan amniyon sıvıları santrifüj yapılmadan, ADVIA 60 otomatik kan sayım cihazında (Bayer Diagnostics, Tarrytown, NY, USA) ve trombosit sayımı için kullanılan impedans yöntemiyle test edildi. Trombosit sayımı için geçerli olan boyut

aralığının, yine aynı aralıkta yer alabilecek boyutlara sahip, lameller cisimcikler için de geçerli olması prensibi ile trombosit sayısı ölçümleri LBC sayımları olarak kaydedildi.

Yenidoğan bebekler solunum sıkıntısı açısından Celal Bayar Üniversitesi Yenidoğan Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Yenidoğan bebeklerde respiratuar distres sendromu (RDS) varlığı klinik muayeneleri ve akciğer grafilerine göre yapıldı ve evre 1-4 arasında sınıflandırıldı. Akciğer matürasyonu açısından altın standart doğum sonrası RDS varlığı ya da yokluğu olarak kabul edildi.

İstatistikler SPSS Windows 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Parametrik değişkenler için student-t test, non-parametrik değişkenler için Mann-Whitney U testi, korelasyonlar için Pearson korelasyon analizi kullanıldı. Akciğer matürasyonunun gerçekleştiğini ve RDS olmayacağını gösterme açısından testlerin en iyi eşik değerini karşılaştırmak için ROC eğrisi çizildi ve eğri altındaki alan hesaplandı. Araştırmacı içi (intra-observer), araştırmacılar arası (inter-observer) korelasyonlar için her araştırmacının yaptığı iki ölçüm arasındaki korelasyon ve her araştırmacının bu iki ölçümünün ortalamaları arasındaki korelasyon hesaplandı. $P<0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. SONUÇLAR

Toplam 74 olguda VOCAL ve histogram için hemen doğum öncesinde 3D ultrason probu ile transvers kesit alındı. Olgulardan 12 tanesi IUGR, diyabet, HELLP veya preeklampsi gibi sebeplerle çalışma dışı bırakıldı. 8 olguda doğum klinik dışında gerçekleştiğinden ya da ölçüm bilgileri eksik olduğundan dışlandı. 7 olguda ölçümler tam olmasına rağmen şiddetli oligohidramniyos nedeniyle amniyon sıvısı alınamadı ya da amniyon sıvısında kan ya da mekonyum bulaşısı nedeniyle lamellar body sayımı (LBC) yapılamadı. Yukarıda sayılan nedenlerle dışlanan hastalardan sonra toplam 47 hasta istatistik değerlendirmeye alındı. Olguların çalışmaya alınma endikasyonları Tablo-4'te özetlenmiştir.

Endikasyon	N	%
EMR	10	21,3
Preterm eylem	14	29,8
Oligohidramniyos	3	6,4
Kontrol	20	42,6
Total	47	100,0

Tablo-4. Olguların çalışmaya dahil edilme nedenleri

Çalışmaya alınan olgulardan 37 haftanın altındakiler preterm, 37 hafta ve üstündekiler term olarak kabul edildi. Buna göre olguların 24 tanesi 37 hafta altında (%51,1), 23 tanesi 37 hafta ve üstünde (%48,9) idi. Preterm grupta 9 bebekte (%37,5) RDS gelişirken, term grupta RDS gelişen olmadı (Tablo -5).

RDS Derecesi	n	%
yok	15	62,5
grade1	5	20,8
grade2	2	8,3
grade3	1	4,2
grade4	1	4,2
Total	24	100,0

Tablo -5. Preterm grupta RDS dereceleri ve oranları

Preterm doğum yapan gruptaki olgulardan 3 tanesine (%12,5) doğum öncesi akciğer matürasyonunu arttırmak için maternal betametazon uygulandı. Preterm ve term gruptaki hastaların yaş ve VKİ arasında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu (Tablo-6). Öte yandan preterm grupta gebelik haftası ortalama $33,3 \pm 2,5$ iken, term grupta $38,6 \pm 1,06$ idi ($p=0,006$).

		N	Ortalama	Standart Sapma
yas	Term	23	28,4783	6,25132
	Preterm	24	28,6667	6,20425
VKİ	Term	23	27,3361	2,86093
	Preterm	24	26,7275	3,36816
Hafta	Term	23	38,6957	1,06322
	Preterm	24	33,3750	2,56757

Tablo-6. Term ve preterm gruptaki hastaların yaş, VKİ ve gebelik haftalarının karşılaştırılması.

Preterm ve term grup doğum kilosu, 0 ve 5. dakika Apgar skorları, toraks oranı , LBC, her iki araştırmacı (YB, BC) tarafından ölçülen akciğer volümleri (VOCAL YB ve VOCAL BC) ve volüm histogramları (MGVYB ve MGVBC) açısından karşılaştırıldığında tüm parametreler her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklıydı (Tablo -7).

Ortalama akciğer volümü ve volüm histogramı preterm fetuslarda term fetuslara göre anlamlı ölçüde azdı. Aynı şekilde toraks oranı ve LBC’de preterm fetuslarda anlamlı ölçüde az bulundu.

Preterm grup, RDS gelişen ve gelişmeyen alt gruplara ayrıldı ve doğum kilosu, 0 ve 5. dakika Apgar skorları, Toraks oranı, LBC, her iki araştırmacı (YB, BC) tarafından ölçülen akciğer volümleri (VOCAL YB ve VOCAL BC) ve volüm histogramları (MGVYB ve MGVBC) açısından karşılaştırıldığında, toraks oranı, Apgar skorları ve doğum kiloları ve VOCAL YB ölçümleri arasında anlamlı bir fark çıkmazken, LBC, VOCAL BC ve volüm histogramları RDS gelişen grupta, gelişmeyen gruba göre anlamlı ölçüde azdı (Tablo-8).

	Term	Preterm	p
Doğum Kilosu	3311,73±359,18 (2600-4120)	2160,83±542,96 (860-3040)	0,0001
Apgar 0	9,21±0,42 (9-10)	8±1,74 (3-10)	0,001
Apgar 5	10±,0 (10-10)	9,37±0,92 (7-10)	0,001
Toraks2D	42,64±7,9 (24,3-56)	31,35±7,50 (21-51)	0,0001
LBC	144391,3±113893,4 (26000-409000)	69875±68982,87 (12000-280000)	0,001
VOCALYB	154,43±34,13 (91,8-224,2)	93,79±29,32 (57,4-153)	0,0001
VOCALBC	144,28±29,30 (84,59-182,42)	87,62±32,12 (30,22-157,23)	0,0001
MGVYB	25,72±6,0 (13,98-40,01)	22,08±5,56 (13,49-36,51)	0,022
MGVBC	25,28±4,87 (13,44-34,76)	21,84±5,33 (13,69-35,5)	0,009

Tablo-7. Preterm ve term grupta toraks çapı (Toraks2D), lamellar body sayısı (LBC), doğum kilosu, 0 ve 5. dakika Apgar skorları, her iki araştırmacı tarafından yapılan akciğer volüm ölçümü (VOCALYB ve VOCALBC) ve MGv ölçümlerinin (MGVYB ve MGVBC) karşılaştırılması.

Preterm grupta RDS gelişmeyeceğini ve akciğerin matür olduğunu gösteren testler için çizilen ROC eğrisinde(şekil-12), eğri altındaki alan VOCALBC, MGVBC ve LBC için sırasıyla 0,770, 0,859 ve 0,881 idi. Buna göre en iyi eşik değeri VOCALBC için 63 cm³ (duyarlılık %93 ve özgüllük %77), MGVBC için 19,4 (duyarlılık %93 ve özgüllük %88) ve LBC için 22.500 (duyarlılık %86 ve özgüllük %77) olarak bulundu.

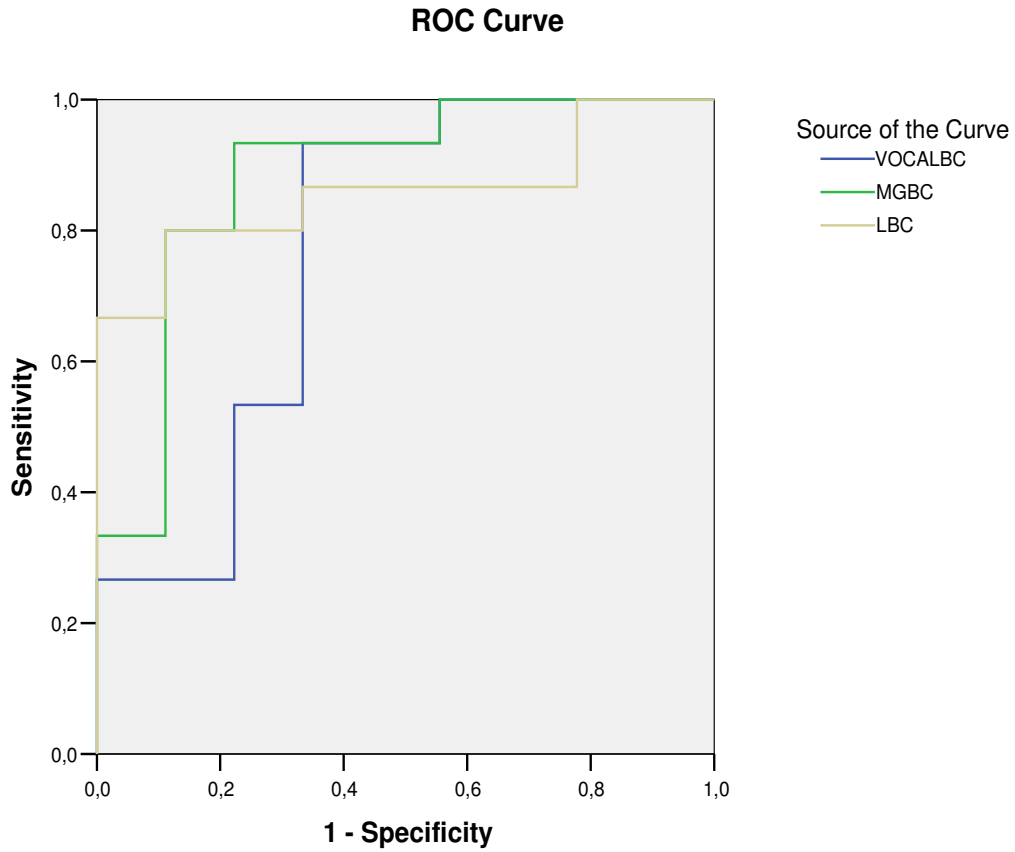
	RDS yok	RDS var	p
Doğum Kilosu	2348±374,5 (1800-3040)	1848,88±653,346 (860-2680)	0,89
Apgar 0	8,26±1,7 (5-10)	7,55±1,81 (5-10)	0,206
Apgar 5	9,46±1,06 (7-10)	9,22±0,66 (8-10)	0,137
Toraks2D	31,37±7,59 (21-51)	31,31±7,83 (24-45)	0,871
LBC	96533,33±75625,83 (18000-28000)	25444,44±10909,99 (12000-47000)	0,004
VOCALYB	101,93±28,30 (59,23-153)	80,2456±27,19 (57,47-130,20)	0,114
VOCALBC	97,307±30,21 (60,44-157,23)	71,49±29,99 (30,22-118,32)	0,03
MGVYB	24,51±4,94 (18,51-36,51)	18,02±4,06 (13,49-24,87)	0,002
MGVBC	24,23±4,92 (17,75-35,50)	17,86±3,26 (13,69-24,15)	0,002

Tablo-8 Preterm grupta RDS gelişen ve gelişmeyen alt gruplarda toraks çapı (Toraks2D), lamellar body sayısı (LBC), doğum kilosu, 0 ve 5. dakika Apgar skorları, her iki araştırmacı tarafından yapılan akciğer volüm ölçümü (VOCALYB ve VOCALBC) ve volüm histogram ölçümlerinin (MGVYB ve MGVBC) karşılaştırılması

VOCAL ve volüm histogram ölçümü testleri için aynı araştırmacının yaptığı iki farklı ölçümün (intra-observer variability) ve iki araştırmacının ölçümlerinin (inter-observer variability) tutarlılığını araştırmak için ölçümler arası korelasyon değerlerine bakıldığında, aynı araştırmacının iki ayrı VOCAL ve histogram ölçümü, ayrıca iki araştırmacı arasında VOCAL ve histogram ölçümü arasında güçlü ve anlamlı bir korelasyon bulundu (Tablo-9). Ayrıca doğum kilosu ile VOCALBC ($r= 0,721$, $p= 0,001$), doğum kilosu ile MGVBC ($r= 0,429$, $p= 0,003$) arasında anlamlı ve pozitif yönde güçlü bir korelasyon bulundu. LBC ile VOCALBC ($r= 0,360$, $p= 0,01$) ve LBC ile MGVBC ($r= 0,627$, $p= 0,001$) arasında da anlamlı ve pozitif yönde güçlü bir korelasyon vardı.

	r	p
VOCALYB1- VOCALYB2	0,945	0,001
VOCALBC1- VOCALBC2	0,947	0,001
MGVYB1- MGVYB2	0,971	0,001
MGVBC1- MGVBC2	0,979	0,001
VOCALYB- VOCALBC	0,951	0,001
MGVYB- MGVBC	0,548	0,001

Tablo-9. VOCAL ve histogram ölçümlerinin araştırmacılar içi ve araştırmacılar arası korelasyonu



Şekil-12. LBC, VOCALBC ve MGVC için çizilen ROC eğrisi

V. TARTIŞMA

Günümüzde akciğer prematüritesi, obstetrimin en önemli ve en az bilgi sahibi olunan konusu olmaya devam etmektedir. Yenidoğan bakımındaki gelişmeler, yaşatılabilirliği artırırken, maalesef hala akciğer prematüritesini, yani en önemli yenidoğan ölüm sebebini engelleyememektedir. Prematür doğumlar dışında akciğer gelişimini etkileyen oligohidramnios, diafragma hernisi, IUBG, iskelet displazileri, diyabet, preeklampsi gibi problemler obstetride azımsanmıyacak sayıda görülmektedir. Bu akciğer gelişimini etkileyen durumların, obstetride halen tedavisi ve yönetiminde büyük zorluklar mevcuttur. Spontan erken doğumların yanı sıra, iyatrojenik olarak erken doğurtulmak zorunda kalınan bebeklerin yeterince olgunlaşmayan akciğerlerden dolayı, yenidoğan mortalite ve morbiditesi artmaktadır. Akciğer matürasyonu beklenirken bazen hem anne hem de fetus mortalite riskiyle karşı karşıya bırakılabilir. Bu hayati karar tamamen klinisyenin bilgi, deneyim ve becerisiyle alınmaktadır. Bu konuda klinikler arası hatta aynı kliniklerde bile fikir ayrılıkları olabilmektedir. Erken doğurtulmak zorunda kalınan bebeğin akciğerinin matüritesi doğum kararını etkileyen en önemli faktörlerden biridir. Doğum zamanı, doğumun yaptırılacağı yer ve anne ya da bebeğin transportu kararları açısından akciğerin ne kadar matür olduğunun bilinmesi önemlidir. Araştırmacıların son yarım yüzyılda akciğer maturasyonunu tayin edecek uygun test arayışları halen devam etmektedir.

1971 yılında L/S oranının gebelik boyunca arttığının tespit edilmesi ve bu testin eşik değerlerinin ortaya konulmasıyla fetal akciğer matürasyonunun belirlenmesinde bir çığır açılmıştır(23,24,25). Sonraları başka matürasyon testleri araştırılırken bu test altın standart olarak kabul görmüştür. Ancak amniyon sıvısında L/S oranı araştırılması, öncelikle invaziv bir test oluşu, kan, mekonyum ve vajinal sıvılardan test sonuçlarının etkilenmesi, testin zaman alıcı ve pahalı olması nedeniyle yaygın kullanım alanı bulamamıştır. Sürfaktanın bir bileşeni olan fosfatidilgliserol fetal akciğer matürasyonunun araştırılmasında kullanılan başka bir testtir. Fosfatidilgliserolun en büyük avantajı sadece sürfaktanın yapısında olmasıdır (22). Ancak yapılan çalışmalarda 35. haftadan sonra kullanılabilen bir belirteç olarak saptanmıştır. Bu test de zaman alması, maliyeti, 35'ten küçük haftalarda yetersiz olması nedeniyle L/S oranına yardımcı bir test olmaktan ileri gidememiştir. Ayrıca bu iki testin akciğer matürasyonunu etkileyen maternal ve fetal hastalıklarda duyarlılık ve özgüllüğü azalmaktadır

(22). Sürfaktanın içeriğine yönelik direkt testler gibi, shake testi ve köpük testi benzeri indirekt akciğer matürasyon testleri de tanımlanmıştır. Bu testler L/S oranı ve fosfatidilgliserolden daha pratik ve daha ekonomik testlerdir. Ancak bu testler de kontaminasyon ve maternal hastalıklardan etkilenmektedir ve özgüllükleri düşüktür(22).

Lameller cisimcikler tip II pnömositler içerisindeki sürfaktanın depo formudur. 20. haftadan sonra alveolar sıvıdan amniyon sıvısına solunum hareketleri ile verilir. LBC testi, ucuz, etkin ve sonuçları almak için sadece standart hematolojik tam kan sayım cihazına ihtiyaç duyan bir testtir. Böylece, gerekli ekipman bir çok enstitüde bulunabilmektedir. LBC testi, diğer zaman gerektiren fosfolipid testlerine, 10 dakikadan az sürede sonuç vermesi nedeniyle üstündür. LBC testinin maliyeti tam kan sayımı maliyeti ile aynıdır ve L/S oranı maliyetinin yarısından daha azdır. Bu nedenlerle çalışmamızda standart olarak kullanılan fetal akciğer matürasyon testlerinden LBC'yi seçtik. Çalışmamızda, hastalar term ve preterm olarak ayrıldığında LBC preterm grupta anlamlı ölçüde düşük ölçülmüştür. Aynı zamanda preterm olgular RDS gelişen ve gelişmeyen şeklinde alt gruplara ayrıldığında, LBC ölçümü RDS gelişen grupta anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Dubin ve ark. (38) lamellar cisimcik sayımını fetal akciğer gelişiminin belirlenmesinde ilk test olarak önermektedir. Bizim görüşümüze göre de LBC, daha pahalı ve daha çok zaman gerektiren L/S oranı ve fosfatidilgliserol testlerine göre üstündür. Ancak, bu testte karşılaşılan en önemli sorun amniyon sıvısı kan, mekonyum ve vajinal sekresyonlarla kontamine olduğunda sonuçların etkilenmesidir. Bizim olgularımızdan da 7 tanesi kontaminasyon nedeniyle çalışma dışı bırakılmıştır. Ayrıca ileri derecede oligohidramniyotik veya anhidramniyotik olgularda yeterli miktar olan 0,5 cc bile elde edilmesi mümkün olmayabilmektedir. Bu test için, EMR olmayan aktif travaydaki olgularda amniyosentez yolu ile amniyon alınması gerektiğinde kanımızca oligohidramniyos ve aktif travay en önemli kısıtlayıcı parametreler olacaktır. EMR olan olgularda ise örneğin vajinal yoldan toplanma kolaylığı, hızlı, ucuz, non-invaziv ve her yerde yapılabilir olması, fetal akciğer matürasyon tayini gereken olgularda başlıca test olarak kullanılabilmesine olanak verecektir. Ancak LBC değerleri, farklı yerlerde kullanılan farklı ekipmanlara ve kullanılan hazırlık protokollerine göre değişebilir. Kullanılan otomatize hücre sayım cihazlarındaki, farklı markalara göre farklı delik açıklıklarının olması nedeniyle LBC sonuçları etkilenebilir (1). Çünkü büyük açıklıklar multipl lamellar cisimleri kendiliğinden geçirerek tek olarak sayabilir. Hız ve örneklerin santrifüj zamanı da LBC'yi etkiler (1).

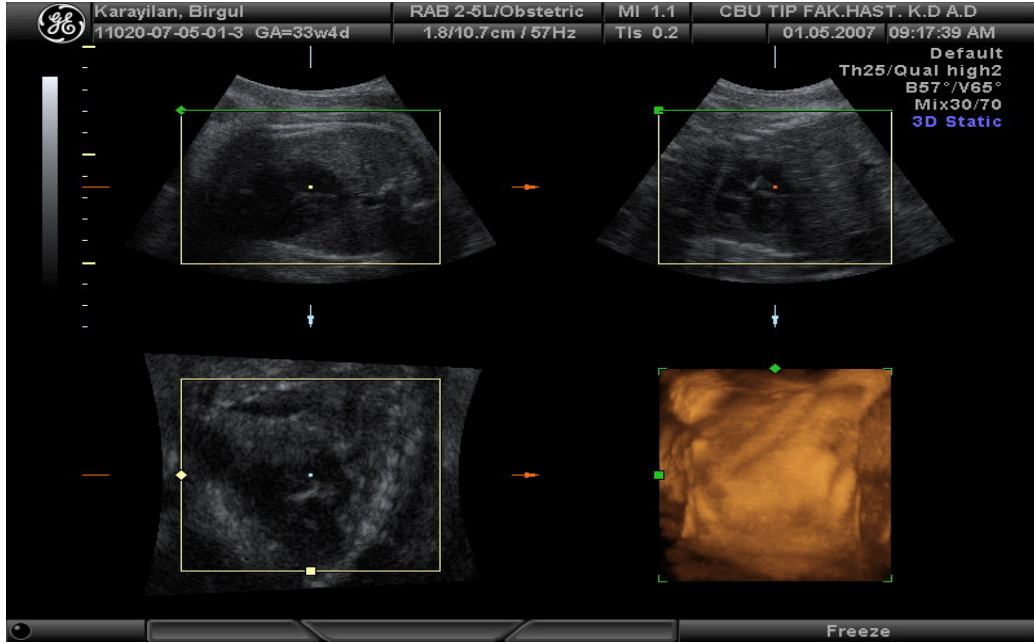
Santrifüjün hızını ve zamanını artırmak, sayılan cisimlerin sayısını azaltır. Bizim çalışmamızda John ve ark(1). Kullandığı gibi santrifüj yapılmadan amnion sıvısı lameller cisimcik sayısı ölçüldü. Neerhof ve ark.(27) amniyotik sıvı örneklerin hazırlanmasında standardizasyon için yakın geçmişte bir protokol hazırladılar. Böyle bir standardizasyon laboratuvarlar arasında uyumun olmasını ve standart LBC eşik değerine ulaşılmasını sağlayacaktır. Bizim çalışmamızda LBC en iyi eşik değeri 22500 olarak bulundu. Bu eşik değer için duyarlılık %86 ve özgüllük %77 olarak bulundu.

Şu ana kadar bahsedilen testlerin hepsi, amniyon sıvısında gebelik haftasına göre olabilecek değişikliklere dayanmaktadır. Tabi ki bu sıvıyı elde etmek için invaziv bir test olan amniyosentez kullanılmaktadır. Ultrasonografinin yaygınlaşmasıyla fetal akciğer matürasyonunun tahmini için fetal ölçümler, uzun kemik ossifikasyon merkezleri, plasental grade gibi yöntemler denenmiş fakat hiç biri başarılı bulunmamıştır. Bu ölçümlerin hepsi fetusun büyüme paterni hakkında bilgi verirken akciğer hakkında indirekt bir tahminde bulunmaktadır. Akciğerin matürasyonunu etkileyebilecek annede diyabet, fetusta iskelet displazisi, diafragma hernisi veya akciğer lezyonları hakkında hiç bir fikir vermemektedir. 2D ölçümde toraks çapının femur uzunluğu ile karşılaştırılması, toraks çapının abdominal çevreye oranlanması, ve toraks alanının kardiyak alana oranlanması kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda da, bu ölçümlerden toraks oranı (toraks alanı- kalp alanı) kullanıldı. Toraks oranı 2D ultrasonografi olan hemen her merkezde kullanılabilir öğrenmesi kolay ve non-invaziv bir testtir. Torasik alanla gestasyonel yaş arasında iyi bir korelasyon bulunmuştur. Fakat çalışmalarda bildirilen toraks çevreleri birbirinden farklıdır. Bizim çalışmamızda, toraks oranı, preterm olgularda term olgulara göre anlamlı ölçüde düşük bulundu. Ancak preterm olgularda, RDS olan ve olmayanlarda yapılan karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunmadı. Dolayısıyla bize akciğer matürasyonu tahmininde toraks oranının başarılı bir tetkik olmadığını göstermektedir. Bizim çalışma grubumuzda şiddetli oligohidramniyos olgularının sayısının azlığı nedeniyle toraks oranı akciğer matürasyonunu gösterme açısından güçlü bir test olarak bulunmamış olabilir. Fakat preterm olgulardaki anlamlı ölçüm farkı bu testin yardımcı bir test olarak önerilebileceğini düşündürmüştür. Torasik ölçüm, oligohidramniyos, iskelet displazisi gibi toraks alanının küçük olduğu durumlarda pulmoner hipoplaziyi öngörme açısından iyidir. Fakat diğer pulmoner hipoplazi nedenlerinde duyarlılık ve özgüllüğü düşüktür. Akciğerlerin direk ölçümü daha iyi bir test olarak öne sürülmüştür(39). Gerçekten de bizim çalışma

grubumuzda şiddetli oligohidramniyos olgularının sayısının azlığı nedeniyle toraks oranı akciğer matürasyonunu gösterme açısından güçlü bir test olarak bulunmamış olabilir. Toraks oranı fetal pozisyondan, hareketlerden ve uterus kontraksiyonlarından ölçüm zorlukları ve hataları gelişebilmektedir. Özellikle aktif travayda olan ve değerlendirme için kısıtlı zaman olan olgularda bir kısıtlama getirmektedir.

Üç boyutlu ultrasonografinin bulunması ve yaygınlaşmaya başlaması, kullanımda getireceği yenilikler, tetkikte ek yararları, merak uyandırmakta ve biz araştırmacılarda heyecan yaratmaktadır. Prematüritenin süregenliği ve yol açtığı sorunlar nedeniyle, prematüritenin önceden öngörülmesinin faydası aşikardır. Literatür incelendiğinde bu konunun ne kadar yeni ve araştırılmayan birçok yönünün olduğu görülmektedir. Literatürde gördüğümüz ilk çalışma, 2003 yılında Kalache ve ark.(40) tarafından yapılan üç boyutlu US ile fetal akciğer volümünün ölçümünde VOCAL ile multiplanar teknik karşılaştırılmasıdır. Bu çalışmada fetal akciğer volüm ölçümünde her iki ölçümün birbiri yerine kullanılabilmesi ifade edilmiştir. Ayrıca akciğer volümleri sağ ve sol akciğer olarak ayrı ayrı ölçülmüştür.

Ruano ve ark.(37) konjenital diyafragma hernisi olup, akciğerle ilgili patolojisi olmayan fetusların akciğer volümlerini VOCAL yöntemi ile gebelik terminasyonu öncesinde, her iki akciğer ayrı ayrı olarak ölçmüşlerdir. Fetusların akciğer volümleri, formol ile fiksasyondan önce sol ve sağ akciğer suyun yer değiştirmesi esasına dayalı olarak ölçülmüş ve diafragma hernisi olan ve olmayanlar karşılaştırılmıştır. Diafragma hernili olgularda %85, kontrol grubunda %91 oranında doğruluk payı olduğu bulunmuştur. Diafragma hernisi gibi akciğer volümünün çok küçük olduğu durumlarda bile VOCAL ölçümünün, akciğer volümünü hesaplamada başarılı bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda akciğer volümleri ayrı ayrı değil birlikte hesaplanmıştır. Çünkü ölçüm yaptığımız hasta grubunda tek akciğerde problem yaratacak olgu yoktu. Bizim temel aldığımız konu akciğerin matürasyonudur. Ayrıca akciğerleri tek tek ölçmek zaman alıcı olacaktır. Kullandığımız VOCAL programında iki akciğeri birden ölçmek kolay ve kısa süre almaktadır. Ruano ve ark. yaptığı çalışma VOCAL ile akciğer ölçümünün ne kadar doğru olduğunu gösterir niteliktedir. Ancak olgu sayısının az olması bir dezavantajdır. Bu çalışmada VOCAL ölçümü küçük volümlerde başarılı bulunmuştur. Bizce de büyük ve oligohidramniyotik fetuslarda ölçüm teknik olarak daha zor olmaktadır (Şekil-13).



Şekil-13. Oligohidramniyotik olguda 3D transvers akciğer kesiti alınması

Çalışmamızdaki oligohidramniyotik vaka sayısının azlığı nedeniyle, bu grup hastalarda VOCAL ölçümünün doğruluğu konusunda tam bir kanaate varamadık. Bizim düşüncemize göre bu konunun daha geniş serilerde irdelenip sorgulanması gerekmektedir.

Peralta ve ark.(41) 12-32 haftalık 650 normal fetusun akciğer ve kalp volümlerini ölçmüşlerdir. Bu çalışmada da her iki akciğer ayrı ayrı ölçülmüştür. Ölçümlerin gebelik haftasına göre referans aralıkları belirlenmek istenmiştir. Gebelik haftası ilerledikçe hem kalp hem de akciğer volümünün arttığını belirtmişlerdir. Ölçüm sonucunda akciğer volümünü 12. gebelik haftasında 0,6-1,6 ml, 20. gebelik haftasında 4,3-10,9, 32. gebelik haftasında 26,6-49,3 ml olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda akciğer matürasyonu için akciğer volümü eşik değeri 63 cm³ olarak ölçüldü. Bu değer çalışmada verilen 32 haftalık ölçülerden daha büyüktür. Akciğerin nasıl orantısal büyüdüğünün bizce bir göstergesidir. Akciğerin matürasyonunu tamamladığı 34. haftadaki ölçülerine denk gelmektedir. Ancak daha geniş serilerle bu ölçülerin kesinlik kazanacağı inancındayız. Bu çalışmada sağ ve sol akciğer volüm oranlarının gebelik haftası ilerledikçe değişmediği görülmüştür. Bu da çalışmamızda her iki akciğer volümünü birlikte ölçmemizin haklılığının bir bulgusudur. Ancak diyafragma hernisi,

toraksa bası yapan kitle, dilate kardiyomyopati gibi akciğerin tek tarafını etkileyen durumların karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç gösterdiğini düşünmekteyiz.

Jani ve ark.(42) 43 diyafragma hernili olguda 3D US ile MR ölçümü arasındaki korelasyona bakmışlardır. İki yöntem arasında diyafragma hernisinin olduğu tarafta %56, karşı tarafta %86 oranında korelasyon bulmuşlardır. Bu sonuçlara göre diyafragma hernisinin karşı tarafında 3D US güvenilir iken, aynı tarafta yeterince güvenilir bulunmamıştır. Bu çalışmada ortalama akciğer volümü 3D US ölçümde, MR'a göre düşük bulursa da gebelik haftasına göre oranların değişmediği gözlemlenmiştir. Akciğer matürasyonu açısından bu bulguların daha geniş serilerde akciğer matürasyonundaki başarısı ölçülmelidir. Bizim çalışmamız bu bağlamda yeni bir kapı açmıştır.

Ruano ve ark. (43) çalışmasında, akciğer volümleri, ultrasonografik tahmini ağırlıklarına oranlanarak pulmoner hipoplazi % 91,7 duyarlılık, %91,3 özgüllük oranlarıyla tahmin edilmiştir. Akciğer hipoplazisinin tanısında, akciğer volümünün, ultrasonografik tahmini ağırlığa oranlanmasının kullanılabilmesi ileri sürülmüştür. Bizce bu oranın en büyük dezavantajı, fetal kilo tahmininde olacak hataların testin başarısını düşürmesidir. Özellikle ileri oligohidramniyotik, obes, aktif travayda olan olgularda ölçüm hataları artacaktır. Bizce sadece akciğer volümünün tek başına kullanılması daha başarılı olacaktır. Bizim çalışmamızda VOCAL ile akciğer volüm hesabı ile %93 duyarlılık, %77 özgüllük oranında akciğer matürasyonu tahmin edilmiştir.

Gerards ve ark.(3) 2007 yılında 18 PEMR'li olguda 2D ve 3D ölçümler yapmışlardır. Pulmoner hipoplaziyi, akciğer 3D volüm ölçümlerinin %83 duyarlılık, %100 özgüllük oranında doğru tahmin ettiğini ifade etmişler. Preterm EMR'li olgularda bu yöntemin pulmoner hipoplazi tahmininde kullanılabilmesini ifade etmişler. Bizim çalışmamızda 10 olgu da EMR mevcuttu. Bizim bulgularımız da bu verileri destekler niteliktedir.

Gerards ve ark.(4) 2007 yılında 10 problemsiz gebede fetal akciğer volümünü değerlendirmede 3D ile MR karşılaştırılmışlardır. 3D ölçümle MR arasında %95 oranında uyum bulunmuştur. Bu bulgu da bizim gerekli durumlarda MR yerine, daha pratik ve ucuz olan 3D kullanımı önerimize destek niteliğindedir. Yine bu çalışmada akciğerler tek tek ölçülmüştür. Bizim yaptığımız çalışma literatürde gördüğümüz kadarı ile iki akciğerin birlikte ölçüldüğü ilk çalışmadır.

Literatürde görülen çalışmalar akciğer volümünün 3D ile ölçülmesinin değerini belirlemeye yönelik çalışmalardır. Ancak çalışmamızda klinikte en zorlanılan konulardan biri olan akciğer matürasyon tayinindeki başarısını ölçmeye çalıştık. Sonuçlarımıza göre VOCAL ile akciğer volümü hesabı, akciğer matürasyonu tayininde başarılı, pratik, kolay öğrenilebilir, tekrarlanabilir, ucuz ve güvenilir bir test olarak bulundu.

Çalışmamızda kullandığımız son yöntemimiz UDK, ultrasonografide gri nokta yoğunluğuna dayanmaktadır. Eskiden elle seçilen örnek küçük bir alan üzerinden hesaplanan bu yöntem, bizim çalışmamızda ultrason cihazı tarafından seçilen alan içindeki tüm dokunun taranması ve otomatik olarak hesaplanması ile olmaktadır. Bu da klinisyenler için standardizasyon ve ölçüm kolaylığı getirmektedir.

Tekesin ve ark.(30) 162 hastada bir yazılım ile akciğer MGTV ile karaciğer MGTV değerlerini karşılaştırmışlar. Akciğer/Karaciğer MGTV oranı 24-29 gebelik haftaları arasında <1 , 30-35 haftaları arasında >1 olarak hesaplanmıştır. Akciğerdeki ekojenik partiküller değişim akciğerin morfolojik değişimiyle uyumlu bulunmuştur. Tekesin ve ark.(7) 2005 yılında 44 kontrolsüz diyabetik olguyu 140 problemsiz olguyla aynı çalışma prensibiyle karşılaştırmışlar. Diyabetik gebelerde sadece 30 ve 31. haftalarda bir değişiklik bulmuşlar. Diğer haftalar uyumlu bulunmuş. Bizim çalışmamızda MGTV %93 duyarlılık, %88 özgüllük ile çalışmamızdaki akciğer matürasyonunu tayin etmede en duyarlı test olarak bulundu. Aldığımız toraks kesitinde bu ölçümü ultrasonografinin kısa süre içinde yapması, kolay uygulanabilirliği en büyük avantajı olarak görülmektedir.

Kesit alma işlemi 1 dakikadan kısa sürmektedir. Akciğer MGTV hesabı VOCAL programına girip histogram düğmesiyle otomatik olarak hesaplandığına göre, bu test ortalama 1 dakika içinde sonuç vermektedir. Ayrıca testin çalışmacının kendi yaptığı ölçümler arası ve çalışmacılar arası korelasyonu çok uyumludur. Öğrenmesi hızlı, uygulaması pratik, ucuz, son derece hızlı, noninvaziv ve başarılı olan bu test akciğer matürasyon tahmininde kullanılabilir.

VI. SONUÇ

Çalışmamıza akciğer matürasyon tayini için, hızlı, ucuz, non-invaziv, standardizasyonu olan, öğrenmesi kolay, uygulanabilir, etkili test ihtiyacı nedeniyle başladık. Bu konuda bir çok testin çok kere çalışıldığını gördük. Bu testlerin sınırlandırıcı faktörleri bir türlü aşılammıştı. Yeni gelişmekte olan 3D US kullandık. LBC ölçümü daha önce kullanılan diğer amniyon sıvısı testlerinden daha pratik, ulaşılabilir, ucuz ve standardize edilebilir bulundu. Ancak invaziv olması ve birçok faktörden etkilenmesi sınırlayıcı özellikleridir. VOCAL ile akciğer volümünün ölçümü ve MGV, akciğer maturasyonu tayininde önerilecek noninvaziv test olmalıdır. Ancak bu testlerin başarısının ve ölçümünü sınırlandıran faktörlerin daha geniş serilerde çalışılması gerekmektedir.

IX. KISALTMALAR

VOCAL : Virtual Organ Computer Aided Analysis

RDS : Respiratuvar Distres Sendromu

L/S : Lesitin Sfingomyelin Oranı

2D US : İki Boyutlu Ultrasonografi

3D US : Üç Boyutlu Ultrasonografi

MR : Manyetik Rezonans

UDK : Ultrasonik Doku Karakterizasyonu

MGV : Mean Gray Value

EMR : Erken Membran Ruptürü

PEMR : Preterm Erken Membran Ruptürü

IUBG : İntra Uterin Büyüme Geriliği

ACOG : American College of Obstetricians and Gynecologist

SAP-35 : Sürfaktan Associated Protein

OD : Optik Yoğunluk

BPD : Biparietal Diamater

LBC : Lamellar Cisimcik Sayımı

X. KAYNAKLAR

1. John F. Chapman, Edward R. Ashwood, Ronald Feld, Alan H.B. Wu. Evaluation of two-dimensional cytometric lamellar cismcik counts on the ADVIA 120 hematology system for estimation of fetal lung maturation. University of nort carolina school of medicine USA.2003
2. Araujonjunior E, Marcondes Machado Nardoza L, Rodrigues Pires C, Antonio Guimaraes Filho H, Fernandes Moron A. Comparison of two- and three- dimensional ultrasonography in lung volume measurement of normal fetuses. Department of Obstetrics, Sao paulo federal university Brazil. J perinat med. 2007;35(5):415-21.
3. Gerards FA, Twisk Jw, Fetter WP, Wijnaendts LC; Van vugt JM. Two- or three-dimensional ultrasonography to predict pulmonary hypoplasia in pregnancies complicated by preterm premature rupture of the membranes. Department of obstetrics and gynecology, VU University medical center, Amsterdam, The Netherlands. Prenat Diagn. 2007
4. Gerards FA, Twisk Jw, Bakker M, Barkhof F, Van vugt JM. Fetal lung volume: Three-dimensional ultrasonography compared with magnetic resonance imaging. Department of obstetrics and gynecology, VU University medical center, Amsterdam, The Netherlands. Ultrasound Obstet Gynecol . 2007
5. Cannie M, Jani JC, De Keyzer F, Devlieger R, Van schoubroeck D, Witters I, Marchal G, Dymarkowski, Deprest JA. Fetal body volume: use at MR imaging to quantify relative lung volume in fetuses suspected of having pulmonary hypoplasia. Department of Radiology, University Hospital Gasthuisberg, Belgium 2006
6. Frederic Ossant, Mathias Lebertre, Leandre Pourcelot, Frederic Patat. Ultrasonic characterization of maturation of fetal lung microstructure: An animal study. University hospital bretonneau, France. 2000
7. I. Tekesin, G. Anderer, L. Hellmeyer, S. Köhler, M. Kühnert, S. Schmidt. Fetal lung development in pregnancies of diabetic women assessed by quantitative ultrasonic tissue characterization. Department of Obstetrics and perinatal medicine. Philips University, Marburg, Germany.

8. Gelişen O. Erken Doğum. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji ÇG.(e.d.)/ Beksaç MS, Demir N, Koç A. İn: OBSTETRİK; Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji. Ankara. Medikal Network, 2001: 1149-1155
9. John R.G.Challis,Deborah M. Sloboda, Nadia Alfaidy, steven j. Leye, William Gibb,Fal A.Patel, WendyL Whittle and john P. Newnham. Prostaglandins and mechanisms of preterm birt.2002 society for reproduction and fertility 1470-1626/2002
10. Cooper RL, Goldenberg RL,Creasy RK, Davis RO, Corliss DK,Andrews JB: A multicenter study of preterm birth weight and specific mortality.AM J obstet Gynecol 1993; 168:78-82
- 11.Rush RW,Keirse MJNC, Howat P, Anderson A, Beard R,Bruchell JM: contribution of preterm delivery to prenatal mortality. Br Med J1976;2:965-970
12. Lams jd:Preterm birth. ın: Gabbe SG, Niebly RC Simpson RJ (Eds). Obstetrics Normal and Problem pregnancies.3rd ed.New york: Churchill Livingstone 1996:723-820.
- 13.Gabbe SG, Neebly JR, Simphson JL. Obstetrics; Normal and problem pregnancies.1996; Third Edition: 743-820
- 14.Kişnişçi, Gökşin: Durukan: Üstay, Ayhan, Gürgan, Önderoğlu. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum bilgisi. 1996; 1481-1489
15. Parsons MT, Spellacy WN.Erken Doğum Eylemi İn: Danfort Obstetrik ve Jinekoloji.Scott JR, Disia PJ, Hammond CB, Spellacy WN. JB lippincott company 7. baskı.Yüce reklam/yayın/dağıtım,İstanbul. 1997:289-304.
- 16.Alan H. Jobe. MD. Fetal lung development. Maternal-Fetal Medicine Fifth Edition.Robert K. Creasy, MD,Robert Resnik, MD JayD.Iams, MD. Philadelphia.USA.2004.209-223
- 17.Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, lams ID, Meis PJ: The preterm prediction study: Aclinical risc assessment system.Am. J. Of.Obstet. Gynecol. 1996; 174: 1885-9
18. M. Nedim Çiçek, Cemalettin Akyürek, Çetin Çelik, Ali Haberal.Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.Güneş Kitabevi.2006 .
19. Nicolini U, Fisk NM, Rodeck CH . Low amniyotik pressur in oligohidramnios –is this the cause of pulmoner hypoplasi Am J Obstet Gynec 1989;161:1098-110

20. Piazzè JJ, Maranghi L, Cosmi EV, Anceschi MM. The effect of polyhydramnios and oligohydramnios on fetal lung maturity indexes. 2nd Institute of Obstetrics and Gynecology, University La Sapienza, Rome, Italy.
21. Hack M, Fanaroff AA, Klaus MH, Mendelawitz BD, Merkatz IR. Neonatal respiratory distress following elective delivery. A preventable disease? *Am J Obstet Gynecol.* 1976 Sep
22. J.A. Bartelsmeyer. Fetal Lung Maturity. Ed. Hung N. Winn, MD; John C. Hobbins, MD. *Clinical Maternal-Fetal Medicine.* The Parthenon Publishing group. New York, London. 2000. 719-729
23. Berkowitz K, Reyes C, Saadat P, Kjos SL. Fetal lung maturation. Comparison of biochemical indices in gestational diabetic and nondiabetic pregnancies. *J Reprod Med.* 1997 Dec;42(12) Department of Obstetrics and Gynecology, University of Southern California, Los Angeles, USA.
24. Herbert WN, Tyson J, Jimenez JM. Severity of respiratory distress syndrome with low lecithin: sphingomyelin ratio. *Obstet Gynecol.* 1981.
25. Donald IR, Freeman RK, Goebelsmann U, Chan WH, Nakamura RM. Clinical experience with the amniotic fluid lecithin-sphingomyelin ratio. I. Antenatal prediction of pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol.* 1973.
26. Dombroski RA, MacKenna J, Brame RG. Comparison of amniotic fluid lung maturity profiles in paired vaginal and amniocentesis specimens. *Am J Obstet Gynecol.* 1981.
27. Neerhof MG, Dohnal JC, Ashwood ER, Lee IS, Anceschi MM. Lamellar body counts: a consensus on protocol. Department of Obstetrics and Gynecology, Northwestern University Medical School, Evanston Northwestern Healthcare, Evanston, USA. *Obstet Gynecol.* 2001.
28. Abd El Aal DE, Elkhirshy AA, Atwa S, El-Kabsh MY. Lamellar body count as a predictor of neonatal lung maturity in high-risk pregnancies. Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Assiut University, Assiut, Egypt. *Int J Gynaecol Obstet.* 2005.
29. Ghidini A, Poggi SH, Spong CY, Goodwin KM, Vink J, Pezzullo JC. Role of lamellar body count for the prediction of neonatal respiratory distress syndrome in non-diabetic pregnant women. Department of Obstetrics and Gynecology, Georgetown University Hospital, 3PHC 3800 Reservoir Road, N.W., Washington, DC 20007, USA. *Arch Gynecol Obstet.* 2005
30. Tekesin I, Hellmeyer L, Heller G, Römer A, Kühnert M, Schmidt S. Evaluation of Quantitative Ultrasound Tissue Characterization of the cervix and cervical length in the

prediction of premature delivery for the patients with the spontaneous preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189: 532-9).

31. Tekesin I, Anderer G, Hellmeyer L, Stein W, Kühnert M, Schmidt S. Assessment of fetal lung development by quantitative ultrasonic tissue characterization: a methodical study. Department of Obstetrics and Perinatal Medicine, Philipps University, Marburg, Germany. : *Prenat Diagn.* 2004

32. Tekesin I, Anderer G, Hellmeyer L, Köhler S, Kühnert M, Schmidt S. Fetal lung development in pregnancies of diabetic women assessed by quantitative ultrasonic tissue characterization. Department of Obstetrics and Perinatal Medicine, Philipps University, Marburg, Germany. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005

33. Kazuo Maeda, Masaji Utsu, Nobuhiro Yamamoto, Mariko Serizawa, Takashi Ito. Ultrasonic Tissue Characterization with the Gray Level Histogram Width. Ed. Asim Kurjak, J bajo Arenas. *Donald School Textbook of Transvaginal Sonography.* Jaypee Brothers New Delhi. 2005. 20-25

34. Grannum PA, Berkowitz RL, Hobbins JC. The ultrasonic changes in the maturing placenta and their relation to fetal pulmonary maturity. *Am J Obstet Gynecol.* 1979 Apr

35. Keller TM, Rake A, Michel SC, Seifert B, Wisser J, Marincek B, Kubik-Huch RA. MR assessment of fetal lung development using lung volumes and signal intensities. Institute of Diagnostic Radiology, University Hospital Zurich, Rämistrasse 100, 8091 Zurich, Switzerland. *Eur Radiol.* 2004.

36. Paek BW, Coakley FV, Lu Y, Filly RA, Lopoo JB, Qayyum A, Harrison MR, Albanese CT. Congenital diaphragmatic hernia: prenatal evaluation with MR lung volumetry--preliminary experience. Department of Surgery, Fetal Treatment Center, University of California, San Francisco, 513 Parnassus Ave, Rm HSW 1601, San Francisco, CA 94143-0570, USA. *Radiology.* 2001 .

37. Ruano R, Martinovic J, Dommergues M, Aubry MC, Dumez Y, Benachi A. Accuracy of fetal lung volume assessed by three-dimensional sonography. *Maternité, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université Paris V, Paris, France.* *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005

38. Greenspoon JS, Rosen DJ, Roll K, Dubin SB. Evaluation of lamellar body number density as the initial assessment in a fetal lung maturity test cascade. Department of Obstetrics and Gynecology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA 90048-0750, USA. *J Reprod Med.* 1995 Apr;40(4):260-6.

39. Ruth B. Goldstein. The Thorax.ed. David A. Nyberg, John P. McGahan, Dolores H. Pretorius, Gianluigi Pilu.Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies. lippincott williams&wilkins philadelphia, USA.2003. 383-420
40. Kalache KD, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Londono J, Schoen ML, Treadwell MC, Lee W, Romero R. Three-dimensional ultrasound fetal lung volume measurement: a systematic study comparing the multiplanar method with the rotational (VOCAL) technique. Perinatology Research Branch, National Institute of Child Health and Human Development, National Institutes of Health, DHHS, Bethesda, MD, USA. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003 Feb;21(2):111-8.
41. Peralta CF, Cavoretto P, Csapo B, Falcon O, Nicolaides KH. Lung and heart volumes by three-dimensional ultrasound in normal fetuses at 12-32 weeks' gestation. Harris Birthright Research Centre for Fetal Medicine, King's College Hospital Medical School, London, UK. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Feb;27(2):124-7.
- 42.Jani JC, Cannie M, Peralta CF, Deprest JA, Nicolaides KH, Dymarkowski S. Lung volumes in fetuses with congenital diaphragmatic hernia: comparison of 3D US and MR imaging assessments. Unit of Prenatal and Gynaecological Ultrasound and Fetal Therapy, Department of Obstetrics and Gynaecology, University Hospital Gasthuisberg, 3000 Leuven, Belgium. Radiology. 2007 Aug;244(2):575-82.
- 43.Ruano R, Martinovic J, Aubry MC, Dumez Y, Benachi A. Predicting pulmonary hypoplasia using the sonographic fetal lung volume to body weight ratio--how precise and accurate is it? Maternité, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Université de Paris V, Paris, France. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006 Dec;28(7):958-62.