

**FETAL AKCİĞER MATÜRASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİNDE
LAMELLER CİSİMCİK SAYIMI İLE TDxFLM TESTLERİNİN BİRBİRLERİNE
ÜSTÜNLÜKLERİNİN İNCELENMESİ**

**INVESTIGATION OF THE SUPERIORITY OF TDxFLM AND LAMELLAR BODY COUNTS
IN THE EVALUATION OF FETAL LUNG MATURATION**

Bülent KARS*, Önder SAKİN, Esra Esim BÜYÜKBAYRAK**, Yasemin Karageyim
KARŞIDAĞ*** Orhan ÜNAL****, Mehmet Cem TURAN****

ÖZET

Amaç: Fetal akciğer matürasyonunun değerlendirilmesinde en sık kullanılan testler olan lameller cisimcik sayımı ile TDxFLM testinin birbirlerine üstünlüklerinin incelenmesi ve lameller cisimcik sayımında halen netleşmeyen eşik değerinin nedenlerini araştırmak.

Gereç ve Yöntem: Hastanemizde 1 yıl içinde 56 hastadan alınan amnion sıvıları 2 ayrı tüp ile her iki test açısından değerlendirildi. Yenidoğan bebekler test sonuçlarını bilmeyen bir neonatolog tarafından yenidoğan solunum sıkıntısı açısından değerlendirildi ve takip edildi. Doğum sonrası 6 ila 8 saat içinde başlayan takipne, inleme, çekilmeler ve siyanoz gibi bulgular, 24 saat üzerinde süren oksijen ihtiyacı, oksijen kısmi basıncı 50mm Hg'dan daha düşük arteriyel kan gazı sonucu, klinik tablosu ile uyumlu akciğer filmi bulguları varlığı yenidoğan solunum sıkıntısı olarak kabul edildi.

Bulgular: 56 yenidoğandan 44 tanesinde solunum sıkıntısı izlenmezken, 12 tanesinde (%21.4) yenidoğan solunum sıkıntısı tablosu gerçekleşmiştir. Lamellar cisimcik sayısı santrifüj edilmeden ölçülmesi sonrasında değer >55000 / mm³ olan 30 hastanın hiçbirinde RDS gelişmemiştir. Lamellar cisimcik <40000 / mm³ olan olgularda; RDS gelişme oranı %71.4 bulunmuştur.

Lamellar cisimcik değerleri ara değere düşen olgularda; TDx FLM ile ikinci değerlendirme ve TDx FLM değeri >4 olarak tespit edildiğinde, olguların hepsini tespit etmekte, duyarlılığı ve özgüllüğü %100 seviyesine çıkarmaktadır.

Sonuç: Lameller cisimcik sayımı; hızlı, pratik, kolay ulaşılabilir ve maliyet etkinlik açısından avantajları tartışılmaz bir tanı yöntemidir. Farklı eşik değerleri olmasının geçerli nedenleri olduğu gözlenmektedir. Bu nedenle her kliniğin kendi sınırlarını belirlemesinin gerekli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Ayrıca ara değerlerde kalınan durumlarda TDxFLM testi ile ilave değerlendirme yapılmasının duyarlılığı ve özgüllüğü arttırdığı belirlenmiştir.

Anahtar kelimeler: Solunum sıkıntısı sendromu; lameller cisimcik sayımı; fetal akciğer matüritesi

ABSTRACT

Objective: To evaluate the superiority of the most performed tests; lamellar body counts and TDxFLM test compared to each other to estimate the maturation of fetal lungs and also to evaluate the reasons for the unclear cut-off values of lamellar body counts.

Material and Method: Amnion fluids that were taken into 2 separate tubes from 56 patients within a year were evaluated with both of the tests. Newborns were evaluated and monitored for respiratory distress syndrome of newborns by a neonatologist who was blinded to the results of the amnion fluids. Clinical findings such as grunting, tachypnea, retractions and cyanosis beginning within 6-8 hours after birth, oxygen need over 24 hours, arterial blood gas analyses

Date received/Dergiye geldiği tarih: 14.07.2015 – Date accepted/Dergiye kabul edildiği tarih: 13.11.2015

* Dragos Gülen Tıp Merkezi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İstanbul,

** Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul,

*** Kırklareli Üniversitesi Sağlık Yüksek Okulu, Kırklareli,

**** Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Sakarya, TÜRKİYE

(Corresponding author/İletişim kurulacak yazar: sakin-onder@hotmail.com)

İstanbul Tıp Fakültesi Dergisi Cilt / Volume: 78 • Sayı / Number: 4 • Yıl/Year: 2015

with partial oxygen pressure under 50 mmHg and presence of chest x-ray findings that are compatible with the situation were accepted as the respiratory distress of newborns.

Results: Respiratory distress was not seen in 44 of the 56 newborns while it was seen in 12 (21.4%) of them. In 30 patients whose lamellar body counts were $> 55000/\text{mm}^3$ without centrifuge, RDS was not seen. In the patients whose lamellar body counts were $< 40000/\text{mm}^3$ the prevalence of RDS was 71.4. In the patients whose lamellar body counts were at interim values; secondary evaluation with TDx FLM can be performed. If the TDx FLM values exceeded >41 , all cases can be detected.

Conclusion: Count of lamellar bodies is adiagnostic tool which is fast, practical, easily accessible and cost-effective; also there is no doubt on the benefits of the tool. It seems that the different cut-off values have reasonable causes. Thus, we suggest that every clinic should have its own cut-off values. In the presence of interim results, additional evaluation with TDxFLM was found to increase the sensitivity and specificity.

Key words: Respiratory distress syndrome; lamellar body count; fetal lung maturity

GİRİŞ

Yakın geçmişe kadar preterm yenidoğanlarda akciğerlerin yeterli gelişme göstermemiş olması, yenidoğanın çabuk genel durumunun bozulmasına ve sonuçta ölümüne sebep olmaktadır. Obstetrik bilgilerimizdeki gelişmeler ve yenidoğana daha preterm gebelik zamanında yapılan müdahaleler, preterm yenidoğanlarda ölüm oranını en aza indirmiştir (1).

Çeşitli gebelik komplikasyonlarında fetal akciğer olgunluğunun önceden değerlendirilmesi ve akciğer olgunluğunu tamamlamamış olgularda çeşitli farmakolojik yöntemlerle doğumun geciktirilmesi ya da durdurulması, özellikle elektif sezaryen operasyonlarının azaltılması ile iatrojenik prematüritenin önlenmesi, akciğer olgunluğunun hızlandırılması için steroidlerin kullanılması, yenidoğan dönemde respiratör cihazların kullanılması ve surfaktan tedavisi ile yenidoğan morbidite ve mortalitesinde ciddi oranlarda düşüş sağlanmıştır.

Ancak tüm bu çabaların sonucunda prematüre doğan ve yaşatılan bebeklerde gelişen komplikasyonlar ve bu bebeklerin yaşatılmasının getirdiği tıbbi ve ekonomik sorunlar gündeme gelmiştir. Prematüre bir bebeğin karşılaşılabilecek tüm bu sıkıntıların etkin bir şekilde önüne geçmek için; yapılabiliyor ise preterm eylemi tedavi etmek, akciğer olgunluğunu hızlandırmak ve girişim gereken olgularda fetal akciğer olgunluğunun varlığını doğru olarak saptayabilmek gerekmektedir (2).

Obstetrik ve neonatoloji alanlarındaki hızlı gelişmeye rağmen prematürite ve bunun neden olduğu respiratuar distres sendromu ve komplikasyonları yenidoğan ölümlerinin ve morbiditelerinin hala en önemli sebebinin oluşturmaktadır (3).

Akciğer olgunluğunu tespit edebilmek amacıyla birçok test geliştirilmiştir. Bu testler özellikle fetal akciğerlerde yapıldıktan sonra amnion sıvısına geçen surfaktanın değişik kısımlarının ölçülmesi esasına dayanmaktadır. Ancak uzun yıllardır klinik pratikte kullanılmalarına rağmen hiç biri mükemmel değildir ve değişen oranlarda hata payı içermektedirler. Ayrıca bunların bazıları zaman alıcıdır, pahalıdır, özel teknoloji ve yetişmiş eleman gerektirmektedir. Bu nedenle ucuz, kolay yapılabilen, kısa zamanda sonuca ulaşılan, özel bir teknoloji ve ekip gerektirmeyen, güvenilirliği fazla olan tanı yöntemlerine ihtiyaç gün geçtikçe artmaktadır. Güvenilirliği yüksek olan ve bu nedenle "altın standart"

olarak kabul edilen çeşitli testlerle, nispeten daha yeni olan ve özel teknoloji gerektirmeyen basit bazı testlerin sonuçlarını karşılaştırmak ve rutinde kullanılıp kullanılmayacaklarını değerlendirmek pratik açıdan önem arz etmektedir (4).

TDx FLM: Floresan polarizasyon temeline dayanan hızlı bir test olup kısa bir sürede sonuç vermektedir. Hemen tüm laboratuvarlarda yapılabilmesi, basit ve laboratuvarlar arası değişkenliğinin düşük olması avantajlarıdır. Bu testte lesitinin sentetik bir derivesi olan floresan boya kullanılır (5). TDx FLM, yapılan çalışmalarda altın standart kabul edilen lesitin/sfingomyelin (L/S) oranı ile yüksek oranda korelasyon göstermiştir. Çabuk yapılabilir olması, yarım saat gibi bir sürede sonuç vermesi; bu incelemeyi ilk basamak testi haline getirmiştir (6, 7).

Amniotik sıvıdaki lamellar cisimlerin sayısı (lamellar body count – LBC) diğer önemli testtir ve hatta son yıllarda bazı kaynaklarda altın standart test olarak da önerilmektedir (4). LBC gebelik haftalarına göre önemli farklılıklar göstermektedir ve RDS'yi tespit etmede iyi bir korelasyona sahip olduğu bildirilmektedir. Yaklaşık $30000-50000/\text{mm}^3$ olan değerler pulmoner maturiteye işaret eder, ancak teknikteki farklılıklar ve değişik hematolojik ölçüm aletleri ile yapılan tayinlerin sonuçları akciğer olgunluğu için çeşitli sonuçlar verebilir. Ne bilirubin, ne de mekonyum test sonuçlarını etkilemez, ancak eritrositler lamellar cisim yoğunluğunu azaltırlar (8, 9).

Sonuçta LBC ve TDx- FLM-II halen en sık kullanılan testlerdir. Bu iki testin birbirine benzer sonuçlarda başarılı olduğu daha önceki çalışmalarda çok defa gösterilmiştir. Ancak iki önemli konu henüz netlik kazanmış değildir. Son yapılan çalışmalarda dahi lamellar cisim sayımında net bir eşik değeri oluşturulabilmiş değildir. İkinci önemli konu da hangi testin hangi durumlarda kullanılacağı algoritmasının netleşmemiş olmasıdır. Amacımız araştırmamızda bu sorulara yanıt aramaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma hastanemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği riskli gebelik ve doğumhane ünitesinde 1 yıllık süre içinde prospektif olarak gerçekleştirildi.

Değişik endikasyonlar ile fetal akciğer olgunluğu tayini için amniosentez ve çeşitli obstetrik nedenler ile

sezaryene alınan ve operasyon sırasında amnion sıvısı elde edilen toplam 80 hasta çalışmaya dahil edildi. 20 olguda amniosentez yapılırken, 60 olguda ise amnion sıvısı sezaryen operasyonu sırasında alındı. Amniosentez yapılan her olguya yapılacak olan işlem anlatılarak “alınmış onam” ilkesi uygulandı (Amniosentez izin belgesi)

Toplam 80 amnion sıvısı örneğinden mekonyum ve/veya kanla kontamine olan sıvılar, bütün testlerin çalışılmasına yetecek miktarda sıvı alınmayan olgular, örneğin alınmasından sonraki ilk 72 saatte doğum yapmamış olan hastaların sıvıları ve doğum sonrası kardiopulmoner anomalisi olduğu belirlenen veya sepsis gelişen bebeklere ait sıvılar çalışma dışı bırakıldı. Sonuçta gerekli tüm kriterleri sağlayan 56 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Tüm hastalardan elde edilen amnion sıvı örnekleri fetal akciğer olgunluğu yönünden hemen incelemeye alındı. Daha sonra amnion sıvısı örnekleri 2 adet tüpe ayrıldı. Bir test tüpü TDx FLM çalışılmak üzere ilgili laboratuvara gönderildi. Diğer tüp ise lamellar cisimcik sayılmak üzere hastane laboratuvarına aynı kişi tarafından götürüldü. Bir ml santrifüj edilmemiş amnion sıvısı, üretici firmanın talimatları doğrultusunda 13 mm. filtreden geçirildikten sonra TDx FLM II analizörde işleme tabi tutuldu. Alınan değer FLM II kalibrasyonları ile standart bir eğri üzerindeki değerlerle karşılaştırıldı (TDx ® / TDx-FLx, Fetal Lung Maturity II, Abbott Lab., USA, 1996). Sonuç akciğer matüritesi ile ilişkilendirildi.

Lamellar Cisim Sayımı ise; temiz bir tüp içerisinde laboratuvara götürülen en az 3 ml amnion sıvısı santrifüj edilmeden temiz kan tüpüne kondu. Laboratuvarında aynı kişi tarafından işlemden geçirilen amnion sıvısı otomatik kan sayımı yapan Coulter ® ONYX içerisine alındı (Coulter Electronic Ltd, Northwell, England). Sayım için minimum 200 µl’lik amnion sıvısı yeterli olup işlem trombosit sayımı ile aynı şekilde yapıldı. Sonuç alet tarafından dokümanite edilmiş olarak ve µl deki partikül sayısı cinsinden elde edildi.

Hastaların gebelik süreleri son adet tarihlerine ve ultrason incelemelerine göre yapıldı. Doğum sonrası tüm infantlar neonatoloji servisinde değerlendirildi. Değerlendirmeyi yapan neonatolog, uygulanan akciğer olgunluk testinin sonucundan habersizdi. Doğum sonrası 6 ila 8 saat içinde başlayan takipne, inleme, çekilmeler ve siyanoz gibi bulgular, 24 saat üzerinde süren oksijen ihtiyacı, oksijen kısmi basıncı 50mm Hg’dan daha düşük arteriyel kan gazı sonucu, klinik tablosu ile uyumlu akciğer filmi bulguları varlığı yenidoğan solunum sıkıntısı olarak kabul edildi. Kan kültürü sonucunun negatif olması, doğum sonrası 24 saatten daha az oksijen ihtiyacı olması ve akciğer filminde tipik RDS bulguları taşımaması, yenidoğanın geçici takipnesi (transient tachypnea of the newborn, RDS II) olarak tanımlandı ve bunlar RDS grubuna dahil edilmedi.

Elde edilen tüm laboratuvar sonuçları, yenidoğanda RDS gelişip gelişmemesine göre değerlendirildi ve birbirleriyle karşılaştırılarak etkinlikleri araştırıldı. Tüm hasta kayıtları ve sonuçları bilgisayarda toplanıp, SPSS 9.0 (Statistical Package for Social Science) programı kullanılarak tanımlayıcı ve analitik değerlendirmeler yapıldı. Testlerin duyarlılığı (sensitivite), özgüllüğü (spesifisite), pozitif kestirim değeri (positive predictive value, PPV), negatif kestirim değeri (negative predictive value, NPV) ve etkinlikleri (efficiency) araştırıldı. Değişkenler arası ilişki korelasyon analizi ile incelendi.

BULGULAR

Değerlendirilen 56 amnion sıvısı örneğinin 11 tanesi amniosentez ile 45 tanesi sezaryen operasyonu sırasında alındı. Hastaların gebelik süreleri 30-41 hafta arasında değişmekte olup, hastaların 33’ü (%58.9) 37. gebelik haftasından küçük olup preterm olarak değerlendirildi. Yeni doğanların 12’sinde (%21,4) RDS gelişirken, 3 yenidoğanda geçici takipne izlendi ve RDS olmayan grupta kabul edildi. RDS gelişen ve gelişmeyen yeni doğanların gebelik haftalarına ve doğum ağırlıklarına göre dağılımı tabloda görülmektedir (Tablo 1).

Tablo 1: RDS gelişen ve gelişmeyen yeni doğanların gebelik haftalarına ve doğum ağırlıklarına göre dağılımı.

| | N | ORTALAMA ± STANDART SAPMA | RANGE | P |
|-----------------------------|----|------------------------------|-----------|---------|
| Gebelik haftası | 56 | 35,51±2,75 | 30-41 | |
| RDS var | 12 | 31,91±0,99 | 30-34 | |
| RDS yok | 44 | 36,50±2,20 | 32-41 | 0,0001* |
| Doğum ağırlığı (gr.) | 56 | 2738,21±0,917 | 1180-4950 | |
| RDS var | 12 | 1692,50±0,408 | 1180-2700 | |
| RDS yok | 44 | 3023,40±0,804 | 1700-4950 | 0,0001* |

*Mann – Whitney U testi

Örnekleminizdeki 56 gebenin gebelik haftaları incelendiğinde, RDS gelişmeyen 44 yeni doğanın gebelik hafta ortalaması 36,50±2,20 olarak bulunmuş, RDS gelişen 12 yeni doğanın haftası incelendiğinde, gebelik haftası 31,91±0,99 olarak tespit edilmiştir. Gebelik haftası, RDS gelişmeyen yeni doğanlarda RDS gelişen yeni doğanlara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p= 0,0001).

Örnekleminizdeki 56 yenidoğanın doğum ağırlıkları incelendiğinde; RDS gelişmeyen gebelik 44 yeni doğanın doğum ağırlığı 3023,40±0,804 olarak tespit edilmiş, RDS gelişen 12 yeni doğanın doğum ağırlığı 1692,50±0,408 olarak tespit edilmiştir. Doğum ağırlığı, RDS gelişmeyen yeni doğanlarda RDS gelişen yeni doğanlara göre anlamlı derecede farklı tespit edilmiştir (p=0,0001).

Fetal akciğer matürasyonu değerlendirilmesi

Önce incelediğimiz testler arasında güvenilirliği en yüksek olarak kabul edilen ve çalışmamızda altın standart olarak aldığımız TDx FLM ile RDS arasındaki ilişkiyi araştırdık.

TDxFLM II için, üretici firma olan Abbott laboratuvarının bildirdiği eşik değerler; FLM \leq 39 mg/ g immatür, FLM=40-54 mg/g “ara değer”, FLM \geq 55 mg/

g matür olarak kabul edilmektedir. Yüz atmış ve üzerindeki değerler ise çok yüksek oranda matür kabul edilip kantitatif değerlendirme yapılmamaktadır. Örneklemimizdeki RDS geliştirmeyen 44 yeni doğanla RDS geliştiren 12 yeni doğanın TDx FLM değerleri tabloda gösterilmiştir (Tablo2).

Tablo 2: RDS gelişen ve gelişmeyen yeni doğanların TDx FLM değerleri

| | N | ORTALAMA \pm STANDART SAPMA | RANGE | P |
|----------------|----|----------------------------------|-------------|---------|
| TDx FLM | 56 | 56,47 \pm 22,63 | 6,24-159,60 | |
| RDS var | 12 | 31,31 \pm 3,61 | 6,24-56,16 | |
| RDS yok | 44 | 63,34 \pm 2,97 | 39,6-159,60 | 0,0001* |

Bu değerlere göre çalışmamızda immatür kabul edilen, FLM \leq 39 mg/ g için 11 ve matür kabul edilen FLM \geq 55 mg/ g için 30 yeni doğan mevcuttu. FLM=40-54 mg/g ara değerleri taşıyan 15 yeni doğan bulunmaktaydı, böylelikle hastaların %26,8’inde testin pratik bir yararı yoktu.

Ara değerlere düşen 15 yeni doğanın sonuçlarının matür kabul edilmesi durumunda testin duyarlılığı %95,6, özgüllüğü %90,9, PPV %90,9 ve NPV %97,7 olarak tespit edilecek, fakat bazı RDS’li olgular atlanabilecektir. Ara değerleri immatür olarak kabul ederek eşik değeri \geq 55 olarak alındığında duyarlılık (sensitivite) %100 olacaktır ve RDS’li olgular atlanmayacaktır. Bu noktada testin özgüllüğü (spesifisite) %39,3, PPV %39,3 ve NPV %100 olmaktadır. Görüldüğü üzere eşik değer \geq 55 olarak alındığında duyarlılık yükselmekte fakat özgüllük büyük oranda düşmektedir. Bizim sonuçlarımız en yüksek duyarlılık, özgüllük, PPV (pozitif kestirim değeri) ve NPV (negatif kestirim değeri) noktalarına göre incelendiğinde, eşik değer olarak \geq 41 seçilmesi

duyarlılığı %97,7’ye çıkarırken, özgüllüğün %91,7, PPV’in %91,7 ve NPV’in %97,7 olduğu görülmektedir. Bu nedenle biz daha sonraki bütün karşılaştırmalarda FLM eşik değerini \geq 41 olarak aldık.

TDx FLM ile gebelik haftası arasında iyi derecede kuvvetli ($r=0,603$, $p<0,0001$); TDx FLM ile doğum ağırlığı arasında yüksek derecede kuvvetli ($r=0,647$, $p<0,0001$) korelasyon tespit edilmiştir.

Amnion sıvısı örneklerinden elde edilen ortalama lamellar cisim sayımı (LBC) 70857.14 \pm 48843.88/ mm³ (8000-283000/ mm³) olup, RDS gelişen olgularda bu ortalama 27750 \pm 14347.16/ mm³, RDS gelişmeyenlerde ise 82613.14 \pm 48361.63/ mm³ olarak belirlenmiştir (Tablo 3). RDS gelişmeyen grup ile RDS gelişen grubun lamellar cisim sayıları arasında anlamlı olarak fark tespit edilmiştir ($p=0,0001$).

Lamellar cisimciklerin santrifüj edilmeden verilmesi durumunda elde edilen değerler ve bu değerler için duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifisite), PPV, NPV ve doğruluk değerleri tabloda gösterilmiştir (Tablo 4).

Tablo 3: RDS gelişen ve gelişmeyen yeni doğanların santrifüj edilmeden, 276 g.’de 5 dakika ve 400 g.’de 2 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen ortalama değerler.

| | N | ORTALAMA \pm STANDART SAPMA | RANGE | P |
|----------------|----|----------------------------------|--------------|--------|
| LBC | 56 | 70857,14 \pm 48843.88 | 8000-283000 | |
| RDS VAR | 12 | 27750 \pm 14347.16 | 8000-55000 | |
| RDS YOK | 44 | 82613.64 \pm 48361.63 | 36000-283000 | 0,0001 |

TDx FLM testindeki gibi %100 duyarlılık (sensitivite); lamellar cisimciklerin santrifüj edilmeden değerlendirildiği olgularda eşik noktası $>55000/$ mm³ alındığında elde edilmektedir. Eşik noktası $>55000/$ mm³ alındığında duyarlılık %100, NPV %100 olmakta fakat bizim olgularımızda özgüllük %41,4 ve PPV %61,4 olmaktadır. Eşik nokta $> 40000/$ mm³ olarak alındığında duyarlılık %94,7 olurken, özgüllük %71,4, PPV %90,9 ve NPV %83,3 olarak tespit edilmiştir.

TDx FLM ile lamellar cisimcikler karşılaştırıldığında, santrifüj edilmeden değerlendirilen grupla TDx FLM arasında en yüksek korelasyon bulunmuştur ($r = 0.617$, $p=0.000$).

TDxFLM değeri 55’den büyük olan hiçbir hastada (n=30) RDS gelişmemesi ve bu değerde duyarlılığın ve

NPV’in %100 olması nedeniyle bu testi “altın standart” olarak kabul ettik. Ancak bunun altındaki değerlerde olan 26 hastanın 12’sinde RDS gelişirken (%46) diğer 14 hastada RDS görülmedi (%56). Bu yüksek yalancı pozitiflik oranı özgüllüğün bu değerde %39,3 ve PPV’in %39,3 olmasına neden olmaktadır (Tablo5). Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçların roc eğrisi ile incelenmesi durumunda, en yüksek duyarlılık %97,7, özgüllük %91,7, PPV %91,7 ve NPV %97,7, TDx FLM eşik noktası >41 olarak alındığında elde edilmektedir. Değerlendirme bu şekilde yapılırsa, 44 matür sonuç içerisinde 1 hastada RDS tanısı atlanmıştır.

Son yıllarda basit olması, hemen her hastane laboratuvarında yapılabilmesi, çabuk sonuç vermesi nedeniyle lamellar cisimcik sayımı testini araştırdık.

Tablo 4: Lamellar cisimcik santrifüj edilmeden tespit edilen değerleri

| LBC | Duyarlılık (sensitivite) (%) | Özgüllük (spesifisite) (%) | (+) Kestirim Değeri PPV (%) | (-) Kestirim değeri NPV (%) | Doğruluk (%) | Görel risk Rölatif risk |
|----------|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------|----------------------------|
| >20,000 | 86,3 | 100 | 100 | 41,7 | 87,5 | 1,88 |
| >30,000 | 88 | 100 | 100 | 50 | 89,29 | 2 |
| >35,000 | 93,6 | 100 | 100 | 75 | 94,64 | 4 |
| >40,000 | 95,2 | 71,4 | 90,9 | 83,3 | 89,28 | 5,44 |
| >45,000 | 94,7 | 55,6 | 81,8 | 83,3 | 82,14 | 4,89 |
| >50,000 | 97 | 47,8 | 72,7 | 91,7 | 76,79 | 8,76 |
| >55,000 | 100 | 41,4 | 61,4 | 100 | 69,64 | -- |
| >60,000 | 100 | 35,3 | 50 | 100 | 60,71 | -- |
| >65,000 | 100 | 32,4 | 43,3 | 100 | 55,36 | -- |
| >70,000 | 100 | 31,6 | 40,9 | 100 | 53,57 | -- |
| >90,000 | 100 | 30,8 | 38,6 | 100 | 51,79 | -- |
| >95,000 | 100 | 28,6 | 31,8 | 100 | 46,43 | -- |
| >105,000 | 100 | 27,9 | 29,5 | 100 | 44,64 | -- |
| >110,000 | 100 | 27,3 | 27,3 | 100 | 42,86 | -- |
| >115,000 | 100 | 25,5 | 20,5 | 100 | 37,5 | -- |
| >125,000 | 100 | 24,5 | 15,9 | 100 | 33,93 | -- |
| >135,000 | 100 | 23,5 | 11,4 | 100 | 30,36 | -- |

Tablo 5: TDx FLM değerleri

| TDx FLM | Duyarlılık (Sensitivite) (%) | Özgüllük (Spesifisite) (%) | (+) kestirim değeri (PPV) (%) | (-)kestirim değeri (NPV) (%) | Doğruluk (%) | Görel risk (Rölatif risk) |
|------------|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------|------------------------------|
| >33 | 89,8 | 100 | 100 | 100 | 91,07 | 2,39 |
| >35 | 91,7 | 100 | 100 | 100 | 92,86 | 3 |
| >36 | 93,6 | 100 | 100 | 100 | 94,64 | 4 |
| >39 | 95,7 | 100 | 100 | 100 | 96,43 | 5,88 |
| >40 | 95,6 | 90,9 | 90,9 | 97,7 | 94,64 | 5,85 |
| >41 | 97,7 | 91,7 | 91,7 | 97,7 | 96,64 | 11,7 |
| >42 | 97,7 | 84,6 | 84,6 | 95,5 | 94,64 | 11,5 |
| >44 | 97,6 | 78,6 | 78,6 | 93,2 | 92,86 | 11,23 |
| >45 | 97,6 | 73,3 | 73,3 | 90,9 | 91,07 | 10,95 |
| >48 | 97,4 | 61,1 | 61,1 | 84,1 | 85,71 | 10,13 |
| >49 | 97,3 | 57,9 | 57,9 | 81,8 | 83,93 | 9,85 |
| >50 | 97,1 | 52,4 | 52,4 | 77,3 | 80,36 | 9,31 |
| >51 | 97,1 | 50 | 50 | 75 | 78,57 | 9,04 |
| >52 | 96,9 | 47,8 | 47,8 | 72,1 | 76,79 | 8,69 |
| >53 | 96,9 | 45,8 | 45,8 | 70,5 | 75 | 8,49 |
| >54 | 96,7 | 42,3 | 42,3 | 65,9 | 71,43 | 7,94 |
| >55 | 100 | 39,3 | 39,3 | 100 | 67,86 | 7,39 |
| >56 | 100 | 36,4 | 36,4 | 100 | 62,5 | -- |
| >57 | 100 | 34,3 | 34,3 | 100 | 58,93 | -- |
| >58 | 100 | 33,3 | 33,3 | 100 | 57,14 | -- |

Lamellar cisimcik sayısı santrifüj edilmeden ölçülmesi sonrasında değer >55000/ mm³ olan 30 hastanın hiçbirinde RDS gelişmedi. Bu değerde duyarlılık ve NPV'in %100 olduğu görülmüştür. Fakat bu değer altındaki 26 hastanın 12'sinde RDS gelişirken (%46), diğer 14 hastada RDS görülmedi (%56). Bu yüksek

yalancı pozitiflik oranı özgüllüğün bu değerinde %41.4 ve PPV'in %61.4 olmasına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçların roc eğrisi ile incelenmesi durumunda, en yüksek duyarlılık %95.2, özgüllük %71.4, PPV %90.9 ve NPV %83.3, eşik noktası ≥ 40000 alındığında elde edilmektedir.

Değerlendirme bu şekilde yapılırsa, 41 matür sonuç içerisinde 2 hastada RDS tanısı atlanmıştır.

Altın standart olarak kabul ettiğimiz TDxFLM ile lamellar cisim sayısı karşılaştırıldığında en iyi korelasyon lamellar cisimciklerin santrifüj edilmeden verilen grupta elde edildiği görülmüştür ($r = 0.617$, $p=0,000$).

1. DURUM:

Lamellar cisimcik sayısı santrifüj edilmeden ölçülmesi sonrasında değeri $> 55000/ \text{mm}^3$ olan 30 hastanın hiçbirinde RDS gelişmedi. Bu hastaların TDx FLM değeri >55 alındığında 22'sinde (%73.3), TDx FLM değeri >41 alındığında 28'inde (%93.3) sonuç matür olup lamellar cisimcik sayımı ile uyumluydu.

2. DURUM:

Lamellar cisimcik immatür, $<55000/ \text{mm}^3$ olan 26 hastanın 12'sinde RDS gelişirken, 14 hastada RDS gelişmedi.

A: Lamellar cisimcik immatür ve diğer testler immatür.

- TDx FLM <55 : Bu sonuçları olan 19 olgunun 10'unda (%52.6) RDS gelişirken, 9'unda (%47.4) RDS gelişmedi.
- TDx FLM <41 : Bu sonuçları olan 11 olgunun 10'unda (%90.9) RDS gelişirken, 1'inde (%9.1) RDS gelişmedi.

B: Lamellar cisimcik immatür ve diğer testler matür

- TDx FLM ≥ 55 : Bu sonuçları olan 10 olgunun hiçbirinde RDS gelişmedi,
- TDx FLM ≥ 41 : Bu sonuçları olan 14 olgunun hiçbirinde RDS görülmedi.

3. DURUM:

Lamellar cisimcik immatür, $<40000/ \text{mm}^3$ olan 14 hastanın 10'unda RDS gelişirken, 4 hastada RDS gelişmedi.

A: Lamellar cisimcik immatür ve diğer testler immatür.

- TDx FLM <55 : Bu sonuçları olan 12 olgunun 10'unda (%83.3) RDS gelişirken, 2'sinde (%16.6) RDS gelişmedi.
- TDx FLM <41 : Bu sonuçları olan 10 olgunun 10'unda (%100) RDS gelişmiştir.

B: Lamellar cisimcik immatür ve diğer testler matür.

- TDxFLM ≥ 55 : Bu sonuçları olan 2 olgunun hiçbirinde RDS gelişmedi.
- TDxFLM ≥ 41 : Bu sonuçları olan 4 olgunun hiçbirinde RDS gelişmedi.

TARTIŞMA

Sonuç olarak santrifüj edilmeden ölçülen lamellar cisimciklerde değerler $> 55000 / \text{mm}^3$ olduğunda başka bir testin yapılmasının gereksiz olduğunu düşünüyoruz. Eğer lamellar cisimcik değeri $< 55000 / \text{mm}^3$ ise RDS olasılığını atlamamak için özgüllüğü ve duyarlılığı yüksek bir teste gereksinim vardır. Üç ayrı durum altında yapılan incelemelerde görüldüğü gibi, buna en uygun testin TDx FLM olduğu ortaya çıkmıştır.

Lamellar cisimcik $< 55000 / \text{mm}^3$ iken, TDx FLM ≥ 55 olduğunda RDS gelişmediğini tespit ettik. Fakat bu durumda hala 4 yenidoğanda yalancı pozitiflik görülmektedir.

Lamellar cisimcik $<55000 / \text{mm}^3$ iken TDxFLM değerini >41 olarak aldığımızda, yine hiçbir hastada RDS gelişmemiştir. Bu durumda; lamellar cisimcik $<$

$55000 / \text{mm}^3$ olan 26 hasta içinde RDS gelişmeyen 14 hasta (yalancı pozitif), eşik 41 noktası alındığında tamamen tespit edilecek ve iki testin kombinasyonu ile yalancı pozitif sonuç kalmayacaktır.

Bu nedenle biz; lamellar cisimcik $> 55000 / \text{mm}^3$ olan olgularda başka test yapılmasının gerekli olmadığını düşünüyoruz. TDx FLM eğer tek başına akciğer olgunluğunu değerlendirmek amacıyla kullanılmayacaksa ve lamellar cisimcik immatür olgularda ikinci basamak testi olarak kullanılacaksa eşik değerinin >41 alınmasının daha doğru olduğunu çalışmamız neticesinde tespit ettik. Lamellar cisimcik immatür ve TD FLM'nin < 41 olduğu olgularda ise RDS hemen hemen kaçınılmazdır (%90.9).

Steinfeld ve arkadaşları TDx FLM değeri 50'den yüksek olan ve ilk 72 saatte doğuran 123 hastada RDS gelişmediğini ve matüritenin %100 oranında predikte ettiğini göstermişlerdir (6).

Herbert ve arkadaşları değişik FLM değerlerinin akciğer matürasyonunu öngörme yönünü araştırdıkları çalışmalarında, FLM 70, 60, 50, 40 ve 30 değerleri için duyarlılığı %100 olarak belirlerken, bu değerlerdeki özgüllükleri sırasıyla %47,5, %53,8, %61,3, %76,3 ve %82,5 olarak buldular. Buradan yola çıkarak TDx FLM ile elde edilen 30 değerinin olgunluk için yeterli ve güvenilir bir eşik değer olduğunu bildirdiler (10).

Bu testin geniş kapsamlı kullanılması sonrası, değerler TDx FLM-II'de $\geq 55\text{mg/g}$ matür, $\leq 39\text{mg/g}$ immatür, ve 40-54 mg/g arası sonuçlar ara sonuç olarak değiştirilmiştir (11). Bizde olgularımızı üretici firma direktifleri doğrultusunda, TDx® / TDx-FLX®, FLM II değerleri ile değerlendirdik.

Bizimde çalışmamızdaki olguları değerlendirirken, TDx FLM değeri 55'den büyük olan hiçbir hastada ($n=30$) RDS'ye rastlamadık ve bu değerde duyarlılığı ve NPV'i %100 olarak tespit ettik. Ancak bunun altındaki değerlerde olan 26 hastanın 12'sinde RDS gelişirken (%46) diğer 14 hastada RDS görülmedi (%56). Bu yüksek yalancı pozitiflik oranı özgüllüğün bu değerde %39,3 ve PPV'in %39,3 olmasına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçların roc eğrisi ile incelenmesi durumunda, en yüksek duyarlılık %97,7, özgüllük %91,7, PPV %91,7 ve NPV %97,7, TDx FLM eşik noktası >41 olarak alındığında elde edilmektedir. Fakat değerlendirme bu şekilde yapılırsa, 44 matür sonuç içerisinde 1 hastada RDS tanısı atlanmaktadır. Bu yüzden eğer tek başına kullanılacak ise, TDx FLM > 55 değeri eşik olarak alınmalı ve özgüllüğün düşmesi pahasına duyarlılığı %100 seviyesinde tutmalı ve RDS gelişimine olanak vermemeliyiz. Bizim de üretici firma ile aynı bulduğumuz değer >55 olup, daha önceden bildirilen 30 ve 50 eşik değerlerinden daha yüksek olmakla birlikte; birçok çalışmada her laboratuvarın kendi sonuçlarına göre bir eşik değeri belirlemesi önerilmektedir.

Amnion sıvısının elektron mikroskopik çalışmaları laminasyonu gösteren çeşitli partiküllerin varlığını ve karakterlerini göstermiş olup, bunlar lamellar cisimler ya da tübüler myelin figürleri olarak bilinmektedirler (12, 13). Coulter Counter aletleri 2-20 fl büyüklüğündeki trombositleri ölçmek üzere programlanmışlardır. Lamellar cisimciklerin yaklaşık

olarak boyları 1-5 µm (1.28-6.4 fl) olup, çoğunluğu 2 µm (2.56 fl) çapındadır (12). Trombositlerden sadece biraz daha küçük olan bu lamellar cisimcikler, elektronik kan sayımı yapan Coulter Counter'larda kolayca sayılabilmektedir (8,14). Farklı hastanelerde farklı cihazlar kullanılabilmesi nedeniyle her kliniğin kendi cut-off değerlerini belirlemesi önem arz etmektedir.

Lamellar cisimcik sayımı hızlı, basit ve ucuz bir test olup Coulter counter bulunan her hastanede rahatlıkla yapılabilir. Diğer avantajları; kantitatif sonuç vermesi ve farklı eşik değerler kullanılarak sonuçların düzeltilmesidir.

Chapman JF ve ark. (2004) LBC ile fetal akciğer matürasyonu (FAM) değerlendirmelerinde 217 amnion sıvısından 35000/mm³ üzerinde olanlarda matüriteyi, sensitiviteyi, spesifiteyi, RDS için prediktif değeri ve akciğer matüritesi için prediktif değeri sırasıyla %100, %67.6, %36.8 ve %100 olarak belirlemişlerdir (15).

Karcher R ve ark. (2005) lesitin sfingomyelin oranı, fosfotidil gliserol yüzdesi, LBC ve sürfaktan albümin oranının (TDx FLM-II) Fetal akciğer matürasyonu öngörüsündeki değerini incelemek için yaptıkları araştırmada 238 spesimen incelenmiş, LBC<30000/mm³ ise TDx FLM=<40 mg/g ise RDS için toplam doğruluk oranı (pozitif veya negatif) LBC için %75.5 ve TDx FLM için %76.7 gibi benzer oranlarda bulunmuştur. Araştırmalarının sonucunda LBC ve TDx FLM'in eşit doğrulukta olduğunu, gestasyonel haftaya bağlı RDS riskini öngöründe lesitin sfingomyelin oranını anlamlı olarak dışladıklarını belirtmişlerdir (16).

Bahasadri S ve ark. (2005) 104 amnion sıvısını incelemişler; LBC'nin 10000/mm³ altında olanlarda akciğer immatüritesini %99.1 spesifite (pozitif prediktif değer %99.1, negatif prediktif değer %83.5) ve 45000/mm³ üzerinde ise RDS'nin (negatif prediktif değer %98.9) dışlandığını belirtmişlerdir. Araştırmalarının sonucunda 10000 ve 45000 eşik değerlerinin fetal akciğer matüritesi için ilk tarama testi olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (17).

Khazardoost S ve ark. (2005) 80 amnion sıvısından 28-40.haftalar arası yaptıkları incelemede; LBC 50000/mm³ üzerindekielerde akciğer matüritesini gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu değer baz alındığında 20 RDS vakasının 17'sini öngörmüşler ve sensitiviteyi %85, spesifiteyi %70, pozitif prediktif değeri %48, negatif prediktif değeri %93 olarak belirlemişlerdir (18).

Gil BM ve ark. (2010) 60 gebeyi 24-42.haftalar arasında incelemişler, yenidoğanda %35.1 oranında RDS belirlemişler ve LBC'nin %100 sensitivite ve yüksek spesifite ile referans test olduğunu belirtmişlerdir (19).

Visnjevac ve ark. (2010) 232 amnion sıvısını 3-42.haftalar arasında incelemişlerdir. RDS %14.6 oranında görülmüş, LBC eşik değeri 42000/mcLolarak alındığında akciğer matüritesini belirlemedeki sensitiviteyi %82.4, spesifiteyi %64.6 olarak hesaplamışlardır. Köpük stabilite testine oranla LBC'nin daha çok avantajlarının olduğunu; hızlı, kolay, ucuz, az örnek hacmi gerektiren ve üniversal olarak ulaşılabilir olan bir metot olduğunu belirtmişlerdir (20).

Tsuda ve ark. (2011) RDS ve yenidoğan geçici takipnesini (TTN) LBC'nin öngörüsü üzerinde yaptıkları araştırmada; 381 gebenin amnion sıvısı 27-40 haftalar arasında incelenmiştir. LBC değeri 1000-577000/mm³ değerleri arasında saptanmış, 48500/mm³ değer alındığında TTN öngörüsündeki sensitiviteyi %84.7, spesifiteyi %76.2, negatif prediktif değeri %98.1 olarak belirlemişlerdir. Kontrol grubuna göre TTN oranı daha yüksek (50000'e 122000, p<0.001) ve RDS oranı da belirgin yüksek bulunmuştur(50000'e 21000, p=0.042) (21).

Stimac T ve ark.(2012) yenidoğan RDS öngörüsünde LBC tam testi için 313 gebede 24-41.haftalar arasında 28000/mm³ eşik değer alındığında sensitiviteyi %96, spesifiteyi %88, pozitif prediktif değeri %45.6, negatif prediktif değeri %99.5 olarak hesaplamışlardır (22).

Zhao ve ark. (2013) gestasyonel yaş ve LBC ile RDS öngörüsünü 223 gebede incelemişlerdir. 19 doğumda RDS görülmüştür. Gestasyonel yaş ilerledikçe RDS riskinde azalma olduğu ve LBC değerlerindeki artışla da RDS riskinde azalma olduğu saptanmıştır. LBC değeri için 50000/mm³ eşik değeri temel alınmıştır (23).

Besnard AE ve ark. (2013) son yıllarda yaptıkları bir metaanalizde 13 çalışmayı incelemişlerdir. Lesitin sfingomyelin oranı ve LBC'nin fetal akciğer matürasyonu öngörüsündeki değerlerini incelemişlerdir. İki özeti ROC eğrilerine bakılarak her iki test karşılaştırıldığında LBC'nin tanısal performansının L/S oranına göre hafifçe avantajlı olabileceği sonucuna ulaşmışlardır. Ancak eşik aralığındaki genişlik nedeniyle en iyi doğruluktaki eşik değerini saptamanın mümkün olmadığını belirtmişlerdir. LBC'nin kolay uygulanabilir olması, hızlı, ucuz ve tüm hastanelerde 24 saat süreyle ulaşılabilir olması nedeniyle L/S oranının yerine altın standart test olmasını önermişlerdir (4).

Bulunan bu farklı eşik değerlerin en önemli nedenleri; amnion sıvısının elde edilme şekli, amnion sıvısının santrifüj edilip edilmemesi, kullanılan Coulter türü, sıvının çeşitli maddelerle kontaminasyonu ve bekleme süresidir. Bu nedenle her kliniğin kendi eşik değerini belirlemesi önerilmektedir (Tablo 6).

Biz bu çalışma ile lamellar cisimcik sayımının; akciğer olgunluğunu öngörmedeki yerini, diğer testler ile kıyaslamasını ve kombinasyonlarını, en etkin test isteme düzenini geliştirmeyi ve bir algoritma oluşturmayı amaçladık.

Birçok araştırmacı; aynı süreçte birden çok testi bir arada yapmak yerine ardışık (silsile halde) test uygulama stratejisini önermektedirler. Ardışık yöntemde önce basit ve güvenilir bir test yapılmakta ve eğer sonuç "matür" ise başka teste gerek duyulmamaktadır. Eğer ilk test "immatür" ise ikinci test yapılır ve böylece devam edilir. Tüm bunlara karşın hiç bir test tam olarak güvenilir olmadığından, birçok testin sonucu akciğerlerin matür olduğunu göstermesine rağmen, yenidoğanda RDS gelişebilir. Tersine yeni doğanda RDS gelişeceğini gösteren test sonuçlarına karşın RDS gelişmeyebilir. Testlerin her biri akciğer matüritesinin farklı bir yönünü değerlendirdiği için testler arası bu farklılıklar şaşırtıcı değildir.

Herbert ve arkadaşları; TDx FLM, fosfatidilgliserol, köpük stabilite testi ve L/S oranı kullanarak ardışık test yönteminin sonuçlarını araştırdılar (10). Bu çalışmada TDx FLM'nin immatür çıkması durumunda köpük stabilite testini, tersine köpük stabilite testinin immatür çıkması durumunda TDx FLM'nin kullanılmasının en yüksek etkinliği sağladığını gösterdiler ve TDx FLM nin tercih edilen I. basamak test olduğunu ileri sürdüler. Bizim çalışmamız; santrifüj edilmeden lamellar cisimcik tayininin, birinci basamak test olarak kullanılmasının uygun olabileceğini göstermektedir. Lamellar cisimcik >55000 / mm³ olan olgularda duyarlılık %100 olup hiçbir hastada RDS gelişmediğini ve NPV %100 olduğunu gördük. Bu durumda biz, lamellar cisimcik > 55000 olduğu zaman, testi matür kabul ediyor ve başka bir test yapılmaması gerektiğini düşünüyoruz.

Fakat asıl sorun lamellar cisimcik değeri < 55000 olan olgular için ortaya çıkmaktadır. Bu durumda 26 hastanın 12'sinde RDS gelişirken (%46), diğer 14 hastada RDS görülmemektedir (%56). Bu yüksek yalancı pozitiflik oranı özgüllüğün bu değerde %41.4 ve PPV'in %61.4 olmasına neden olmaktadır. Bizim çalışmamızda elde edilen sonuçların roc eğrisi ile incelenmesi durumunda, en yüksek duyarlılık %95.2, özgüllük %71.4, PPV %90.9 ve NPV %83.3, eşik noktası \geq 40000 alındığında elde edilmektedir. Eşik <40000 alındığında 14 yeni doğanın 10'unda (%71.4) RDS gelişmektedir. Lamellar cisimcik değeri < 40000 tespit edildiği zaman başka bir test ile kombinasyon yapmak maliyeti artıracaktır. Lamellar cisimcik >40000 - <55000 değerleri için yanlış pozitifliği azaltmak için ek bir teste ihtiyaç vardır.

Durum tabloları incelendiğinde lamellar cisimcik ara değerlerde sonuç verdiği zaman, TDx FLM ile kombinasyon en iyi sonucu vermektedir. LBC <55000 olduğu zaman TDx FLM >41 alındığında RDS gelişmeyen bütün yeni doğanların, bu iki testin kombinasyonu ile tespit edildiğini görüyoruz. LBC <55000'ken TDx FLM <41 olduğu durumda 11 olgunun 10'unda (%90.9) RDS gelişmektedir.

Sonuç olarak biz lamellar cisimcik sayısının akciğer olgunluğu tayininde kullanılabilirliğini ve güvenilirliğinin yüksek olduğunu düşünüyoruz. Lamellar cisimcik değerleri ara değere düşen olgularda; TDx FLM ile ikinci değerlendirme ve TDx FLM değeri >41 olarak tespit edildiğinde, olguların hepsini tespit etmekte, duyarlılığı ve özgüllüğü %100 seviyesine çıkarmaktadır.

Şunu unutmamamız gerekir ki, fetüsün doğurtulması için karar verirken akciğer matürasyonunu değerlendirmek en önemli basamaklardan birisini oluşturur. Fetüsü RDS sekelleri; nekrotizan enterokolit, intraventricüler kanama, patent duktus arteriozus ve neonatal sepsis gibi riskler ile baş başa bırakmamalıyız. Fakat doğum kararı almada esas nokta, annenin ve fetüsün içinde bulunduğu klinik durumdur.

SONUÇ

Lamellar cisimcik sayımı; hızlı, pratik, kolay ulaşılabilir ve maliyet etkinlik açısından avantajları tartışılmaz bir tanı yöntemidir. Farklı eşik değerleri olmasının geçerli nedenleri olduğu gözlenmektedir. Bu nedenle her

kliniğin kendi sınırlarını belirlemesinin gerekli olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Ayrıca ara değerlerde kalınan durumlarda TDxFLM testi ile ilave değerlendirme yapılmasının duyarlılığı ve özgüllüğü arttırdığı belirlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Abily-Donval L, Pinto-Cardoso G, Chadie A, Guerrot AM, Torre S, Rondeau S, et al. Perinatal Network of Haute-Normandie. Comparison in outcomes at two-years of age of very preterm infants born in 2000, 2005 and 2010. PLoS One. 2015;10(2):0114567.
2. Nilgün K, Özgün U, Mehmet Y. Yenidoğan döneminde sürfaktan kullanımı-bilinenler, halen araştırılanlar, araştırılması gerekenler. Türk Ped Arş 2014;49:1-12.
3. Didem A, Şule Y, Gülsevin MY, Ayşe K. Antenatal kortikosteroidlerin neonatal mortalite ve morbidite üzerine etkileri. Çocuk sağlığı ve Hastalıkları dergisi 2007;50:79-90.
4. Besnard AE¹, Wirjosekarto SA, Broeze KA, Opmeer BC, Mol BW. Lecithin/sphingomyelin ratio and lamellar body count for fetal lung maturity: a meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013;169(2):177-83.
5. Russell JC: A calibrated fluorescence polarization assay for assessment of fetal lung maturity. Clin Chem 1987;33:1177-84.
6. Steinfield JD, Samuels P, Bulley MA, et al: The utility of the TDx test in the assessment of fetal lung maturity. Obstet Gynecol 1992;79:460-4.
7. Bonebrake RG, Towers CV, Rumney PJ, Reibold P; Is fluorescence polarization reliable and cost efficient in fetal lung maturity cascade?; Am J Obstet Gynecol 1997;177(4):835-41.
8. Ashwood ER, Oldroyd RG, Palmer SE: Measuring the number of lamellar body particles in Amniotic fluid. Obstet Gynecol 1990;75(2):289-92.
9. Bowie LS, Shammo J, Dohnal JC, et al: Lamellar Body number density and the prediction of respiratory Distress. AM J Clin. Pathol 1991;95:7816
10. Herbert WN, Chapman JF, Schnoor MM: Role of the TDx FLM assay in fetal lung maturity AM J Obstet Gynecol 1993;168:808-12.
11. Carlan SJ, Gearity D, O'Brein WF ;The effect of maternal blood contamination on the TDx-FLM II assay.; Am J Perinatol 1997;14(8) :491-4.
12. Hook GER, Gilmore LB, Tombropoulos EG, Fabro SE: Fetal lung lamellar bodies in human amniotic fluid; Am Rev Respir Dis 1978; 117: 541-50.
13. Sanders RL, Hossett RJ, Watter AE: Isolation of lung lamellar bodies and their conversion to tubular myelin figures in vitro. Anot Rec 1980;198:485-501.
14. Dubin SB: Characterization of amniotic fluid lamellar bodies by resistive-pulse counting: Relationship to measures of fetal lung maturity. Clin Chem 1989;35:612-616.
15. Chapman JF, Ashwood ER, Feld R, Wu AH. Evaluation of two-dimensional cytometric lamellar body counts on the ADVIA 120 hematology system

- for estimation of fetal lung maturation. Clin Chim Acta. 2004;340(1-2):85-92
16. Karcher R, Sykes E, Batton D, Uddin Z, Ross G, Hockman E, et al. Gestational age-specific predicted risk of neonatal respiratory distress syndrome using lamellar body count and surfactant-to-albumin ratio in amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol. 2005; 193(5):1680-4.
 17. Bahasadri S, Changizi N. Association between lamellar body count and respiratory distress in neonates. Saudi Med J. 2005;26(9):1414-6.
 18. Khazardoost S, Yahyazadeh H, Borna S, Sohrabvand F, Yahyazadeh N, Amini E. Amniotic fluid lamellar body count and its sensitivity and specificity in evaluating of fetal lung maturity. J Obstet Gynaecol. 2005;25(3):257-9.
 19. Gil BM, Souza Ed, Silva CA, Figueiredo CP. Evaluation of fetal lung maturity by lamellar bodies counting in amniotic fluid. Rev Bras Ginecol Obstet. 2010;32(3):112-7.
 20. Visnjevac J, Novakov-Mikić A, Nikolić A, Visnjevac N. Lamellar body count in amniotic fluid for assessing fetal lung maturity. Med Pregl. 2010;63(9-10):595-600.
 21. Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, Kawabata I, Takahashi Y, Iwagaki S, et al. Validity of lamellar body count as a fetal lung maturity assessment in twin pregnancy. Twin Res Hum Genet. 2012;15(4): 547-9.
 22. Štimac T, Petrović O, Krajina R, Prodan M, Bilić-Zulle L. Lamellar body count as a diagnostic test in predicting neonatal respiratory distress syndrome. Croat Med J. 2012;53(3):234-8.
 23. Zhao Q, Zhao Z, Leung-Pineda V, Wiley CL, Nelson PJ, Grenache DG, et al. Predicting respiratory distress syndrome using gestational age and lamellar body count. Clin Biochem. 2013;46(13-14):1228-32.