



Gebelerde tromboprolifaktik ilaç kullanımının fetüs ve uterus kan akış dinamiklerine etkisi

Emre Zafer

Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın

Özet

Amaç: Gebelikleri süresince çeşitli nedenlerle profilaktik dozda antikoagülasyon başlanan olguların fetal ve uterin kan dolaşımındaki olası etkileri tanımlamak.

Yöntem: Prospektif yapılan bu tek merkezli çalışmada antikoagülan (düşük molekül ağırlıklı heparin-DMAH ve/veya asetilsalisilik asit-ASA) kullanan, ikinci ve üçüncü trimesterdeki gebelerde; umbilikal arter (UmA), orta serebral arter (MCA) ve uterin arter (UtA) kan akış parametreleri Doppler ultrasonografi ile değerlendirildi. Antikoagülan kullanmayan ve benzer yaş ve gestasyonel haftadaki gebeler ise kontrol grubu olarak seçildi. İki grup klinik, demografik ve Doppler bulguları açısından “bağımsız grup t testi” ve “Mann-Whitney U testi” ile karşılaştırıldı. Alt grup analizinde, sadece DMAH ve DMAH ile beraber ASA kullananlar kontrol grubu ile karşılaştırıldılar.

Bulgular: Çalışmaya toplam 63 olgu dahil edildi. Antikoagülan kullanan 36 (%57.1) gebe ile herhangi bir antikoagülan kullanmayan 27 (%42.9) gebenin kötü obstetrik öze geçmiş varlığı dışındaki ($p<0.001$) demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Çalışılan damarlardaki Doppler verileri açısından da iki grup arasında fark izlenmedi ($p>0.005$). Ancak trimester ayırımı yapıldığında antikoagülan grubunun 3. trimester MCA PSV değerlerinin kontrol grubundan anlamlı derecede farklı olduğu izlendi ($p=0.037$). Antikoagülan alt grup analizinde ise DMAH ve ASA'nın birlikte kullanımının MCA PSV değerlerinde anlamlı değişime neden olduğu bulundu ($p=0.006$).

Sonuç: Gebelikte DMAH veya ASA kullanımının umbilikal, fetal orta serebral arter ve uterin arter akış dinamiklerinde Doppler ile izlenebilir anlamlı bir değişikliğe yol açmadığı izlendi. Ancak her iki antikoagülanın birden kullanımının, gebeliğin 3. trimesterinde MCA üzerinde daha fark edilebilir bir etki gösterebileceği düşünüldü.

Anahtar sözcükler: Antikoagülan, gebelik, Doppler, umbilikal arter, uterin arter, orta serebral arter.

Abstract: The impact of using thromboprophylactic medication by pregnant women on the hemodynamics of fetus and uterus

Objective: To define potential effects of anticoagulants at prophylactic doses due to various reasons during pregnancy on the blood flow of fetus and uterus.

Methods: In this prospective monocenter study, blood flow parameters of umbilical artery (UmA), middle cerebral artery (MCA) and uterine artery (UtA) of pregnant women, who were at second and third trimesters and were using anticoagulants (low-molecular-weight heparin-LMWH and/or acetylsalicylic acid-ASA), were evaluated by Doppler ultrasonography. The pregnant women who were at similar ages and weeks of gestation and not using anticoagulants were selected as the control group. Two groups were compared by “independent samples t-test” and “Mann-Whitney U test” in terms of clinical, demographic and Doppler findings. In the sub-group analysis, only the cases using LMWH and LMWH+ASA were compared to the control group.

Results: A total of 63 cases were included in the study. No statistically significant difference was found in the comparison of demographic and clinical data of 36 (57.1%) pregnant women using anticoagulant and 27 (42.9%) pregnant women not using any anticoagulant except the presence of poor obstetric history ($p<0.001$). There was no difference between two groups in terms of Doppler data on the arteries studied ($p>0.005$). However, when the groups were compared in terms of their trimester period, it was found that 3rd trimester MCA PSV values of anticoagulant group was significantly different than of the control group ($p=0.037$). It was found in the anticoagulant sub-group analysis that the concomitant use of LMWH and ASA caused a significant change in MCA PSV values ($p=0.006$).

Conclusion: We found that the use of LMWH or ASA during pregnancy did not cause any significant change which can be seen by Doppler in the hemodynamics of umbilical artery, fetal middle cerebral artery and uterine artery. However, we considered that the concomitant use of both anticoagulants has a more distinguishable effect on MCA value during 3rd trimester of pregnancy.

Keywords: Anticoagulant, pregnancy, Doppler, umbilical artery, uterine artery, middle cerebral artery.

Yazışma adresi: Dr. Emre Zafer, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Aydın. e-posta: dr.emrezafer@gmail.com

Geliş tarihi: 14 Kasım 2018; **Kabul tarihi:** 18 Aralık 2018

Bu yazının atf künyesi: Zafer E. The impact of using thromboprophylactic medication by pregnant women on the hemodynamics of fetus and uterus. Perinatal Journal 2018;26(3):148-154.

©2018 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20180263010
doi:10.2399/prn.18.0263010
Karekod (Quick Response) Code:



deomed®

Giriş

Gebelikte tromboprofilaksi genelde iki ana hedeften birisini amaçlar: Maternal tromboemboli profilaksisi ve obstetrik kötü sonuçların engellenmesi. Tekrarlayan ilk trimester düşüklüğü, ikinci-üçüncü trimester fetal ölümler, plasenta dekolmanı ve hatta intrauterin gelişme kısıtlılıklarında maternal-fetal bileşkedeki koagülatif değişikliklerin ve konjenital trombofililerin olası rolleri oldukça yoğun olarak araştırılmıştır.^[1] Popüler olan bu konuda, farklı profesyonel dernek ve kuruluşlarının yayınladığı önerilerle gebelikte yanlış ve/veya eksik endikasyonlarla antikoagülan kullanımının önüne geçilmeye çalışılmıştır.^[2,3]

Doppler ultrasonografinin, akışkan dinamikleri incelemedeki üstünlüğü ile gebelikteki kullanım alanları her geçen gün genişlemektedir. İntrauterin gelişme kısıtlılıkları, fetal anemi takibi ve yönetimi, preeklampsi ve hatta kötü obstetrik sonuçların öngörüsü gibi konularda umbilikal arter, fetal orta serebral arter ve uterin arter başta olmak üzere dolaşım sisteminin birçok noktasında invaziv bir girişime gerek kalmaksızın fetal-plasental ve uterin hemodinamiklerde değişimler yakalanabilmektedir.^[4,5]

Uterin arter, uterusu ve dolayısıyla gebelikte plasentaya ana kan akışını sağlar. Son yıllarda uterin arter Doppler ultrasonografisi (UtAD) özellikle şiddetli preeklampsi gelişim öngörüsünde kullanım alanı bulmuştur.^[6] Umbilikal arterin Doppler ultrasonografi ile incelenmesiyle (UmAD), özellikle plasental direnci yansıtan önemli parametreler elde edilir. Bu parametreler sayesinde intrauterin gelişim kısıtlılığının yönetiminde fetal-neonatal mortalite önemli ölçüde düşürülebilmektedir.^[4] Fetal orta serebral arter (MCA) kan akış dinamikleri ise santralizasyon olarak tanımlanan beyin koruyucu etkinin, dolayısıyla fetal aneminin uterus içi takibi açısından feto-maternal kanamalar, Rh uyuşmazlığı gibi klinik problemlerin antenatal takip ve yönetiminde oldukça önem taşımaktadır.^[7] Ayrıca, son yıllarda yoğun olarak çalışılan “serebro-plasental oran”ın (CPR) bir bileşeni olarak kötü obstetrik sonuçların tahmininde önemli yer taşımaktadır.^[5]

Obstetri pratiğinde yaygın kullanılan ve klinik değerlendirmeye güven katan Doppler ultrasonografi tekniğinde ölçülen parametreler insonasyon açısı, örneklem genişliği gibi teknik nedenlerle kullanıcıdan kullanıcıya değişim gösterse de, standardizasyonu basittir. Ancak bu

parametrelerin ultrasonografi kullanım tekniği dışında kalan, hastanın klinik özelliklerinden etkilenme düzeyleri önemlidir. Bu bakımdan, gebelikte antikoagülanların fetal ve plasental kan akış dinamiklerini nasıl etkilediği araştırmaya değer bir konudur. Özellikle “kötü obstetrik özgeçmiş” subjektif kriteri ile antikoagülan başlanan gebe sayısı azımsanamayacak bir derecede iken,^[8] antikoagülanların Doppler parametreleri üzerindeki olası etkileri önem taşıyabilir.

Bu nedenlerle, bu çalışmada kötü obstetrik özgeçmiş subjektif kriteri ile antikoagülasyon başlanan gebeler ile antikoagülan kullanmayan gebelerin uterin, umbilikal ve fetal orta serebral arter Doppler parametrelerini karşılaştırarak profilaktik dozdaki antikoagülasyonun sonuçlar üzerine etkilerinin irdelenmesi amaçlandı.

Yöntem

Çalışma popülasyonu

Çalışma grubu, Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi gebe takip polikliniğine başvuran ve gebeliğinin ilk trimesterinde başka bir merkez tarafından tromboprofilaksi başlatılmış olgulardan seçildi. Çalışmaya dahil edilme kriteri “gebeliğinin ikinci veya üçüncü trimesterinde profilaktik dozda düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve/veya düşük doz asetilsalisilik asit (ASA) ilaçlarını kullanmaya birinci trimesterden beri devam ediyor olmak” olarak seçildi. Çalışmaya dahil edilme kriterleri ise 18 yaş altı gebelikleri, çoğul gebelikler, bilinen fetal genetik veya diğer anomaliler, kötü obstetrik özgeçmiş nedeni dışındaki endikasyonlarla (örneğin derin ven trombozu veya prostetik kalp kapağı, antikoagülan kullanıyor olmak, antikoagülanı düzensiz kullanmış olmak, gebelik öncesi veya birinci trimester sonrası antikoagülasyon kullanmaya başlamış olmak olarak belirlendi.

Çalışmaya başlamadan önce Aydın Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan onay alındı (protokol no. 2015/38). Bütün hastalarda rutin obstetrik ultrasonografi sırasında umbilikal, uterin ve orta serebral arter Doppler ultrasonografi değerlendirmeleri yapılarak diğer demografik ve klinik veriler ile birlikte kaydedildi. Klinik ve demografik veriler olarak yaş, gravida, parite, gestasyonel hafta, sigara içiciliği, kan basıncı,

antikoagülan kullanımı ve tipi, antikoagülan dışı ve kronik nedenlerle ilaç kullanımı, kötü obstetrik özgeçmiş varlığı, şu anki gebeliğinde obstetrik veya obstetrik dışı problem varlığı sorgulandı. Daha önceki gebeliklerinde iki veya daha fazla sayıda ilk trimester gebelik kaybı, ikinci veya üçüncü trimester fetal ölüm, plasenta dekolmanı, gebeliğin hipertansif hastalıkları gibi durumlar “kötü obstetrik özgeçmiş” olarak kabul edildi. Çalışma sırasındaki gebelikte pregestasyonel veya gestasyonel diyabet, gebeliğin hipertansif hastalıkları, kronik hipertansiyon, dekolman, epilepsi gibi durumlar “şimdiki klinik problem varlığı” olarak sınıflandırıldı. Konjenital trombofilik durum varlığı (örneğin faktör V Leiden mutasyon) dikkate alınmadı.

Doppler ultrasonografi

Doppler ölçümleri 7 MHz konvex probu olan bir ultrasonografi cihazı ile (C3-7IM, Accuvix V20, Samsung- Medison, Gyeonggi, Güney Kore) gerçekleştirildi. UtAD ölçümleri için insonasyon açısının her ölçümde 30 dereceden az olmasına dikkat edildi. Pulsatilite indexi (PI), rezistans index (RI) ve sistol/diyastol oranı (S/D) bilateral kaydedildi. Analiz sırasında sağ ve sol ölçümlerin ortalamaları alındı. UmAD örneklemeleri sırasında plasental uca yakın örnekleme yapıldı ve PI, RI ve S/D değerleri kaydedildi. MCA ölçümleri sırasında insonasyon açısı 10 dereceden az olmasına dikkat edildi ve pik sistolik hız (MCA PSV) ile PI kaydedildi.

İstatistik

Çalışma için, Bar ve ark.’nın çalışması referans alınarak istatistiksel güç analizi yapıldığında, UmA PI değişkeni için etki büyüklüğü 0.3, alfa 0.05 ve istatistiksel güç %80 olacak şekilde, araştırmayı yürütmek için her bir grupta en az 20 kişi ile çalışılması gerektiği hesaplandı.^[9] Sayısal değişkenlerin normal dağılımının analizi için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren sayısal değişkenler için gruplar arasındaki karşılaştırma “bağımsız grup t testi” ile yapıldı ve veriler ortalama ± standart sapma olarak sunuldu. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler için karşılaştırmada ise Mann-Whitney U testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistiksel veriler medyan (25–75. persantil) olarak sunuldu. Kategorik verilerin analizinde ki kare testi kullanıldı. “p” değerinin 0.05 altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışma için antikoagülan kullanan 56 ve kullanmayan 27 olgu incelendi. Antikoagülan kullanan olguların 2 tanesi DVT öyküsü, 5 tanesi çoğul gebelik, 4 tanesi antikoagülasyonuna birinci trimesterden sonra başladığı için, 9 tanesi de düzensiz kullandığı için çalışmaya dahil edilmedi. Geriye kalan 36 (%57.1) antikoagülan kullanan gebe olgunun verileri çalışma grubu olarak incelenmeye alındı. Benzer şekilde herhangi bir antikoagülan kullanmayan 27 (%42.9) gebenin verileri de kontrol grubu olarak kaydedildi. Çalışmanın popülasyonu toplam 63 gebeyi kapsadı.

Antikoagülan kullanan çalışma grubu ile herhangi bir antikoagülan kullanmayan kontrol grubunun “kötü obstetrik özgeçmiş” parametresi dışındaki ($p < 0.001$) demografik ve klinik verilerinin karşılaştırılmasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$, **Tablo 1**). İncelenen Doppler parametreleri açısından (UmA PI, UmA SD, UtA PI, MCA PI ve MCA PSV) gruplar karşılaştırıldıklarında da anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$, **Tablo 2**).

Olgular sadece üçüncü trimester Doppler verilerine göre karşılaştırıldıklarında ise antikoagülan kullanan grupta MCA PSV değerlerinin kontrol grubuna oranla daha düşük ölçüldükleri izlendi ($p = 0.037$, **Tablo 3**).

Kullanılan antikoagülan çeşidine ayrılarak analiz yapıldığında ise DMAH, ASA ve DMAH+ASA alt grupları belirlendi. Ancak sadece ASA kullananların sayısı az olduğu için analize alınmadı ($n = 4$). DMAH+ASA kullananlarda MCA PSV değerinin kontrol grubundan anlamlı derecede düşük olduğu gözlemlendi ($p = 0.006$). Diğer alt gruplarda ve diğer parametrelerde anlamlı fark izlenmedi (**Tablo 4**).

Eş zamanlı olarak hem antikoagülan çeşidine hem de trimestere göre alt analiz yapıldığında, istatistiksel analiz için yeterli sayıya ulaşan tek alt grup 3. trimesterde olan ve sadece DMAH kullananlardı ($n = 15$). Bu alt grup ile kontrol grubu arasında Doppler verileri açısından anlamlı bir fark izlenmedi ($p > 0.05$, veriler sunulmadı).

Tartışma

Bu çalışmada “kötü obstetrik özgeçmiş” subjektif kriteri ile antikoagülasyon başlanmış gebelerde uterin, fetal orta serebral ve umbilikal arterlere ait Doppler dinamiklerinde olası değişiklikleri incelemeyi amaçladık. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve asetil sa-

Tablo 1. Grupların demografik ve klinik veri karşılaştırması.

	Antikoagülan grubu (n=36)	Kontrol grubu (n=27)	p değeri
Yaş (yıl)*	31.05±6.06	30.14±5.97	0.556
Gebelik haftası†	30 (26–34)	32 (28–34)	0.611
İkinci trimester‡	12 (33.3)	6 (22.2)	
Üçüncü trimester‡	24 (66.6)	21 (77.8)	
Parite†	1 (0–1)	1 (0–2)	0.953
Sistolik kan basıncı (mmHg)†	110 (104.2–118.7)	110 (100–130)	0.713
Diastolik kan basıncı (mmHg)†	70 (61.25–70.0)	70 (65–80)	0.360
Kötü obstetrik hikayesi olan‡	26 (72.2)	6 (22.2)	<0.001
Bu gebeliğinde obstetrik ve diğer tıbbi problemi olan‡	11 (30.6)	17 (63.0)	0.021
Sigara kullanan‡	6 (14.8)	4 (16.7)	1.000
Antikoagülan dışı kronik hastalık nedeniyle ilaç kullanan‡	4 (11.1)	10 (37.0)	0.032
Antikoagülan çeşidi‡	36 (100)	Yok	
Sadece DMAH kullanan	20 (55.5)		
DMAH+ASA kullanan	11 (30.5)		
Sadece ASA kullanan	5 (14)		

*Ortalama±standart sapma; †medyan (25–75 persantil); ‡n (%). ASA: Asetil salisilik asit; DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin.

lisik asitin (ASA) bir arada kullanımının MCA PSV değerlerinin düşük bulunması ile ilişkili olabileceğini gözlemledik.

Antikoagülanlar erken gebelik kayıpları başta olmak üzere, uterus içi fetal ölüm, plasenta dekolmanı, erken-şiddetli preeklampsi ve intrauterin gelişme kısıtlılıkları gibi birçok kötü obstetrik problemde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hatta yardımcı üreme teknikleri ile elde edilen gebeliklerde de antikoagülan başlandığı izlenmektedir. Ancak bu kadar geniş ölçütlerle kullanımlarının sonuçları düzelttiği gösterilememiştir.^[10,11] Çeşitli profesyonel obstetri dernekleri gebelikte antikoagülan endikasyonları ile ilgili kanıta dayalı önerileri bir araya toplayan bültenler yayınlamış olmalarına rağmen endikasyon dışı kullanımlara oldukça sık rastlanmaktadır.^[8] Ayrıca bir kez “kötü obstetrik öykü” subjektif ölçütü ile antikoagülan başlandığında, hastaları ilacı bırakmaya ikna etmek oldukça zor olabilmektedir.

Obstetri pratiğinde Doppler ultrasonografinin kullanım alanı oldukça genişlemiş, birçok klinik senaryoda perinatal sonuçlara olumlu etkisini kanıtlamıştır. Her ultrasonografik değerlendirmede olduğu gibi, “kullanıcı faktörü” nedeniyle farklı sonuçlar alınabilse de, getirilen ölçüm kriterleri ve kullanıcı eğitimleri ile standart hale getirilmesi mümkündür.^[12] Ancak kullanıcı faktörü dışında, demografik ve klinik değişkenlerin Doppler parametrele-

Tablo 2. Doppler parametrelerinin iki grup arasında karşılaştırılması.

	Antikoagülan grubu (n=36)	Kontrol grubu (n=27)	p değeri
MCA PSV*	38.59±9.02	43.17±10.5	0.071
MCA PI†	1.85 (1.58–2.06)	2.11 (1.55–2.43)	0.209
UmA PI†	1.09 (0.96–1.47)	1.25 (1.00–1.36)	0.484
UmA SD†	3.06 (2.69–4.20)	3.38 (2.67–4.00)	0.526
UtA PI*	1.27±0.50	1.21±0.39	0.576

*Ortalama±standart sapma; †medyan (25–75 persantil). MCA PSV: Orta serebral arter tepe sistolik hız; PI: Pulsatilite indeksi; SD: Sistol/diyastol oranı; UmA: Umbilikal arter Doppler; UtA: Uterin arter Doppler.

ri üzerindeki etkisi daha az çalışılan bir konudur. Çok yakın zamanda yayımlanan geniş bir kesitsel çalışmada demografik ve klinik özelliklerin Doppler parametrelerini

Tablo 3. Üçüncü trimester Doppler verilerinin antikoagülan grubu ve kontrol grubu arasında karşılaştırılması.

	Kontrol grubu (n=20)	Antikoagülan grubu (n=24)	p değeri
MCA PSV*	47.37±7.49	42.3±6.61	p=0.037
MCA PI†	2.1 (1.5–2.46)	1.9 (1.65–2.3)	p=0.524
UmA PI†	1.2 (1.0–1.4)	1.0 (0.9–1.4)	p=0.364
UmA SD†	3.1 (2.4–3.9)	2.9 (2.5–3.3)	p=0.364
UtA PI*	1.2 (0.9–1.4)	1.3 (1.0–1.5)	p=0.448

Verileri eksik olan bir tane 3. trimester kontrol olgusu dahil edilmedi. *Ortalama±standart sapma; †medyan (25–75 persantil). MCA PSV: Orta serebral arter tepe sistolik hız; PI: Pulsatilite indeksi; SD: Sistol/diyastol oranı; UmA: Umbilikal arter Doppler; UtA: Uterin arter Doppler.

Tablo 4. Doppler verilerinin antikoagülan çeşidine göre dağılımı.

	Kontrol grubu (n=36)	Sadece DMAH (n=27)	DMAH+ASA (n=11)
MCA PSV*	43.1±10.5	42.3±8.1 (p=0.751)	32.7±8.5 (p=0.006)
MCA PI†	2.1 (1.5–2.4)	1.9 (1.6–2.3) (p=0.748)	1.8 (1.6–1.9) (p=0.219)
UmA PI†	1.2 (1.0–1.4)	1.0 (0.9–1.5) (p=0.335)	1.1 (1.0–1.5) (p=0.973)
UmA SD†	3.9 (2.7–4.0)	2.9 (2.6–4.0) (p=0.394)	3.1 (2.9–4.7) (p=0.666)
UtA PI†	1.2 (1.0–1.4)	1.0 (0.9–1.4) (p=0.235)	1.4 (1.1–1.6) (p=0.149)

*Ortalama±standart sapma; †medyan (25–75 persantil); ASA: Düşük doz asetil salisilik asit; DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin; MCA PSV: Orta serebral arter tepe sistolik hız; PI: Pulsatilite indeksi; SD: Sistol/diyastol oranı; UmA: Umbilikal arter Doppler; UtA: Uterin arter Doppler.

önemli derecede etkileyebileceği gösterilmiştir.^[13] Yine gebelikte damar fizyolojisine ya da intravasküler hacme etki eden ilaçların Doppler verileri üzerindeki etkileri konusunda bazı araştırmalar bulunsa da,^[14,15] gebelikte antikoagülasyon kullanımı ve Doppler parametreleri arasındaki olası ilişki hakkında daha az çalışma bulunmaktadır.

Örneğin DMAH kullanan 51 kalıtsal trombofilili grubunun 178 gebeliğine ait yapılan bir çalışmada antikoagülan kullananlarda, kullanmayanlara göre daha az anormal Doppler sonuçları (UmA ve MCA) izlendiği bildirilmiştir. Bu çalışmada kalıtsal trombofilili grupta DMAH'in Doppler değerleri üzerinde etkisi olabileceği ileri sürülmüştür. Ancak araştırmalarındaki gebe popülasyonu, bizim çalışmamızdakinden farklı olarak tromboemboli geçmişini de içermektedir.^[16]

Bar ve ark., bir çalışmalarında kötü obstetrik öykü nedeniyle DMAH başladıkları gebeleri, kötü obstetrik öyküye eşlik eden kalıtsal trombofilili nedeniyle DMAH+ASA başladıkları gebe grubu ile karşılaştırmışlardır.^[17] DMAH+ASA kullanan grupta UtA PI değerlerinde anlamlı düşme bildirmişlerdir. Bu prospektif çalışma her ne kadar MCA üzerinde bilgi vermese de, gebelikte DMAH+ASA kullanımının Doppler ile ölçülebilir değişikliklere neden olabileceğini düşündürmektedir. Ancak Çok ve ark.'nın yaptıkları benzer bir çalışmada ise tek başına DMAH ile farklı gözlemler rapor edilmiştir. Bu retrospektif araştırmada 64 DMAH kullanan trombofilili gebelerde midtrimester UtAD değerlerinin kontrol gruba oranla anlamlı bir farkı olmadığı bildirilmiştir.^[18] Benzer şekilde çalışmamızda profilaktik dozdaki antikoagülasyonun gebelerde UtAD parametrelerinde önemli bir değişim yaratmadığını gözledik.

Yakın zamanda kalıtsal trombofilili 139 gebe üzerinde yapılan bir çalışmada ise DMAH kullanan gebeler ile DMAH+ASA kullanan grup arasında uterin ve umbilikal arter Doppler parametreleri açısından fark izlenmediği

bildirilmiştir.^[19] Bu nedenle DMAH kullanan ve/veya DMAH+ASA kullanan gebeler arasında uterin ve umbilikal arter Doppler değerlerinin farklı olmadığı düşünülebilir. Burada sunduğumuz araştırmada da sübjektif kriterlerle başlanan antikoagülasyonun UtAD ve UmAD değerlerinde anlamlı bir değişmeye neden olmadığını izledik.

Gebelikte ASA kullanımının Doppler parametreleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı yönünde çalışmalar ağırlıktadır. Örneğin prospektif bir araştırmada plasebo ile ASA arasında UmAD değerleri açısından anlamlı bir fark izlenmediği bildirilmiştir.^[9] Benzer şekilde antikardiyolipin antikoru pozitif ve ASA kullanan gebelerde UmAD ve UtAD ölçümlerinin normal gebelerden farklı olmadığı yayınlanmıştır.^[20]

Gebelikte önemli kullanım alanları olan MCA Doppler ultrasonografi, özellikle beyin koruyucu etki (brain sparing effect) olarak adlandırılan ve serebral yüksek dirençli akımın düşük dirence dönüşmesi ile seyreden fetal ve fetoplasental problemlerin yönetiminde önem taşır. Grab ve ark.'nın yaptığı randomize bir araştırmada ASA kullanımının MCA ve diğer (UmA, UtA) Doppler değerlerinde anlamlı fark yaratmadığı bildirilmiştir.^[21] Bu araştırmada çalışma grubu olarak intrauterin gelişme kısıtlılığı veya kronik hipertansiyon hikâyesi olan gebeler seçilmiştir. Çalışmamızda ise tek başına ASA kullanan gebe sayısı istatistiksel anlam veremeyecek kadar azdı; ancak DMAH+ASA kullananların MCA PSV medyan değerlerinde kullanmayanlara göre anlamlı düşme olduğunu izledik. Diğer taraftan Younis ve ark. bir çalışmalarında trombofilisi olan ve DMAH+ASA kullanan gebelerde MCA Doppler değerlerinin normal seyrettiğini bildirmişlerdir.^[22] Ancak çalışmada kontrol grubu kullanılmadığı için sonuçları dikkatle yorumlamak gerekir.

PubMed veri tabanında İngilizce yayımlanmış çalışmalar tarandığında karşılaşılan az sayıdaki çalışmanın genellikle trombofilili ve tromboemboli hikayesi olan veya çalışma anında intrauterin gelişme geriliği gibi problemleri olan gebelerde yapıldığı dikkati çekmektedir. Endikasyon dışı antikoagülayon kullanımının gebelikteki Doppler parametreleri üzerindeki olası etkisini irdeleyen bir araştırmaya rastlayamadık. Dolayısıyla diğer çalışmalarla burada sunulan araştırma arasındaki gebelik popülasyon heterojenitesi net bir çıkarımda bulunmayı zorlaştırmaktadır. Araştırmamızın kısıtlılıklarından birisi de örneklem büyüklüğü konusudur. Çalışma öncesi istatistiksel güç analizi ile yeterli sayıya ulaşmış olsak bile bu sayı, antikoagülan alt tiplerine ayırarak ikincil analiz yapıldığında güvenilir sonuç vermek için yeterli olmayabilir. Bu nedenle sonuçlar yorumlanırken bu faktör de göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç

Güncel endikasyonların dışında, “kötü obstetrik sonuç” subjektif kriterleriyle DMAH kullanan gebelerde umbilikal arter, uterin arter ve fetal serebral arter Doppler parametrelerinde kontrol grubuna oranla anlamlı bir değişim bulunmamıştır. Ancak DMAH ve ASA'nın beraber kullanımının fetal orta serebral arterdeki akış dinamiklerinde Doppler ultrasonografi ile saptanabilen değişikliklere yol açabileceği düşünülebilir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Scheres LJJ, Bistervels IM, Middeldorp S. Everything the clinician needs to know about evidence-based anticoagulation in pregnancy. *Blood Rev* 2018;33:82–97.
- ACOG Practice Bulletin No. 196 Summary: thromboembolism in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;132:243–8.
- ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited thrombophilias in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2018;132:e18–e34.
- Alfirevic Z, Stampalija T, Dowswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;6:CD007529.
- Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ, et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018; 51:313–22.
- Velauthar L, Plana MN, Kalidindi M, Zamora J, Thilaganathan B, Illanes SE, et al. First-trimester uterine artery Doppler and adverse pregnancy outcome: a meta-analysis involving 55,974 women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;43: 500–7.
- Mari G, Norton ME, Stone J, Berghella V, Sciscione AC, Tate D, et al.; Society for Maternal-Fetal Medicine. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #8: the fetus at risk for anemia – diagnosis and management. Society for Maternal-Fetal Medicine. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:697–710.
- Shen YM, Tsai J, Taiwo E, Gavva C, Yates SG, Patel V, et al. Analysis of thrombophilia test ordering practices at an academic center: a proposal for appropriate testing to reduce harm and cost. *PLoS One* 2016;11:e0155326.
- Bar J, Hod M, Pardo J, Fisch B, Rabinerson D, Kaplan B, et al. Effect on fetal circulation of low-dose aspirin for prevention and treatment of pre-eclampsia and intrauterine growth restriction: Doppler flow study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;9:262–5.
- Alfirevic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome? A systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:6–14.
- Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al.; Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) collaborators. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. *Blood* 2010;115:4162–7.
- Deane C. Doppler ultrasound: principles and practice. In: Nicolaides K, Rizzo G, Hecher K, Ximenes R, editors. *Doppler in obstetrics*. Diploma in Fetal Medicine and ISUOG Educational Series. London: Fetal Medicine Foundation; 2002. p. 4–24. Available from: <https://fetalmedicine.org/var/uploads/Doppler-in-Obstetrics.pdf>
- Ciobanu A, Wright A, Syngelaki A, Wright D, Akolekar R, Nicolaides KH. Fetal Medicine Foundation reference ranges for umbilical artery and middle cerebral artery pulsatility index and cerebroplacental ratio. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018 Oct 24. doi: 10.1002/uog.20157
- Pedersen BW, Ringholm L, Damm P, Tabor A, Søgaard K, Hellmuth E, et al. Stable fetal hemodynamics measured by Doppler flow after initiation of anti-hypertensive treatment with methyldopa in pregnant women with diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:550–3.
- Carr DB, Gavrila D, Brateng D, Easterling TR. Maternal hemodynamic changes associated with furosemide treatment. *Hypertens Pregnancy* 2007;26:173–8.
- Magriples U, Ozcan T, Karne A, Copel JA. The effect of anticoagulation on antenatal ultrasound findings in pregnant women with thrombophilia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19:27–30.
- Bar J, Mashiah R, Cohen-Sacher B, Hod M, Orvieto R, Ben-Rafael Z, et al. Effect of thrombophylaxis on uterine and fetal circulation in pregnant women with a history of pregnancy complications. *Thromb Res* 2001;101:235–41.

18. Cok T, Tarim E, Iskender C. Comparison of uterine artery Doppler in pregnant women with thrombophilia treated by LMWHs and without thrombophilia. *Arch Gynecol Obstet* 2012;286:575-9.
19. Abheiden C, Van Hoorn ME, Hague WM, Kostense PJ, van Pampus MG, de Vries J. Does low-molecular-weight heparin influence fetal growth or uterine and umbilical arterial Doppler in women with a history of early-onset uteroplacental insufficiency and an inheritable thrombophilia? Secondary randomised controlled trial results. *BJOG* 2016;123:797-805.
20. Blumenfeld Z, Weiner Z, Lorber M, Sujov P, Thaler I. Anticardiolipin antibodies in patients with recurrent pregnancy wastage: treatment and uterine blood flow. *Obstet Gynecol* 1991;78:584-9.
21. Grab D, Paulus WE, Erdmann M, Terinde R, Oberhoffer R, Lang D, et al. Effects of low-dose aspirin on uterine and fetal blood flow during pregnancy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;15:19-27.
22. Younis JS, Ohel G, Brenner B, Haddad S, Lanir N, Ben-Ami M. The effect of thrombophylaxis on pregnancy outcome in patients with recurrent pregnancy loss associated with factor V Leiden mutation. *BJOG* 2000;107:415-9.