

NEONATAL TROMBOSİTOPENİYİ ÖNGÖRMEDE UMBİLİKAL DOPPLER AKIM HIZININ NİTELİKSEL VE NİCELİKSEL KULLANIMI

Ragıp Atakan AL*,Serdar YALVAÇ***, Cem BAYKAL*, Ömer KANDEMİR**, Erol AKKÖK*, İsmail DÖLEN***

* Ankara Etlik Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Araştırma Hastanesi, Ankara

** Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı, Erzurum

*** Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilimdalı

ÖZET

Objektif: İntrauterin fetal gelişme kısıtlılığı olgularında, neonatal trombositopeniyi öngörmede umbilikal arter Dopplerinin niceliksel ve niteliksel olarak kullanımını karşılaştırmak

Planlama: Retrospektif çalışma

Ortam: Hastane

Hastalar: 2002-2004 tarihleri arasında doğum yapmış, fetal anatomisi normal, tahmini fetal ağırlığı 3 persentil altında öngörülen, umbilikal arter pulsatilite indeksi ölçümü 2 standart sapmanın üstünde, canlı doğan, neonatal kan sonuçları mevcut gebeler

Girişim: Yok

Değerlendirme parametreleri: Neonatal trombositopeni

Sonuç: Umbilikal arter diastol sonu akımı kaybı yada ters akım varlığının neonatal trombositopeniyi öngörme sensitivitesi %90, yanlış pozitiflik oranı % 27,3 olarak hesaplandı (eğri altında kalan alan 0,817 %95 [güven aralığı {CI} 0,736-0,882], $p<0,001$). Umbilikal arter Doppler akım hızı niceliksel olarak kullanıldığında, PI'nin 1,53 eşik değeri için sensitivite %100 yanlış pozitiflik oranı % 36,4 hesaplandı (eğri altında kalan alan 0,898 [%95 CI 0,83-0,95 $p<0,001$]). Eğri altında kalan alan her iki yöntemde de benzer bulundu ($p=0,198$).

Yorum: Neonatal trombositopeniyi öngörmede Umbilikal arter Doppler akım hızının niceliksel kullanımının niteliksel kullanımına üstünlüğü yoktur.

Anahtar kelimeler: Neonatal trombositopeni, umbilikal arter Doppleri, intrauterin fetal büyüme kısıtlılığı

SUMMARY

Qualitative and Quantitative Doppler Analysis of Umbilical Artery Flow Velocity For Prediction of Neonatal Thrombocytopenia

Objective: To compare quantitative and qualitative doppler analysis of umbilical artery for prediction of neonatal thrombocytopenia in fetuses with intrauterine growth restriction.

Design: Retrospective analysis

Setting: Hospital

Patients: Between 2002-2004, all pregnant women with normal fetal anatomy, estimated fetal weight below 3rd percentile, umbilical artery pulsatility index $> 2 SD$, live fetus and neonatal blood results available Interventions. None

Main outcome measures: Neonatal thrombocytopenia

Yazışma Adresi: Ragıp Atakan Al, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Aziziye Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
25070 Erzurum

Cep Tel: 05324861433

e-mail: atakanal@gmail.com

Alındığı tarih: 18.02.2007, Revizyon Sonrası Alınma: 06. 04. 2007, Kabul Edildi: 17. 04. 2007

Results: Umbilical artery absent or reversed end diastolic flow pattern has a sensitivity of %90 and a false positive ratio of % 27.3 for prediction of neonatal thrombocytopenia (area under curve .817 %95 [CI.736-.882], $p<.001$). With a cutoff umbilical artery PI greater than 1.53 as a predictor of neonatal thrombocytopenia, sensitivity and false positive ratio were %100 and % 36.4 respectively (.898 [%95 CI .83-.95] $p<.001$). Area under curve in ROC analysis were similar in both test ($p=.198$).
Conclusions: Quantitative analysis of umbilical artery flow pattern does not improve prediction of neonatal thrombocytopenia compared to qualitative analysis of umbilical artery flow pattern.

Key words: neonatal thrombocytopenia, umbilical artery Doppler, fetal growth restriction

GİRİŞ

Gebeliğin ilk yarısında uteroplasental arterlerde oluşan fizyolojik değişim temel olarak maternal kan akımına direnci düşürerek, fetal büyüme ve gelişme için gerekli uteroplasental perfüzyonun artışı sağlar. Plasental vasküler ağacın anormal gelişimi plasental malperfüzyona ve plasental otoregülasyonun kaybına neden olarak, fetal organ sistemlerinde intrauterin fetal gelişme kısıtlılığına (IUGR) yol açan bir dizi adaptasyon ve fonksiyon bozukluğuna yol açmaktadır^(1, 2). Plasental vasküler ağacın anormal gelişimine bağlı olarak gelişen plasental yetmezlik olgularında, eritrosit indeksleri kronik hipoksinin şiddetine bağlı olarak değişmekte; hücre sel immün yanıtta azalma gözlenmektedir⁽³⁻⁷⁾. Neonatal trombositopeni plasental yetmezliğe bağlı gelişen IUGR olgularında rastlanılan sorunlardan birisidir ve umbilikal arter Doppler akım hızı ile ilişkilidir. Umbilikal arterde diastol sonu akım kaybı yada ters akım (AREDV) saptanan fetüslerin neonatal trombositopeni açısından yüksek risk taşıdıkları bilinmektedir⁽⁴⁾.

Niteliksel olarak, AREDV neonatların trombositopeni açısından risk taşıdığı gösterilmiş olmakla birlikte, niceliksel olarak umbilikal arter Doppler akım hızı indekslerinin neonatal trombositopeniyi öngörme gücü belli değildir. Bu çalışmanın temel amacı umbilikal arter Doppler analizinin niteliksel ve umbilikal arter pulsatilite indeksi (PI) kullanılarak niceliksel ölçümünü neonatal trombositopeniyi öngörmede karşılaştırmaktır. Çalışmanın diğer bir amacı fetal hematokrit ve beyaz küre ölçümlerinin umbilikal arter Doppler akım hızı bulgularına bağlı olarak değişimini incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, hastanemizde takip edilen IUGR olgularının

kaydedildiği veritabanı taranarak retrospektif olarak yapıldı. Fetal anatomisi normal, tahmini fetal ağırlığı 3 persentil altında öngörülen, umbilikal arter PI ölçümü 2 standart sapmanın üstünde, canlı doğan, neonatal kan sonuçları mevcut, 2002-2004 tarihleri arasında doğum yapmış toplam 118 gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışma için etik kurul izni alındı.

Ultrasonografi muayeneleri konvex 3.5-MHz prob ile ATL-HDI 3000 ultrasonografi cihazı (Advanced Technologies Laboratory, Bothell, Washington, USA) kullanılarak yapıldı. Tüm Doppler ölçümleri fetal hareket yokluğunda ve apne periyodunda, insonasyon açısı mümkün olduğu kadar 0'a yakın olacak ve örnek hacim damarı kapsayacak şekilde yapıldı. Çalışmada anne yaşı, parite, preeklampsi durumu, doğum haftası, doğum şekli, doğum ağırlığı, 5'inci dakika apgar skoru, neonatal yoğun bakım ünitesinde (NYBÜ) yatış süresi, neonatal exitus oranı ve doğumda kordon kanından alınan kandan çalışılan hematokrit, trombosit ve beyaz küre ölçümleri değişken olarak kullanıldı.

İstatistiksel analiz SPSS 10.0 (SPSS Inc., Chigago, IL, USA) ve MedCalc 7.2 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) paket programları kullanılarak yapıldı. Normal dağılımı test etmek amacıyla Kolmogrov-Smirnov testi kullanıldı. Hastaların demografik özellikleri χ^2 , Mann-Whitney testi, student's t testi kullanılarak karşılaştırıldı. Trombositopeni trombosit sayısı $100000 /\text{mm}^3$ altı olarak tarif edildi. Niteliksel umbilikal arter akım hızı sonuçlarının ve umbilikal arter PI'nin neonatal trombositopeniyi öngören değerleri değişik eşik değerler için sensitivite, spesifite ve pozitif ve negatif prediktif değerler (PPD, NPD) hesaplandı. Receiver operating characteristic eğrileri (ROC) çizilerek eğrinin altında kalan alan %95 güvenilirlik aralığı ile birlikte hesaplandı ve eğriler karşılaştırıldı. İstatistiksel önemlilik düzeyi için $\alpha=0,05$ olarak belirlendi.

SONUÇLAR

Pozitif diastol sonu akım (PEDV) saptanan 74, AREDV saptanan 44 fetüs mevcuttu. Diastol sonu akım 17(%38,6) hastada yoktu, 27(%61,4) hastada ise ters akım izlendi (Tablo I). Ortalama anne yaşı, nullipar oranı ve preeklampsi sıklığı her iki grupta da benzer bulundu. Vakalarda gelişme geriliği ile birlikte yüksek sıklıkta preeklampsi izlenmektedir.

Tablo I: Maternal demografik özellikler ve doğum sonuçları. Veriler uygun oldukları yerde ortalama \pm standart sapma, sayı(yüzde) ve ortanca (enbüyük değer-enküçük değer)olarak verilmiştir.

	PEDV ¹ (n=74)	AREDV ² (n=44)	p
Anne yaşı	27 \pm 6	27 \pm 6	0,680
Preeklampsi	29(39)	24(54)	0,105
Nullipar	45(61)	24(54)	0,504
Gestasyonel yaş	35 \pm 2	32 \pm 2	<0,001
Sezaryen	72(97)	43(98)	0,886
Doğum ağırlığı	1562 \pm 358	1176 \pm 322	<0,001
5. dk apgar skoru < 7	22(30)	11(25)	0,580
NYBÜ yatış süresi	7(0-55)	14(1-84)	<0,001
Neonatal exitus	3(4)	8(18)	0,01

¹ PEDV, pozitif diastol sonu akım hızı

² AREDV, diastol sonu akımı kaybı yada ters akım

Her iki grupta da hastaların tamamına yakını sezaryen ile doğurtuldular. AREDV fetüslerin doğumda gebelik yaşları, doğum kiloları, NYBÜ'sinde yatış süreleri ve neonatal dönemde exitus oranları PEDV fetüslere göre daha yüksekti (Tablo I). AREDV fetüslerde ortalama hematokrit ve trombosit ölçümleri PEDV fetüslerden belirgin olarak düşük, trombositopeni oranı daha yüksekti (Tablo II). Ortanca beyaz küre sayımı AREDV fetüslerde daha yüksek izlenmekle birlikte iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo II: Neonatal kan değerleri. Veriler uygun oldukları yerde ortalama \pm standart sapma, sayı(yüzde) ve ortanca (enbüyük değer-enküçük değer)olarak verilmiştir.

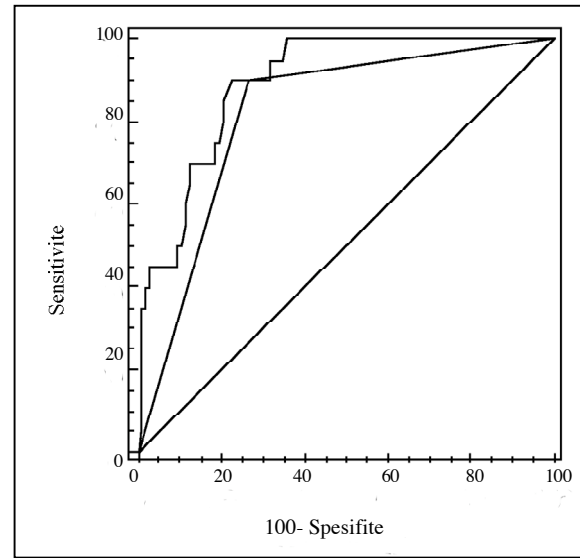
	PEDV ¹ (n=74)	AREDV ² (n=44)	P
Hematokrit (%)	54 \pm 6	50 \pm 9	0,02
Beyaz küre /mm ³ (x1000)	12990(5510-36410)	17690(5000-162300)	0,316
Trombosit /mm ³ (x1000)	190418 \pm 60609	116238 \pm 46758	<0,001
Trombositopeni	2(3)	18(41)	<0,001

¹ PEDV, pozitif diastol sonu akım hızı

² AREDV, diastol sonu akımı kaybı yada ters akım

Niteliksel ve niceliksel (PI) umbilikal arter Doppler

akım hızı çalışmaları için çizilmiş ROC eğrileri Grafikte izlenmektedir. AREDV testinin neonatal trombositopeniyi öngörme sensitivitesi %90 (% 95 güven aralığı {CI} 68,3- 98,5), yanlış pozitiflik oranı % 27,3 olarak hesaplandı (spesifite %72,7 [%95 (CI), 62,9- 81,2], +Likelihood-ratio (LHR) 3,30, -LHR 0,14, PPD 40,0, NPD 97,3). PI indeksinin değişik eşik değerler için hesaplanan sensitivite ve spesifiite değerleri Tablo III'de izlenmektedir. PI >1,53 için sensitivite %100 yanlış pozitiflik oranı % 36,4 hesaplandı. Sensitivite ve spesifitenin her ikisini birden maksimize eden eşik değer olan 1,66 için ise sensitivite % 90, yanlış pozitiflik oranı % 23,2 olarak hesaplanmıştır. Her iki ROC eğrisi arasında istatistiksel bir fark bulunamadı (p=0,192)



Grafik: Neonatal trombositopeniyi öngörmede umbilikal arter PI indeksi ve umbilikal arter kan akım hızının niteliksel değerlendirilmesi için ROC eğrisi. Kesik çizgi PI değerleri ile yapılan niceliksel teste, düz çizgi ise umbilikal arterde AREDV varlığını dikkate alan niteliksel teste aittir (eğri altında kalan alan 0,89 (%95 CI 0,83-0,95 p<0,001 ve 0,817 %95 [CI 0,736- 0,882], p<,001. sırasıyla; alanlar arasında fark 0,08, p=0,192).

Tablo III: Neonatal trombositopeniyi öngörme için umbilikal arter eşik değerlerinin sensitivite ve yanlış pozitiflik oranları¹

Umbilikal arter PI	Sensitivite (%95 CI)	Spesifite (%95 CI)	+LHR	-LHR	PPD	NPD
>1,53	100,0 (83,0-100,0)	63,6 (53,4- 73,1)	2,75	0,00	35,7	100,0
> 1,66	90,0 (68,3- 98,5)	76,8 (67,2- 84,7)	3,87	0,13	43,9	97,4

¹ CI confidence intervals, LHR likelihood-ratio, PPD pozitif prediktif değer, NPD negatif prediktif değer

TARTIŞMA

Çalışmamız umbilikal arter Doppler analizi sonuçlarının niteliksel yada niceliksel kullanılmasının neonatal trombositopeniyi öngörmeye birbirlerine üstünlükleri olmadığını göstermektedir. PEDV fetüslerde klinik trombositopeni sıklığı düşük olduğundan bu olguların öngörmeye kullanılması ek bir fayda sağlamadığını düşünüyoruz.

Plasental yetmezlik ve trombositopeni arasındaki ilişki değişik çalışmalar ile önceden gösterilmiştir. Niteliksel umbilikal arter Doppler analizinin neonatal trombositopeniyi öngördüğü bilinmektedir^(3, 4, 8). IUGR olgularında saptanan trombositopeninin etyolojisi açık olmamakla birlikte, trombositopeni riskinin Doppler akım hızında şiddetli bozulma saptanan vakalarda daha yüksek olmasını izah eden bulgular mevcuttur. Umbilikal arter dirençindeki artış ile trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki plasental yetmezliğin patogenezi ile ilişkilidir. Umbilikal arter diastol sonu akımında azalma, akımın kaybolması yada ters akım ortaya çıkması tersiyer villöz damarların kaybına bağlı olarak plasental vasküler yatakta direnç artışının bir bulgusudur⁽²⁾. Villöz damarların obliterasyonu vasküler yatakta gelişen tromboz ile ilişkilidir⁽⁹⁾. Plasental yatakta direnç artışına bağlı olarak kan akımının yavaşlaması, platelet aktivasyonu ve anormal vasküler endotel tromboza eğilim yaratmaktadır^(2, 10). Çalışmamızda gözlenen ve önceki çalışmalarda da bildirilen, şiddetli Doppler bozukluğu saptanan olgularda trombosit ölçümlerindeki düşüklük, plasental tromboza bağlı tüketiminin hematolojik indeksleri düşürmesine bağlı olabilir⁽⁴⁾. Neonatal trombositopeninin daha çok AREDV olgularda gözlenmesi muhtemelen trombozun şiddeti ile ilişkilidir. Umbilikal arter Doppler akım hızı vasküler villöz yapının hasar görme oranı ile ilişkilidir. AREDV olgularda vasküler villöz yapımı %60-70'i hasar görerek oblitere olmakta, buna karşılık, minimal villöz hasar ancak sofistike Doppler teknikleri ile teşhis edilebilmektedir^(8,11). Çalışmamızda AREDV grubunda neonatal sonuçlar PEDV grubundan beklendiği gibi daha kötü bulundu ve bu durum daha plasental vasküler yapının ağır hasarına bağlı gelişen şiddetli plasental yetmezliğin bir belirtisidir. Umbilikal arter Doppler akım hızı yüksek fetüslerde doğumdan hemen sonra trombosit sayısında artış bildirilmektedir ve bu muhtemelen plasental tromboza bağlı tüketiminin ortadan

kalkmasından kaynaklanmaktadır⁽⁵⁾. Ancak düşük trombosit sayısı AREDV fetüslerde PEDV fetüslere nazaran daha sık oranda izlenmekle birlikte, neonatal dönemin ilk haftasında her iki grupta da trombosit sayısı düşme eğilimi göstermektedir⁽⁵⁾. Bu durum, nedeni henüz bilinmemekle birlikte, muhtemelen hipoksiye bağlı kemik iliği disfonksiyonunun da AREDV olgularda trombositopeni oluşmasında etkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda AREDV fetüslerde hematokrit oranı önceden bildirildiği gibi daha düşük bulundu. Şiddetli olmayan plasental yetmezlik olgularında izlenen hafif-orta şiddette kronik hipoksi fetal eritropoetin artışı ile kompenzatuvar polisitemiye ve dolaşımda çekirdekli kırmızı kan hücrelerinin artışına yol açmaktadır^(7 12, 13). Ancak şiddetli plasental yetmezliğin mevcut olduğu AREDV olgularında şiddetli hipoksi ve asidemi daha sık gözlenmesine rağmen eritrosit kitlesinde beklenen artış izlenmemekte ve daha büyük oranda anemik fetüs doğmaktadır^(8, 12-14) AREDV fetüslerde neonatal yaşamın ilk haftasında hemoglobinde PEDV olgularına kıyasla daha derin bir düşme bildirilmektedir⁽⁵⁾. AREDV olgularında kompenzasyon mekanizmasının başarısız olmasının nedeni açık olmamakla birlikte mevcut bulgular mikroanjyopatik eritrosit yıkımı ve kemik iliği disfonksiyonunu sorumlu olabileceğini düşündürmektedir.

IUGR fetuslar hücrel immün disfonksiyon bulguları da vermektedirler. Şiddetli gelişme geriliği olgularında nötrofil, monosit, lenfositlerde ve total beyaz küre sayısında azalma meydana gelmektedir⁽⁶⁾.

Çalışmamızda beyaz küre sayısı açısından AREDV ve PEDV fetuslar arasında bir fark bulunamadı. Mevcut çalışmada umbilikal arter Doppler analizinin niceliksel kullanımının neonatal trombositopeniyi öngörmeye niteliksel kullanıma bir üstünlüğü gösterilememiş olmakla birlikte, önceden gösterdiği gibi, AREDV olgularda PEDV olgulara kıyasla neonatal trombositopeni riskinde artış ve hematokrit ölçümlerinde azalma olduğu gözlenmiştir. IUGR olgularında fetal hayatta ve neonatal dönemde anemi ve trombositopeninin mortaliteye ve morbiditeye olan etkisinin yeni çalışmalar ile incelenmesi gerektiği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003;69:1-7.
2. Kingdom JC, Burrell SJ, Kaufmann P. Pathology and clinical implications of abnormal umbilical artery Doppler waveforms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 9:271-86.
3. Wilcox GR, Trudinger BJ. Fetal platelet consumption: a feature of placental insufficiency. *Obstet Gynecol* 1991; 77:616-21.
4. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Absent umbilical artery end-diastolic velocity in growth-restricted fetuses: a risk factor for neonatal thrombocytopenia. *Obstet Gynecol* 2000; 96:162-6.
5. Kush ML, Gortner L, Harman CR, Baschat AA. Sustained hematological consequences in the first week of neonatal life secondary to placental dysfunction. *Early Hum Dev* 2006;82: 67-72.
6. Davies N, Snijders R, Nicolaides KH. Intra-uterine starvation and fetal leucocyte count. *Fetal Diagn Ther* 1991; 6:107-12.
7. Snijders RJ, Abbas A, Melby O, Ireland RM, Nicolaides KH. Fetal plasma erythropoietin concentration in severe growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:615-9.
8. Wilcox GR, Trudinger BJ, Cook CM, Wilcox WR, Connelly AJ. Reduced fetal platelet counts in pregnancies with abnormal Doppler umbilical flow waveforms. *Obstet Gynecol* 1989;73: 639-43.
9. Morrow RJ, Adamson SL, Bull SB, Ritchie JW. Effect of placental embolization on the umbilical arterial velocity waveform in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:1055-60.
10. Trudinger B, Song JZ, Wu ZH, Wang J. Placental insufficiency is characterized by platelet activation in the fetus. *Obstet Gynecol* 2003; 101:975-81.
11. Yagel S, Anteby EY, Shen O, Cohen SM, Friedman Z, Achiron R. Placental blood flow measured by simultaneous multigate spectral Doppler imaging in pregnancies complicated by placental vascular abnormalities. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;14: 262-6.
12. Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Harman CR, Weiner CP. Neonatal nucleated red blood cell counts in growth-restricted fetuses: relationship to arterial and venous Doppler studies. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:190-5.
13. Bernstein PS, Minior VK, Divon MY. Neonatal nucleated red blood cell counts in small-for-gestational age fetuses with abnormal umbilical artery Doppler studies. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177:1079-84.
14. Weiner CP. The relationship between the umbilical artery systolic/diastolic ratio and umbilical blood gas measurements in specimens obtained by cordocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1198-202.