

Gebelik ve Puerperium Dönemindeki Tromboembolik Hastalıkların Tedavisi

TREATMENT OF THE THROMBOEMBOLIC DISEASE DURING PREGNANCY AND PUERPERIUM

Mehmet YILMAZER*, Acar KOÇ**, Bülent ÖZÇELİK*

* Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Araştırma Görevlisi,

** Doç.Dr., Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Öğretim Üyesi, ANKARA

Özet

Gebelik venöz tromboembolizm riskinin önemli ölçüde arttığı fizyolojik bir durumdur. Çok sık oluşmamasına rağmen pulmoner embolizm maternal mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Gebelik ve puerperiumda venöz tromboembolik olayların teşhis ve tedavisi prospektif ve randomize çalışmaların yetersizliği nedeniyle halen çelişkilidir.

Heparin gebelik ve puerperiumda anne ve fetus için güvenli olduğundan seçilen antikoagulandır. Antepartum dönemde venöz tromboembolizm oluştuğunda uzun süre antikoagulasyon gerekmesi birlikte henüz en etkili rejim bulunamamıştır. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler yeni sınıf antikoagulanlardır. Venöz tromboembolizm tedavi ve profilaksisinde heparinin yerini hızla almaktadırlar ve gebelik ve puerperiumda düşük moleküler ağırlıklı heparinlerle olan sınırlı sayıda deneyim cesaret vericidir. Uzun süreli heparin tedavisi osteoporoz ve trombositopeniye neden olabildiğinden postpartum dönemde heparin yerine tedavi warfarinle değiştirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Puerperium, Tromboembolik hastalıklar, Tedavi

T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:191-197

Summary

Pregnancy is a physiologic state with a markedly increased risk for venous thromboembolism. Although it occurs infrequently, pulmonary embolism remains one of the most significant causes of maternal morbidity and mortality. The diagnoses and treatment of venous thromboembolic events during pregnancy and puerperium, however, remains controversial because of the lack of prospective, randomized trials.

Heparin remains the anticoagulant of choice during pregnancy because of its proven safety for both the patient and the fetus. It is likely that long-term anticoagulation is necessary when venous thromboembolism occurs antepartum although the most efficacious regimen has yet to be established. Low molecular weight heparins are a new class of anticoagulants that are rapidly replacing heparin in the treatment of venous thromboembolism and limited experience with low molecular weight heparins during pregnancy and puerperium has been encouraging. Because long term heparin therapy has been associated with osteoporosis and thrombocytopenia warfarin should be substituted for heparin in the postpartum period.

Key Words: Pregnancy, Puerperium, Thromboembolic disease, Treatment

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:191-197

Trombofilili arterial ve venöz dolaşımında artmış tromboz eğilimine verilen isimdir (1). Pek çok klinik durumda hemostaz dengesi bozularak aşırı pıhtılaşma (tromboembolik hastalık) meydana gelebilir. Venöz tromboembolik hastalıklar batı toplumlarında morbidite ve mortalitenin ana nedenlerindedir. Venöz tromboemboli nedeniyle A.B.D'de her yıl 300.000 dolayında hospitalizasyon, pulmoner tromboemboli nedeniyle de yılda 50-100 bin ölüm gerçekleşmektedir (2-4).

Geliş Tarihi: 10.03.2000

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet YILMAZER
Afyon Kocatepe Üniversitesi
Uyg. Araş. Hast., AFYON

Gebelik ve Puerperal Dönemde Tromboemboli Gelişme Eğilimi

Gebelik tromboemboli oluşumu için önemli oranda risk teşkil eder. Çünkü gebelikte postpartum hemoraji riskini azaltmak amacıyla pek çok pıhtılaşma faktörünün seviyesinde artış olur sonuçta da tromboemboli oluşma riski artar. Gebelik ve puerperiumda tromboembolik hastalıklar maternal mortalitenin ana nedenlerindedir. A.B.D.'de yapılan bir çalışmada pulmoner tromboemboli (PTE) gebelik esnasında ölümlerin en sık ikinci nedeni olarak bulunmuştur ve maternal ölümlerin %12'sinden sorumludur (6). İsviçre'de ise maternal ölümlerin %15'inin PTE nedeniyle olduğu tahmin edilmektedir (7).

Tromboembolik olayların fatal sonuçları olmasına rağmen genç kadınlarda sık görülmez. Çeşitli raporlarda

insidansı gebelikte %0.018-0.29 oranında belirtilirken, postpartum dönemde bu oran %0.1-1 olarak belirtilmiştir. Postpartum dönemde tromboembolizmin en önemli sebebi endotelial yıkımdır (8-10). Hathaway ve Bonnar'ın yayınlarında gebelik ve postpartum dönemde risk normal gebe olmayan kadınlara oranla 5.5 kat fazladır. Bu risk sezaryenden sonra normal doğuma oranla 9 kat daha fazladır. Doğumda instrumentasyon kullanıldığında, ileri maternal yaşla, paritenin artmasıyla risk daha da artar (5).

Tromboembolik hastalıklar gebeliğinin herhangi bir döneminde ortaya çıkabileceği gibi gebelik ilerledikçe sıklığı artar. Doğum sonrası oluşan tromboembolilerin %55'i doğum sonrası ilk üç gün içinde görülür. Fakat doğum sonrası 4 hafta boyunca ortaya çıkabilir (5,11).

Gebelikte pulmoner tromboemboli insidansı derin ven trombozu (DVT) na bağlı olmasına rağmen, iyi bir şekilde antikoagülan tedavisi alan hastalarda DVT'na bağlı olarak ortaya çıkan PTE insidansı çok yüksek oranlara ulaşmaz. Tedavi edilmediği takdirde antenatal DVT'li hastaların %24'ü PTE geçirir. Mortalite oranı bu durumda %15'tir (5). Eğer hasta antikoagülan tedavi alırsa pulmoner tromboemboli %4.5 oranında görülür ve mortalite oranında %1'in altındadır (5).

Tanı Yöntemleri

Derin Ven Trombozu (DVT)

DVT teşhisinde en sık klinik semptomlar kullanılır. Bunlar: tek taraflı olarak ekstremitede ağrı, hassasiyet, şişlik, dilate süperfisiyal venler, ısı artışı ve pozitif Homans bulgusudur. Ancak bu şikayetlerin büyük bölümü gebelik esnasında normalde de bulunabilmektedir. Bu da klinik olarak tanı koymayı zorlaştırır. Bu nedenlerden dolayı eğer klinik olarak bir hastada tromboembolik bir olaydan şüphelenilirse invaziv ve non-invaziv testler kullanılarak kesin tanı konulmalıdır (12).

Non-İnvaziv Testler

İmpedans pletismografi: Bu yöntemle baldır etrafına sarılan elektrotlarla venöz volümde olan değişikliklerin elektriksel ölçümü yapılır. Gebe olmayanlarda yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmasına rağmen gebelikte büyüyen uterusun iliak venlere ve inferior vena kavaya basısı nedeniyle yanlış sonuçlar verebilir (13,14).

Renkli doppler ultrasonografi: Damarlardaki kan akımını incelemekte kullanılır. Yüksek rezolüsyonlu ve yüksek frekanslı proplar kullanılarak yapılır. Gebe olmayan kadınlarda proksimal ven trombozlarında %93 sensitivite, %98 spesifite gösterir (15). Popliteal venin altındaki venlerin incelenmesinde sensitivite ve spesifitesi düşer. Gebeliğin ileriki dönemlerinde uterusun venlerde oluşturduğu bası nedeniyle yanlış pozitif sonuçlar verebilir (12).

İnvaziv Testler

Venografi: Alt ekstremitenin tromboembolik

hastalıklarında 'altın standart' test venografi'dir (16). Venografinin en büyük avantajı tüm alt ekstremit venlerini, bacak venlerinden kommon iliak vene kadar doğru bir şekilde inceleme imkanı sağlamasıdır. Gebe bir kadında karın radyasyondan korunduğunda yapılan venografide fetüs 0.050 rad'tan daha az radyasyona maruz kalır. Bu da zarar açısından oldukça düşük bir değerdir (17). Çoğu yazara göre antikoagülan tedavinin gebelikte oluşturduğu riskler nedeniyle non-invaziv testler pozitif veya çelişkili ise gebelere kesin tanı için venografi yapılmalı ve antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Eğer non-invaziv testler negatif ise ve klinik şüphe kuvvetliyse tromboembolinin oluşturduğu riskler nedeniyle venografi yapılmalıdır (12).

Pulmoner Tromboemboli (PTE)

PTE semptomları dispne, takipne, göğüs ağrısı, öksürük, panik ve taşikardidir. Bu semptomların geniş bir spektrum göstermesi tanıyı güçleştirir. Özellikle gebelik esnasında dispne ve takipne gibi bulguların normalde de bulunması tanıyı daha da güçleştirir (12).

Elektrokardiografi (EKG), akciğer grafisi, arterial kan gazı değerlendirmesi tanıya ya da diğer etyolojilerin tanımlanmasında yardımcı olabilir. Antero-posterior ve lateral akciğer grafisi hastanın şikayetlerine neden olabilecek diğer hastalıkların ekartasyonunda faydalıdır (18,19). EKG de ST ve T dalga değişiklikleri PTE vakalarının %70'inde görülebilir ancak spesifik değildir (20).

Oda havasında arterial oksijen basıncının 85 mm Hg altında olması PTE olasılığını artırır ancak spesifik değildir. Arterial oksijen basıncının 85 mm Hg'den fazla olduğu PTE vaka sayısı tüm vakaların %10-15'idir (19). Gebelerde arterial oksijen basıncı sırt üstü yatar pozisyonda oturur pozisyona göre 15mm Hg düşüktür. Buna dikkat edilmelidir (21).

PTE tanısında bir sonraki basamak ventilasyon perfüzyon sintigrafisidir. Akut dönemde çekilen ve normal bulunan perfüzyon sintigrafisi PTE'yi ekarte ettirir. Bir veya daha fazla lobar veya segmental perfüzyon defekti, aynı alanlarda ventilasyonun normal olması PTE olasılığını artırır. Ventilasyon perfüzyon sintigrafisi esnasında radyonükleid ajanlar kullanılır. Bunların fetüse verdiği radyoaktif etki az olmasına rağmen dikkatli olmak gerekir (20).

Brakial veya femoral yolla yapılan pulmoner anjiyografi pulmoner tromboemboli teşhisinde 'altın standart'tır. Pulmoner anjiyografi esnasında çok sayıda röntgen filmi çekilir. Fetüsün aldığı radyasyon brakial yolla uygulandığında 0.050 rad, femoral yolla uygulandığında 0.221 rad'tır (12).

Gebelik ve Puerperal Dönemde Tromboemboli Geçiren Hastalara Yaklaşım

Tromboembolik hastalıkların tedavisinde antikoagülan ajanların kullanılması esastır. Ancak bir takım

konservatif yaklaşımlarla hastanın rahatlaması sağlanabileceği gibi antikoagülan tedavinin etkinliği de arttırılabilir (5).

Derin Ven Trombozu

Derin ven trombozu olan ekstremitenin elevasyonu ve yatak istirahati venöz dönüşü arttırarak ödemin azalmasını sağlar. Yatağın ayak ucu yükseltilerek yapılan trendelenburg pozisyonu, ayak altına yastık konularak yapılan yükseltme işleminden daha iyidir. Çünkü bacak altına yastık konulduğunda kalçadan kıvrılma olur ve sonuçta femoral kan akımı engellenir. Belirli aralıklarla her iki ekstremiteye fleksiyon ve ekstansiyon hareketleri yaptırmak fayda sağlar. Semptomlar yatıştığında hasta mobilize edilmelidir. Çünkü uzun süreli yatak istirahati venöz stazı arttırır. Yatak istirahatinin embolinin hareketini engellediğine dair herhangi bir kanıt yoktur. Etkilenen bölgeye sıcak havlu yada kompres uygulanması yararlı olabilir (5). Ağrı için analjezik gerekli olursa antikoagülasyon esnasında aspirin gibi analjezikler platelet fonksiyonunu etkilediğinden kullanılmamalıdır. Antiinflamatuvar bazı ilaçlar yararlı olabileceği halde gebelikte kullanılması sakıncalıdır (12).

İyi bir tasarımla yapılan elastik çoraplar venöz akımı arttırır. Basınç ayaktan uyluğa doğru azalacak şekilde olmalıdır. Günümüzde moda olan elastik bandajlar hızlı yada bilinçsiz sarılma nedeniyle yukarıya doğru daha sıkı sarılmakta ve venöz dönüşü engelleyebilmektedir (5).

Pulmoner Tromboemboli

Eğer embolinin kaynağı olarak alt ekstremitte düşünülüyorsa ona yönelik tedaviler planlanmalıdır. Gebelik esnasında oksijen tedavisi çok önemlidir. Çünkü maternal hipoksiye bağlı olarak fetüs etkilenebilir yada ölebilir. Maternal arterial oksijen basıncı 70 mm Hg üzerinde tutulmalıdır. Pulmoner ödem varsa pozitif basınçlı oksijen gerekli olabilir. Morfin yada meperidin hastayı ağrıdan yada panik durumundan kurtarmakta yararlıdır. En az 5-7 gün yatak istirahati verilmeli, kabızlık önlenerek defekasyon esnasında ıkmak engellenmelidir. Gerekirse gaita yumuşatıcılar kullanılmalıdır. Eğer akut PTE'ye bağlı şok tablosu gelişmişse vazoaktif aminler kullanılabilir. Aminofilin refleks vazospazmı azaltıcı ve diüretik etkilidir. Pulmoner ödem gelişirse faydalı olur (5).

Gebelik ve Puerperal Dönemde Tromboemboli Geçiren Kadınlarda Antikoagülan Tedavi Hakkında Görüşler

Venöz tromboemboli teşhis edildiğinde, trombüsün yayılmasını, rekürrens oluşumunu, DVT olgularında PTE oluşma riskini önlemek için ve venöz akımı yeniden sağlamak için hızlı bir şekilde ve uzun süreli antikoagülasyon gereklidir (12). Gebelik esnasında antikoagülan tedavi, akut tromboembolik olaylarda, tromboemboli için

risk teşkil eden kişilerde profilaksi amacıyla ve antifosfolipid antikor sendromu olan kişilerde fetal kaybı ve tromboemboli gelişimini engellemek için kullanılır. Günümüzde tromboembolik olaylar anne ve fetüs için büyük risk teşkil etmesine rağmen tedavi konusunda prospektif çalışmalar yeterli değildir ve sonuçlar da çelişkilidir. Çünkü antitrombotik ajanların anne ve fetüste oluşturduğu riskler nedeniyle kadınlar ya çalışmaya katılmamakta yada araştırmacılar tarafından çalışmaya dahil edilmemektedirler (22).

I. Antepartum Dönemde Yaklaşım

Heparin Tedavisi

Heparinin büyük moleküler yapısı ve negatif yüklü olması plasentayı geçmesine engel olduğu gibi süte geçmesine de izin vermez. Bu nedenle heparin gebelik ve laktasyon döneminde güvenle kullanılabilir. Glukozaminoglukan yapısındadır ve molekül ağırlığı 40.000 daltondur. Heparin antikoagülan etkisini antitrombin III'e bağlanarak ve aktivitesini arttırarak gösterir. Antitrombin III'e bağlanması sonucu trombin (faktör II) inhibisyonunu ve koagülasyon faktörlerinden faktör IXa, Xa inhibisyonunu arttırır. Fibrinolizis ve trombüs erimesini doğrudan etkilemez (5,12,22).

Heparin oral kullanıldığında etkisizdir. İntravenöz (I.V) kullanımı tercih edilir. Subkutan olarak kullanıldığında absorpsiyonu iyidir. Ancak intramusküler (I.M) kullanımı önerilmez, çünkü uygulama yerinde hematoma oluşma riski yüksektir. Yarı ömrü 30-90 dakikadır ve doza bağlı olarak değişir. Sabit bir dolaşım seviyesine yükleme dozunu takiben devamlı olarak verilen infüzyonla ulaşılır. Pratikte intermitant I.V ve intermitant subkutan kullanım şekli de mevcuttur. Yalnız intermitant kullanım dolaşımında peak yapabilir ve devamlı infüzyon oranla 7 kat fazla kanama komplikasyonu oluşturur (5).

Heparin tedavisi değişik klinik parametrelerle takip edilebilir. Bu parametreler heparinin koagülasyon kaskadında etkisini ve spesifik koagülasyon faktörlerinin inhibisyon oranını gösterir. En yaygın olarak kullanılan parsiyel tromboblastin zamanı (aPTT) ile yapılan takiptir. Bir çok farklı çalışmadan çıkan sonuç; aPTT değerinin hastanın bazal aPTT değerinin 1.5-2.5 katı arasında tutulmasının en az rekürrensle birlikte olduğu şeklindedir (23). APTT'ye alternatif olarak heparin tedavisi monitorizasyonu kan heparin düzeyi takibi ile de yapılabilir. 0.2-0.4 Ü/ml heparin kan düzeyi efektif olarak trombüs yayılımını engeller (24,25). Levine tarafından yapılan bir çalışmaya göre monitörizasyon kan heparin seviyesi ile yapıldığında, aPTT ile yapılan monitorizasyona göre tedavide daha az heparin kullanılmıştır (24).

Heparin monitörizasyonu tedavinin başladığı ilk birkaç gün sık aralıklarla, tercihen de her 4-6 saatte bir yapılmalıdır. Efektif ve stabil bir tedavi düzeyine ulaşıldığında günlük takibe geçilebilir. Genel olarak gebe

olmayan kadınlarda DVT ve PTE'de İ.V heparinizasyon süresi 5-7 gündür. Son yayınlarda 5 günlük tedavinin de aynı etkiyi gösterdiği rapor edilmiştir (26,27).

Gebelikte heparin tedavisi sıklıkla sorun oluşturmaktadır. Çünkü gebelik esnasında heparin gereksinimi artar ve sonuçta gebeliğin gidişi esnasında etkin antikoagülan düzeyini ayarlamak zorlaşır. Gebelikte plazma volümü artışı, renal klerens artışı, dolaşımda bulunan faktör VII, VIII, IX, X gibi pıhtılaşma faktörleri ve fibrinojenin artışı, plasental heparin yıkımı nedeniyle heparin gereksinimi normal bir kadına oranla gebe kadında daha fazladır (22). Gebe olmayan bir kadında terapötik seviyeyi sağlamak ve idame ettirmek için 24 saatte gerekli olan heparin dozu 30.500-36.000 Ü iken, (28) gebe kadında terapötik aPTT seviyesini sağlamak için 24 saatte 40.000 Ü heparin gerekli olabilir. Hatta subkutan heparin kullanıldığında İ.V kullanıma oranla biyoyararlanım düştüğünden terapötik aPTT seviyesine ulaşmak için 8 saatte bir 20.000 Ü heparin uygulamak gerekebilir (29,30).

Gebelik esnasında tromboemboli geçiren hastalarda antikoagülan tedavi konusunda çalışmaların yetersizliği nedeni ile henüz tam bir görüş birliği mevcut değildir.(12,22) Ancak Toglia ve Hyers yayınladıkları raporlarında gebelik esnasında heparinle antikoagülan tedaviye gebe olmayan kadınlarda başlanan dozla başlanmasını daha sonra da aPTT değerinin bazal değerinin 1.5-2.5 katı yada kan heparin seviyesinin 0.2-0.4 Ü/ml seviyesi sağlanana kadar doz ayarlaması yapılmasını önermişlerdir (12,31). Bu durumda gebelik esnasında tromboembolik olay saptandığında izlenecek yol şöyledir:

- Tam kan sayımı, aPTT, protrombin zamanı (PTZ) tespiti yapılır.
- 5000 Ü yada 80 mg/kg İ.V heparin bolus tarzında yükleme dozu olarak verilir.
- İdame dozu olarak DVT'de 1300 Ü/saat, PTE'de 1500 Ü/saat devamlı infüzyon başlanır.
- 6 saat sonra aPTT ölçümü yapılır ve infüzyon hızı aPTT bazal değerinin 1.5-2.5 katı olacak şekilde ayarlanır.
- Eğer aPTT yeterince uzamazsa infüzyon hızı artırılır yada 5000 Ü heparin tekrar bolus tarzında verilebilir.
- APTT değerine ilk 24 saat 6 saatte bir, hedeflenen terapötik aralığa ulaşıldığında da günlük takibe geçilir.
- Günlük yada gün aşırı olarak tedavinin ilk 10 günü trombosit sayımı yapılır (31).

İ.V heparin tedavisine 5-7 gün, semptomlar kaybolana kadar ya da rekürrensle ilgili bulgu saptanmayınca kadar devam edilir (5). Stabilizasyon sağlandıktan sonra ayarlanmış düşük doz heparin protokolü ile subkutan olarak tedaviye devam etmek en mantıklı seçimdir (32). Subkutan enjeksiyon sonrası heparinin peak plazma seviyesine ulaşması 2-4 saat alır. Lateral karın duvarı tercih edilen bölgedir. Hasta enjeksiyondan sonra enjeksiyon

yerine 10 dk. kadar bası uygularsa lokal hematoma oluşması engellenir. Antikoagülan tedaviye gebelik süresince ve postpartum 6 hafta boyunca devam edilmelidir (33).

Gebe olmayan kadınlarda düşük doz heparinle yapılan uzun süreli tedavilerde oldukça yüksek oranlarda rekürrensler saptanmıştır (2x5000 Ü subkutan/gün). Gebelik esnasında heparin ihtiyacı daha da arttığından düşük doz protokolü yetersiz kalacaktır (33). Gebelikte İ.V tedaviyi takip eden subkutan heparin tedavisinde en mantıklı yol: kullanılan İ.V heparin miktarını ikiye bölüp 12 saat arayla vermektir. Daha sonra her 6 saatte bir aPTT değerine bakılarak bazal değerinin 1.5-2.5 katı olacak şekilde ya da dolaşımdaki heparin konsantrasyonu 0.2-0.3 Ü/ml olacak şekilde dozun ayarlanmasıdır. APTT değeri terapötik aralığa ulaştığında ve sabitleştiğinde hasta taburcu edilebilir. Antenatal takip esnasında haftada bir aPTT değeri ile antikoagülasyon takip edilir. Bu tedavi rejimine postpartum 6 hafta boyunca devam edilir yada oral warfarin tedavisine geçilir (34,35).

Gebelik esnasında infüzyon pompası aracılığı ile subkutan heparin tedavisine yönelik araştırmalarda mevcuttur. Ancak çalışmalarda kanama, enjeksiyon yerinde ürtikeryal lezyon oluşması gibi komplikasyonlara sık rastlandığından bu yöntemin kullanılabilirliği sınırlıdır (34,36,37).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Düşük moleküler ağırlıklı heparinler standart heparinden depolimerizasyon yoluyla elde edilirler. Günümüzde düşük moleküler ağırlıklı heparinler tromboemboli tedavisinde heparinin yerini yavaş yavaş almaya başlamışlardır. Büyüklükleri heparinin üçte biridir ve ortalama molekül ağırlıkları 4000-5000 daltondur. Selektif olarak faktör Xa'yı inhibe ederler. Trombin üzerindeki etkileri ise sınırlıdır. Trombin üzerindeki etkilerinin sınırlı olması nedeniyle kanama zamanını çok arttırmazlar (38). Düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin standart heparine göre bir çok avantajları vardır: yarılanma ömürleri uzundur ve daha az oranda proteinlere bağlanırlar bu nedenle günde tek doz kullanıma uygundur (39). Düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin trombositler üzerine etkileri minimaldir ve vasküler permeabiliteyi çok az etkilerler. Bu nedenle heparine oranla daha az mikrovasküler kanama ve trombositopeni oluştururlar (22,35). Heparine bağlı osteoporoz riskinin düşük olduğu bildirilmesine rağmen(40) vertebra kemik dansitometresinde düşme yaptığını yazan yayınlar mevcuttur (41,42). Düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin antikoagülan etkisi aPTT ile korele değildir. Tedavi etkinliğini değerlendirmede en iyi parametre antifaktör Xa seviyesidir (22).

Gebe olmayan kadınlarda akut proksimal DVT tedavisinde heparin kadar hatta daha etkili olduğuna dair kanıtlar olmasına rağmen (43,44) gebelikte akut DVT tedavisinde kullanımına ilişkin çok az yayın vardır. Yayınlanan araştırmaların çoğu Avrupa ülkelerindedir

ve fikir birliğine varılan tek nokta düşük moleküler ağırlıklı heparinlerin plasentadan geçmediğidir (45,46). Dalteparin, enoxaparin (clexane), nadroparin (fraxiparin) gebelerde profilaktik amaçla kullanılabilir. Gebelerde plazma volümü ve glomerüler filtrasyon hızı arttığından daha yüksek dozlara gerek vardır. 2.500-20.000 Ü dalteparin tek yada bölünmüş dozlar halinde subkütan enjeksiyonla profilaktik amaçla kullanılabilir (42,47). Enoksaparin ise 20-40 mg/gün dozda bu etkiyi sağlar (48,49).

Trombolitik Ajanlar

Trombolitik ajanlar (streptokinaz, ürokinaz, doku plazminojen aktivatörleri) trombüsü, plazminojeni aktif plazmine çevirerek eritirler (22). Gebelikte kullanımı hayati önem taşıyan durumlar haricinde rölatif kontrendikasyon içerir. Çünkü çok ciddi maternal ve fetal hemorajiye neden olabilirler. Eğer trombolitik tedavi doğum esnasında verilecek olursa önemli oranda postpartum ve intrapartum hemoraji oluşur. Heparin tedavisi alanlarda %2 oranında hemoraji görülürken, trombolitik ajan tedavisi alanlarda %8.1 hemoraji olgusu rapor edilmiştir (50).

Warfarin

Warfarin antikoagülan etkisini vit K üzerinden gösterir. Karaciğerde yapılan pıhtılaşma faktörleri faktör II, VII, IX, X'un sentezlerini karboksillenme basamağını önlemek sureti ile engeller. Gebelik esnasında warfarin deriveleri kullanıldığında plasentadan kolaylıkla geçer ve fetal neonatal hemoraji olasılığını önemli ölçüde artırır. Ayrıca gebeliğin ilk trimesterinde kullanıldığında %0-67 arasında değişen oranlarda kondromalazi punktata (epifiz defektleri, nazal hipoplazi, ekstremitte hipoplazileri) benzeri bir embriyopati oluşturduğu rapor edilmiştir (51,52).

Warfarinin gebeliğin 2. 3. trimesterinde kullanımıyla fetal kanama ve buna bağlı fetal kayıp olabilir. Ek olarak merkezi sinir sistemi anormallikleri (dorsal orta hat defekti, serebellar atrofi, mikrosefali, mental retardasyon), oftalmolojik anormallikler (optik atrofi) de oluşabilir (52). İmmatür fetal karaciğer vit K bağımlı pıhtılaşma faktörlerini düşük oranda üretir bu nedenle plasentadan geçen warfarin fetüste daha fazla antikoagülan etki gösterir. Sonuç olarak da warfarin tedavisine bağlı fetal kanama ve kayıp oranı artar (53,54).

II. Doğum Eylemi ve Doğum Esnasında Yaklaşım

Doğum eylemi esnasında ve doğumda antikoagülan tedavi genellikle büyük bir problem oluşturmaz. Düzenli uterus kontraksiyonları esnasında heparin tedavisinin kesilip kesilmemesi konusunda görüşler çelişkilidir, ancak kesilmesi gerektiğini söyleyenler çoğunluktadır. Bazı otoriteler ise eylem esnasında düşük doz subkütan heparin tedavisinin, 8-12 saatte bir 2500-5000 ünite olacak şekilde devamını önermektedirler. Dahlman ve Bonnar spontan vajinal doğum esnasında kan heparin seviyesi 0.4 Ü/ml altında

olduğunda hemoraji riskinin minimal olduğunu bildirmişlerdir. Sezaryen sonrası antikoagülan tedavi alanlarda kan kaybının anlamlı ölçüde arttığına dair rapor yoktur. (55,56)

Antikoagülan tedavi alan hastalarda epidural anestezi uygulanması planlanıyorsa, hastanın aPTT düzeyi normal sınırlarda ise ve işlemden 4-6 saat önce heparin alınmışsa epidural anestezi uygulanması kontrendikedir. Ancak bir sonraki antikoagülan dozu kateter çekilinceye kadar yapılmamalıdır (57).

Eğer doğum esnasında aPTT değeri 2.7 kattan yüksekse heparini nötralize etmek için protamin sülfat verilebilir. 1mg protamin sülfat 100 Ü heparini nötralize eder. Protamin sülfatın dozu tek kullanımda 50 mg'ı aşmamalı ve yavaş verilmelidir (58). Antikoagülan tedaviye postpartum dönemde eğer hasta stabilse 4-6 saat sonra yeniden başlanabilir. İ.V yükleme dozu olarak 5000 Ü heparin verildikten sonra doğum öncesi dozda heparin infüzyonuna geçilir ve aPTT takibi ile doz ayarlanır. Hasta oral alabildiği an warfarinde başlanır ve warfarinle antikoagülan tedaviye en az postpartum 6 hafta devam edilir (12).

III. Puerperal Dönemde Oluşan Tromboembolik Olaylarda Yaklaşım

Postpartum dönemde tromboemboli gelişen hastalar gebe olmayan kadınlar gibi tedavi edilir. İ.V heparin aPTT'yi normalin 1.5-2.5 katına çıkaracak şekilde başlanır ve ayarlanır. 5-7 gün devam edilir (31). Warfarin heparin tedavisinin ilk günü başlanmalıdır (26,31). İdame dozu ise protrombin zamanına bakılarak yada yeni bir parametre olan international normalized ratio (INR)'ye bakılarak ayarlanır. Protrombin zamanı bazal değer 1.5-2.5 katı olacak şekilde INR ise 2.0-3.0 aralığında olacak şekilde ayarlanır. Warfarin tedavisine rekürrensi minimale indirmek için en az 3 ay devam edilmeli, teratojen bir ilaç olduğu için uygun kontrasepsiyon yöntemiyle aile planlaması yapılmalıdır. Warfarin ve heparin sütte önemli oranlarda bulunmadığı için emziren kadınlarda kontrendike değildir (33,59).

Tedavi Komplikasyonları

Kısa ve uzun süreli heparin tedavisinin gebe kadınlarda oluşturduğu riskler, yüksek doza bağlı kanama, trombositopeni, osteoporoz, doz yetersizliğine bağlı rekürrenstir.

Ginsberg tarafından 100 gebe kadında yapılan bir çalışmada gebelik esnasında uzun süre heparin kullanan hastalarda klinik olarak önemli derecede olan kanama insidansı %2 bulunmuştur. Bu nedenle heparin anne ve fetus için tedavi dozlarında oldukça güvenli bir ilaçtır. Aynı çalışmada prematürite, abortus, ölü doğum, neonatal ölüm, konjenital anomali oranlarının normal gebelerden farklı olmadığı görülmüştür (60).

Osteoporoz uzun süreli heparin tedavisi alanlarda sık görülen bir durumdur. Uzun süreli heparin tedavisi alan

gebelerde çeşitli kırık vakaları rapor edilmektedir (61,62). Son çalışmalara göre bir aydan uzun süre heparin tedavisi alanların 1/3'ünde kemik dansitometresi azalması saptanmış olup uzun süre tedavi alanlarda semptomatik kırık insidansı %2 olarak bulunmuştur (63,64). Bir kısım yazar oluşan dansitometrik değişikliklerin geçici olduğunu belirtmektedir ancak araştırmalar yetersizdir.

Heparinin neden olduğu trombositopeni insidansı %3'ün altındadır. İki şekilde oluşabilir:

1. Erken, hafif, geçici, non-immun trombositopeni. Genellikle tedaviye başlandıktan 2-5 gün içinde ortaya çıkar ve ciddi problemler yaratmaz.

2. Geç, ciddi, immün trombositopeni. Geç tip immün trombositopeni genellikle tedavi başlangıcından 10 gün sonra oluşur. Immunglobülin G'ler rol oynar ve trombosit sayısı 100.000'in altına düşer. Ağır vakalarda arterial ve venöz tromboz riski önemli ölçüde artar (65). Warkentin heparin kullanan hastalarda (2x7500 Ü/gün) immün trombositopeni oranını %1-3 oranında bulurken, düşük molekül ağırlıklı heparin kullanan hastalarda trombositopeni saptamamıştır. Bu nedenle heparin tedavisi alan hastalarda ilk 10 gün içinde trombositler yakından takip edilmelidirler (39).

KAYNAKLAR

- Price DT, Ridker PM. Factor V Leiden mutation and risks for thromboembolic disease: A clinical perspective. *Ann Intern Med.* 1997; 127:895-903.
- Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. NIH Consensus Development. *JAMA* 1986; 256:744-9.
- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanović B, et al. A population-based perspective hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DVT Study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 933-8.
- Kniffin WD Jr, Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep vein thrombosis in the elderly. *Arch Intern Med* 1994; 154:861-6.
- Laros RJ Jr. Thromboembolic disease. In: Creasy RK, Resnik R, editors. *Maternal-fetal medicine: principles and practice.* 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 792-803.
- Sachs BP, Brown DAJ, Driscoll SG, et al. Maternal mortality in Massachusetts: trends and prevention. *N Eng J Med* 1987; 316:667-72.
- Högberg U. Maternal death in Sweden 1971-80. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 65:161-7.
- Kjellberg U, Andersson NE, Rosen S, Tengborn L, Helgren M. APC resistance and other haemostatic variables during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 1999; 81:527-31.
- Sipes SL, Weiner CP. Venous thromboembolic disease in pregnancy. *Semin Prenatol* 1990; 14:103-18.
- Treffers PE, Huidekoper BL, Weenink GH, Kloosterman GJ. Epidemiological observations of thromboembolic disease during pregnancy and in the puerperium, in 56.022 women. *Int J Gynecol Obstet* 1983; 21:327-31.
- Kierkegaard A. Incidence and diagnosis of deep vein thrombosis associated with pregnancy. *Acta Obstet and Gynecol Scand* 1983; 62:239-43.
- Toglia MR, Nolan TE. Venous thromboembolism during pregnancy: A current review of diagnosis and management. *Obstet Gynecol Survey* 1997; 52(1):60-72.
- Wheeler HB. Diagnosis of deep vein thrombosis: review of clinical evaluation and impedance plethysmography. *Am J Surg* 1985; 150:7-13.
- Clarke-Pearson DL, Jelowsek FR. Alteration of occlusive cuff impedance plethysmography results in the obstetric patients. *Survey* 1981; 89:594-8.
- White RH, McGahan JP, Dashbach MM. Diagnosis of deep vein thrombosis using duplex ultrasound. *Ann Intern Med* 1989; 111:297-304.
- Weinmann EE, Salzman EW. Deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 331:1630-41.
- Ginsberg JS, Hirsch J, Rainbow AJ. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989; 61:189-96.
- Bell WR, Simon TL, DeMets DL. The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. *Am J Med* 1977; 62:335-60.
- Stein PD, Terrin ML, Hales CA. Clinical, laboratory, roentgenographic, and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no preexisting cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991; 100:598-603.
- Şahin A. Gebelik ve akciğer. Kişnişiçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS.(ed): *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.* 1. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 1996: 351-63.
- Ang CK, Tan TH, Walters WA. Postural influence on maternal capillary oxygen and carbon dioxide tension. *Br Med J* 1969; 4: 201-3.
- Barbour AL. Current concepts of anticoagulant therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1997; 24(3):499-521.
- Basu D, Gallus A, Hirsch J. A prospective study of the value of monitoring heparin treatment with the activated partial thromboplastin time. *N Eng J Med* 1972; 287:324-7.
- Levine MN, Hirsch J, Gent M. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin. *Arc Intern Med* 1994; 154:49-56.
- Brill-Edwards P, Ginsberg JS, Johnston M. Establishing a therapeutic range for heparin therapy. *Ann Intern Med* 1993;119:104-9.
- Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 322:1260-64.
- Gallus A, Jackaman J, Tillett J. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986; 2:1293-96.
- Hirsch J. Heparin *N Engl J Med* 1991; 324:1565-74.
- Barbour LA, Pickard JA. Controversies in thromboembolic disease during pregnancy: A critical review. *Obstet Gynecol* 1995; 86:621-33.
- Brancazio LR, Roperti KA, Stierer R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during the early third trimester of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1240-45.
- Hyers TM, Hull RD, Weg JG. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1995; 108:Suppl:335-51.
- Thomas DP, Sagar S, Stamatakis JD. Plasma heparin levels after administration of calcium and sodium salts of heparin. *Thromb Res*

- 1976; 9:241-8.
33. Ginsberg JS, Hirsch J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 1995; 108(Suppl):305-11.
 34. Hull R, Rsakob G, Hirsch J. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Eng J Med* 1986; 315:1109-14.
 35. Hull R, Delmore TJ, Carter C. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long term treatment of venous thrombosis. *N Eng J Med* 1982; 306:189-94.
 36. Barss VA, Schwartz PA, Green MF. Use of the subcutaneous heparin pump during pregnancy. *J Rep Med* 1985; 30:899-901.
 37. Floyd RC, Gookin KS, Hess LW. Administration of heparin by subcutaneous infusion with a programmable pump. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:931-3.
 38. Lensing AWA, Prins MH, Davidson BL. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight-heparins: A meta analysis. *Arc Intern Med* 1994; 155:601-7.
 39. Warkentin TE, Levine MN, Hirsch J. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight-heparins or unfractionated heparin. *N Eng J Med* 1995; 332:1330-35.
 40. Monreal M, Lafoz E, Olive A. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low-molecular-weight-heparin in patients with venous thromboembolism and contraindications for coumarin. *Thromb Haemost* 1994; 71:7-11.
 41. Shefras J, Farquarson RG. Bone density in pregnant women receiving heparin. *Eur J Obstet Gynecol* 1996; 65:171-4.
 42. Hunt PJ, Doughty HA, Majumdar G. Thrombophylaxis with low-molecular-weight-heparin in high-risk pregnancies. *Thromb Haemost* 1997; 77(1):39-43.
 43. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1996; 335(24):1816-28.
 44. Siragusa S, Cosmi B, Piovella F. Low-molecular-weight-heparins and unfractionated heparin in the treatment of patients with acute venous thromboembolism: Results of a meta-analysis. *Am J Med* 1996; 100:269-77.
 45. DeBoer K, Heyboer H, ten Cate JW. Low-molecular-weight-heparin treatment in a pregnant women with allergy to standard heparins and heparanoid. *Thromb Haemost* 1989; 61:148.
 46. Rasmussen C, Wadt B, Jacobsen B. Thromboembolic prophylaxis with low-molecular-weight-heparin during pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1994; 147:121-5.
 47. DeLoughery TG, Goodnight SH. The hypercoagulable states: Diagnosis and management. *Semin Vasc Surg* 1993; 6:66-74.
 48. Gillis S, Shushan A, Eldor A. Use of low-molecular-weight-heparin for prophylaxis and treatment of thromboembolism in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1993; 39:297-301.
 49. Sturridge F, de Swiet M, Letsky E. The use of low-molecular-weight-heparin for thromboprophylaxis in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 101:69-71.
 50. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50(7):534-41.
 51. Holzgreve W, Carey JC, Hall BD. Warfarin-induced fetal abnormalities. *Lancet* 1976; 2:914-5.
 52. Wong W, Cheng CH, Chan KC. Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy. *Am J Med Genet* 1993; 145:17-21.
 53. Born D, Martinez EE, Almeida PAM. Pregnancy in patients with prosthetic heart valves: The effects of anticoagulation on mother, fetus, neonate. *Am Heart J* 1992; 124:413-7.
 54. Pavankumar P, Venugopal P, Kaul U. Pregnancy in patients with cardiac valve: A 10 year experience. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 22:19-22.
 55. Dahlman TC, Hellgren MS, Blomback M. Thrombosis prophylaxis in pregnancy with the use of subcutaneous heparin adjusted by monitoring heparin concentration in plasma. *Obstet Gynecol* 1989; 161:420-5.
 56. Bonnar J. Venous thromboembolism and pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1981; 8:455-73.
 57. Horlocker TT. Central neural blockage for patients receiving anticoagulants. In: Barash PG, Culler BF, Stoelling RK, ed. *Clinical Anesthesia*, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Co. *Clin Anesthesia Updates*, 1994: 5(2):1-9.
 58. Knuppel RA, Petrucha RA. The anticoagulated patient in labor: An obstetric dilemma. *South Med J* 1981; 74:1084-87.
 59. Hirsch J, Dalen J, Deykin D. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness and optimal therapeutic range. *Chest* 1995; 108(suppl):312-6.
 60. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsch J. Heparin therapy during pregnancy: Risks to the fetus and mother. *Arc Intern Med* 1989; 149:2233-36.
 61. Wise PH, Hall AJ. Heparin induces osteopenia in pregnancy. *Br Med J* 1980; 281:110-1.
 62. de Swiet M, Dorrington-Ward P, Fidler J. Prolonged heparin therapy in pregnancy causes bone demineralisation. *Br J Obstet Gynecol* 1983; 90:1129-34.
 63. Dahlman T, Lindvall N, Hellgren M. Osteopenia in pregnancy during long term heparin treatment: A radiological study postpartum. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97:221-8.
 64. Barbour La, Kick SD, Steiner JF. A prospective study of heparin-induced osteoporosis using bone densitometry. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:862-9.
 65. Schmitt BP, Adelman B. Heparin associated thrombocytopenia: A Critical review and pooled analysis. *Am J Med Sci* 1993; 305:208-15.