

BÖLÜM 24

GEBELİKTE VENÖZ TROMBOEMBOLİK HASTALIKLAR VE TEDAVİSİ

Mehmet İrfan KÜLAHÇIOĞLU¹

Giriş

Gebe bir kadında tromboemboli görülme olasılığı diğer kadınlara kıyasla 4-5 kat daha fazladır. Prevalansı 1000 gebelikte 0.5-2 şeklindedir (1). Gebelikte hareket kabiliyetinin azalması, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içmek, SLE hastalığı, antitrombin 3 eksikliği, aktive protein C rezistansı, antifosfolipid sendromuna bağlı tromboembolik olaylara yatkınlık artar.

Virchow üçlüsü olarak bilinen durum gebelikte tromboembolizm patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Virchow üçlüsünün komponentleri venöz akımda azalma, endotel hasarı ve hiperkoagülabiliteden oluşmaktadır. Venöz akımda azalma: Büyük venlerin gebe uterus tarafından baskıya uğratılması ve venöz damarlarda gebeliğe bağlı hormonal değişiklikler nedeniyle genişleme meydana gelmesi sonucu alt ekstremelerde venöz akımda azalma meydana gelir. Endotel hasarı: Doğum başlı başına endotel hasarı meydana getirerek özellikle postpartum dönemde tromboemboli riskini artırır. Forseps, vakum kullanımı ya da sezaryen ile doğum endotel hasar miktarını artırmaktadır (2).

Hiperkoagülabilitate : Gebelikte faktör 1 2, 7 8

9 10 miktarı artar protein S miktarı azalır. Fibrinolitik inhibitörler PAI-1 ve PAI-2 miktarı artar. İkinci ve üçüncü trimesterde aktive protein C rezistansı artar (Tablo 1).

Tablo 1. Gebelik sırasında koagülasyon sisteminde görülen değişiklikler

Koagülasyon faktörleri	Prokoagülanlar
Fibrinojen	Artar
Faktör VII	Artar
Faktör VIII	Artar
Faktör X	Artar
Von Willebrand faktör	Artar
Plazminojen aktivatör inhibitör-1	Artar
Plazminojen aktivatör inhibitör-2	Artar
Faktör II	Değişmez
Faktör V	Değişmez
Faktör IX	Değişmez
Antikoagülanlar	
Serbest protein S	Azalır
Protein C	Değişmez
Antitrombin III	Değişmez

¹ Uzm. Dr. Mehmet İrfan KÜLAHÇIOĞLU, SBÜ Gazi Yaşargil Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Uzmanı, Perinatoloji Yandal Uzmanı, kmehmetirfan@yahoo.com



tolere edilir (49, 50).

Trombolitik Tedavi / Trombektomi

Trombolitik ajanlarla tedaviye bağlı teratojenite bildirilmemiştir. Pulmoner emboliye bağlı dirençli hipotansiyonu olan ağır vakalarda trombolitik tedavi denenebilir (51). 172 tane trombolitik ajan ile tedavi edilen gebe hastada maternal mortalite % 1 civarında, fetal kayıp % 6 civarında, tedaviye bağlı şiddetli kanama miktarı % 8 civarında bulunmuştur (52 -54). Diğer tedavilerin başarısız olduğu durumlarda trombektomi hayat kurtarıcı bir yöntem olarak ön plana çıkar (55).

Sonuçlar ve Öneriler

Gebe bir kadında tromboemboli görülme olasılığı diğer kadınlara göre 4-5 kat artmıştır. Gebelikte venöz tromboemboli olgularının % 75'i derin ven trombozu şeklinde görülürken % 20-25'inde pulmoner emboli şeklinde görülür.

Gebelik ve postpartum dönemde tam doz DMAH ilk tedavi seçeneğidir. Günde tek doz ya da günde iki doz şeklinde uygulama aynı etkinliktedir. Rutin antifaktör Xa ölçümü önerilmemektedir. Sekonder koruma amaçlı akut tedavi sonrası tam doz antikoagülasyondan mini doz antikoagülasyona geçilmesi durumu halen netlik kazanmamıştır. Gebelikte vitamin K antagonisti, direkt oral antikoagülan, fondaparinux ve danaporoidin kullanımı önerilmemektedir. VTE geçiren hastalar gebelik boyunca dikkatli bir şekilde izlenmelidir. Eğer gebeliğin 37 haftasından sonra VTE gelişmişse, doğum anında pulmoner emboli gelişme riski yüksektir. Böyle vakalarda hemen DMAH ile tam doz antikoagülasyona geçilmelidir. Doğuma yakın dönemde kısa yarı ömrü nedeniyle aPTT ayarlı fraksiyone olmayan heparin infüzyonuna geçilmelidir ve beklenen doğum öncesi infüzyon kesilmeli ya da emboli açısından yüksek riskli hastalarda infüzyon dozu düşürülmeli ve doğumun aktif fazından sonra fraksiyone olmayan heparin kesilmelidir. Unutulmamalıdır ki tam doz antikoagülasyon alan hastalarda dahi

doğum sonrası önemli miktarda postpartum kanama meydana gelmemektedir. Antikoagülasyona akut ataktan sonra en az 3 ay ya da postpartum dönemdeyse en az 6 hafta devam edilmelidir.

Anahtar Kelimeler : Tromboembolizm, koagülasyon, antikoagülan ilaç, heparin, fraksiyone olmayan heparin, venöz tromboembolizm, derin ven trombozu, pulmoner emboli, trombolitik tedavi, trombektomi, vena cava inferior filtresi, fondaparinux, danaporoid, DMAH, antitrombin 3 eksikliği, aktive protein C rezistansı, antifosfolipid sendromu antifaktör Xa, postpartum kanama, maternal mortalite.

KAYNAKLAR

1. Thromboembolism in pregnancy. Practice Bulletin No. 123. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2011; 118:718-29.
2. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. N Engl J Med 2008;359:2005.
3. Kamel H, Navi BB, Sriram N, Hovsepian DA, Devereux RB, Elkind MS. Risk of a thrombotic event after the 6-week postpartum period. N Engl J Med 2014;370(14):1307-1315.
4. Sultan AA, Tata LJ, West J. Risk factors for first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population based cohort study. Br J Haematol 2012;156:366.
5. Tepper NK, Boulet SL, Whiteman MK. Postpartum venous thromboembolism; incidence and risk factors. Obstet Gynecol 2014;123.
6. Bates SM, Rajasekhar A, Middeldorp S, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: venous thromboembolism in the context of pregnancy. Blood Adv 2018;2(22):3317-335.
7. Linnemann B, Scholz U, Rott H, et al; Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Hemostasis. Treatment of pregnancy-associated venous thromboembolism - position paper from the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Hemostasis (GTH). Vasa 2016;45(02):103-118.
8. Romualdi E, Dentali F, Rancan E, et al. Anticoagulant therapy for venous thromboembolism during pregnancy: a systematic review and a meta-analysis of the literature. J Thromb Haemost 2013;11(02):270-281.
9. Hellgren M, Mistafa O. Obstetric venous thromboembolism: a systematic review of dalteparin and pregnancy. J Obstet Gynaecol 2019;39(04):439-450.
10. Nelson-Piercy C, Powrie R, Borg JY, et al. Tinzaparin use in pregnancy: an international, retrospective study of the safety and efficacy profile. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011;159 (02):293-299.
11. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: An-



- tithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012; 141:e691S.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboembolism in Pregnancy. ACOG 2018. ACOG Practice Bulletin 196.
 13. Bhutia S, Wong PF. Once versus twice daily low molecular weight heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7(07):CD003074.
 14. Voke J, Keidan J, Pavord S, Spencer NH, Hunt BJ; British Society for Haematology Obstetric Haematology Group. The management of antenatal venous thromboembolism in the UK and Ireland: a prospective multicentre observational survey. *Br J Haematol* 2007;139(04):545–558.
 15. Knight M; UKOSS. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008;115(04):453–461.
 16. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, et al. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2012;141(2 Suppl):e691S–e736S.
 17. Thomsen AJ, Greer IA. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management (Green-top guideline no. 37b). *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*; 2015:1–32.
 18. Schindewolf M, Lindhoff-Last E, Ludwig RJ, Boehncke WH. Heparin-induced skin lesions. *Lancet* 2012;380(9856):1867–1879.
 19. Schindewolf M, Gobst C, Kroll H, et al. High incidence of heparin-induced allergic delayed-type hypersensitivity reactions in pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(01): 131–139.
 20. Greinacher A. CLINICAL PRACTICE. Heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2015;373(03):252–261.
 21. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994;71(01):7–11.
 22. Dahlman TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(04):1265–1270.
 23. Le Templier G, Rodger MA. Heparin-induced osteoporosis and pregnancy. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14(05):403–407.
 24. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, Hastie TJ, Garber AM. Lowmolecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis. A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130(10):800–809.
 25. Quinlan DJ, McQuillan A, Eikelboom JW. Low-molecularweight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140 (03):175–183.
 26. Gerhardt A, Zotz RB, Stocksclaeder M, Scharf RE. Fondaparinux is an effective alternative anticoagulant in pregnant women with high risk of venous thromboembolism and intolerance to lowmolecular-weight heparins and heparinoids. *Thromb Haemost* 2007;97(03):496–497.
 27. Knol HM, Schultinge L, Erwich JJHM, Meijer K. Fondaparinux as an alternative anticoagulant therapy during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2010;8(08):1876–1879.
 28. Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck HJ, Magnani HN. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost* 2005;93(01):63–69 5.
 29. Dempfle CE. Minor transplacental passage of fondaparinux in vivo. *N Engl J Med* 2004;350(18):1914–1915.
 30. D'Souza R, Ostro J, Shah PS, et al. Anticoagulation for pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2017;38(19):1509–1516.
 31. Hassouna A, Allam H. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: a systematic review of the literature (2000–2009). *J Coagul Disord* 2010;2:81.
 32. Beyer-Westendorf J, Michalski F, Tittel L, et al. Pregnancy outcome in patients exposed to direct oral anticoagulants - and the challenge of event reporting. *Thromb Haemost* 2016;116(04):651–658.
 33. Wiesen MH, Blaich C, Müller C, Streichert T, Pfister R, Michels G. The direct factor Xa inhibitor rivaroxaban passes into breast milk. *Chest* 2016;150.
 34. European Medicines Agency Product Information Leaflet. Xarelto - EMEA/H/C/000944-IB/0040/G (06/09/2018). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000944/WC500057108.pdf. Accessed July 21, 2019.
 35. European Medicines Agency Product Information Leaflet. Eliquis - EMEA/H/C/002148-N/0026 (01/08/2018).
 36. European Medicines Agency Product Information Leaflet. Lixiana - EMEA/H /C/PSUSA/00010387/201710 (31/08/2018). Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_en.pdf. Accessed July 21, 2019.
 37. European Medicines Agency Product Information Leaflet. Pradaxa - EMEA/H/C/000829-II/0073 (16/07/2019). Available http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000829/WC500041059.pdf. Accessed July 21, 2019.
 38. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anesth Pain Med* 2003; 28:172.
 39. Gogarten W, Vandermeulen E, Van Aken H, Kozek S, Llau JV, Samama CM; European Society of Anaesthesi-



- ology. Regional anaesthesia and antithrombotic agents: recommendations of the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27(12):999–1015 6.
40. Dulitzki M, Pauzner R, Langevitz P, et al. Low-molecular-weight heparin during pregnancy and delivery: preliminary experience with 41 pregnancies. *Obstet Gynecol* 1996; 87:380.
 41. Lumpkin MM. FDA public health advisory. *Anesthesiology* 1998; 88:27A.
 42. Wysowski DK, Talarico L, Bacsanyi J, Botstein P. Spinal and epidural hematoma and low-molecular-weight heparin. *N Engl J Med* 1998; 338:1774.
 43. Patel JP, Auyeung V, Patel RK, et al. Women's views on and adherence to low-molecular-weight heparin therapy during pregnancy and the puerperium. *J Thromb Haemost* 2012;10 (12):2526–2534.
 44. Richter C, Sitzmann J, Lang P, Weitzel H, Huch A, Huch R. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52(06):708–710.
 45. Barbour LA. Current concepts of anticoagulant therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24:499.
 46. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332:1661.
 47. Thomas LA, Summers RR, Cardwell MS. Use of Greenfield filters in pregnant women at risk for pulmonary embolism. *South Med J* 1997; 90:215.
 48. Milford W, Chadha Y, Lust K. Use of a retrievable inferior vena cava filter in term pregnancy: case report and review of literature. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49:331.
 49. Zwaan M, Lorch H, Kulke C, et al. Clinical experience with temporary vena caval filters. *J Vasc Interv Radiol* 1998; 9:594.
 50. Köcher M, Krcova V, Cerna M, Prochazka M. Retrievable Günther Tulip Vena Cava Filter in the prevention of pulmonary embolism in patients with acute deep venous thrombosis in perinatal period. *Eur J Radiol* 2009; 70:165.
 51. Ahearn GS, Hadjiliadis D, Govert JA, Tapson VF. Massive pulmonary embolism during pregnancy successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator: a case report and review of treatment options. *Arch Intern Med* 2002; 162:1221.
 52. Turrentine MA, Braems G, Ramirez MM. Use of thrombolytics for the treatment of thromboembolic disease during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1995; 50:534.
 53. Patterson DE, Raviola CA, D'Orazio EA, et al. Thrombolytic and endovascular treatment of peripartum iliac vein thrombosis: a case report. *J Vasc Surg* 1996; 24:1030.
 54. Roberts DH, Rodrigues EA, Ramsdale DR. Postpartum acute myocardial infarction successfully treated with intravenous streptokinase--a case report. *Angiology* 1993; 44:570.
 55. Funakoshi Y, Kato M, Kuratani T, et al. Successful treatment of massive pulmonary embolism in the 38th week of pregnancy. *Ann Thorac Surg* 2004; 77:694.