

Gebelik ve Venöz Tromboembolizm**Pregnancy and Venous Thromboembolism**

Emel KIYAK ÇAĞLAYAN, Yaprak ENGİN-ÜSTÜN

Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Yozgat, Türkiye

ÖZET

Gebelik sırasında ortaya çıkan venöz tromboembolizm (VTE) maternal mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli ve önlenilebilir bir durumdur. Gelişmiş ülkelerde gebeliğe bağlı venöz tromboemboli sonucu maternal mortalite oranı 100.000 gebelikte 0.4-1.6'dır. Gebelik sırasında derin ven trombozu (DVT) ya da pulmoner emboli riski yaklaşık % 0.1'dir ve bu oran aynı yaşta ki gebe olmayan kadınlardan 3-4 kat daha yüksektir. Gebelik sırasında venöz tromboembolinin önlenmesi konusunda tek bir görüş birliği bulunmayıp farklı klinik senaryolar için belirtilmiş birçok kılavuz önerileri bulunmaktadır. Genel hatları ile değerlendirildiğinde, tüm hastalar gebelik ve postpartum dönemde her muayenede VTE riski açısından tekrar değerlendirilmeli ve dökümanite edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Gebelik, tromboprofilaksi, VTE

ABSTRACT

Venous thromboembolism (VTE) is a condition that can be occurred in the pregnancy period that causes increase in maternal mortality and morbidity. The incidence of mortality in developed countries for pregnancy related VTE is defined as 0,4-1,6 per 100.000 pregnancies. Deep vein thrombosis and pulmonary emboli risk during pregnancy is 0.1%. This ratio is 3-4 times higher than same age women in non pregnant population. There is no consensus about prophylaxis for venous thromboembolism in pregnancy. Several guidelines can be found for different scenarios. In general point of view, all patients at each visit during pregnancy and the postpartum period should be reassessed in terms of risk for VTE and findings should be documented.

Keywords: Pregnancy, thromboprohylaxis, VTE

Gebelik sırasında ortaya çıkan venöz tromboembolizm (VTE) maternal mortalite ve morbiditeyi arttıran önemli ve önlenilebilir bir durumdur. Gelişmiş ülkelerde gebeliğe bağlı venöz tromboemboli sonucu maternal mortalite oranı 100.000 gebelikte 0.4-1.6'dır (1). Gebelik sırasında derin ven trombozu (DVT) ya da pulmoner emboli riski yaklaşık % 0.1'dir ve bu oran aynı yaşta ki gebe olmayan kadınlardan 3-4 kat daha yüksektir (2). Gebelik seyrinde ve 6-8 haftalık postpartum dönemde VTE riski 5-6 kat artmıştır. Gebelikte DVT sıklığı % 0.05-1.8 olup sezaryen ile doğum yapan gebelerde bu oran %2.2-3'e kadar yükselmektedir (3).

VTE riski ilk trimestreden itibaren ortaya çıkar, 2. ve 3. trimesterde devam eder. Postpartum dönem daha kısa olmasına rağmen venöz tromboemboli için daha riskli bir dönemdir. VTE riski gebe olmayan kadınlarla karşılaştırdığımızda gebe kadınlarda 4-5 kat, postpartum dönemdeki kadınlardan yaklaşık 60 kat daha fazla bulunmuştur (4). Postpartum dönemde pulmoner emboli riski de antenatal dönemden daha fazladır (antenatal dönemde 1000 de 0.06 iken postpartum dönemde 1000'de 0.22) (5). Tromboembolizm profilaksisi ile birlikte postpartum dönemde tromboembolik hastalıklara bağlı maternal mortalite azalmaktadır (6).

35 yaş üzerindeki gebelerde DVT görülme sıklığı yaklaşık 2 kat daha fazladır. Pulmoner emboli genellikle pelvik venlerden kaynaklanmakta ve son trimesterde ya da puerperal dönemlerde görülmektedir. Her ne kadar gebelerde pulmoer emboli milyonda 12 ölüme neden olsa da gebelikte ortaya çıkan ölümlerin yaklaşık %12'sini oluşturmaktadır (3).

Gebelik koagulasyon faktörlerinin arttığı, doğal antikoagülanların azaldığı pıhtılaşma önleyici protein S azalması ve plazminojen aktivatör inhibitörünün artışı sonucu bozulmuş fibrinolizin olduğu artmış bir hiperkoagulabilite durumudur (7) (Tablo-1). Mevcut prokoagulan değişiklikler gebelikteki minimal kan kayıplarında önem taşır. Gebelik sırasında Virchow's triadının tüm komponentleri oluşur (hiperkoagulabilite, venöz staz, doku hasarı). Bu homeostatik değişiklikler VTE riskinde artış meydana getirir (7,8).

Gebelikte DVT sol bacakta özellikle proksimal ve iliofemoral DVT olarak meydana gelir (5). Bu durum büyük olasılıkla sol iliofemoral venin sağ arteria iliaka komunis tarafından kompresyonu sonucu oluşur (9). Eğer bu kompresyon ileri düzeyde ise May-Thurner sendromu adını alır ve sol kısımdaki obstruksiyona bağlı kan akımı azalmasının sonucu olarak lokalize adventisia fibrosis ve intimal proliferasyon meydana gelir (10).

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:
Emel Kiyak Çağlayan
Bozok Üniversitesi Tıp Fakültesi Adnan Menderes Bulvarı No 190 Yozgat, Türkiye
Tel/Phone: +90 541 922 61 20 E- mail: emelkiyak@hotmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 24.09.2014
Kabul Tarihi/ Accepted: 22.10.2014

Gebelik ve postpartum dönemde VTE için risk faktörleri çok sayıda olup trombofil ve ailede tromboz öyküsü, obezite, artmış parite, preeklampsi, ileri anne yaşı, operatif doğum, sigara içiciliği, kan transfüzyonları, çoğul gebelik, A grubu kan grubuna sahip olmak yer almaktadır (10,11) (Tablo-2). Tüm hastalara venöz tromboemboli için antepartum risk değerlendirilmesi yapılmalı ve bu durum antepartum endikasyon ile hastaneye her yatış durumunda ve postpartum dönemde risk değerlendirilmesi tekrarlanmalıdır. Risk değerlendirilmesi için majör kılavuzlar kullanılmalıdır (12,13).

Tablo-1: Gebelikte hiperkoagülasyon durumu

Koagülasyon faktörleri Fibrinogen, Faktör VII, VIII, IX, X, XII, vonWillebrand faktör Prothrombin ve Faktör V Faktör XIII ve XI	artar değişmez azalır
Trombin üretim markırları Prothrombinfragment 1 + 2 ve thrombin-anti-thrombin kompleks düzeyi	artar
Trombositler Trombosit sayısı Trombosit aktivitesi	Hafif trombositopeni(10%) artar
Fizyolojik antikoagulanlar Serbest protein S Aktive protein C	azalır Yüksek rezistan
Fibrinoliz Plasminogen activity PAI-1, PAI-2 Thrombin activable fibrinolysis inhibitor Tissue-type plasminogen activator	artar artar artar artar (PAI-1 ve PAI-2 yüksekliğinden dolayı net aktivite azalır)

PAI-1: plasminogen aktivatör inhibitör 1; PAI-2: plasminogen aktivatör inhibitör 2

Tablo-2: VTE için risk faktörleri

Önceden var olan risk faktörleri Yaş > 35 BMI > 30 kg/m ² Parite > 3 Geçirilmiş tromboembolizm Trombofil Büyük variközvenler Parapleji Orak hücreli anemi Tıbbi durumlar inflamatuvar barsak hastalığı, nefrotik sendrom
Obstetrik risk faktörleri Çoğul gebelik Yardımla üreme teknikleri Pre-eklampsi Sezaryen sectio 1 L den fazla postpartum kanama
Geçici risk faktörleri Hiperemesis OHSS (ovarian hiperstimülasyon sendromu) Dehidratasyon Uzun mesafeli seyahatler Cerrahi girişimler İnfeksiyonlar (pyelonefrit) İmmobilite

Venöz tromboemboli önlenmesi

Gebelik sırasında venöz tromboembolinin önlenmesi konusunda tek bir görüş birliği bulunmayıp farklı klinik senaryolar için belirtilmiş birçok kılavuz önerileri bulunmaktadır.

Daha önce bir kez VTE geçirmiş; herhangi bir risk faktörü olmayan hastada

Amerikan Göğüs Klinisyenleri Derneği (ACCP) ne göre ante ve postpartum aralıklı ya da profilaktik doz düşük molekül ağırlıklı heparin (DMHA) yapılmalıdır. Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneğine (ACOG) göre ante-partum profilaktik doz DMHA postpartum antikoagulan terapi yapılmalıdır. RCOG (İrlanda Kraliyet Koleji hekimleri) ve SİSET'e (İtalyan Hemostaz ve Tromboz topluluğu) göre ante ve post-partum profilaktik doz DMHA yapılmalıdır.

Daha önce bir kez VTE geçirmiş; gebelik, östrojen veya ek risk bir faktörleri ile ilişkili (obezite gibi) VTE varlığında ACCP antepartum ve postpartum

aralıklı ya da profilaktik doz DMHA önermektedir. ACOG ise ante-partum profilaktik doz DMHA postpartum antikoagulan uygulaması önermektedir. RCOG ve SİSET göre ise ante ve post-partum profilaktik doz DMHA yapılmalıdır.

Daha önce bir kez VTE geçirmiş; ve herhangi bir trombofil öyküsü varsa ise

ACCP derneğine göre herhangi bir öneride bulunmazken, ACOG antepartum profilaktik ya da aralıklı doz DMHA, postpartum ise antikoagulan tedavi ya da aralıklı doz DMHA önermektedir. RCOG ante ve post-partum profilaktik doz DMHA önerirken SİSET antepartum profilaktik ya da aralıklı doz ya da terapötik doz DMHA tavsiye etmektedir.

Daha önce iki veya daha fazla sayıda VTE geçirmiş veya uzun süreli antikoagülasyon tedavisi alan kadınlarda; ACCP'ye göre ante ve postpartum

profilaktik veya aralıklı doz DMHA verilmelidir. ACOG antepartum profilaktik ya da aralıklı doz DMHA postpartum antikoagulan ya da aralıklı doz DMHA veya unfraksiyone heparin (AFH) verilmesini önermektedir. RCOG ante ve post-partum profilaktik doz DMHA önerirken SİSET'in bu konuda önerisi bulunmamaktadır.

Homozigot protrombin gen mutasyonu veya Faktör V Leiden (FVL) mutasyonu, Antitrombin III eksikliği ve bileşik heterozigot FVL ve protrombin hastalıkları yüksek riskli trombofililerdir. Heterozigot FVL veya protrombin gen mutasyonu ile protein C/S eksikliği durumları düşük riskli trombofililer arasında yer almaktadır (12). Bu durumlar ile ilgili klinik senaryolar;

Bilinen trombofil var ve daha önce VTE öyküsü olmayan kadında; Antitrombin

eksikliği olan ve uzun dönem antikoagülasyon almayan kadında ACCP'ye göre, eğer ailede VTE öyküsü var ise antepartum klinik izlem ve postpartum profilaktik veya aralıklı doz DMHA yapılmalı. Eğer ailede VTE öyküsü yok ise ante ve postpartum klinik izlem önerilmektedir. ACOG antepartum profilaktik doz DMHA postpartum antikoagulan tedavi önermektedir. RCOG ante ve postpartum tedavi dozunda DMHA öneriyor iken SİSET aralıklı dozu tavsiye etmektedir.

Bilinen trombofil var ve daha önce VTE öyküsü olmayan kadında; Protrombin G20210A ve FVL için birleşik heterozigot hastada ACCP'ye göre,

eğer ailede VTE öyküsü var ise antepartum klinik izlem ve postpartum profilaktik veya aralıklı doz DMHA yapılmalı. Eğer ailede VTE öyküsü yok ise ante ve postpartum klinik izlem önerilmektedir. ACOG antepartum profilaktik doz DMHA postpartum antikoagulan tedavi önermektedir. RCOG ve SİSET ante ve postpartum profilaktik doz DMHA önermektedir.

Bilinen trombofil var ve daha önce VTE öyküsü olmayan kadında; Daha az trombojenik trombofililerin varlığı (heterozigot FVL veya heterozigot prot-

rombin gen mutasyonu; protein C,S eksikliği) ACCP, eğer ailede VTE öyküsü var ise antepartum klinik izlem ve postpartum profilaktik veya aralıklı doz DMHA yapılmalı. Eğer ailede VTE öyküsü yok ise ante ve postpartum klinik izlem önerilmektedir. ACOG ante ve postpartum sadece klinik izlem önermektedir. RCOG ise antepartum klinik izleme ilave olarak postpartum dönemde 7 gün DMHA verilmesini önermektedir (Aile öyküsü varlığında bu süre 6 haftaya tamamlanmalıdır).

Daha önce VTE öyküsü olmayan kadında; artmış VTE riski var ise (uzamış yatak istirahati ve obezite veya trombofili – ailede VTE öyküsü) gebelik ve postpartum dönemde bu hastalara dereceli elastik çorap önerilebilir (12,14).

Antifosfolipid antikorları olan kadında; 3 ya da daha fazla erken gebelik kaybı; bir ya da daha fazla geç gebelik kaybı öyküsü olan kadında Amerikan Göğüs Klinisyenleri Derneği gebelik sırasında profilaktik ya da orta doz AFH ya da düşük doz aspirin ile kombine DMHA önerilmektedir. Gebelik sonrası dönemde aynı dernek 6-8 hafta DMHA önerirken Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği bu süre boyunca profilaktik AFH önermektedir.

Antifosfolipid antikorları olan kadında; VTE öyküsü varlığında gebelik sıra-

sında ACCP derneği profilaktik ya da orta doz AFH ve 1. trimesterde düşük doz aspirin önermektedir. ACOG derneği ayarlanmış dozda AFH veya DMHA tedavisini desteklemektedir.

Antifosfolipid antikorları olan kadında; daha önce VTE veya gebelik kaybı olmayan hasta da gebelik sırasında ACCP derneği izlem ya da profilaktik AFH veya DMHA ve düşük doz aspirin önermekte olup ACOG derneği ise yalnızca profilaktik AFH veya DMHA ve düşük doz aspirin önermektedir (15,16).

İsveç Gebelik Tromboprofilaksi Kılavuzuna göre yukarıdaki değerlendirme şekillerinden farklı olarak risk skoruna göre değerlendirme yapılarak skoru 0 ve 1 olan hastalara tedavi gerekmemektedir. Risk skoru 2 olan hastalar için immobilizasyon süresi içinde veya doğum sonrası kısa süreli (7 gün) DMHA kullanımı tavsiyesi mevcuttur. Risk skoru 3 olan hastalarda doğum sonrası 6 hafta DMHA kullanımı, risk skoru 4 ve üzerinde olanlar için yukarıdakine ilave olarak antepartum tromboprofilaksi yapılmalıdır. Çok yüksek risk skoru olan hastalar için ise yüksek doz antepartum profilaksiye ilave olarak postpartum 12 hafta profilaktik tedavi verilmelidir (Tablo 3) (17). Sağlık Bakanlığı gebelikte tromboprofilaksi ve risk belirleme kılavuzu Tablo 4'te verilmiştir (18).

Tablo-3: İsveç kılavuzuna göre risk puanlaması

1 puan	2 puan	3 puan	>4 puan	Çok yüksek risk
Heterozigot FVL Heterozigot FII mutasyonu BMI>28 C/S VTE aile öyküsü >40 yaş Preeklampsi Hiperhomosistinemi Dekolman plesanta Preeklampsi İnflamatuvar barsak hastalığı	İmmobilizasyon Protein C veya S eksikliği	HomoFVL mut Homo FII mut	VTE olmadan APS Geçirilmiş VTE	Mekanik kalp hastalığı Kronik varfarin profilaksisi Antitrombin III eksikliği VTE varlığında APS Tekrarlayan VTE

Tablo-4: Sağlık Bakanlığı tromboprofilaksi kılavuzu

Risk grubu	Geçirilmiş VTE ve/veya trombofili varlığı	Profilaksi
Çok yüksek	Uzun süreli antikoagulan tedavi sırasında VTE Antitrombin III eksikliği Geçirilmiş VTE ve APS	Antenatal yüksek profilaktik dozda DMHA ve postpartum en az 6 hafta DMHA/ varfarin
Yüksek	Geçirilmiş nüks ya da idiyopatik VTE Geçirilmiş Östrojen ile ilişkili VTE Trombofili varlığı ve VTE Ailede VTE öyküsü ile beraber VTE Asemptomatik trombofili (kombine defektler, homozigot FVL, homozigot-protrombin gen G20210A) APS	Antenatal ve postnatal 6 hafta profilaktik dozda DMHA
Orta risk	Trombofili, aile öyküsü veya diğer risk faktörleri olmadan geçirilmiş tek VTE Asemptomatik trombofili (yüksek riskli trombofililer hariç)	Antenal DMHA uygulaması (rutin öneri değil), postnatal profilaktik DMHA 7 gün postnatal profilaktik DMHA (aile öyküsü var ise 6 hafta)

Sonuç olarak

Tüm hastalar gebelik ve postpartum dönemde her muayenede VTE riski açısından tekrar değerlendirilmeli ve dökümanite edilmelidir. (C/S abdominal öncesi antepartum risk değerlendirme ve medikal profilaksi dozları Tablo-5 ve 6'da özetlenmiştir).

Antepartum hastaneye yatan tüm hastalara mekanik profilaksi ve tüm hastalara risk değerlendirilmesi neticesinde veya ampirik olarak farmakolojik profilaksi önerilmektedir.

Doğum sonrası hastanedeki tüm hastalara erken mobilizasyon, dehidratasyondan kaçınılması, risk faktörleri varlığında uygun medikal profilaksi yapılması gerekmektedir.

Tablo-5: DMHA antenatalprofilaktik ve terapötik doz şeması

Profilaksi	Enoxaparin (100M/mg)	Dalteparin	Tinzaparin
Normal kilo (50-90)	40 mg/gün	5000 U/gün	4500 U/gün
<50 kg	20 mg/gün	2500 U/gün	3500 U/gün
>90 kg	40 mg günde 2	5000 U günde 2	4500 U/günde 2
Yüksek profilaktik doz	40 mg günde 2	5000 U günde 2	4500 U/ günde 2
Tedavi dozu	1 mg/kg günde 2	90 U/kg günde 2	90 U/kg günde 2

Tablo-6: C/S abdominal tromboembolizm risk değerlendirilmesi

Risk kategorisi	Klinik özellik	Profilaktik öneri
Düşük risk	Komplike olmayan gebelik Elektif C/S Diğer risk faktörü yok	Hidrasyon ve erken mobilizasyon
Orta risk	Acil C/S >35 yaş Obezite (>80 kg) Multipar (>4) Belirgin variköz ven İnfeksiyon varlığı Preeklampsi >4 gün immobilizasyon Major hastalık (akciğer, kalp hastalığı, kanser, inflamatuvar barsak hastalığı, nefrotik sendrom)	Subkutan heparin veya mekanik metod
Yüksek risk	3 ya da daha fazla ciddi risk Major pelvik ya da abdominal cerrahi Hasta ya da aile öyküsünde derin ven trombozu, pulmoner emboli veya trombofilii varlığı Antifosfolipid antikorlu hasta	Heparin profilaksisi

Kaynaklar

- Claire McLintock. Thromboembolism in pregnancy: Challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves. *Best Practice & Research Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:519–536
- Shannon M. Bates. Treatment and prophylaxis of venous thromboembolism during pregnancy. *Thrombosis Research* 2003;108:97–106.
- Kafkas S, Kadıköylü G. Gebelikte kalıtsal trombofilii. *ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 6:43 – 50.
- Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6:632–637.
- Mc Lintock C. Thromboembolism in pregnancy: Challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves. *Best Prac Research Clinic Obstet Gynaecol* 2014;28: 519–536.
- Friedman AM, Ananth CV, Lu Y-S, D'Alton ME, Wright JD. Cesarean Delivery: Original Research Underuse of Postcesarean Thromboembolism Prophylaxis. *Obstet Gynecol* 2013;122:1197–204.
- Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;353:1258-65.
- Hellgren M, Blomback M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium: I, Normal condition. *Gynecol Obstet Invest* 1981;12:141-54.
- Blanco-Molina A, Trujillo-Santos J, Criado J, et al. Venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: findings from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2007;97:186–90.
- Morgan ES, Wilson E, Watkins T, Gao F, Hunt BJ. Maternal obesity and venous thromboembolism. *Int J Obstet Anesth* 2012; 21:253–263.
- Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium—a register-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:233.e1-233.e7.
- Chest, Feb 2012;141, ACOG practice Bulletin No 123,2011.
- Wu P, Poole TC, Pickett JA, Bhat A, Lees CC. Current obstetric guidelines on thromboprophylaxis in the United Kingdom: evidence based medicine? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*2013;168:7–11.
- Lussana F, Coppens M, Cattaneo M, Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: Risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thromb Res* 2012;129:673–680.
- Rose SAA, Manohar S. Thromboprophylaxis in obstetrics and gynaecology. *Apollo Medicine Vol. 3, No.1, March 2006*
- Amerikan Obstetrik ve Jinekoloji Derneği: Antifosfolipid sendromu. *Pratik bülteni No. 68, Kasım 2005.*
- Lindqvist PG, Hellgren M. Obstetric Thromboprophylaxis: The Swedish Guidelines. *Advances in Hematology Volume 2011, Article ID 157483, 6 pages.*
- Riskli Gebelikler Yönetim Rehberi <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/risgebyonreh.pdf> (<http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/risgebyonreh.pdf>)