

Gebelikte Antikoagülan Tedavi

Gökçen GÖKCAN (1), Cüneyt MÜDERRİSOĞLU (2), Bilgi GÖKCAN (3), Hayri POLAT (4)

ÖZET

Gebe kadınlarda antikoagülan tedavi oldukça zor ve stresli olmaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparinler (LMWH) ve anfraksiyone heparin (UFH) oldukça yararlı ve güvenli olarak kullanılmaya başlandıktan sonra bu tedavi şeklindeki zorluklar azalmıştır. Yine de antikoagülan tedavinin her hasta için riskleri ve yararları dikkatlice değerlendirilmelidir. Çeşitli trombofilili ve protez kalp kapakçığı olan gebeler profilaksi almalıdır. LMWH'ler gebelerde spesifik klinik bulguların yokluğuna rağmen venöz tromboembolinin önlenmesinde ve tedavisinde kullanılan major antikoagülandır. Acil durumlarda kullanım sonuçları henüz araştırmaya aşamasındadır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Antikoagülasyon, Heparin, LMWH, UFH

SUMMARY

The Anticoagulant Therapy in Pregnancy

The anticoagulant therapy in pregnant women is difficult and stressful. Low molecular weight heparins (LMWH) and unfractional heparin (UFH) as very useful and safe for use after the initiation of this treatment, this difficulties had reduced. Again, for each patient, was anticoagulant treatment be evaluated about the risks and benefits carefully. With prosthetic heart valves and various thrombophilia and pregnant women must receive prophylaxis treatment. In pregnant women, LMWH is major anticoagulant in the prevention of venous thromboembolism, despite the absence of specific clinical findings. In emergencies, to use are still under investigation.

Key Words: Pregnancy, Anticoagulation, Heparin, LMWH, UFH.

GİRİŞ

Antikoagülan ve Antitrombotik Tedaviler

Gebelik süresince annedeki vasküler patolojilerin (protez kalp kapakçığı olan gebelerin venöz tromboembolisi) önlenmesi ve tedavisi için kullanılır. Ayrıca habituel abortus, preeklampsi, dekolman plasenta, intrauterin gelişme geriliği gibi gebelik komplikasyonlarıyla beraber antifosfolipit antikör pozitiflikleri ve diğer trombofililerde de kullanılır. Bu tedaviler;

1. K vitamini antagonistleri
2. Heparin
 - a. Anfraksiyone heparinler
 - b. Düşük moleküler ağırlıklı heparinler
 - c. Heparinoid (Danopronoid)
3. Düşük doz aspirin
4. Diğerleri (Kısa ve uzun etkili sentetik pentasakkaridler, tienopridinler, univalan ve bivalan direk trombin inhibitörleri ve direk Faktör Xa inhibitörleri). Plasentayı geçtikleri için gebelikte kullanılmazlar.

1. K Vitamini Antagonistleri:

Oral antikoagülanlar plasentayı geçer ve fetal kanama, embriopati, MSS anomalilerine neden olur (1). Kumarinin indüklediği embriopati (fetal warfarin sendromu) 6-9. gebelik haftaları arasında bu ilaca maruz kalan fetuslarda görülür (5). Dandy Walker malformasyonu

S.B İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1 Dahiliye Kliniği Başasistanı (1),
1. Dahiliye Kliniği Şefi (2), 1. Dahiliye Kliniği Şef Yardımcısı (4)
Afiyet Hastanesi Kadın Doğum Kliniği Uzmanı (3)

gebeliğin herhangi bir döneminde kumarin kullanan gebelerin fetuslarında görülmüştür (1). Kumarin kullanmış 970 gebeyi içeren bir çalışmada 26 vakada MSS anomalileri görülmüştür (3).

K vitamini antagonistleri fetusta intraventricüler hemoraji buna bağlı mikrosefali ve mental retardasyona sebep olur. Doğum sırasında intrakranial kanama riskini artırır.

2. Anfraksiyone Heparin (UFH):

Yıllardır UFH gebelik süresince referans olarak kullanılmıştır. UFH renal yetmezlikli kadınlarda seçilen bir antikoagülandır. Yarılanma ömrü kısadır. Antikoagülan etkisi yaklaşık 8-12 saat arasındadır (10). Heparin kısmen protamin sülfata dönüşür (3). Son zamanlarda aPTT'yi uzatmadığı için bölgesel anestezi alacak vakalarda tercih edilmektedir (2). 3 farklı dozda kullanılmaktadır.

1. Mini doz: UFJ 5000 U 2*1 S.C, düşük risk grubunun tedavisinde kullanılır.

2. Orta doz: UFH 0.1-0.3 U/mL, anti Xa seviyesi hedeflenerek 2*1 S.C yüksek risk grubuna uygulanır. Aralıklı aPTT düzeyleri ölçülür (4). Trombosit düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası bakılmalıdır çünkü 5-7. günlerde heparinin indüklediği trombositopeni (HIT) olabilir.

3. VTE (venöz tromboemboli) tedavisi için;

- a. UFH I.V bolus 80-100 IU/kg başlanır ve 18-20 IU/kg/h devam edilir.
- b. S. C UFH tedaviye eklenir. aPTT takibinde en az 5 gün bu tedavi sürdürülür.
- c. Ciddi vakalarda (iliofemoral derin ven trombozu veya masif pul-

moner embolizm) I.V heparin 7 gün veya daha uzun süre verilebilir (8).Faktör 8 düzeyindeki yükselme (gebelikle alakalı) aPTT'nin UFH'ya cevabını geciktirir. Buna 'heparin rezistansı' denir. Doğumdan 24 saat önce UFH tedavisi kesilir. LMWH normal renal fonksiyonlu gebe kadınlarda kullanılmaya başlanmıştır (7,9). Yarılanma ömrü UFH'den daha uzundur. Protamin sülfata dönüşmez (2): Bölgesel anestezide epidural hematoma sebep olabilir (2). Bu sebeple termine yakın LMWH yerine UFH kullanılır. Eğer sezaryan doğum veya indüksiyon planlanıyorsa LMWH devam edebilir (7). Hastalar hemoraji riskinden uzaklaşmış olur.

3 farklı dozda kullanılır

1. Profilaktik doz:

Enoxaparin 40 mg (4000 U) günde 1 kez

Tinzaparin 4500 U günde 1 kez

Dalteparin 5000 U günde 1 kez

2. Orta derecede doz

Enoxaparin 40 mg S.C günde 2 kez

Dalteparin 5000 U S.C günde 2 kez

3. Yoğun tedavi dozu

Enoxaparin 1 mg/kg günde 2 kez, 1.5 mg/kg günde 1 kez

Dalteparin 100 U/kg günde 2 kez,200 U/kg günde 1 kez

Tinzaparin 175 U/kg günde 1 kez (7).

Trombosit sayısı tedavi öncesi bakılmalıdır. Tedavi sonrası ilk 3 hafta her 4 günde bir, daha sonra ayda bir ölçülmelidir. Brenner ve arkadaşları (11) trombofilili ve habituel abortuslu kadınlarda antiXa düzeylerinin 10-15. gebelik haftaları arasında normal gebeliklerini geçiren kadınlara göre daha yüksek bulmuştur.

GEBELİK SÜRESİNCE ANTİKOAGÜLASYON

Trombotik Bozukluklar	Antikoagülanlar
Venöz tromboemboli (VTE)	LMWH veya UFH
VTE'siz trombofilili öyküsü	Profilaktik LMWH veya mini doz UFH
1 kez VTE atağı öyküsü olan	Profilaktik veya orta düzeyde doz LMWH veya trombofilimini doz -orta derecede doz UFH
VTE öyküsü yok	Profilaktik LMWH veya mini doz UFH
-Antitrombin eksikliği	
-Protrombin 620210A ve faktör V Leiden	
-Yukarıdaki hastalıkların homozigotları	
VTE öyküsü var	Profilaktik orta düzeyde doz LMWH veya orta düzeyde doz UFH

-Antitrombin eksikliği

-Protrombin 620210A ve faktör V Leiden

-Yukarıdaki hastalıkların homozigotları

2 veya daha çok VTE atağı UFH

Gebelikten önce uzun süre antikoagülan kullanımı LMWH

Konjenital trombofilik eksiklik Mini doz UFH' ya düşük doz aspirin eklemek

Gebelik komplikasyonu öyküsü Profilaktik LMWH

Gebelik komplikasyonu veya VTE olmadan antifosfolipid antikorlar Mini doz heparin, profilaktik LMWH, düşük doz aspirin, profilaktik LMWH ve düşük doz aspirin

Antifosfolipid antikor ve çoğul gebelik Düşük doz aspirin

komplikasyonları öyküsü Mini doz veya orta düzeyde doz UFH

Profilaktik LMWH

Antifosfolipid antikor ve VTE öyküsü LMWH veya UFH tedaviyle beraber düşük doz aspirin

7. ACCP Konferansı Antitrombotik ve Trombolitik Tedavi 2004

Heparinin Yan Etkileri

1. Kanama: Antagonistler kullanılır. Ciddi kanamalarda UFH'nin 100 IU'ne karşı 1 mg protamin sülfat verilir. Protamin sülfat, insüline bağımlı diabetliler ve balık alerjisi olanlara verilmemelidir. LMWH bölgesel anestezi alacak gebelerde spinal hematoma yapabilir (12). Postpartum uterin atoni gelişebilir. Uterotonik ajanlar, uterin masajlarla durmayan kanamalarda arteriel emboli veya histerektomi gerekebilir. Rekombinant human faktör VIIa yoğun kanamalarda kullanılsa da yeterince klinik çalışma yoktur.

2. Alerjik Deri Reaksiyonları: Nadiren makülopapüler, ürtikeryal rash görülür. Klasik tip 1 hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Anjiödem veya bronkospazm nadirdir. Tanıda pozitif deri testleri ve artmış serum triptaz düzeyleri kullanılır. Deri nekrozu (Tip 3 Arthus reaksiyonu) görülebilir. Subcutan enjeksiyon sonrası deri reaksiyonu olan 28 hastaya I.V heparin yapıldığında alerji saptanmamıştır (13). Deri reaksiyonları benignedir. Reaksiyon varlığında tedavi kesilir. Danaproid sodyum gibi alternatif tedavi denenir (14).

3. Heparinin İndüklediği Trombositopeni (HIT): HIT nadiren görülür. Tromboz ve fetal kayıp riski sebebiyle tedavi sınırlıdır. Trombositopeni geliştiğinde heparin stoplanır. Danaproid HIT olan gebelerde alternatif olarak kullanılmıştır (15).

SONUÇ

LMWH, gebelerde spesifik klinik bulguların yokluğuna rağmen VYE önlemede ve tedavide kullanılan major antikoagülan ve antitrombotik ajandır. Gebelik boyunca kullanımı güvenilir ve yararlıdır. Ancak heparin intoleransı, danaparoid sodyumla çapraz reaksiyonu ve nadir yan etkileri vardır.

12. **Horleker TT.** Low molecular weight heparin and neuroaxial anesthesia. *Thromb Res* 2002; 101: 141-54.
13. **Gaigl Z, Pfeuffer P, Raith P, et al.** Tolerance to intravenous heparin in patients with delayed-type hypersensitivity to heparins: a prospective study. *Br J Haematol* 2005; 128: 389-92.
14. **Koch P.** Delayed-type hypersensitivity skin reactions due to heparins and heparinoids: tolerance of recombinant hirudins and of the new synthetic anticoagulant fondaparinux. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 276-80.
15. **Magnani HN.** Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 patients treated with organan (Org 10172). *Thromb Haemost* 1993; 70: 554-61.

KAYNAKLAR

1. **Hall JG, Pauli RM, Wilson KM.** Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980; 68: 122-40.
2. **Van Driel D, Wesseling J, Ter Huurne K, et al.** Adherence to a guideline for coumarins in pregnancy. *Pharm World Sci* 2004; 26: 297-300.
3. **Ginsberg JS, Hirsh J.** Use of anticoagulants during pregnancy. *Chest* 1989; 95 (Suppl 2): 156-60.
4. **Bussey H., Francis J. L., Heparin Consensus Group.** Heparin overview and issues. *Pharmacotherapy* 2004 24: pp 103 -7. Abstract
5. **Wakefield T. W., Stanley J. C.** Intraoperative heparin anticoagulation and its reversal. *Semin Vasc Surg* 1996 9: 296.
6. **Horlocker T. T, Wedel D. J., Benzon H., et al.** Regional anesthesia in the anticoagulated patient: defining the risks (the second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation). *Reg Anest Pain Med* 2003 28: 172-97.
7. **Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al.** Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2004; 126: 627-44.
8. **Hirsh J, Lee AYY.** How we diagnose and treat deep vein thrombosis. *Blood* 2002; 99: 3102-10.
9. **Bates SM, Ginsberg JS.** How we manage venous thromboembolism during pregnancy. *Blood* 2002; 100: 3470-8.
10. **Makris M., Hough R. E., Kitchen S.,** Poor reversal of low molecular weight heparin by protamine. *Br J Haematol* 2000 108: 884-5.
11. **Sarig G., Blumenfeld Z, Leiba R, et al.** Modulation of systemic hemostatic parameters by enoxaparin during gestation in women with thrombophilia and pregnancy loss. *Thromb Haemost* 2005; 94: 980-5.