



doi • 10.5578/tt.6342

Tuberk Toraks 2015;63(2):132-139

Geliş Tarihi/Received: 04.11.2014 • Kabul Ediliş Tarihi/Accepted: 25.11.2014

DERLEME
REVIEW

Gebelerde pulmoner tromboembolinin tanı ve tedavisi

Savaş ÖZSU¹
Oğuz UZUN²

¹ Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye

¹ Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Karadeniz Technical University, Trabzon, Turkey

² Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

² Department of Chest Diseases, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University, Samsun, Turkey

ÖZET

Gebelerde pulmoner tromboembolinin tanı ve tedavisi

Gebelerde venöz tromboemboli maternal mortalitenin majör sebeplerinden biridir. Özellikle üçüncü trimester ve postpartum altı hafta riskin en fazla olduğu dönemdir. Fetüse iyonize radyasyon maruziyeti endişesi potansiyel olarak tanıda fatal sonuçlara yol açmaktadır. Özellikle yüksek riskli hastalarda bu durum siktir. Normal D-dimer pulmoner emboli (PE) tanısını dışlamakla beraber gebelerde fizyolojik olarak D-dimer yüksektir. Gebelerde D-dimer nadiren normaldir. Pulmoner emboli şüpheli gebelerde DVT semptom ve bulgusu varsa ilk yapılması gereken alt ekstremité kompresyon ultrasonudur. Sintigrafi akciğer filmi normal olan hastalarda tercih edilmelidir. PE tedavisi gebelerde heparinle olmalıdır. Artan tecrübeler düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (DMAH) güvenli olduğunu göstermektedir. Kiloya göre DMAH dozu ayarlanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Gebelik, pulmoner emboli, tanı, tedavi

SUMMARY

Treatment and diagnosis of pulmonary embolism in pregnancy

When occurring during pregnancy, venous thrombo-embolism is a major cause of maternal mortality. The risk is highest in the third trimester of pregnancy and over the 6 weeks of the postpartum period. Exposure of the foetus to ionizing radiation is a concern when investigating suspected PE during pregnancy; although this concern is largely overruled by the hazards of missing a potentially fatal diagnosis. This is particularly true for pregnant patients with suspected high risk. A normal D-dimer value has the same exclusion value for PE in pregnant women as for other patients with suspected PE but is found more rarely, because plasma D-dimer levels physiologically increase throughout pregnancy. In pregnant women with suspected PE and signs and symptoms of DVT, guidelines suggest performing bilateral compression ultrasound of lower extremities. Use of lung scintigraphy as the preferred test in the setting of a normal CXR. The treatment of PE in pregnancy is based on heparin anticoagulation. Increasing experience suggests that LMWHs are safe in pregnancy, and their use is endorsed in several reports. Treatment should consist of a weight-adjusted dose of LMWH.

Key words: Pregnancy, pulmonary embolism, diagnosis, treatment

Yazışma Adresi (Address for Correspondence)

Dr. Savaş ÖZSU

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, TRABZON - TURKEY
e-mail: savasozsu@gmail.com



GİRİŞ

Gebelikte ortaya çıkan fizyolojik ve anatomik değişiklikler venöz tromboemboli (VTE) riskini artırmaktadır. Hiperkoagülopati, venöz staz ve venöz kan akımının azalması, inferior vena kava ve pelvik venlere uterus basısı ve immobilité trombüs oluşmasında önemli faktörlerdendir. Gebelikte bazı pıhtılaşma faktörleri artarken (V, VIII, IX, X ve fibrinojen), protein S seviyesi azalmaktadır (1). Yaş > 35, obezite, sezaryen ile doğum, şiddetli over hiperstimülasyonu, kalp hastalığı, DM, multiparite ayrıca pulmoner emboli (PE) riskini artırmaktadır (2).

Gebelik esnasında tromboembolik olay insidansının 1000 doğumda 2 olduğu belirtilmektedir (3). Gebe olmayanlara göre VTE riski gebelerde 4-50 kat artar. PE özellikle gelişmiş ülkelerde gebeliğe bağlı anne ölümlerinin önde gelen nedenidir (4). Gana'da yapılan bir çalışmada gebelik ile ilişkili ölümlerin %1.9'unun PE'den kaynaklandığı görülmüştür (5). VTE riski gebelik dönemine göre özellikle postpartumun birinci haftasında daha fazladır (6). Gebelikte ortaya çıkan fizyolojik değişiklikler PE benzer semptomlar oluşturması tanı güçlüğüne yol açmaktadır. Dispne, takipne, taşikardi ve bacak şişliği gebelikte olağandır. Gebelik süresince nefes darlığı şikayeti giderek artmaktadır. Özellikle nefes darlığının olağan dışı artması ve DVT semptomlarının eşlik etmesi PE açısından önemli ipuçlarıdır. En sık semptomlar dispne, plöritik göğüs ağrısı ve öksürük olarak sıralanmaktadır (7).

TANI

D-dimer seviyesi gebelik sırasında fizyolojik olarak yüksektir. Ancak gebeliğin ilk 20 haftasında hastaların %50'de D-dimer pozitif olabileceği belirtilmektedir (8). Dolayısıyla, bu periyottaki hastalarda negatif D-dimer seviyesi PE'nin dışlanmasında kullanılabilir. İlerleyen haftalarda D-dimer seviyesi giderek artar ve postpartum 4-6. haftada normale döner. Klinik skorlama yöntemlerinden Wells kriterlerinin gebelikte kullanımıyla ilgili prospektif olarak kullanılmamıştır (9). Yüz seksen üç hastayı içeren retrospektif bir çalışmada ise modifiye Wells kriterlerinin (PE olası ve PE olası değil) sensitivite ve negatif prediktif değeri %100 olarak bulunmuştur (10).

PE şüphesi olan gebelerde ve gebe olmayanlarda arteriyel kan gazı tanısısal değildir. Hem PE'de hem de gebelikte respiratuar alkaloz ortak özelliktir. Gebelikte üçüncü trimesterde sırtüstü konumdayken PaO₂ yatar pozisyonunda daha düşük olabileceği için, arteriyel kan dik konumdayken alınmalıdır. Özellikle hipoksemi ile birlikte normal akciğer grafisi varlığında PE için

ileri değerlendirilmeler yapılması gerekmektedir. DVT semptomu olmayan PE şüpheli gebelerde kurşun levha ile batını koruyacak şekilde akciğer grafisi çekilmelidir. Akciğer grafisi diğer patolojilerin dışlanmasında (pulmoner ödem, kardiyomegali, pnömotoraks, pnömoni vs.) oldukça önemlidir.

Gebelikte PE tanısı koymak oldukça güçtür. Özellikle fetüsün alacağı radyasyon nedeniyle hasta ve yakınlarının endişesine klinisyenlerin de çekimserliği etkilenince olay işin içinden çıkılmaz bir hal almaktadır. D-dimer seviyesi pozitif bir gebede eğer bacak semptomu varsa ilk yapılacak tetkik alt ekstremité kompresyon ultrasonografi (KUS)'dir (11). Eğer derin ven trombozu saptanırsa ileri işleme gerek kalmadan antikoagülan tedavi başlanmalıdır. Ancak ultrasonografi negatif gelirse, tanıya yönelik diğer ileri işlemler yapılmalıdır (11).

PE şüphesi olan gebelerde ekokardiyografi rutin değildir. Gebelik ile ilişkili kardiyomiyopati, kalp kapak hastalığı, idiyopatik pulmoner hipertansiyon ve benzeri diğer nedenlerin dışlanmasında değerlidir. Özellikle ekokardiyografide atriyal trombüs görülmesi, akut solunum yetmezliğine eşlik eden tabloya sağ ventrikül yetmezlik bulgularının eşlik etmesi kuvvetle PE tanısını düşündürmelidir. Hastanın eğer varsa daha önceki ekokardiyografi sonuçlarıyla birlikte değerlendirilmesi isabetli olur.

Anne ve bebeğin görüntüleme sonucu PE tanısı alması olasılığına karşın radyasyon riskine maruz kalması ve uzun dönemde kanser riski BT ve sintigrafi kullanımını sınırlamaktadır. Ancak tahmini radyasyon dozunun konjenital malformasyon ve malignite için tanımlanan eşik değerlerin altında olduğu düşünülmektedir (12). Perfüzyon sintigrafisi ile meme dokusunun aldığı radyasyon dozu BT ile kıyaslandığında daha düşüktür (13). BT çekimi sırasında rölatif olarak özellikle genç hastalarda daha yüksek dozda radyasyon alan meme dokusunda kanser gelişimine katkıda bulunabilir. On beş yıldan daha uzun sürede fatal kanser riski BT için milyonda bir iken sintigrafi için 280 binde bir olarak tahmin edilmektedir (14). Gebelik boyunca tanısal yöntemlerle ilişkili fetüsün ve annenin aldığı tahmini radyasyon dozu Tablo 1'de verilmiştir (11,15).

Amerikan Toraks Derneği ve Torasik Radyoloji kılavuzu üç güçlü öneride bulunmaktadır (11,16). Birincisi PE şüphesi olup DVT semptomu olmayan veya KUS negatif olan hastalarda, eğer akciğer grafisi normal ise; akciğer sintigrafisini ilk seçenek olarak önermektedir. Akciğer grafisi anormal ya da sintigrafi tanısal değilse (düşük/orta olasılıklı perfüzyon defekleri) bu durumda BT önermektedir. Teknik olarak yetersiz BT

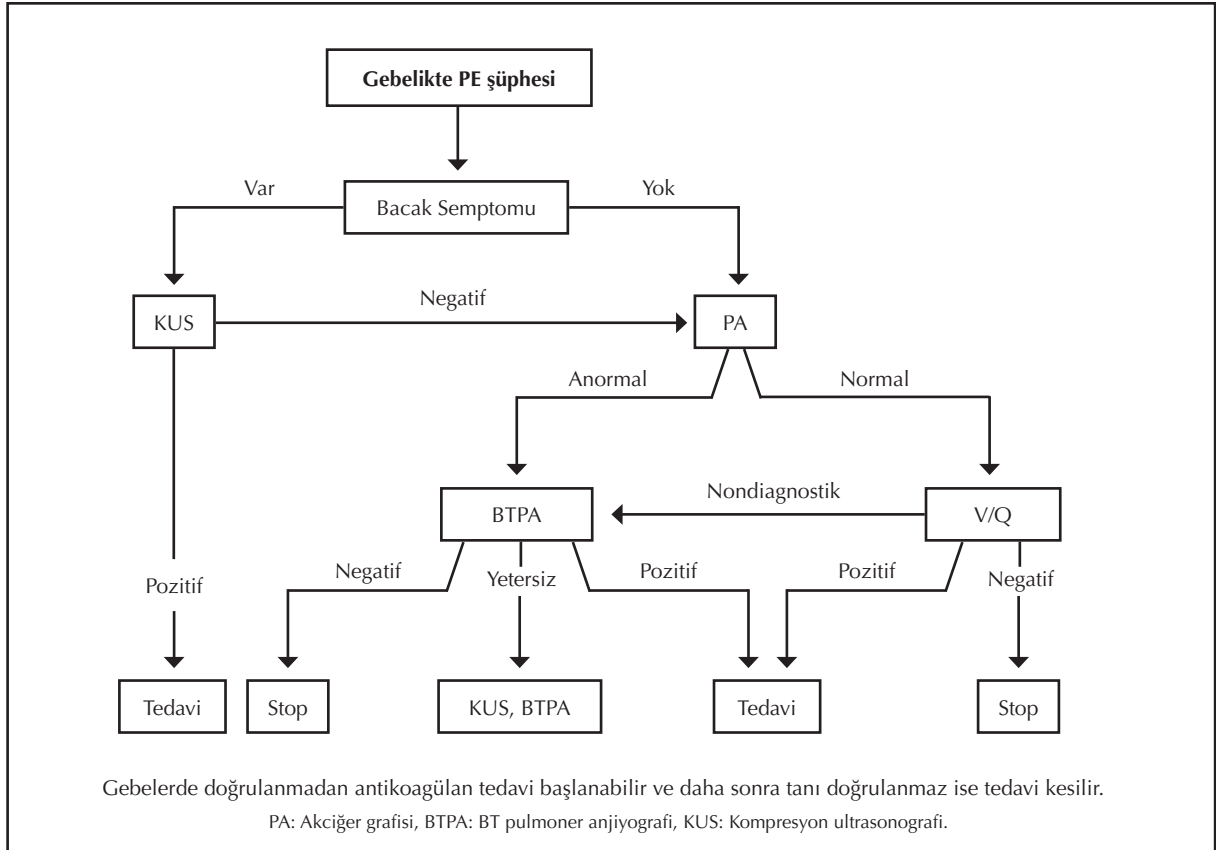
söz konusu ise bu durumda ya BT yeniden çekilmeli ya da KUS yapılmalıdır. Negatif BT durumunda ileri işlem yapılmamalıdır. Gebelik sırasında PE şüphesi olan hastalarda tanısal algoritma Şekil 1’de özetlenmiştir (11). Düşük olasılıklı perfüzyon sintigrafisi durumunda 1. ve 7. günde KUS, eğer orta olasılıklı

perfüzyon defektleri mevcutsa bu durumda BT çekilmesi önerilmektedir (9).

Akciğer grafisinin normal olduğu PE şüphesi olan gebelerde yapılan dört çalışmada, perfüzyon sintigrafisinin tanısal oranı oldukça yüksek; %75-94 oranında

Tablo 1. Anne ve fetüsün aldığı radyasyon dozları (11,14)

İnceleme	Tahmini radyasyon dozu		Anne mSv
	Fetüs µGy	Fetüs mSv	
Akciğer filmi	< 10	0.01	0.1
Akciğer perfüzyon sintigrafisi	60-120	0.06-0.12	1-2.5
Akciğer ventilasyon sintigrafisi	200	0.2	4-18
BT anjiyografi			
Birinci trimester	3-20	0.003-0.02	
İkinci trimester	8-77	0.008-0.08	
Üçüncü trimester	51-130	0.051-0.13	
Femoral kateterle pulmoner anjiyografi	2210-3740	2.2-3.7	7-28
Brakiyal kateterle pulmoner anjiyografi	< 500	< 0.5	



Şekil 1. PE şüphesi olan hastalarda tanısal yaklaşım.

bulunmuştur (17-20). Kırk üç hastayı içeren başka bir çalışmada hastaların %70'inde V/Q normal/düşük olasılıklı olarak, sadece %11'inde yüksek olasılıklı olarak raporlanmıştır (21). Retrospektif bir seride, normal perfüzyon sintigrafisine dayanılarak tedavisiz bırakılan gebe kadınlarda sonuçların güvenli olduğu belirtilmiştir. Ancak gebelerde tanınal olmayan sintigrafi oranı ise %21 olarak bulunmuştur (22). Ventilasyon fazı ilave radyasyon gerektirdiği için geçerli bir neden oluşturacak kadar tanınal bilgi sağlamaz. Buna karşılık, akciğer perfüzyon sintigrafisi ile tanı konamayan kadınlarda BT, fetüsün anlamlı ölçüde daha fazla X ışınına (2.2-3.7 mSv) maruz kalmasına yol açan pulmoner anjiyografiye tercih edilmelidir (23). İki farklı çalışmada ise PE şüphesi ile BT çekilen hastalarda teknik olarak yetersiz BT oranı %19-35 bulunmuştur (24,25).

Manyetik rezonans pulmoner anjiyo (MRPA)'nın gebelik boyunca PE tanısı için spesifikite ve sensitivitesi henüz araştırılmamıştır. Gözlemsel insan çalışmalarında fetal teratojenitesi henüz gösterilmeyen gadolinum kullanılması önemli bir avantaj olarak gösterilse de yorumlanması tecrübe gerektirmektedir (26). Zira PE tanısında günümüzde pek kullanılan bir yöntem değildir. PIOPED III çalışmasında MRPA çekilen hastaların %25'inde yöntemin teknik olarak yetersiz olduğu gösterilmiştir (27).

Sonuç olarak gebelerde PE tanısı koymak diğer hastalara göre radyasyon riskinin daha fazla önemsenmesi nedeniyle çok zordur. Ancak gebelerde PE ile ilişkili yüksek mortalite dikkate alındığında bu durum göz ardı edilebilir.

TEDAVİ YAKLAŞIMI

Gebelik döneminde VTE tedavisinde kullanılan ilaçların gebe olmayanlarda kullanımına göre önemli farklılıkları olduğu her zaman akılda tutulmalıdır. Bu farklılıklar arasında en başta kullanılan ilaçların fetüs açısından taşıdığı riskler (fetal anomali, vs.), normal insanlara göre gebelik döneminde koagülasyon sisteminde meydana gelen değişiklikler ve doğum ya da sezaryen işlemlerine bağlı oluşabilecek artmış kanama riski yer almaktadır. Varfarin genel olarak teratojenik olduğu için özellikle birinci trimesterde olmak üzere gebelik döneminde gelişen VTE'de tercih edilmez. Yeterli güvenlik verisi olmadığı için fondafarinuks ve idraparinuks gibi sentetik heparin pentasakkaritlerinden de gebelik döneminde kaçınılır. Hamilelik döneminde antikoagülasyon dozu hakkında daha az şey bilindiği için antikoagülan aktivitenin monitörizasyonu konusunda daha dikkatli olmak gerekir.

Hamilelikte Antikoagülan İlaçların Etkinliği

Hamile olmayanlarda VTE tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (DMAH) etkinliği kesin olarak gösterilmiştir (28). Hamilelerde VTE tedavisi ve profilaksisinde varfarinin teratojenik etkisi nedeniyle anfraksiyone heparin (UFH) veya DMAH'lar kullanılmaktadır. DMAH'ların UFH'lere karşı kanama riskinin daha az olması, monitörizasyon gerektirmemesi ve heparine bağlı trombositopeni ve osteoporoz riskinin daha düşük olması gibi sahip olduğu üstünlüklerin gebelerde de geçerli olduğu düşünülmekte ve son yıllarda yayınlanan bütün kılavuzlarda gebe hastaların tedavisinde de DMAH'lar önerilmektedir (Tablo 2) (28-30). DMAH'lar kilograma bağımlı olarak günde tek veya çift doz olarak uygulanabilirler (Tablo 3) (31). Buna ilave olarak, DMAH'ların uzun süreli tedavide VTE nüksü açısından vitamin K antagonistlerinden üstünlüğü kanserli hastalar gibi özel gruplarda da gösterilmiştir. Buna karşılık, gebe hastaların büyük çalışmaların hiçbirine dahil edilmedikleri bilinmektedir. DMAH'ların gebelik döneminde kullanımlarıyla ilgili olarak tartışmalı bazı konular mevcuttur. Bunlardan birincisi DMAH'ların uygun dozu ya da hamilelik ilerleyip kilo arttıkça doz ayarlaması gerekkip gerekmediğidir. İkinci konu ise özellikle ikinci trimesterde glomerüler filtrasyonun artması nedeniyle

Tablo 2. Hamilelik döneminde kullanılan DMAH'ların UFH'ye göre avantajları

Özellik	UFH'ye karşın DMAH'lar
Biyoyararlanım	DMAH'lar daha iyi
Etkinlik	Benzer
HIT riski	DMAH'lar ile daha düşük
Heparine bağlı osteopeni	DMAH'lar ile daha düşük
Takip	DMAH'lar için hedef anti-Xa seviyesi 0.5-1.1
DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin, UFH: Anfraksiyone heparin, HIT: Heparine bağlı trombositopeni.	

Tablo 3. Venöz tromboembolili gebe hastalarda kullanılan düşük molekül ağırlıklı heparinlerin dozları

İlaç	Doz
Enoksaparin (çift doz rejimi)	
< 50 kg	40 mg günde iki kez
50-69 kg	60 mg günde iki kez
70-89 kg	80 mg günde iki kez
> 90 kg	100 mg günde iki kez
Enoksaparin (tek doz rejimi)	1.5 mg/kg günde tek doz
Dalteparin	100 U/kg günde iki kez (maksimum 24 saatte 18.000 U)

günde tek doz yerine iki doz uygulamanın daha doğru olup olmadığı konusudur. Birçok klinisyen kullanım kolaylığı ve uygulama yerine bağlı oluşabilecek komplikasyonları azaltmak amacıyla günde tek doz uygulamayı tercih etmektedirler. Gebelikte gelişen embolili hastalarda yapılan prospektif çalışmalarda tek uygulamanın günde iki kez uygulamaya göre VTE nüks oranını artırdığı gösterilmemiştir (32,33). Pratik olarak, hamile bir VTE'li hasta hastanede yattığı dönemde DMAH'ın başlangıç tedavisi olarak ağırlığına göre günde 2 doz uygulanması ve hastaneden taburcu olduktan sonra ise günde bir kez uygulamasının mantıklı olduğu birçok uzman tarafından kabul edilmektedir.

Hamilelik döneminde DMAH'ların terapötik aralığını belirlemek için yapılan doz artırma çalışmalarında çelişkili sonuçlar mevcuttur (34,35). American Göğüs Hastalıkları Birliği (American College of Chest Physicians) anti-Xa takibiyle ilgili olarak spesifik bir öneride bulunmamaktadır (28).

Gebe bir VTE hastasında antikoagülan tedavi en az doğum sonrası altı haftaya kadar devam edilmelidir, çünkü gebelerde bu dönem VTE nüksü için en riskli dönemi oluşturmaktadır. Gebe olmayan VTE hastalarında majör geçici bir risk faktörü bulunduğu durumlarda antikoagülan tedavi süresinin en az üç ay olması gerektiği bilinmektedir. Bu nedenle, gebeliğin son döneminde gelişen VTE durumlarında doğum gerçekleştikten sonra altı haftadan daha uzun bir tedavi gerekebilir. Ayrıca gebe hastalar daha uzun süreli antikoagülasyon için trombofilik bir durum açısından değerlendirilmelidirler.

Hamilelikte Vena Kava Filtrelerinin Kullanımı

Hamilelerde vena kavaya filtre yerleştirilmesi antikoagülasyon için kesin bir kontrendikasyon bulunduğu durumunda düşünülmelidir. Vena kava filtrelerinin daha sonradan emboli riski ortadan kalktıktan sonra çıkarılabilir olmasına dikkat etmek gerekir, çünkü gebelik ve lohusalık dönemi sonlandığında antikoagülasyon çoğu hastada sonlandırılabilirliğinden vena kava filtresi rahatlıkla çıkarılabilir. Kalıcı filtreler ömür boyu antikoagülasyon kullanımı gerekliliği doğurur. Vena kava filtrelerinin düşünülmesi gereken ikinci bir durum doğuma yakın bir dönemde gelişen aşırı embolik yükü olan hastalardır. Bu grup hastalarda doğum esnasında geçici olarak antikoagülasyonun kesilmesi gerektiğinden, bu dönemde oluşabilecek bir emboli hastanın hayatını tehlikeye atabilir. Bunu engellemek için bu hastalarda profilaktik amaçlı çıkarılabilir vena kava filtrelerinin yerleştirilmesi uygun olacaktır.

Vena kava filtrelerinin takılması ile ilgili tartışmalı bir durum masif pulmoner emboli gelişen gebelerdir. Bazı otörler masif emboli geliştiğinde de diğer tedavilere ek olarak profilaktik amaçlı vena kava inferior filtrelerinin yerleştirilmesini gerektiğini önermektedirler.

Hamilelikte Antikoagülan İlaç Seçimi: Fetüs Güvenliği

Gebelik döneminde kullanılan ilaçların teratojenite, konjenital malformasyon ve fetal kanamaya yol açma olasılığı son derece önemlidir. Anfraksiyone heparin ve DMAH'ların gebelerde kullanımıyla ilgili büyük bir deneyim mevcuttur. Bu ilaçlar plasentayı geçmezler ve birçok gözlemsel çalışma sonuçlarına göre gebelerde güvenli kabul edilmektedirler (28,36). Bu nedenle, gebelik döneminde oluşan trombozların tedavisinde ve önlenmesinde heparinler tercih edilmelidir.

Buna karşın, K vitamini antagonistleri plasentayı geçerek fetüste vitamin K eksikliği oluştururlar. Vitamin K embriyopatisi nazal hipoplazi, skolyoz, kısa proksimal uzuvlar ve kısa falankslarla karakterize anomaliye yol açar (37). Vitamin K embriyopatisi gebeliğin 6-9 haftalarında varfarine maruz kalan fetüsün %5 kadarında görülür (30). Varfarinin 2. trimester ya da 3. trimesterin başlangıcında kullanımı fetal intrakraniyal hemoraji ve şizensephali anomaliisi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (38,39). Vitamin K antagonistlerinin mekanik kalp kapağı hastalarında olduğu gibi tüm gebelik boyunca kullanıldığı durumlarda konjenital anomali riski %4-10 arasında olduğu bildirilmiştir (40,41).

Vitamin K antagonistleri genel olarak 2. trimesterde güvenli oldukları kabul edilmelerine karşın, okul çağındaki çocuklarda yapılan çalışmalarda gebeliğin bu döneminde bu ilaçlara maruz kalmış çocuklarda yaşitlarına göre minör nörolojik disfonksiyon tespit edilmiştir (30,42).

Danaparaid ve fondaparinuks ile yetersiz deneyim olmasına karşın gebelerde artan oranlarda kullanılmaktadır (43). Fondaparinuksun minör plasental geçişi mevcuttur. Bu ilaçlar DMAH'lara karşı allerjik reaksiyonları tespit edilen ya da heparine bağlı trombositopeni hikayesi olan hastalarda tercih edilebilir.

Embolili Hastalarda Doğum

Anestezi kılavuzlarında profilaktik dozda uygulanan DMAH'ların son dozundan 12 saat, terapötik dozda uygulanan DMAH'ların son dozundan 24 saat sonra spinal anestezi uygulanabileceği belirtilmektedir (44). Nöroaksiyel blokajdan 6 saat önce parenteral uygulanan anfraksiyone heparin durdurulmalı ve

aktive-parsiyel tromboplastin zamanı kontrol edilecek işleme başlamadan confirmasyon yapılmalıdır. DMAH kullanan gebe kadınlar doğum eylemi (ağrıları) başladığı andan itibaren heparin kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır. Doğum eylemini ne zaman başlayacağı ya da sezaryen düşünülen hastalarda bu cerrahi işlemin ne zaman yapılabileceği kesin olarak kestirilemediğinden, ayrıca DMAH'ların etkileri tam olarak geri döndürmenin mümkün olmaması nedeniyle, bu ajanları kullanan gebelerde gebeliğinin son haftalarında subkütanöz olarak uygulanan anfraksiyone heparinlere geçilmesi makul bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, subkütanöz olarak uygulanan anfraksiyonu heparinin de farmakokinetik özellikleri gebeliğin bu döneminde değişiklik gösterebileceğinden, bu hastalarda aktive-parsiyel tromboplastin zamanının yakın takip edilmesi gerekliliği unutulmamalıdır.

Persistan bir kanama olmadığı durumlarda, normal doğumdan 12 saat sonra DMAH'lar başlanabilir. Nöroaksiyel blokaj uygulanan hastalarda DMAH'lar profilaktik dozda kateter çekildikten 12 saat sonra başlanabilirken, terapatik dozda ise 24 saatten önce DMAH başlanmamalıdır (45,46). DMAH'ların ya da varfarinin doğumdan sonra en az 6 hafta ya da total olarak en az 3 ay kullanılması önerilmektedir (28). Tedavi kesilmeden önce tromboz riski açısından hastalar değerlendirilmelidir. Pulmoner emboli ile birlikte derin ven trombozu olan hastalarda etkilenen bacağı kompresyon çoraplarının ilk olaydan sonra iki yıl boyunca giyilmesi post-trombotik komplikasyon oranını azalttığı bilinmektedir (29,47). Bu nedenle derin ven trombozu olan hastalara etkilenen bacağı varis çoraplarının iki yıl boyunca giyilmesi tavsiye edilmelidir.

Gebelerde Trombolitik Tedavi

Gebelerde trombolitik tedavi gebe olmayan hastalarda kullanıldığında görülen kanama riskine benzer risk taşımaktadır (45,46). Gebelerde trombolitik ilaçların kullanımıyla ilgili büyük çalışmalar yoktur, bu nedenle bu konuda deneyim sınırlıdır. Son yayınlanan Avrupa PE kılavuzunda trombolitik kullanılacak gebelerde doku-plazminojen aktivatörü (tPA) önerilmektedir (48). Bu konuda yakın zamanda yapılan bir derlemede 189 gebe hastada VTE için kullanılan trombolitik ilaçların anne mortalitesi artırmadan, %2.6 oranında majör kanamaya yol açtığı belirtilmiştir (49). Fare ve tavşan çalışmalarında tPA teratojenik etkisi gösterilmemiştir (50). tPA büyük molekül yapısına (72000 kD) sahip olduğu için plasentayı geçmez. Trombolitiklerin gebelerde kullanımında plasental

ayrılmaya ilişkin korkular vardır, ancak bu komplikasyona ait bir veri yayınlanmamıştır. Sezaryen ameliyatı veya doğum sonrasındaki 10 gün içinde trombolitikler kontrendike olsalar da, vajinal doğum sonrasında 1 saat içinde ve sezaryen sonrası 12 saat içinde başarılı trombolitik tedavi uygulamaları bildirilmiştir (51). Gebelerde trombolitik tedavi uygularken son derece seçici olunmalı, sadece hemodinamik olarak anstabil olan hastalarda hastanın hayatını kurtarmak için fetal risk ve annede ciddi kanama riski de göz önüne alınarak uygulanmalıdır. Gebe olmayan riskli VTE hastaların yarı doz trombolitik uygulamasının başarılı sonuçlar verdiğini gösteren büyük çift-kör randomize çalışma bu yıl içinde yayınlanmıştır (52). Gebelerde de kanama açısından endişe duyulduğu durumlarda tam doz tedaviye alternatif olarak yarı doz rTPA tedavisi düşünülebilir.

Gebelerde gelişebilecek masif pulmoner emboli hasta ve doktor açısından çok zor bir klinik durumu oluşturur. Çünkü bir taraftan hemodinamik bozukluk hastanın hayatını tehdit ederken, kullanılacak ilaçlar da ciddi kanmaya yol açarak hastayı ve fetüsün hayatını riske atabilir. Doktor açısından da bu çok zor bir dönemdir; doktor tanı ve tedavi ile ilgili son derece kritik kararları hızlı bir şekilde vermek durumundadır. Doğuma yakın bir dönemde tanısı konulan masif pulmoner emboli hastalarının tedavisi hastane imkanlarına, bu konuda deneyimli uzmanlarının bulunmasına, oluşabilecek komplikasyonlara müdahale edebilecek ekip ve tıbbi araç-gereçlerin bulunmasına göre bireyselleştirilmelidir. Hastanın klinik durumu müsaade ediyor ise masif pulmoner emboli şüphesi ya da tanısı konmuş gebe hasta invaziv radyoloji imkanlarının, bu konuda deneyimli göğüs hastalıkları uzmanlarının, erişkin ve yeni doğan yoğun bakım ünitelerinin ve kardiyovasküler cerrahi ekibinin bulunduğu bir merkeze transfer edilmesi uygun olacaktır. Bu hastalara hastane imkanlarına göre kardiyovasküler baypas ile cerrahi embelektomi ve sezaryen ameliyatı ya da perkütan pıhtı fragmantasyonu ile birlikte vena kava inferiora filtre yerleştirilmesi düşünülebilir.

Yeni Antikoagülanlar

Direkt trombin inhibitörleri (dabigatran) ve anti-Xa inhibitörleri (rivaroksaban, apiksaban gibi) ile gebelerde gelişen VTE durumlarında kullanımı ile ilgili bir veri olmadığından, bu ilaçların gebelerde kullanımı kontrendikedir (46).

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Bildirilmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Pabinger I, Grafenhofer H. Thrombosis during pregnancy: risk factors, diagnosis and treatment. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:322-4.
2. 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.e1-7.
3. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29:326-31. doi:10.1161/ATVBAHA.109.184127.
4. Sullivan EA, Ford JB, Chambers G, Slaytor EK. Maternal mortality in Australia, 1973-1996. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004;44:452-7.
5. Der EM, Moyer C, Gyasi RK, Akosa AB, Tettey Y, Akakpo PK, et al. Pregnancy related causes of deaths in Ghana: a 5-year retrospective study. *Ghana Med J* 2013;47:158-63.
6. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
7. Gherman RB, Goodwin TM, Leung B, Byrne JD, Hethumumi R, Montoro M. Incidence, clinical characteristics, and timing of objectively diagnosed venous thromboembolism during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:730-4.
8. Chablotz P, Reber G, Boehlen F, Hohlfield P, de Moerloose P. TAFI antigen and D-dimer levels during normal pregnancy and at delivery. *Br J Haematol* 2001;115:150-2.
9. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, Rosene-Montella K, Rodger M. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010;375:500-12.
10. Cutts BA, Tran HA, Merriman E, Nandurkar D, Soo G, Dasgupta D, et al. The utility of the Wells clinical prediction model and ventilation-perfusion scanning for pulmonary embolism diagnosis in pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2014;25:375-8.
11. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boisselle PM, Hurwitz LM, et al. An Official American Thoracic Society/ Society of Thoracic Radiology Clinical Practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1200-8. doi: 10.1164/rccm.201108-1575ST.
12. Middeldorp S. Thrombosis in women: what are the knowledge gaps in 2013? *J Thromb Haemost* 2013;11(Suppl 1): S180-S91.
13. Astani SA, Davis LC, Harkness BA, Supanich MP, Dalal I. Detection of pulmonary embolism during pregnancy: comparing radiation doses of CTPA and pulmonary scintigraphy. *Nucl Med Commun* 2014;35:704-11. doi: 10.1097/MNM.0000000000000114.
14. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: updates in diagnosis and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:203-7. doi: 10.1182/asheducation-2012.1.203.
15. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008;29:2276-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehn310.
16. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boisselle PM, Hurwitz LM, et al. American Thoracic Society documents: an official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline--Evaluation of Suspected Pulmonary Embolism in Pregnancy. *Radiology* 2012;262:635-46. doi: 10.1148/radiol.11114045.
17. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002;162:1170-5.
18. Revel MP, Cohen S, Sanchez O, Collignon MA, Thiam R, Redheuil A, et al. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology* 2011;258:590-8. doi: 10.1148/radiol.10100986.
19. Scarsbrook AF, Bradley KM, Gleeson FV. Perfusion scintigraphy: diagnostic utility in pregnant women with suspected pulmonary embolic disease. *Eur Radiol* 2007;17:2554-60.
20. Shahir K, Goodman LR, Tali A, Thorsen KM, Hellman RS. Pulmonary embolism in pregnancy: CT pulmonary angiography versus perfusion scanning. *AJR Am J Roentgenol* 2010;195:W214-20. doi: 10.2214/AJR.09.3506.
21. Revel MP, Cohen S, Sanchez O, Collignon MA, Thiam R, Redheuil A, et al. Pulmonary embolism during pregnancy: diagnosis with lung scintigraphy or CT angiography? *Radiology* 2011;258:590-8. doi: 10.1148/radiol.10100986.
22. Chan WS, Ray JG, Murray S, Coady GE, Coates G, Ginsberg JS. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002;162:1170-5.
23. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989;61:189-96.
24. Ridge CA, McDermott S, Freyne BJ, Brennan DJ, Collins CD, Skehan SJ. Pulmonary embolism in pregnancy: comparison of pulmonary CT angiography and lung scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:1223-7. doi: 10.2214/AJR.09.2360.
25. van Belle A, Buller HR, Huisman MV, Huisman PM, Kaasjager K, Kamphuisen PW, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, D-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
26. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol* 2005;15:1234-40.

27. Stein PD, Chenevert TL, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance angiography for pulmonary embolism: a multicenter prospective study (PIOPED III). *Ann Intern Med* 2010;152:434-43.
28. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. 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(Suppl 2):e691-736. doi:10.1378/chest.11-2300.
29. Thrombo prophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery. Guideline no: 37. London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2004.
30. Wesseling J, van Driel D, Heymans HS, Rosendaal FR, Geven-Boere LM, Smrkovsky M, et al. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children. *Thromb Haemost* 2001;85:609-13.
31. Greer IA. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. *Clin Chest Med* 2003;24:123-37.
32. Voke J, Keidan J, Pavord S, Spencer NH, Hunt BJ. The management of antenatal venous thromboembolism in the UK and Ireland: a prospective multicentre observational survey. *Br J Haematol* 2007;139:545-58.
33. Knight M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008;115:453-61. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01622.x.
34. Crowther MA, Spitzer K, Julian J, Ginsberg J, Johnston M, Crowther R, et al. Pharmacokinetic profile of a low-molecular weight heparin (reviparin) in pregnant patients. A prospective cohort study. *Thromb Res* 2000;98:133-8.
35. Smith MP, Norris LA, Steer PJ, Savidge GF, Bonnar J. Tinzaparin sodium for thrombosis treatment and prevention during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:495-501.
36. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401-7.
37. van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touwen BC, van der Veer, Heymans HS. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002;66:127-40.
38. Lee HC, Cho SY, Lee HJ, Kim CJ, Park JS, Chi JG. Warfarin-associated fetal intracranial hemorrhage: a case report. *J Korean Med Sci* 2003;18:764-7.
39. Pati S, Helmbrecht GD. Congenital schizencephaly associated with in utero warfarin exposure. *Reprod Toxicol* 1994;8:115-20.
40. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191-6.
41. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Paulus W, Vial T, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome. A multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006;95:949-57.
42. Wesseling J, van Driel D, Smrkovsky M, Van der Veer E, Geven-Boere LM, Sauer PJ, et al. Neurological outcome in school-age children after in utero exposure to coumarins. *Early Hum Dev* 2001;63:83-95.
43. Lindhoff-Last E, Kreutzenbeck HJ, Magnani HN. Treatment of 51 pregnancies with danaparoid because of heparin intolerance. *Thromb Haemost* 2005;93:63-9.
44. Horlocker TT, Wedel DJ, Benzon H, Brown DL, Enneking FK, Heit JA, 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;28:172-97.
45. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025-33.
46. Middeldorp S. How I treat pregnancy-related venous thromboembolism? *Blood* 2011;118:5394-400. doi: 10.1182/blood-2011-04-306589.
47. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-62.
48. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galis N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-69, 3069a-3069k. doi: 10.1093/eurheartj/ehu283.
49. Gartman EJ. The use of thrombolytic therapy in pregnancy. *Obstet Med* 2013;6:105-11.
50. Ginsberg JS, Hirsh J, Rainbow AJ, Coates G. Risks to the fetus of radiologic procedures used in the diagnosis of maternal venous thromboembolic disease. *Thromb Haemost* 1989;61:189-96.
51. Stefanovic BS, Vasiljevic Z, Mitrovic P, Karadzic A, Ostojic M. Thrombolytic therapy for massive pulmonary embolism 12 hours after cesarean delivery despite contraindication? *Am J Emerg Med* 2006;24:502-4.
52. Meyer G, Vicaut E, Danays T, Agnelli G, Becattini C, Beyer-Westendorf J, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2014;370:1402-11. doi: 10.1056/NEJMoa1302097.