



## 'ACOG Diyor ki!'

### GEBELİKTE KALITSAL TROMBOFİLİLER (Practice Bulletin No: 197. Temmuz 2018)

Özeti Yapan: Dr. Namık Demir

*Kalitsal trombofililer, gebelikte artmış venöz tromboembolizm riski ile birlikte görülür ve kötü gebelik sonuçları ile ilişkilendirilir. Buna karşılık bu durumların gebelikte tanınması ve yönetilmesine rehberlik etmek için kanıtlar kısıtlıdır. Bu derlemenin amacı, ortak trombofili ve bunların maternal venöz tromboembolizm riski ve istenmeyen gebelik sonuçları ile ilişkisini, bu koşulları saptamaya yönelik endikasyonları ve gebelikteki yönetim seçeneklerini gözden geçirmektir. Bu Uygulama Bülteninde, trombofili değerlendirmesine aday olanlar için ve ayrıca gebelikte ve doğum sonrası dönemde kalıtsal bir trombofili olan kadınlarda profilaksi ihtiyacına ilişkin güncellenmiş görüş birliği sağlanması için mevcut bilgiler gözden geçirilmiştir.*

### BİLİMSEL ARKAPLAN

#### **Gebelikteki Hemostatik Çelişki**

Gebelik özünde karmaşık bir hemostatik sorunu barındırmaktadır. Başarılı bir gebelik, implantasyon sırasında kanamanın önlenmesini ve maternal spiral arterlerin endovasküler sitotrofoblastlar tarafından yeniden şekillenmesini gerektirir. Gebelik sırasında hemostatik dengenin korunması, antikoagulan ve fibrinolitik proteinlerdeki değişimlerin yanı sıra lokal uterus ve sistemik pıhtılaşma değişikliklerini de gerektirmektedir. Uterusun desidua tabakası implantasyon, plasentasyon ve doğumun üçüncü evresindeki kanamanın önlenmesinde çok önemli bir rol oynar. Decidua'nın hemostazda oynadığı önemli rol, eksik veya bozulmuş desidua ile belirgin olarak ortaya çıkan obstetrik durumlar (örn. Ektopik gebelik ve plasenta accreta) ile birlikte olan kanamalar ile anlaşılır. Aksine, desidual doku faktörü aynı zamanda desidual kanamada (örneğin abruptio plasentada) gözlenen yoğun hipofibrinojenemi ve yaygın damar içi pıhtılaşmayı da açıklayabilir.

Normal gebelik fizyolojisi, artmış pıhtılaşma potansiyeli ve azalmış antikoagulan aktivite ve azalmış fibrinolizis ile birlikte.

Gebelikteki trombotik potansiyel, hormonal değişimler bağlı olarak artmış venöz kapasite, insülin direnci ve hiperlipidemi ve büyüyen uterusun basısı ile pelvik venlerde ve vena kava inferiorde ortaya çıkan venöz staz nedeni ile şiddetlenir. Bu



faktörler 1000 gebeliğin yaklaşık olarak 0,5-2,0'sinin venöz tromboembolizm (VTE) ile komplike olmasına ve Amerika Birleşik Devletlerinde gebeliğe bağlı ölümlerin %9,2'sinin oluşmasına katkıda bulunur.

Gebe olmayanlar ile kıyaslandığında gebelikte ve postpartum dönemde tromboembolizm riski 4-5 kat artmıştır. Tekralayan VTE riski de gebe olmayanlar ile kıyaslandığında gebelikte 3-4 kat artmıştır ( RR: 3,5 %95 CI 1,6-7,8), gebelik boyunca hasta yılı başına %10,9 oranında tekrarlama oranı vardır. Kalıtsal trombofililerin de artmış venöz tromboemboli riski ile birlikte olması (tablo 1), peripartum dönemde bu mutasyonların yakalanmasını anlamlı bir hedef haline getirir. Bununla birlikte kalıtsal trombofili ile ve uteroplasental tromboz ile birlikte olan ( gebelik kayıpları, preeklampsi, fetal büyüme kısıtlanması ve abruptio plasenta gibi) kötü gebelik sonuçları arasında birliktelik olup olmadığı konusu tartışmalıdır. Bu muhtemel birliktelik, trombofili taşıyıcısı olarak saptanan gebelerde ampirik tedavinin gebelik sonuçları üzerine herhangi bir yararı olmadığı gerçeğine rağmen, gebelikte trombofili taramasının ve gebelik öncesinde yada esnasında genişletilmiş taşıyıcı panellerinin giderek artan oranlarda istenmesine yol açmıştır.

**Tablo 1.** Çeşitli Kalıtsal Trombofililerde Venöz Tromboembolizm Riski.

	Genel Toplumdaki Prevalansı	Gebelik Başına VTE Riski (%) (VTE Öyküsü Yok)	Gebelik Başına VTE Riski (%) (VTE Öyküsü Var)	Tüm VTE Olguları Arasındaki %'si
Heterozigot Fak. V Leiden	1-15	0,5-3,1	10	40
Homozigot Fak. V Leiden	<1	2,2-14	17	2
Heterozigot Protrombin Gen	2-2	0,4-2,6	>10	17
Homozigot Protrombin Gen	<1	2-4	>17	0,5
Heterozigot Fak V Leiden/Protrombin (İkili)	0,01	4-8,2	>20	1-3
Antitrombin Eksikliği	0,02	0,2-11,6	40	1
Protein C Eksikliği	0,2-0,4	0,1-1,7	4-17	14
Protein S Eksikliği	0,03-0,13	0,3-6,6	0-22	3

### **Sık Rastlanılan Kalıtsal Trombofililerin Prevalansları**

#### **Faktör V Leiden**

Faktör V Leiden mutasyonunun Avrupa toplumundaki prevalansı yaklaşık %5 civarındadır. İki longitudinal prospektive çalışmada farklı ırk ve etnik gruptaki Amerikalı kadın ve erkeklerde taşıyıcılık sıklığı; Beyaz ırkda (% 5,27 95%CI 4,42-6,22), Hispanik Amerikalılarda %2,21, Afrikalı Amerikalılarda %1,23, Asyalı Amerikalılarda %0,45 ve Amerikan yerlilerinde %1,25 olarak bulunmuştur.



# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

Bu mutasyon, aktive protein C ile proteolize dirençli olan faktör V Leiden'i meydana getirir. Faktör V Leiden için heterozigot olan kadınların, hamilelik sırasında VTE vakalarının yaklaşık %40'ını oluşturduğu gözlenmiştir. VTE öyküsü olmayan ve heterozigot Faktör V Leiden mutasyonu olan gebelerde yada 1. derecede akrabalarında 50y. dan önce trombotik atak öyküsü olan gebelerde gebelikteki bazal riskle kıyaslandığında, VTE riski artmış olmasına rağmen, bu risk 5-12/1000 doğum'dan fazla değildir. Tam aksine daha önce VTE geçirme öyküsü olan heterozigot faktör V Leiden mutasyonu olan gebelerde bu risk %10'a kadar artar. Heterozigot faktör V Leiden mutasyonu olan, kişisel VTE öyküsü olmayan ancak sadece birinci dereceden bir akrabasında VTE olan bir kadında, gebelik sırasında VTE riski, sadece trombofilisine ait olan riskten biraz daha yüksektir (15/1000 doğum). Homozigot faktör V Leiden mutasyonu olan ve VTE öyküsü olmayan yada etkilenmiş birinci derecede akrabası olmayan gebelerde VTE riski %1-2 iken, bu tür öyküsü olan gebelerde ise %17 dir.

## **Protrombin G20210A**

Protrombin G20210A mutasyonu dolaşımdaki protrombin düzeylerinin artmasına yol açan bir nokta mutasyondur. Avrupa toplumlarının %3'ünde mevcuttur ve gebelikteki VTE olaylarının %17'sinden sorumlu olduğu bildirilmiştir. Kuzey Amerikada yapılan bir sistematik derlemede prevalansın beyaz ırkta %3,6; İspanyol ırkında %3,5; Afrika kökenli Amerikalılarda %0-1,7 ve Amerikan yerlilerinde %0-0,6 oranında olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada Japonyada, Singapurda, Çinde, Umman, Güney Kore ve Hindistanda yaşayan Asyalılarda taşıyıcılık oranı %0 olarak bildirilmiştir.

Faktör V Leiden mutasyonunda olduğu gibi, geçirilmiş VTE öyküsü olan protrombin gen mutasyonu taşıyıcılarında da gebelik sırasında VTE riski artar. VTE öyküsü olmayan heterozigot protrombin G20210A taşıyıcılarında gebelikte VTE riski %1 den azdır. VTE öyküsü olan taşıyıcılarda ise risk en az %10 artar. Faktör V Leiden'de olduğu gibi, geçirilmiş VTE öyküsü olmayan heterozigot Protrombin gen mutasyonu taşıyıcılarının VTE'den etkilenmiş 1. derecede akrabaları varsa gebelik sırasında risk sadece hafif olarak artar. Kişisel VTE öyküsü yada pozitif aile öyküsü olmayan homozigot Protrombin G20210A gen mutasyonu olan gebelerde, gebelik sırasında VTE riski %2-3 artar. Faktör V Leiden ve Protrombin G20210A mutasyonlarının birlikte olması halinde hiperkoagulabilite yönünden sinerjik etki oluşur. Her iki mutasyonun birlikte olma durumu 10.000 gebede 1 oranında görülse de, VTE öyküsü yada aile öyküsü olmayan kadınlarda VTE riski %4-5 civarındadır.



### Protein C Eksikliği

Protein C eksikliği, oldukça değişken bir fenotipe yol açan, 160'dan fazla farklı mutasyon ile ilişkilidir. Protein C seviyeleri, bilinen ailesel mutasyonlara sahip bireyler arasında bile farklılık gösterir, bunun sonucunda protein C seviyeleri için normal uygun bir alt sınır hakkında net bir eksiklik vardır. Protein C Eksikliği prevalansı kullanılan eşik değere bağlıdır. Bir çalışmada tümü heterozigot protein C eksikliği olan kan donörlerinin % 0,2 sinde protein C düzeyleri %31-51 olarak bulunmuştur. Ancak bir çok laboratuvar % 65'in altında olan değerleri abnormal olarak kabul eder. Heterozigot gen mutasyonu olan yada normalin alt sınırı sonuçlara sahip olan kan donörlerinin %1,5'inde protein C düzeyleri %55-60 olarak bulunmuştur. Abnormal protein C düzeylerini yorumlarken bir hematoloji konsültasyonu yapmak yararlı olabilir.

VTE öyküsü yada pozitif aile öyküsü olan tipik protein C eksikliği olan kadınlarda gebelik sırasındaki VTE riski %2-8 olarak bildirilmiştir. Protein C eksikliği olan ve aile öyküsü olmayan kadınlarda gebelikte ilişkili kesin VTE riski %0,7 dir. Protein C eksikliği ile uyumlu probandı olan ve semptomatik VTE olan bireylerde yapılan ailesel çalışmalarda mutlak riskin artarak %1,7'ye yükselir. Protein C eksikliğinin ırk ve etnik guruplar arasındaki prevalans farklılıkları açıklanmamıştır. Homozigot protein C eksikliği olan yenidoğanlarda, yaygın damar içi pıhtılaşma ile ve hemorajik deri nekrozları ile karakterize olan ve yaşamı tehdit eden bir hastalık olan neonatal purpura fulminans gelişebilir ve bu durumda yaşam boyu antikoagulan tedavi kullanmak gerekecektir.

### Protein S Eksikliği

Protein S eksikliğinin genellikle iki nedeni vardır: susturulmuş bir gen veya serbest protein S düzeylerinin azalmasına yada aktivitesinin azalmasına yol açan bir mutasyon. Genel toplumdaki protein S eksikliğinin prevalansı halen bilinmemektedir. Venöz Tromboembolizm öyküsü olan hastalar arasında yapılan "Multiple Environmental and Genetic Assessment of risk factors for venous thrombosis" isimli olgu kontrol çalışmasında protein S eksikliği % 0,9 olarak bulunmuştur. Bu oran VTE öyküsü değil de VTE ile birlikte olan olgulardan daha düşüktür. Sadece aktivite deneyleri yapılarak protein S eksikliği arandığında , gebelikte protein S bağlayan proteinin dalgalanan seviyeleri nedeni ile önemli değişkenlik gösterir. Bu nedenle, gebe olmayan kadınlarda tarama daha güvenilirdir ve yapılması planlanan testler, normal bir protein S düzeyine dönülmesi için yakın zamanda olan doğum veya düşükden uzaklaşıncaya dek ertelenmelidir. Aile öyküsü pozitif olan ve saptanmış protein S eksikliği olan bireylerde VTE riski %5-7 olarak bildirilmiştir. Protein C

eksikliğinde olduğu gibi homozigot protein S eksikliği olan yeni doğanlarda da neonatal purpura fulminans görülebilir.

## **Antitrombin Eksikliği**

Antitrombin eksikliği ileri derece trombojenik bir durumdur, ancak nadir görülür. Antitrombin ekspresyonu ile ilişkili 250'den fazla mutasyon bu genin transkripsiyonunu azaltabilir. Bu durum antijen seviyesinde ve aktivitesinde azalmaya yada yapı ve fonksiyonun değişmesine yol açabilir. Bu sonucunda normal antijen düzeylerine karşılık azalmış antitrombin aktivitesi ortaya çıkabilir. Çok ender görülen homozigotluk durumunda antitrombin aktivitesi ya hiç yoktur yada çok azdır. Heterozigot antitrombin eksikliğinin prevalansı genel popülasyonda 1/2500 dür. Farklı ırk ve etnik guruplardaki prevalans farklılıkları bilinmemektedir. Antitrombin eksikliği olan ve gebe olmayanlar arasında venöz trombo embolizm riski 25 kat artmaktadır.

Azalmış antitrombin düzeyleri de dahil olmak üzere, gebelikte meydana gelen hemostatik değişiklikler kalıtsal antitrombin eksikliğinde trombojenik potansiyeli artırabilir. Bununla birlikte kişisel yada ailesel tromboembolizm öyküsünün yokluğu durumunda mutlak risk daha düşüktür. Benzer şekilde riskin derecesi antitrombin düzeylerine bağlıdır. Daha ciddi eksiklikler daha yüksek VTE riski ile ilişkilidir

Hafif antitrombin eksikliği olan (%70-85 arası aktivite) ve VTE geçirmeyen kadınlar arasında gebelikte tromboembolizm riski % 0,2 ile % 0,4 arasında değişmektedir. Bunun aksine, bilinen ailesel trombofili, tromboemboli öyküsü ve şiddetli antitrombin eksikliği (% 60'ın altında aktivite) olan gebeler arasında risk % 40 gibi yüksek olabilir.

Yapılan sistematik bir derlemede, asemptomatik antitrombin eksikliği olan (aile öyküsü olan ancak tromboz öyküsü olmayan) gebe veya postpartum dönemdeki kadınlarda, dört vaka-kontrol çalışmasının sonuçları bir araya getirildiğinde tromboz için odds oranı 6.09 (% 95 CI, 1.58-23.43) olarak bulunmuştur. Bir araya toplanmış bu tahmin 265 tromboz ve 591 kontrol olgusuna dayanmaktadır. Aynı sistematik derlemede, tekrarlayan gebelik kayıpları aynı kadınlarda olduğu için sonuçları bir araya toplanamayan 3 kohort çalışma tespit edilmiştir. Kohort çalışmalarda asemptomatik antitrombin eksikliği olan hastalar arasında gebelikte veya postpartum dönemde venöz tromboembolinin genel insidansı % 11.6 (% 95 CI, % 6.3-19.0) idi ve bu da antitrombin eksikliğinin yüksek riskli bir trombofili olarak sınıflandırılmasını destekliyordu.



Ayrı bir Bayesian metaanalizde antitrombin eksikliği olan kadınlarda antepartum dönemde venöz tromboemboli riski 7.3% (95% güvenilir aralık 1.8%- 15.6%) ve postpartum dönemde 11.1% postpartum (95% güvenilir aralık 3.7%-21.0%) olarak bulunmuştur.

### **Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz Mutasyonları**

VTE'de trombofilik etiyolojinin araştırılması için metilenetetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) polimorfizmlerinin incelenmesi veya açlık homosistein düzeylerinin ölçülmesine ait destekleyici kanıtlar yetersizdir. Hiperhomosisteineminin en sık sebebi MTHFR gen mutasyonlarının homozigot olmasıdır. Avrupalılar'da homozigot MTHFR C677T mutasyonu sıklığı %10-16 ve homozigot MTHFR A1298C sıklığı %4-6 dır. Bununla birlikte, MTHFR mutasyonları tek başına gebe olmayan ya da gebe kadınlarda artmış VTE riski taşımamaktadır. Hiperhomosisteinemi daha önce VTE için orta derecede bir risk faktörü olarak kabul edilse de, mevcut veriler yüksek homosistein düzeylerinin VTE için zayıf bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bu gözlem, Birleşik Devletler'de unlara folat takviyesi de dahil olmak üzere gelişmiş ulusların folat açısından zenginleştirilmiş diyetini yansıtabilir. Ayrıca, gebe olmayanlarda vitamin B desteği ile yapılan girişimsel çalışmalar, VTE'de azalma olduğunu göstermemektedir.

### **Diğer Trombofililer**

Faktör V geninde çeşitli mutasyonlar, PAI-1 geninde bir promoter mutasyonu, protein Z eksikliği ve çeşitli pıhtılaşma faktörü genlerindeki aktivite artırıcı mutasyonlar da dahil olmak üzere bir çok başka trombofili de tanımlanmıştır. Her ne kadar bu mutasyonlar VTE için küçük bir bağımsız bir risk oluştursa da, yukarıda daha önce bahsedilen mutasyonlara sahip hastalar arasında riski daha da şiddetlendirebilirler. Bununla birlikte, bu trombofililer için, tanı konmuş VTE'nin nedeninin belirlenmesi için bile test yapılmasını önermek için yeterli kanıt yoktur.

### **Kalıtsal Trombofililer ve Kötü Gebelik Sonuçları**

Kalıtsal trombofili ve istenmeyen gebelik sonuçları arasında kesin bir nedensel bağ kurulamaz. Mevcut çalışmaların çoğu küçük olgu-kontrol ve heterojen popülasyonlardan toplanmış kohort çalışmalardır, sıklıkla çelişkilidirler ve potansiyel raporlama önyargıları içermektedirler. Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı Enstitüsü, İnsani Gelişme Maternal-Fetal Tıp Birimleri Ağı Enstitüsü ve Ölü Doğum Ortak Araştırma Ağı tarafından tamamlanmış olan daha büyük prospektif kohort çalışmaları, kalıtsal trombofili ve istenmeyen gebelik sonuçları arasında ya hiç ilişki olmadığını ya da zayıf bir ilişki olduğunu göstermektedir.





### Fetal Kayıp

Kalıtsal trombofili ve tekrarlayan gebelik kaybı veya ölü doğum arasında tutarsız ilişkiler vardır. Meta-analizler ve retrospektif kohort çalışması, kalıtsal trombofililer ve ilk üçay gebelik kaybı arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuşken, prospektif kohort çalışmaları, kalıtsal trombofili ve fetal kayıp arasında ilişki olmadığını göstermiştir. Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsü Maternal-Fetal Tıp Üniteleri Ağı tarafından düşük riskli ve tekil gebeliği olan ve gebelikleri 14. Haftadan küçük olan kadınlarda yapılan araştırmada, heterozigot faktör V Leiden mutasyonu olanlarda fetal kayıp insidansında herhangi bir artış bulunmamıştır. Artmış fetal kayıp riskinin olmadığını gösteren benzer bulgular maternal protrombin G20210A gen mutasyonu taşıyıcılarında da bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılan meta-analizler, kalıtsal bir trombofilisi ve gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda düşük moleküler ağırlıklı heparin ile proflaktik dozda yapılan tedaviden, tek başına hiçbir tedavi yapılmayan veya aspirin ile tedavi edilenler ile karşılaştırıldığında tedavinin faydalı olmadığını göstermiştir. Bir Cochrane derlemesi, tekrarlayan gebelik kaybı ve kalıtsal trombofilisi olan kadınlarda pıhtı önleyici tedavilerin (aspirin veya düşük moleküler ağırlıklı heparin) kullanımını destekleyen yeterli kanıtın bulunmadığı ve bu soruyu aydınlatmak için randomize kontrollü çalışmaların gerekli olduğu sonucuna varılmıştır.

Gebeliğin ileriki dönemlerinde meydana gelen fetal ölümler ile ilgili olarak Eunice Kennedy Shriver Ulusal Çocuk Sağlığı ve İnsani Gelişme Enstitüsünün Ölüdoğum Ortak Araştırma Ağı tarafından, toplum bazlı prospektif ve olgu-kontrol çalışmasında yapılan bir sekonder analizde, gerek protrombin ve gerekse de MTHFR gen mutasyonları ile ölü doğumlar arasında bir ilişki bulunamamıştır. Buna karşılık homozigot faktör V Leiden mutasyonu ile ölü doğum arasında zayıf bir ilişki vardı. Antepartum ölü doğum yapan 205 kadının 2' sinde homozigot faktör V Leiden mutasyonu bulundu. Sonuç olarak yazarlar ölü doğum olgularında kalıtsal trombofili taraması yapmak için kanıtların yetersiz olduğu kanısına varmışlardır.

### Preeklampsi

Artmış preeklampsi varlığının kalıtsal trombofililer ile birlikte olduğu kanısına varmak için kanıtlar yetersizdir. Bazı klinik çalışmalarda, faktör V Leiden mutasyonu ve preeklampsi, ağır preeklampsi ve 37. gebelik haftasından önce preeklampsi arasında bir bağlantı olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, diğer birçok olgu kontrol çalışması faktör V Leiden mutasyonu ve preeklampsi arasındaki ilişkiyi ortaya koyamamıştır.



# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

Meta analizler, analiz edilen çalışmaların türüne bağlı olarak çelişkili sonuçlar bildirmektedir. Olgu kontrol çalışmalarının iki meta analizinde faktör V Leiden mutasyonu ve preeklampsi arasında bir ilişki bulunmuştur. Otuzbir çalışmadaki 7522 olguyu içeren bir meta-analizde, faktör V Leiden mutasyonu ve preeklampsi arasında ilişki bulunmuştur. (Odds oranı [OR], 1.81;% 95 CI, 1.14–2.87). Başka bir meta-analiz benzer şekilde, 37 çalışmadaki 5.048 preeklampsi hastası dahil edildiğinde preeklampsi ile faktör V Leiden mutasyonu arasında bir ilişki bulunmuştur ( OR, 1.60;% 95 CI, 1.28–2.00). Bu meta-analizlerin her ikisinde de, gen mutasyonları için heterozigot ve homozigot olan kadınlar birlikte analiz edilmiştir.

Aksine, faktör V Leiden yada protrombin gen mutasyonu ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi değerlendiren 2016 sistematik derleme ve 21833 olguyu içeren 10 prospektive kohort çalışmanın meta-analizinde, faktör V Leiden mutasyonu ve preeklampsi arasında bir ilişki bulunamamıştır (OR, 1.23; 95% CI, 0.89–1.70). Benzer şekilde 7343 seçilmemiş kadı üzerinde yeni yapılan bir prospektive kohort çalışmada heterozigot faktör V Leiden veya protrombin gen mutasyonu ile preeklampsi, gebelik kaybı, abruptio plasenta veya gebelik haftasına göre küçük fetuslar (< 10th peecentile) gibi bileşik kötü sonuçlar arasında bir ilişki gösterilememiştir. Keza birçok çalışmada ayrıca protrombin G20210A mutasyonu ile preeklampsi veya şiddetli preeklampsi arasında bir bağlantı kurulamamıştır. Bununla birlikte, 2014 yılında yapılan bir meta-analizde, protrombin gen mutasyonu ve preeklampsi arasında bir ilişki bulunmuştur (OR, 1.81;% 95 CI, 1.25-2.63), ki bu sonuçlar seçilmemiş hasta gurubunda yapılan ve herhangi bir ilişkinin varlığını göstermeyen başka bir 2014 yılı araştırmasının bulgularına uygun değildir. Birkaç meta analizde protein C ve protein S eksikliği ve preeklampsi arasında bir ilişki gösterilmesine rağmen, sonuçlar az sayıda olguyu içeren az sayıda çalışmaya dayanmaktadır.

## **Fetal Gelişim Kısıtlanması**

Çok sayıda yapılan olgu-kontrol, kohort ve sistematik derleme çalışmalarında faktör V Leiden mutasyonu ile 10 percentile den yada 5 percentile'den düşük fetal gelişim kısıtlanması arasında önemli bir ilişki bulunamamıştır. Benzer şekilde protrombin G20210A mutasyonu ile fetal gelişim kısıtlanması arasında da birliktelik gösterilememiştir. Fetal gelişim kısıtlanması olan 493 yeni doğanı ve 472 uygun kontrol olgusunu inceleyen bir olgu kontrol çalışmasında da fetal gelişim kısıtlanması ile faktör V Leiden, protrombin G20210A mutasyonu yada MTHFR mutasyonları arasında bir ilişki bulunamamıştır.

## **Abruptio plasenta**

Genel olarak, trombofili ve plasental abruptio arasında bir bağlantı kurmak için yeterli kanıt yoktur. Faktör V Leiden, protrombin G20210A mutasyonları ile gebelik





# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

## Türkiye

sonuçlarını araştıran prospektif kohort çalışmalarda bu mutasyonlar ile plasental abruption arasında ilişkili bulunmamıştır. Bununla birlikte, olgu-kontrol çalışmalarından oluşan bir meta-analizde, plasental abruption ile hem homozigot ve hem de heterozigot faktör V Leiden mutasyonu ve heterozigot protrombin G20210A mutasyonu ile plasental abruption arasında bir ilişki bildirilmiştir.

Hordaland Homosistein Çalışmasında, plasental abrupsiyon ile 15 mikromol/L den daha fazla olan hiperhomosisteinemi arasında bir ilişkinin varlığı bulundu, ancak homozigot MTHFR C677T polimorfizmi ile plasental abruption arasında minimal ilişki olduğu gösterildi.

### **Kötü Gebelik Sonuçlarının Önlenmesi İçin Antikoagülasyon**

Kalıtsal trombofilisi bulunan kadınlarda istenmeyen gebelik sonuçlarını önlemek amacı ile antikoagülasyon önermek için yeterli kanıt yoktur. Önceden yapılan çalışmalar ağırlıklı olarak plasental nedenle ortaya çıkabilecek olumsuz sonuçların önlenmesi için bir strateji olarak antikoagülasyon uygulanması üzerine odaklanmaktadır. Sekiz randomize çalışmadan elde edilen bireysel hasta düzeyindeki verilerin son meta-analizinde, düşük moleküler ağırlıklı heparinin olumsuz gebelik sonuçlarının önlenmesi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Meta analize dahil edilen kadınların % 42'sinde (403/963) trombofilisi vardı. Çalışma için uygun olan kadınlar, şu anda hamile olan ve olumsuz bir hamilelik öyküsü olan kişilerdi. Genel olarak, düşük moleküler ağırlıklı heparin, gebelik haftasına göre küçük fetus (5'inci persentilden az), 20. gebelik haftasında veya sonrasında fetus kaybı, erken ( 34. Haftadan önce) başlayan preeklampsi, şiddetli preeklampsi yada doğuma kadar giden abruptio placentae oranlarında plasebo ile kıyaslandığında herhangi bir azalma yapmamıştır.

Bu meta analize dahil edilen iki randomize çalışmada sadece trombofilisi olan kadınlar çalışmaya alınmıştır. Gebelik profilaksisi çalışmasında, Trombofilisi'de plaseboya kıyasla düşük moleküler ağırlıklı heparin ile olumsuz gebelik sonuçlarında azalma görülmemiştir (Risk farkı,% 1.8; % 95 CI, % 10.6 ila% 7.1 tedavi amaçlı analizde). Bununla beraber, başka bir randomize kontrollü çalışmada, trombofilisi ile birlikte 34. Haftadan önce hipertansif hastalığı olan, yada gebelik haftasına göre küçük fetusu olan, yada her ikisinin birlikte olduğu gebelere plaseboya karşılık düşük moleküler ağırlıklı heparin uygulandığında kötü gebelik sonuçları riskinde azalma olmuştur (Risk farkı %8,7; 95% CI, 1,9-15,5). Bulgulardaki tutarsızlık ve meta-analizde tedavi etkisinin olmaması göz önüne alındığında, istenmeyen gebelik sonuçlarının önlenmesi için antikoagulan tedavi önerilmemektedir. Daha ileri araştırmalar ile, antikoagulan tedavinin yararlı olabileceği trombofilisi alt grupları tanımlanabilir.



### Klinik Düşünceler ve Öneriler

#### ► Trombofili İncelemesi İçin Kimler Adaydır?

**Kalıtsal trombofililerin taranması, ancak sonuçlar tedavi kararlarını etkileyecek ise faydalıdır. Eğer tedavi başka risk faktörleri nedeni ile endike ise bu taramayı yapmak yararsızdır.**

Aşağıdaki klinik senaryolarda hedefe yönelik kalıtsal trombofili araştırılması düşünülebilir:

- **Daha önce trombofili testi yaptırmamış ve geçirilmiş VTE öyküsü olanlarda** (tekrarlayan risk faktörlerinin var olması yada olmaması durumunda). Toplum bazlı bir çalışmada tedavi edilmemiş gebelerde VTE tekrarlama riski daha önceki embolizmin tekrarlayan risk faktörleri (örneğin gebelik, östrojen içeren kontraseptifler) yada tekrarlamayan risk faktörleri (örneğin kırıklar, cerrahi girişim, uzun süre immobilizasyon) ile birlikte olup olmamasına bağlı olarak farklıdır (4,5% a karşılık 2,7%; RR, 1.71; 95% CI, 1.0–2.8). Kalıtsal trombofililerde bu risk trombofilinin tipine bağlı olarak değişkenlik gösterir (Tablo 1).
- **Birinci derecedeki akrabalarında (Ebeveyn yada kardeşler) yüksek riskli trombofilinin var olması durumunda. Bu klinik senaryoda test sonucu tedavi kararını etkileyecek ise bilinen trombofiliye ait hedefe yönelik testlerin yapılması düşünülebilir.**

Diğer durumlarda trombofili testleri rutin olarak önerilmez. **Özellikle fetal kayıp öyküsü olan yada abruptio, preeklampsi yada fetal gelişim kısıtlanması gibi kötü gebelik sonuçları olan kadınlarda kalıtsal trombofili taraması ÖNERİLMEZ.** Çünkü bu olgularda unfraksiyone heparin yada düşük moleküler ağırlıklı heparin ile yapılacak antepartum profilaksinin yararlı olduğunu gösteren klinik kanıtlar yetersizdir ve nedensel bir ilişki kurulamamıştır. **Kalıtsal trombofili testlerinin yapılmasının önerilmemesine rağmen, tekrarlayan gebelik kayıpları yada ölü doğumları olanlarda, ANTİFOSFOLİPİD SENDROMU İLE İLİŞKİLİ ANTİKORLARIN** araştırılması düşünülebilir.

- **Kişisel tromboembolizm öyküsü olan ve daha önce trombofili testi olmayan kadınlar arasında trombofili taraması için hangi laboratuvar testleri önerilir?**

**Kişisel VTE öyküsü olan kadınlarda faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin G20210A mutasyonu ve antitrombin, protein S ve protein C eksiklikleri gibi**



# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği Türkiye

**kalıtsal trombofililer için tarama testi yapılması önerilmektedir** (Tablo 2).

Trombofilik taraması ayrıca antifosfolipid antikorları ile birlikte olan akkız (kazanılmış) trombofilileri de içerir. **Laboratuvar testleri mümkünse trombotik olaydan uzak bir dönemde (6 hafta sonra) ve hasta gebe değil iken ve antikoagulan tedavi yada hormon tedavisi almadığı bir dönemde yapılmalıdır.**

İdeal olarak protein S eksikliği başlangıçta gebelikte uzak bir dönemde fonksiyonel analiz yapılarak değerlendirilmelidir. Eğer sonuç %55'in altında çıkacak olursa serbest protein S düzeylerine bakılarak takip edilmelidir. **Gebeliğin olmadığı bir dönemde serbest protein S antijen değerinin %55'in altında gelmesi PROTEİN S EKSİKLİĞİ ile birlikte**dir. Gebelikte hangi protein S değerinin tanı koydurucu olduğu açık değildir. **Ancak serbest protein S değerlerinin ikinci üçayda %30'un altında olması yada üçüncü üçay'da %24'ün altında olması eşik değer olarak kullanılabilir.**

Hem heterozigot ve hemde homozigot MTHFR C677T polimorfizmi ile artmış VTE riski dahil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçları arasında herhangi bir birlikteliğin olmaması nedeni ile hem **MTHFR mutasyon analizlerinin hem de açlık homosistein düzeylerinin taranması önerilmemektedir.**

## ► Hangi hastalarda antikoagülanların venöz tromboemboliyi önlediği düşünülmelidir?

Kalıtsal trombofilisi olan tüm hastalar bireye özgü risk değerlendirmesine tabi tutulmalıdır. Bu durum VTE'den korunma ile ilgili tedavi kararlarını değiştirebilir. Gebelik veya postpartum dönemde kalıtsal trombofilisi olan kadınlarda VTE'yi önlemek için antikoagülanlardan yararlanıp yararlanamayacağını değerlendirmek amacı ile risk değerlendirme algoritmaları mevcuttur. Kalıtsal trombofilisi olan kadınlarda antikoagulan kullanma kararı, kişisel VTE öyküsünden, kalıtsal trombofilinin şiddetinden (Tablo 3), ailede VTE öyküsünden ve sezaryen ile doğum, obezite ve uzamış immobilizasyon gibi ek risk faktörlerinden etkilenir.

Mevcut kılavuzlarda trombofililerin “yüksek riskli” veya “düşük riskli” trombofilisi olarak sınıflandırılması gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Genel öneri, büyük ölçüde olgu-kontrol çalışmalarına bağımlı olan mevcut kanıtların kalitesi ile sınırlıdır.

Çelişkili ulusal kılavuzlara klinik rehberlik sağlamak amacıyla bir grup uzman, bir Antikoagülasyon Forumu oluşturdu ve kalıtsal trombofilisi olan kadınlarda gebelik sırasında ve doğum sonrası dönemde profilaksi ihtiyacına ilişkin bir konsensüs raporu hazırladı. Bu raporda uzmanlar VTE riski % 3 veya daha fazla ise profilaksi yapılmasını önerdiler. Özellikle bu eşik, fikir birliği görüşüyle belirlenmiştir ve önerileri önemli ölçüde etkilemiştir. Kabul edilebilir riskin derecesi muhtemelen her

hasta için farklıdır ve her bir klinik senaryoda antikoagülasyon riskleri ve yararları hakkında tartışılmasını gerektirir.

**Tablo 2.** Kalıtsal Trombofililerde Nasıl Tarama Yapalım?

Trombofili	Test Yöntemi	Gebelikte Test Yapmak Güvenilir mi?	Akut Tromboz Durumunda Test Yapmak Güvenilir mi?	Antikoagulan Tedavi Sırasında Test Yapmak Güvenilir mi?
<b>Faktör V Leiden Mutasyonu</b>	Aktive Protein C Resistans Testi (2.Jenerasyon) Anormal ise DNA Analizi	Evet	Evet	Hayır
<b>Protrombin G20210A Mutasyonu</b>	DNA Analizi	Evet	Evet	Evet
<b>Protein C Eksikliği</b>	Protein C Aktivitesi (<%65)	Evet	Hayır	Hayır
<b>Protein S Eksikliği</b>	Fonksiyonel Test (%55)	Hayır <%30/2.Üçay <%24/3.Üçay	Hayır	Hayır
<b>Antitrombin Eksikliği</b>	Antitrombin Aktivitesi (<%60)	Evet	Hayır	Hayır

2017 yılında yapılan ve 36 çalışmanın yer aldığı bir meta-analizde, VTE'nin mutlak riskinin sadece Antitrombin Eksikliği, Protein C ve Protein S eksiklikleri olan veya homozygot Faktör V Leiden mutasyonu olan kadınlar için% 3'ü aştığı gösterilmiştir. Protrombin gen mutasyonu için homozygot olan kadınlarda tromboembolizmin mutlak riski, mevcut çalışmalar ile değerlendirilememiştir. Özellikle bu meta-analize dahil edilen ve antitrombin, protein C ve protein S eksikliği olan tüm kadınlarda VTE için ek bir risk faktörü olan VTE öyküsü vardı. Mevcut kılavuzlardaki öneriler antitrombin eksikliği, protein C ve protein S eksikliğinin düşük riskli veya yüksek riskli trombofililer olarak sınıflandırılmasına göre değişir. Ailede tromboembolizm öyküsünün varlığı gebelikteki tromboembolizm riskini artırır ve bu meta analizde gözlenen artmış tromboembolizm riskine katkıda bulunmuş olabilir.

Diğer risk faktörlerinin yokluğunda bile, faktör V Leiden mutasyonu veya protrombin gen mutasyonu için homozygot olduğu bilinen kadınlar, gebelik sırasında ve yüksek VTE riski görülen doğum sonrası dönemde farmakolojik profilaksisi almalıdır. Benzer



şekilde, Anne Güvenliği Önerileri Ulusal Ortaklığı önerileri doğrultusunda, antitrombin eksikliği olan kadınlar ve Heterozigot Faktör V Leiden ile birlikte heterozigot protrombin gen mutasyonu olan kadınlar yüksek VTE riskli olarak kabul edilir ve diğer risk faktörlerinin yokluğunda da farmakolojik profilaksi almalıdırlar. Diğer düşük riskli trombofililer (heterozigot Faktör V Leiden, heterozigot protrombin G20210A mutasyonu, protein C yada S eksikliği) için farmakolojik profilaksi gereksinimine diğer risk faktörlerinin varlığı yada yokluğuna dayanılarak, maternal fetal tıp uzmanları yada hematoloji uzmanlarının katılımıyla multidisipliner olarak karar verilmelidir. Tedavi önerileri tablo 3.de listelenmiştir.

Gebelik sırasında farmakolojik profilaksi gerektirdiği kabul edilen kadınlar, doğumdan sonraki en az 6 hafta boyunca antikoagülasyona devam edeceklerdir. Tekrarlayan VTE olayları ya da yaşam boyu tam doz antikoagülasyon uygulanmasına yönelik diğer endikasyonları olan kadınlar, gebelik boyunca ayarlanmış düşük moleküler ağırlıklı heparin tedavisi almalı ve doğum sonrası idame antikoagulan tedaviye geri dönmelidir.

### ► Gebeler için Hangi Antikoagulan Tedavi Rejimleri Mevcuttur?

Hem düşük moleküler ağırlıklı heparin ve hem de unfraksiyone heparin plasentayı geçmezler ve her ikisi de gebelikte kullanılabilirler. K vitamini antagonistleri mekanik kalp kapakçığı taşıyan gebeler dışında gebelikte kullanılmamalıdır.

Düşük moleküler ağırlıklı heparin, daha uzun yarı ömrü, daha öngörülebilir doz cevabı ve geliştirilmiş anne güvenliği profili nedeni ile fraksiyone olmayan heparine göre tercih edilir. Tedavi dozları trombofilinin şiddetine göre seçilir (Tablo 3) ve diğer risk faktörlerinin (obezite, sezaryen ile doğum, aile öyküsü, VTE öyküsü) var olup olmamasına göre değiştirilebilir. Profilaktik, orta doz yada uyarlanmış doz (Tedavi dozu) miktarları tablo 4. de bildirilmiştir. Ayrıca antitrombin eksikliği olan ve standart antikoagülasyon tedavisine dirençli olan hastalarda profilaksi yada VTE tedavisi için multidisipliner tedavi planının bir parçası olarak konsantre antitrombinler kullanılabilir. Gebelikte ilk üçaydan itibaren artmış bir VTE riski mevcuttur. Bu nedenle mümkün olan en erken dönemde canlı bir gebeliğin gösterilmesinde itibaren antikoagulan tedaviye başlanmalıdır.

Uyarlanmış tedavi dozlarının hesaplanması için annenin ağırlığı kullanılmaktadır. Ancak profilaktik doz uygulamalarında annenin ağırlığına göre heparin dozunun değiştirilmesini önermek için yeterince kanıt yoktur. Benzer şekilde **profilaktik antikoagulan tedavi sırasında rutin olarak anti-Xa düzeylerinin kontrol edilmesi önerilmez** ve profilaktik antikoagülasyon dozları olgu bazında yapılabilir.





**Tablo 3.** Kalıtsal Trombofililer ile Komplike Olmuş Gebeliklerde Önerilen Tromboprofilaksi\*

Klinik Senaryo	Antepartum Tedavi	Postpartum Tedavi
<b>Geçirilmiş VTE öyküsü olmaksızın DÜŞÜK RİSKLİ Trombofilisi#</b>	Antikoagulan tedavi olmaksızın TAKİP	Antikoagulan tedavi olmaksızın yada hastada ek risk faktörleri varsa PP Profilaktik dozda antikoagulan tedavi**
<b>Birinci derecedeki akrabalarında VTE öyküsü olan DÜŞÜK RİSKLİ Trombofilisi#</b>	Antikoagulan tedavi yada profilaktik LMWH/UFH tedavisi olmaksızın TAKİP	PP Profilaktik antikoagulan tedavi yada ORTA dozda LMWH/UFH
<b>Daha önce bir kez VTE geçirmiş, ancak uzun süreli antikoagulan tedavi almamış olan DÜŞÜK RİSKLİ Trombofilisi#</b>	Profilaktik yada ORTA DOZDA LMWH/UFH	PP Profilaktik antikoagulan tedavi yada ORTA dozda LMWH/UFH
<b>Geçirilmiş VTE öyküsü olmaksızın YÜKSEK RİSKLİ Trombofilisi##</b>	Profilaktik yada ORTA DOZDA LMWH/UFH	PP Profilaktik antikoagulan tedavi yada ORTA dozda LMWH/UFH
<b>Daha önce bir kez VTE geçirmiş yada birinci derecedeki akrabalarında VTE öyküsü olan, ancak uzun süreli antikoagulan tedavi ALMAMIŞ olan YÜKSEK RİSKLİ Trombofilisi##</b>	Profilaktik, Orta Dozda yada Uyarlanmış Dozda LMWH/UFH	6 hafta süre ile PP Profilaktik antikoagulan tedavi yada ORTA dozda yada Uyarlanmış dozda LMWH/UFH (Tedavi düzeyi seçilen antepartum tedaviye eşdeğer olmalıdır)
<b>Daha önce iki yada daha fazla kez VTE geçirmiş, ancak uzun süreli antikoagulan tedavi almamış olan Trombofilisi</b>	Orta Dozda yada Uyarlanmış Dozda LMWH/UFH	6 hafta süre ile PP ORTA dozda yada Uyarlanmış dozda LMWH/UFH ile antikoagulan tedavi (Tedavi düzeyi seçilen antepartum tedaviye eşdeğer olmalıdır)
<b>Daha önce iki yada daha fazla kez VTE geçirmiş, ancak uzun süreli antikoagulan tedavi ALMIŞ olan Trombofilisi</b>	Uyarlanmış Dozda LMWH/UFH	Uzun süreli antikoagulan tedaviye yeniden başlanması. PP dönemde planlanan tedavi süresine, laktasyona ve hastanın tercihine göre ORAL ANTİKOAGULANLAR düşünülebilir.

Kısaltmalar: VTE: Venöz Tromboembolizm, LMWH: Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin, UFH:

Unfraksiyone Heparin, PP: Postpartum

\* PP tedavi antepartum tedaviye eşdeğer olmalıdır.

\*\* Birinci derecede akrabalarında trombotik epizod öyküsü olması YADA obezite, uzamış immobilizasyon yasa sezaryen gibi diğer major trombotik risk faktörlerinin olması

# Düşük Riskli Trombofililer: Heterozigot Faktör V Leiden Mutasyonu, Heterozigot Protrombin G20210A Mutasyonu, Protein C yada Protein S eksikliği

##Yüksek Riskli Trombofililer: Homozigot Faktör V Leiden mutasyonu, Homozigot protrombin G20210A mutasyonu, Heterozigot Faktör V Leiden ve protrombin G20210A Mutasyonu, yada protrombin eksikliği



# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

## Türkiye

Uyarlanmış antikoagulan dozu gereken kadınlarda, başlangıç dozu enjeksiyondan 4 saat sonrasında anti-Xa düzeylerinin 0,6-1,0 ünite/ml arasında olması amaçlanarak anne kilosuna bakılarak hesaplanır (Tablo 4.). Uyarlanmış (tedavi edici) doz şemalarında bile rutin olarak anti-Xa düzeylerine bakılması konusunda çelişkili görüşler vardır. Gebelik sırasında doz ayarlamasının, düşük moleküler ağırlıklı heparinin güvenliğini veya etkinliğini arttırdığı gösterilmediğinden, anti-Xa düzeylerinin seri değerlendirmesi büyük ölçüde gereksizdir, ancak olgu bazında değerlendirilebilir. **Terapötik antikoagulan tedavi için fraksiyone olmayan heparin kullanılırsa, tedavi edici dozun sağlanması için orta aralıklı (mid-interval) aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) düzeyleri kontrol edilmelidir.** Antikoagulan tedavi planının kişiye özel hale getirilmesinde maternal fetal tıp uzmanı yada hematoloji uzmanı ile konsültasyon yapılması yararlı olabilir.

**Doğum öncesinde antikoagulan tedaviye gerek duyulan tüm kadınlar doğum sonrası dönemde de tedaviye devam edeceklerdir (Tablo 3).** Bazı kadınların antikoagulan tedaviye doğum sonu 6 haftanın ötesinde de devam etmeleri gerekebilir. Bu kadınlar doğumdan sonra warfarin tedavisine geçiş yapacaklardır. Gerek fraksiyone olmayan heparin, gerekse düşük moleküler ağırlıklı heparin ve warfarin emzirme döneminde kullanılabilir.

Gebelik sırasında ve laktasyon döneminde oral olarak doğrudan trombin inhibitörü olan (dabigatran) ve anti-Xa inhibitörleri (rivaroxaban, apixaban) gibi ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır. Çünkü gebeler, fetus ve anne sütü alan yenidoğanlar üzerindeki etkilerinin güvenilir olduğu konusunda yeterince bilgi yoktur.

### ► Trombofilik hastalar için uygun peripartum yönetim nedir?

Sadece trombofilik varlığı standart obstetrik endikasyonlar dışında bir indüksiyon endikasyonu değildir. Bununla birlikte arzu edildiğinde nöraksiyal anestezi uygulanabilmesi için antikoagulan tedavinin kesilme zamanlamasını yapabilmek için termde doğum indüksiyonu kullanılabilir. Doğum planında, doğum sırasındaki istenmeyen pıhtılaşma etkisinden kaçınmanın yolları ve doğum öncesi analjezi veya anestezi seçeneklerinin hastayla konuşulması dikkate alınmalıdır. Obstetrik Anestezi ve Perinatoloji Derneği (SOAP), özellikle gebeler için tromboproflaksi ve nöraksiyal anestezi ile ilgili bir kılavuz yayınlamıştır. Bu dernek bazı özel tedavi önerilerinin yanı sıra, her bir doğum ünitesinin, gebe kaldıklarında yada doğum sonu dönemde antikoagulan tedavi görmeleri gereken kadınlar ve tromboproflaksi alan kadınlardan nöraksiyal anesteziye uygun olanlar için belirli protokollere sahip olmaları gerektiğini önermektedir.



# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

## Türkiye

Nörsiyal anestezi uygulamasını kolaylaştırmak için genel olarak uyarlanmış dozdaki düşük moleküler ağırlıklı heparin doğum indüksiyonundan 24 saat önce ve profilaktik dozdaki düşük moleküler ağırlıklı heparin ise doğum indüksiyonundan 12 saat önce kesilmelidir. Alternatif olarak, travay sırasında yada doğum sırasında nörsiyal anesteziye aday olabilecek hastaların sayısını arttırabileceği için doğum zamanı yaklaştıkça daha kısa yarı ömrü olan fraksiyone olmayan heparinin uygun dozlarına geçilmesi düşünülebilir. Bununla birlikte, profilaktik dozdaki düşük moleküler ağırlıklı heparinin son dozundan sonraki intervale benzer şekilde, SOAP kılavuzu da, **normal aPTT düzeylerini gösteren laboratuvar sonuçlarına ek olarak, eğer kullanılan doz 7500 ünitenin üzerinde ise, fraksiyone olmayan heparinin son dozundan sonra 12 saatlik bir aranın geçmesini önermektedir.** Nihayi amaç, istenildiği zaman hastada nörsiyal anestezi uygulanmasına izin verebilecek en uygun antikoagülasyonu optimize etmektir. Bilinen trombofilili hastalara intrapartum dönemde, hasta postpartum dönemde tam olarak ambulatuvar hale gelene dek, sıralı kompresyon cihazlarının kullanımı düşünülmelidir. Sezaryen ile doğum yapan tüm kadınlarda, trombofili tipi ve diğer risk faktörlerine bağlı olarak farmakolojik profilaksi düşünülmemesinin yanısıra, en azından sıralı kompresyon cihazları olmalıdır (Tablo 3).

Antikoagulan tedavi alan hastalar travayın başlaması ile birlikte enjeksiyonlarını kesmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Fraksiyone olmayan heparin veya düşük moleküler ağırlıklı heparin alan ve doğum için antikoagulan etkinin hızlı bir şekilde tersine çevrilmesini gerektiren hastalar protamin sülfat ile tedavi edilebilirler. Protamin sülfat dozu, uygulama yoluna ve hastanın fraksiyone olmayan heparin yada düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanıp kullanmamasına ve bu ilaçları kullanım yollarına bağlıdır. Protamin sülfat ile düşük moleküler ağırlıklı heparinin sadece kısmi nötralizasyonu sağlanabilir.

### ► Postpartum antikoagulan tedavi gerektiren trombofilik hastaların uygun tedavisi nasıldır?

Fraksiyone olmayan heparin ve düşük moleküler ağırlıklı heparinin postpartum dönemdeki dozları antepartum tedavilerde olduğu gibidir. Postpartum dönemde antikoagulan tedaviye tekrar başlamak için en uygun zaman konusu çok açık değildir. Kanama ile ilgili komplikasyonları en aza indirebilmek için fraksiyone olmayan heparin yada düşük moleküler ağırlıklı heparine vaginal doğum sonrası 4-6 saatten önce yada sezaryen sonrası 6-12 saatten önce başlanmaması makul bir yaklaşımdır. Tedaviye yekrar başlama zamanı konusuna, doğum sırasında nörsiyal anestezi uygulanan kadınlarda anesteziyoloji ile birlikte karar verilmelidir. Warfarinin erken anti-protein C etkisinden kaynaklanan paradoksal tromboz ve cilt nekrozundan



# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

## Türkiye

kaçınmak için, warfarin ile tedavi edilecek olan kadınlarda, terapötik aralıktaki uluslararası normalize bir orana kadar (2,0-3,0), ki bu orana ardışık 2 günde ulaşılır, warfarine ile birlikte ayarlanmış doz düşük moleküler ağırlıklı heparin veya fraksiyone olmayan heparin kullanılmalıdır. Warfarin tedavisi postpartum dönemde ayarlanmış doz heparin bileşikleriyle eşzamanlı olarak başlatılabilir. Warfarinin başlangıç dozu 2 gün boyunca günde 5 mg'dır ve daha sonraki dozlar uluslararası normalize oranın izlenmesi ile belirlenir. **Warfarin, düşük moleküler ağırlıklı heparin ve fraksiyone olmayan heparin anne sütünde birikmez ve bebekte antikoagülan etki oluşturmaz. Bu nedenle, bu antikoagülanlar emziren kadınlarda kullanılabilir.**

### ► Trombofilisi olan kadınlar için hangi kontrasepsiyon seçenekleri uygundur?

Kalıtsal trombofilisi olan kadınlarda östrojen içeren oral kontraseptiflerin kullanılması VTE riskini artırır. Yeni başlayacak tromboembolik olayın göreceli riski heterozigot faktör V Leiden mutasyonu olanlarda (RR,2,47-15,04), heterozigot protrombin gen mutasyonu olanlarda (RR,3,60-8,63), faktör V Leiden ve protrombin gen mutasyonu birlikteliğinde (RR,3,79-76,47), protein C eksikliğinde (RR,1,7-23,9), protein S eksikliğinde (RR,1,4-17,1) ve antitrombin eksikliğinde (RR, 1,4-115,8) bazal riskin üzerinde artmıştır. Bununla birlikte, trombofilisi ile birlikte östrojen içeren kontraseptif kullanımı sonucu oluşan yıllık mutlak tromboembolizm riski, % 0,1 ile % 7,1 arasında değişen tahminlerle düşük kalmaktadır. Homozigot Faktör V Leiden veya homozigot protrombin gen mutasyonu gibi yüksek riskli trombofililer için göreceli tromboembolizm riskleri bilinmemektedir.

Bilinen kalıtsal trombofilisi olan kadınlar için rahim içi araçlar (progesteron içerenler dahil), sadece progesteron içeren haplar yada implantlar ve bariyer metodlar gibi alternatif korunma yöntemleri düşünülmelidir. Buna karşılık trombofilisi olan kadınlarda mutlak tromboembolizm riski düşük olduğu için ve embolizm nedeni ile oluşacak bir ölümü önlemek için çok sayıda (fatal embolizm sıklığının 6/100.000 olduğu farzedilirse, yaklaşık ½ milyon kişinin) kadının taranması gerekeceği için **kadınlarda kombine oral kontraseptiflere başlamadan önce rutin olarak trombofilisi taraması önerilmez.**



**Tablo 4.** Antikoagulan Tedavi Rejimlerinin Tanımları.

Antikoagulan Rejim	Antikoagulasyon Dozu
<b>Profilaktik LMWH*</b>	Enoxaparin, 40 mg SC günde 1 kez Dalteparin, 5000 Ü SC günde 1 kez Tinzaparin, 4500 Ü SC günde 1 kez Nadroparin, 2850 Ü SC günde 1 kez
<b>Orta Doz LMWH</b>	Enoxaparin, 40 mg SC 12 saatte bir Dalteparin, 5000 Ü SC 12 saatte bir
<b>Uyarlanmış Doz (Tedavi Dozu) LMWH</b>	Enoxaparin, 1 mg/kg, 12 saatte bir Dalteparin, 200 Ü/kg, günde birkez Tinzaparin, 175 Ü/kg, günde bir kez Dalteparin, 100 Ü/kg, 12 saatte bir Günde 2 uygulama yapılan rejimlerde son enjeksiyondan 4 saat sonra 0,6-1,0 ünite/ml anti-Xa düzeylerini hedefleyin; günde bir kez uygulanan rejim için biraz daha yüksek dozlar gerekebilir.
<b>Profilaktik UFH</b>	UFH, 5000-7500 Ü SC, ilk üçayda her 12 saatte bir UFH, 7500-10.000 Ü SC, ikinci üçayda her 12 saatte bir UFH, 10.000 Ü SC, üçüncü üçayda her 12 saatte bir, aPTT dğeri yükselmedikçe.
<b>Uyarlanmış Doz (Tedavi Dozu) UFH**</b>	UFH, 10.000 Ü yada daha yüksek doz, SC her 12 saatte bir. Doz enjeksiyondan 6 saat sonra hedeflenen aPTT tedavi sınırına (Kontrol düzeyinin 1,5-2 katı) ulaşıncaya dek uyarlanır.
<b>Postpartum Antikoagulasyon</b>	Endikasyona göre profilaktik, orta yada uyarlanmış dozlar 6-8 hafta süre ile uygulanır. Tedavinin süresine, laktasyona durumuna ve hastanın tercihine göre postpartum dönemde oral antikoagulanların kullanılması düşünülebilir.
<b>İzlem</b>	Derin ven trombozu yada pulmoner emboli kuşkusu olan kadınlarda klinik olarak uyanık olmalı ve gerekli araştırmalar yapılmalıdır. VTE risk değerlendirmesi gebelikte veya hamileliğin erken döneminde yapılmalı ve komplikasyonlar gelişirse, özellikle de hastaneye yatma / uzun süreli hareketsizlik gerektiren durumlarda tekrarlanmalıdır.

Kısaltmalar: LMWH: Düşük moleküler ağırlıklı heparin, UFH: Fraksiyone olmayan heparin, SC: subkutan, VTE Venöz tromboembolizm, aPTT: Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

\* Vücut ağırlığının aşırı uçlarda olduğu durumlarda doz değişikliği gerekebilir.

\*\* Ayrıca kiloya göre düzenlenmiş tam tedavi dozu olarak da adlandırılır.

## BULGULARIN ÖZETİ VE ÖNERİLER

### Sınırlı yada Çelişkili Bilimsel Verilere Dayanan Öneriler (Düzyey B)

- Fetal kayıp yada abruptio plasenta, preeklampsi yada fetal gelişim kısıtlanması gibi kötü obstetrik sonuçları olan kadınlarda kalıtsal trombofililerin taranması önerilmez. Çünkü bu olgularda doğum öncesi dönemde fraksiyone olmayan





# Maternal - Fetal Tıp ve Perinatoloji Derneği

## Türkiye

heparin yada düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanımının bu olayların tekrarlanmasını önlediğine ait kanıtlar yetersizdir.

- ▶ Hem heterozigot ve hemde homozigot MTHFR C677T polimorfizmi ile artmış VTE riski dahil olmak üzere olumsuz gebelik sonuçları arasında herhangi bir birlikteliğin olmaması nedeni ile hem **MTHFR mutasyon analizlerinin hem de açlık homosistein düzeylerinin taranması önerilmemektedir.**
- ▶ **Warfarin, düşük moleküler ağırlıklı heparin ve fraksiyone olmayan heparin anne sütünde birikmez ve bebekte antikoagülan etki oluşturmaz. Bu nedenle, bu antikoagülanlar emziren kadınlarda kullanılabilir.**

### Temel Olarak Fikir Birliğine ve Uzman Görüşüne Dayanan Öneriler (Düzey C)

- ▶ **Kişisel VTE öyküsü olan kadınlarda faktör V Leiden mutasyonu, Protrombin G20210A mutasyonu ve antitrombin, protein S ve protein C eksiklikleri gibi kalıtsal trombofililer için tarama testi yapılması önerilmektedir.**
- ▶ Kalıtsal trombofilisi olan tüm kadınlar VTE den korunma ile ilgili tedavi kararını değiştirebilecek olan bireysel risk değerlendirilmesine tabi tutulmalıdır.

### KAYNAKLAR

1. Inherited thrombophilias in pregnancy. ACOG Practice Bulletin No. 197. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2018;132:e18-34.