

Gebelerde Pulmoner Tromboemboliye Yaklaşım

The Management of Pulmonary Thromboembolism in Pregnancy

Tülay Kıvanç

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, Konya

ÖZET

Pulmoner tromboemboli (PTE) gebelik ve loğusalık dönemindeki maternal ölümlerin en önemli nedenlerindedir. Aynı yaşta ki gebe olmayan kadınlara göre gebelerde PTE'ye, beş kat daha fazla rastlanılır. PTE'nin bazı semptomları gebeliğin beklenen normal semptomlarıyla karıştığından, gebelikte PTE tanısı koymak oldukça zordur. Gebelerde PTE tanısı, tedavinin hem anne hem de fetus için yaratabileceği zararlı etkilerinden dolayı hayati önem taşır. Tanısal işlemler sırasında oluşacak fetal radyasyon maruziyeti nedeniyle doğru görüntüleme yönteminin uygulanması önemlidir. Gebelik sırasında gelişen PTE'nin tedavisinde hem anne hem de bebek güvenliği açısından tercih edilen ilaç düşük moleküler ağırlıklı heparindir. Genel olarak postpartum en az altı hafta devam edecek şekilde altı aylık antikoagülan tedavi önerilmektedir.

Anahtar sözcükler: antikoagülan tedavi, gebelik, pulmoner tromboemboli

ABSTRACT

Pulmonary thromboembolism (PTE) is the leading cause of maternal death during pregnancy and puerperium. The rate of PTE in pregnancy is five times greater than that for non-pregnant women of the same age. The clinical diagnosis of PTE is difficult as some of the clinical symptoms of PTE can be normal and expected symptoms of pregnancy. Precise PTE diagnosis in pregnancy is vital as treatment is associated with side effects for both the mother and fetus. Accurate imaging is essential, but there are anxieties relating to fetal radiation exposure during diagnostic procedures. Based on the safety data for both mother and fetus, low-molecular weight heparin is the preferred drug for the treatment of PTE during pregnancy. In general, at least six months of anticoagulant therapy with treatment continued until at least six weeks postpartum is recommended.

Keywords: anticoagulant therapy, pregnancy, pulmonary thromboembolism

Pulmoner tromboemboli (PTE), gebelik ve loğusalık dönemindeki önlenebilir maternal ölümlerin en önemli nedenlerindedir. Aynı yaşta ki gebe olmayan kadınlara göre gebelerde PTE'ye beş kat daha fazla rastlanılır. PTE 1500 doğumda bir gelişebilmektedir. Gebeliğin pıhtılaşmaya eğilimi artırması ve büyüyen uterusun venlere basısı tromboemboli riskinin yükselmesine neden olmaktadır. Yaşın 35'in üzerinde olması, obezite (BMI>30 kg/m²), multipar gebelik ve sezaryenle doğum, gebelikte venöz tromboemboli riskini artıran diğer nedenlerdir. Gebelikte fibrinojen, F VII, F VIII, F X ve von Willebrand düzeyinde artış, F XIII düzeyinde azalma gözlenmektedir. Protein S düzeyinde azalma ve aktive protein C rezistansında artış ile doğal antikoagülanlar düzeyinde azalma ve plazminojen aktivatör inhibitör

1 ile 2 düzeyleri ve trombin ile aktive olabilen fibrinolitik inhibitör düzeyinde artış ile fibrinolitikte azalma söz konusudur.^{1,2} PTE tanısının konulması genel olarak da zordur ama özellikle gebelikte, PTE'nin bazı semptomları gebeliğin beklenen normal semptomlarıyla karıştığından, PTE tanısı koymak çok daha zorlaşır. Gebelerde PTE tanısı, tedavinin hem anne hem de fetus için yaratabileceği zararlı etkilerinden dolayı, hayati önem taşır. Tanısal işlemler sırasında oluşacak fetal radyasyon maruziyeti nedeniyle doğru görüntüleme yönteminin uygulanması önemlidir. Pulmoner tromboembolinin tanısında bir dizi klinik, biyokimyasal ve radyolojik testten yararlanılabilmektedir ancak gebelikte bunların bazıları onaylanmamaktadır. İngiliz Toraks Derneği (BTS) rehberine göre her hasta, D-dimer analizi ile birlikte

Alındığı tarih: 23 Aralık 2009; **Revizyon sonrası alınma:** 5 Haziran 2010; **Kabul tarihi:** 6 Ağustos 2011

Yazışma adresi (Address for correspondence): Tülay Kıvanç, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Kliniği, Konya, Tel: 0 (332) 257 06 06 / 2310; *E-posta:* drtulaybakirci@yahoo.com

© 2011 Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği (TÜSAD)

Solunum 2011;13(2): 59-66

Solunum Dergisi'ne www.solunum.org.tr adresinden ulaşabilirsiniz.

linik olarak klinik olasılık (pre-test probability) yöntemiyle değerlendirilmelidir. Klinik olarak düşük ya da orta olasılıkta ise ventilasyon/perfüzyon (V/P) sintigrafisi ya da bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi (BTPA) uygulanmalıdır.³ Pulmoner embolinin klinik olasılık değerlendirmesinde Wells skorlama sistemi, çok daha kolay anlaşılabilir ve hatırlanabilir olduğu için yaygın biçimde kullanılmaktadır (Tablo I).⁴

Gebelikte D-dimer düzeyinin yükseldiği bilinmektedir. Komplike olmayan gebeliğin ilk trimesterinde D-dimer düzeyi genel olarak normaldir. İkinci trimesterde yükselmeye başlayıp postpartum 4.-6. haftada normal düzeye dönmektedir.^{5,6} D-dimer düzeyi kanama, emzirme ya da heparin profilaksisinden etkilenmez ama preeklampsi gibi gebelikle ilişkili bazı komplikasyonlarda yükselir.⁵ Sürekli trombozu olan gebelerde D-dimer düzeyinde anlamlı artış gözlenir.⁷

Kanıtlanmış PTE'si olan hastaların yaklaşık %70'inde proksimal derin ven trombozu (DVT) saptanmaktadır. Pulmoner tromboemboli tanısı konmuş gebelerde ise bu oran bilinmemektedir. Derin ven trombozunu düşündürecek muayene bulgusu ve semptomu olan hastalarda PTE araştırması için bilateral alt ekstremitte venöz doppler ultrason (US) yapılması önerilmektedir.³ Gebelerde hormonal etkilerden ve genişlemiş uterusun pelvik venlere direkt basısından dolayı alt ekstremitte ven çapları artmış, akım hızları düşmüş olduğundan, genellikle bacaklar ödemli durumdadır. Bu nedenle gebelerde DVT tanısı problemlili olabilmektedir.⁸ Alt ekstremitte doppler US işlemi sırasında rutin olarak değerlendirilmeyen iliak venlerde tromboz riski gebelerde artar. Alt ekstremitte doppler US işlemi, radyasyon riski yaratmadığından, PTE kuşkusu bulunan gebelerde başlangıç tanı yöntemi olarak önerilmektedir.⁸

Gebelikteki PTE tanısında uygulanan görüntüleme yöntemleriyle ilgili 1998'de yapılan bir araştırmada, en sık uygulanan yöntemin V/P sintigrafisi olduğu bildirilmiştir.⁹ Gebede radyasyon maruziyetini azaltma amacıyla önce

yarım dozla perfüzyon sintigrafisinin uygulanması, perfüzyon defekti saptanırsa ventilasyon sintigrafisinin yapılması önerilmektedir.¹⁰ Genel popülasyonda V/P sintigrafisi sonuçlarının %50-70'i belirsizdir. Gebeler için normal, kuşkulu ya da yüksek olasılık olarak raporlanan üç grubun her birine düşen hasta sayısı değişkendir. V/P sintigrafisi sonuçlarının %5'inden azı yüksek olasılık, %75'i normal olarak raporlanmaktadır.¹¹⁻¹³ Dolayısıyla hastaların yaklaşık %20'sinde tanı şüphelidir. V/P sintigrafisi raporunda sonuç normalse PTE tanısı rahatlıkla dışlanabilir. Ne var ki bu testte şüpheli sonuç oranı yüksektir ve yüksek olasılık olarak raporlanan grubun yaklaşık %20'sinde de PTE oluyabilir. Potansiyel PTE'li 113 olguyu içeren bir çalışmada, V/P sintigrafisi normal ya da şüpheli olarak raporlanmış gebelerde antikoagülan tedaviyi kesmenin güvenilir olduğu bildirilmiştir. Bu bilginin onaylanması için geniş çaplı çalışmalar gerekmektedir.¹¹

Klinik olasılığı düşük olan hastalarda BTPA'nın ayırıcı tanıdaki gücünün V/P sintigrafisinden daha yüksek olduğu tahmin edilmektedir. Yüksek klinik olasılıklı hastalarda ise her iki incelemenin etkinliği eşittir.¹⁴

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografisinin PTE tanısında sensitivitesi %94, spesifitesi %100'dür.^{15,16} Normal olarak raporlanan BTPA'nın negatif prediktif değeri %99'un üzerindedir.¹⁷ Pulmoner tromboemboliyi dışlamada BT'nin klinik doğruluk değerinin pulmoner anjiyografiyle benzer olduğu bildirilmiştir.¹⁷ Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografide PTE saptanmazsa antikoagülan tedavi güvenle kesilebilir. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi hem trombüsü direkt olarak gösterdiğinden hem de alternatif tanıları açıklığa kavuşturabildiğinden avantajlıdır. Ancak BT görüntüleme işlemi, özellikle radyasyon maruziyeti nedeniyle fetüs için yarattığı riskler bakımından kaygı yaratmaktadır. Yapılan son çalışmalarla BTPA sırasındaki fetal radyasyon dozunun 3.3 µ Gy-130 µ Gy arasında değiştiği gösterilmiştir. Her trimesterde fetüs büyüyerek toraks görüntüleme alanına yaklaştığından doz artmaktadır.¹⁸ V/P sintigrafisi için tahmini fetal radyasyon dozu 100-370 µ Gy'dir. Dolayısıyla doz, BTPA'dan üç kat daha fazla olabilmektedir ve BTPA hem daha güvenli görünmektedir hem de tanıdaki sensitivite ile spesifitesi daha yüksektir.¹⁹

Fetüsün maruz kaldığı bütün radyasyon çeşitleri potansiyel risk oluşturmakla birlikte, PTE tedavi edilmediğinde ya da olmayan PTE için gereksiz tedavi uygulandığında anne ve fetüs için oluşacak riskler tanı ve tedavi aşamasında göz önünde bulundurulmalıdır. Günlük hayatta yiyecek, içecek ve çevresel radyasyona maruziyet kaçınılmazdır. İngiltere'de yaşayan bir bireyin maruz kaldığı çevre kaynaklı radyasyon dozunun her yıl için 2,7 mSV olduğu ve dokuz ay süresince fetüs için bu dozun yaklaşık 1000 µ Gy'e denk geldiği bildirilmiştir.²⁰

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi uygulanan 3. trimesterdeki fetüsün maruz kaldığı radyasyon dozu en

Tablo I. Wells yöntemine göre klinik skorlama

Kriterler	Puan
DVT'ye ait klinik bulgu	3
PTE'den daha öncelikli olarak düşünülebilecek başka bir ön tanının bulunmaması	3
Kalp hızı >100/dakika	1.5
Son bir ay içerisinde geçirilmiş operasyon ya da immobilizasyon	1.5
Geçirilmiş DVT ya da PTE öyküsü	1.5
Hemoptizi	1
Malignite	1

Puanlama: <2: Düşük olasılık; 2-6: Orta olasılık; 6: Yüksek olasılık
DVT: Derin ven trombozu, PTE: Pulmoner tromboemboli

kötü olasılıkla 130 μ Gy'dir ve yaklaşık doğal radyasyon dozundan yedi kat daha azdır. 100.000 μ Gy altındaki fetal dozlarda gebeliğin sonlandırılması düşünülmez. Yine de fetal dozun 1000 μ Gy'yi aşacağı düşünülmediği durumlarda radyasyon riskleri konusunda hasta ayrıntılı biçimde bilgilendirilmelidir.²¹ Sonuç olarak, radyasyonun fetüs için yarattığı risk yok sayılmasa da, oldukça düşüktür. Risk-yarar oranı değerlendirilmesinde, annede gelişen PTE'nin tanı almaz ve tedavi edilmezse daha fazla fetal ölüm riski yarattığı görülmektedir.

Gebelik sırasında alınan radyasyonun meme üzerindeki etkisi henüz açıklığa kavuşmamıştır. Radyasyona maruz kalan kişilerin çoğunda maruziyet kaynaklı kanser gelişmektedir. Japonya'daki atom bombası olayına maruz kalan 25.000 kadın 50 yıl boyunca izlenmiş, meme kanserinden ölen 173 vaka saptanmıştır. Bunlarsa sadece 41'inin 1945'teki radyasyon maruziyeti ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.²²

Epidemiyolojik çalışmalarda, 20 cGy'in altındaki dozlar da meme kanseri riskinde anlamlı bir artış saptanmamıştır. V/P sintigrafisi işlemi sırasında memenin maruz kaldığı radyasyon dozu 0.28 m Gy'dir.²³ Parker ve arkadaşları BTPA sırasında memenin maruz kaldığı radyasyon dozunu 20 m Gy'den (2 cGy) az olarak hesaplamışlardır.²⁴ Bu ölçüdeki radyasyon maruziyeti ile malignite riski ölçülemeyecek düzeyde düşük olsa da, maruziyetin göz ardı edilmemesi ve dozu %73 kadar azaltacak meme koruyucularının kullanılması önerilmektedir.²⁵

Toraks Radyoloji Derneği'nin üyeleri arasında 2003 yılında yapılan bir taramada radyologların %53'ünün gebelerdeki PTE tanısında birinci basamak yöntem olarak BTPA'yı kullandığı, bunların sadece %60'ının işlem için onay formu aldığı ve sadece %40'ının radyasyon dozunu azaltmak için görüntüleme protokolünü modifiye ettiği bildirilmiştir.²⁶

İyonize kontrast maddenin fetüs üzerinde yarattığı risk tam olarak araştırılmamıştır. Çoğu gebede renal kolik gibi bazı problemler nedeniyle intravenöz kontrast madde kullanılmaktadır. Literatürde, hipotiroidizm dışında kontrast madde kullanımı ile ilgili herhangi bir komplikasyon bulunmamaktadır.²²

Kısacası, D-dimer düzeyi gebelikte PTE dışı nedenlerle artsa da, D-dimer düzeyinin normal saptanması tanının dışlanması yardımcıdır. Alt ekstremitte venöz doppler US'nin radyasyon riski yoktur. DVT saptanırsa hasta PTE olarak kabul edilerek tedavi edilmelidir. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinin fetüs için radyasyon dozu yüksektir ama annenin meme dokusunun radyasyon maruziyeti BTPA'dan daha düşüktür. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi hastaların çoğunda PTE açısından düşük olasılık ya da şüpheli şeklinde sonuçlar vermektedir. Bu gruptaki hastalarda tedaviyi kesmenin güvenilir olduğu bildirilmektedir ama yine de bu yaklaşımın geniş çaplı çalışmalarla onaylanması gerekmektedir. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi-

nin, klinik olasılığı düşük-orta olan hastaların ayırıcı tanısındaki etkinliği, BTPA'dan azdır. BTPA ile anne, özellikle de annenin memesi daha yüksek radyasyon dozuna maruz kalmaktadır ama fetal radyasyon dozu V/P sintigrafisinden düşüktür. Yalnız fetüs ya da memeye verilen tüm radyasyon dozu herhangi bir risk oluşturacak eşik değerinin altındadır. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografinin sensitivite ve spesifitesi V/P sintigrafisinden fazladır ve PTE yokluğunda hastalardaki alternatif tanıları açıklığa kavuşturmada anlamlı katkı sağlar. İyonize kontrast maddenin fetüs için riski net olarak bilinmemektedir.²²

Fetüse gelecek radyasyon dozunun azaltılması için PTE tanısında aşağıdaki görüntüleme protokolü önerilmektedir:

İlk iki trimesterdeki gebelerde D-dimer düzeyi ölçülmelidir. Normal D-dimer düzeyi ve düşük klinik olasılık durumunda, PTE dışlanabilir. Orta klinik olasılık ve normal D-dimer düzeyi olan gebelerde tanı için ileri inceleme yapılmalıdır. Pulmoner tromboemboli tanısı için ileri tetkik gereken tüm gebe hastalara öncelikle bilateral venöz doppler US uygulanmalıdır. DVT saptanırsa, hasta PTE olarak tedavi edilmelidir. Derin ven trombozu saptanmayan hastalara BTPA uygulanmalıdır. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografiden önce onay formu imzalatılmalıdır. Hasta, hem fetüs hem kendisi için radyasyon maruziyetinin risklerinin yanı sıra PTE tanısı atlandığında oluşabilecek riskler açısından ayrıntılı biçimde bilgilendirilmelidir. Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiyografi protokolü radyasyon dozunu azaltmak için modifiye edilmelidir. Kontrast maddenin indüklediği hipotiroidizm nedeniyle doğumdan sonraki bir hafta içinde bebekte tiroid fonksiyon testlerinin analiz edilmesi önerilmektedir.²⁷

Bu protokolün doğrulanması ve yenidoğanda kontrast maddenin intrauterin yaptığı etkiyi açıklamak için geniş çaplı çalışmalar yapılmalıdır.

GEBELİKTE PTE TEDAVİSİ

Gebelik sırasında gelişen PTE'nin tedavisinde hem anne hem de bebek güvenliği açısından tercih edilen ilaç düşük moleküler ağırlıklı heparindir (DMAH). İyi planlanmış randomize çalışmaların meta analizlerinde intravenöz (i.v) unfraksiyone heparin (UFH) ve subkutan (s.c) DMAH karşılaştırılmış ve gebe olmayan popülasyonda akut DVT ve PTE'nin tedavisinde DMAH'nin en az UFH kadar güvenilir ve etkili olduğu gösterilmiştir.^{28,29} Gebe olmayan popülasyonda yapılmış çalışmalarda ayrıca uzun dönem DMAH kullanımının tekrarlayan VTE profilaksisinde en az K vitamini antagonistleri kadar etkili ve güvenilir olduğu raporlanmıştır.^{30,31}

UFH kullanacak klinisyenler ilacı başlangıç i.v UFH tedavisinden sonra aPTT'ye göre doz ayarlı 12 saatte bir s.c UFH ya da başlangıç ve uzun dönem tedavisi olarak

günde 2 kez s.c UFH olarak iki şekilde uygulayabilirler. DMAH birçok hasta için, biyoyararlanımı daha iyi, yarılanma süresi daha uzun, doz yanıt ilişkisi daha tahmin edilir, UFH'ya göre osteoporoz ile trombositopeni riski açısından daha güvenilir olduğu ve sık aPTT monitörizasyonu gerektirmediğinden, tercih edilecek seçenek olarak kabul edilmektedir.³²⁻³⁴

DMAH dozu kiloya göre ayarlanmalıdır. İkinci trimesterde glomerüler filtrasyon hızı arttığı ve DMAH'nin dağılım hacmi değiştiğinden, gebelik ilerledikçe DMAH ihtiyacı değişmektedir. Gebelik seyrine göre doz ayarlama ihtiyacı halen tartışılan bir konudur. Bazıları kilo değişikliğine göre dozun artırılması gerektiğini önermektedir.³⁵ Çok az sayıdaki çalışmada terapötik anti-Xa DMAH düzeylerini korumak için doz artışı gerektiği gösterilmiştir ve bu nedenle bazı araştırmacılar enjeksiyondan 4-6 saat sonra olmak üzere, her 1-3 ayda bir periyodik anti-Xa DMAH düzeylerinin ölçülmesini savunmuşlardır.^{36,37} Ne var ki daha sonra, bu ölçüm yapıldığında sadece birkaç gebe için doz ayarlanması gerektiği anlaşılmış ve ölçümün pek de gerekli olmadığı bildirilmiştir.³⁸ Optimal terapötik anti-Xa DMAH düzeyini belirten ya da doz ayarlanmasının etkinlik ve güvenilirliği artırdığını gösteren büyük çalışmalar bulunmadığından, bu yaklaşımların ikisi de kesin kanıtlara dayanmamaktadır.

Terapötik antikoagülasyonun başlangıç fazından sonra UFH ya da DMAH dozunun azaltılıp azaltılamayacağı henüz açıklığa kavuşturulamamıştır. Ancak gebelik süresince tekrarlayan VTE riski devam ettiğinden, gebelik ve puerperiyum süresince tam doz antikoagülasyona devam edilmesi önerilmektedir.³⁹

Doğum sırasında gelişebilecek istenmeyen antikoagülan etkinin önlenmesi amacıyla elektif doğum indüksiyonu ve C/S'den 24-36 saat önce UFH ya da DMAH kesilebileceği, eğer spontan doğum gerçekleşecek olursa nöroaksiyel anestezi uygulananması gerektiği bildirilmiştir. Subkutan UFH alan kadınlarda aPTT belirgin derecede yüksekse kanama riskini azaltmak için protamin sülfat kullanılabilir. Mümkünse DMAH kullanan kadınlarda anti-Xa DMAH düzeyleri kontrol edilmelidir. Kanama gelişirse, protamin sülfat kısmen nötralizasyon sağlayabilir.⁴⁰

Tekrarlayan VTE için yüksek risk taşıyan gebelerde (proksimal DVT ya da doğumdan sonraki dört hafta içinde PTE öyküsü olan) beklenen doğumdan 4-6 saat önce kesilecek şekilde intravenöz UFH'ya geçilebilir. Bu yaklaşımla terapötik antikoagülasyonsuz zaman anlamlı oranda kısalır. Bir seçenek de, geçici vena kava filtresi takılıp, postpartum dönemde çıkarılmasıdır.³⁹

Gebelik sırasında tanı alan VTE'li kadınlar için postpartum antikoagülasyon süresini belirleyecek iyi planlanmış çalışma yoktur. Genelde postpartum en az altı hafta devam edecek şekilde altı aylık antikoagülan tedavi önerilmektedir.³⁹

GEBELİK SIRASINDAKİ ANTİKOAGÜLAN TEDAVİNİN FETAL KOMPLİKASYONLARI

K Vitamini Antagonisti

K vitamini antagonistleri plasentayı geçer. Fetal kayıp, fetüste kanama ve teratojenite potansiyeli vardır.⁴¹⁻⁴³

Gebelik sırasında K vitamini antagonist kullanımı 549 canlı doğumun 35'inde (%6,4) konjenital anomaliye neden olduğu bildirilmiştir.⁴³ En sık gözlenen fetal anomaliler karakteristik kumadin embriyopatisi, nazal hipoplazi ve/veya parçalı ossifiye olmuş epifizdir.⁴³ Embriyopati gelişenlerin yaklaşık 1/3'ünde ekstremitte hipoplazisi raporlanmıştır.⁴⁴ Embriyopati tipik olarak ilk trimesterde K vitamini antagonist kullanımı ile ortaya çıkar.⁴² Literatürde bu riskin oranı %0-29,6 olarak bildirilmektedir.⁴⁵ K vitamini antagonistlerinin gebeliğin ilk 6 haftasında kullanımının embriyopati açısından güvenilir olma olasılığı vardır.⁴³ Altıncı haftada ya da sonrasında heparin kullanımının embriyopati riskini ortadan kaldırdığı bildirilmiştir. Altıncı ile on ikinci haftalarda kumadin kullanımı embriyopati açısından belirgin risk oluşturur.⁴² İlginç bir nokta, Avrupa çok merkezli teratoloji bilgi servisinin çalışmasında K vitamini antagonistlerinin son menstrüel siklusun ilk gününden sonraki 8. haftadan önce kesildiği durumda embriyopatili olgunun hiç görülmediğinin saptanmış olmasıdır.⁴⁶

Ayrıca K vitamini antagonistlerinin herhangi bir trimesterde kullanımı santral sinir sistemi anomalilerine neden olmaktadır. Santral sinir sistemi anomalileri iki şekilde ortaya çıkmaktadır;

1. Dorsal midline displazi (korpus kollozum agenezisi, dandy-walker malformasyonu ve midline serebellar atrofi)
2. Optik atrofiye neden olan ventral midline displazisi.

Bu komplikasyonlar oldukça nadir görülmektedir.

K vitamini antagonistleri fetal kayba da neden olabilmektedir.^{43,47} Fetal karaciğer immatür ve K vitamini bağımlı koagülan faktörlerin fetal düzeyleri düşük olduğundan, K vitamini antagonistleri fetal hemorajik komplikasyonlara yol açabilmektedir. Antikoagülan etkinin doğum travması ile birleşmesiyle doğum sırasında annede ve yenidoğanda kanama riski oluşması kaygı yaratmaktadır. Antikoagüle infantın doğum riskini azaltmak için, planlanan doğumdan üç hafta önce K vitamini antagonistleri yerine UFH/DMAH kullanılmalı ve doğumdan kısa bir süre sonra bu tedavi kesilmelidir.⁴⁷ Bazıları ise antikoagülan tedaviye 2-3 gün gibi kısa bir süre ara vererek 38. haftada planlı sezaryen (C/S) önermektedir.⁴⁸ C/S'nin tamamen risksiz olduğu düşünülmemelidir. Neonatal intrakraniyal hemoraji riskinin arttığı immün trombositopenik purpura gibi durumlar da C/S rutin olarak önerilmez.³⁹

Uzun Sürekli K Vitamini Antagonisti Alanlarda Gebelik Planlandığında Ne Yapmalı?

Klinisyenler, gebelik öncesi K vitamini antagonist tedavisinin oluşturacağı riskler konusunda insanları bilgilendirme-

li, gebelik düşünülürken de iki yaklaşımla varfarin embriyopati riskini azaltmalıdır.³⁹

1. Sık sık gebelik testi uygulanması ve gebelik gerçekleştiğinde UFH/DMAH tedavisine geçilmesi
 2. Gebelik oluşmadan UFH/DMAH tedavisine geçilmesi
- İki yaklaşımın da eksiklikleri vardır. Birinci yaklaşımın sorunu, K vitamini antagonistinin gebeliğin ilk 4-6 haftasında güvenilir olduğu varsayılarak uygulanmasıdır. İkinci yaklaşım ise heparin kullanımını artırdığından, daha pahalı bir yaklaşımdır ve daha yüksek UFH/DMAH ile ilişkili komplikasyonlara neden olmaktadır.³⁹

UFH

UFH plasentayı geçmediğinden fetal kanama ve teratojeniteye neden olmaz.⁴⁹ Uteroplental bileşkede kanama olabilir.⁴⁹ Bir çalışmada, UFH tedavisinin fetüs için güvenilir olduğu ve maternal kaynaklı endikasyonlarda gerektiğinde kullanılabilmesi sağlam kanıtlarla gösterilmiştir.^{41,50}

DMAH

DMAH'nin plasentadan geçmediği, fetal kanda anti-Xa düzeyi ölçülerek belirlenmiştir.^{51,52} Teratojenite ve fetal kanama riski oluşturduğu konusunda hiçbir kanıt yoktur.⁵³ DMAH antikoagülan tedavi seçeneği olarak fetüs için güvenilirdir.³⁹

Trombolitik Ajanlar

Streptokinazla ilgili çalışmalarda minimal transplasental geçiş gösterilmiştir.⁵⁴ Büyük moleküler boyutu nedeniyle doku plasminojen aktivatörünün de plasental transferi minimaldir. Gebelik sırasında kullanılacak trombolitik tedavi, plasenta üzerindeki etkileri nedeniyle kaygı yaratmaktadır (prematür doğum, fetal ölüm, plasental abrupsiyon).³⁹

Gebelikte PTE tedavisinde fetüse hiçbir zararı olmadan başarılı trombolitik tedavi ile sonuçlanan birçok rapor olmasına karşılık güvenilirliği tam açık değildir.^{55,56} Bu yüzden trombolitik tedavi sadece hayatı tehdit eden maternal tromboemboli olgularında kullanılmalıdır.³⁹

Emziren Annelerde Antikoagülan Kullanımı

Varfarinin anne sütünde saptanmadığını gösteren iki önemli çalışma vardır. Varfarin yenidoğanda antikoagülan etkiye neden olmaz.^{57,58} Bu nedenle postpartum antikoagülan tedavi olarak varfarin kullanımı güvenilirdir.

Yüksek moleküler ağırlığı nedeniyle UFH de anne sütüne geçmediğinden, emziren annelerde güvenle kullanılır.⁵⁹ 2500 IU DMAH kullanan 15 kadınlık bir seride 11 hastada DMAH'nin düşük miktarda anne sütüne geçtiği belirlenmiştir ama DMAH oral olarak alındığında biyoyararlanımı çok az olduğundan yenidoğanda klinik olarak herhangi bir etki oluşturmaz.⁶⁰ Fondaparinux kullanımı sırasında emzirme önerilmez.⁶¹

Antikoagülan Tedavinin Maternal Komplikasyonları

Antikoagülan tedavinin maternal komplikasyonları kanama, heparinin indüklediği trombositopeni (HIT), osteoporoz, enjeksiyon yerinde ağrı gibi gebelik olmayan kişilerde görülenlerle aynıdır.³⁹

UFH Tedavisi

Gebelik sırasında UFH, hem tromboemboli profilaksisinde hem de tedavisinde kullanılır. Profilaktik UFH ya sabit dozlarda ya da spesifik anti-Xa UFH düzeyini koruyacak şekilde ayarlanmış dozlarda s.c olarak günde iki ya da üç kez uygulanır. Tedavi amaçlı ise UFH ya aPTT'ye göre doz ayarlı i.v devamlı infüzyon ya da enjeksiyondan altı saat sonra ölçülen aPTT seviyesini tedavi edici düzeye getirecek şekilde günde iki kez s.c enjeksiyon şeklinde uygulanır.³⁹

Gebelik süresince heparin bağlayan protein, faktör VIII ve fibrinojen düzeyleri yüksek seyrettiğinden UFH'e aPTT yanıtı sıklıkla azalmaktadır.⁶² Bu nedenle UFH ihtiyacı artmaktadır. Bu durumun aşırı kanamaya neden olup olmayacağı açık değildir.³⁹ Bir kohort çalışmasında gebelik olmayanlara paralel olarak, DVT tedavisi için UFH kullanan gebelikte majör kanama hızı %2 olarak raporlanmıştır.^{50,63} Subkutan UFH'nin tedavi edici dozları persistan antikoagülan etkiye yol açabileceğinden, doğumdan hemen önce kullanımı komplikasyona neden olabilir. Cilt altı UFH enjeksiyonundan 28 saat sonrasına kadar aPTT uzunluğu devam etmektedir.⁶⁴ Bu uzamış etkinin mekanizması açık değildir. İntravenöz uygulanan UFH'nin uzamış antikoagülan etkisi gebelerde gözlenmemiştir ama gebelerde UFH'nin bu yönde kullanımı ile ilgili bilgiler azdır.³⁹

Unfraksiyone heparin tedavisi alan gebelikte olmayan kadınların %3'ünde heparinle indüklenen trombositopeni (HIT) gözlenmektedir.⁶⁵ Unfraksiyone heparin kullanan gebelerde ve postpartum dönemdeki kadınlarda da HIT sıklığının benzer olabileceği düşünülmeyle birlikte bu gözlemi doğrulayacak ya da çürütecek yeterli bilgi yoktur.³⁹

Heparin induced trombositopeni, UFH başlanmasıyla erken dönemde ortaya çıkan benign, geçici trombositopeniden, gebeliğin insidental trombositopenisinden ve HELLP sendromundan (hemoliz, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, trombositopeni) ayırt edilmelidir.⁶⁶ Heparin induced trombositopeni tanısını koymak oldukça zordur. Çünkü immün çalışmalar nonspesifiktir, spesifik platelet aktivasyon çalışmaları yaygın kullanımda değildir. Trombosit sayısı $100 \times 10^9/L$ 'nin altına düştüğünde ya da en son heparin maruziyetinden hemen sonra ya da heparin başlanmasından 5-15 gün sonra trombosit sayısı bazal değerinin %50'sinin altına düştüğünde HIT'ten kuşulanılmalıdır.⁶⁵ Gebelikte HIT geliştiğinde antikoagülan tedavinin devamı gerekliyse danaparoid sodyum ya da heparinoid kullanımı önerilmektedir.⁶⁷ Bu ilaçlar da plasentayı geçmeyen etkili antitrombotik ajanlardır, UFH ile çapraz

reaksiyonu düşük olduğundan HIT gelişmesi çok nadirdir.⁶⁸⁻⁷¹

Unfraksiyone heparinin uzun süreli kullanımı hem laboratuvar hayvanlarında hem de insanlarda osteoporozu neden olmaktadır.⁷²⁻⁷⁷ Hayvan çalışmalarında UFH doz bağımlı olarak kemik oluşumunu azaltıp, kemik rezorpsiyonunu artırmaktadır.⁷⁵ Hayvan modellerinde heparinin uzunca bir zaman kemikte biriktiği gösterildiğinden, heparinin indüklediği osteoporozun geri dönüşü hızlı olmayabilir.⁷⁶ Bir aydan daha uzun süreli UFH kullanımı ile oluşacak osteoporoz riskini değerlendirmek için çalışmalar yapılmıştır. Yaklaşık hastaların %2-3'ünde semptomatik vertebra fraktürü geliştiği ve %30'unda kemik dansitesinde anlamlı kayıp olduğu bildirilmiştir.^{74,75} Kırk haftalık bir çalışmada, 3-6 aylık bir dönem boyunca günde iki kez verilen 10,000 Ü subkutan UFH ile tedavi edilen, daha yaşlı gebe olmayan hastalarda fraktür oranı %15, yani yüksek bildirilmiştir.⁷³

DMAH Tedavisi

Venöz tromboemboli, akut koroner sendrom tedavisi ve yüksek riskli hastaların profilaksisinde DMAH'nin en az UFH kadar güvenilir ve etkili olduğu bildirildiğinden beri, maternal tromboembolide profilaksi ve tedavi için DMAH yaygın olarak kullanılmaktadır.⁷⁷⁻⁷⁹ Retrospektif analiz ve sistematik derlemelerde DMAH kullanan gebelerde kanama insidansının düşük olduğu bildirilmiştir.^{53,80,81} DMAH kullanan 486 gebe kadının sonuçlarını içeren bir makalede, minör kanamanın %2.7 olduğu ama hiç majör hemorajik olay görülmediği belirtilmiştir.⁸⁰ İki bin yedi yüz yetmiş yedi gebenin sonuçlarını içeren 64 çalışmalık bir makalede ise, antepartum hemoraji için kanama sıklığı %0.43, postpartum hemoraji için %0.94, yara yeri hematomu %0.61 olmak üzere, toplam hemoraji sıklığı %1.98 olarak bildirilmiştir.⁸¹ Heparin induced trombositopeni riski DMAH kullanıldığında UFH'dan çok düşük olmakla birlikte, bu makalelerde hiç örnek olgu bildirilmemiştir.^{65,80,81}

DMAH UFH'ya göre daha düşük osteoporoz riski oluşturmaktadır.⁴¹ Monreal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, DVT'si olan 80 hasta ya günde iki kez s.c 5000 Ü dalteparin ya da 10,000 Ü s.c UFH kullanmışlardır. Sonuç olarak dalteparin alanlarla (%3) karşılaştırıldığında UFH alan hastalarda (%15) vertebra fraktür riski daha yüksek çıkmıştır.⁷³ Kırk dört gebeden oluşan bir çalışmada, 21 hastaya profilaktik doz dalteparin, 23 hastaya UFH verilmiş, üç yıl sonra lomber bölgenin kemik yoğunluğu ölçülmüştür.⁷⁴ Tedavi edilmeyen ve dalteparin kullanan kadınlarda kemik yoğunluğu farklı bulunmazken, UFH kullananlarda bu iki gruba göre kemik yoğunluğu anlamlı derecede düşük bulunmuştur.⁷⁴ Çalışmalar profilaktik DMAH ile ilişkili kemik kaybının gebelik sırasındaki normal fizyolojik kayıptan farklı olmadığını göstermiştir.³⁹

GEBELERDE VTE'NİN ÖNLENMESİ

Geçirilmiş VTE öyküsü bulunan kadınlarda sonraki gebeliklerde gelişecek VTE riskinin yüksek olduğuna inanılmaktadır. Tromboprofilaksi için gebelik süresince paranteral UFH ya da DMAH kullanımı oldukça pahalı, uygulaması zor ve acı vericidir. Ayrıca HIT, kanama ve osteoporoz gibi komplikasyonlara neden olur. Bu komplikasyonlar özellikle HIT DMAH kullanımında daha az görülür. Bu yüzden hastanın tromboz için gerçekten artmış riske sahip olduğunu belirlemek ve ona göre profilaksi uygulamak çok önemlidir.³⁹

Trombofili olmadan ve geçici risk nedeniyle oluşan tek VTE epizodu geçiren gebe kadınlar için antepartum dönemde klinik takip ve postpartum dönemde antikoagülan profilaksi önerilmektedir. Önceki VTE epizodundaki geçici risk faktörü gebelik ya da östrojen ile ilişkiliyse antepartum klinik takip veya postpartum dönemi de içine alacak şekilde profilaksi önerilmektedir. Trombofili olmadan, nedeni bilinmeyen tek VTE atağı olan ve uzun dönem antikoagülan almayan gebelerde profilaktik DMAH/UFH ya da aralıklı doz DMAH/UFH ya da postpartum antikoagülanla birlikte gebelik süresince klinik takip önerilmektedir.³⁹

Tek VTE öyküsü olan ve uzun dönemli antikoagülan tedavi almayan trombofilisi olan gebelerde antepartum profilaktik/aralıklı doz DMAH, profilaktik/aralıklı doz UFH, gebelik süresince takip ve postpartum antikoagülan tedavi seçeneklerinden biri önerilir.³⁹

Yüksek risk trombofilisi (antitrombin eksikliği, antifosfolipid antikor sendromu, faktör V leiden mutasyonu), tek VTE epizodu olan ve uzun dönem antikoagülan tedavi almayan gebelerde klinik takipten çok antepartum profilaktik ya da aralıklı doz DMAH/UFH önerilir.³⁹

Uzun dönem antikoagülan tedavi almayan ikiden fazla VTE epizodu geçiren gebelerde antepartum DMAH/UFH ve postpartum antikoagülan tedavi önerilir.³⁹

Uzun dönem antikoagülan tedavi alan gebelerde gebelikleri süresince DMAH/UFH, postpartum dönemde tekrar antikoagülan tedavi önerilir.³⁹

Önceden DVT geçiren bütün hamilelerde antepartum ve postpartum dönemde basınçlı elastik varis çorapları önerilir.³⁹

KAYNAKLAR

1. Pabinger I, Grafenhofer H. Thrombosis during pregnancy: risk factors, diagnosis and treatment: *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:322-324.
2. Rochat RW, Koorin LM, Atrash HK, et al. Maternal mortality in the United States: report from the Maternal Mortality Collaborative. *Obstet Gynecol* 1988;72:91-97.
3. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470-484.
4. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Derivation of a simple clinical model to categorize patients probability of pulmonary embolism: increasing the models utility with the simpliRED D-dimer. *Thromb Haemost* 2000;83:416-420.

5. Epiney M, Boehlen F, Boulvain M, et al. D-dimer levels during delivery and the postpartum. *J Thromb Haemost* 2005;3:268-271.
6. Kline JA, Williams GW, Hernandez-Nino J. D-dimer concentrations in normal pregnancy: new diagnostic thresholds needed. *Clin Chem* 2005;51:825-829.
7. Bombelli T, Raddatz-Mueller P, Fehr J. Coagulation activation markers do not correlate with the clinical risk of thrombosis in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:382-389.
8. Chan W-S, Ginsberg JS. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. *Thromb Res* 2002;184:382-389.
9. Boisselli PM, Reddy SS, Villas PA, et al. Pulmonary embolism in pregnant patients: survey of ventilation-perfusion imaging policies and practice. *Radiology* 1998;207:201-206.
10. Balan KK, Critchley M, Vedavathy KK, et al. The value of ventilation-perfusion imaging in pregnancy. *Br J Radiol* 1997;70:338-340.
11. Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy: clinical presentation, results of lung scanning, and subsequent maternal and pediatric outcomes. *Arch Intern Med* 2002;162:1170-1175.
12. Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, et al. Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 1985;88:819-828.
13. Value of ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). The PIOPED investigators. *JAMA* 1990;263:2753-2759.
14. Hayashino Y, Gotto M, Noguchi Y, et al. Ventilation-perfusion scanning and helical CT in suspected pulmonary embolism: Meta analysis of diagnostic performance. *Radiology* 2005;234:740-748.
15. Blachere H, Latrabe V, Montaudon M, et al. Pulmonary embolism revealed on helical CT angiography: comparison with ventilation-perfusion radionuclide lung scanning. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:1041-1047.
16. Remy-Jardin M, Remy J, Baghaie F, et al. Clinical value in the thin collimation diagnostic workup of pulmonary embolism. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:407-411.
17. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA* 2005;293:2012-2017.
18. Winer-Muram Ht, Boone Jm, et al. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical Ct. *Radiology* 2002;224:487-492.
19. Bates SM, Ginsberg JS. How we manage venous thromboembolism in pregnancy. *Blood* 2002;100:3470-3478.
20. Watson SJ, Jones AL, Oatway WB, et al. Ionising radiation exposure of the UK population 2005 Review. HPA-RPD-001.
21. Pregnancy and medical radiation: International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP* 2000;30:1-43.
22. Matthews S. Imaging pulmonary embolism in pregnancy: what is the most appropriate imaging protocol. *The British Journal of Radiology* 2006;79:441-444.
23. Cook JV. UK agency reports slight increase in radiation exposure. *BMJ* 2005;330:1229.
24. Parker MS, Hui FK, Camacho MA, et al. Female breast radiation exposure during CT pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2005;185:1228-1233.
25. Parker MS, Chung JK, Fatouros PP, et al. Reduction of radiation dose to the female breast: Preliminary data with a Custom-Designed Tungsten Antimony Composite Breast Shield. *The Journal of Applied Research* 2006;6:230-239.
26. Schuster ME, Fishman JE, Copeland JF, et al. Pulmonary embolism in pregnant patients: a survey of practices and policies for CT pulmonary angiography. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:1495-1498.
27. Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, and members of the Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology. The use of iodinated and gadolinium contrast media for MRI during pregnancy and lactation. *Eur Rad* 2005;15:1234-1240.
28. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute venous thrombosis: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999; 130:800-809.
29. Quinlan DJ, McMillan A, Eikelboom JW. Low-molecular-weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140:175-183.
30. Lopaciuk S, Bilska-Falda H, Noszczyk W, et al. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin versus acenocoumarol in the secondary prophylaxis of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1994; 72:191-197.
31. Lee AYY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-153.
32. Weitz JI. Low-molecular-weight-heparin. *N Engl J Med* 1997; 337:688-698.
33. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight-heparin in pregnancy: a systemic review. *Thromb Haemost* 1999; 81:668-672.
34. Greer IA, Nelson Piercy C. Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systemic review of safety and efficacy. *Blood* 2005; 106:401-407.
35. Crowther MA, Spitzer K, Julian J, et al. Pharmacokinetic profile of a low-molecular weight heparin (Reviparin) in pregnant patients: a prospective cohort study. *Thromb Res* 2000;98:133-138.
36. Barbour LA, Oja JL, Shultz LK. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1024-1029.
37. Jacobsen AF, Qvisgstad E, Sandset PM. Low molecular weight heparin (dalteparin) for treatment of venous thromboembolism in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;110:139-144.
38. Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, et al. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: case series. *Br J Obstet Gynaecol* 2002; 109:1020-1024.
39. Antithrombotic and Thrombolytic Therapy: American College of Chest Physicians Evidenced-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2008;133:844-886.
40. Masonnet-Castel S, Pelissier E, Bara L, et al. Partial reversal of low molecular-weight heparin (PK 101699) anti-Xa activity by protamine sulfate: in vitro and in vivo study during cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Haemostasis* 1986;16:139-146.
41. Ginsberg JS, Hirsh J, Turner CD, et al. Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost* 1989;61:197-203.
42. Hall JAG, Paul RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68:122-140.
43. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191-196.
44. Pauli RM, Haun J. Intrauterine effects of coumarin derivatives. *Dev Brain Dysfunct* 1993;6:229-247.
45. Iturbe Alessio J, Fonseca MC, Mutchinik O, et al. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986;315:1390-1393.
46. Schaefer C, Hannemann D, Meister R, et al. Vitamin K antagonists and pregnancy outcome: a multi-centre prospective study. *Thromb Haemost* 2006;95:949-957.
47. Hirsh J, Cade JF, O'Sullivan EF. Clinical experience with anticoagulant therapy during pregnancy. *BMJ* 1970;1:270-273.
48. Vitale N, de Feo M, De Santo L, et al. Dose-dependent fetal

- complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637-1641.
49. Flessa HC, Kapstrom AB, Glueck HI, et al. Placental transport of heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1965;93:570-573.
 50. Ginsberg JS, Kowalchuk G, Hirsh J, et al. Heparin therapy during pregnancy: risks to the fetus and mother. *Arch Intern Med* 1989;149:2233-2236.
 51. Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M. Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy: Study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Thromb Res* 1984;34:557-560.
 52. Forestier F, daffos F, Rainaut M, et al. Low molecular weight heparin (CY 216) does not cross the placenta during the third trimester of pregnancy. *Thromb Haemost* 1987;57:234.
 53. Lepereq J, Conard J, Borel-Derlon A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:1134-1140.
 54. Pfeifer GW. Distribution studies and placental transfer of 131 I streptokinase. *Australas Ann Med* 1970;19:17-18.
 55. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:271-276.
 56. Ahearn GS, Hadjilaiadis D, Govert JA, et al. Massive pulmonary embolism during pregnancy treated with recombinant tissue plasminogen activator: a case report and review of treatment options. *Arch Intern Med* 2002.
 57. Orme ML, Lewis Pj, de Swiet M, et al. May mothers given warfarin breast-feed their infants? *BMJ* 1977;1:1564-1565.
 58. McKenna R, Cole ER, Vasani V. Is warfarin sodium contraindicated in the lactating mother? *J Pediatr* 1983; 103:325-327.
 59. O'Reilly R. Anticoagulant, antithrombotic and thrombolytic drugs. In: Gillman AG, et al, eds. The pharmacologic basis of therapeutics. 6th ed. New York, NY: Mcmillan, 1980;1347.
 60. Richter C, Sitzmann J, Lang P, et al. Excretion of low molecular weight heparin in human milk. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:708-710.
 61. Özel durumlarda venöz tromboembolizm tanı ve tedavisi. Türk Toraks Derneği pulmoner tromboembolizm tanı ve tedavi uzlaşma raporu. *Türk Toraks Dergisi* 2009;10:46-47.
 62. Chunilal SD, Young E, Johnston MA, et al. The aPTT response of pregnant plasma to unfractionated heparin. *Thromb Haemost* 2000;87:92-97.
 63. Hull RD, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal- vein thrombosis. *N Eng J Med* 1982;307:1676-1681.
 64. Anderson DR, Ginsberg JS, Burrows R, et al. Subcutaneous heparin therapy during pregnancy: a need for concern at the time of delivery. *Thromb Haemost* 1991;65:248-250.
 65. Warkentin TE; Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin induced thrombocytopenia in patients treated with low molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Eng J Med* 1994;332:1330-1335.
 66. Burrow RF, Kelton JG. Incidentally detected thrombocytopenia in healthy mothers and their infants. *N Eng J Med* 1988; 319:142-145.
 67. de Valek HW, Banga JD, Wester JWJ, et al. Comparing subcutaneous danaparoid with intravenous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:1-9.
 68. Peeters LLH, Hobbelen PMJ, Verkeste CM, et al. Placental transfer of Org 10172, a low molecular weight heparinoid in the awake late-pregnant guinea pig. *Thromb Res* 1986;44:277-283.
 69. Henny CP, ten Cate H, ten Cate JW, et al. Thrombosis prophylaxis in an AT III deficient pregnant woman: application of a low-molecular weight heparinoid (letter). *Thromb Haemost* 1986;55:301.
 70. Greinacher A, Eckhardt T, Mussmann J, et al. Pregnancy-complicated by heparin associated thrombocytopenia: management by a prospectively in vitro selected heparinoid (Org 10172). *Thromb Res* 1993;71:123-126.
 71. Magnani HN. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 patients treated with Orgaran (Org 10172). *Thromb Haemost* 1993;70:554-561.
 72. Douketis JD, Ginsberg JS, Burrows RF, et al. The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density. *Thromb Haemost* 1993;70:254-257.
 73. Monreal M, Lafoz E, Olive A, et al. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications of coumarin. *Thromb Haemost* 1994;71:7-11.
 74. Pettila V, Leinonen P, Markkola A, et al. Postpartum bone mineral density in women treated with thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. *Thromb Haemost* 2002;87:182-186.
 75. Muir J, Andrew M, Hirsh J, et al. Histomorphometric analysis of the effect of standard heparin on trabecular bone in vivo. *Blood* 1996; 88:1314-1320.
 76. Shaughnessy SG, Hirsh J, Bhandari M, et al. A histomorphometric evaluation of heparin-induced bone loss after discontinuation of heparin-treatment in rats. *Blood* 1999;93:1231-1236.
 77. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Low-molecular weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute venous thrombosis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;130:800-809.
 78. Quinlan DJ, Mcmillan A, Eikelboom JW. Low-molecular weight heparin compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intern Med* 2004;140:175-183.
 79. Eikelboom JW, Quinlan DJ, Mehta SR, et al. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin as adjuncts to thrombolysis in aspirin treated patients with ST-elevation myocardial infarction: a meta analysis of the randomized trials. *Circulation* 2005;112:3855-3867.
 80. Sanson BJ, Lensing AWA, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999;81:668-672.
 81. 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; 106:401-407.