

GEBELİKTE HEPARİN KULLANIMI

DOÇ.DR. AYTÜL ÇORBACIOĞLU ESMER

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL KANUNİ SULTAN SÜLEYMAN SUAM
PERİNATOLOJİ BÖLÜMÜ

28.05.2017

Harbiye Askeri Müze-Pazar Sabahı Toplantısı

HEPARİN ÇEŞİTLERİ

- Fraksiyone olmayan heparin
 - Kısa yarılanma ömrü
 - Protamin sülfatla etkisinin tamamen nötralize edilmesi
 - Ciddi böbrek yetmezliği (kreatin klirensi <30 mL/min)
- **Düşük molekül ağırlıklı heparin**
 - Daha etkin ve etkisi öngörülebilir
 - Kullanımı kolay
 - Rutin monitorizasyon gerekmez
 - Yan etkisi düşük

YAN ETKİLERİ

- Ciddi kanama: %2
- Cilt reaksiyonu: %1.8
- Osteoporotik kırık: %0.04 (Fraksiyone olmayanda %3)
- Trombositopeni : Çok nadir (Fraksiyone olmayanda %2-3)

(Greer et al. Blood, 2005.)

Heparin başlanan her hastanın trombositleri 5-14.günler arasında yakından izlenmeli!

(Riskli Gebelikler Yönetim Rehberi,2014)

HEPARİNİN KONTRAENDİKASYONLARI

- Aktif kanama
- Şiddetli kanama riski (plasenta previa)
- Kanama diatezi olanlar (hemofili, von Willebrand...)
- Trombositopeni (<75000)
- Son 4 hafta içinde akut inme
- Ciddi karaciğer fonksiyonu nedeniyle uzamış PT
- Kontrolsüz hipertansiyon ($>200/120$)

DOZLARI

Düşük molekül ağırlıklı

Fraksiyone olmayan

Profilaktik

Enoxaparin 40 mg sc 1x1
Dalteparin 5000 U sc 1x1

5000 U sc 2x1

Orta

Enoxaparin sc 40 mg 2x1
Dalteparin sc 5000 U 2x1

1. trimester: 5000-7500 U sc 2x1
2. trimester: 7500-10000 u sc 2x1
3. trimester: 10000 u sc 2x1

Tedavi dozu

Enoxaparin sc 1 mg/kg 2x1
Dalteparin sc 100 mg/kg 2x1

Günde iki defa aPTT bazal seviyenin
1.5-2.5 katı olacak şekilde

DOĞUM SIRASINDA HEPARİN KULLANIMI

- İndüksiyondan bir gün önce tedavi dozunda heparin kullananlar profilaktik doza indirilmeli
- C/S'den önceki gün almalı, sabahki dozu yapılmamalı
- Rejyonel anestezi :
 - DMAH profilaktik dozda 12 saat, orta ve terapötik dozda 24 saat önce bırakılmalı.
 - Fraksiyone olmayan heparinde aPTT normal seviyeye gelince (genelde profilaktikte 6, terapötikte 12 saat).
 - Kateter uygulandıktan veya çıkarıldıktan sonra 4 saat uygulanmamalı
 - Kanül heparin enjeksiyondan 10-12 saat sonra çıkarılmalı

(Riskli Gebelikler Yönetim Rehberi,2014)

DOĞUMDAN SONRA HEPARİN KULLANIMI

Doğumdan sonra:

- Vajinal doğumdan 4-6 saat sonra
- C/S'den 6-12 saat sonra
- Warfarine hemen başlanabilir (Hedef INR seviyesine kadar heparinle birlikte)

GEBELİKTE HEPARİNİN KULLANIM ALANLARI

- Venöz tromboemboli profilaksisi ve tedavisi
- Mekanik kalp kapağı
- Antifosfolipid antikor sendromu
- Habitüel abortus
- Obstetrik komplikasyonlar (preeklampsi, ablasyo, IUUG)
- IVF'te implantasyon başarısızlığı

VENÖZ TROMBOEMBOLİ TEDAVİSİ

- Gebelikte x5, lohusalıkta x20
- Trombofilide risk daha da yüksek (FVL homozigot x 34, PGM homozigot x 26, APAS x15)
- Gebelikte akut VTE: Terapötik doz DMAH, doğumdan sonra en az 6 hafta, toplam en az 3 ay

VTE İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

- Önceden var olan:

- Geçirilmiş VTE
- Kalıtsal (antitrombin/pr C/pr S eksikliği, FV Leiden veya PG mutasyonu)
- Edinsel trombofililer
- Medikal hastalılar (SLE, nefrotik sendrom, orak hücreli anemi, inflamatuvar rahatsızlıklar, kronik kalp ve akciğer hastalıkları, kanser...)
- >35 yaş
- Gebelikten önce BMI>30 kg/m²
- Sigara kullanımı
- Parite ≥ 3
- Parapleji
- Belirgin variköz venler (semptomatik/dizin üzerinde/ödem ve deri değişiklikleriyle beraber)

- Yeni başlangıçlı/geçici:

- Gebelikte/postpartum cerrahi müdahale (appendektomi gibi)

VTE İÇİN RİSK FAKTÖRLERİ

- **Obstetrik:**

- Çoğul gebelik
- YÜT
- C/S
- Transfüzyon gerektiren obstetrik kanama (>1 lt)
- Uzamış eylem
- Preeklampsi
- Operatif doğum

- **Geri dönüşümlü**

- Hiperemesis gravidarum
- OHSS
- >4 saat yolculuk
- Sistemik enfeksiyon (yatış ve antibiyotik gerektiren)
- >3 gün hastaneye yatış veya immobilizasyon

Antepartum profilaksi: En az 3 risk faktörü

Postpartum profilaksi: En az 2 risk faktörü -7 gün, en az 3 risk faktörü /devam eden risk faktörü- 6 hafta

Tüm acil C/S- 7 gün

VTE ÖYKÜSÜNDE TROMBOPROFİLAKSİ

- Antepartum:
 - Tekrarlama riski düşük (gebelik ve E kullanımıyla ilişkili olmayan geçici majör bir nedene bağlı bir VTE atağı): Yakın takip
 - Tekrarlama riski orta-yüksek (çok sayıda atak ya da provoke edilmemiş veya E kullanımına/gebeliğe bağlı bir atak): Profilaktik veya orta dozda DMAH
- Postpartum: 6 hafta warfarin veya profilaktik/orta doz DMAH
- Gebelikten önce antikoagülan kullanan: Gebelikte terapötik doz DMAH, doğum sonrası warfarin

(ACCP, 2012)

TROMBOFİLİDE PROFİLAKSİ

Yüksek riskli trombofililer

(Antitrombin eksikliği, FVL/PG homozigot veya çift heterozigot)

Diğer trombofililer

VTE atağı geçirmiş

Antepartum: Profilaktik/orta/terapötik doz DMAH

Postpartum: 6 hafta profilaktik / orta/terapötik doz DMAH veya warfarin

Antepartum: Profilaktik/orta doz DMAH veya takip

Postpartum: 6 hafta profilaktik/orta doz DMAH veya warfarin

Aile öyküsü var

Antepartum: Profilaktik/orta doz DMAH

Postpartum: 6 hafta profilaktik/orta doz DMAH veya warfarin

Antepartum: -

Postpartum: 6 hafta profilaktik/orta doz DMAH veya warfarin

Öykü yok

Antepartum: - (ACOG profilaktik doz olabilir)

Postpartum: 6 hafta profilaktik/orta doz DMAH veya warfarin

Antepartum: -

Postpartum: - (ek risk faktörü varsa verilebilir/SB kılavuzu öneriyor)

MEKANİK KALP KAPAĞI

- Gebeliğin teşhisinden 13. haftaya kadar heparin, sonra warfarin, 34-36. haftadan sonra heparin (%3.9 fetal yan etki / %9.2 tromboz)
- Sürekli terapötik doz heparin
- 34-36. haftaya kadar warfarin + aspirin (yüksek risklide) (%6.4 embriyopati)
- İlaç değişimi gebelikten sonra (diğer durumlarda gebelik planlanınca)

ANTİFOSFOLİPİD ANTİKOR SENDROMU

- Tromboz öyküsü varsa: Antepartum terapetik dozda heparin + 75 mg aspirin ve postpartum antikoagulan
- Gebelik kaybı öyküsü varsa: Antepartum profilaktik heparin + 75 mg aspirin ve postpartum antikoagulan
- Heparin + düşük doz aspirin: Doğru seçilmiş hastada gebelik kaybını %50 oranında azaltır (Empson et al, Obstet Gynecol, 2002)
- Tedaviye hCG pozitifliği saptandığında başlanır (Pierangeli et al Obstet Gynecol Clin N Am, 2011)
 - Kompleman aktivitesini inhibe eder.
 - Trofoblast apoptozunu düzenler.
 - MMP ile trofoblastik invazyonu artırır.
- Postpartum: VTE hikayesi varsa 6 hafta, yoksa 7 gün (Riskli Gebelikler Yönetim Rehberi)

HABİTÜEL ABORTUS ÖYKÜSÜ

- Randomize kontrollü çalışmalarda faydası gösterilmiş değil
(Schleussner et al, Ann Intern Med, 2015; Pasquier, Blood, 2016)
- Aspirinin eklenmesi de değiştirmiyor (Ling, Chin Med Sci, 2016)
- Kalıtsal trombofili ile zayıf ilişki (FVL OR 1.52) (Rodger et al, Plos Med, 2010)
- Geç kayıplarla daha güçlü ilişki (OR 3.6)? (EPCO-European Prospective Cohort on Thrombophilia)
- Kalıtsal trombofili + geç / tekrarlayan erken abortusta DMAH'nin faydası yok (Skeith et al, Blood, 2016)

GEÇ GEBELİK KOMPLİKASYONLARI

- Heparinin faydasıyla ilgili her iki yönde çalışmalar var
- Erken başlangıçlı IUGG ve preeklampsi gibi vasküler komplikasyonlarda umut veriyor, ancak çalışmalar henüz yeterli değil (Roberge et al, Ultrasound Obstet Gynecol, 2016)
- Trombofiliyle ilişkisi net değil, yayınlar çelişkili
- Kalıtsal trombofili taranmamalı ve öyküsü olanda tromboprofilaksi verilmemeli (grade 2C) (ACCP,2012)
- Preeklampsi için yüksek riski olanda 2. trimesterin başından itibaren gebeliğin sonuna kadar düşük doz aspirin

IVF VE İMPLANTASYON BAŞARISIZLIĞI

- Tekralayan IVF başarısızlığı + trombofilisi olanlarda heparinin canlı doğumu arttırdığını gösteren az sayıda çalışma var (Qublan et al, Hum.Fertil.2008, Lodigiani et al, Women's Health, 2011)
- Rutin profilaksi önerilmez (ACCP, 2012)
- Ciddi OHSS olgularında bulgular geriledikten sonraki 3 ay boyunca profilaktik DMAH (ACCP,2012)

Persons using assistive technology might not be able to fully access information in this file. For assistance, please send e-mail to: mmwrq@cdc.gov. Type 508 Accommodation and the title of the report in the subject line of e-mail.

Pregnancy-Related Death Associated with Heparin and Aspirin Treatment for Infertility, 1996

In 1996, a 38-year-old nulliparous woman died from complications of a cerebral hemorrhage. She was approximately 9 weeks' pregnant with triplets at the time of her death. The patient had undergone in vitro fertilization (IVF) and was being treated with anticoagulants (heparin and aspirin) and intravenous immunoglobulin at the time of her death. This report summarizes the investigation of this case by state and county health departments with assistance from CDC.

The patient had undergone 3 years of infertility therapy, including the use of clomiphene citrate with intrauterine insemination, before beginning IVF in 1995. She had no history of recurrent pregnancy loss at initiation of IVF. Her infertility workup included a normal hysterosalpingogram; her husband had a normal semen analysis. An autoantibody screen revealed positive antithyroid antibodies (antimicrosomal {76.0 ug/mL} and antithyroglobulin {19.9 ug/mL}; normal: less than 0.5 ug/mL for both assays). Antiphospholipid antibodies were negative. In 1985, she had a transphenoidal resection of a pituitary adenoma, with normal prolactin levels thereafter.

She underwent three IVF cycles (ovulation induction, IVF, and embryo transfer). The first ended with a spontaneous abortion at 8 weeks in 1995; the second IVF cycle did not result in a pregnancy; and the third cycle resulted in a pregnancy with triplets in 1996. The patient was treated with estrogen and progesterone during each pregnancy. In addition, with each IVF cycle she received 5000 units heparin subcutaneously twice a day, 81 mg aspirin daily, and intravenous gamma globulin each month. Platelets and prothrombin time (PT) and partial thromboplastin time (PTT) were normal throughout her treatment.

During her ninth week of pregnancy, the patient experienced an acute headache, anxiety, and nausea while visiting a clinic. She was transferred to a general hospital and lost consciousness en route. On admission to the hospital, she underwent immediate radiologic and neurosurgic evaluation. Her platelets and PT and PTT were normal. Neurosurgery identified a hemorrhagic arteriovenous malformation, which was surgically clipped. A postoperative computerized axial tomography (CAT) scan revealed no rebleeding, but her condition worsened. Massive cerebral swelling could not be controlled, and her condition became critical. On her third day of hospitalization, she was pronounced brain-dead, and life support was discontinued the following day.

