

## ÖZEL DURUMLARDA VENÖZ TROMBOEMBOLİZM TANI VE TEDAVİSİ

### GEBELİK

Gebelerde venöz tromboembolizm (VTE) riski, aynı yaş grubundaki gebe olmayan kadınlara göre daha yüksektir (1). Özellikle postpartum dönemde risk daha da artar (2). Gebeliğin pıhtılaşmaya eğilimi arttırması ve büyüyen uterusun venlere basısı, tromboemboli riskinin yükselmesine neden olur. Yaşın 35'in üzerinde olması, obezite (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>), multipar gebelik ve sezaryanla doğum gebelikte VTE riskini arttıran diğer faktörlerdir (3). Gebelik öncesinde genetik veya edinsel trombofilisi ve VTE öyküsü olan kadınlar özellikle yüksek risk altında olup, bu olgular primer profilaksi açısından değerlendirilmelidir (4).

Gebelikte en büyük sorun PTE tanısı için yapılacak incelemelerin seçimidir. Gebe bir kadında DVT'den kuşku lanıldığında ilk basamak tanısız test Doppler ultrasonografi olmalıdır. Gebelik döneminde, DVT tanısında altın standart tanısız test; manyetik rezonans (MR) anjiyografik görüntülemidir. Özellikle fetusun radyasyona duyarlılığının en fazla olduğu 6-12. haftalar arasındaki gebeliklerde, PTE tanısı için seçilecek ilk tanısız testin MR anjiyografisi uygun olacaktır.

Alternatif tanıların değerlendirilmesi için akciğer grafisi çekilmelidir. Akciğer grafisi normal olan olgularda; ventilasyon sintigrafisi yapılmadan, yarı radyoaktif madde dozu ile yapılacak perfüzyon sintigrafisi tetkiki, pulmoner tromboembolinin görüntülenmesi için uygun ve nispeten güvenli bir testtir (5,6). Akciğer grafisinde sintigrafik sonucu etkileyebilecek (KOA, amfizem vb) patolojileri olan olgularda ise öncelikle spiral BT anjiyografi çekilmesi uygundur. Spiral BT anjiyografide en önemli sorun fetusun maruz kaldığı radyasyon dozudur. Ancak yapılan çalışmalarda, fetus koruyucu teknikler kullanılarak ve düşük dozla çekilecek spiral BT anjiyografide, fetusun maruz kaldığı radyasyon dozunun sintigrafiden daha düşük olduğu gösterilmiştir (7).

Güvenlik açısından, fetal radyasyon dozunun 5 rad'dan daha düşük olması önerilir. Değişik tanısız tetkiklerde fetusun maruz kaldığı tahmin edilen radyasyon dozları şöyledir (7,8):

- Akciğer grafisi: <0.001 rad
- Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi: <0.011 rad
- Pulmoner anjiyografi (brakial arter yolu ile): <0.05 rad
- Multidetektör Toraks BT: <0.016 rad

Gebelikte radyasyona maruz kalmanın anne adayında meme kanseri, fetusta sonraki yıllarda malignite, postpartum hipotiroidi ve körlük riski oluşturacağı bilinmeli, olgular bu yönden uyarılmalı, bilgilendirilmeli ve izlenmelidir.

Gebelik ve özellikle postpartum dönemde D-dimer düzeyleri yüksek bulunacağından bu testin yararı oldukça sınırlıdır (8). Ekokardiyografi, tanısı destekleme, masif pulmoner tromboemboli varlığını değerlendirme ve tedavi planının belirlenmesinde yardımcı olabilmektedir.

Gebe bir kadında, klinik olarak pulmoner tromboemboliden kuşku lanıldığında, antikoagülan tedavi hemen başlanmalı, objektif testlerle tanı dışlanıncaya kadar bu tedavi sürdürülmelidir. Yine bu dönemde, DVT olasılığına karşı bacak elevasyonu ve varis çorabı giydirilmesi de ihmal edilmemelidir. Gebelikte masif olmayan pulmoner

tromboembolinin tedavisinde, plasentayı geçmediği için heparin ve türevleri kullanılır. Fetal hemoraji ve malformasyonlara neden olduğu için warfarin 6-12. haftalar arasında mutlak kontraindikedir (2).

Düşük molekül ağırlıklı heparin veya UFH kullanılabilir. Gebelikte DMAH dozu, alınan kilo ve hedeflenen anti-Xa aktivitesi düzeyine göre (1.0-1.2 IU/mL) ayarlanması önerilir. Doğumdan 12-24 saat önce heparin kesilmeli, sezaryandan 12 saat, normal vajinal doğumdan ise altı saat sonra kanama yok ise heparin tekrar başlanmalıdır. Doğum sonrası antikoagülan tedavi warfarin ile sürdürülebilir. Gebelikte gelişen pulmoner embolide tedavi altı ay sürdürülür. Altı aylık süre doğumla birlikte tamamlanıyorsa, doğum sonrasında da en az altı hafta süreyle antikoagülan tedaviye devam edilmesi önerilir.

Gebelikte masif pulmoner emboli tedavisi özen gerektiren sıkıntılı bir süreçtir. Gebenin yaşamının ciddi tehdit altında olduğu bir durumda uygulanacak trombolitik tedavinin hayat kurtarıcı olabileceği unutulmamalıdır (9-11). Hipotansiyon gelişen olguların sol lateral dekübit pozisyona getirilmeleri inferior vena kavaya basıyı azaltarak venöz dönüşü arttırıp, hipotansiyonun düzelmesine katkıda bulunabilir. Maternal perfüzyonun arttırılması için vazopresör ajanlar kullanılabilir. Dopamin gebelerde kullanılabilir bir vazopresör ilaçtır.

Gebelerde saptanan pulmoner embolilerde de gerektiğinde, daha önce belirtilmiş olan indikasyonlarda vena kava inferior filtresi takılması ve embolektomi gibi alternatif tedavi seçenekleri göz önüne alınmalıdır (10).

Akut DVT'de, doğuma kadar tam dozda ya UFH ya da DMAH kullanılmaya devam edilmesi önerilir. Eğer DMAH kullanılıyorsa, beklenen doğum tarihinden iki hafta önce UFH'a geçilmelidir. Doğum sonrası da 4-6 hafta süre ile warfarin kullanılarak antikoagülan tedavi sürdürülmelidir (2,12).

Laktasyon döneminde antikoagülan ve trombolitik ilaç kullanımı, standart tedaviden farklı değildir. Kullanılan ilaçlar kısmen süte geçmekle birlikte bebek için risk oluşturmazlar. Fondaparinux kullanımı sırasında emzirme önerilmez.

### KANSER

Kanserli olguların %90'dan fazlasında koagülasyon sisteminin aktivasyonu söz konusu olmasına karşılık bunların %4-15'inde VTE gelişmektedir (13). Tekrarlayan idiyopatik VTE olgularının %20'ye yakın bir kısmında sonradan kanser tanısına ulaşıldığı gösterilmiştir (14-18). Kanserli olgularda VTE gelişimi multifaktöriyel bir olaydır. Temel mekanizmalar; nekroz veya salınan akut faz reaktanlarına bağlı inflamasyon gelişimi ve staz gibi hemodinamik bozukluklardır. Kemoterapi ve hormonal tedavi, damar duvarı veya koagülasyon kaskatının regülatuar proteinlerini etkileyerek hemostatik dengeyi bozabilir (17).

VTE, pankreas ve prostat kanserlerinde daha sık gelişir. Ayrıca, meme, akciğer, uterus ve beyin kanserlerinin seyri sırasında da gelişebildiği bilinmektedir (18). İdiyopatik ve tekrarlayan VTE olgularında kanser olasılığı değerlendirilmelidir.

Kanserli olduğu bilinen bir olguya herhangi bir nedenle cerrahi uygulanacağı veya immobilité söz konusu olduğunda primer DVT profilaksisi yapılmalıdır (bakınız primer

profilaksi bölümü) (19). Majör abdominal veya pelvik cerrahi sonrası profilaksi 4-6 hafta sürdürülmelidir. İleri evre kanser nedeniyle kemoterapi almakta olan hastalara rutin profilaktik tedavi önerilmemektedir.

Kanser hastalarında VTE tedavisi için ilk seçenek olarak DMAH'ler önerilmektedir (19).

Antikoagülan tedavi sırasında nüks ve major kanama olasılığı, kanser olmayan VTE'li hastalara göre daha yüksektir (19-21). Bu risk, kanserin yaygınlığı ile korelasyon gösterir. Bu nedenle tedavinin ilk 3-6 ay boyunca warfarin yerine daha güvenli olan DMAH ile sürdürülmesi daha uygundur. DMAH'ler bu dönemde tedavi dozunda kullanılmalıdır. Bu sürenin sonunda hastanın yaşı ve kanama riski gözönüne alınarak sekonder profilaksi aktif kanserlilerde ömür boyu veya kür elde edilene kadar DMAH ile sürdürülür ya da warfarine geçilir.

#### KAYNAKLAR

1. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. ACOG practice bulletin. Thrombembolism in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2001; 75: 203-12.
2. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 627S-644S.
3. Knight M (on behalf of UKOSS). Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2008; 115: 453-61.
4. Haemostasis and Thrombosis Task Force, British Committee for Standards in Haematology. Investigation and management of heritable thrombophilia. *Br J Haematol* 2001; 114: 512-28.
5. Scarsbrook AF, Bradley KM, Gleeson FV. Perfusion scintigraphy: diagnostic utility in pregnant women with suspected pulmonary embolic disease. *Eur Radiol* 2007; 17: 2554-60.
6. Chan WS, Ray JG, Murray S, et al. Suspected pulmonary embolism in pregnancy. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1170-5.
7. Winer-Muram HT, Boone JM, Brown HL, et al. Pulmonary embolism in pregnant patients: fetal radiation dose with helical CT. *Radiology* 2002; 224: 487-92.
8. Shapiro JM. Venous thromboembolism in pregnancy. *J Intensive Care Med* 2001; 16: 22-8.
9. Buller HR, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. The seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004; 126: 401S-428S.
10. Tapson VF. Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2008; 358: 1037-52.
11. Gregory S, Ahearn GS, Hadjilias D, et al. Massive pulmonary embolism during pregnancy. Successfully treated with recombinant tissue plasminogen activator. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1221-7.
12. Barbour LA. Current concepts of anticoagulant therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 499-521.
13. Falanga A, Zacharski L. Deep vein thrombosis in cancer: the scale of the problem and approaches to management. *Ann Oncol* 2005; 16: 670-96.
14. Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocyst(e)inemia, factor V Leiden, and the risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997; 95: 1777-82.
15. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2208-15.
16. Hamulyak K, Lensing AW, van der Meer J, et al. Subcutaneous low-molecular weight heparin or oral anticoagulants for the prevention of deep-vein thrombosis in elective hip and knee replacement. Fraxiparine Oral Anticoagulant Study Group. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1428-31.
17. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. The North American Fragmin Trial Investigators. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2199-207.
18. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Prevention of deep vein thrombosis after elective hip surgery: A randomized trial comparing low molecular weight heparin with standard unfractionated heparin. *Ann Intern Med* 1991; 114: 545-51.
19. Mandala M, Falanga A, Piccioli A, et al. Venous thromboembolism and cancer: Guidelines of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59: 194-204.
20. Joung S, Robinson B. Venous thromboembolism in cancer patients in Christchurch, 1995-1999. *N Z Med J* 2002; 115: 257-60.
21. Hutten BA, Prins MH, Gent M, Ginsberg J, Tijssen JG, Buller HR. Incidence of recurrent thromboembolic and bleeding complications among patients with venous thromboembolism in relation to both malignancy and achieved international normalized ratio: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3078-83.