T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Doğum Yapmış Gebelerde Ulusal ve Uluslararası Venöz Tromboemboli Profilaksi Protokollerinin Uygulanabilirlik ve Maliyet Açısından Karşılaştırılması

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. EDİP ALPTUĞ KIR

Ankara, 2019

T.C.

ANKARA YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Doğum Yapmış Gebelerde Ulusal ve Uluslararası Venöz Tromboemboli Profilaksi Protokollerinin Uygulanabilirlik ve Maliyet Açısından Karşılaştırılması

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. EDİP ALPTUĞ KIR

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. EMRE ERDEM TAŞ

Ankara, 2019

ÖNSÖZ

Yaklaşık 15 yıllık bir hayalimin gerçekleşmesine vesile olup uzmanlık eğitimim boyunca vermiş olduğu mesleki, insani bilgi ve beceriler ile kadın hastalıkları ve doğum uzmanı olarak yetişmemdeki katkılarından dolayı klinik şefimiz, hocam Prof. Dr. Ayşe Filiz Yavuz' a;

Fiziksel özellikleri ile ilk görüldüğünde insanı çekindiren ama engin kadın hastalıkları ve doğum bilgisi, hastalara karşı üstün sabrı, çalışkanlığı, her zaman bilgiyi merak eden tutumu, akademik konulardaki vizyonu ve hayat görüşüyle kendime her zaman önder olarak gördüğüm, tez çalışmamdaki üstün emeklerinden dolayı abim Doç.Dr. Hüseyin Levent Keskin'e

Asistan hekimlik hayatımda bir abi olarak tanıdığım, cerrahi bilgi ve becerileri ile ufkumu açan, mesleki, akademik ve insani konulardaki bilgi ve becerilerini paylaşmaktan çekinmeyen, tez çalışmamdaki fikirleri ile önümü aydınlatan abim, tez danışmanım Doç.Dr. Emre Erdem Taş'a

Asistan hekimlik sürecimde mesleki bilgi ve becerilerini benimle paylaşan uzman hekim abi ve abla meslektaşlarıma,

Asistan hekimliğe başladığım ilk günden beri hem insani hem mesleki konularda desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kıdemlim, abim Op. Dr. Hasan Volkan Ege'ye,

Her zaman desteklerini hissettiğim, tez çalışmamda vermiş olduğu katkılarından dolayı yol arkadaşlarım asistan hekimler Dr. Gizem Çetinkaya, Dr. Gözde Durmuş, Dr. Büşra Lekesiz, Dr. Aslıhan Yıldız, Dr. Erman Akdemir, Dr. Şeyma Dönmez, Dr. Gülşah Daşdemir ve hem askerlik arkadaşım hem yol arkadaşım Dr. İbrahim Buğra Bahadır'a,

Asistan hekimliğe başladığım ilk günden son güne kadar yanımda olduğu her günde sonsuz desteklerini hissettiğim hem insanlığıyla hem mesleki özeniyle bana yol gösteren bu şehrin bana kattığı en önemli insanlardan biri olan kıdemlim, abim, dostum Op.Dr. Gökhan Kılıç'a,

Yaşamaya alışmakta zorluk çektiğim bu şehirde varlığıyla her zaman içimi rahatlatan, sevinçlerimizi üzüntülerimizi birlikte paylaştığımız arkadaşım, kardeşim Emir Berkay Kır'a

Nacizane bu hayatta bir yerlere gelebilmemin yegane sebepleri, bana her şeyden önce iyi bir insan olmayı öğütleyen ve bu konuda bana her daim yol gösteren varlık sebeplerim annem Zühal Kır ve babam Nuri Kır'a

Hayatımdaki en büyük şansım, kendi irademle tanıdığım en iyi insan, iyi bir hekim, iyi bir yol arkadaşı olarak her daim desteğini arkamda hissettiğim, bu şehirde yaşayabilmemin sebebi ve 2.5 yıllık büyük emekler verilerek hazırlanan bu çalışmayı ithaf ettiğim değerli eşim Uz.Dr. Yağmur Kır' a,

Teşekkürlerimle…

Edip Alptuğ KIR

Ankara, 2019

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....VI

ABSTRACT.....VII

KISALTMALAR DİZİNİ.....XI

ŞEKİLLER DİZİNİ.....XIII

TABLOLAR DİZİNİ.....XIV

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER.....2

2.1. Gebelik ve Postpartum Dönemde Venöz Tromboza Etki Eden Patofizyolojik Değişiklikler.....2

2.1.1.Gebelikte Venöz Tromboza Etki Eden Patofizyolojik Değişiklikler.....2

2.1.2.Postpartum Dönemde Venöz Tromboza Etki Eden Patofizyolojik Değişiklikler.....4

2.2.Gebelik ve Postpartum Dönemde Venöz Tromboz Riskini Arttıran Faktörler.....6

2.2.1.Gebelikte Venöz Tromboz Riskini Arttıran Faktörler.....6

2.2.1.a.Sezaryen Doğum ve Sezaryen Histerektomi.....7

2.2.1.b.Diyabet.....7

2.2.1.c.Kanama ve Anemi.....8

2.2.1.d.Hiperemezis Gravidarum.....8

2.2.1.e.Çoğul Gebelik.....8

2.2.1.f.Preeklampsi……..8

2.2.2.Postpartum Dönemde Venöz Tromboz Riskini Arttıran Faktörler……..9

2.2.3.Sezaryen ile Doğum Yapan Hastalarda Venöz Tromboembolizm Profilaksisi Açısından Riskler……12

2.3.Gebelik ve Postpartum Dönemde Venöz Tromboemboli Açısından Risk Değerlendirmesi……..……..14

2.3.1. Gebelik ve Postpartum Dönemde Venöz Tromboemboli Açısından Risk Değerlendirmesinin Önemi……14

2.3.2. Gebelik ve Postpartum Dönemde Venöz Tromboemboli Riskinin Değerlendirillmesi için Kullanılan Kılavuzlar……..15

2.3.2.1. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Kılavuzu……...15

2.3.2.2. Avustralya Queensland Clinical Guidelines Steering Committee Kılavuzu……...20

2.3.2.3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Kılavuzu……...27

2.3.2.4. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı Kılavuzu……..29

2.3.2.5. American College of Chest Physicians (ACCP) Kılavuzu…….35

2.3.2.6. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SGOC) Kılavuzu……..40

2.3.2.7. French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) Kılavuzu……44

.

2.4. Gebelik ve Postpartum Dönemde Venöz Tromboemboli Profilaksisinde Kullanılan Yöntemler……...46

2.4.1. Non-Farmakolojik Yöntemler…….....46

2.4.2. Mekanik Yöntemler……46

2.4.3. Farmakolojik Yöntemler (Gebelikte Venöz Tromboemboli Profilaksisi Amacıyla Kullanılan İlaçlar)……48

2.4.3.1. Heparin Bileşikleri……...48

2.4.3.2. Heparine Allerjisi Olan veya Heparine Bağlı Trombositopeni Gelişen Hastalarda Önerilen Ajanlar…….50

2.4.3.2.1.Warfarin……50

2.4.3.2.2. Oral Direkt Trombin İnhibitörleri ve Anti Faktör Xa İnhibitörleri…….52

2.5. Gebelik ve Postpartum Dönemde Venöz Tromboemboli Tanısı ve Tedavisi……...53

2.5.1. Derin Ven Trombozu ……...53

2.5.2. Pulmoner Emboli.…….54

2.5.3. Postpartum Dönemde Profilaksiye Ne Zaman Başlanmalı?.55

3. GEREÇ VE YÖNTEM……...62

3.1. Uygulanan Yaklaşım ve Yöntem……....62

3.2. Hastalar İçin Risk Skorlamasının Yapılması……..62

3.3. Tromboprofilaksi Maliyetlerinin Belirlenmesi……...63

4.BULGULAR……64

4.1. Örneklemin Sosyo-Demografik ve Klinik Özelliklerinin Tanımlanması…….....64

4.2. Örneklemin Risk Faktörlerine Göre İncelenmesi……..64

4.3. Örneklemin T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi 'ne Göre Belirlenen Risk Skorlaması Sonucunda DMAH İhtiyacının ve Maliyetinin Belirlenmesi ile Bu İhtiyacın Türkiye Evrenine Uyarlanması…….68

4.4. Örneklemin American College of Chest Physicians (ACCP) Kılavuzu 'na Göre Belirlenen Risk Skorlaması Sonucunda DMAH İhtiyacının Belirlenmesi ve Bu İhtiyacın Türkiye Evrenine Uyarlanması……70

4.5. Örneklemin Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) Kılavuzu 'na Göre Belirlenen Risk Skorlaması Sonucunda DMAH İhtiyacının Belirlenmesi ve Bu İhtiyacın Türkiye Evrenine Uyarlanması……...72

4.6. Örneklemin French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) Kılavuzu 'na Göre Belirlenen Risk Skorlaması Sonucunda DMAH İhtiyacının Belirlenmesi ve Bu İhtiyacın Türkiye Evrenine Uyarlanması……..74

4.7. Örneklemin Queensland Clinical Guidelines Steering Committee Kılavuzu 'na Göre Belirlenen Risk Skorlaması Sonucunda DMAH İhtiyacının Belirlenmesi ve Bu İhtiyacın Türkiye Evrenine Uyarlanması……..76

4.8. Örneklemin Kılavuzlara Göre VTE Profilaksisi için Gereken Toplam DMAH Enjektör Sayıları ve Maliyeti ile Bu İhtiyacın Türkiye Evrenine Uyarlanması……..78

4.9. Örneklem Grubunda Sadece "Eylemde Acil Sezaryen' Endikasyonuyla DMAH Profilaksisi Uygulanması Maliyeti ve Kaba Tedavi Maliyetinin Karşılaştırması ile Bu İhtiyacın Türkiye Evrenine Uyarlanması……..80

5. TARTIŞMA……..81

6. SONUÇ …….88

7. KAYNAKLAR…….89

8. ÖZGEÇMİŞ……100

ÖZET

Amaç: Tez çalışmamızda farklı ulusal ve uluslararası kılavuzların postpartum dönemdeki tromboprofilaksi endikasyonlarının karşılaştırılması , ülkemizde uygulanabilirliğinin ve etkinliğinin değerlendirilmesi ile birlikte bu dönemde profilaksi amacıyla verilen ilaçların maliyeti ile tromboprofilaksi almaması nedeniyle VTE ve buna bağlı görülen pulmoner emboli tanısı sonucu tedavi edilen hastaların kaba maliyet analizlerinin yapılarak bu uygulamaların ülke ekonomisine yansıması açısından değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2017-Haziran 2018 tarihleri arasında doğum yapan 745 olgudan T.C Sağlık Bakanlığı Gebelikte Venöz Tromboprofilaksi Yönetim Rehberi 'ne göre postpartum VTE risk skorlaması yapılan 652 olgu dahil edilmiştir. 93 olgu ise postpartum tromboprofilaksi risk skorlaması yapılmadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. 652 hastanın skorlaması hem doğum sonrasında, hem de hastaneden taburcu olmadan hemen önce tekrarlanmıştır. Hastane içinde düzenlenen hasta kayıt dosyalarındaki verilerden hastaların demografik (yaş, gravida, parite) verilerinin yanı sıra risk skorlamasında mevcut faktörleri de kaydedilmiştir. Veri kaynağı olarak klinik kayıtları ve hastane otomasyon sistemi kullanılmıştır. Hastanın hastaneye yatışı sırasında alınan anamnez ve antenatal dönemde Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği obstetri polikliniğine başvuran hastaların kayıtlarına göre elde edilen verilerin analizi yapılmıştır.

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) ver. 21 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı verilerden normal dağılıma uyan veriler ortalama ± standart sapma, sayı ve yüzde oran olarak gösterilirken, normal dağılıma uymayan veriler ortanca

(çeyreklikler arası genişlik -ÇEG) (dağılım aralığı) olarak gösterilmiştir. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

.

Sonuç: VTE durumunda DMAH ile farmakolojik profilaksi uygulamalarında T.C. Sağlık Bakanlığı kılavuzunun maliyeti en yüksek kılavuz olduğu, bu kılavuzun güncel literatür ışığında tekrar gözden geçirilmesi gerektiği, başka ek bir risk faktörü olmaksızın sadece eylemde acil sezaryen ile doğum olması durumunda profilaktik DMAH uygulamasının maliyetinin tedavi maliyetlerinin çok üzerinde olduğu göze çarpmaktadır. Buna göre VTE profilaksisinde risk değerlendirmesinin ve profilaksi uygulamasının mutlak surette kişiye özel olarak yapılması gerektiği anlaşılmaktadır.Bunun dışında özellikle RCOG tarafından belirlenen kılavuzun maliyet etkinlik açısından gözden geçirilmesi ve tromboprofilaksi endikasyonlarının yeniden değerlendirilmesi gerektiği önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: maternal mortalite, venöz tromboemboli, profilaksi, düşük molekül ağırlıklı heparin

ABSTRACT

Objective: In our study, the comparison of the indications of thromboprophylaxis in different national and international guidelines in the postpartum period, evaluation of its applicability and effectiveness in our country, the cost of the drugs given for the purpose of prophylaxis in this period and the diagnosis of pulmonary embolism due to the lack of thromboprophylaxis, economy in terms of its reflection.

Material and Method: The study included 652 subjects who had postpartum VTE risk scoring according to the Management Guide of Venous Thromboprophylaxis in Pregnancy Ministry of Health among 745 cases who gave birth between January 2017 and June 2018 in Gynecology and Obstetrics Clinic of Atatürk Training and Research Hospital, Ankara Yildirim Beyazit University. 93 patients were excluded from the study because postpartum thromboprophylaxis risk scoring was not performed. Scoring of 652 patients was repeated both postnatally and immediately before discharge from hospital. The demographic (age, gravida, parity) data of the patients and the factors that were present in the risk scoring were also recorded from the data in the patient registry files prepared in the hospital. linical records and hospital automation system were used as data sources. Anamnesis taken during the hospitalization and antenatal period were analyzed according to the records of the patients who applied to Obstetrics polyclinic Department of Obstetrics and Gynecology Clinic of Atatürk Training and Research Hospital, Ankara Yildirim Beyazit University. Statistical analysis Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) ver. 21 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). The suitability of the data for normal distribution was evaluated by Kolmogorov-Smirnov test. Data from descriptive data showing normal distribution are shown as mean ± standard deviation, number and percentage, while data not matching normal distribution are shown as median (interquartile range-IQR) (distribution range). In all statistical analyzes, $p < 0.05$ was considered statistically significant.

Conclusion: In pharmacological prophylaxis with LMWH in the case of VTE, It is observed that the Republic of Turkey Ministry of Health guideline is the highest

cost, this guideline should be reviewed in the light of the current literature, and the cost of prophylactic LMWH is much higher than the cost of treatment in case of emergency caesarean delivery without any additional risk factor. According to this, it is understood that risk assessment and prophylaxis should be performed individually for VTE prophylaxis. In addition, it is recommended that the guidelines determined by RCOG should be reviewed in terms of cost effectiveness and re-evaluation of thromboprophylaxis indications.

Key Words: maternal mortality, venous thromboembolism, prophylaxis, low molecular weight heparin

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACCP: American College of Chest Physicians

ACOG: The American College of Obstetricians and Gynecologists

an: Antenatal

ARI: Absolute risk increase

ARR: Absolute risk reduction

APC: Aktive protein-C

BT: Bilgisayarlı tomografi

BTPA: Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiografi

CNGOF: French College of Gynaecologists and Obstetricians

C/S: Sezaryen seksiyo

ÇEG: Çeyreklikler arası genişlik

DDF: Desidual doku faktörü

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

DOO: Düzeltilmiş odds oranı

DVT: Derin ven trombozu

EKÇ: Elastik kompresyon çorabı

GA: Güven aralığı

IPC: Intermittent pneumatic compression

n: Vaka-kontrol çalışmasındaki vaka sayısı

NNH: Number needed to harm

NNT: Number needed to treat

OHSS: Ovaryan hiperstimulasyon sendromu

OR: Odds ratio

PAİ-1: Plazminojen aktivatör inhibitörü-1

PAİ-2: Plazminojen akvitatör inhibitörü-2

pn: Postnatal

RCOG: The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists

RR: Relative ratio

SFAR: Société Française d' Anesthésie et de Réanimation

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SOGC: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

TNF-α: Tümör nekrozis faktör-alfa

TL: Türk lirası

UFH: Unfraksiyone heparin

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VPS: Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi

VTE: Venöz tromboemboli

vWF: von Willebrand faktör

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.1. May-Thurner Anatomisi……..4

Şekil 2.3.2.1.1. A.B.D ‘ de Gebelik ile İlişkili Ölümler (1987-2010)……16

Şekil 2.3.2.2.1. Postnatal VTE Değerlendirmesi ve Yönetimi ……..21

Şekil 2.3.2.3.1. Postpartum Değerlendirme ve Yönetim ……...28

Şekil 2.3.2.4.1. Doğum Sonrası VTE Tromboprofilaksi Gereksinimi Açısından Hastanın T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi’ne Göre Değerlendirilmesi……34

Şekil 4.3.1. T.C. Sağlık Bakanlığı Riskli Gebelikler Yönetim Kılavuzuna Göre Postpartum VTE Profilaksi Uygulanması ……70

Şekil 4.4.1. ACCP (American College of Chest Physicians) Kılavuzuna Göre Postpartum VTE Profilaksi Uygulanması……...72

Şekil 4.5.1. SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologist of Canada) Kılavuzuna Göre Postpartum VTE Profilaksi Uygulanması…….74

Şekil 4.6.1. CNGOF (French College of Gynaecologist and Obstetricians) Kılavuzuna Göre Postpartum VTE Profilaksi Uygulanması……...76

Şekil 4.7.1. Queensland/Australia Kılavuzuna Göre Postpartum VTE Profilaksi Uygulanması……78

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1.1. Gebelik Sırasında Koagulasyon Sisteminde Görülen Değişiklikler.....3

Tablo 2.2.1. Artmış Tromboembolizm ile İlişkili Bazı Risk Faktörleri……...6

Tablo 2.2.2.1. Gebelik ve Puerperal Dönemde Venöz Tromboembolizm İçin Risk Faktörleri …….....10

Tablo 2.2.2.2. VTE Risk Faktörlerine Göre Düzeltilmiş Odds Oranları……11

Tablo 2.2.3.1. Antikoagulan Doz Rejimlerinin Tanımlanması……...13

Tablo 2.3.2.1.1. New York Şehrinde Gebelikle İlişkili Ölümler (2006-2010)…..17

Tablo 2.3.2.1.2. Sezaryen Sonrası Tromboemboli Profilaksisinin Kullanımı…...17

Tablo 2.3.2.1.3. İlk Prenatal Visitte Hasta Değerlendirmesi…….18

Tablo 2.3.2.1.4. Risk Yönetimi……..19

Tablo 2.3.2.1.5. Doğum Sonrası Hastaneden Taburculuk…….20

Tablo 2.3.2.2.1. Antenatal ve Postnatal Kriterlere Göre Risk Yönetimi……...23

Tablo 2.3.2.2.2. Spesifik Hasta Gruplarında Antenatal ve Postpartum Yönetim.24

Tablo 2.3.2.2.3. Risk Faktörleri Olan ve Olmayan Gebe ve Postpartum Kadınların Karşılaştırılması……26

Tablo 2.3.2.4.1. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi'ne Göre Risk Faktörleri……..30

Tablo 2.3.2.4.2. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi'ne Göre Risk Puanları…….....32

Tablo 2.3.2.5.1. Bazal Postpartum VTE Riski > % 3 olanlarda VTE Risk Faktörleri…….36

Tablo 2.3.2.5.2. Sezaryen Sonrası Gebelerde VTE ‘ nin Önlenmesi Açısından DMAH ve Tromboprofilaksi Almayanların Karşılaştırılması……..37

Tablo 2.3.2.5.3. Geçirilmiş VTE Öyküsü Olan Gebelerde Antepartum ve Postpartum VTE ‘nin Önlenmesi Açısından Profilaktik Doz DMAH Tedavisi Alan Hastalar ile Tedavi Almayan Hastaların Karşılaştırılması……...39

Tablo 2.3.2.6.1. Her Hangi İki Risk Faktörü İçin Önerilen Postpartum Tromboprofilaksi Sıklığı İle İlgili Literatür Taraması…….42

Tablo 2.3.2.6.2. Üç veya Daha Fazla Risk Faktörü İçin Önerilen Postpartum Tromboprofilaksi Sıklığının Literatür Taraması……..43

Tablo 2.3.2.7.1. French College of Gynaecologists and Obstetricians-CNGOF Tarafından Belirlenen Risk Faktörlerine Göre Düzeltilmiş Odds Oranları……45

Tablo 2.4.2.1. Tromboprofilaksi Seçenekleri…….....47

Tablo 2.4.3.1.1. Antikoagulan Doz Rejimlerinin Tanımlanması……49

Tablo 2.5.3.1. Gebelik ve Postpartum Dönemde Önerilen Farmakolojik Tromboprofilaksi…….56

Tablo 2.5.3.2. VTE Risk Skorlamasına Göre Hastanın Kullanacağı Tedavinin Dozunun Belirlenmesi…….....59

Tablo 2.5.3.3. Gebelik ve/veya Postpartum Dönemde Trombofililer İçin Düzeltilmiş Odds Oranları……..60

Tablo 2.5.3.4. Bir veya Daha Fazla Semptomatik 1. Derece Yakını Olan Farklı Trombofilik Bozukluğa Sahip Gebelerde VTE 'nin Tahmini Mutlak Riski……61

Tablo 2.5.3.5. Antenatal ve Postnatal Dönemde Önerilen DMAH Tromboprofilaksi Dozları…….....61

Tablo 4.1.1. Örneklemin Sosyo-Demografik Özellikleri……..65

Tablo 4.1.2. Örneklemin Doğum Şekilleri Dağılımları……65

Tablo 4.1.3. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi 'nce Belirlenen VTE Risk Faktörlerine Göre Olguların İncelenmesi…….66

Tablo 4.1.4. VTE Risk Skorlamasına Göre Olguların İncelenmesi …...67

Tablo 4.3.1. Son 4 Yılda Ülkemizde Yıllara Göre Doğum Sayıları…....69

Tablo 4.8.1. Kılavuzlara Göre VTE Profilaksisi için Gereken Toplam DMAH Enjektör Sayıları ve Maliyeti……80

Tablo 5.1. Postpartum VTE İnsidansı ve Klinik Risk Faktörleri için NNT (Number Needed to Treat) (Tedavi Edilmesi Gereken Sayı)……...85

Tablo 5.2. Kılavuzlara Göre VTE Profilaksisi için Gereken Toplam Enjektör Sayıları ve Maliyeti…….....87

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlıklı kadınlarda gebelik ve postpartum dönemde venöz tromboz ve buna bağlı görülen pulmoner emboli riski hayatın diğer dönemlerine göre belirgin oranda artmaktadır. İngiltere'de yapılan ve reprodüktif dönemdeki yaklaşık bir milyon kadının incelendiği bir çalışmada 3.trimestrda venöz tromboemboli (VTE) geçirme riski gebe olmayan kadınlara göre yaklaşık 6 kat, postpartum ilk 6 haftalık dönemde ise yaklaşık 22 kat artmıştır.(1)

İzole derin ven trombozu (DVT) antepartum dönemde daha sık görülmekle birlikte pulmoner emboli postpartum ilk 6 haftalık süreçte daha çok karşımıza çıkmaktadır.(2)

Son 20 yılda postpartum dönemde erken mobilizasyonun tüm dünyada uygulanmasıyla venöz tromboembolik olayların insidansı ciddi ölçüde azalmıştır ancak tromboemboli kaynaklı ölümler hala önemini korumaktadır.

Maternal mortalite nedenleri incelendiğinde ilk sırada % 33 oranla kardiyovaskuler olaylar görülmekle birlikte VTE ve buna bağlı sebepler sonucu gerçekleşen ölümler tüm ölümlerin yaklaşık % 9.38 'ini oluşturmaktadır. Postpartum ilk 6 gündeki ölümlerin yaklaşık % 7.37 'si, ilk 42 gündeki ölümlerin yaklaşık % 10.78 'i, ilk 1 yıldaki ölümlerin ise yaklaşık % 9.11 'i venöz tromboembolik olaylar ve buna bağlı gelişen durumlarla ilgilidir.(3)

Postpartum dönemde görülen maternal venöz tromboz ve buna bağlı görülen maternal pulmoner emboli, maternal mortalitenin dünyada ve Türkiye'de en önemli nedenlerinden biri olup sezaryen veya normal doğum sonrasında uygulanan tromboprofilaksi uygulamalarıyla maternal ölümlerin önüne geçilmesi amaçlanmaktadır. Bu kesitsel kohort çalışmamızda aynı klinikte doğum yapmış olguların prepartum/antenatal ve postpartum risk faktörlerinin değerlendirilerek bu olguların yapılacak olan tromboprofilaksi uygulamasının T.C.Sağlık Bakanlığı Venöz Tromboprofilaksi Yönetim Rehberi (62) ve farklı uluslararası kılavuzlara göre uygulama önerilerinin değerlendirilmesi ve bu önerilere göre uygulama oranları ile maliyetlerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Tez çalışmamızdaki hipotezimiz "T.C. Sağlık Bakanlığı Venöz Tromboprofilaksi Yönetim Rehberi'ne göre uygulanan profilaksi oranı ve maliyeti, farklı uluslararası kılavuzlara göre yapılan postpartum venöz tromboprofilaksi uygulamalarından farklı değildir." şeklindedir.

Farklı ulusal ve uluslararası kılavuzların postpartum dönemdeki tromboprofilaksi endikasyonlarının karşılaştırılması, ülkemizde uygulanabilirliğinin ve etkinliğinin değerlendirilmesi ile birlikte bu dönemde profilaksi amacıyla verilen ilaçların maliyeti ile tromboprofilaksi almaması nedeniyle VTE ve buna bağlı görülen pulmoner emboli tanısı sonucu tedavi edilen hastaların kaba maliyet analizlerinin yapılarak bu uygulamaların ülke ekonomisine yansıması açısından değerlendirilmesi sonucu çalışmamız literatürde ilk olma özelliğini taşımaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

Gebelikte, gebe olmayan kadınlara kıyasla 4-5 kat artmış tromboemboli riski mevcuttur.(4,5) Her 1000 gebenin yaklaşık 0.5 -2.0 'sinde görülen tromboembolik olayların yaklaşık % 80 'i venöz kaynaklıdır. (6) VTE Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm anne ölümleri içinde % 9.3 sıklıkta önemli nedenlerden birini oluşturmaktadır. Peripartum ve postpartum dönemde bu durumun görülme sıklığının artması nedeniyle bu durum özel bir dikkat ve önem gerektirir. Dolayısıyla özellikle postpartum dönemde VTE 'nin önlenmesi ve tanısı konulduğunda yönetiminin hızlıca yapılması önem kazanmaktadır.(7)

DVT ve pulmoner emboli ile birlikte görülen olaylar VTE olarak adlandırılır. Gebelik ile ilişkili venöz tromboembolik olayların yaklaşık % 75-80 'i DVT , % 20-25 'i ise pulmoner emboli kaynaklıdır.(6, 8, 9) Bu olayların yaklaşık yarısı gebelik sırasında meydana gelmesine rağmen geri kalan yarısı postpartum dönemde meydana gelir ve bu risk doğum sonrası en yüksek ihtimale ulaşmakla birlikte haftalar içinde giderek artar.(6, 10, 11)

2.1.GEBELİK VE POSTPARTUM DÖNEMDE VENÖZ TROMBOZA ETKİ EDEN PATOFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

2.1.1.GEBELİKTE VENÖZ TROMBOZA ETKİ EDEN PATOFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Gebelik, tromboembolizm riskini arttıran anatomik ve fizyolojik değişikliklerle ilişkilidir. Bunlar hiperkoagulabilite, artmış venöz staz, azalmış venöz dönüş (12,13) genişlemiş uterusa bağlı inferior vena cava ve pelvik venlerin basısı (14) ve azalmış mobilitedir.(15,16) Ayrıca gebelikte pıhtılaşma faktörlerinin düzeyleri değişir ve genel olarak hemostaz eğilimi oluşması sonucu tromboemboli olasılığı artar. (Tablo-2.1.1)

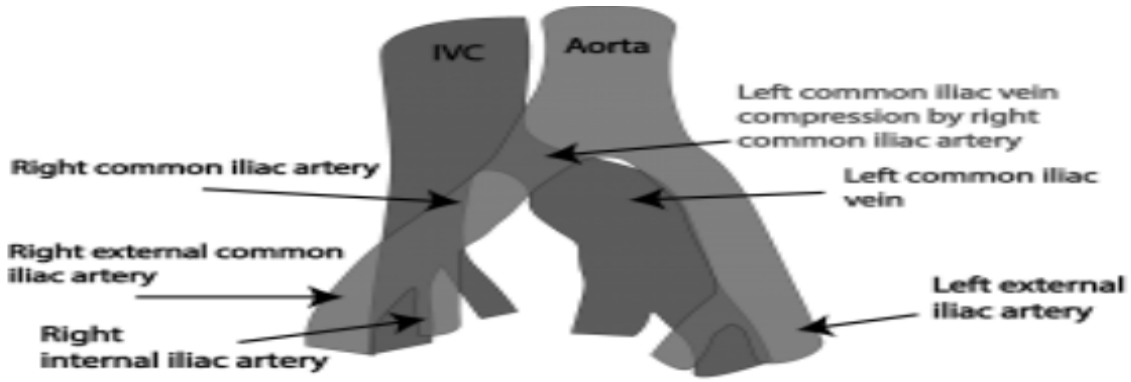
Tablo-2.1.1.*: Gebelik Sırasında Koagülasyon Sisteminde Görülen Değişiklikler

Gebelik Sırasında Koagülasyon Sisteminde Görülen Değişiklikler	
Koagülasyon Faktörleri	**Gebelikte Görülen Değişiklikler**
Prokoagülanlar	
Fibrinojen	Artar
Faktör VII	Artar
Faktör VIII	Artar
Faktör X	Artar
Von Willebrand Faktör	Artar
Plasminojen Aktivatör İnhibitör-1(PAİ-1)	Artar
Plasminojen Aktivatör İnhibitör-2(PAİ-2)	Artar
Faktör II	Değişmez
Faktör V	Değişmez
Faktör IX	Değişmez
Antikoagülanlar	
Serbest Protein S	Azalır
Protein C	Değişmez
Antitrombin III	Değişmez

*Thromboembolism in pregnancy. Practice Bulletin No. 123. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2011; 118:718–29.

DVT gebelik sırasında ve postpartum dönemde ortaya çıktığında gebe olmayan kadınlarla kıyaslandığında daha çok sol alt ekstremitede ve özellikle proksimal iliak ve iliofemoral venlerde görülür. (17,18) Bu istatistiksel dağılımın temel sebebi uterus tarafından vena kavanın basınca uğraması sonucu artmış venöz staza bağlı sol bacakta sağ iliak arterin sol iliak ven üzerinde uygulamış olduğu basınçtır. (May-Thurner Anatomisi) (Şekil-2.1.1)

Şekil-2.1.1*:May-Thurner Anatomisi



*Neglen P, Thrasher TL, Raju S. Venous outflow obstruction: an under estimated contribut ortochronic venous disease J Vasc Surg 2003; 38:879-85.

2.1.2.POSTPARTUM DÖNEMDE VENÖZ TROMBOZA ETKİ EDEN PATOFİZYOLOJİK DEĞİŞİKLİKLER

Postpartum dönemde de maternal kaynaklı hemorajilerin önüne geçebilmek amacıyla gelişen kompansatuar hiperkoagulasyon ile artmış venöz staz ve azalmış mobilite, gelişebilecek VTE 'ler açısından önemlidir. (15,16) Gebelik sırasında meydana gelen koagülasyon faktörlerindeki hemostaza yönelik değişiklikler özellikle postpartum erken dönemde olmak üzere devam etmekte ve normal düzeylere dönmesi 6 haftaya kadar sürebilmektedir.(19)

Postpartum dönemde özellikle sezaryen sonrası olmak üzere doğum sonrası gelişen vasküler hasarın yaratacağı hemorajiyi kontrol altında tutmak amacıyla desidual ve sistemik hemostatik faktörler ortaya çıkar. Desidual doku faktörü (DDF) ve plazminojen aktivatör inhibitorü-1(PAİ-1) ekspresyonu bu yanıt için hızla artar. Plasental plazminojen aktivatör inhibitörü-2 (PAİ-2) gebelik öncesi dönemde ihmal edilebilir düzeyde iken gebelik haftaları ilerledikçe artar ve doğumla birlikte postpartum ilk saatlerde maksimum düzeye ulaşır. (19, 20,21)

Postpartum dönemde gebelik sırasındakine kıyasla fibrinojen düzeyleri de artar ve faktör VII, VIII, IX ve vWF düzeyleri artış gösterir. (22,23) Buna ek C4b bağlayıcı

proteinlerin hormonal induksiyonlarına bağlı olarak serbest protein-S antijen düzeyleri ve aktivitesinde yaklaşık % 40 azalma görülür ve bu da aktive protein-C (APC) rezistansına sebep olur. (23,24) Enfeksiyon halinde ve sezaryenle doğum sonrası serbest protein-S konsantrasyonlarında azalma görülmesinin sebebi her ikisinin de C4b bağlayıcı protein düzeylerini arttırmasıdır. Bu durum vajinal doğum ile sezaryenle doğum sonrası dönem kıyaslandığında sezaryenle doğum sonrası 4-8 kat artmış VTE insidansını ve postpartum dönemde ölümcül pulmoner emboli ataklarının %80 'inin sezaryen sonrası dönemde görülmesinin nedenini açıklamaktadır. (24, 25, 26) Genellikle bu koagülasyon parametrelerinin normale dönmesi postpartum 6 haftaya kadar uzayabilmektedir. Bu mekanizmalar postpartum dönemde kanamaları engellerken maternal trombofililerle daha çok agreve olan tromboza yatkınlık oluşturmaktadır.

2.2.GEBELİK VE POSTPARTUM DÖNEMDE VENÖZ TROMBOZ RİSKİNİ ARTTIRAN FAKTÖRLER

Tablo-2.2.1*: Artmış Tromboembolizm ile İlişkili Bazı Risk Faktörleri

Artmış Tromboembolizm ile İlişkili Bazı Risk Faktörleri	
Obstetrik	**Genel**
Sezaryen Doğum	≥35 yaş olmak
Sezaryen Histerektomi	Anatomik Anomaliler
Diyabet	Kanser
Hemoraji ve Anemi	Konnektif Bağ Doku Hastalığı
Hiperemezis	Dehidratasyon
İmmobilite-Uzamış Yatak İstirahati	İmmobilite-Uzun süreli seyahat
Çoğul gebelik	Myeloproliferatif Hastalıklar
Multiparite	Nefrotik Sendrom
Preeklampsi	Obezite
Puerperal Enfeksiyon	Oral Kontraseptif Kullanımı
Ölü Doğum	Ortopedik Cerrahi
	Parapleji
	Tromboembolizm Öyküsü
	Orak Hücreli Anemi
	Sigara Kullanımı
	Trombofililer

* Williams Obstetrics 25 th edition, Chapter 52, Table 52-1

2.2.1.GEBELİKTE VENÖZ TROMBOZ RİSKİNİ ARTTIRAN FAKTÖRLER

Anatomik değişikliklerin ortaya çıkmasının gebeliğin başlamasıyla birlikte zaman içerisinde oluşmasından dolayı ilk trimestrda VTE riskinde artış söz konusudu. Ancak birinci ve ikinci trimestr ile karşılaştırıldığında üçüncü trimestrda VTE riski daha fazladır.(27, 28)

Gebelikte VTE için en önemli risk faktörü anamnezde kişinin geçirilmiş VTE öyküsünün bulunmasıdır. Gebelikte tekrarlayan venöz tromboembolik olayların görülme ihtimali yaklaşık 3-4 kat artmış (RR, 3.5 ; 95 % GA, 1.6–7.8) ve gebelikteki tüm VTE vakaları incelendiğinde bunların yaklaşık % 15-20 'sinin tekrarladığı görülmüştür.(29)

VTE için bir sonraki en önemli bireysel risk faktörü ise bir trombofili varlığıdır. (6,28) Gebelikte ve doğum sonrası dönemde venöz tromboembolik durum yaşayan kadınların % 20-50 'sinde trombofili mevcuttur. (30) Hem edinilmiş hem de kalıtsal trombofililer VTE riskini arttırır. (31,32) Kişisel bir tromboz öyküsü yanında bir trombofili öyküsü veya her ikisi için de birincil risk varlığı sonucu gelişen gebeliğe bağlı fizyolojik değişiklikler VTE riskini arttırır.

Diğer taraftan obezite, hipertansiyon, otoimmün hastalık gibi tıbbi faktörler veya kalp hastalığı, orak hücre anemisi, çoğul gebelik, preeklampsi gibi gebeliğin gebelik komplikasyonları ile komplike olması da VTE riskini arttırır. (6, 10, 15, 33-36)

2.2.1.a.Sezaryen Doğum ve Sezaryen Histerektomi

2008 yılında yapılan yaklaşık 1.5 milyon gebeyi içeren bir çalışmada maternal mortalite oranı 100.000 sezaryen doğum başına 2.2 olarak bulunmuşken 100.000 vajinal doğum başına ise 0.2 olarak bulunmuştur. (37) Başka bir çalışmada sezaryende maternal morbidite oranlarının yaklaşık 2 kat arttığı , bunun en önemli sebeplerinin başında ise tromboemboli olduğu belirlenmiştir. Özellikle sezaryen sonrası gelişen atoni nedeniyle histerektomi yapılmış hastalarda dehidratasyon, artmış immobilite, geçirilmiş major cerrahi sonucu intravaskuler koagulasyon mekanizmalarının hemostaz lehine aşırı artması ve uzamış anesteziye bağlı ek komplikasyonlardan dolayı tromboemboli riski artmaktadır. (38)

American College of Chest Physicians (ACCP) tarafından yayınlanan kılavuza göre normal doğumda bu risk 1/1000, sezaryen doğumda 2/1000 acil sezaryen doğumda ise 3/1000 olarak belirtilmektedir. (39)

2.2.1.b.Diyabet

2001 yılında yapılan Tip 1 diyabetli 972 kadının incelendiği bir çalışmada maternal mortalite oranı % 0.5 olarak bulunmuştur; en önemli risk faktörleri olarak ise diyabetin yarattığı vasküler hasar ve kronik hipoksik ortama bağlı gelişen ketoasidoz, hipotansiyon, hipertansiyon ve tromboembolik hasarlar olarak belirlenmiştir. (40)

2.2.1.c.Kanama ve Anemi

Vajinal doğum sonrası beklenen postpartum kanama miktarı yaklaşık 500 cc iken , sezaryen doğum sonrası bu miktar 1000 cc kadardır. (41,42) Son yıllarda yapılan çalışmalarda ise bu miktarın aslında çok daha fazla olduğu, vajinal doğumların yaklaşık dörtte birinde 750 cc ‘den fazla kanama gerçekleştiği hatta sezaryen ile doğum yapanların yaklaşık % 2.7 ‘sinde kan kaybının 1250 ml ‘yi aştığı belirtilmektedir. (43) Obstetrik olaylar beklenenden daha fazla kanama ile sonuçlandığında “tüketim koagülopatisi” ya da “defibrinasyon sendromu” denen durum gerçekleşir. Prokoagülan tüketimine neden olan major mekanizma pıhtılaşmanın intravasküler olarak aktive olmasıdır. İntravasküler koagülasyonun sonucu olarak ise plazminojenin plazmine dönüşümünün aktive olması mikro dolaşımın devamlılığını sağlamak için fibrin mikro embolilerini yıkıma uğratarak tromboemboli riskini anlamlı derecede arttırır. (44)

2.2.1.d.Hiperemezis Gravidarum

Hiperemezis hastalarında tromboemboliyi tetikleyen temelde 3 mekanizma bulunmaktadır. Hastalarda kusmalara bağlı gelişen dehidratasyon durumu, hastanede uzun süreli yatışa bağlı immobilizasyon ve özellikle kolondan emilen K vitaminin dehidratasyon ve kusmaya bağlı emiliminin azalması ile gelişen maternal koagülopati sonucu tromboemboli riski artar. (45)

2.2.1.e. Çoğul Gebelik

Çoğul gebeliklerde fetusun sayısının artmasıyla maternal mortalite ve morbidite oranları artar. Tekil gebeliklerle kıyaslandığında çoğul gebeliklerde daha fazla plasentasyon, artan hemodinamiye bağlı koagülasyon kaskadının aktive olması ve özellikle postpartum dönemde daha büyük uterustaki kanamayı engellemek için gelişen prokoagülan faktörlerin belirgin şekilde artması, riski arttıran temel etkenler olarak sayılmaktadır. Tekil gebeliklere kıyasla ikiz gebeliklerde VTE, preeklampsi, postpartum kanama ve maternal mortalite 2 kat veya daha fazla oranda artmıştır. (46) Üçüz gebeliklerde bu oran yaklaşık 3 kat olarak artmakta , dördüz ve üzeri gebeliklerde ise 24 kata kadar ulaşan risk artışı bulunmaktadır.(47)

2.2.1.f.Preeklampsi

Hatalı plasentasyona bağlı gelişen inflamatuar değişiklikler sonucu maternal dolaşımda bulunan lökositlerin aşırı aktivasyonuna; bu da endotel hüre disfonksiyonu ve

hasarına neden olmaktadır. Diğer taraftan Tümör Nekrozis Faktör-alfa (TNF-α) ve interlökinler gibi sitokinler preeklampsiyle ilişkili oksidatif strese katkıda bulunur. Takiben prostoglandinlerin üretim dengesi bozulur ve toksik serbest oksijen radikal üretimi artarak oksidatif stres durumu gerçekleşir. Hepsinin ortak sonucu olarak aterozis, trombositopeni ve mikrovaskuler koagülasyon artışı gerçekleşir ve VTE riskinde artış ile meydana gelir. (48)

2.2.2.POSTPARTUM DÖNEMDE VENÖZ TROMBOZ RİSKİNİ ARTTIRAN FAKTÖRLER

Postpartum dönemde VTE için en önemli risk faktörü kişinin geçirilmiş VTE öyküsünün bulunmasıdır.

Gebelikte ve doğum sonrası dönemde venöz tromboembolik durum yaşayan kadınların % 20-50 'sinde trombofili mevcuttur. (30)

Tüm bunlarla birlikte VTE riski postpartum dönemin özellikle ilk bir haftalık sürecinde gebelik dönemine göre daha fazladır. Yapılan bir çalışmada postpartum dönemde VTE görülme ihtimali 100.000 gebelikte yaklaşık 11.2 iken bu oran gebelik sürecinde 95.8 olarak bulunmuştur. Gebelik sırasında riskin en fazla arttığı 3.trimestrda bu oran 100.000 gebelikte 144 iken postpartum 1. haftada 358, 2. haftada ise 148 olarak görülmektedir. (4)

Sezaryen doğum sonrası artmış VTE riskini inceleyen bir meta-analizde ise sezaryen ile doğumda vajinal doğuma göre VTE riskinin her 1000 doğum başına 3 kadında daha sık görüldüğü, bunun sezaryenle doğumda vajinal doğuma göre VTE ’ de 4 katlık bir risk artışı anlamına geldiği bulunmuştur. Yazarlar yalnızca sezaryenle doğumun VTE gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu savunmuşlardır. (49)

Tablo-2.2.2.1.*: Gebelik ve Puerperal Dönemde Venöz Tromboembolizm İçin Risk Faktörleri

<table>
<tr><th colspan="4">Gebelik ve Puerperal Dönemde Venöz Tromboembolizm İçin Risk Faktörleri</th></tr>
<tr><td>Geçmişte Var Olan</td><td colspan="3">Geçirilmiş VTE</td></tr>
<tr><td rowspan="11"></td><td rowspan="5">Trombofililer</td><td colspan="2">Kalıtsal
Antitrombin Eksikliği
Protein C Eksikliği
Protein S Eksikliği
Faktör V Leiden
Protrombin Gen Mutasyonu</td></tr>
<tr><td colspan="2">Edinsel</td></tr>
<tr><td colspan="2">Antifosfolipid Antikorlar</td></tr>
<tr><td colspan="2">Persistan Lupus Antikoagulanları ve/veya Persistan/Ilımlı/Yüksek Titreli Antikardiyolipin Antikorları ve/veya β_2-glikoprotein 1 antikorları</td></tr>
<tr><td colspan="3">Medikal komorbiditeler örneğin kanser;kalp krizi;Aktif SLE,İnflamatuar Poliartropati veya İnflamatuar Barsak Hastalığı;Nefrotik Sendrom;Nefropatinin Eşlik Ettiği Tip 1 Diyabetes Mellitus;Orak Hücreli Anemi,İntravenöz İlaç Kullanımı</td></tr>
<tr><td colspan="3">>35 yaş</td></tr>
<tr><td colspan="3">Gebelik öncesi veya erken gebelik döneminde obezite(VKİ≥30 kg/m^2)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Parite≥3(Bir kadın 3.doğumu sonrası parite 3 olur.)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Sigara kullanımı</td></tr>
<tr><td colspan="3">Genişlemiş varikoz venler (semptomatik, diz üstü veya flebit, ödem/deri değişikliklerinin eşlik ettiği)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Parapleji</td></tr>
<tr><td rowspan="7">Obstetrik Risk Faktörleri</td><td colspan="3">Çoğul Gebelik
Preeklampsinin Eşlik Ettiği Gebelik</td></tr>
<tr><td colspan="3">Sezaryen</td></tr>
<tr><td colspan="3">Uzamış Doğum(>24 saat)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Operatif Doğum</td></tr>
<tr><td colspan="3">Ölü Doğum</td></tr>
<tr><td colspan="3">Preterm Doğum</td></tr>
<tr><td colspan="3">Postpartum Hemoraji (>1 litre/transfüzyon gerektiren)</td></tr>
<tr><td rowspan="6">Yeni Başlangıçlı/Geçici
Bu risk faktörleri potansiyel olarak geri dönüşümlüdür ve gebeliğin ilerleyen aşamalarında ilk risk değerlendirmesinden daha fazla gelişebilir veya gerileyebilir bu nedenle önemli olan devam eden bireysel risk değerlendirmesidir.</td><td colspan="3">Gebelik veya puerperiumda perinenin onarımı dışında herhangi bir cerrahi işlem geçirmek(Ör. appendektomi, doğum sonrası sterilizasyon,kemik kırığı)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Hiperemezis,Dehidratasyon</td></tr>
<tr><td colspan="2">Ovaryan Hiperstimulasyon Sendromu(Yalnızca 1.trimestrda)</td><td>Yardımcı Üreme Teknikleri(YÜT),invitro fertilizasyon(IVF)</td></tr>
<tr><td colspan="2">İmmobilite(>3 gün yatak istirahati)</td><td>Örneğin. hareketliliği kısıtlayan pelvik kuşak ağrısı</td></tr>
<tr><td colspan="2">Sistemik enfeksiyon (intravenöz antibiyotik veya hastaneye yatış gerektiren)</td><td>Örneğin pnömoni,pyelonefrit,postpartum yara yeri enfeksiyonu</td></tr>
<tr><td colspan="3">Uzun mesafeli seyahat(>4 saat)</td></tr>
</table>

* Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green Top Guideline No. 37a. London (UK): RCOG; 2015.

Tablo-2.2.2.2.*: VTE Risk Faktörlerine Göre Düzeltilmiş Odds Oranları

VTE Risk Faktörlerine Göre Düzeltilmiş Odds Oranları	
Risk Faktör	**Düzeltilmiş Odds Oranı**
Major Risk Faktörleri(OR>10)	
Tromboembolik öykü (trombofililerin eşlik ettiği veya etmediği)	>20
Yüksek riskli asemptomatik trombofililer[a]	>20
Semptomatik Antifosfolipid Sendrom	>20
Uzamış ve sürekli immobilite	11
Cerrahi gerektiren postpartum kanama	12
Minör Risk Faktörleri(OR<10)	
>35 yaş	1.4
Obezite (VKİ>30) veya ağırlık>120 kg	4
Parite>3	2
Sigara kullanımı (Gebelik öncesi günlük >10 sigara veya gebelikte devam eden sigara kullanımı	3
Anlamlı varikoz venler	2
Orak hücreli anemi	4
Majör Kalp Hastalığı	7
Dissemine Lupus Eritematozus	8
İntestinal İnflamatuar Hastalık	4
Düşük riskli asemptomatik trombofililer[b]	3
Gebelik sırasında anemi veya hemoraji	3
Yardımcı üreme teknikleriyle (YÜT) elde edilmiş gebelik	4
Şiddetli veya fetal gelişme geriliğinin eşlik ettiği preeklampsi	3
Çoğul Gebelik	4
<37 hafta preterm doğum	3
Acil sezaryen	3
Şiddetli postpartum hemoraji (>1 litre veya transfüzyon gerektiren kanama	3
Postpartum enfeksiyon	4

[a] Yüksek riskli asemptomatik trombofili: Antitrombin eksikliği, Faktör V homozigot Leiden mutasyonu, homozigot G202010A kombine protrombin eksikliği

[b] Düşük riskli asemptomatik trombofili: Faktör 5 Leiden heterozigot mutasyonu, heterozigot G202010A kombine protrombin eksikliği, Protein C eksikliği, Protein S eksikliği

* Sénat MV, Sentilhes L, Battut A, Benhamou D, Bydlowski S, Chantry A, Deffieux X, Diers F, Doret M, Ducroux-Schouwey C, Fuchs F, Gascoin G, Lebot C, Marcellin L, Plu-Bureau G, Raccah-Tebeka B, Simon E, Bréart G, Marpeau L. Postpartum practice: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Jul;202:1-8.

2.2.3.SEZARYEN İLE DOĞUM YAPAN HASTALARDA VENÖZ TROMBOEMBOLİZM PROFİLAKSİSİ AÇISINDAN RİSKLER

Vajinal doğum ile kıyaslandığında her hangi bir ek risk faktörüne ihtiyaç duyulmadan sadece sezaryen ile doğum yapmış olmak VTE riskini yaklaşık 4 kat arttırır. (49) Bu risk artışı göz önünde bulundurulduğunda sezaryen doğum öncesi tüm gebelere elastik çorap veya pnömatik kompresyon ve sezaryen sonrası erken mobilizasyon önerilmelidir.

Amerika Birleşik Devletleri ve diğer uluslararası organizasyonlar tarafından yayınlanmış kılavuzlar değerlendirildiğinde sezaryen doğum sonrası gebelik ile ilişkili VTE 'nin önlenmesi ile ilgili öneriler bakımından önemli farklılıklar göze çarpmaktadır. (50) Her klinik mevcut risk değerlendirme protokolünü dikkatlice değerlendirip bunlardan birini sistematik olarak benimseyerek gebelik ve postpartum dönemde VTE insidansını azaltmak için uygulamaya koymalıdır. Sezaryen doğum sonrası VTE için ek risk faktörüne sahip olan hastalarda elastik çorap veya pnömatik kompresyon ile eş zamanlı düşük molekül ağırlıklı heparin(DMAH) profilaksisi tercih edilmelidir. Antikoagülasyon için kontrendikasyona sahip olan hastalarda postpartum dönemde mekanik profilaksi, ek bir medikal profilaksiye ihtiyaç duyulmadan önerilebilir.

Özellikle yüksek tromboz riski olan gebelerde doğum zamanı profilaktik dozda DMAH mekanik profilaksi ile kombine edilebilir. (35) Tromboz açısından yüksek riskli olarak belirlenen hastalarda risk faktörleri doğum sonrasında da devam edeceği için profilaksi tedavisi hastaneden taburculuk sonrası en az 6 hafta süreyle devam ettirilmelidir. Gebelik sırasında tromboprofilaksi alan çoğu hasta doğum sonrası da tromboprofilaksiye devam eder ancak dozu , uygulama yolu ve tedavinin süresi kılavuzlara göre değişkenlik gösterir. (Tablo-2.2.3.1.)

Tablo-2.2.3.1.*: Antikoagulan Doz Rejimlerinin Tanımlanması

Antikoagulan Doz Rejimlerinin Tanımlanması	
Antikoagulan Rejim	**Antikoagulan Doz**
Profilaktik DMAH*	Enoksaparin,40 mg subkutan günde 1 kez Dalteparin,5000 ünite subkutan günde 1 kez Tinzaparin,4500 ünite subkutan günde 1 kez Nadroparin,2850 ünite subkutan günde 1 kez
Orta doz DMAH	Enoksaparin,40 mg subkutan her 12 saatte 1 kez Dalteparin,5000 ünite subkutan her 12 saatte 1 kez
Terapotik Doz DMAH#	Enoksaparin,1 mg/kg her 12 saatte 1 kez Dalteparin,200 ünite/kg günde 1 kez Tinzaparin,175 ünite/kg günde 1 kez Dalteparin,100 ünite/kg her 12 saatte 1 kez Günde 2 kez kullanılan tedavi rejiminde hedef Anti-Xa düzeyi için terapotik aralık son enjeksiyon süresinden 4 saat sonra 0.6-1.0 unite/ml dir.Günde 1 kez kullanılan tedavi rejiminde daha yüksek dozlar gerekebilir.
Profilaktik Unfraksiyone Heparin(UFH)	UFH,5000-7500 ünite subkutan her 12 saatte 1 kez 1.trimestrda UFH,7500-10000 ünite subkutan her 12 saatte 1 kez 2.trimestrda UFH 10000 ünite subkutan her 12 saatte 1 kez 3.trimestrda aPTT değeri yükselmediği sürece
Terapotik UFH#	UFH,10000 ünite veya daha fazla subkutan her 12 saatte 1 kez enjeksiyondan 6 saat sonra bakılan aPTT de hedef terapotik aralık olan 1.5-2.5 değerine ulaşana kadar ayarlanması gerekebilir.
Postpartum Antikoagulasyon	Endikasyonu olan hastada profilaktik,orta veya terapotik dozda 6-8 hafta süreyle kullanılabilir. Oral antikoagulanlar hasta tercihi,emzirme ve tedavi şekli göz önünde bulundurularak planlandığı şekilde kullanılabilir.
İzlem	DVT ve PE semptomu olan hastalar araştırılmalı,VTE risk değerlendirmesi gebelik öncesi yapılmalı veya gebeliğin erken dönemlerinde bunu gerektirecek hastaneye yatış ve uzun süreli immobilizasyon gibi risk faktörlerinin bulunması durumunda tekrarlanmalıdır.

* D'Alton ME, Friedman AM, Smiley RM, Montgomery DM, Paidas MJ, D'Oria R, Frost JL, Hameed AB, Karsnitz D, Levy BS, Clark SL. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Venous Thromboembolism. Obstet Gynecol. 2016 Oct;128(4):688-98.

*Vücut ağırlığı aşırı fazla olduğu durumlarda doz değişikliği gerekebilir.

#Ağırlık ayarlı tam tedavi dozu olarak da adlandırılır.

Tekrarlayan VTE riski çok yüksek olan kadınlarda (örneğin doğumdan önceki 2-4 hafta içerisinde proksimal bir DVT veya etkili bir antikoagülan tedavi almasına rağmen pulmoner emboli geçirme öyküsü olan hastalar) doğum sonrası geri çıkarılması koşuluyla vena kava filtrelerinin yerleştirilmesi düşünülebilir. (51,52) Bununla birlikte bu durumun endikasyonları oldukça sınırlıdır ve gebelikte artabilecek filtrenin yer değiştirmesi ve inferior vena kava perforasyonu ihtimali dahil tüm riskler göz önünde bulundurularak hasta seçimi konusunda son derece dikkatli davranılmalıdır.(35)

2.3.GEBELİK VE POSTPARTUM DÖNEMDE VENÖZ TROMBOEMBOLİ AÇISINDAN RİSK DEĞERLENDİRMESİ

2.3.1.GEBELİK VE POSTPARTUM DÖNEMDE VENÖZ TROMBOEMBOLİ AÇISINDAN RİSK DEĞERLENDİRMESİNİN ÖNEMİ

Hastaneye başvuru esnasında her gebeye mutlaka kişisel veya ailesel bir tromboembolizm öyküsü olup olmadığı sorulmalıdır. Son zamanlarda VTE ‘nin önlenmesine ilişkin A.B.D. ve diğer uluslararası kuruluşlarca belirlenen 9 kılavuzdan 8 ‘inde gebeliğin erken döneminde ya da prekonsepsiyonel dönemde VTE gelişimi için risk faktörleri açısından hastaların mutlaka değerlendirilmesi gerektiği bildirilmiştir. (53)

The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) her hangi bir sebeple hastaneye yatış veya preeklampsi gibi bir gebelik komplikasyonu geliştiğinde risk faktörleri açısından hastanın her seferinde yeniden değerlendirilmesi gerektiğini önermektedir. (54)

Her ülke mutlaka kendi sosyo-demografik ve sosyo-ekonomik durumuna göre uygun olan kılavuzu seçmeli veya ortaya koymalı ve gebelik ile postpartum dönemde VTE insidansını azaltmak için protokollerini uygulamalıdır.

Optimal risk değerlendirmesi için hangi kılavuzun kullanılacağı, ne kadar büyüklükte bir gebe ve kontrol grubu kohort verisine ihtiyaç olduğu , antenatal ve postpartum dönemde yarar ve zararlarının ne şekilde olduğu ile maliyet etkinliğinin nasıl değerlendirileceği konusunda halen soru işaretleri mevcut olup global bir fikir birliği bulunmamaktadır.

2.3.2.GEBELİK VE POSTPARTUM DÖNEMDE VENÖZ TROMBOEMBOLİ RİSKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ İÇİN KULLANILAN KILAVUZLAR

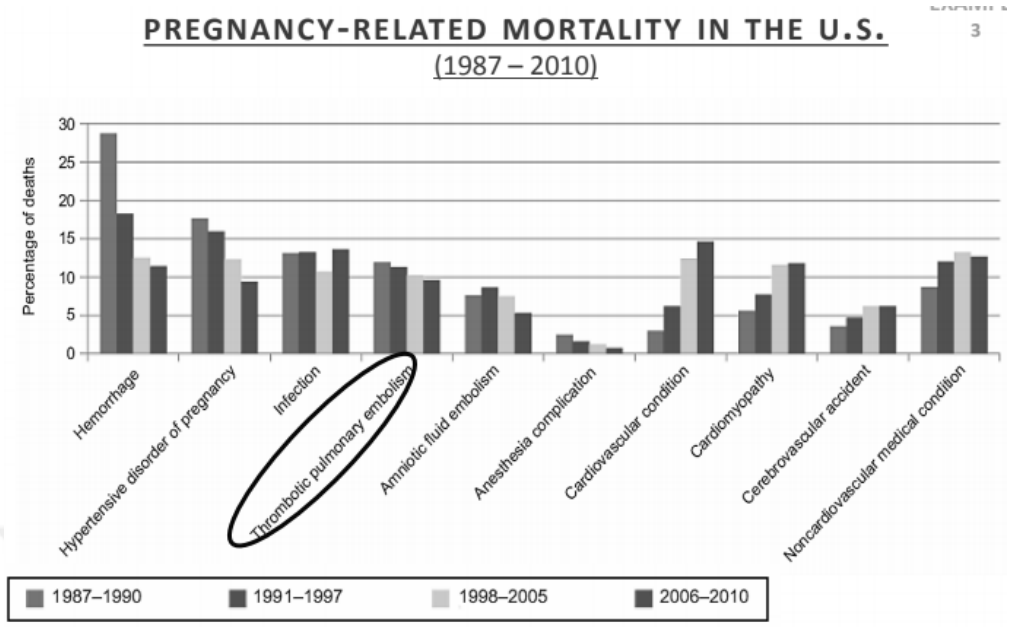
Gebelikte VTE risk durumunu değerlendirmek açısından çeşitli kılavuzlar ve uygulamalar mevcuttur.

2.3.2.1. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Kılavuzu

2011 yılında The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) tarafından yayınlanan ve Ekim 2018 tarihinde revize edilen kılavuzda VTE için maternal güvenlik önlemlerine değinilmiş ,VTE 'nin % 18.7 ile maternal mortalite nedenleri arasında 2.sırada yer aldığı vurgulanmıştır.(55) (Şekil-2.3.2.1.1.)

Hazırlık aşamasında her hastanede standardize edilmiş bir tromboemboli risk skorlamasının yapılması gerektiği, (Bu skorlamanın gebelik öncesi dönemde, (Tablo-2.3.2.1.3.) her hangi bir antepartum endikasyonla hastaneye yatışı sırasında, doğum planlı yatırıldığında ve taburculuk öncesi (Tablo-2.3.2.1.5.) her aşamada yeni oluşan risk faktörleriyle yeniden değerlendirilmesi gerektiği), her hasta için kişiselleştirilmiş risk skorlamasının yapılması, yine her hastanede standardize edilmiş mekanik VTE uygulama rehberlerinin, profilaktik antikoagulan tedavi doz ve rejimlerinin oluşturulması gerektiği önerilmiştir. Bu kılavuzda revizyon sonrası Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (54) tarafından yayınlanan kılavuzda belirlenmiş risk faktörleri ile American College of Chest Physicians (ACCP) tarafından yayınlanmış kılavuzdaki risk faktörlerine de yer verilmiştir.(59,60)

Şekil-2.3.2.1.1.* : A.B.D. ‘ de Gebelik ile İlişkili Ölümler (1987-2010)



* Creanga AA1, Berg CJ, Syverson C, Seed K, Bruce FC, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010. Obstet Gynecol. 2015 Jan;125(1):5-12

Tablo-2.3.2.1.1.* : New York Şehrinde Gebelikle İlişkili Ölümler (2006-2010)

NEW YORK ŞEHRİNDE GEBELİKLE İLİŞKİLİ ÖLÜMLER (2006-2010)		
Ölüm Sebebi	**Vaka sayısı**	**Yüzdesi**
Hemoraji	38	27.3
Embolizm	26	18.7
Gebelik ile indüklenmiş hipertansiyon	19	13.7
Kardiyovaskuler durumlar	18	12.9
Enfeksiyon	10	7.2
Kanser	5	3.6
Sakatlık	3	2.2
Anestezi Komplikasyonları	3	2.2
Diğer	16	11.5
Bilinmeyen	1	0.7
Toplam	139	100

* MacDorman, M., Declercq, E., Cabral, H., Morton, C., "Is the United States Maternal Mortality Rate Increasing? Disentangling trends from measurement issues: Short title: U.S. Maternal Mortality Trends." Obstet Gynecol. 2016 Sep; 128(3):447-55.

Tablo-2.3.2.1.2.* : Sezaryen Sonrası Tromboemboli Profilaksisinin Kullanımı

Sezaryen Sonrası Tromboemboli Profilaksisinin Kullanımı				
Karakteristik	**Hiçbiri 955.787(75.7)**	**Mekanik 278.669(22.1)**	**Farmakolojik 16.639(1.3)**	**Kombine 12.110(1.0)**
Cerrahi Yılı				
2003	115.663(91.6)	8.717(6.9)	1274(1.0)	664(0.5)
2004	124.230(84.4)	15.674(11.0)	1319(0.9)	923(0.7)
2008	131.220(84.6)	21.013(13.5)	1889(1.2)	1051(0.7)
2006	154.876(81.0)	32.302(16.9)	2413(1.3)	1608(0.8)
2007	145.589(74.7)	44.842(23.0)	2451(1.3)	2053(1.1)
2008	131.250(66.0)	62.545(31.4)	2852(1.4)	2294(1.2)
2009	125.096(60.5)	75.315(36.4)	3609(1.8)	2753(1.3)
2010	27.863(58.4)	18.261(38.3)	832(1.7)	764(1.6)

* MacDorman, M., Declercq, E., Cabral, H., Morton, C., "Is the United States Maternal Mortality Rate Increasing? Disentangling trends from measurement issues: Short title: U.S. Maternal Mortality Trends." Obstet Gynecol. 2016 Sep; 128(3):447-55.

Tablo-2.3.2.1.3.* : İlk Prenatal Visitte Hasta Değerlendirmesi

İlk Prenatal Visitte Hasta Değerlendirmesi	
Klinik Öykü	**Antikoagulasyon**
• Birden fazla VTE atağı • Yüksek Riskli Trombofili ile Birlikte VTE • Kazanılmış Trombofili ile Birlikte VTE	Tedavi dozunda DMAH veya Unfraksiyone Heparin
• İdiyopatik VTE • Gebelik veya oral kontraseptif kullanımı ile VTE • Düşük Riskli Trombofili ile Birlikte VTE • Yüksek Riskli Trombofili ile Birlikte Ailesel VTE öyküsü • Yüksek Riskli Trombofili	Profilaktik DMAH veya Unfraksiyone Heparin
• İlk VTE (risk faktörleriyle tetiklenmiş) • Düşük Riskli Trombofili ile Birlikte Ailesel VTE Öyküsü • Düşük Riskli Trombofili(Her hangi bir VTE öyküsü olmayan)	Tedavisiz izlem

***** James A; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. Obstet Gynecol. 2011 Sep;118(3):718-29 (58) ,Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-e496S.

Tablo-2.3.2.1.4* : Risk Yönetimi

Risk Yönetimi
Yüksek Riskli Trombofililer
• Faktör V Leiden Homozigot veya Protrombin Gen Mutasyonu • Antitrombin III Eksikliği • Eş zamanlı Heterozigot Durumlar (Faktör V Leiden ve Protrombin)
Düşük Riskli Trombofililer
• Heterozigot Faktör V Leiden • Protrombin Gen Mutasyonu • Protein C veya S Eksikliği
Kazanılmış Trombofililer
• Antifosfolipid Antikor Sendromu

* James A; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. Obstet Gynecol. 2011 Sep;118(3):718-29

Tablo-2.3.2.1.5.* :Doğum Sonrası Hastaneden Taburculuk

Doğum Sonrası Hastaneden Taburculuk	
Klinik Öykü	**Antikoagülasyon**
• Birden fazla VTE atağı • Yüksek Riskli Trombofili ile Birlikte VTE • Kazanılmış Trombofili ile Birlikte VTE	6 hafta süreyle DMAH veya Unfraksiyone Heparin
• İdiyopatik VTE • Gebelik veya oral kontraseptif kullanımı ile VTE • Düşük Riskli Trombofili ile Birlikte VTE • Yüksek Riskli Trombofili ile Birlikte Ailesel VTE öyküsü • Yüksek Riskli Trombofili (kazanılmış olanları da içeren • *İlk VTE (risk faktörleriyle tetiklenmiş)*[#] • *Düşük Riskli Trombofili ile Birlikte Ailesel VTE Öyküsü*[#]	6 hafta süreyle profilaktik DMAH veya Unfraksiyone Heparin
• Düşük Riskli Trombofililer	Tedavisiz İzlem

[#]*Bir önceki tabloya göre 2 değişiklik mevcuttur.*

* James A; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. Obstet Gynecol. 2011 Sep;118(3):718-29 ,

*Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-e496S.

2.3.2.2.Avustralya Queensland Clinical Guidelines Steering Committee Kılavuzu

2014 yılında Avustralya'da Queensland Clinical Guidelines Steering Committee tarafından yayınlanan ve Şubat 2019 'da revize edilen gebelik ve puerperal dönemde venöz tromboemboli profilaksisini içeren Queensland klinik kılavuzunda direkt maternal ölümler içerisinde Avustralya'da tromboemboli kaynaklı ölümlerin 2.sırada olduğu ve maternal mortalite oranlarının 100.000 gebelikte 0.4-1.6 arasında bulunduğu, VTE riskinin postpartum dönemde antenatal döneme kıyasla çok daha fazla olduğu , gebelikle ilişkili pulmoner emboli durumlarının % 43-60 'ının postpartum 4-6 haftaya kadar görüldüğü belirtilmektedir. (61)

Kılavuzda risk artışı bulunan gebelerin saptanması, bu hastalara prenatal, antenatal ve postpartum dönemde gerekli danışmanlığın verilmesi, risk skorlaması yapılan hastalardan endikasyonu olanların VTE açısından değerlendirilerek tromboprofilaksi uygulanması, pulmoner emboli ve DVT 'nin erken tanısı ve tedavisi sağlanarak yönetimlerinin uygun şekilde yapılabilmesi için ulusal bir fikir birliği sağlanması amaçlanmıştır. Kılavuz oluşturulurken takip edilen 2777 gebenin 24 'ünde (% 0.87) tromboprofilaksi amaçlı DMAH verilmesine rağmen VTE tablosu gelişmiştir. Risk faktörleri; "yüksek riskler" ve "diğer risk faktörleri" olarak sınıflandırılmış, yüksek risk faktörleri antenatal ve postnatal dönem olarak, diğer risk faktörleri ise hastanın sosyo-demografik durumu, tıbbi öyküsü, gebelik ile ilişkili olanlar ile doğum ve postpartum dönemine ait risk faktörleri olarak gruplandırılmıştır. Yapılan risk skorlamasına göre hastalar düşük, orta, yüksek riskli olarak gruplandırılmış ve tromboprofilaksi endikasyonları belirlenerek medikal tromboprofilaksi DMAH ile yapılmıştır.

Şekil-2.3.2.2.1. * : Postnatal VTE Değerlendirmesi ve Yönetimi

Postnatal VTE Değerlendirmesi ve Yönetimi

- Risk faktörlerini ve VTE'nin oluşumunu ilişkilendiren kanıtlar sınırlıdır.
- VTE riski açısından her kadını ayrı ayrı değerlendirin. Akış çizelgesi klinik kararın yerini almamaktadır.
- Doğumda riski ve klinik durumlarda bir değişiklik olup olmadığını değerlendirin.
- VTE profilaksisi ile ilişkili riskleri değerlendirin.
- Gebe ile VTE profilaksisi için seçenekleri tartışın.
- Bir bakım planı belgeleyin.
- Gerekli olduğu gibi profilaktik değerlendirme / yönetimde deneyimli bir ekip ile irtibat kurun.

Antenatal Terapotik Antikoagülasyon → **Postnatal Terapotik Antikoagülasyon**

Yüksek Risk Faktörleri

- Antenatal DMAH profilaksisi
- Herhangi bir kişisel VTE öyküsü (Devam eden gebelik dışında[#])

→ **Yüksek Risk**

- Kademeli Kompresyon Çorabı
- 6 hafta süreli DMAH profilaksisi[#]
- Hastanede yatan hastada İntermittant Pnömatik kompresyon düşünülmeli

Bilinen Risk Faktörleri	
Sosyodemografik • ≥35 yaş • VKİ≥30 kg/m^2 • Sigara kullanımı	**Doğum** • Eylemde Acil C/S • Elektif C/S • Uzamış eylem (>24 saat) • Operatif vajinal doğum • Ölü doğum • Preterm doğum • Postpartum hemoraji(>1 litre)
Tıbbi Öykü • Asemptomatik trombofili(genetik veya edinsel) • Düşük Riskli Trombofiliye eşlik eden ailesel VTE öyküsü • SLE • Kardiyak veya akciğer hastalığı • Orak hücreli anemi • Büyük varikoz venler • İnflamatuar durumlar • Nefrotik sendrom • Kanser • Önceden var olan diyabet • Antifosfolipit antikorlar	**Postpartum** • İmmobilite(uzun mesafeli seyahat,uzamış yatak istirahati) • Preeklampsi/eklampsi • Gestasyonel diyabet • Enfeksiyon • Her hangi bir geçirilmiş cerrahi

- **Eylemde Acil C/S[#]** → **Ilımlı Risk**
  - Kademeli Kompresyon çorapları
  - 5 günlük DMAH profilaksisi,
  - Hastanede yatan hastada İntermittant Pnömatik kompresyon düşünülmeli
- **≥3 risk faktörü** → **Ilımlı Risk**
- **1-2 risk faktörü** → **Düşük Risk**
  - Kademeli Kompresyon çorapları
  - Taburculuk süresi[#] veya tam mobilizasyona kadar DMAH profilaksisi düşünülmeli
- **Risk faktörü yok** → **Tüm Riskler**
  - Klinik takip
  - Erken mobilizasyon
  - Dehidratasyondan kaçınma

* Queensland Clinical Guidelines, Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in pregnancy and the puerperium.2015 Feb

#**Eylemde Acil C/S Tanımı :** Servikal değişikliklerin olduğu,aktif doğum eylemi sırasında meydana gelen fetal/maternal morbidite veya mortalite riskinin arttığı durumda bu riski en aza indirmek için sezaryen ile gerçekleştirilen doğum. (139)

Tablo-2.3.2.2.1.* : Antenatal ve Postnatal Kriterlere Göre Risk Yönetimi

Risk Yönetimi	Antenatal Kriterler	Postnatal Kriterler
Tamamen riskli	• Tüm gebe kadınlar VTE açısından artmış riske sahiptir	• Tüm postnatal dönemdeki kadınlar VTE açısından artmış riske sahiptir
Terapotik antikoagülasyon	• Gebelik öncesi antikoagulasyon	• Antenatal terapotik antikoagulasyon
Yüksek risk	• 1 veya daha fazla antenatal yüksek risk faktörü	• 1 veya daha fazla yüksek risk faktörü
Orta risk	• 3 veya daha fazla risk faktörü • Eğer hastaneye yatışı yapıldıysa 2 veya daha fazla risk faktörü	• Eylemde acil C/S • 3 veya daha fazla risk faktörü
Düşük risk	• 0-2 antenatal bilinen risk faktörü	• 1-2 postnatal risk faktörü

* Queensland Clinical Guidelines, Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in pregnancy and the puerperium.2015 Feb (61)

Tablo-2.3.2.2.2.* : Spesifik Hasta Gruplarında Antenatal ve Postpartum Yönetim

Spesifik Hasta Gruplarında Antenatal ve Postpartum Yönetim		
Hasta Grubu	**Antenatal Yönetim**	**Postpartum Yönetim**
• Geçmişte provake edilmemiş VTE • VTE ile ilişkili gebelik öyküsü • Geçmişte tekrarlayan VTE öyküsü • Geçmişte VTE ve trombofili birlikteliği • Kombine oral kontraseptif ilişkili VTE öyküsü	• Standart dozda profilaksi önerilir.	• Standart dozda 6 hafta süreyle profilaksi önerilir.
• Geçmişte tetiklenmiş VTE(kombine oral kontraseptif kullanımı dışında)	• Diğer klinik risk faktörleri yokluğunda klinik gözlem	• Standart dozda 6 hafta süreyle profilaksi önerilir.
• Geçirilmiş VTE ve antitrombin eksikliği • Tekrarlayan tetiklenmemiş VTE	• Bu kadınlar uzun süreli antikoagülan etkisinde olabilir • Gebelik süresince gerekli olan terapötik antikoagülasyon	• 6 hafta veya daha uzun süreyle terapotik antikoagülasyon önerilir.
• Her hangi bir endikasyonla uzun dönem antikoagulan kullanımı	• Terapotik antikoagulasyon • Yüksek riskli gebelik bölümünde monitörizasyon	• Gebelik öncesi terapotik antikoagülasyona dönüş • Terapötik antikoagülasyon elde edilinceye kadar terapötik intravenöz unfraksiyone heparin veya DMAH önerilir. • Taburculuğu planlayan ekibe başvuru önerilir.
• Devam eden gebelikte antenatal VTE öyküsü	• Terapotik antikoagülasyon • Tedavi süresine deneyimli bir ekip karar vermeli	• Yönetim doğum öncesi geçirilen VTE zamanlamasına bağlıdır. • Deneyimli bir ekip karar vermelidir.
• Ailesel VTE öyküsü (Antitrombin eksikliği ile birlikte giden kişisel VTE öyküsü yokluğunda)	• Ara doz profilaksisi veya terapötik antikoagülasyonu düşün	• 6 hafta süreyle terapotik antikoagülasyon önerilir.
• Ailesel VTE öyküsü (Antitrombin eksikliği haricinde anlamlı trombofili öyküsünün eşlik ettiği kişisel VTE yokluğunda)	• Özellikle diğer risk faktörleri varlığında standart doz profilaksi	• 6 hafta süreyle standart doz profilaksi önerilir.
• Kişisel veya ailesel VTE öyküsü olmayıp anlamlı trombofili varlığı	• Klinik gözlem • Standart doz profilaksi düşünülebilir	• 6 hafta süreyle standart doz profilaksi düşünülebilir.
• Antifosfolipid sendrom ve geçirilmiş VTE birlikteliği	• Profilaksi gereklidir • Doz miktarına deneyimli bir ekip karar vermelidir.	• 6 hafta süreyle profilaksi • Doz miktarına deneyimli bir ekip karar vermelidir.
• VTE öyküsü olmayıp antifosfolipid antikor varlığı	• Klinik gözlem	• Postpartum 5-7 gün süreyle profilaksi önerilir.

* Queensland Clinical Guidelines, Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in pregnancy and the puerperium.2015 Feb

Tablo-2.3.2.2.3.* : Risk Faktörleri Olan ve Olmayan Gebe ve Postpartum Kadınların Karşılaştırılması

Risk Faktörleri Olan ve Olmayan Gebe ve Postpartum Kadınların Karşılaştırılması			
Risk Faktör	**DOO***	**95%GA#**	**Yorum**
Geçirilmiş VTE	24.8	17.1-36	n=603
>35 yaş	1.3	1.0-1.7	pn=256
	1.4	1.0-2.0	n=143
VKİ>30 kg/m^2	2.65	1.09-6.45	n=129
	5.3	2.1-13.5	
	4.4	3.4-5.7	
	1.7	1.2-2.4	pn=256
VKİ>25 kg/m^2	1.8	1.3-2.4	an=268
	2.4	1.7-3.3	pn=291
	1.7	1.2-2.4	pn=256
Parite-1	4.03	1.6-9.84	n=143
Parite 2	1.5	1.1-1.9	n=603
Parite 3	2.4	1.8-3.1	n=603
Sigara	2.1	1.3-3.4	an=268
10-30 adet/gün sigara	3.4	2.0-5.5	pn=291
	1.4	1.1-1.9	n=603
	2.5	1.3-4.7	n=90
Orak hücreli anemi	6.7	4.4-10.1	
	2.5	1.5-4.1	DVT
	1.7	0.9-3.1	PE
Kalp Hastalığı	7.1	6.2-8.3	
	5.4	2.6-11.3	n=256
SLE	8.7	5.8-13	
Anemi	2.6	2.2-2.9	
Varikoz venler	2.4	1.04-5.4	
İmmobilite	7.7	3.2-19	An
	10.8	4.0-28.8	Pn
Preeklampsi	2.9	2.1-3.9	
	3.1	1.8-5.3	
Preeklampsi+fetal gelişme geriliği	5.8	2.1-16	
Hiperemezis	2.5	2-3.2	
Yardımcı Üreme Teknikleri	4.3	2.0-9.4	An
İkiz Gebelik	2.6	1.1-6.2	An
Çoğul Gebelik	4.2	1.8-9.7	n=603
<36 hafta preterm doğum	2.4	1.6-3.5	an=109
Antepartum hemoraji	2.3	1.8-2.8	pn=256
Acil Sezaryen	2.7	1.8-4.1	
Elektif Sezaryen	3.6	3.0-4.3	pn=256
Postpartum hemoraji>1 litre	4.1	2.3-7.3	
Cerrahi gerektiren postpartum hemoraji	12	3.9-36.9	
Obstetrik hemoraji	9	1.1-71	
Postpartum enfeksiyon	4.1	2.9-5.7	
Postpartum enfeksiyon+Sezaryen	6.2	2.4-16.2	
Transfüzyon	7.6	6.2-9.4	

*DOO: Düzeltilmiş Odds Oranı

#GA: Güven Aralığı

an: antenatal pn: postnatal n: vaka-kontrol çalışmasındaki vaka sayısı

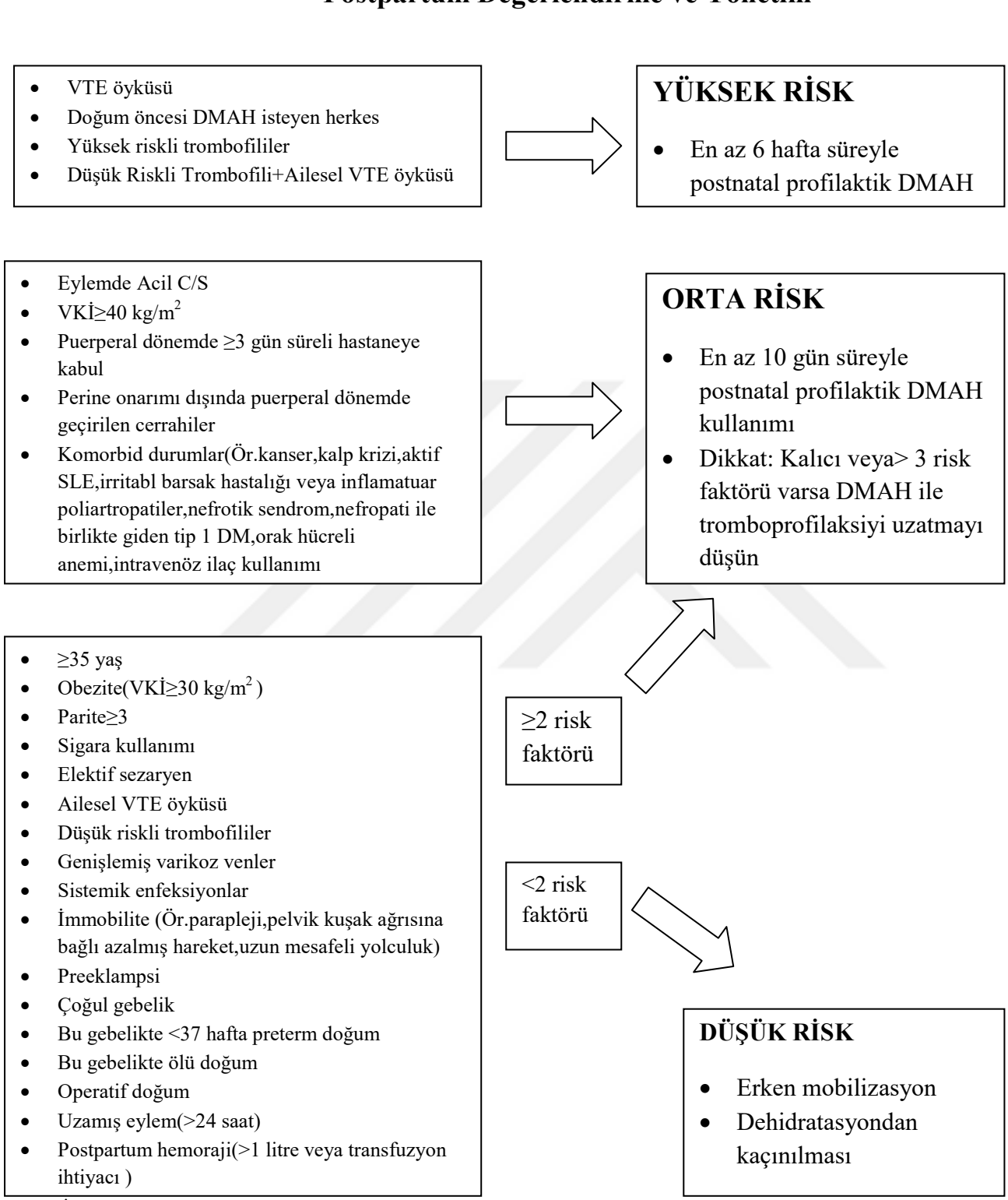
* Queensland Clinical Guidelines, Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in pregnancy and the puerperium.2015 Feb

2.3.2.3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) Kılavuzu

2015 yılında Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) tarafından yayınlanan Gebelik ve Puerperal Dönemde Venöz Tromboemboli Risklerinin Azaltılması ile ilgili kılavuzda gebelik öncesi dönemde veya erken gebelik döneminde tüm hastaların mutlaka VTE için risk skorlamalarının yapılıp bunların kayıt altına alınması gerektiği, her hangi bir nedenle hastaneye yatırılan hastalarda ,intrapartum dönemde ve postpartum dönemde bu risklerin yeniden değerlendirilmesi gerektiği,VTE için mevcut risk faktörleri, obstetrik risk faktörleri geçici risk faktörleri belirlenerek hastalar düşük ,orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılması gerektiği ve bu sınıflama sonucunda hastaların kullanması gereken süreler değişmekle birlikte antenatal,peripartum ve postpartum dönemde tromboprofilaksi amacıyla DMAH kullanması gerektiği belirtilmiştir. (54)

Risk skorlamasına göre yüksek riskli olarak sınıflandırılan grupta DMAH tüm gebelik dönemi ve postpartum 6 hafta süresince uygulanırken yukarıda bahsedilen 1 veya daha fazla antenatal yüksek risk faktörüne sahip olan hastalarda bu tedaviye gebeliğin 28.haftası itibariyle başlanmaktadır. Postpartum dönemde ise yüksek riskli olarak sınıflandırılmış grup, 6 hafta, orta riskli olarak sınıflandırılanlar risk faktörünün özelliğine bağlı olmakla birlikte 6 haftaya kadar uzatılabilecek şekilde en az 10 gün süreyle tromboprofilaktik tedavi alması önerilmektedir.

Şekil-2.3.2.3.1.* : Postpartum Değerlendirme ve Yönetim



* Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green Top Guideline No. 37a. London (UK): RCOG; 2015.

2.3.2.4. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı Kılavuzu

2014 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı tarafından yayınlanan Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi ’nde gebeliğin venöz tromboz ve pulmoner emboli için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve VTE insidansının sezaryen doğumlarda vajinal doğumlara oranla 2-4 kat oranda daha sık görüldüğü belirtilmektedir. (62) Bu nedenle tromboemboli açısından risk faktörlerinin değerlendirilmesinin 15-49 yaş arası kadınların izlemi sırasında başlanması gerektiği belirtilmiş ve eş zamanlı danışmanlık verilmesi gerektiği önerilmiştir. Danışmanlıkta; tromboembolinin gebeliğe etkileri, gebeliğin tromboemboliye etkileri ve tromboembolide kullanılan ilaçların gebeliği nasıl etkilediği, gebelikte ilaç değişikliği gerekip gerekmediği, gebelik sırasında ilaç doz ve etkileşimleri konusunda bilgi verilmesi gerektiği, gebelik öncesi, gebelik sırası ve sonrasındaki takiplerin hemostaz ve gebelik konusunda deneyimli kişiler tarafından yapılması gerektiği, gebeliğin mutlaka planlı olması gerektiği vurgulanmaktadır. Tüm gebelerde, gebelik öncesi veya erken gebelik döneminde VTE açısından risk faktörleri değerlendirmesi yapılması (Tablo-2.3.2.4.1.) , risk puanı dikkate alınarak tromboprofilaksi başlanması, bu değerlendirmenin gebe herhangi bir nedenle hastaneye yattığında veya eşlik eden problemler geliştiğinde tekrar edilmesi, risk faktörleri değerlendirilirken asemptomatik olgularda rutin kalıtsal trombofili taraması yapılmaması önerilmektedir.

Tablo-2.3.2.4.1.* : T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi'ne Göre Risk Faktörleri

Risk Faktörleri	
Zaman	**Faktörler**
Önceden var olan	A-Geçirilmiş VTE B-Trombofili 1-Kalıtımsal ✓ Antitrombin Eksikliği ✓ Protein C Eksikliği ✓ Protein S Eksikliği ✓ Faktör V Leiden ✓ Protrombin Geni G20210A 2-Sonradan Edinilmiş ✓ Antifosfolipid sendrom o İnatçı lupus antikoagulan o İnatçı orta/yüksek titreli antikardiolipin antikorları veya β2 glikoprotein-1 antikorları ✓ Medikal rahatsızlıklar (örneğin; kalp veya akciğer hastalıkları, SLE, kanser, inflamatuar bağırsak hastalığı veya inflamatuar poliartropati gibi inflamatuar rahatsızlıklar, nefrotik sendrom-proteinüri >3gr/gün, orak hücreli anemi, intravenöz ilaç kullanımı gerektiren hastalıklar ✓ 35 yaş üstü ✓ Gebelik öncesi veya erken gebelik döneminde obezite (VKİ>30kg/m2) ✓ Parite ≥3 ✓ Sigara kullanımı ✓ Belirgin variköz venler (semptomatik ve/veya dizin üzerinde veya flebit, ödem ve/veya deri değişiklikleri ile beraber) ✓ Parapleji

Obstetrik	• Çoğul gebelik • Yardımcı üreme teknikleri • Preeklampsi • Sezaryen • Transfüzyon gerektiren postpartum kanama (>1lt) • Uzamış eylem, müdahaleli doğum
Yeni başlangıçlı/geçici	• Gebelikte veya lohusalıkta cerrahi müdahale (appendektomi, doğum sonrası sterilizasyon)
Geri dönüşümlü	• Hiperemezis • Dehidratasyon • Over hiperstimulasyon sendromu (OHSS) • Hastaneye yatış ya da immobilizasyon (3 gün ve/veya uzun süreli yatak istirahati) • Sistemik enfeksiyon (hastaneye yatışı veya antibiyotik kullanımını gerektiren) (örneğin; pnömoni, pyelonefrit, doğum sonu yara enfeksiyonu) • Uzun mesafeli yolculuk (> 4 saat

* T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi

Tablo-2.3.2.4.2.* : T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi'ne Göre Risk Puanları

		Puan
Mevcut olan risk faktörleri		
Major cerrahiyle ilgisi olmayan geçirilmiş VTE öyküsü		4
Majör cerrahi sonrası VTE öyküsü		3
Bilinen yüksek riskli trombofili*		3
Medikal eşlik eden hastalıklar (kanser, kalp yetmezliği, aktif SLE, aktif inflamatuar barsak hast ve aktif inflamatuar poliartropati gibi inflamatuar hastalıklar, nefrotik sendrom, nefropatili Tip 1 DM, orak hücre hastalığı, mevcut intravenöz ilaç bağımlılığı)		3
1.derece akrabada tetiklenmemiş ya da östrojen ilişkili VTE		1
VTE olmaksızın bilinen düşük riskli trombofili varlığı		1
> 35 yaş		1
Obezite; Gebelik başlangıcı vücut kitle indeksi ≥ 30 kg/m2		1
Obezite; Gebelik başlangıcı vücut kitle indeksi ≥ 40/kg/m2		2
Parite ≥ 3		1
Sigara içiciliği (> 10 adet / gün)		1
Büyük variköz ven varlığı		1
Obstetrik Risk Faktörleri		
Mevcut gebelikte preeklampsi varlığı		1
Üremeye Yardımcı Teknolojiler / in vitro fertilizasyon (sadece antenatal)		1
Çoğul gebelik		1
Eylemde sezaryen ile doğum		2
Elektif sezaryen ile doğum		1
Orta pelvis ya da rotasyonel operatif doğum		
Uzamış eylem (>24 saat)		1
Postpartum kanama (>1 lt veya transfüzyon ihtiyacı)		1
Mevcut gebelikte preterm doğum ($<37^{+0}$ hafta)		1
Mevcut gebelikte ölü doğum		1
Geçici Risk Faktörleri		
Gebelikte veya lohusalıkta epizyotomi hariç herhangi bir cerrahi müdahale (örn, appendektomi, postpartum sterilizayon)		3
Hiperemezis Gravidarum		3
Ovarian Hiperstimulasyon Sendromu (sadece 1.trimester)		4
Mevcut sistemik enfeksiyon		1
İmmobilizasyon (≥ 3 gün), dehidratasyon		1
Uzun mesafeli yolculuk (> 4 saat)		1

* T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi

Risk faktörlerinin her trimestr muayenesinde, her hastaneye yatışta ve doğumu takiben yeniden değerlendirilmesi gerektiği belirtilmektedir. Mevcut risk faktörlerine göre hastanın risk skoru hesaplanıp tromboprofilaksi endikasyonu olan hastalarda DMAH ile tromboprofilaksi yapılarak VTE ve buna bağlı maternal morbidite ve mortalite durumlarının önüne geçilmesi amaçlanmaktadır. Bu kılavuza göre;

- Antenatal dönemde toplam puan ≥4 ise 1.trimestrdan itibaren tromboprofilaksi önerilir.
- Antenatal dönemde toplam puan 3 ise 28. gebelik haftasından itibaren tromboprofilaksi önerilir.
- Postnatal dönemde toplam puan ≥2 ise en az 10 gün süreyle tromboprofilaksi önerilir.
- Antenatal dönemde hastaneye yatış durumunda tromboprofilaksi önerilir.
- Puerperal dönemde hastanede uzun yatış(≥3 gün) veya tekrar hastaneye yatış durumunda tromboprofilaksi önerilir.

Şekil-2.3.2.4.1.* : Doğum Sonrası VTE Tromboprofilaksi Gereksinimi Açısından Hastanın T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi'ne Göre Değerlendirilmesi

* T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi

2.3.2.5. American College of Chest Physicians (ACCP) Kılavuzu

2012 yılında American College of Chest Physicians (ACCP) tarafından yayınlanan VTE, Trombofili, Antitrombotik Tedavi ve Gebelik Kılavuzu'nda (39,60) gebelikte antikoagülan tedavinin kullanılmasının hem fetal hem de maternal komplikasyon risklerinden dolayı olan zorluğundan bahsedilmektedir. Kılavuzda unfraksiyone heparin yerine gebelerde VTE 'nin önlenmesi ve tedavisi için düşük moleküler ağırlıklı heparin(DMAH) önerilmektedir. Akut VTE 'li gebeler için, antikoagülanların, doğum sonrası en az 6 hafta boyunca (en az 3 ay tedavi süresi için) daha kısa tedavi sürelerine kıyasla sürdürülmesi önerilmektedir. Antifosfolipid antikor sendromu için laboratuvar kriterlerini karşılayan ve üç veya daha fazla gebelik kaybı öyküsüne dayanan klinik antifosfolipid antikor sendromu kriterlerini karşılayan gebeler için, profilaktik veya orta doz UFH veya profilaktik DMAH antepartum uygulanması önerilmektedir. Kalıtsal trombofili ve gebelik komplikasyon öyküsü olan kadınlar için antitrombotik profilaksi kullanılmaması önerilmektedir.

Kılavuzda VTE profilaksisi, antenatal dönemde DMAH kullanım ihtiyacı olanlar dışında vajinal doğum yapan olgulara önerilmemektedir. Sezaryen ile doğum yapan olgulardan ise; risk faktörlerine göre postpartum VTE riskinin % 3'den daha fazla olduğu kabul edilen olgularda uygulanması önerilmektedir.
Tromboz açısından her hangi bir ek risk faktörü olmayan hastalarda sezaryen sonrasında erken mobilizasyon dışında ek bir tromboz profilaksisi önerilmemektedir. Ancak sezaryen ile doğum yapan olgularda bir majör veya en az 2 minör risk faktörü varlığı halinde DMAH ile farmakolojik tromboprofilaksi önerilmektedir. Eğer sezaryen ile doğum acil C/S ile gerçekleşmiş ise o halde 1 minör risk faktörü olması halinde de DMAH profilaksisi önerilmektedir. ACCP kriterlerine göre postpartum VTE riskini tek başına mevcudiyeti % 3 'ün üzerine çıkaran risk faktörleri, majör risk faktörleri (OR >6) dir. 2 Minör risk faktörünün birlikte bulunması veya acil C/S durumunda 1 minör risk faktörünün olması da yine postpartum VTE riskini % 3'ün üzerine çıkarmaktadır. Bu kılavuzdaki önerilerin çoğu, gözlemsel çalışmalara ve diğer topluluklardan ekstrapolasyona dayanmaktadır.

Tablo -2.3.2.5.1. *: Bazal Postpartum VTE Riski> % 3 olanlarda VTE Risk Faktörleri

Bazal Postpartum VTE Riski> % 3 olanlarda VTE Risk Faktörleri
Major risk faktörleri (OR>6): en az bir risk faktörünün varlığı, doğum sonrası VTE riskinin > % 3 olduğunu göstermektedir.
• Hareketsizlik (antepartum dönemde 1 hafta boyunca sıkı yatak istirahati) • Cerrahi sonrası postpartum kanama ≥ 1000 ml • Geçirilmiş VTE • Fetal gelişme geriliğinin eşlik ettiği preeklampsi • Trombofililer ✓ Antitrombin eksikliği ✓ Faktör V Leiden (homozigot veya heterozigot) ✓ Protrombin G20210A (homozigot veya heterozigot) • Tıbbi durumlar ✓ Sistemik Lupus Eritematozus ✓ Kalp hastalıkları ✓ Orak hücreli anemi • Kan transfüzyonu • Postpartum enfeksiyon
Minör Risk Faktörleri (Birleştirildiğinde OR > 6) : 2 risk faktörü veya acil C/S varlığında bir risk faktörünün eşlik etmesi doğum sonrası VTE riskinin > % 3 olduğunu gösterir.
• VKİ > 30 kg/m^2 • Çoğul gebelikler • Postpartum kanama > 1 lt • >10 adet/gün sigara kullanımı • Fetal gelişme geriliği(Gestasyonel yaş+cinsiyete göre belirlenmiş doğum ağırlığı <25.persentil) • Trombofililer ✓ Protein C Eksikliği ✓ Protein S Eksikliği • Preeklampsi

* VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.

Tablo-2.3.2.5.2. *: Sezaryen Sonrası Gebelerde VTE ‘ nin Önlenmesi Açısından DMAH ve Tromboprofilaksi Almayanların Karşılaştırılması

Sezaryen Sonrası Gebelerde VTE ‘ nin Önlenmesi Açısından DMAH Tedavisi Alan Hastalar ile Tromboprofilaksi Almayan Hastaların Karşılaştırılması					
Sonuçlar	**Katılan çalışmalar, takip**	**Kanıt düzeyi**	**Göreceli Etki (95 % GA[a])**	**Postpartum 6 haftanın üzerinde beklenen mutlak etkiler**	
				Profilaksi olmadan risk	**DMAH kullanımıyla birlikte risk (95 % GA)**
Semptomatik VTE, DVT ve pulmoner emboli	4890 (3 tanesi randomize kontrollü çalışma), 9 ay 3 hafta	Dolaylılık nedeniyle ılımlı[b]	RR 0.29 (0.11-0.73)	**Düşük Risk**	
				Her 1000[a] olguda 5 VTE	Her 1000 olguda 3 daha az VTE (dörtte bir daha az)
				Yüksek Risk	
				Her 1000[a] olguda 40 VTE	Her 1000 olguda 21 daha az VTE (üçte birden daha az)
Major kanama[c]	5456 (7 tanesi randomize kontrollü çalışma),9 ay 3 hafta	Dolaylılık nedeniyle ılımlı[c]	RR 2.03 (1.37-3.01)	Her 1000 olguda 20 kanama[d]	Her 1000 olguda 20 daha fazla kanama (beşte birden daha az)

[a] Kontrol grubu risk tahminleri sezaryen sonrası VTE için risk faktörü sağlayan çalışmalardan gelmektedir.

[b] Dolaylı çalışma popülasyonu (genel cerrahi hastaları) için derecelendirilmiştir. Yanlılık riski azaltılmamış, ancak 8 randomize kontrollü çalışmada DMAH plaseboya/tedavi almayanlar kıyaslandığında mortalite bildirmemiştir.

[c] Çalışmalardaki değişken kanama tanımları nedeniyle dolaylı olarak değerlendirilmiştir. Ölüme, transfüzyona, yeniden operasyona veya tedavinin kesilmesine neden olan kanama olarak tanımlanmış ve tedavinin sonunda ölçülmüştür.

* VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.

Tablo-2.3.2.5.3. *: Geçirilmiş VTE Öyküsü Olan Gebelerde Antepartum ve Postpartum VTE 'nin Önlenmesi Açısından Profilaktik Doz DMAH Tedavisi Alan Hastalar ile Tedavi Almayan Hastaların Karşılaştırılması

Geçirilmiş VTE Öyküsü Olan Gebelerde Antepartum ve Postpartum VTE 'nin Önlenmesi Açısından Profilaktik Doz DMAH Tedavisi Alan Hastalar ile Tedavi Almayan Hastaların Karşılaştırılması					
Sonuçlar	**Katılan çalışmalar, takip**	**Kanıt düzeyi**	**Göreceli Etki (95 % GA[a])**	**Gebelikte beklenen mutlak etkiler**	
				Profilaksi olmadan risk	**DMAH kullanımıyla birlikte risk (95% GA)**
Semptomatik VTE, DVT ve pulmoner emboli	1953 (6 tanesi randomize kontrollü çalışma),postoperatif 27-35 gün	Dolaylılık[c] ve hassasiyet[a] nedeniyle düşük	RR 0.36 (0.20-0.67)	**Düşük Risk(geçici Risk faktörü)**	
				Her 1000 olguda 20 VTE[a]	Her 1000 olguda 13 daha az VTE
				Orta ve yüksek risk (gebelik veya östrojenle ilişkili, idiyopatik veya çoklu VTE öncesi)	
				Her 1000 olguda 80 VTE[a]	Her 1000 olguda 51 VTE daha az
Major kanama[b]	1953 (6 tanesi randomize kontrollü çalışma),postoperatif 27-35 gün	Dolaylılık[c] ve hassasiyet[d] nedeniyle düşük	RR 0.43 (0.11-1.65)	**Antepartum Dönem**	
				Her 1000 olguda 5 kanama[e]	Anlamlı fark yok, her 1000 olguda 3 daha az kanama
				Postpartum Dönem	
				Her 1000 olguda 20 kanama[e]	Anlamlı fark yok, her 1000 olguda 11 daha az kanama

[a] Antepartum ve doğum sonrası dönemde kontrol grubunun VTE risk tahminleri yapılan çalışmalardan gelmektedir. Kanıt kalitesi, bu risk tahminlerindeki yanlışlık nedeniyle

derecelendirilmiştir. VTE için antepartum ve postpartum dağılımının eşit olduğu düşünülmektedir.

[b] Ölümcül olmayan maternal kanama , gebelik sırasında ya da kritik bir bölgeye kanamayı içeren doğum sonrası 6 hafta içinde belirtilmiş, > 2 g / dL hemoglobin düzeyinde düşmeye neden olan ya da > 2 birim tam kan veya eritrosit süspansiyonu transfüzyon ihtiyacını gerektiren kanamayı içeren semptomatik bir kanama komplikasyonu olarak tanımlanmıştır.

[c] Nüfus dolaylıdır (yani gebe kadınları içermemektedir). Farklı DMAH dozları kullanılmıştır. Tedavi, operasyondan 7 gün önce (hastanede), ameliyattan önce veya sonra başlatılmıştır. Sonuçlar değişken olarak bildirilmiştir. Meta-analiz ayrıca mortalite, asemptomatik DVT ve spesifik kanama sonuçları (yara hematomu, transfüzyon) gibi diğer sonuçları da içermektedir. Takip süresi, çalışmalar arasında 3 hafta ila 9 ay arasında değişmektedir

[d] DMAH ‘ın yüksek risk grubundaki mutlak etkisi için geniş GA 'lar fayda ve zarar içermektedir.

[e] Büyük kanama olayları için kontrol grubu risk tahmini, Greer ve ark. tarafından yapılan bir sistematik derleme sonucunda oluşturulmuştur. (142)

* VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. (39)

2.3.2.6. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SGOC) Kılavuzu

2014 yılında Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SGOC) tarafından yayınlanan kılavuzda (118) derin ven trombozunun veya pulmoner embolinin klinik şüphesini takiben objektif test yapılması gerektiği belirtilmiştir. Derin ven trombozunun teşhisi için ultrasonografi önerilir ve ilk değerlendirmenin negatif olması durumunda ultrasonografinin en az 7 gün sonra tekrar edilmesi önerilir. Her inceleme için, eksternal iliaktan popliteal vene kadar venöz sistemin tüm hattı izlenmeli ve femoralden popliteal vene kadar kompresyon manevraları yapılmalıdır. Pulmoner emboli tanısı için ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi veya bilgisayarlı tomografik anjiyografi kullanılabilir. Gebe kadınlarda tercih edilmesi gereken test ventilasyon perfüzyon sintigrafisi olarak belirtilmiştir. Objektif test yapılmadan önce gebe kadınlarda venöz tromboembolizmi dışlamak için ne D-dimer ne de klinik öngörü kurallarının kullanılmaması gerektiği önerilir. Akut VTE tanısı konan gebe

kadınlar, ilk tanıdan sonraki 2 hafta boyunca hastaneye yatırılmalı veya ayaktan yakın takip edilmelidir. DMAH , gebelikte venöz tromboembolizmin tedavisinde unfraksiyone heparine göre tercih edilmesi önerilir. Kılavuza göre VTE profilaksisi endikasyonu olması için, risk faktörlerinin Odss Ratio değerlerinin etkileri toplandığında, tromboprofilaksi uygulanmadığında kesin VTE riskinin > %1 olması gerekmektedir. Bu olgularda profilaksi amacıyla DMAH ile farmakolojik profilaksi önerilirken profilaksi uygulanmadığı takdirde postpartum kesin VTE riski > %10 olan "çok yüksek riskli" gruba kombine mekanik ve farmakolojik tromboprofilaksi önerilmekte, sezaryen ile doğum ise VTE açısında orta risk olarak kabul edilmektedir.

SOGC tarafından yayınlanan kılavuza göre yine vajinal doğum sonrasında venöz tromboprofilaksiyi önermek için yeterli kanıt olmaması ve vajinal doğum sonrasında tromboprofilaksiyi değerlendiren randomize kontrollü çalışma olmamasından dolayı postpartum VTE açısından tek başına yüksek riskli olarak kabule edilen; geçirilmiş VTE öyküsü, yüksek riskli trombofili varlığı, antenatal doğum öncesinde 6 günden daha fazla mutlak yatak istirahati uygulanmış hastalarda meydana gelen vajinal doğum sonrasında, postpartum kanama (>1000 ml veya kan ve ürünleri transfüzyonu ile birlikte postpartum cerrahi ihtiyacı olanlar) ve peripartum/postpartum enfeksiyonu olanlar haricinde vajinal doğum yapanlarda da tromboprofilaksi uygulanması önerilmemektedir.

SOGC kılavuzuna göre eylemde acil C/S tek başına, profilaksi için yeterli değilken eylemde acil C/S 'ye ek bir risk faktörünün dahil olması profilaksi için endikasyon olarak kabul edilmektedir. Elektif C/S olanlarda ise profilaksi uygulanmasının önerilmesi için eşlik eden en az 2 risk faktörünün daha olması gerektiği belirtilmiştir.

Tablo-2.3.2.6.1. *: Her Hangi İki Risk Faktörü İçin Önerilen Postpartum Tromboprofilaksi Sıklığı İle İlgili Literatür Taraması

Her Hangi İki Risk Faktörü İçin Önerilen Postpartum Tromboprofilaksi Sıklığı İle İlgili Literatür Taraması			
	Semptomatik VTE İnsidansı		
Maternal gebelik öncesi risk faktörleri	**< %0.3**	**%0.3 ile %0.5 arasında**	**%0.5 ile %1.0 arasında**
İlk antenatal visitte VKİ > 30 kg/m^2	●●●[8,10.33]	●●[6,126]	
Bu zamana kadar hiç kullanmamış ya da >10 adet/gün sigara kullanımı	●●●●[120,6,10,15]	●[33]	
Maternal kardiyak hastalık			●●●[6,8,68]
Sistemik Lupus Eritematozus			●●[6,68]
Orak hücreli anemi			●[68]
İnflamatuar Barsak Hastalığı		●[6]	
Varikoz venler		●[6]	
Gebelikle ilişkili risk faktörleri			
Preeklampsi	●[6]	●●●[126,33,122]	
Preterm doğum	●[6]	●[15]	
İntrauterin gelişme geriliği (IUGR)		●[33]	
Gestasyonel diyabet		●[33]	
Plasenta previa		●[122]	
Ölü doğum		●[6]	
Doğum ve postpartum dönemle ilgili risk faktörleri			
Acil sezaryen		●●[33,122]	
Her hangi bir endikasyonla sezaryen	●●●●[6,8,15,68]		
>1 lt postpartum kanama veya postpartum transfüzyon	●[6]	●[122]	●●[15,68]
Kombine Risk Faktörleri			
Preeklampsi+intrauterin gelişme geriliği			●[122]
✓ Postpartum dönemde profilaksi almayanlarda semptomatik VTE insidansı < % 1			
✓ Her nokta bir çalışmayı temsil etmektedir. Üst simge sayıları bu çalışmalara referans niteliğindedir.			

* Reid R, Leyland N, Wolfman W, Allaire C, Awadalla A, Best C, Dunn S, Lemyre M, Marcoux V, Menard C, Potestio F, Rittenberg D, Singh S, Senikas V; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines: Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update: no. 252, December 2010. Int J Gynaecol Obstet. 2011 Mar;112(3):252-6.

Tablo-2.3.2.6.2. *: Üç veya Daha Fazla Risk Faktörü İçin Önerilen Postpartum Tromboprofilaksi Sıklığının Literatür Taraması

Üç veya Daha Fazla Risk Faktörü İçin Önerilen Postpartum Tromboprofilaksi Sıklığının Literatür Taraması		
	Semptomatik VTE insidansı	
Maternal gebelik öncesi risk faktörleri	**<% 0.2**	**%0.2 ile % 0.3 arası**
Kanser	●[6]	
Parite≥2	●●[6,33]	●[120]
>35 yaş	●●●●●[120,6,143,8,33]	
Gebelik ile ilişkili risk faktörleri		
Yardımcı üreme teknikleri		●[33]
Çoğul gebelikler	●●●●[120,6,33,68]	
Ablasyo plasenta		●[122]
Erken membran rüptürü	●[33]	
Elektif sezaryen	●[33]	●[122]
✓ Postpartum dönemde profilaksi almayanlarda semptomatik VTE insidansı < % 1		
✓ Her nokta bir çalışmayı temsil etmektedir. Üst simge sayıları bu çalışmalara referans niteliğindedir.		

* Reid R, Leyland N, Wolfman W, Allaire C, Awadalla A, Best C, Dunn S, Lemyre M, Marcoux V, Menard C, Potestio F, Rittenberg D, Singh S, Senikas V; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines: Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update: no. 252, December 2010. Int J Gynaecol Obstet. 2011 Mar;112(3):252-6.

2.3.2.7. French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) Kılavuzu

2016 yılında French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) tarafından postpartum klinik yönetimler hakkında fikir birliği sağlamak amacıyla hazırlanan bu kılavuz (63) tüm Pubmed veritabanını, Cochrane derlemelerini ve Fransız ulusal verilerini diğer kılavuzlarla birlikte değerlendirmesi açısından önemli bir nitelik taşımaktadır. Yine bu kılavuzda da ACCP (2012), RCOG (2015) , SOGC (2014) ve SFAR(2005) tarafından yayınlanmış kılavuzlarda belirlenen risk faktörleri modifiye edilerek özellikle sezaryen doğumlar için düzeltilmiş odds oranlarına göre bir risk skorlaması yapılarak tromboprofilaksi endikasyonlarının belirlenmesi amaçlanmıştır. (Tablo-2.3.2.7.1.)

Tablo-2.3.2.7.1.* : French College of Gynaecologists and Obstetricians-CNGOF Tarafından Belirlenen Risk Faktörlerine Göre Düzeltilmiş Odds Oranları

Risk Faktör	Düzeltilmiş Odds Oranı
Major Risk Faktörleri(OR>10)	
Tromboembolik öykü (trombofililerin eşlik ettiği veya etmediği)	>20
Yüksek riskli asemptomatik trombofililer[a]	>20
Semptomatik Antifosfolipid Sendrom	>20
Uzamış ve sürekli immobilite	11
Cerrahi gerektiren postpartum kanama	12
Minör Risk Faktörleri(OR<10)	
>35 yaş	1.4
Obezite (VKİ>30) veya ağırlık>120 kg	4
Parite>3	2
Sigara kullanımı (Gebelik öncesi günlük >10 sigara veya gebelikte devam eden sigara kullanımı	3
Anlamlı varikoz venler	2
Orak hücreli anemi	4
Majör Kalp Hastalığı	7
Dissemine Lupus Eritematozus	8
İntestinal İnflamatuar Hastalık	4
Düşük riskli asemptomatik trombofililer[b]	3
Gebelik sırasında anemi veya hemoraji	3
Yardımcı üreme teknikleriyle (YÜT) elde edilmiş gebelik	4
Şiddetli veya fetal gelişme geriliğinin eşlik ettiği preeklampsi	3
Çoğul Gebelik	4
<37 hafta preterm doğum	3
Acil sezaryen	3
Şiddetli postpartum hemoraji (>1 litre veya transfuzyon gerektiren kanama	3
Postpartum enfeksiyon	4

* Sénat MV, Sentilhes L, Battut A, Benhamou D, Bydlowski S, Chantry A, Deffieux X, Diers F ,Doret M, Ducroux-Schouwey C, Fuchs F, Gascoin G, Lebot C, Marcellin L, Plu-Bureau G, Raccah-Tebeka B, Simon E, Bréart G, Marpeau L. Postpartum practice: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Jul;202:1-8.

Bütün bu kılavuzların ışığında halen tüm dünyada antenatal ve postpartum dönemde kullanılmak üzere obstetrik populasyonda yaygın olarak kabul edilen bir skorlama sistemi prospektif olarak tanımlanmamıştır.

2.4.GEBELİK VE POSTPARTUM DÖNEMDE VENÖZ TROMBOEMBOLİ PROFİLAKSİSİNDE KULLANILAN YÖNTEMLER

2.4.1.NON-FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER

Gebe erken mobilizasyon ve dehidratasyondan kaçınılması konusunda özellikle uyarılmalı ve teşvik edilmelidir. Vajinal doğum olgularında hemen doğum sonrası, sezaryen doğum olgularında intravenöz sıvılarla hidrasyon sağlanmalı , kontrendike durum olmadığı sürece operasyon sonrası 2. saatte normal diyete dönüş sağlanarak hastanın oral sıvı alımı da önerilmelidir. (64)

2.4.2.MEKANİK YÖNTEMLER

Gebelik ve puerperal dönemde kullanılan elastik kompresyon çorapları konusunda sınırlı sayıda yüksek kalitede kanıtlar vardır. Elastik kompresyon çorapları DVT riskinin azaltılmasında tek başına kullanıldığında etkilidir, başka bir profilaksi yöntemi ile birlikte kullanıldığında artan yarar ile kendini gösterir.

Elastik kompresyon çoraplarının kullanımı konusunda hasta uyumu esastır bu yüzden mümkün olduğunca hastanın giymesi teşvik edilmelidir. Elastik kompresyon çoraplarının seçimi ve giydirilmesinde giysi boyutlandırma ve uygulama konusunda eğitilmiş sağlık uzmanından yardım alınmalı ve her kadın için mutlaka ölçüm alınmalıdır. Elastik kompresyon çoraplarının diğer profilaktik yöntemlerle kombinasyon halinde, aralıklı pnömatik kompresyon cihazı etkisi göstererek yüksek riskli olmayan hastalarda DVT görülme sıklığını azalttığı gösterilmiştir. Kritik ekstremite iskemisinde kontrendike olmakla birlikte kullanan hastalarda cilt bütünlüğü düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Tablo-2.4.2.1. *: Tromboprofilaksi Seçenekleri

Tromboprofilaksi Seçenekleri	
Yöntem	**Konular**
Non-farmakolojik	• Gebe kadın aşağıdakilerin önemi konusunda cesaretlendirilmeli ve eğitilmelidir. ✓ Mobilizasyon ✓ Dehidratasyondan kaçınılması
Mekanik	• Gebelik sırasında dereceli elastik kompresyon çoraplarının (EKÇ) kullanımı ile ilgili yüksek kalitede kanıtlar vardır. • EKÇ, gebe olmayan hastanede yatan hastalarda DVT riskinin azaltılmasında başka bir profilaksi yöntemi birlikte kullanıldığında tek başına kullanımına göre artan fayda ile beraberdir. • Diz uzunluğunun uyluk uzunluğuna karşı etkinliği hakkında sınırlı yüksek kaliteli kanıtlar vardır. • EKÇ ✓ Hasta uyumu esastır, mümkün olduğunca giymeyi teşvik etmek gerekir. ✓ Kritik uzuv iskemisinde kontrendikedir. ✓ Giysi boyutlandırma ve uygulama konusunda eğitimli bir sağlık uzmanı tarafından her kadın için ölçüm alınmalı EKÇ seçiminde ve takılmasında yardımcı olunmalıdır. ✓ Cildin bütünlüğü düzenli olarak kontrol edilmelidir. • Aralıklı pnömatik kompresyon cihazının (IPC) diğer profilaktik yöntemlerle birlikte kullanımı, yüksek riskli hamile olmayan hastalarda DVT insidansını azalttığı gösterilmiştir.
Farmakolojik	• Düşük molekül ağırlıklı heparin(DMAH) ✓ Antenatal tromboprofilaksi için tercih edilen ajan plasentadan geçmez. ✓ Teratojenite kanıtı veya artmış fetal kanama riski yoktur. ✓ DMAH ile osteoporoz riski UFH 'den daha düşüktür. • Unfraksiyone heparin(UFH) • Warfarin ✓ Tromboprofilaksi için doğum öncesi kontrendikedir. ✓ Uzun süreli tromboprofilaksi veya tedavi için doğum sonrası dönemde düşünülmelidir. • Not: DMAH,UFH ve warfarin emziren anneler için güvenlidir.

*Queensland Clinical Guidelines, Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in pregnancy and the puerperium.2015 Feb.

2.4.3.FARMAKOLOJİK YÖNTEMLER(GEBELİKTE VENÖZ TROMBOEMBOLİ PROFİLAKSİSİ AMACIYLA KULLANILAN İLAÇLAR)

Kadınlarda tromboprofilaktik tedavinin kullanımı, gebelikten kaynaklanan özel durumların ve fetüsün varlığı açısından özel bir dikkat gerektirir. Antikoagülan tedavi planlanmadan önce riskler ve olası faydaları açısından hasta bilgilendirilmeli ve tedavi yönetimine dahil edilerek tedavi planlanmasına hasta ile birlikte karar verilmelidir. (35) Daha önce her hangi bir nedenle antikoagulan tedaviye ihtiyaç duyan bir kadının büyük olasılıkla gebelik ve postpartum dönemde bu tedaviye devam etmesi gerekecektir. Yaygın olarak kullanılan antikoagulan ilaçlar; DMAH, UFH ve warfarin olmakla birlikte gebelik ve postpartum dönemde sıklıkla DMAH tercih edilir.

2.4.3.1.HEPARİN BİLEŞİKLERİ

UFH ve DMAH plasentayı geçmelerine rağmen her ikisi de gebelikte güvenli kabul edilir. (65-67) Gebelikte antikoagülan tedavinin kullanımı sırasında maternal kan hacminde meydana gelen yaklaşık % 40-50 ‘lik artış sonucu glomeruler filtrasyonun artmasına bağlı heparinin proteine bağlanma oranı ve heparin bileşiklerinin renal atılımı artar. (68) Gebelik sırasında UFH ve DMAH daha kısa yarı ömüre ve daha düşük maksimum plazma konsantrasyonuna sahiptir. Bu yüzden gebelikte etkin konsantrasyon aralığına ulaşabilmek için gebe olmayan kadınlara göre daha yüksek konsantrasyonlar ve daha sık aralıklarla tekrar dozları gerekebilir. (69-75)

UFH veya DMAH ‘ın profilaktik veya tekrarlayan dozlarda kullanım şekli belirlenirken; UFH için aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) DMAH için ise maternal ağırlık değerleri referans olarak alınmıştır.(Tablo-2.4.3.1.1.) (55)

Tablo-2.4.3.1.1.*: Antikoagulan Doz Rejimlerinin Tanımlanması

Antikoagulan Doz Rejimlerinin Tanımlanması	
Antikoagulan Rejim	**Antikoagulan Doz**
Profilaktik DMAH*	Enoksaparin,40 mg subkutan günde 1 kez Dalteparin,5000 ünite subkutan günde 1 kez Tinzaparin,4500 ünite subkutan günde 1 kez Nadroparin,2850 ünite subkutan günde 1 kez
Orta doz DMAH	Enoksaparin,40 mg subkutan her 12 saatte 1 kez Dalteparin,5000 ünite subkutan her 12 saatte 1 kez
Terapotik Doz DMAH#	Enoksaparin,1 mg/kg her 12 saatte 1 kez Dalteparin,200 ünite/kg günde 1 kez Tinzaparin,175 ünite/kg günde 1 kez Dalteparin,100 ünite/kg her 12 saatte 1 kez Günde 2 kez kullanılan tedavi rejiminde hedef Anti-Xa düzeyi için terapotik aralık son enjeksiyon süresinden 4 saat sonra 0.6-1.0 unite/ml dir.Günde 1 kez kullanılan tedavi rejiminde daha yüksek dozlar gerekebilir.
Profilaktik Unfraksiyone Heparin(UFH)	UFH,5000-7500 ünite subkutan her 12 saatte 1 kez 1.trimestrda UFH,7500-10000 ünite subkutan her 12 saatte 1 kez 2.trimestrda UFH 10000 ünite subkutan her 12 saatte 1 kez 3.trimestrda aPTT değeri yükselmediği sürece
Terapotik UFH#	UFH,10000 ünite veya daha fazla subkutan her 12 saatte 1 kez enjeksiyondan 6 saat sonra bakılan aPTT de hedef terapotik aralık olan 1.5-2.5 değerine ulaşana kadar ayarlanması
Postpartum Antikoagulasyon	Endikasyonu olan hastada profilaktik,orta veya terapotik dozda 6-8 hafta süreyle kullanılabilir. Oral antikoagulanlar hasta tercihi,emzirme ve tedavi şekli göz önünde bulundurularak planlandığı şekilde kullanılabilir.
İzlem	DVT ve PE semptomu olan hastalar araştırılmalı,VTE risk değerlendirmesi gebelik öncesi yapılmalı veya gebeliğin erken dönemlerinde bunu gerektirecek hastaneye yatış ve uzun süreli immobilizasyon gibi risk faktörlerinin bulunması durumunda tekrarlanmalıdır.

*Vücut ağırlığı aşırı fazla olduğu durumlarda doz değişikliği gerekebilir.

#Ağırlık ayarlı tam tedavi dozu olarak da adlandırılır.

* D'Alton ME, Friedman AM, Smiley RM, Montgomery DM, Paidas MJ, D'Oria R, Frost JL, Hameed AB, Karsnitz D, Levy BS, Clark SL. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Venous Thromboembolism. Obstet Gynecol. 2016 Oct;128(4):688-98.

Gebelik öncesi, gebelikte ve gebelik sonrası venöz tromboembolinin profilaksi ve tedavisi sırasında kullanım kolaylığı ve güvenilirliği nedeniyle UFH ‘ye göre DMAH daha sıklıkla tercih edilir. Gebelikte DMAH kullanımı konusunda karşılaştırmalı az sayıda çalışma vardır, ancak gebe olmayan hastalarda DMAH, UFH ‘ye göre daha az yan etki profiline sahiptir. (35)

Potansiyel kısa ve uzun vadeli avantajları açısından değerlendirildiğinde DMAH, UFH ‘ye göre daha az kanamaya sebep olması, daha öngörülebilir bir terapötik cevap aralığı, daha düşük heparine bağlı trombositopeni (HIT) riski, daha uzun yarı ömür ve daha az kemik mineral yoğunluğu kaybı ile ilişkilidir. (67, 76, 77)

Önemli olarak ne DMAH ne de UFH profilaktik dozlarda kullanıldığında anlamlı bir kemik mineral yoğunluğu kaybına neden olmazlar. (78,79) UFH, DMAH ile kıyaslandığında enjeksiyon bölgelerinde artan morarma ve diğer ciddi alerjik cilt reaksiyonları ile daha yakından ilişkilidir. (80) DMAH ‘ın ise görece dezavantajları; uzun yarı ömrü sebebiyle doğum sırasında ve sonrasında etkilerinin aPTT gibi bir biyokimyasal belirteç ile hızlı bir şekilde değerlendirilememesi, nadir de olsa uygulama bölgesinde nöraksiyel anestezi görülmesi ve peripartum kanama riskini arttırmasıdır.

Gebelikte heparin ajanlarının farmakokinetiği göz önünde bulundurulduğuna subkutan olarak DMAH günde bir veya iki kez , UFH ise en az 12 saatte bir kez uygulanmalıdır. (Tablo-2.4.3.1.1.,70-74) Gebelikte VTE profilaksisi için günde bir kez ve iki kez heparin kullanımın karşılaştırıldığı retrospektif bir çalışmada % 66 ‘sının günde bir kez heparin kullandığı 126 hastanın hiçbirinde tekrarlayan VTE atağının izlenmediği belirlenmiştir. (81) Tinzaparinin günde bir kez ve iki kez kullanımının karşılaştırıldığı başka bir çalışmada gebelikte VTE profilaksisi için günde tek doz kullanan hastalarda anti-Xa düzeyinin hedef aralıkta tutulabilmesi için iki doz kullanan hastalara göre daha yüksek doz gereksinimi olduğu saptanmıştır. (72) Başka bir retrospektif çalışmada günde bir kez tinzaparin kullanan 37 gebenin ikisinde olağan dışı trombotik komplikasyonlar geliştiği bildirilmiştir. (82) Gebeliğin devamında ve postpartum dönemde obezite gelişmesi durumunda doz ayarlaması yapılması gerekebilmektedir. Profilaktik dozların kullanımı için her hangi bir kanıta dayalı kılavuz önerisi bulunmamasına rağmen kilo artışını takiben DMAH ‘ın ara dozları tedavi rejiminde düşünülebilir. UFH için ise gebelik sürecinde ve postpartum dönemde doz ayarlamasının hastanın kilo alım durumuna göre her üç ayda bir yeniden yapılması önerilir.(83,84)

2.4.3.2.HEPARİNE ALLERJİSİ OLAN VEYA HEPARİNE BAĞLI TROMBOSİTOPENİ GELİŞEN HASTALARDA ÖNERİLEN AJANLAR

Gebelikte heparine bağlı trombositopeni gelişme riskinin obstetrik populasyonda % 0.1 ‘den daha az olduğu bilinmektedir. (85,86) Heparine bağlı trombositopeni gelişme riskinin % 1 ‘den daha fazla olduğu hastalarda antikoagülan tedaviye başlamadan önce platelet sayımı önerilir. Ancak çoğu obstetrik hastada bu düzeyde risk faktörlerinin bulunmaması sebebiyle rutin trombosit sayım takibi gerekmemektedir. (85) Gebelikte heparine bağlı trombositopeni veya ciddi kutanöz alerji gelişen hastalarda bir hematolog görüşü alınarak antikoagülan tedavi olarak bir sentetik pentasakkarit olan fondaparinuks tercih edilebilir. Fondaparinuks ve enoksaparinin karşılaştırıldığı son zamanlarda yapılmış bir retrospektif çalışmada gebeliğin ilk 12 haftasında fondaparinuks kullanan hastalarda gebe ve fetüsler üzerinde her hangi bir yan etki izlenmemiş ancak fondaparinuksa maruz kalan fetüslerin göbek kordon kanında antikoagülan aktivite geliştiği tespit edilmiştir. (87) Fondaparinuks ve diğer direkt trombin inhibitörlerinin gebelik ve postpartum dönemde parenteral olarak kullanımı heparine bağlı ciddi alerjik reaksiyonlar gelişen hastalar ile sınırlı tutulmalıdır. Diğer oral direkt trombin inhibitörleri (dabigatran) ve anti-Xa inhibitörlerinin (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, betriksaban) gebelik ve puerperal dönemde kullanımından kaçınılmalıdır. (50)

2.4.3.2.1. WARFARİN

Warfarin gebelik dışında uzun süreli antikoagülan tedavide yaygın olarak kullanılan bir vitamin K antagonistidir. Gebelikte özellikle birinci trimestr sırasında kullanımında zararlı fetal etkiler bildirilmiştir. (88-94) Gebelikte prekonsepsiyonel danışmanlığın önemini vurgulamak açısından özellikle ilk 6-12 haftalar arasında kullanıma bağlı gelişen warfarin embriyopatisi son derece dikkat çekicidir. (95) Bu nedenle gebe kalan ve uzun süreli antikoagülan tedavi ihtiyacı olan kadınlara warfarin yerine DMAH önerilir.

Gebelikte nadir olarak reçete edilmesine rağmen özellikle UFH ve DMAH ‘ın yetersiz kaldığı mekanik kalp kapağına sahip olan kadınlardaki yüksek tromboz riskinin yönetimi açısından warfarin gibi K vitamini antagonistleri fayda/zarar ilkeleri göz önünde bulundurularak tedavi açısından düşünülebilir. (96) Bu tür gebelerin yönetimi gebelik haftasıyla birlikte düşünülerek multi-disipliner bir yaklaşımla kadın hastalıkları ve doğum uzmanı, yüksek riskli gebelik uzmanı ve diğer sağlık hizmeti sağlayıcılarının iş birliğiyle en doğru antikoagülan tedavi yaklaşımının belirlenmesi açısından önemlidir.

Gebelikte doğum sonrası warfarine tekrar başlanmak üzere veya en azından 6 ile 12 haftalar arasında tedavi rejimleri açısından warfarine göre UFH veya DMAH tercih edilebilir. (96)

Doğum sırasında warfarin kullanan kadınlarda fetal hemoraji gelişme riski anlamlı biçimde artmıştır. Bu nedenle bir gebenin warfarin kullanımı sırasında öngörülemeyen bir şekilde doğumu gerçekleşirse sezaryen doğum ihtimali oluşabilir ve yenidoğana K vitamini ile taze donmuş plazma verilmesi gerekebilir.

2.4.3.2.2.ORAL DİREKT TROMBİN İNHİBİTÖRLERİ VE ANTİ-FAKTÖR XA İNHİBİTÖRLERİ

Oral direkt trombin inhibitörleri (dabigatran) ve anti-Xa inhibitörlerinin (rivaroksaban, apiksaban, edoksaban, betrixaban) gebelik ve puerperal dönemde anne, fetus ve yenidoğan açısından güvenilirliğini değerlendirmek için yeterli veri olmaması sebebiyle kullanımından kaçınılmalıdır. (97) Ex-vivo insan plasenta çalışmaları oral direkt trombin inhibitörleri ile anti-Xa inhibitörlerinin plasentadan geçerek fetal kan üzerinde indirekt yolla koagülan etkide bulunduğunu gösterir. (98) Benzer şekilde maternal olarak alınan oral direkt trombin inhibitörleri ve anti-Xa inhibitörleri anne sütünde saptanabilir derecede yüksek oranda bulunur. (99,100)

Oral direkt trombin inhibitörleri ile anti-Xa inhibitörlerinin gebelikte ilk trimestrda kullanımı sonucu doğumsal anomalilerle olan ilişkisi net olarak bilinememektedir. Prospektif olarak gebelikte istem dışı rivaroksaban maruziyeti olan 37 hastanın incelendiği bir çalışmada 1 fetusta konotrunkal kalp anomalisi tespit edilmiş olmakla birlikte bu hastanın geçmiş obstetrik öyküsünde rivaroksaban maruziyeti olmaksızın bir gebelik geçirdiği ve sonucunda konotrunkal kalp anomalisi ile doğan bir yenidoğana sahip olduğu öğrenilmiştir. (101)

Güvenilirliği daha yüksek çalışmalar yapılana dek bu ajanların kullanımı sırasında gebe kalan hastalarda en kısa zamanda DMAH a geçilerek takibe devam etmek daha güvenilir durmaktadır.

2.5.GEBELİK VE POSTPARTUM DÖNEMDE VENÖZ TROMBOEMBOLİ TANISI VE TEDAVİSİ

2.5.1.DERİN VEN TROMBOZU

Gebeliğe bağlı VTE ‘lerin büyük kısmını DVT oluşturur. (6,8,9) DVT ‘nin en yaygın görülen iki semptomu % 80 ‘den fazla görülen ağrı ve ekstremitede şişliktir. (18) Bunların dışında bacak çevresinde, her iki bacakta 2 cm ‘den fazla olan bir çap farkı özellikle alt ekstremite DVT ‘lerinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. (102) Yeni başlangıçlı DVT ‘nin tanısının konulmasında ilk önerilen test proksimal venlerin kompresyon ultrasonografisidir. (35) Gebe olmayan nüfusun aksine DVT en sık distalde görülür. Hatta yapılan bir sistematik derlemede DVT tanısı konulan hastalarda % 64 sıklıkta iliofemoral ve % 17 sıklıkta iliak venlerde tromboz bulunduğu tespit edilmiştir. (103)

Ultrasonografik olarak ve çap farkı muayenesinde sonuçlar normal olarak bulunduğunda bacak, göğüs, kalça, sırt ağrısı olsun veya olmasın izole bacakta şişlik tespit edilmesi durumunda iliak ven trombozundan şüphelenilmeli; iliak ven açısından ek Doppler ultrasonografik görüntüleme, venografi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerilir. (104,105) Alternatif olarak klinik duruma bağlı ampirik antikoagülan tedavi önerilebilir. Tüm bu tetkikler sonrasında her hangi bir bulgu tespit edilmemesi durumunda iliak ven trombozu dışlanabilir ancak takip eden üçüncü ve yedinci günlerde ek görüntüleme yapılmalıdır.

Gebelikte venöz Doppler Usg kullanımı ile ilgili başlıca sorun bu testin iliak ven trombozlarında yetersiz kalabilmesidir. Böyle bir şüphe olması halinde iliak vendeki trombüsü direkt olarak görüntülemek üzere B-mod ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi (BT) ya da magnetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılabilir.

Bilgisayarlı tomografi pulmoner anjiografi (BTPA) ve ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi (VPS) ile ilgili temel sorunlar ise hasta ve fetüsün maruz kalacağı radyasyon ile ilgilidir. Her iki yöntemde de fetüsün maruz kalacağı radyasyon teratojenite yaratacak düzeyde değildir. Anne karnında bu düzeyde (<5 rad) radyasyona maruz kalmış çocuklarda çocukluk çağı kanserlerinin insidansında anlamlı (yaklaşık 2 kat), ancak kabul edilebilir (2/5000) düzeyde artış olduğu ileri sürülmüştür. Bu verilerden hareketle gebe olmayan kişilerdeki gibi BTPA ’nın gebelerde de pulmoner tromboemboli tanısında birincil yöntem olarak kullanılabileceği kabul edilebilir.

Gebe olmayan hastalarda D-dimer ölçümü ve özellikle sonuç olarak negatif gelmesi durumu VTE 'yi dışlama açısından anlamlı olsa da gebeliğe bağlı D-dimer seviyelerinde görülen artış sonucu VTE tanısını koydurmada yetersiz kalmaktadır. Ayrıca yanlış negatif D-dimer sonuçları da pulmoner emboli ve DVT bulunan gebe kadınlarda bildirilmiştir. (106-108) Bu yüzden D-dimer seviyelerinin takibi, gebelikte veya postpartum dönemde VTE 'nin tanısı ve takibi açısından önerilmemektedir. (109,110)

2.5.2.PULMONER EMBOLİ

Gebe kadınlarda yeni başlangıçlı pulmoner emboli tanısı, gebe olmayan kadınlarla benzerdir. (111) Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi (VPS) ve bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiografi (BTPA) fetüs için görece düşük radyasyon maruziyeti ile ilişkilidir. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisindeki fetal radyasyon maruziyeti düşük olmasına rağmen (yaklaşık 0.32-0.64 mGy) (109) bilgisayarlı tomografi ile ilişkili fetal doz daha düşüktür. (İlk trimestr için 0.0033-0.02 mGy, ikinci trimestr için 0.0079-0.0767 mGy ve üçüncü trimestr için 0.0513–0.1308 mGy) Her ne kadar bilgisayarlı tomografi daha düşük radyasyon dozu içerse de yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda fetal ve maternal (özellikle meme kaynaklı) radyasyon maruziyeti, ventilasyon-perfüzyon taramasında daha düşük bulunmuştur. The American Thoracic Society and the Society of Thoracic Radiology klinik uygulama kılavuzunun (140) önerisine göre gebelikte pulmoner emboli şüphesinin değerlendirilmesi için akciğer grafisi kullanılabilir. İlk değerlendirmede akciğer grafisi normal olarak bulunduğunda ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi, anormal olarak tespit edildiğinde ise bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiografi yapılmalıdır. (109) Tüm bu önerilerle birlikte yine de en uygun testin seçimi kliniklerin ve uygulayıcıların deneyimine göre değişebilmektedir. Son zamanlarda yapılan bir Cochrane derlemesinde pulmoner emboli tanısının dışlanmasında ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografik pulmoner anjiografi makul olarak bulunmuş olmasına rağmen kanıt düzeyinin düşüklüğü ve hangi tarama testinin daha başarılı olduğu konusundaki veri yetersizliğinden dolayı durum belirsizliğini korumaktadır. (112)

Gebelik sırasında akut VTE öyküsü olan tüm hastalara ayarlanmış doz antikoagülasyon önerilir. Bazı hasta populasyonlarında tam doz tedavisinden sonra ılımlı bir antikoagülasyon sağlanması sonucu 3-6 aylık tedavi süresinin güvenli olmasına rağmen gebelikte bu durumu provake eden faktörlerin yeterince bilinmemesinden dolayı güvenilirliği tartışmalıdır. (113) Yine de uluslararası kılavuzlar ilk tedaviden sonra (3-6 ay VTE olayının

türüne bağlı olarak) gebeliğin geri kalan kısmı veya postpartum ilk 6 hafta için orta düzeyde veya profilaktik olarak antikoagülasyon dozunun azaltılabileceğini önermektedir. (114,115)

Gebelik sırasında antikoagülasyon kullanımı için diğer adaylar arasında tromboz öyküsü olan, trombofililerin eşlik ettiği ve gebelik veya postpartum dönemde anlamlı artmış VTE riski bulunan hastalar sayılabilir.

Gebelikte antikoagulanların kullanımında optimal doz ile ilgili yapılmış geniş kapsamlı bir çalışma bulunmamaktadır. Yapılan tedavilerin temelini vaka serileri ve uzman görüşleri oluşturmaktadır. Terapötik dozda antikoagülasyon mevcut gebeliğinde akut tromboembolizm öyküsü olan veya geçmişte tekrarlayan tromboz öyküsü ile mekanik kalp kapak öyküsü olan yüksek tromboz riskine sahip gebelerde tercih edilmelidir. (35)

Sezaryen ile doğum, uzun süreli immobilite, obezite, obstetrik komplikasyonlar, kişisel veya ailesel trombofili ile VTE öyküsü gibi risk faktörleri değerlendirilerek kullanılacak olan terapötik ajana, dozuna ve tedavi süresine karar verilmelidir. (Tablo-2.5.3.1.)

2.5.3.POSTPARTUM DÖNEMDE PROFİLAKSİYE NE ZAMAN BAŞLANMALI ?

Postpartum dönemde antikoagulan tedaviye ne zaman başlanacağı konusu belirsizdir. Doğum sonrası vajinal kanamaların yaratacağı mortalite ve morbiditeyi en aza indirgemek açısından kanama kontrolünün sağlanmasının ardından vajinal doğumdan 4-6 saat sonra, sezaryen ile doğumdan ise 6-12 saat sonrasında antikoagülan tedaviye başlanmalıdır. Bir çalışmada peripartum dönemde enoksaparin ile tedavi edilen 95 gebe, kontrol grubundaki 303 gebe ile karşılaştırılmış ve normal doğum sonrası 5-24 saat sonra , sezaryen doğum sonrası 12-36 saat sonra enoksaparin tedavisine başlanan hastalarda postpartum kanama açısından anlamlı bir risk artışı bulunmamıştır. (116)

The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology derneğinin önerisine göre DMAH ile yapılacak olan antikoagülasyon tedavisi nöraksiyel blokaj kaynaklı 24 saat sonrasına veya takılan santral venöz kateterin çekilmesinden 4-6 saat sonrasına ertelenmiş ise acil antikoagülasyon ihtiyacı olan hastalarda intravenöz heparin tedavisi düşünülebilir. (117)

Postpartum dönemde antikoagulan tedavi planlanan hastalarda elastik kompresyon çorapları hasta mobilize olana ve antikoagülan tedavi başlanana kadar mutlaka önerilmelidir.

Tablo-2.5.3.1.* : Gebelik ve Postpartum Dönemde Önerilen Farmakolojik Tromboprofilaksi

Gebelik ve Postpartum Dönemde Önerilen Farmakolojik Tromboprofilaksi		
Klinik Senaryo	**Antepartum Yönetim**	**Postpartum Yönetim**
VTE ve trombofili öyküsü yok	Antikoagülan tedavisiz izlem*	Antikoagülasyon tedavisi olmadan gözetim veya doğum sonrası profilaktik antikoagülasyon# Hastada birden fazla risk faktörü varsa tedavi#
Gebelikte tanı almış VTE	Tedavi dozunda DMAH/UFH	Tedavi dozunda DMAH/UFH postpartum en az 6 hafta süreyle kullanılmalı, kullanılacak süre gebelikte VTE geçirilmesi, geçirilmiş VTE öyküsü ve trombofili varlığına göre değişebilir.
Estrojen veya gebelik ile ilişkili geçici bir risk faktörüne bağlı olmadan ya da trombofili olmaksın tetiklenmiş izole VTE (Cerrahi, travma veya immobilite gibi spesifik bir olayla presipite edilmiş)	Antikoagülan tedavisiz izlem*	Antikoagülan tedavisiz izlem veya risk faktörü varlığında postpartum profilaktik antikoagülasyon#
Uzun dönem antikoagülan kullanmı olmayan, her hangi bir risk faktörü ile tetiklenmemiş izole VTE öyküsü (Bu risk faktörleri önceki gebeliklerde VTE öyküsü ve oral kontraseptif ile ilişkili VTE yi içerir)	Profilaktik, ara doz veya tedavi dozunda DMAH/UFH	Postpartum 6 hafta süreyle profilaktik, ara doz veya tedavi dozunda DMAH/UFH

Geçirilmiş VTE öyküsü olmaksızın düşük riskli trombofili[#] varlığı	Antikoagülan tedavisiz izlem[*]	Antikoagülan tedavisiz izlem veya risk faktörü varlığında postpartum profilaktik antikoagülasyon[#]
1.derece yakınında düşük riskli trombofili[&] ile birlikte geçirilmiş VTE öyküsü	Antikoagülan tedavisiz izlem* veya profilaktik DMAH/UFH	Postpartum profilaktik antikoagülan tedavi veya ara doz DMAH/UFH
Uzun dönem antikoagülan tedavi gerektirmeyecek şekilde düşük riskli trombofili[&] varlığında geçirilmiş izole VTE öyküsü	Profilaktik veya ara doz DMAH/UFH	Postpartum profilaktik antikoagülan tedavi veya ara doz DMAH/UFH
Geçirilmiş VTE öyküsü olmaksızın yüksek riskli trombofili[+] varlığı	Profilaktik veya ara doz DMAH/UFH	Postpartum profilaktik antikoagülan tedavi veya ara doz DMAH/UFH
Uzun dönem antikoagülan tedavi gerektirmeyecek şekilde kendisinde veya 1.derece yakınında yüksek riskli trombofili[+] varlığında geçirilmiş izole VTE öyküsü	Profilaktik, ara doz veya tedavi dozunda DMAH/UFH	Postpartum profilaktik, ara doz veya tedavi dozunda 6 hafta süreyle antikoagülan tedavi(tedavinin düzeyi antenatal dönemde seçilen tedavi ile uyumlu olmalıdır.)
Uzun dönem antikoagülan tedavi gerektirmeyecek şekilde, trombofili gözetilmeksizin iki veya daha fazla VTE öyküsü	Ara doz veya tedavi dozunda DMAH/UFH	Postpartum ara doz veya tedavi dozunda 6 hafta süreyle antikoagülan tedavi (tedavinin düzeyi antenatal dönemde seçilen tedavi ile uyumlu olmalıdır.)
Uzun dönem antikoagülan tedavi gerektiren, trombofili gözetilmeksizin iki veya daha fazla VTE öyküsü	Tedavi dozunda DMAH/UFH	Uzun süreli antikoagülan tedavinin yeniden başlanması önerilir. Doğum sonrası tedavi planlanan süre, emzirme ve hasta tercihine göre oral antikoagülanlar düşünülebilir.

* VTE risk değerlendirmesi gebelik öncesi veya gebeliğin erken döneminde yapılmalı ve özellikle hastanede yatışı veya uzun süren hareketsizliği gerektiren komplikasyonlar gelişmesi durumunda bu risk değerlendirmesi tekrarlanmalıdır.

1.derece yakınında VTE öyküsü veya diğer major trombotik risk faktörlerinin(obezite, uzamış hareketsizlik, sezaryen doğum)

& Düşük Riskli Trombofili: Faktör V Leiden Heterozigot, Protromboin G20210A Heterozigot Mutasyonu,Protein C veya Protein S Eksikliği,Antifosfolipit Antikor Varlığı

+ Yüksek Riskli Trombofili: Faktör V Leiden Homozigot, Protrombin G20210A Homozigot, Faktör V Leiden Heterozigot ve Protrombin G20210A Heterozigot Mutasyon Birlikteliği,Antitrombin Eksikliği

* D'Alton ME, Friedman AM, Smiley RM, Montgomery DM, Paidas MJ, D'Oria R, Frost JL, Hameed AB, Karsnitz D, Levy BS, Clark SL. National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Venous Thromboembolism. Obstet Gynecol. 2016 Oct;128(4):688-98.

Tablo-2.5.3.2.* : VTE Risk Skorlamasına Göre Hastanın Kullanacağı Tedavinin Dozunun Belirlenmesi

VTE Risk Skorlamasına Göre Hastanın Kullanacağı Tedavinin Dozunun Belirlenmesi			
Doz	**Profilaktik(Standart)**	**Ara doz(50-100 kg) Eğer ağırlık <50 kg veya >100 kg ise deneyimli bir ekiple iletişim kurulmalı**	**Terapotik doz**
Dalteparin	**<50 kg**: 2500 ünite subkutan günde 1 kez **50-100 kg**:5000 ünite subkutan günde 1 kez **>100 kg:**7500 ünite subkutan günde 1 kez	5000 ünite subkutan günde 2 kez	100 ünite/kg günde 2 kez
Enoksaparin	**<50 kg**:20 mg subkutan günde 1 kez **50-100 kg**:40 mg subkutan günde 1 kez **>100 kg**:60-80 mg subkutan günde 1 kez	40 mg subkutan günde 2 kez	**Antenatal**:1 mg/kg subkutan günde 2 kez **Postnatal**:1.5 mg /kg subkutan günde 1 kez; • Tedavi öncesi böbrek fonksiyonları kontrol edilmeli • Ağırlık>100 kg ise deneyimli bir ekiple iletişim kurulmalı
Sodyum Heparin	**<50 kg**: Azaltılmış doz düşünülmeli **50-100 kg**:5000 ünite subkutan günde 2 kez **>100 kg**:7500 ünite subkutan günde 2 kez	7500 ünite subkutan günde 2 kez	**Yükleme dozu**:80 ünite/kg IV **İdame**:18 ünite/kg/saat IV infuzyon • aPTT monitorizasyonu (Queensland Health'in Heparin İntravenöz İnfüzyon Düzeni ve İdaresi uyarınca)
Warfarin (postnatal)	Kullanmayın	Kullanmayın	Değişken oral doz Aksi belirtilmedikçe INR için hedef aralığı 2-3 olmalıdır. Antikoagulan olarak Warfarin kullanımı için Queensland Sağlık önergelerine bakılmalıdır.

*Queensland Clinical Guidelines, Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in pregnancy and the puerperium.2015 Feb.

Tablo-2.5.3.3.* : Gebelik ve/veya Postpartum Dönemde Trombofililer için Düzeltilmiş Odds Oranları

Gebelik ve/veya Postpartum Dönemde Trombofililer için Düzeltilmiş Odds Oranları			
Trombofili	**VTE Riski**		
	Odds Oranı	**Odds Oranı**	**95% GA**
Antitrombin Eksikliği	10-bilinmeyen	4.7	1.3-17.0
Protein C Eksikliği	2-bilinmeyen	4.8	2.2-10.6
Faktör V Leiden(Heterozigot)	5-7	8.3	5.4-12.7
Protrombin G20210A(Heterozigot)	3-10	6.8	2.5-18.8
Faktör V Leiden(Homozigot)	10-41	34.4	9.9-120.1
Protrombin G20210A(Homozigot)	-	26.4	1.2-559.2
Faktör V Leiden(Heterozigot) ve Protrombin G20210A(Heterozigot) Birlikteliği	9-107	-	-

*Queensland Clinical Guidelines, Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in pregnancy and the puerperium.2015 Feb.

Tablo-2.5.3.4.*: Bir veya Daha Fazla Semptomatik 1. Derece Yakını Olan Farklı Trombofilik Bozukluğa Sahip Gebelerde VTE 'nin Tahmini Mutlak Riski

Bir veya Daha Fazla Semptomatik 1. Derece Yakını Olan Farklı Trombofilik Bozukluğa Sahip Gebelerde VTE 'nin Tahmini Mutlak Riski						
Trombofilik Bozukluk	**Gebelik**		**Antenatal**		**Postnatal**	
	% Gebelik	**95% GA**	**%Gebelik**	**95% GA**	**%Gebelik**	**95%GA**
Protein C, Protein S Eksikliği	4.1	1.7-8.3	1.2	0.3-4.2	3.0	1.3-6.7
Antitrombin Eksikliği Tip 1	15-50(oran)	-	0-40	-	11-28	-
Faktör V Leiden(Heterozigot)	2.1	0.7-4.9	0.4	0.1-2.4	1.7	0.7-4.3
Protrombin G20210A (Heterozigot)	2.3	0.8-5.3	0.5	0.1-2.6	1.9	0.7-4.7
Faktör V Leiden(Heterozigot) Protrombin G20210A (Heterozigot) Birlikteliği	1.8-15.8(oran)	-	0-5	-	1-10	-

*Queensland Clinical Guidelines, Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in pregnancy and the puerperium.2015 Feb.

Tablo-2.5.3.5. * : Antenatal ve Postnatal Dönemde Önerilen DMAH Tromboprofilaksi Dozları

Antenatal ve Postnatal Dönemde Önerilen DMAH Tromboprofilaksi Dozları			
Ağırlık	**Enoksaparin**	**Dalteparin**	**Tinzaparin (75 ünite/kg/gün)**
<50 kg	20 mg günlük	2500 ünite günlük	3500 ünite günlük
50-90 kg	40 mg günlük	5000 ünite günlük	4500 ünite günlük
91-130 kg	60 mg günlük*	7500 ünite günlük	7000 ünite günlük
131-170 kg	80 mg günlük*	10000 ünite günlük	9000 ünite günlük
>170 kg	0.6 mg/kg/gün*	75 ünite/kg/gün	75 ünite/kg/gün*
50-90 kg aralığındaki gebelerde yüksek profilaktik doz	12 saatlik 40 mg	12 saatlik 5000 ünite	12 saatlik 4500 ünite

*Bölünmüş 2 dozda verilebilir

* Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green Top Guideline No. 37a. London (UK): RCOG; 2015.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Uygulanan Yaklaşım ve Yöntem

Bu tez çalışması Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu 09.01.2019 tarih ve 18 sayılı karar no ile onaylanmıştır. Bu tez çalışması kesitsel kohort bir çalışma olup kontrol grubu bulunmamaktadır.

Çalışmaya Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2017 -Haziran 2018 tarihleri arasında doğum yapan 745 olgudan T.C Sağlık Bakanlığı Gebelikte Venöz Tromboprofilaksi Yönetim Rehberi 'ne göre postpartum VTE risk skorlaması yapılan 652 olgu dahil edilmiştir. 93 olgu ise postpartum tromboprofilaksi risk skorlaması yapılmadığı için çalışma dışı bırakılmıştır. 652 hastanın risk skorlaması hem doğum sonrasında, hem de hastaneden taburcu olmadan hemen önce tekrarlanmıştır. Hastane içinde düzenlenen hasta kayıt dosyalarındaki verilerden hastaların demografik (yaş, gravida, parite) verilerinin yanı sıra risk skorlamasında mevcut faktörleri de kaydedilmiştir. Veri kaynağı olarak klinik kayıtları ve hastane otomasyon sistemi kullanılmıştır. Hastanın hastaneye yatışı sırasında alınan anamnez ve antenatal dönemde Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği obstetri polikliniğine başvuran hastaların kayıtlarına göre elde edilen verilerin analizi yapılmıştır.

İstatistiksel analizler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) ver. 21 (IBM Corp., Armonk, NY, ABD) kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı verilerden normal dağılıma uyan veriler ortalama ± standart sapma, sayı ve yüzde oran olarak gösterilirken, normal dağılıma uymayan veriler ortanca (çeyreklikler arası genişlik -ÇEG) (dağılım aralığı) olarak gösterilmiştir. Tüm istatistiksel analizlerde $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

3.2.Hastalar İçin Risk Skorlamasının Yapılması

652 olgunun 2014 yılında T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı tarafından yayınlanan Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi (62) , Avustralya'da Queensland Clinical Guidelines Steering Committee tarafından yayınlanan ve Şubat 2019 da revize edilen gebelik ve puerperal dönemde venöz

tromboemboli profilaksisini içeren Queensland klinik kılavuzu (61) , 2016 yılında French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) (63) tarafından postpartum klinik yönetimler hakkında fikir birliği sağlamak amacıyla hazırlanan kılavuz, The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) tarafından 2014 yılında yayınlanan Gebelikte Venöz Tromboembolizm ve Antitrombotik Tedavi Kılavuzu (118) ile , American College of Chest Physicians (ACCP) tarafından 2012 yılında yayınlanan VTE, Trombofili, Antitrombotik Tedavi ve Gebelik Kılavuz (39) 'una göre ayrı ayrı her kılavuz için risk skorlaması yapılmış ve hastalar kılavuzlara uygun şekilde risklerine göre gruplandırılmıştır.

T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı tarafından yayınlanan Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberinde (62) belirtilen risk faktörleri ile skorlaması ; 2015 yılında Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) tarafından yayınlanan Gebelik ve Puerperal Dönemde Venöz Tromboemboli Risklerinin Azaltılması Kılavuzu (54) ile tamamen örtüştüğünden RCOG kılavuzu için ayrı bir risk skorlaması ve maliyet hesaplaması yapılmamıştır.

3.3.Tromboprofilaksi Maliyetlerinin Belirlenmesi

652 olguda her kılavuz için ayrı ayrı VTE risk skorlaması sonucu tromboprofilaksi endikasyonu olan hastalar değerlendirilmiş, postpartum dönemde profilaksi amaçlı DMAH kullanımı için hastanın hastanede yattığı süreçte alması gereken ve taburculuk sonrası dönem için reçete edilmesi gereken toplam enjektör sayısı hesaplanmıştır.

Hesaplanan enjektör sayıları sonucu 2017-2018 yılları arasında ülkemizde kullanımı bulunan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) içeriğine sahip Enoksaparin sodyum etken maddeli 3 adet ticari müstahzardan Sanofi Aventis İlaçları Ltd. Şti. ruhsatlı, Aventis Intercontinental tarafından üretimi gerçekleştirilen CLEXANE™ 4000 anti-Xa / 0.4 ml kullanıma hazır enjektör(10 adet), KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi olan OKSAPAR™ 4000 anti-Xa IU/0.4 ml Kullanıma Hazır Enjektör (10 adet) ve Atabay Kimya San. ve Tic. A.Ş. ruhsat sahipli Mefar İlaç Sanayii A.Ş. de üretilen ENOX™ 4000 anti-Xa IU/0.4 ml Kullanıma Hazır Enjektör (10 adet) 'ün bu yıllar içerisindeki Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) Sağlık Hizmetleri Fiyatlandırma Komisyonu tarafından katma değer vergisi (KDV) dahil belirlenmiş perakende fiyatları hesaplanarak hem kohort için hem de kohortun

Türkiye evrenine uygulanması sonucu türk lirası (TL) olarak gereken maliyet hesabı yapılmıştır.

Ayrıca yapılan bu maliyet hesabı; VTE gelişmesi muhtemel olguların tedavi maliyetlerinin öngörüsünün yapılabilmesi için 2017 ve 2018 yıllarında VTE gelişmiş ve hastanemizde tedavi almış ve taburcu edilmiş toplam 7 olgunun hastane faturalandırma birimi tarafından Sosyal Güvenlik Kurumu'na fatura edilen ve hastane yatak ve otelcilik ücreti, laboratuvar hizmetleri, tıbbi görüntüleme hizmetleri, ilaç ve diğer sarf malzemelerin giderlerinin dahil edildiği tedavi maliyetleri kaydedilmiş ve tüm tedavi masraflarının ortalaması hesaplanarak karşılaştırılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Örneklemin Sosyo-Demografik ve Klinik Özelliklerinin Tanımlanması

Kliniğimizde doğum yapmış ve postpartum VTE risk puanlaması yapılmış 652 olgunun yaş ortalaması (yıl) 28.8 ±5.5 (ortanca:29, en az: 16, en çok 45), gravida 2.5 ±1.3 (ortanca 2.0, en az: 1.0, en çok: 9.0) parite durumu 1.67 ±0.93 (ortanca: 1.0, en az: 1 , en çok: 6), Vücut kütle indeksi (VKİ) (kg/m2): 29.8 ±5.0 (ortanca 29.0; en az: 18.3, en çok: 51.5), doğumda gebelik haftası: 38.9 ±1.5 (ortanca: 39.0, en az: 29.0, en çok: 42.2) olarak hesaplanmıştır.

Olguların 457 'sinde (% 70.1) vajinal doğum gerçekleşirken, 195 'inde (%29.9) sezaryen ile doğum gerçekleşmiştir. Sezaryen olgularının 56 'sında ise eylemde acil sezaryen olarak sonuçlanmıştır. "Eylemde acil sezaryen ile doğum", servikal değişikliklerin olduğu aktif doğum eylemi sırasında meydana gelen fetal veya maternal morbidite veya mortalite riskinin çok fazla arttığı durumlarda bu riski en aza indirmek için sezaryen ile gerçekleştirilen doğum olarak tanımlanmıştır. Eylemde acil C/S ile doğum oranı tüm doğumlar içinde % 8.6 olarak bulunmuş, tüm sezaryen ile doğumların ise % 28.7 'si eylemde acil sezaryen olarak tanımlanmıştır.

4.2.Örneklemin Risk Faktörlerine Göre İncelenmesi

Olgular VTE risk faktörlerine göre incelendiğinde; yaş >35 olgu sayısı 84 (% 12.9), 30≤ vücut kitle indeksi (VKİ) ≤ 40 kg/m^2 n= 253 (% 38.8), vücut kitle indeksi (VKİ) ≥40 kg/m2 n= 31 (% 4.8), parite ≥3 n= 84 (% 12.9), preterm doğum (<37 +0 hf) n= 42 (% 6.4),

sigara kullanımı n=80 (% 12.3), elektif C/S n= 139 (% 21.3), büyük variköz ven varlığı n= 31 (%4.8) (Variköz ven: Semptomatik, dizüstünde veya flebit ile ilişkili, ödem ve deri değişiklikleri ile birlikte olan venöz dilatasyon) aktif doğum eyleminin >24 saat sürmesi n= 47 (% 7.2), preeklampsi varlığı n=10 (% 1.6), postpartum kanama (>1000 ml veya kan transfüzyonu ihtiyacı) n=18 (% 2.8), çoğul gebelik n=4 (% 0.6) ; düşük riskli trombofili varlığı n=5 (% 0.8), postpartum hastanede yatış süresi ≥3 gün n= 39 (% 6.0) antepartum ya da postpartum DMAH uygulanmasını gerektiren ek hastalık n= 22 (% 3.4), geçirilmiş tromboemboli hikayesi n=6 (% 0.9), yüksek riskli trombofili ise sadece 2 (% 0.3) olguda saptanmıştır.

Tablo-4.1.1.: Örneklemin Sosyo-Demografik Özellikleri

Demografik Özellik	**Ortalama ±SS**	**Ortanca**	**En az – En çok**
Yaş	28.8 ±.5.5	29	16 – 45
Gravida	2.5 ±1.3	2.0	1.0 – 9.0
Parite	1.67 ±0.93	1.0	18.3 – 51.5
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m^2)	29.8 ±5.0	29	18.3 – 51.5
Doğumda Gebelik Haftası	38.9 ±1.5	39	29.0 - 42.2

Tablo- 4.1.2.: Örneklemin Doğum Şekilleri Dağılımları

Doğum şekli	**Sayı (%)**
Vajinal Doğum	**457 (70.1)**
Sezaryen Doğum(Toplam)	**195 (29.9)**
Eylemde Acil C/S	56 (8.6)*
Elektif C/S	139 (21.3)
Toplam	**652 (100)**

*Eylemde Acil C/S yapılan olgular tüm doğumlar içinde % 8.6 iken, tüm sezaryen doğumların % 28.7 si eylemde acil C/S olarak gerçekleşmiştir.

Tablo-4.1.3. : T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi' nce Belirlenen VTE Risk Faktörlerine Göre Olguların İncelenmesi

Risk Faktörü		Olgu Sayısı (n)	Yüzde (%)
>35 yaş		84	12.9
Vücut Kitle İndeksi (VKİ) (kg/m^2)	**30≤VKİ<40**	253	38.8
	VKİ≥40	31	4.8
Parite≥3		84	12.9
Preterm Doğum(<37+0 hafta)		42	6.4
Sigara Kullanımı		80	12.3
Elektif C/S		139	21.3
Variköz Ven Varlığı		31	4.8
Aktif Doğum Eyleminin>24 saat sürmesi		47	7.2
Preeklampsi Varlığı		10	1.6
Postpartum Kanama (>1 lt ve/veya kan transfüzyon ihtiyacı gerektiren)		18	2.8
Çoğul Gebelik		4	0.6
Düşük Riskli Trombofili Varlığı		5	0.8
Postpartum Hastanede Yatış Süresi≥3 gün		39	6.0
Antepartum ya da Postpartum DMAH Uygulanmasını Gerektiren Ek Hastalık		22	3.4
Geçirilmiş VTE Öyküsü		6	0.9
Yüksek Riskli Trombofili Varlığı		2	0.3

Postpartum VTE profilaksisi için risk skoru hesaplandığında; 155 (% 23.8) olguda hiçbir risk faktörü mevcut değildi. (Risk puanı 0), 189 (% 29.0) olguda risk skorunu 1 yapan sadece 1 risk faktörü saptandı. Toplam 344 olguda (% 52.8) postpartum VTE profilaksi uygulanması endikasyonu olmadığı görüldü. (Tablo-4.1.4.)

Tablo-4.1.4.: VTE Risk Skorlamasına Göre Olguların İncelenmesi

Risk Skoru	n (%)
0	**155 (23.8)**
1	**189 (29.0)**
≥2	**308 (47.2)**
2	139 (21.3)
3	83 (12.7)
4	49 (7.5)
5	21 (3.2)
≥6	16 (2.5)
Toplam:	**652 (100)**

Kalan 308 (% 47.2) olguda ise risk puanının 2 ve üzerinde olduğu görüldü. Bu olgulardan 139 (% 21.3) olguda risk puanı 2, 83 (% 12.7) olguda risk puanı 3, 49 (% 7.5) olguda risk puanı 4, 21 (% 3.2) olguda risk puanı 5, 16 (% 2.5) olguda risk puanı ≥6 olarak hesaplandı. En fazla risk puanının 9 olduğu görüldü.

Rehbere göre, 652 olgudan 100 'ünün doğrudan 2 veya üzerinde risk puanı alan ve tek başına postpartum DMAH uygulanması endikasyonu oluşturan **ORTA RİSK** (VKİ ≥40 kg/m2 n= 31, postpartum ≥3 günden fazla hastanede kalış veya hastaneye postpartum tekrar yatış n=39, DMAH gerektiren ek hastalık varlığı n=22, sadece eylemde acil sezaryen n=10) ve/veya **YÜKSEK RİSK** (Geçirilmiş VTE hikayesi n=6, yüksek risk trombofili varlığı n=2) grubunu oluşturan olgular olduğu görülmüştür.

Bu 100 olgu arasında, başka her hangi bir risk faktörü olmadan sadece eylemde acil C/S nedeniyle risk puanı 2 olarak saptanarak orta riskli olarak kabul edilen ve bu nedenle postpartum DMAH uygulanması endikasyonu olan olgu sayısı 10 (% 1.5) olarak hesaplanmıştır.

En azından geçirilmiş tromboemboli hikayesi (n=6) ve yüksek riskli trombofili varlığı olması (n= 2) nedeniyle yüksek riskli olarak kabul edilen toplam 8 olguya postpartum 6 hafta süreyle DMAH uygulanması gerektiği öngörülmüştür.

Rehbere göre en azından VKİ ≥ 40 kg/m2 (n= 31) olması, postpartum ≥ 3 günden fazla hastanede kalması veya hastaneye postpartum tekrar yatması (n=39) ve DMAH gerektiren ek hastalığının (komorbidite) var olması (n=22) ve risk faktörü olarak "sadece eylemde acil sezaryen ile doğum" nedeniyle orta riskli grupta kabul edilen 82 olguya ise olgunun durumuna göre bireyselleştirilerek risk faktörünün (VKİ , riski artıran ek hastalık gibi) persiste etmesi halinde 6 haftaya kadar uzatılması planlanarak en az 10 gün boyunca DMAH uygulanması gerektiği saptanmıştır.

208 olgudan 184 'ünde 2 veya 3 risk faktörü, 24 olguda ise 3 'ten fazla risk faktörü mevcut olması nedeniyle orta riskli olarak kabul edilmiş ve en az 10 gün süreyle VTE profilaksisi amacıyla DMAH uygulanması önerilmiştir.

4.3.Örneklemin T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi 'ne Göre Belirlenen Risk Skorlaması Sonucunda DMAH İhtiyacının ve Maliyetinin Belirlenmesi ile Bu İhtiyacın Türkiye Evrenine Uyarlanması

Kılavuza göre 652 olgu değerlendirildiğinde yüksek risk grubu olarak sınıflandırılan 8 olgunun (% 1.2) 6 hafta süreyle tromboprofilaksi endikasyonuyla toplamda 336 enjeksiyon, orta risk grubu olarak sınıflandırılan 300 olgudan (% 46) en azından 1 risk faktörü nedeniyle (VKİ > 40 kg/m^2 , ek hastalık varlığı, hastanede kalış süresi gibi) tromboprofilaksi endikasyonu olan 82 olgu (%12.6), sadece eylemde acil C/S nedeniyle tromboprofilaksi endikasyonu olan 10 olgu (%1.5) ve ≥2 risk faktörüne sahip olduğu için tromboprofilaksi endikasyonu olan 208 olgudan (%31.9) 2-3 risk faktörüne sahip 184 olgu (%28.2) ve ≥4 risk faktörüne sahip 24 olgu (% 3.7) birlikte değerlendirildiğinde 10 gün süreyle tromboprofilaksi amaçlı DMAH gereksinimi sonucu 3000 enjeksiyon ile toplamda 3336 enjeksiyon DMAH ihtiyacı gerektirdiği görülmektedir.

Kohortumuzu Türkiye'de meydana gelen doğum sayısı evrenine uyarlayabilmek için Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü Türkiye İstatistik Kurumu'ndan alınan doğum verileri incelenmiştir. Buna göre ülkemizin 2015 yılındaki toplam doğum sayısı 1.335.564,

2016 yılında 1.313.615, 2017 yılındaki toplam doğum sayısı 1.295.784 ve 2018 yılında ise 1.248.847 olarak hesaplanmıştır. (Tablo-4.3.1.)

Tablo-4.3.1. * : Son 4 Yılda Ülkemizde Yıllara Göre Doğum Sayıları

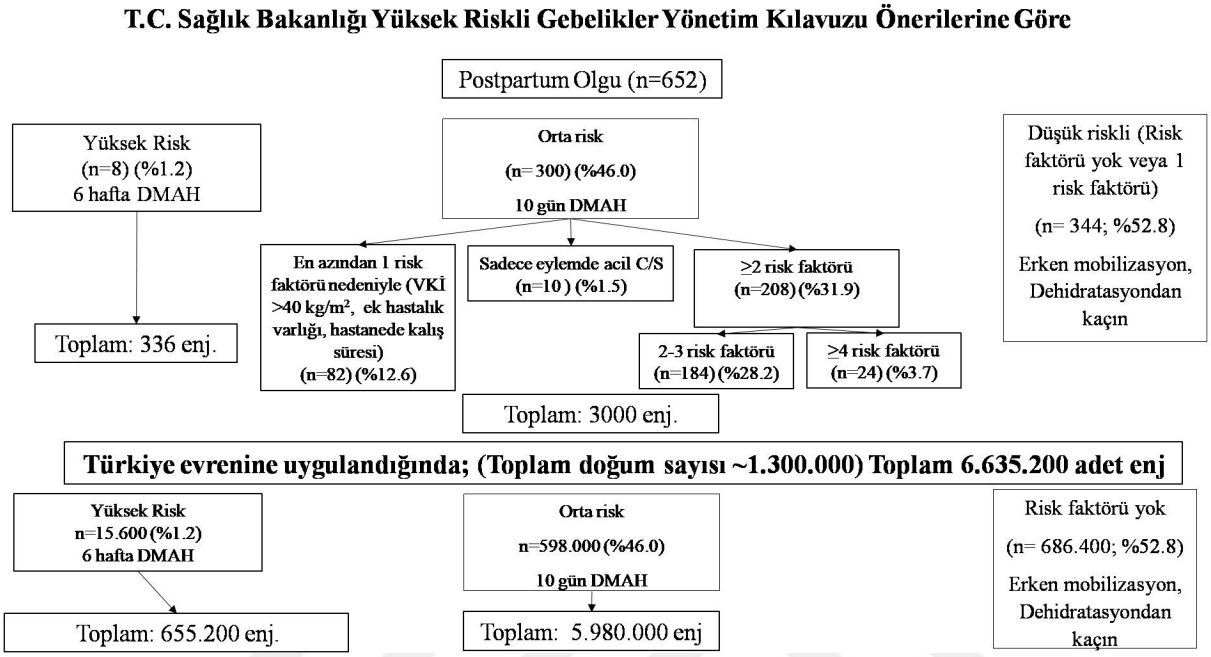
Yıllar	**2015**	**2016**	**2017**	**2018**
Toplam doğurganlık hızı (Çocuk sayısı) Total fertility rate (Number of children)	2,15	2,11	2,07	1,99
Kaba doğum hızı-Crudebirth rate (‰)	17,1	16,6	16,1	15,3
Doğum sayısı-Number of births	1.335.564	1.313.615	1.295.784	1.248.847

*Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü Türkiye İstatistik Kurumu

4 yıllık doğum verilerinin istatistiksel olarak ortalaması alındığında ülkemizde yıllık ortalama 1.298.452 (~1.300.000) doğum gerçekleştiği anlaşılmaktadır.

Proflaktik DMAH uygulaması tüm Türkiye evrenine uyarlandığında tüm doğumların % 1.2 'si doğum şekline bakılmaksızın yüksek riskli olgular olarak kabul edilip 15.600 hasta için 6 hafta süreyle DMAH kullanım endikasyonu sonucu toplamda 655.200 enjeksiyon, orta risk grubu olan evrenin % 46.0 'sını oluşturan 598.000 hastada ortalama 10 gün süreyle DMAH kullanım endikasyonu sonucu 5.980.000 enjeksiyon olmak üzere toplamda 6.635.200 enjeksiyon DMAH ihtiyacı doğmaktadır.

Şekil-4.3.1.: T.C. Sağlık Bakanlığı Riskli Gebelikler Yönetim Kılavuzuna Göre Postpartum VTE Profilaksi Uygulanması



Buna göre Türkiye genelinde puerperiumda beklenen muhtemel VTE (DVT ve Pulmoner emboli) olgu sayısı yaklaşık 2275 olgudur. (119) Türkiye genelinde VTE profilaksisi için harcanan tutar yılda 2017 ve 2018 yılları fiyatlarına göre yaklaşık **6.635.200 adet enj x 11.545 TL = 76.603.384 TL olarak hesaplanmıştır.** (Şekil-4.3.1.)

4.4. Örneklemin American College of Chest Physicians (ACCP) Kılavuzu 'na Göre Belirlenen Risk Skorlaması Sonucunda DMAH İhtiyacının Belirlenmesi ve Bu İhtiyacın Türkiye Evrenine Uyarlanması

American College of Chest Physicians (ACCP) tarafından yayınlanan kılavuza (39) göre farmakolojik VTE profilaksisi, antenatal dönemde DMAH kullanım ihtiyacı olanlar dışında vajinal doğum yapan olgulara önerilmemektedir. Sezaryen ile doğum yapan olgulardan ise; risk faktörlerine göre postpartum VTE riskinin % 3'den daha fazla olduğu kabul edilen olgularda uygulanması önerilmektedir.

American College of Chest Physicians (ACCP) tromboz açısından her hangi bir ek risk faktörü olmayan hastalarda sezaryen sonrasında erken mobilizasyon dışında ek bir

tromboz profilaksisi önermemektedir. Ancak sezaryen ile doğum yapan olgularda eğer bir majör veya en az 2 minör risk faktörü varlığı halinde DMAH ile farmakolojik tromboprofilaksi önermektedir.

Eğer sezaryen ile doğum acil C/S ile gerçekleşmiş ise o halde 1 minör risk faktörü olması halinde de DMAH profilaksisi önerilmektedir.

Ancak VTE açısından çok yüksek riskli olarak kabul edilmiş olan olgularda ve tromboemboli açısından puerperiumda persiste eden multiple ek risk faktörü mevcut ise profilaktik DMAH ile kombine olarak elastik çorap ve/veya aralıklı pnömatik kompresyon önerilmektedir.

Risk faktörü doğumdan sonra persiste eden sadece seçilmiş yüksek riskli olgular için profilaksinin hastaneden çıktıktan sonra 6 haftaya kadar uzatılması önerilir.

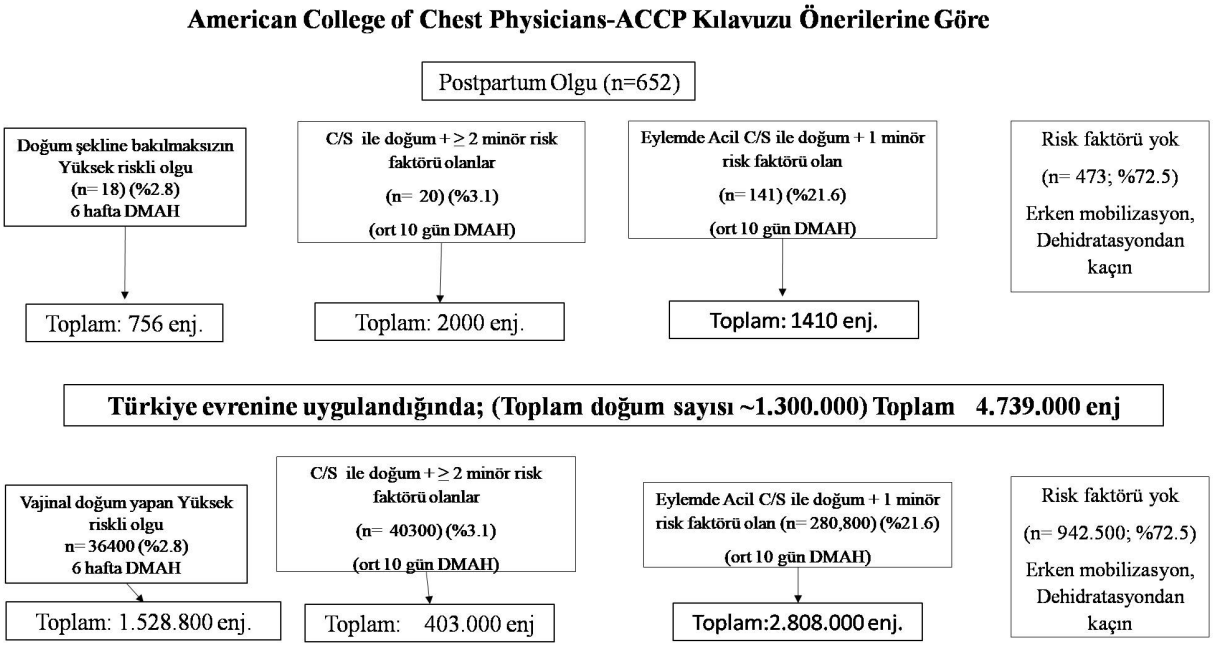
ACCP kriterlerine göre postpartum VTE riskini tek başına, mevcudiyeti % 3 'ün üzerine çıkaran risk faktörleri majör risk faktörleri (OR >6) dir. 2 Minör risk faktörünün birlikte bulunması veya acil C/S durumunda 1 minör risk faktörünün olması da yine postpartum VTE riskini % 3'ün üzerine çıkarmaktadır.

ACCP 'nin önerilerine uyulduğunda doğum şekline bakılmaksızın doğum yapma şartı olmak koşuluyla en az 1 majör risk faktörü olan sadece 18 (% 2.8, 18/652) olguya 6 hafta süreyle profilaktik DMAH uygulanması , 2 veya daha fazla minör risk faktörü olan 20 (% 3.1, 20/652) ve acil C/S ile doğum yapıp 1 minör risk faktörü olan 141 (% 21.6, 141/652) olgu olmak üzere toplam 179 (% 27.4) olguya uygulama süresi ortalama 10 gün olmak üzere postpartum DMAH profilaksisi gerektiği görülmektedir.

ACCP 'nin önerilerine uyularak VTE profilaksisi yapılmak istenildiğinde doğum şekline bakılmaksızın yüksek riskli olarak kabul edilen 18 olguda (% 2.8) 6 hafta süreyle tromboprofilaksi amaçlı DMAH kullanım endikasyonu ile 756 enjeksiyon, C/S ile doğum yapmasına ek olarak ≥2 risk faktörüne sahip olan 20 olguda (% 3.1) ortalama 10 gün süreyle tromboprofilaksi amaçlı DMAH kullanım endikasyonu ile 2000 enjeksiyon, eylemde acil C/S ile doğuma ek olarak 1 minör risk faktörüne sahip 141 olguda (% 21.6) ortalama 10 gün süreyle tromboprofilaksi amaçlı DMAH kullanım endikasyonu ile 1410 enjektör olmak üzere toplamda 4166 enjektör DMAH profilaksisi gerektiği anlaşılmaktadır. Bu ihtiyaç tüm Türkiye evrenine uyarlandığında doğum şekline bakılmaksızın yüksek riskli olarak kabul edilen ve toplumun % 2.8 'ini oluşturan 36.400 hastada 6 hafta süreyle tromboprofilaksi amaçlı DMAH

kullanım endikasyonu sonucu 1.528.800 enjektör, C/S ile doğum yapmasına ek olarak ≥2 risk faktörüne sahip toplumun % 3.1 'ini oluşturan ve ortalama 10 gün süreyle tromboprofilaksi amaçlı DMAH kullanım endikasyonu olan 403.000 hasta için 403.000 enjektör, eylemde acil C/S ile doğuma ek olarak 1 minör risk faktörüne sahip toplumun % 21.6 'sını oluşturan ortalama 10 gün süreyle tromboprofilaksi amaçlı DMAH kullanım endikasyonu olan 280.800 hastada 2.808.000 enjeksiyon olmak üzere toplamda 4.739.000 enjeksiyon DMAH ihtiyacı doğmaktadır. (Şekil-4.4.1.)

Şekil-4.4.1.:ACCP (American College of Chest Physicians) Kılavuzuna Göre Postpartum VTE Profilaksi Uygulanması



4.5. Örneklemin Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) Kılavuzu 'na Göre Belirlenen Risk Skorlaması Sonucunda DMAH İhtiyacının Belirlenmesi ve Bu İhtiyacın Türkiye Evrenine Uyarlanması

Bir başka kılavuz olan Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) tarafından 2014 yılında yayınlanan Gebelikte Venöz Tromboembolizm ve Antitrombotik Tedavi Kılavuzu'na (118) göre VTE profilaksisi endikasyonu olması için, risk faktörlerinin Odss Ratio değerlerinin etkileri toplandığında, tromboprofilaksi uygulanmadığında kesin VTE riskinin > %1 olması gerekmektedir. Bu oran ACCP'nin kılavuzunda % 3 olarak kabul edilmiştir. Bu olgularda profilaksi amacıyla DMAH ile

farmakolojik profilaksi önerilirken profilaksi uygulanmadığı takdirde postpartum kesin VTE riski > %10 olan **"çok yüksek riskli"** gruba kombine mekanik ve farmakolojik tromboprofilaksi önerilmekte, sezaryen ile doğum ise VTE açısında orta risk olarak kabul edilmektedir.

SOGC tarafından yayınlanan kılavuza göre yine vajinal doğum sonrasında venöz tromboprofilaksiyi önermek için yeterli kanıt olmaması ve vajinal doğum sonrasında tromboprofilaksiyi değerlendiren randomize kontrollü çalışma olmamasından dolayı postpartum VTE açısından tek başına yüksek riskli olarak kabule edilen; geçirilmiş VTE öyküsü, yüksek riskli trombofili varlığı, antenatal doğum öncesinde 6 günden daha fazla mutlak yatak istirahati uygulanmış hastalarda meydana gelen vajinal doğum sonrasında, postpartum kanama (>1000 ml veya kan ve ürünleri transfüzyonu ile birlikte postpartum cerrahi ihtiyacı olanlar) ve peripartum/postpartum enfeksiyonu olanlar haricinde vajinal doğum yapanlarda da tromboprofilaksi uygulanması önerilmemektedir.

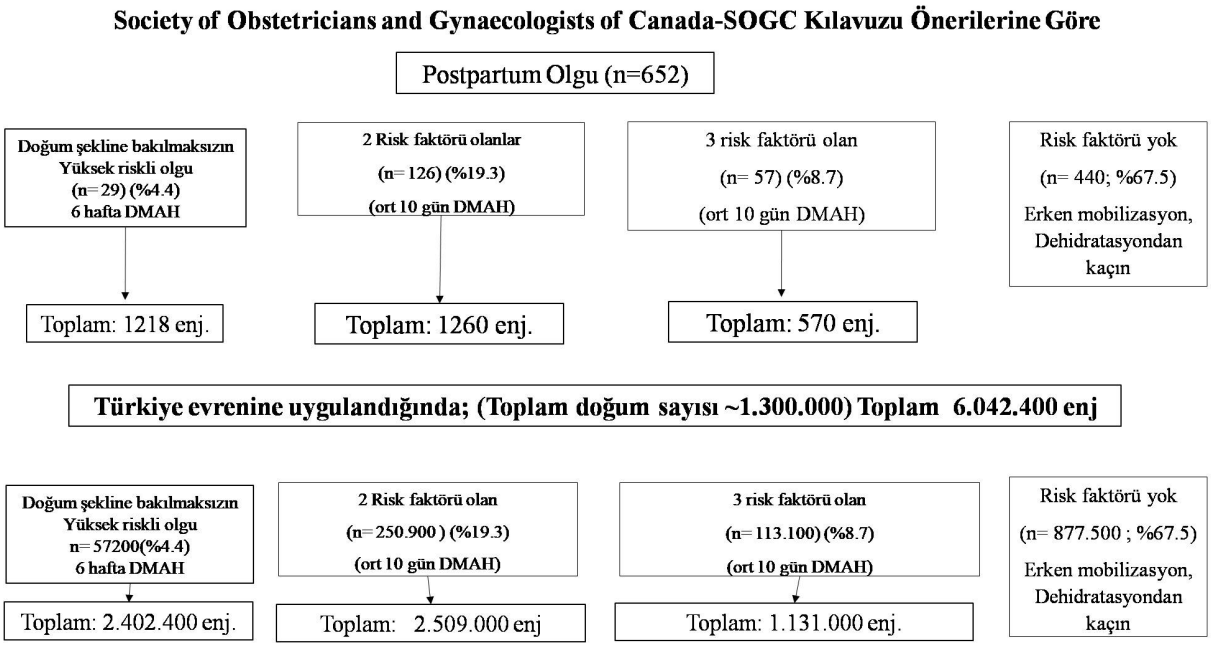
SOGC kılavuzuna göre eylemde acil C/S tek başına, profilaksi için yeterli değilken eylemde acil C/S 'ye ek bir risk faktörünün olması profilaksi için endikasyon olarak kabul edilmektedir. Elektif C/S olanlarda ise profilaksi uygulanmasının önerilmesi için eşlik eden en az 2 risk faktörünün daha olması gerektiği belirtilmiştir.

SOGC tarafından yayınlanan kılavuza göre yapılan risk faktörlerinin sınıflamasında doğum şekline bakılmaksızın en az 1 yüksek risk faktörüne sahip olması nedeniyle DMAH ile postpartum profilaksi önerilen olgu sayısı 29 (% 4.4), 2 risk faktörü olması nedeniyle postpartum profilaksi önerilen olgu sayısı 126 (% 19.3), en az 3 risk faktörüne sahip olması nedeniyle postpartum profilaksi önerilen olgu sayısı 57 (% 8.3) olmak üzere toplam 212 (% 32.5) olguya postpartum DMAH uygulanmasının önerilmesi gerekmektedir. Kılavuza göre tromboprofilaksi uygulama süresi yüksek riskli olarak sınıflandırılan 29 (% 4.4) olgu için 6 hafta, diğerleri için ise risk faktörlerinin persiste olup olmamasına göre hastaneden taburculuk süresine kadar veya en fazla 1-2 hafta süre olarak belirlenmektedir. Profilaktik DMAH endikasyonu olmayan olgu sayısı ise 440 (% 67.5) olarak dikkati çekmektedir.

Bu değerlere göre hesaplandığında 29 yüksek riskli olgu için toplamda 1218 enjeksiyon, 2 risk faktörü olan 126 olgu için 1260 enjeksiyon, 3 risk faktörü olan 57 olgu için ise 570 enjeksiyon olmak üzere toplamda 3048 enjeksiyon DMAH ihtiyacı doğmaktadır. Bu ihtiyaç tüm Türkiye evrenine uyarlandığında tüm doğumların % 4.4 'ü doğum şekline bakılmaksızın yüksek riskli olgular olarak kabul edilip 57.200 hasta için 6 hafta süreyle

DMAH kullanım endikasyonu sonucu toplamda 2.402.400 enjeksiyon, 2 risk faktörü olan evrenin % 19.3 'ünü oluşturan 250.900 hastada ortalama 10 gün süreyle DMAH kullanım endikasyonu sonucu 2.509.000 enjeksiyon, 3 risk faktörüne sahip evrenin % 8.7 'sini oluşturan 113.100 hastada ortalama 10 gün süreyle DMAH kullanım endikasyonu sonucu 1.131.000 enjeksiyon olmak üzere toplamda 6.042.400 enjeksiyon DMAH ihtiyacı doğmaktadır. (Şekil-4.5.1.)

Şekil-4.5.1.: SOGC (Society of Obstetricians and Gynaecologist of Canada) Kılavuzuna Göre Postpartum VTE Profilaksi Uygulanması



4.6. Örneklemin French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) Kılavuzu 'na Göre Belirlenen Risk Skorlaması Sonucunda DMAH İhtiyacının Belirlenmesi ve Bu İhtiyacın Türkiye Evrenine Uyarlanması

2016 yılında French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) (63) tarafından yayınlanan kılavuza göre elektif C/S ile doğumlardan sonra VTE riski 3/1000'dir. Vajinal doğum sonrasında tromboemboli riski ise yaklaşık 1/1000'dir ve vajinal doğum sonrasında DMAH ile tromboprofilaksi yapılması ek risk faktörlerinin varlığında

değerlendirilir. Risk faktörlerinin VTE için odds ratio değerlerinin toplamı 10 'un üzerinde ise VTE riski, tromboprofilaksi uygulanmadığı takdirde %3 'ün üzerine çıkmaktadır ve bu durumda DMAH profilaksi uygulanması önerilmektedir. Buna göre;

1) Herhangi bir ek minör risk faktörü yoksa acil C/S ile doğum yapmış olgularda elastik kompresyon çorabı dışında tromboprofilaksi önerilmemektedir.

2) Acil C/S uygulanmış olgularda odds ratio değerlerinin toplamı >10 olmasını sağlayan ek bir minör risk faktörünün bulunması durumunda 7-14 gün süreyle profilaktik DMAH kullanımı önerilmektedir.

3) Elektif C/S ile doğum yapanlarda odds ratio değerlerinin toplamı >10 olan ek 2 minör risk faktörü bulunması durumunda 7-14 gün süreyle profilaktik DMAH kullanımı önerilmektedir.

4) C/S ile doğum yapan olgularda ek majör risk faktörlerinden her hangi biri varsa 6 hafta süreyle profilaktik DMAH uygulanması önerilmektedir.

CNGOF tarafından yayınlanan kılavuz dikkate alındığında profilaktik DMAH uygulanması gereken olgular; acil C/S uygulanan 56 olgudan sadece 17 'si iken (% 2.6), elektif C/S uygulanan toplam 139 olgudan ise yine 17 'si (% 2.6) olmak üzere toplamda 34 olguya kılavuza göre profilaktik DMAH uygulama endikasyonu bulunmaktadır.

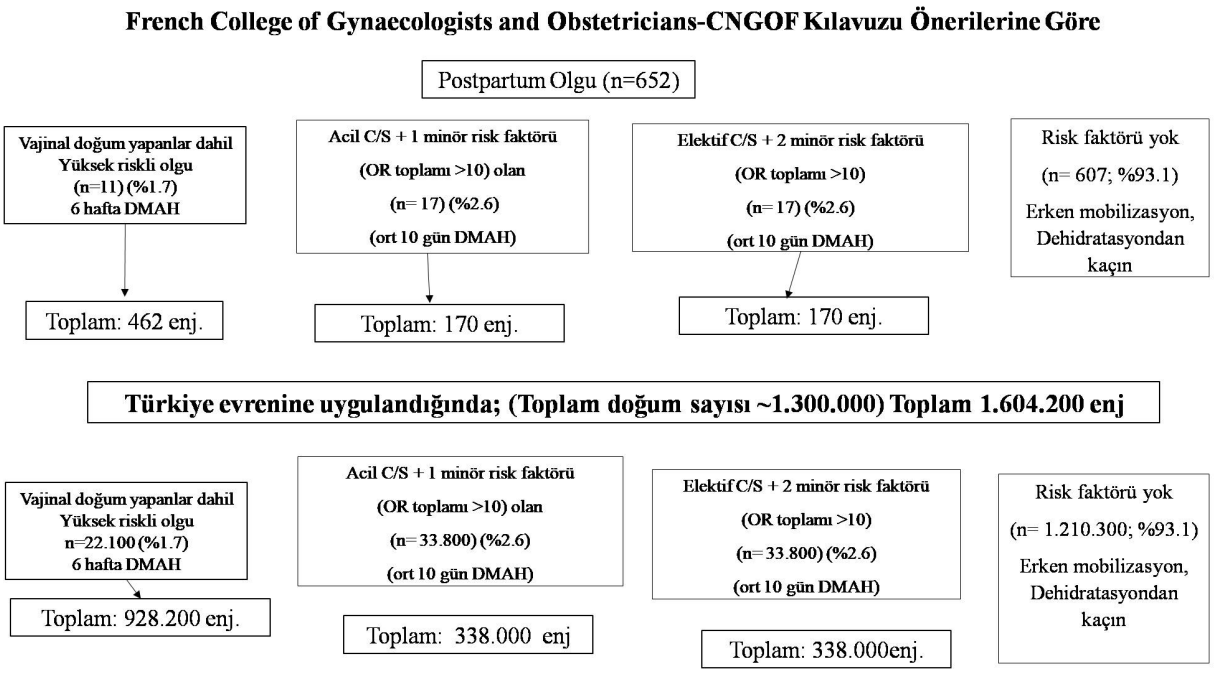
Vajinal doğum yapmasına rağmen majör risk faktörüne sahip olması nedeniyle DMAH profilaksisi uygulanması gereken olgu sayısı ise 11 (% 1.7) dir.

Profilaktik DMAH endikasyonu olmayan olgu sayısı ise % 93.1 (n=607)'dir.

Bu değerlere göre hesaplandığında vajinal doğum yapmasına rağmen majör risk faktörüne sahip olmasından dolayı yüksek riskli olgu olarak kabul edilerek 6 hafta süreyle DMAH profilaksisi uygulanması gereken 11 olgu için toplamda 462 enjeksiyon, acil C/S uygulanmış olgularda odds ratio değerlerinin toplamı >10 olmasını sağlayan ek bir minör risk faktörünün bulunması nedeniyle postpartum 10 gün süreyle DMAH profilaksisi uygulanması gereken 17 olgu için toplamda 170 enjeksiyon, elektif C/S ile doğum yapanlarda odds ratio değerlerinin toplamı >10 olan ek 2 minör risk faktörü bulunması durumunda 7-14 gün süreyle DMAH profilaksisi uygulanması gereken 17 olgu için 170 enjeksiyon olmak üzere toplamda 802 enjektör DMAH ihtiyacı doğmaktadır. Bu ihtiyaç tüm Türkiye evrenine uyarlandığında tüm doğumların % 1.7 'si doğum şekline bakılmaksızın yüksek riskli olgular olarak kabul

edilip 22.100 hasta için 6 hafta süreyle DMAH kullanım endikasyonu sonucu toplamda 928.200 enjeksiyon, acil C/S uygulanmış olgularda odds ratio değerlerinin toplamı >10 olmasını sağlayan ek bir minör risk faktörünün bulunması nedeniyle postpartum 10 gün süreyle DMAH profilaksisi uygulanması gereken 2 risk faktörü olan evrenin % 2.6 'sını oluşturan 33.800 hastada ortalama 10 gün süreyle DMAH kullanım endikasyonu sonucu 338.000 enjeksiyon, elektif C/S ile doğum yapanlarda odds ratio değerlerinin toplamı >10 olan ek 2 minör risk faktörü bulunması durumunda 7-14 gün süreyle DMAH profilaksisi uygulanması gereken 3 risk faktörüne sahip evrenin % 2.6 'sını oluşturan 33.800 hastada ortalama 10 gün süreyle DMAH kullanım endikasyonu sonucu 338.000 enjeksiyon olmak üzere toplamda 1.604.200 enjeksiyon DMAH ihtiyacı doğmaktadır. (Şekil-4.6.1)

Şekil-4.6.1.: CNGOF (French College of Gynaecologist and Obstetricians) Kılavuzuna Göre Postpartum VTE Profilaksi Uygulanması



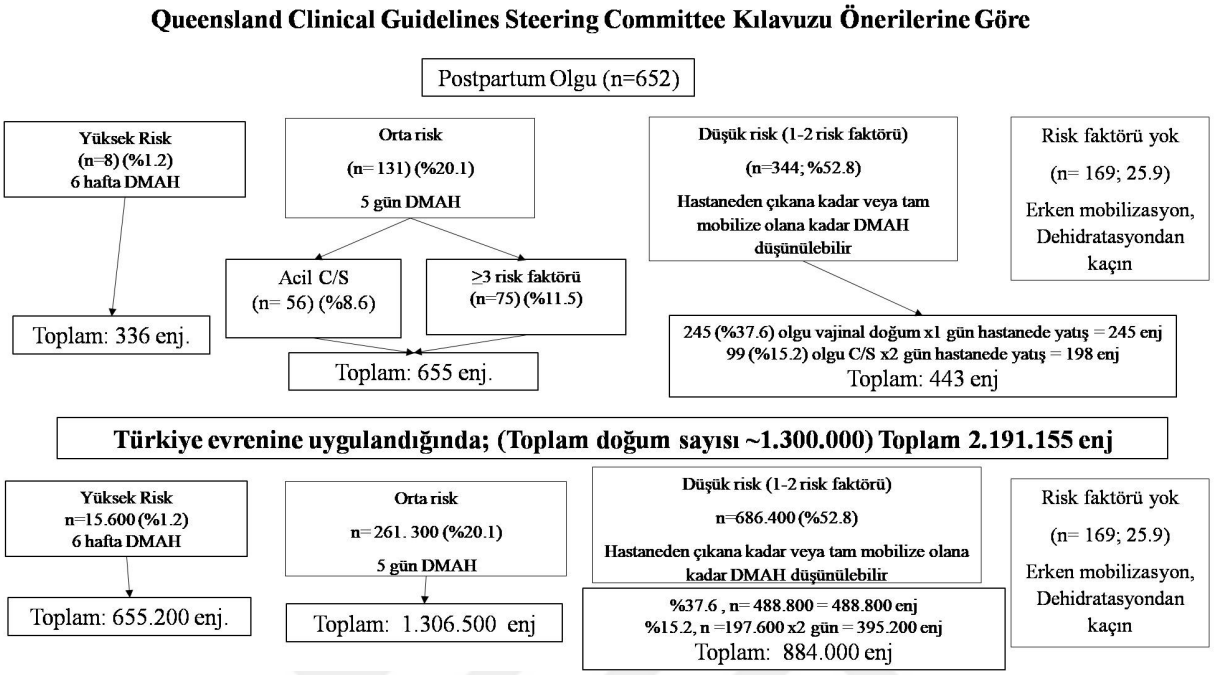
4.7. Örneklemin Queensland Clinical Guidelines Steering Committee Kılavuzu 'na Göre Belirlenen Risk Skorlaması Sonucunda DMAH İhtiyacının Belirlenmesi ve Bu İhtiyacın Türkiye Evrenine Uyarlanması

Avustralya'da Queensland Clinical Guidelines Steering Committee tarafından yayınlanan ve Şubat 2019 'da revize edilen gebelik ve puerperal dönemde venöz tromboemboli profilaksisini içeren Queensland klinik kılavuzuna (61) göre 652 olgudan

antenatal DMAH profilaksisi alan ve/veya yüksek riskli trombofili mevcudiyeti ve/veya geçirilmiş VTE endikasyonuyla VTE gelişme riski yüksek olarak kabul edilen ve 6 hafta süreyle DMAH profilaksisi alması gereken 8 olgu ile eylemde acil C/S nedeniyle "orta riskli" kabul edilen ve en azından sadece bu nedenle 5 gün DMAH uygulanması gereken olgular hariç tutulduğunda, diğer risk faktörleri değerlendirilerek 3 ve üzerinde risk faktörü olması nedeniyle postpartum ortalama 10 gün süreyle DMAH profilaksisi uygulanması gereken olgu sayısı 75 olarak hesaplanmıştır. 208 olguda risk puanı 1 ve 136 olguda risk puanı 2 olması nedeniyle toplam 344 olguya hastaneden taburcu edilene kadar veya hastanın tam mobilizasyonu sağlanana kadar olan sürede DMAH uygulanması gerektiği ortaya çıkmaktadır. 169 olguda ise risk puanı 0 olması nedeniyle DMAH profilaksisine gerek duyulmamaktadır.

Bu değerlere göre hesaplandığında yüksek riskli olgu olarak kabul edilerek 6 hafta süreyle DMAH profilaksisi uygulanması gereken 8 olgu için toplamda 336 enjeksiyon, eylemde acil C/S nedeniyle "orta riskli" kabul edilen ve en azından sadece bu nedenle 5 gün DMAH uygulanması gereken 56 olgu ile, ≥3 risk faktörüne sahip ve bu nedenle 5 gün süreyle DMAH uygulanması gereken 75 olgu için toplamda 655 enjeksiyon, düşük risk olarak sınıflandırılan 1-2 risk faktörüne sahip 344 olgudan vajinal doğum yapan 245 'inde doğum sonrası önerilen postpartum 1 gün süre hastanede yatış sebebiyle 245 enjeksiyon, sezaryen doğum yapan 99 'unda ise doğum sonrası önerilen postpartum dönemde 2 gün süreyle yatış sebebiyle 198 enjeksiyon olmak üzere toplamda 1434 enjektör DMAH ihtiyacı doğmaktadır. Bu ihtiyaç tüm Türkiye evrenine uyarlandığında tüm doğumların % 1.2 'si doğum şekline bakılmaksızın yüksek riskli olgular olarak kabul edilip 15.600 hasta için 6 hafta süreyle DMAH kullanım endikasyonu sonucu toplamda 655.200 enjeksiyon, eylemde acil C/S nedeniyle "orta riskli" kabul edilen ve en azından sadece bu nedenle 5 gün DMAH uygulanması gereken olgular ile birlikte ≥3 risk faktörüne sahip ve bu nedenle 5 gün süreyle DMAH uygulanması gereken toplamda toplumun % 20.1 'ini oluşturan 261.300 olguda DMAH kullanım endikasyonu sonucu 1.306.500 enjeksiyon, düşük risk olarak sınıflandırılan 1-2 risk faktörüne sahip toplumun % 37.6 'sını oluşturan vajinal doğum yapan 488.000 olguda vajinal doğum sonrası 1 gün süreyle hastanede yatış süresince DMAH kullanım endikasyonu sonucu 488.000 enjeksiyon, % 15.2 'sini oluşturan sezaryen doğum sonrası 197.600 olguda sezaryen doğum sonrası 2 gün süreyle hastanede yatış süresince DMAH kullanım endikasyonu sonucu 395.200 enjeksiyon olmak üzere toplamda 2.191.155 enjeksiyon DMAH ihtiyacı doğmaktadır. (Şekil-4.7.1.)

Şekil-4.7.1. : Queensland/Australia Kılavuzuna Göre Postpartum VTE Profilaksi Uygulanması



4.8.Örneklemin Kılavuzlara Göre VTE Profilaksisi için Gereken Toplam DMAH Enjektör Sayıları ve Maliyeti ile Bu İhtiyacın Türkiye Evrenine Uyarlanması

2017-2018 yılları arasında ülkemizde kullanımı bulunan düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) içeriğine sahip Enoksaparin sodyum etken maddeli 3 adet ticari müstahzar bulunmaktadır. Bunlardan Sanofi Aventis İlaçları Ltd. Şti. ruhsatlı, Aventis Intercontinental tarafından üretimi gerçekleştirilen CLEXANE™ 4000 anti-Xa / 0.4 ml kullanıma hazır enjektör (10 adet) ün Sosyal Güvenlik Kurumu (SGK) Sağlık Hizmetleri Fiyatlandırma Komisyonu KDV (katma değer vergisi) dahil perakende olarak 2017 yılında 110.35 TL, 2018 yılı ilk çeyreğinde 111.63 TL, ikinci çeyreğinde 128.24 TL ve üçüncü çeyreğinde 146.45 TL olmak üzere ortalama 138.42 TL olarak satışa sunulmuştur. Bu fiyatlar dikkate alındığında 2 yıllık ortalama satış fiyatı hesaplandığında 10 adet için 124.39 TL tutarı bulunmaktadır.

Diğer bir ticari müstahzar ruhsat sahibi ve üretim yeri aynı isimli KOÇAK FARMA İlaç ve Kimya Sanayi olan OKSAPAR™ 4000 anti-Xa IU/0.4 ml Kullanıma Hazır Enjektör (10 adet) ün SGK Sağlık Hizmetleri Fiyatlandırma Komisyonu KDV dahil perakende satış fiyatı 2017 yılında 110.35 TL ve 2018 yılında 138.44 TL olarak satışa sunulmuştur. Bu

fiyatlar dikkate alındığında 2 yıllık ortalama satış fiyatı hesaplandığında 10 adet için 124.40 TL tutarı bulunmaktadır.

Bir başka ticari müstahzar ise Atabay Kimya San. ve Tic. A.Ş. ruhsat sahipli Mefar İlaç Sanayii A.Ş. de üretilen ENOX™ 4000 anti-Xa IU/0.4 ml Kullanıma Hazır Enjektör (10 adet) 2017 yılında 126.15 TL ve 2018 yılında 144.00 TL olarak satışa sunulmuştur. Bu fiyatlar dikkate alındığında 2 yıllık ortalama satış fiyatı hesaplandığında 10 adet için 135.08 TL bulunmaktadır.

Bu 3 ticari müstahzar için ortalama bir fiyat tutarı belirlendiğinde bu tutar 10 adet enjektör için 127.96 TL, enjeksiyon başına ise 12.80 TL olarak karşımıza çıkmaktadır.

VTE profilaksisi bu dönemde farklı kılavuzlara göre hesaplandığında maliyet olarak farklı değerler göze çarpmaktadır.

Maliyet hesabı T**.C.Sağlık Bakanlığı Yüksek Riskli Gebelikler Yönetim Kılavuzu**'na göre yapıldığında ihtiyaç olan **6.635.200** adet enjektör maliyeti **84.930.560** TL olarak hesaplanmaktadır.

American College of Chest Physicians (ACCP) tarafından yayınlanan kılavuza göre maliyet hesabı yapıldığında VTE profilaksisi için ihtiyaç olan **4.739.000** adet enjektör maliyeti **60.659.200** TL olarak hesaplanmaktadır.

Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC) tarafından yayınlanan kılavuza göre maliyet hesabı yapıldığında VTE profilaksisi için ihtiyaç olan **6.042.400** adet enjektör maliyeti **77.342.720** TL olarak hesaplanmaktadır.

College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF) tarafından yayınlanan kılavuza göre maliyet hesabı yapıldığında VTE profilaksisi için ihtiyaç olan **1.604.200** adet enjektör maliyeti **20.533.760** TL olarak hesaplanmaktadır.

Avustralya'da **Queensland Clinical Guidelines Steering Committee** tarafından yayınlanan kılavuza göre maliyet hesabı yapıldığında VTE profilaksisi için ihtiyaç olan **2.191.155** adet enjektör maliyeti **28.046.784** TL olarak hesaplanmaktadır. (Tablo-4.8.1.)

Tablo-4.8.1.: Kılavuzlara Göre VTE Profilaksisi için Gereken Toplam DMAH Enjektör Sayıları ve Maliyeti

Kılavuzlara Göre VTE Profilaksisi için Gereken Toplam DMAH Enjektör Sayıları ve Maliyeti		
Kılavuz	**Gereken Enjektör Sayısı**	**Maliyet(TL)**
T.C. Sağlık Bakanlığı	6.635.200	84.930.560
ACCP	4.739.000	60.659.200
SOGC	6.042.400	77.342.720
CNGOF	1.604.200	20.533.760
Queensland	2.191.155	28.046.784

4.9.Örneklem Grubunda Sadece "Eylemde Acil Sezaryen' Endikasyonuyla DMAH Profilaksisi Uygulanması Maliyeti ve Kaba Tedavi Maliyetinin Karşılaştırması ile Bu İhtiyacın Türkiye Evrenine Uyarlanması

Sadece eylemde acil C/S ile doğumun orta risk faktörü olarak kabul edilerek doğrudan postpartum 10 gün boyunca DMAH ile VTE profilaksisi uygulanması ve bunun maliyeti bu konudaki en tartışmalı alanlardan biridir. Çalışmamız kohortunda sadece eylemde acil C/S nedeniyle risk puanı 2 olan ve bu nedenle orta riskli kabul edilen olgu sayısı 10 (% 1.5) olarak bulunmuştur ve bu örneklem grubunu evrene uyarladığımızda 4 yıllık doğum verilerine göre bu sayı ortalama yıllık 19.500 enjektör DMAH olarak hesaplanmaktadır.

T.C. Sağlık Bakanlığı Doğum Sonrası Yönetim Kılavuzu'na (62) göre postpartum dönemde sezaryen sonrası hastanın 48 saat süreyle hastanede kalması gerektiği önerilmektedir. Bu süreçte sadece eylemde sezaryen yapılan olgularda VTE profilaksisi amacıyla 2 gün içerisinde 2 adet düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ve postpartum dönemde 10 gün devam etmek koşuluyla günlük 1 adet DMAH kullanımı sonucu toplamda 12 adet DMAH uygulanması gerekmektedir. Bu 19.500 olguya postpartum dönemde VTE

profilaksisi uygulanması durumunda maliyet 19.500 olgu x 12 gün enjeksiyon (2 gün hastanede + 10 gün taburcu olduktan sonra) x 12.8 TL = 2.995.200 TL/yıl olarak hesaplanmaktadır.

Vajinal doğum sonrasında VTE gelişme riski yaklaşık 1/1000'dir ve sadece eylemde acil sezaryen uygulanması VTE riskini 2.7 (1.8 – 4.1) kat artırmaktadır. (54,120)

Türkiye evreninde bu oranlar dikkate alındığında VTE gelişmesi açısından tek risk faktörünün "eylemde acil sezaryen ile doğum"un olduğu 19.500 olgunun 52'sinde (19500/1000x2.7) profilaktik DMAH uygulanmadığı takdirde puerperiumda VTE gelişme riski bulunmaktadır. VTE gelişmesi muhtemel bu olguların tedavi maliyetlerinin öngörüsünün yapılabilmesi için 2017 ve 2018 yıllarında VTE gelişmiş ve hastanemizde tedavi almış ve taburcu edilmiş toplam 7 olgunun tedavi maliyetleri kaydedilmiş ve olgu başına tedavi maliyetinin ortalama 4720 TL olduğu hesaplanmıştır. Türkiye genelinde meydana gelmesi öngörülen 52 olgunun sadece hastane için tedavi maliyetinin ise toplam 4270 x52= 222.040 TL olacağı öngörülmektedir.

5.TARTIŞMA

Gebelik sırasında ve sonrasında rutin farmakolojik tromboprofilaksi kararının verilmesi ve uygulanması açısından yeterli kanıt yoktur. Bu açıdan konuya dikkat çekmek ve tüm dünyada standart bir uygulama oluşturabilmek açısından güvenilirliği yüksek çalışmalara ihtiyaç vardır. Mevcut durum için kullanılan verilerin büyük çoğunluğu gebe olmayan kadınlardan elde edilmiştir ve mevcut kanıtlar farmakolojinin evrensel olarak uygulanmasını belirlemek açısından yetersizdir. VTE için profilaksi ve tromboprofilaksi hasta risk faktörlerine göre kişiselleştirilebilir.

Bu şartlarda net, randomize kontrollü çalışmalar bulunmadığından klinik uygulayıcılar fikir birliğinden türetilmiş klinik uygulama kılavuzlarına, ulusal verilere bağlı oluşturulmuş kılavuzlara veya uluslararası kılavuzlardan kendi sosyo-demografik ve sosyo-ekonomik durumuna göre belirledikleri kılavuzlara bağlı kalarak uygulamalarını belirlemektedir.

2016 yılında ülkemizde yapılan ve pulmoner emboli kaynaklı maternal ölümlerde ulusal verilen değerlendirilmesi açısından bir ilk olan retrospektif çalışmada 2013 yılında ülkemizde meydana gelen pulmoner emboli kaynaklı tüm maternal mortalite vakaları

araştırılmıştır. Tüm vakalar ölüm sebepleri, risk faktörleri, gebelik ile ilişkili durumlar ve bu durumların yönetilebilirliği ve önlenebilirliği açısından incelenmiş ve tromboembolizm için risk faktörleri analiz edilmiştir. Sonuç olarak 2013 yılında 224 maternal ölüm kaydedilmiş ve maternal mortalite oranı 100.000 'de 15.9 olarak hesaplanmıştır. Bunların içinde 17 vaka pulmoner emboli kaynaklı maternal mortalite vakası olup oran olarak % 7.58 'e denk gelmektedir. 3 gebede pulmoner emboli tanısı otopsi sonrası konulmuş, 5 hastada pulmoner emboli nedeniyle ölüm antepartum dönemde gerçekleşmiştir. (% 29.4) Bu gebelerden 2 'si 1.trimestrda, 3 tanesi ise 3.trimestrda kaybedilmiş; yalnızca 1 vakada fetus ve anneyi kurtarma amaçlı perimortem sezaryen yapılmıştır. Sezaryen doğum sonrası 9 hasta pulmoner emboli nedeniyle kaybedilmiştir. (% 52.9) Bir başka açıdan bakıldığında sezaryen doğum sonrası kaybedilen 9 vakanın 4 'ünün acil sezaryen sonrası olduğu görülmektedir. (% 44.4) Yalnızca 2 vaka vajinal doğumu takiben pulmoner emboli nedenli ölümle sonuçlanmıştır. (% 11.7) 1 hasta ise son adet tarihine göre 13 hafta gebeliğinin terapotik abort ile sonlandırılmasından 9 saat sonra kardiyak nedenlerle gelişen pulmoner emboliye bağlı kaybedilmiştir. Hiçbir gebe eylemde veya doğum sırasında pulmoner emboli geçirmemiştir. Vakalar ayrıntılı olarak incelendiğinde 17 vakanın 15 'inde VTE için risk faktörleri mevcut olup (% 88.2) bunlardan 11 'i pulmoner emboli kaynaklı önlenebilir ölüm nedeni olarak belirlenmiştir.(% 64.7) Bu nedenle, pulmoner emboliye atfedilen maternal mortalite vakalarını azaltmak için gebelerin doğum öncesi ve doğum sonrası risk değerlendirmesi mutlaka yapılmalıdır.(121)

2018 yılında Kanada'da yapılan bir çalışmada postpartum VTE profilaksisinin zararının faydasından daha fazla olabilme ihtimali üzerinde durularak ACCP, Queensland, Yeni Zelanda, İsveç ve RCOG kılavuzları birlikte değerlendirilerek, bu kılavuzların tamamının vaka-kontrol eksenli çalışmalar sonucu ortaya çıktığı ve bu verilere dayanan risk skorlama sistemlerinin henüz geçerlilik kazanmadığı belirtilmektedir. Çalışmaya göre RCOG, çalışmadaki tüm sezaryen doğumlardan sonra ve vücut kitle indeksi (VKİ)> 30 kg / m^2, yaş> 35 yıl, parite> 3, sigara veya erken doğum gibi risk faktörleri de dahil olmak üzere, iki risk faktörünün eşlik ettiği vajinal doğum yapan kadınlarda VTE profilaksisi için DMAH kullanımını önerir. Diğer kılavuzlar sezaryen doğumdan sonra VTE profilaksisi amaçlı DMAH 'ın yalnızca bir ek risk faktörü varlığında kullanılmasını önermektedir. Bununla birlikte, tüm kılavuzlarda mutlak risk azalması (Absolute Risk Reduction-ARR), tedavi edilmesi gereken sayı (Number Needed to Treat-NNT) ve zarar vermesi gereken sayı (Number Needed to Harm-NNH) gibi kanıta dayalı tıbbın temel bileşenleri hakkında tahminler eksik olarak görülmektedir. Kılavuzlarda temel olarak eksik görülen nokta vaka-

kontrol çalışmaları sonucu ortaya çıkmış olmalarıdır. (141) Çünkü vaka-kontrol çalışmaları sıklıkla nadir görülen olayları araştırmak için kullanılır; bununla birlikte göreceli olarak mutlak olmayan riskleri değerlendirmek üzere tasarlanmıştırlar ve olayların altında yatan sıklığı güvenilir bir şekilde belirlemezler. Nitekim doğum sonrası VTE 'nin her bileşenini doğrulayan Norveç'te yapılmış bir çalışma, kodlanmış tanıların yarısının yanlış olduğunu göstermiştir. (122)

Tarama çalışmaları ACCP kılavuzunun diğer bölümlerinden çıkarılmış olmasına rağmen, obstetrik kısım bu konuda göz ardı edilmiştir. Bu nedenle, sezaryen doğum sonrası klinik olarak anlamlı DVT insidansı tahminleri düşük riskli ve yüksek riskli kadınlar için sırasıyla % 0,5 ve % 4 olmak üzere belirgin bir şekilde artmış olarak açıklanmıştır. Bu değerler nadiren klinik VTE 'li kadınlarla karşılaşan deneyimli kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarına uygun değildir. (35,50) Doğum sonrası asemptomatik DVT 'li kadınların yaklaşık onda biri kadar semptomatik DVT insidansı olup olmadığı bilinmemektedir.

Doğum sonrası ilk 1 haftada DMAH 'ın DVT 'yi önleyici etkisi bilinmemektedir. DMAH 'ın semptomatik hale gelen mikro trombüsleri inhibe etmesi beklense de, verilmediğinde klinik VTE 'yi önlediğine dair bir kanıt yoktur. Akut dönemdeki heparin tedavisinin yararının ardından bu durumun geçici hiperkoagulabilite ile dengelenebildiği görülmektedir. (123,124)

Gebe ve doğum sonrası kadınlara özgü veriler olmadan, postpartum dönemde verilen DMAH 'ın bu 1 hafta boyunca VTE 'yi % 70 oranında azaltabileceğini tahmin etmek mantıklıdır.

ARR, NNT ve NNH; DMAH profilaksisinin klinik faydasını değerlendirmek için kritik araçlardır; ancak, obstetrik VTE rehberlerinde değerlendirilmemiş olmaları eksikliktir. Dezavantajları; geniş kapsamlı randomize kontrollü çalışmalar olmadan ölçülememeleri ve VTE 'nin görülme sıklığı, DMAH 'ın koruyucu etkisi ve DMAH 'ın neden olduğu zarar tahminlerinden sonuçlarının elde edilmesinin gerekmesidir.

Doğum sonrası VTE insidansı konusunda en başarılı çalışma İngiltere'deki geniş kapsamlı bir birinci basamak veri tabanından elde edilmiştir. (125,126) Çalışmada doğum sonrası haftada klinik faktörler için VTE insidansı ve insidans risk oranları bildirilmiştir. Sezaryen doğumdan sonraki bir hafta için yılda 100.000 kişi başına doğum sonrası VTE insidansı 637 olarak bulunmuştur. Bu 12 haftalık postpartum dönemde 147 VTE olgusuna

karşılık gelmektedir. Doğum sonrası VTE ataklarının neredeyse dörtte biri ilk haftada meydana gelir, bu nedenle postpartum 1. haftada VTE 'nin görülme sıklığı 100.000 kadın için 0.24x147 = 35 olarak hesaplanmaktadır. İlk hafta için verilen DMAH bu insidansı % 70 oranında azaltırsa, 100.000 kadın başına 35x0.7 = 25 VTE olgusu önlenmiş olacaktır. Buna bağlı olarak, bir VTE 'yi önlemek için 4000 kadının tedavi edilmesi gerekecektir. Bu durum bize NNT değeri olarak karşımıza çıkmaktadır. Sezaryen doğum sonrası ortalama bir kadına kıyasla yüksek riskli bir kadın için VTE insidansının iki katına çıktığı varsayılırsa, NNT 2000 olacaktır.

Bununla birlikte bazı çalışmalar postpartum hastalarda DMAH 'ın neden olabileceği zararları değerlendirmek konusunda önem taşımaktadır. DMAH alan postpartum dönemdeki kadınların vaka serileri bu konuda sınırlı veri sunmaktadır, çünkü genellikle DMAH almayan bir karşılaştırmalı hasta grubundan yoksundurlar. İstisnai olarak İsveç'te yapılan bir çalışmada VTE öyküsü olan antepartum ve postpartum dönemde DMAH profilaksisi alan ve almayan hastalar karşılaştırılmışır. Çalışmada >1000 mililitre postpartum kanama açısından belirgin bir mutlak risk artışı (Absolute Risk Increase) (ARI) bulunmuştur. (ARI =% 4.4 ; p <0.001). Diğer gözlemsel çalışmalar, önemli kanama riskini % 0,3–1,1 olarak hesaplamaktadır. (Tablo-5.1.) (127,128,129)

TABLO-5.1.* : Postpartum VTE İnsidansı ve Klinik Risk Faktörleri için NNT(Number Needed to Treat) (Tedavi Edilmesi Gereken Sayı)

Postpartum VTE İnsidansı ve Klinik Risk Faktörleri için NNT (Number needed to treat) (Tedavi Edilmesi Gereken Sayı)					
Risk Faktörü	**100.000 kişi yıl başına VTE**	**İnsidans Risk Oranı**	**Doğum sonrası dönemde risk(her 1000 doğumda)**	**Postpartum 1.haftada risk(her 1000 doğumda)**	**1 hafta DMAH için NNT**
Risk faktörü olmayan*	300	1.0	0.69	0.17	8400
Ölü doğum	2444	6.24	5.62	1.35	1060
Preterm Doğum	854	2.69	1.96	0.47	3000
Obstetrik Kanama	963	2.89	2.21	0.53	2700
Sezaryen	637	1.99	1.48	0.35	4000
VKİ>30 kg/m^2	926	3.75	2.13	0.51	2800
Parite>3	904	2.07	2.08	0.50	2900
Gestasyonel Diyabet	1013	1.97	2.33	0.56	2600

*Nullipar,25-34 yaş arasında, spontan doğum, normal VKİ

* Kotaska A .Postpartum venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: a critical analysis of international guidelines through an evidence-based lens. BJOG. 2018 Aug;125(9):1109-1116

Bizim çalışmamızda diğer kılavuzların hazırlandığı merkezlerden farklı olarak hastanemizde yenidoğan yoğun bakım ünitesi olmaması nedeniyle preeklampsi, preterm doğum ve çoğul gebelik doğumları ve buna bağlı gelişen risk faktörleri beklenen oranlardan daha düşük olarak saptanmıştır.

Kendi istekleriyle tercihen sezaryen doğum yapan kadınlar vajinal doğum yapanlar ile karşılaştırıldığında doğum sonrası en az 2 kat fazla artmış VTE riski ile karşı karşıyadırlar. (130) Acil C/S sonrası ise bu risk vajinal doğum ile karşılaştırıldığında 4 katına çıkmaktadır. (10,54) Acil ve elektif alınan tüm sezaryenleri vajinal doğumlarla karşılaştıran VTE riskini araştıran çalışmalar, 2-6.7 arasında göreceli riskler bulmuştur. (126, 131, 132)

Gebelikte VTE 'nin göreceli riski 4-6 kat artarken (4,125) bu durum doğum sonrası dönemde daha da belirgin artar. (5, 125, 133) Gebelik ve puerperal dönemde mutlak VTE insidansı 1-2/1000 gebelik olmak üzere düşüktür. (4, 10, 28, 120, 130, 134, 135) İngiltere'de gebelikte ve puerperiumda mutlak VTE insidansı, 100.000 kişi/yılda 107'dir. (100.000 kişi-yılda % 95 GA 93–122)

Bu verilerle kıyaslandığında Türkiye genelinde puerperiumda beklenen muhtemel VTE (DVT ve Pulmoner emboli) olgu sayısı yaklaşık 2275 olgudur. Türkiye genelinde VTE profilaksisi için harcanan tutar yılda 2017 ve 2018 yılları fiyatlarına göre yaklaşık **6.635.200** adet enj x TL = **84.930.560** TL olarak hesaplanmıştır.

Tüm bu kılavuzlar ve yayınlar dikkatle incelendiği ve çalışmamız göz önünde bulundurulduğunda tüm hasta populasyonuna genel bir tromboprofilaksi önerilmemesi ve bu konuda olgu seçimi yapılması üzerinde önemle durulmaktadır.

Kılavuzlar arası farklılıklar incelendiğinde CNGOF tarafından yayınlanan kılavuzda belirlenen risk faktörlerine göre VTE risk skorlaması yapıldığında verilmesi gereken tromboprofilaksi, ulusal düzeyde en az sayıda kalmakta iken RCOG eksenli hazırlanan T.C. Sağlık Bakanlığı Yüksek Riskli Gebelikler Yönetim Kılavuzu 'nda belirlenen risk faktörlerine göre VTE risk skorlaması yapıldığında verilmesi gereken tromboprofilaksi miktarı ve maliyeti en fazla sayı olarak göze çarpmaktadır. (Tablo-5.2.)

Tablo-5.2.: Kılavuzlara Göre VTE Profilaksisi için Gereken Toplam Enjektör Sayıları ve Maliyeti

Kılavuzlara Göre VTE Profilaksisi için Gereken Toplam Enjektör Sayıları ve Maliyeti		
Kılavuz	**Gereken Enjektör Sayısı**	**Maliyet(TL)**
T.C.Sağlık Bakanlığı	6.635.200	84.930.560
ACCP	4.739.000	60.659.200
SOGC	6.042.400	77.342.720
CNGOF	1.604.200	20.533.760
Queensland	2.191.155	28.046.784

Vajinal doğum sonrasında tromboemboli riski yaklaşık 1/1000'dir ve vajinal doğum VTE profilaksisi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmemektedir. Vajinal doğum sonrasında DMAH ile tromboprofilaksi ancak eşlik eden major bir risk faktörü varlığında değerlendirilmelidir.

Sezaryen ile doğum ise postpartum VTE gelişimi için orta derecede risk faktörüdür. T.C. Sağlık Bakanlığı Kılavuzu ve RCOG kılavuzları eylemde acil sezaryen ile doğumu tek başına profilaksi uygulanması için yeterli bir endikasyon olarak kabul etmelerine rağmen, diğer kılavuzların hiçbiri başka ek bir risk faktörü yokluğunda eylemde acil sezaryen ile doğumu tek başına bir profilaksi endikasyonu olarak kabul etmemekte, ancak ek bir risk faktörünün daha olmasını gerekli görmektedirler.

VTE için risk faktörü **"Sadece eylemde acil sezaryen ile doğum"** olan seçilmiş olgu grubunda VTE profilaksisi için harcanacak tutar, VTE geliştiği takdirde harcanması muhtemel tutarın yaklaşık **13.5 kat** fazlasıdır.

6.SONUÇ

Maternal morbidite ve mortalitenin en önemli sebeplerinden biri olan VTE durumunda DMAH ile farmakolojik profilaksi uygulamalarında T.C. Sağlık Bakanlığı kılavuzunun maliyeti en yüksek kılavuz olduğu, bu kılavuzun güncel literatür ışığında tekrar gözden geçirilmesi gerektiği, başka ek bir risk faktörü olmaksızın sadece eylemde acil sezaryen ile doğum olması durumunda profilaktik DMAH uygulamasının maliyetinin tedavi maliyetlerinin çok üzerinde olduğu göze çarpmaktadır. Buna göre VTE profilaksisinde risk değerlendirmesinin ve profilaksi uygulamasının mutlak surette kişiye özel olarak yapılması gerektiği anlaşılmaktadır.

Her ne kadar maliyet analizi ve pulmoner emboli nedeniyle hastaneye yatışı yapılan ve tedavi harcamaları hesaplanan hastaların ülke ekonomisi için maliyetleri ülkemiz dinamikleri ve gider kalemleri üzerinden hesaplanmış olsa da kılavuzlarla birlikte bu durum değerlendirildiğinde özellikle RCOG tarafından belirlenen kılavuzun maliyet etkinlik açısından gözden geçirilmesi ve tromboprofilaksi endikasyonlarının yeniden değerlendirilmesi gerektiği önerilmektedir.

Tüm bunlarla birlikte çalışmamızda, diğer karşılaştırılan kılavuzların da randomize kontrollü çalışmalar sonucu değil vaka-kontrol çalışmaları sonucu elde edilen verilerle ortaya çıkarılmış olmaları sonucu mutlak risk azalması (Absolute Risk Reduction-ARR), tedavi edilmesi gereken sayı (Number Needed to Treat-NNT) ve zarar vermesi gereken sayı (Number Needed to Harm-NNH) gibi kanıta dayalı verilerden yoksun olarak hazırlanmış olmaları kılavuz endikasyonları açısından kuşkular doğurmakta, bu nedenle kılavuzları yayınlayan ülkeler ve topluluklar da dahil olmak üzere tüm dünyada randomize kontrollü çok merkezli genişletilmiş kohort gruplarının incelendiği çalışmalar yapılması , uygulanacak tromboprofilaksinin tedavi masraflarıyla kıyaslandığında ortaya çıkacak olan fayda-zarar durumunun ve oluşacak maliyetleri üzerinden ülke ekonomilerine etkilerinin gözden geçirilmesi gerektiği sonucuna varılmaktadır.

7.KAYNAKLAR

1. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. Br J Haematol 2012; 156:366–73.

2. Eckman MH, Alonso-Coello P, Guyatt GH3, Ebrahim S, Tikkinen KA, Lopes LC, Neumann I, McDonald SD, Zhang Y, Zhou Q1, Akl EA, Jacobsen AF, Santamaría A, Annichino-Bizzacchi JM, Bitar W, Sandset PM, Bates SM. Women's Values and Preferences for Thromboprophylaxis during Pregnancy: A Comparison of Direct-choice and Decision Analysis using Patient Specific Utilities. Thromb Res. 2015 Aug; 136(2):341-7.

3. CDC. Pregnancy-related deaths. Atlanta, GA: US Department of Healthand Human Services, CDC; 2019.

4. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ III. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30- year population-based study. Ann Intern Med 2005;143: 697–706.

5. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. J Thromb Haemost 2008; 6:632–7.

6. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. Am J Obstet Gynecol 2006;194:1311–5.

7. Creanga AA, Syverson C, Seed K, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2011–2013. Obstet Gynecol 2017;130:366–73.

8. Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puerperium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. BJOG 2001; 108:56–60.

9. Blanco-Molina A, Rota LL, Di Micco P, Brenner B, Trujillo-Santos J, Ruiz-Gamietea A, Monreal M;. Venous thromboembolism during pregnancy, postpartum or during contraceptive use. RIETE Investigators. Thromb Haemost 2010;103:306–11

10. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium–a register-based case-control study. Am J Obstet Gynecol 2008;198:233.e1–7.

11. Galambosi PJ, Gissler M, Kaaja RJ, Ulander V. Incidence and risk factors of venous thromboembolism during postpartum period: a population-based cohort-study. Acta Obstet Gynecol Scand 2017; 96:852–61.

12. Antony KM, Racusin DA, Aagaard K, Dildy GA III. Maternal physiology. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ER, et al,

editors. Obstetrics: normal and problem pregnancies. 7th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2017. p. 38–63.

13. Macklon NS, Greer IA. Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynaecology: the Scottish experience. Scott Med J 1996; 41:83–6.

14. Whitty JE, Dombrowski MP. Respiratory disease in pregnancy. In: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, Landon MB, Galan HL, Jauniaux ER, et al, editors. Obstetrics: normal and problem pregnancies. 7th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2017. p. 828–49.

15. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Petterson TM, Lohse CM, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: a population-based, case-control study. Am J Obstet Gynecol 2001;184:104–10.

16. Sikovanyecz J, Orvos H, Pal A, Katona M, Endreffy E, Horvath E, János Szabóc . Leiden mutation, bed rest and infection: simultaneous triggers for maternal deep-vein thrombosis and neonatal intracranial hemorrhage? Fetal Diagn Ther 2004; 19:275–7.

17. Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. CMAJ 2010; 182:657–60.

18. James AH, Tapson VF, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. Am J Obstet Gynecol 2005;193:216–9.

19. Lockwood CJ, Murk W,Kayisli UA Buchwalder LF, Huang ST, Funai EF, Krikun G, Schatz F. Progestin and thrombin regulate tissue factor expression in human termn decidual cells.J Clin Endocrinol Metab 2009;94:2164-2170.

20. Lockwood CJ, Paidas M,Murk WK Kayisli UA, Gopinath A, Huang SJ, Krikun G, Schatz F. Involvement of human decidual cell-expressed tissue factor in uterine hemostasis and abruption.Thromb Res 2009;124:516-520.

21. Hackeng TM, Maurissen LF, Castoldi E,Rosing J.Regulation of TFPI function by protein S.J Thromb Haemost.2009;7(Suppl 1):165-168.

22. Hellgren M,Blomback M. Studies on blood coagulation and fibrinolysis in pregnancy, during delivery and in the puerperium. Gynecol Obstet Invest 1981; 12:141-154.

23. Bremme K.Haemostatic changes in pregnanccy: Baillière's Best Pract Res Clin Haematol 2003; 16:153-168.

24. Mackman N.Role of tissue factor in hemostasis and thrombosis. Blood Cells Mol Dis 2006; 36:104-107.

25. Macklon N,Greer I.Venous thromboembolic disease in obstetrics and gynecology: the Scottish experience. Scott Med J 1996; 41:83-86.

26. Bourjeily G,Paidas M,Khalil H,Rosene-Montella K,Rodger M.Pulmonary embolism in pregnancy. Lancet 2010;375(9713):500-512.

27. Ray JG, Chan WS. Deep vein thrombosis during pregnancy and the puerperium: a meta-analysis of the period of risk and the leg of presentation. Obstet Gynecol Surv 1999; 54:265–71.

28. James AH. Prevention and management of venous thromboembolism in pregnancy. Am J Med 2007;120:S26–34.

29. Pabinger I, Grafenhofer H, Kyrle PA, Quehenberger P, Mannhalter C, Lechner K, Kaider A. Temporary increase in the risk for recurrence during pregnancy in women with a history of venous thromboembolism. Blood 2002;100: 1060–2.

30. James AH. Venous thromboembolism in pregnancy. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2009; 29: 326–31.

31. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Thrombosis: Risk and economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Br J Haematol 2006;132:171–96.

32. Antiphospholipid syndrome. Practice Bulletin No. 132. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2012;120:1514–21.

33. Larsen TB, Sorensen HT, Gislum M, Johnsen SP. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium: a population-based nested case-control study. Thromb Res 2007; 120:505–9.

34. Knight M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. UKOSS. BJOG 2008;115: 453–61.

35. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141:e691S–736.

36. Suematsu Y, Obi Y, Shimomura A, Alizadeh RF, Vaziri ND, Nguyen NT, et al. Risk of postoperative venous thromboembolism among pregnant women. Am J Cardiol 2017;120:479–83.

37. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol. 2008 Jul;199(1):36.e1-5.

38. Maternal and neonatal individual risks and benefits associated with caesarean delivery: multicentre prospective study. BMJ. 2007 Nov 17;335(7628):1025.

39. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy Antithrombotic Therapyand Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines.

40. Leinonen PJ, Hiilesmaa VK, Kaaja RJ, Teramo KA. Maternal mortality in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2001 Aug;24(8):1501-2

41. Prıtchard ja. Blood volume changes ın pregnancy and the puerperıum. Iv. Anemıa assocıated wıth hydatıdıform mole. Am J Obstet Gynecol. 1965 Mar 1; 91: 621-9.

42. Sosa CG, Althabe F, Belizán JM, Buekens P. Risk factors for postpartum hemorrhage in vaginal deliveries in a Latin-American population. Obstet Gynecol. 2009 Jun;113(6):1313-9.

43. Adams SS, Eberhard-Gran M, Eskild A. Fear of childbirth and duration of labour: a study of 2206 women with intended vaginal delivery. BJOG. 2012 Sep;119(10):1238-46.

44. Pritchrd JA, Cunningham FG,Mason RA.Coagulation changes in eclampsia:their frequency and pathogenesis.Am J Obstet Gynecol 1976;124:855-864.

45. Kawamura Y, Kawamata K, Shinya M, Higashi M, Niiro M, Douchi T. Vitamin K deficiency in hyperemesis gravidarum as a potential cause of fetal intracranial hemorrhage and hydrocephalus. Prenat Diagn. 2008 Jan;28(1):59-61.

46. Mhyre JM . Maternal mortality. Curr Opin Anaesthesiol. 2012 Jun;25(3):277-85.

47. Francois K, Ortiz J, Harris C, Foley MR, Elliott JP. Is peripartum hysterectomy more common in multiple gestations Obstet Gynecol. 2005 Jun;105(6):1369-72.

48. Manten GT, van der Hoek YY, Marko Sikkema J, Voorbij HA, Hameeteman TM, Visser GH, Franx A. The role of lipoprotein (a) in pregnancies complicated by pre-eclampsia. Med Hypotheses. 2005;64(1):162-9.

49. Blondon M, Casini A, Hoppe KK, Boehlen F, Righini M,Smith NL. Risks of venous thromboembolism after cesarean sections: a meta-analysis. Chest 2016;150:572–96.

50. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetricassociated venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016; 41:92–128.

51. Imberti D, Prisco D. Retrievable vena cava filters: key considerations. Thromb Res 2008;122:442–9.

52. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81:799–816.

53. Okoroh EM, Azonobi IC, Grosse SD, Grant AM, Atrash HK, James AH. Prevention of venous thromboembolism in pregnancy: a review of guidelines, 2000–2011. J Womens Health (Larchmt) 2012; 21:611–5.

54. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. Green Top Guideline No. 37a. London (UK): RCOG; 2015.

55. D'Alton ME, Friedman AM, Smiley RM, Montgomery DM, Paidas MJ, D'Oria R, Frost JL, Hameed AB, Karsnitz D, Levy BS, Clark SL. National

Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Venous Thromboembolism. Obstet Gynecol. 2016 Oct;128(4):688-98.
56. Berg CJ, Atrash HK, Koonin LM, Tucker M. Pregnancy-related mortality in the United States, 1987-1990. Obstet Gynecol. 1996 Aug;88(2):161-7.
57. MacDorman, M., Declercq, E., Cabral, H., Morton, C., "Is the United States Maternal Mortality Rate Increasing? Disentangling trends from measurement issues: Short title: U.S. Maternal Mortality Trends." Obstet Gynecol. 2016 Sep; 128(3):447-55.
58. James A; Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Practice bulletin no. 123: thromboembolism in pregnancy. Obstet Gynecol. 2011 Sep;118(3):718-29
59. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, Prandoni P, Bounameaux H, Goldhaber SZ, Nelson ME, Wells PS, Gould MK, Dentali F, Crowther M, Kahn SR. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e419S-e496S.
60. Holbrook A, Schulman S, Witt DM, Vandvik PO, Fish J, Kovacs MJ, Svensson PJ, Veenstra DL, Crowther M, Guyatt GH. Evidence-based management of anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012 Feb;141(2 Suppl):e152S-e184S
61. Queensland Clinical Guidelines, Venous thromboembolism (VTE) prophylaxis in pregnancy and the puerperium.2015 Feb.
62. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kadın ve Üreme Sağlığı Daire Başkanlığı, Gebelikte Venöz Tromboembolizm Yönetim Rehberi 2014
63. Sénat MV, Sentilhes L, Battut A, Benhamou D, Bydlowski S, Chantry A, Deffieux X, Diers F, Doret M, Ducroux-Schouwey C, Fuchs F, Gascoin G, Lebot C, Marcellin L, Plu-Bureau G, Raccah-Tebeka B, Simon E, Bréart G, Marpeau L. Postpartum practice: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016 Jul;202:1-8.
64. Nelson G, Bakkum-Gamez J, Kalogera E, Glaser G, Altman A, Meyer LA, Taylor JS, Iniesta M, Lasala J, Mena G, Scott M, Gillis C, Elias K, Wijk L, Huang J, Nygren J, Ljungqvist O, Ramirez PT, Dowdy SC. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations-2019 update. Int J Gynecol Cancer. 2019 Mar 15. pii: ijgc-2019-000356.
65. Flessa HC, Kapstrom AB, Glueck HI, Will JJ. Placental transport of heparin. Am J Obstet Gynecol 1965;93: 570–3.
66. Harenberg J, Schneider D, Heilmann L, Wolf H. Lack of anti-factor Xa activity in umbilical cord vein samples after subcutaneous administration of heparin or low molecular mass heparin in pregnant women. Haemostasis 1993;23: 314–20.
67. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood 2005;106:401–7.
68. James AH, Abel DE, Brancazio LR. Anticoagulants in pregnancy. Obstet Gynecol Surv 2006; 61 : 59–69; quiz 70–72.

69. Brancazio LR, Roperti KA, Stierer R, Laifer SA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous heparin during the early third trimester of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995;173:1240–5.
70. Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, Venkataramanan R. Changes in the pharmacokinetics of the low-molecularweight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999;181:1113–7.
71. Barbour LA, Oja JL, Schultz LK. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. Am J Obstet Gynecol 2004;191:1024–9.
72. Lykke JA, Gronlykke T, Langhoff-Roos J. Treatment of deep venous thrombosis in pregnant women. Acta Obstet Gynecol Scand 2008; 87:1248–51.
73. Norris LA, Bonnar J, Smith MP, Steer PJ, Savidge G. Low molecular weight heparin (tinzaparin) therapy for moderate risk thromboprophylaxis during pregnancy. A pharmacokinetic study. Thromb Haemost 2004;92: 791–6.
74. Lebaudy C, Hulot JS, Amoura Z, Costedoat-Chalumeau N, Serreau R, Ankri A, et al. Changes in enoxaparin pharmacokinetics during pregnancy and implications for antithrombotic therapeutic strategy. Clin Pharmacol Ther 2008; 84:370–7.
75. Fox NS, Laughon SK, Bender SD, Saltzman DH, Rebarber A. Anti-factor Xa plasma levels in pregnant women receiving low molecular weight heparin thromboprophylaxis [published erratum appears in Obstet Gynecol 2009; 113:742]. Obstet Gynecol 2008;112:884–9.
76. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, Ginsberg JS, Barkagan ZS, Lavenne-Pardonge E, et al. Safety of lowmolecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. Thromb Haemost 1999; 81: 668–72.
77. Pettila V, Leinonen P, Markkola A, Hiilesmaa V, Kaaja R. Postpartum bone mineral density in women treated for thromboprophylaxis with unfractionated heparin or LMW heparin. Thromb Haemost 2002; 87: 182–6.
78. Carlin AJ, Farquharson RG, Quenby SM, Topping J, Fraser WD. Prospective observational study of bone mineral density during pregnancy: low molecular weight heparin versus control. Hum Reprod 2004; 19: 1211–4.
79. Rodger MA, Kahn SR, Cranney A, Hodsman A, Kovacs MJ, Clement AM, et al. Long-term dalteparin in pregnancy not associated with a decrease in bone mineral density: substudy of a randomized controlled trial. TIPPS investigators. J Thromb Haemost 2007; 5: 1600–6.
80. Blossom DB, Kallen AJ, Patel PR, Elward A, Robinson L, Gao G, et al. Outbreak of adverse reactions associated with contaminated heparin [published erratum appears in N Engl J Med 2010;362:1056]. N Engl J Med 2008;359: 2674–84.
81. Voke J, Keidan J, Pavord S, Spencer NH, Hunt BJ. The management of antenatal venous thromboembolism in the UK and Ireland: a prospective multicentre observational survey. British Society for Haematology Obstetric Haematology Group. Br J Haematol 2007;139:545–58.
82. Ni Ainle F, Wong A, Appleby N, Byrne B, Regan C, Hassan T, et al. Efficacy and safety of once daily low molecular weight heparin (tinzaparin sodium) in high risk pregnancy. Blood Coagul Fibrinolysis 2008; 19 : 689–92.
83. Barbour LA, Smith JM, Marlar RA. Heparin levels to guide thromboembolism prophylaxis during pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1995;173:1869–73.

84. Ensom MH, Stephenson MD. Pharmacokinetics of low molecular weight heparin and unfractionated heparin in pregnancy. J Soc Gynecol Investig 2004; 11 : 377–83.
85. Linkins LA, Dans AL, Moores LK, Bona R, Davidson BL, Schulman S Crowther M. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [published erratum appears in Chest 2015; 148:1529]. Chest 2012;141: e495S–530S.
86. Sagaram D, Siddiq Z, Eisenberger AB, Ananth CV, Wright JD, D'Alton ME, et al. Heparin-induced thrombocytopenia during obstetric hospital admissions [preprint]. Am J Perinatol 2018. DOI: 10.1055/s-0038-1627096.
87. De Carolis S, di Pasquo E, Rossi E, Del Sordo G, Buonomo A, Schiavino D, Lanzone A, De Stefano V. Fondaparinux in pregnancy: could it be a safe option? A review of the literature. Thromb Res 2015;135:1049–51.
88. Cotrufo M, De Feo M, De Santo LS, Romano G, Della Corte A, Renzulli A, Gallo C. Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses. Obstet Gynecol 2002; 99:35–40.
89. Blickstein D, Blickstein I. The risk of fetal loss associated with Warfarin anticoagulation. Int J Gynaecol Obstet 2002; 78:221–5.
90. Nassar AH, Hobeika EM, Abd Essamad HM, Taher A, Khalil AM, Usta IM. Pregnancy outcome in women with prosthetic heart valves. Am J Obstet Gynecol 2004;191: 1009–13.
91. Sadler L, McCowan L, White H, Stewart A, Bracken M, North R. Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves. BJOG 2000;107:245–53.
92. Meschengieser SS, Fondevila CG, Santarelli MT, Lazzari MA. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. Heart 1999; 82:23–6.
93. Chen WW, Chan CS, Lee PK, Wang RY, Wong VC. Pregnancy in patients with prosthetic heart valves: an experience with 45 pregnancies. Q J Med 1982;51: 358–65.
94. Wesseling J, Van Driel D, Heymans HS, Rosendaal FR, Geven-Boere LM, Smrkovsky M, et al. Coumarins during pregnancy: long-term effects on growth and development of school-age children. Thromb Haemost 2001;85: 609–13.
95. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, Santos MA, Zajarias A, Salazar E. Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. N Engl J Med 1986;315:1390–3.
96. van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Merz WM, Goland S, Gabriel H, et al. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: Data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). ROPAC Investigators and the EURObservational Research Programme (EORP) Team. Circulation 2015;132:132–42.
97. Bates SM, Middeldorp S, Rodger M, James AH, Greer I. Guidance for the treatment and prevention of obstetricassociated venous thromboembolism. J Thromb Thrombolysis 2016;41:92–128.

98. Bapat P, Pinto LS, Lubetsky A, Aleksa K, Berger H, Koren G, Ito S. Examining the transplacental passage of apixaban using the dually perfused human placenta. J Thromb Haemost 2016;14:1436–41.
99. Wiesen MH, Blaich C, Muller C, Streichert T, Pfister R, Michels G. The direct factor Xa inhibitor rivaroxaban passes into human breast milk. Chest 2016;150: e1–4.
100. Hellgren M, Johansson S, Eriksson UG, Wahlander K. The oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran, an alternative for anticoagulant treatment during the puerperium and lactation. BJOG 2005;112:579–83.
101. Hoeltzenbein M, Beck E, Meixner K, Schaefer C, Kreutz R. Pregnancy outcome after exposure to the novel oral anticoagulant rivaroxaban in women at suspected risk for thromboembolic events: a case series from the German Embryotox Pharmacovigilance Centre. Clin Res Cardiol 2016;105:117–26.
102. Chan WS, Lee A, Spencer FA, Crowther M, Rodger M, Ramsay T, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in "LEFt" field? [published erratum appears in Ann Intern Med 2009;151:516]. Ann Intern Med 2009; 151 :85–92.
103. Chan WS, Spencer FA, Ginsberg JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. CMAJ 2010; 182:657–60.
104. Nijkeuter M, Ginsberg JS, Huisman MV. Diagnosis of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy: a systematic review. J Thromb Haemost 2006;4: 496–500.
105. Bates SM, Jaeschke R, Stevens SM, Goodacre S, Wells PS, Stevenson MD, Kearon C, Schunemann HJ, Crowther M, Pauker SG, Makdissi R, Guyatt GH . Diagnosis of DVT: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2012;141: e351S–418S.
106. Kovac M, Mikovic Z, Rakicevic L, Srzentic S, Mandic V, Djordjevic V, Radojkovic D, Elezovic I. The use of D-di mer with new cutoff can be useful in diagnosis of venous thromboembolism in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010;148: 27–30.
107. To MS, Hunt BJ, Nelson-Piercy C. A negative D-dimer does not exclude venous thromboembolism (VTE) in pregnancy. J Obstet Gynaecol 2008; 28:222–3.
108. Damodaram M, Kaladindi M, Luckit J, Yoong W. Ddimers as a screening test for venous thromboembolism in pregnancy: is it of any use? J Obstet Gynaecol 2009;29: 101–3.
109. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, James AH, McCullough LB, Menda Y, Paidas MJ, Royal HD, Tapson VF, Winer-Muram HT, Chervenak FA, Cody DD, McNitt-Gray MF, Stave CD, Tuttle BD. American Thoracic Society documents: an official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology Clinical Practice Guideline– evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. ATS/STR Committee on Pulmonary Embolism in Pregnancy. Radiology 2012;262:635–46.
110. Van der Pol LM, Mairuhu ATA, Tromeur C, Couturaud F, Huisman MV, Klok FA. Use of clinical prediction rules and D-dimer tests in the diagnostic management

of pregnant patients with suspected acute pulmonary embolism. Blood Rev 2017; 31:31–6.
111. Chunilal SD, Bates SM. Venous thromboembolism in pregnancy: diagnosis, management and prevention. Thromb Haemost 2009;101:428–38.
112. van Mens TE, Scheres LJ, de Jong PG, Leeflang MM, Nijkeuter M, Middeldorp S. Imaging for the exclusion of pulmonary embolism in pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 1. Art. No.: CD011053.
113. Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, Rickles FR, Julian JA, Haley S, Kovacs MJ, Gent M et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. Randomized Comparison of Low-Molecular-Weight Heparin versus Oral Anticoagulant Therapy for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism in Patients with Cancer (CLOT) Investigators. N Engl J Med 2003;349:146–53.
114. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, Muller P, Tran H, Walters BN, Young L. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. Councils of the Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand, Australasian Society of Thrombosis and Haemostasis. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2012; 52:14–22.
115. Chan W, Rey E, Kent NE, Chan W, Kent NE, Rey E, Corbett T3, David M2, Douglas MJ1, Gibson PS, Magee L, Rodger M, Smith RE. Venous thromboembolism and antithrombotic therapy in pregnancy. VTE in Pregnancy Guideline Working Group, Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. J Obstet Gynaecol Can 2014; 36:527–53.
116. Freedman RA, Bauer KA, Neuberg DS, Zwicker JI. Timing of postpartum enoxaparin administration and severe postpartum hemorrhage. Blood Coagul Fibrinolysis 2008; 19: 55–9.
117. Leffert L, Butwick A, Carvalho B, Arendt K, Bates SM, Friedman A, Horlocker T, Houle T, Landau R, Dubois H, Fernando R, Houle T, Kopp S, Montgomery D, Pellegrini J, Smiley R, Toledo P et al. The Society for Obstetric Anesthesia and Perinatology consensus statement on the anesthetic management of pregnant and postpartum women receiving thromboprophylaxis or higher dose anticoagulants. Members of the SOAP VTE Taskforce. Anesth Analg 2018;126:928–44.
118. Reid R, Leyland N, Wolfman W, Allaire C, Awadalla A, Best C, Dunn S, Lemyre M, Marcoux V, Menard C, Potestio F, Rittenberg D, Singh S, Senikas V; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines: Oral contraceptives and the risk of venous thromboembolism: an update: no. 252, December 2010. Int J Gynaecol Obstet. 2011 Mar;112(3):252-6.
119. 175 per 100 000 puerperal-years during the puerperium in Denmark, (Virkus RA, Løkkegaard EC, Bergholt T, Mogensen U, LanghoffRoos J, Lidegaard Ø. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995–2005. A national cohort study. Thromb Haemost 2011;106:304–9.)
120. Lindqvist P, Dahlbäck B, MarŜál K. Thrombotic risk during pregnancy: a population study. Obstet Gynecol 1999;94:595–9.

121. Sanisoğlu S, Uygur D, Keskinkılıç B, Engin-Üstün Y, Keskin HL, Karaahmetoğlu S, Özcan A, Esen M, Ongun V, Özkan S. Maternal mortality cases from pulmonary embolism: A nation-wide study in Turkey. J Obstet Gynaecol. 2017 Feb;37(2):151-156.
122. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium – a register-based case–control study. Am J Obstet Gynecol 2008; 198:233.e1–7
123. Lindqvist PG, Bremme K, Hellgren M, Swedish Society of Obstetrics and Gynecology (SFOG) Working Group on Hemostatic Disorders (Hem-ARG). Efficacy of obstetric thromboprophylaxis and long-term risk of recurrence of venous thromboembolism. Acta Obstet Gynecol Scand 2011; 90:648–53.
124. Gardlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. Lancet 1996;347:1357–61.
125. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. Br J Haematol 2012;156:366–73
126. Sultan AA, Tata LJ, West J, Fiaschi L, Fleming KM, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk factors for first venous thromboembolism around pregnancy: a population-based cohort study from the United Kingdom. Blood 2013;121:3953–61
127. Rodger M. Pregnancy and venous thromboembolism: 'TIPPS' for risk stratification. Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program 2014;2014:387–92.
128. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood 2005;106:401–7.
129. Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, Fischer T, Fungs S, Geisen U, Harenberg J, Herchenhan E, Keller F, Kemkes-Matthes B, Schinzel H, Spannagl M, Thaler CJ . Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. Thromb Haemost 2007; 98:1237–45.
130. Liu S, Liston RM, Joseph KS, Heaman M, Sauve R, Kramer MS; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. CMAJ 2007;176:455–60.
131. Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, Kramer MS.; Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. J Obstet Gynaecol Can 2009; 31:611–20
132. Ros HS, Lichtenstein P, Bellocco R, Petersson G, Cnattingius S. Pulmonary embolism and stroke in relation to pregnancy: how can high-risk women be identified? Am J Obstet Gynecol 2002;186:198–203.
133. Jackson E, Curtis KM, Gaffield ME. Risk of venous thromboembolism during the postpartum period: a systematic review. Obstet Gynecol 2011;117:691–703.
134. Kane EV, Calderwood C, Dobbie R, Morris C, Roman E, Greer IA. A population-based study of venous thrombosis in pregnancy in Scotland 1980–2005. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013;169:223–9.;

135. Virkus RA, Løkkegaard EC, Bergholt T, Mogensen U, LanghoffRoos J, Lidegaard Ø. Venous thromboembolism in pregnant and puerperal women in Denmark 1995–2005. A national cohort study. Thromb Haemost 2011;106:304–9.
136. Thromboembolism in pregnancy. PracticeBulletin No. 123. AmericanCollege of Obstetricians and Gynecologists. ObstetGynecol 2011; 118:718–29
137. Neglen P, Thrasher TL, Raju S. Venous outflow obstruction: an under estimated contribut ortochronic venous disease J VascSurg 2003; 38:879-85.
138. Creanga AA1, Berg CJ, Syverson C, Seed K, Bruce FC, Callaghan WM. Pregnancy-related mortality in the United States, 2006-2010. Obstet Gynecol. 2015 Jan;125(1):5-12
139. Torloni MR1, Betran AP, Souza JP, Widmer M, Allen T, Gulmezoglu M, Merialdi M. Classifications for cesarean section: a systematic review. PLoS One. 2011 Jan 20;6(1):e14566.
140. Leung AN, Bull TM, Jaeschke R, Lockwood CJ, Boiselle PM, Hurwitz LM, James AH, McCullough LB, Menda Y, Paidas MJ, Royal HD, Tapson VF, Winer-Muram HT, Chervenak FA, Cody DD, McNitt-Gray MF, Stave CD, Tuttle BD; ATS/STR Committee on Pulmonary Embolism in Pregnancy. An official American Thoracic Society/Society of Thoracic Radiology clinical practice guideline: evaluation of suspected pulmonary embolism in pregnancy. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Nov 15;184(10):1200-8.
141. Kotaska A1,2,3,4. Postpartum venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: a critical analysis of international guidelines through an evidence-based lens. BJOG. 2018 Aug;125(9):1109-1116
142. Greer IA , Nelson-Piercy C . Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and effi cacy . Blood . 2005 ; 106 (2): 401 - 407 .
143. Sultan AA, West J, Tata LJ, Fleming K, Nelson-Piercy C, Grainge MJ. Risk of first venous thromboembolism in and around pregnancy: a population-based cohort study. BJH 2011;156:366–73.
144. Williams Obstetrics 25 th edition, Chapter 52.

8.ÖZGEÇMİŞ

Edip Alptuğ KIR 1988 yılında Amasya' da doğdu. İlk ve orta öğrenimini Amasya Yeşilırmak İlköğretim Okulu ‘nda lise öğrenimini Amasya Macit Zeren Fen Lisesi ’nde tamamladı. 2007 yılında girdiği Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi’ nden 2013 yılında mezun oldu. 2013-2014 yılları arasında Amasya Üniversitesi Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi’nde pratisyen hekim olarak çalıştı. 2015 yılından beri Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı’ nda asistan hekim olarak görev yapmaktadır. Evlidir.