

ANTICOAGULATION DURING PREGNANCY

Aslıhan KÜÇÜKER

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği

Geliş Tarihi: 25.12.2012 Kabul Tarihi:03.01.2013

Özet

Amaç: Gebelik sırasında antikoagülan ilaç kullanımı, plasenta kaynaklı komplikasyonları azaltmak, antifosfolipid sendromu, venöz tromboemboli veya mekanik kalp kapağı olan gebe hastalar gibi durumlarda zorunlu olmaktadır. Bu yazıda gebelikte kullanılabilen antikoagülan ilaçlar hakkında genel bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, antikoagülan ilaçlar

Abstract

Aim: Anticoagulation medication during pregnancy becomes necessary in cases to reduce placenta oriented complications, antiphospholipid syndrome, venous thromboembolism or pregnant patients with mechanical heart valves. This report aims to review the anticoagulation drugs that can be used during pregnancy.

Keywords: Pregnancy, anticoagulant drugs

Giriş

Gebelik sırasında antikoagülan ilaç kullanımı çeşitli patolojiler sebebiyle gerekli olabilir. Gebelik sırasında plasenta kaynaklı komplikasyonları azaltmak (preeklampsi gibi) için veya annede vasküler veya kardiyak patolojilerin olmasını önlemek veya tedavi etmek amacıyla kullanılırlar. Antifosfolipid sendromu, otoimmün bir trombofilik olup, gebelikte trombotik risk ve morbiditeyi azaltmak için antikoagülan veya antitrombotik tedavi gerektiren hastalıklara diğer bir örnektir(1). Kalp ve damar cerrahisi açısından oldukça önemli iki klinik hastalıkta, gebelik döneminde de antikoagülasyon kullanımı zorunludur: venöz tromboembolizm ve mekanik kalp kapağı olan hastalar. Gebelikte kullanımı dökümente edilmiş olan terapötik bileşimler vitamin K antagonistleri, heparinler (unfraksiyone heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin) ve henüz rutin kullanıma girmemiş olan bazı yeni antikoagülan ajanlardır. Düşük doz aspirin, uygun olan tek platelet inhibitörüdür(2). Bu yazıda gebelikte kullanılabilen antikoagülan ilaçlar hakkında genel bilgi verilmesi amaçlanmaktadır.

Vitamin K Antagonistleri

Oral antikoagülanlar, plasentayı geçtikleri için fetüse olabilecek zararlı etkileri sebebiyle, özel klinik durumlar dışında, gebelikte kullanılmaları önerilmeyen ilaçlardır. Varfarinin ilk trimesterde kullanımı klasik olarak **varfarin embriyopatisi** denilen fetal anomalilere yol açabilir. Varfarin embriyopatisi ilk olarak 1965'te Hall tarafından tanımlanmıştır(3). İlk trimesterin ikinci yarısında (6. gestasyon haftasının başından 9. haftanın sonuna kadar) kumadin kullanıldığında görülen ve **Fetal Varfarin Sendromu** diye de adlandırılan bu karakteristik embriyopatide nazal hipoplazi ve/veya stippled epifizler (ektopik kalsifikasyonlar) görülür. Kumadin deriveleri K vitamini antagonistidir; kemik-kıkırdak doku ile gelişen sinir sistemi K vitamini bağımlı proteinler içerir, bu da kumadin embriyopatisinin patogenezi anlamakta yol gösterici olabilir(4). Daha az oranla, II.-III. trimesterde varfarin kullanımına bağlı olarak santral sinir sistemi ve göz anomalileri ile fetal kanama görülebilir. Herhangi bir trimesterde kumadin maruziyeti ile Dandy-Walker malformasyonu ve ventral midline displazi (optik atrofi ile karakterize) görüldüğü bildirilmiştir (5).

Literatürde varfarin embriyopatisi insidansı için geniş aralıklar verilmiştir. Yaklaşık %30 gibi yüksek insidanslar(6) bildirilmiş olmasına rağmen, 1966 - 1997 arasındaki literatürleri inceleyen ve bu konuda yapılmış olan en ayrıntılı ve kritik literatür derleme çalışmalarından birinde, tüm gebelik boyunca oral antikoagülan alan kadınlardaki varfarin embriyopatisi riskinin daha az olduğu (%6) bildirilmiştir (7).

Daha yeni tarihli yayınlanan ve 19 çalışmanın verilerini içeren benzer bir derleme çalışmasında, çoğu gebeliğin 6-9 ve 12. haftalarında varfarin kullanmış olan yaklaşık 1400 gebelikteki varfarin embriyopatisi oranı %3.9 bulunurken, bu gebeliklerdeki canlı doğumlardaki varfarin embriyopatisi oranı %7.4 bulunmuştur(8). Bu çalışmalarda görülen yüksek embriyopati insidanslarının çoğu, antikoagülasyon seviyelerinin çok daha yüksek tutulduğu 1960 ve 1970'lerde yapılan çalışmalara ait olup, 1994 ve 1999 arasında yayınlanan daha yeni tarihli dört çalışmadaki embriyopati insidansı 189 canlı doğumda 3 (%1.6) olarak saptanmıştır(8,9).

Vitamin K antagonistleri plasentayı geçerek fetüste antikoagülan etki yaratır ve intrakraniyal hemoraji riskini artırır. Mikrosefali ve mental retardasyonla sonuçlanan fetal intraventriküler hemoraji ve serebral mikro kanamalar bildirilmiştir. Doğum sırasında oluşan travma ile bebekte kanamalar oluşabilir(2). Varfarin anne sütüne çok az geçer ve bu nedenle emziren annelerde kullanılması güvenli kabul edilir (10).

Vitamin K antagonistleri kullanılması zorunlu olan hastalar mutlaka gebelik öncesinde riskler hakkında bilgilendirilmelidir. Bazı klinisyenler, gestasyonun 6-9. haftalarında embriyonun kumadin maruziyetini önlemek için gebelik dönemine özel kılavuzlar oluşturmuştur. Sık uygulanan iki yaklaşım, gebelik testlerini erken dönemlerde yaparak, test pozitifleştiği anda vitamin K antagonistlerini heparin ile değiştirmektir. Diğer bir yaklaşımda konsepsiyondan önce heparine başlanması önerilmektedir(11). Mekanik kalp kapağı olan gebe hastalarda önerilen protokoller ise daha farklıdır. Oral antikoagülanların, olabilecek fetal yan etkileri nedeniyle gebelikte kullanılmamaları genel yaklaşım olmasına rağmen, mekanik kalp kapağı olan gebe hastalarda durum biraz farklıdır. Hem kapağı koruyacak hem de fetüse zarar vermeyecek ideal bir antikoagülan ajan olmadığı için, gebelik döneminde oral antikoagülanların kullanılması gerekli olabilmektedir. Bu hasta grubunda önerilen farklı tedavi yaklaşımları olmakla birlikte, ideal bir tedavi stratejisi konusunda henüz fikir birliği yoktur.

Unfraksiyone Heparin

Unfraksiyone heparin uzun yıllar gebelikte kullanılan referans antikoagülan ilaç olmuştur. Plasentayı geçemediğinden fetüs için güvenli kabul edilir. Son yıllarda düşük molekül ağırlıklı heparinler, kolay kullanım ve uzun plazma yarı ömrü gibi avantajları sebebiyle gebe olan ve olmayan birçok hasta grubunda heparinin yerini alıyor gibi görünmektedir.

Unfraksiyone heparin polimerik mukopolisakkarit yapıda olup ortalama molekül ağırlığı 12,000-15,000 dalton'dur. Biyolojik yarı ömrü, doz bağımlı olarak, 30-150 dakikadır. Avrupa'da domuz mukozasından, Amerika'da sığır akciğer dokusundan üretilmektedir. Kısa bir yarı ömrü vardır ve enjeksiyon yoluyla; subkutan, intravenöz veya sürekli infüzyon ile verilmesi gereklidir. Temel antikoagülan etkisini antitrombin III'ü aktive ederek gösterir, böylece indirekt olarak trombinin inhibe eder. Heparin antitrombin III'e bağlandığında, antitrombin III'ün trombin, faktör Xa ve faktör IXa gibi bazı pıhtılaşma enzimlerini inaktive etme kapasitesini artırır(12).

Unfraksiyone heparinin antikoagülan etkisi hastalar arasında bireysel farklılıklar gösterir. Bu durum heparin bağlayıcı proteinlerin plazma konsantrasyonlarının bireysel varyasyon göstermesi ile açıklanmaktadır. Heparinin çeşitli plazma proteinlerine bağlanması ile biyoyararlanımı azalır, dolayısıyla etkinliği düşer. Bu özellik heparin rezistansında da rol oynayabilir(12,13). Heparinin antikoagülan etkisi kişiden kişiye değişebildiği için, antikoagülan aktiviteyi belirli bir sınır içerisinde tutmak, optimal terapötik etkiyi sağlarken kanama riskini minimize edebilmek için gereklidir. Unfraksiyone heparini monitorize etmek için en sık kullanılan laboratuvar testi 'Activated Partial Thromboplastin Time' (aPTT) dir. Heparin etkisi için çoğunlukla aPTT'nin normalin 1.5-2.5 katı olması önerilir. Birçok klinik durumda aPTT ile monitorizasyon yeterlidir. Ancak, spesifik faktör yetersizlikleri veya lupus antikoagülanı olan hastalarda, unfraksiyone heparin anti-Xa seviyeleri ile değerlendirilmelidir (13) Gebe kadınlar, gebe olmayanlara göre kısmen heparine rezistandır. Gebelik sırasında unfraksiyone heparinin monitorizasyonunda, aPTT artmış faktör VIII ve fibrinojen seviyeleri ile suprese olabileceğinden, antifaktör Xa değerlendirmesi tercih edilebilir(14). Tromboembolik hastalık için önerilen anti-Xa terapötik seviyeleri, 0.3-0.7 anti-Xa U/mL'dir(10,13,15).

Unfraksiyone heparin alan hastaların yaklaşık % 3-5'inde **heparin bağımlı trombositopeni** (heparin-induced thrombocytopenia-HIT) gelişir(13). Heparine bağlı trombositopeni iki şekilde olabilir: **Tip I trombositopeni**;

heparin uygulanmasından sonraki ilk 24-72 saat içerisinde oluşmaktadır. Geçici ve hafif bir trombositopeni ($>100 \times 10^9/l$) görülür ve belirgin klinik bulgu gözlenmez. Bu tablo geri dönüşlü olup heparinin kesilmesini gerektirmez. **Tip II trombositopeni;** HIT/T (heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis) veya **beyaz pıhtı sendromu** olarak da adlandırılmaktadır. İmmünolojik kökenli bir reaksiyon olup belirgin trombositopeni ($<100 \times 10^9/l$) görülür, daha geç ortaya çıkar ve daha uzun sürer. Sadece azalmış trombosit sayısı ile (HIT) seyredebileceği gibi, tromboembolik olaylarla ilişkili de olabilir (HIT/T). Tedaviye rağmen hayatı tehdit eden komplikasyonlarla sonuçlanabilir(16). IgG aracılığıyla oluşan Tip-II HIT tedavi başladıktan sonra 5 gün-3 hafta içerisinde görülür. Bu nedenle heparin alan tüm hastalarda tedaviye başlamadan önce ve tedavi sırasında ilk 3 hafta için haftalık trombosit sayımı yapmak HIT'yi ekarte etmek için önemlidir. HIT gelişen ve hala antikoagülasyona gerek olan gebe hastalarda, plasentayı geçmeyen danaproid veya direkt trombin inhibitörü olan argatroban kullanılabilir(13).

Kalp ve damar cerrahisi kliniği için HIT ayrı bir öneme sahiptir. Kardiyopulmoner baypas(CPB) sırasında antikoagülasyon zorunludur ve günümüzde heparin CPB sırasında rutin olarak kullanılan antikoagülan ajandır. CPB sırasında çok yüksek doz heparin verilir ve çok sayıda trombosit aktive olur. Hemodilüsyon ve trombosit tüketimine sekonder trombositopeni sık görülür. Çoğunlukla postoperatif 2-3. günde en düşük seviyede gözlenir(%40-60 düşme) ve takiben artarak yaklaşık bir ay içerisinde preoperatif değerlerine ulaşır. CPB sırasında verilen heparin, postoperatif 5. güne kadar klinik olarak önemli seviyelerde HIT antikor oluşumuna sebep olmadığı için postoperatif ilk dört günde görülen trombositopeni nadiren HIT'e bağlıdır. Kalp cerrahisinden 5-10 gün sonra veya son 100 gün içerisinde heparin almış bir hastaya tekrar heparin başladığında düşmeye başlayan trombosit sayısı kuvvetle HIT düşündürmelidir(17). Trombosit sayısının $<100 \times 10^9/l$ olması veya başlangıç değerine göre %50 azalması durumunda heparin tedavisi hemen kesilerek HIT açısından hasta değerlendirilmelidir (16,18).

HIT antikorları geçicidir ve sıklıkla 100 gün içerisinde ölçülemeyen seviyelere düşmektedir. Bu nedenle elektif kardiyak cerrahi gereken ve HIT olan hastalarda enzim immunoassay ile dolaşımda antikorların olmadığı gösterilmelidir. Çalışmalar, daha önce HIT öyküsü olan ve heparin verilen hastalarda HIT antikor oluşumunun daha çabuk veya daha sık olmadığını, yani HIT antijenlerine karşı anamnestic(immün hafıza) yanıt olmadığını göstermiştir.

Bu nedenle daha önce HIT öyküsü olan ve dolaşımda HIT antikor olmayan hastalarda kardiyopulmoner baypas(CPB) sırasında antikoagülasyon için heparin önerilmiştir(17,19). Bu hastalarda tekrar girişim gerektiğinde, tekrar antikor oluşumunu engellemek amacıyla preoperatif dönemde heparinden kesinlikle sakınılması gereklidir. Bu hastaların heparinle yeniden karşılaşmalarının ilk olarak kanulasyon öncesi verilen bolus doz heparin olması koşuluyla, bu hastalarda heparin ile cerrahi yapılabilir(19).

HIT olan, acil açık kalp cerrahisi ve CPB gereken hastalarda heparin kullanılmayacağı için alternatif antikoagülan ajanlar önerilmiştir. Ancak bu hastalarda intraoperatif antikoagülasyon için onay almış alternatif bir ajan yoktur. Bivalirudin, hirudin (lepirudin) ve argatroban gibi direkt trombin inhibitörleri veya danaproid gibi non-trombin inhibitörleri kalp cerrahisi için önerilen alternatif antikoagülan ajanlar olup literatürde CPB sırasında bu ilaçların kullanımı ile başarılı sonuçlar bildirilmiştir (16,17,19,20).

Kronik heparin tedavisinin bilinen bir komplikasyonu da osteoporoz olduğu için, gebelik döneminde unfraksiyone heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparinler ile antitrombotik tedavi gereken hastalara günlük en az 500 mg'lık kalsiyum desteği önerilebileceği bildirilmiştir (13). Unfraksiyone heparin hala böbrek yetmezliği olan hastalarda tercih edilen antikoagülan ajandır (2).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinler

Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH), normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda venöz tromboembolinin(VTE) önlenmesi ve tedavisinde unfraksiyone heparinin yerini almıştır (2). DMAH, antitrombotik ve hemorajik doz aralıkları unfraksiyone heparine göre daha geniş olduğu için daha güvenli kullanılabilen ilaçlardır. Molekül ağırlıkları düşük olmasına rağmen, gebeliğin hiçbir döneminde plasentayı geçmezler. Unfraksiyone heparin gibi DMAH da antikoagülan etkisini antitrombin III'e bağlanıp trombin(faktör IIa) ve faktör Xa'nın inhibisyonunu artırarak gösterir. Trombini inaktive etme kapasitesi molekül ağırlığına bağlı olduğu için, DMAH'nın anti-Xa aktivitesine göre daha düşük bir anti-IIa aktivitesi vardır ve böylece benzer antikoagülasyon seviyelerinde daha az kanama riski taşır(13). Ayrıca trombosit fonksiyonlarını daha az inhibe etmesi, mikrovasküler permeabilitiyi artırmaması ve endotelial faktörler ile Von Willebrand faktör için daha az afinite göstermesi nedeniyle de daha az kanamaya sebep olur.

Azalmış anti-IIa aktivitesi sebebiyle DMAH'nın antikoagülan etkisinin aPTT ile monitörizasyonu mümkün değildir ve anti-Xa aktivitesi ölçülmelidir(13,21).

DMAH'in, unfraksiyone heparine göre daha uzun yarı ömrü vardır ve plazma proteinlerine daha az bağlanır, dolayısıyla biyoyararlanımı farklı dozlarla değişmez. DMAH böbrekten atılır. Gebe olmayan hastalarda DMAH, minimal laboratuvar monitorizasyonu ile güvenle kullanılabilirler. Ancak gebe hastalarda bu durum farklıdır. Gebelikte plazma hacmi ve filtrasyon hızı artışı olması, artmış renal klirens, plasental heparinaz üretimi ve kilo değişimleri, gebelikteki DMAH farmakokinetiğini değiştirebilir. Bu nedenle gebeler, normal bireylere göre daha yüksek ve daha sık DMAH dozlarına ihtiyaç duyabilirler (13,22). DMAH, FDA tarafından gebelik kategorisi B grubuna dahil edilmiştir. Plasentayı geçmedikleri için fetüs için güvenlidir. Anne sütüne geçmezler ve emziren annelerde güvenle kullanılabilirler (10,22). DMAH yarı ömrü gebelikte azaldığı için, günlük iki doz uygulaması tek doz uygulamalarına tercih edilmelidir. Çoğunlukla sabah dozundan 4-6 saat sonra antifaktör Xa plazma seviyesi ölçülerek doz ayarlaması yapılır. Ancak DMAH tedavisinin laboratuvar monitorizasyonu ile ilgili sınırlamalar vardır. Mevcut anti-Xa kitleri arasında uyumun zayıf olması, farklı DMAH preparatlarının farklı anti-Xa aktivitelerinin olması ve DMAH uygulanmasından sonra kan alım zamanlamasının çok önemli olması bu sınırlamalardan bazılarıdır (2).

Kısaca DMAH'nın unfraksiyone heparine göre üstünlükleri; daha iyi biyoyararlanım, uzun plazma yarı ömrü (veya daha yüksek antifaktör Xa aktivitesi), farmakokinetik ve farmakodinamiğinin daha iyi tahmin edilebilir olması, osteoporoz yapma potansiyelinin daha az olması ve HIT insidansının daha düşük olması olarak sayılabilir. Bununla birlikte, yüksek doz DMAH'in vajinal doğum sonrası 500 ml.den fazla kan kaybıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (23). Protamin DMAH'in sadece anti-IIa aktivitesini tamamen nötralize eder, anti-Xa aktivitesini ise tamamen nötralize etmez(maksimum %60 nötralize eder) (22). DMAH'in, VTE profilaksi ve tedavisinde önemli bir yeri olmasına rağmen, mekanik kalp kapağı olan gebe hastalarda hastalardaki kullanımı konusunda çok ciddi şüpheler olup, bu hasta grubundaki kullanımı ile ilgili tartışmalar mevcuttur.

Yeni Antikoagülan İlaçlar

Günümüzde antikoagülan tedavinin temelini heparinler ve vitamin K antagonistleri oluşturmaktadır. Ancak bahsedildiği gibi bu ilaçlar optimal değildir ve dezavantajları mevcuttur.

Vitamin K derivelerinin yakın monitorizasyon gerektirmesi ve fetal yan etkileri nedeniyle gebelikte kullanımından kaçınılmaktadır. Heparinlerin ise, plasentayı geçmemelerine rağmen parenteral uygulama gerektirmeleri ve önemli maternal yan etkiler (trombositopeni, alerjik reaksiyonlar, enjeksiyon bölgesinde cilt lezyonları, osteopeni) oluşturabilme potansiyelleri vardır. Ayrıca bazı hasta gruplarında (heparin alerjisi veya HIT gelişen gebeler) bu ilaçlar kullanılamamaktadır. Bu nedenle alternatif antikoagülan ajanların kullanımı gündeme gelmiştir. Direk trombin inhibitörleri (bivalirudin, hirudin(lepitudin) ve argatroban), non-trombin inhibitörleri(danaproid) ve faktör Xa inhibitörleri (fondaparinux) adı geçen alternatif antikoagülan ajanlardır.

Bu ajanlardan direk trombin inhibitörleri ve faktör Xa inhibitörleri, kullanımı en umut vaat eden ilaçlar gibi görünmektedir. Fondaparinux ve idraparinux faktör Xa inhibitörleri olup, fondaparinux bu grup içinde VTE profilaksisi ve akut VTE tedavisi için FDA onayı alan ilk ilaç olmuştur(22). Gebelik kategorisi B olup hayvan çalışmalarında fetüse zararı gösterilememiştir ancak anne sütüne geçtiği bulunmuştur. Antitrombin III'ün heparin bağlayan bölgesini taklit ederek spesifik olarak faktör Xa'yı inhibe eden sentetik bir pentasakkarittir (24). Gebe kadınlarda fondaparinux kullanımına ilişkin yeterli klinik data yoktur, mevcut bilgiler az sayıda vaka sunumu ile sınırlıdır (22,25); ancak muhtemelen HIT veya ciddi kutanöz alerjileri olan gebelerde kullanılacak antikoagülan ajandır(26).

Direk trombin inhibitörlerinden lepitudin, bivalirudin ve argatroban FDA tarafından gebelik kategorisi B olarak sınıflandırılmıştır (22). Lepitudin rekombinant bir hirudindir. Parenteral uygulanması gereklidir, kısa bir yarı ömrü vardır ve dar bir terapötik pencereye sahiptir. Gebelikte kullanımında fetal yan etkileri olmadığını söyleyen birkaç olgu sunumu olmasına rağmen, hayvan modellerinde plasentayı küçük miktarlarda geçer, embriyotoksik ve teratojenik etkileri olması ihtimali vardır. HIT veya heparin alerjisi olan gebelerde başarıyla kullanılmış olan diğer bir antikoagülan ajan bir heparinoid olan Danaparoid'dir.

Danaparoid; heparin, dermatan ve kondroitin sülfatın bir kombinasyonu olup plasentayı geçmemektedir (24) Ancak HIT olan hastalarda danaparoid ile çapraz reaksiyon görülme ihtimali vardır (2). Heparinin kesinlikle kontrendike olduğu ve antikoagülasyon gerekli olan hastalarda hirudin ve fondaparinux kullanılması düşünülmelidir (24).

Gebelik, annenin ilaç kullanmasının çok istenmediği bir süreç olmasına rağmen, bazı klinik tablolar varlığında antikoagülan ilaçların zorunlu olarak kullanılması gerektiği için, mevcut antikoagülan ilaçlar ve yeni alternatifleri hakkında genel bir bilgi verilmiştir.

Kaynaklar

- Punnialingam S, Khamashta MA. Duration of anticoagulation treatment for thrombosis in APS: is it ever safe to stop? *Curr Rheumatol Rep* 2013;15(4):318.
- Gris JC, Lissalde-Lavigne G, Quere I, Mares P. Monitoring the effects and managing the side effects of anticoagulation during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2006;33:397-411.
- Hall JG. Embryopathy associated with oral anticoagulant therapy. *Birth Defects* 1965;12:133-40.
- Van Driel D, Wesseling J, Sauer PJ, Touwen BC, van der Veer E, Heymans HS. Teratogen update: fetal effects after in utero exposure to coumarins overview of cases, follow-up findings, and pathogenesis. *Teratology* 2002;66:127-40.
- Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68:122-40.
- Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchinik O, Santos MA, Zajarias A, Salazar E. Risks of anticoagulant therapy in pregnant woman with artificial heart valves. *N Engl J Med* 1986;315:1390-93.
- Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191-96.
- Hung L, Rahimtoola SH. Prosthetic heart valves and pregnancy. *Circulation* 2003;107:1240-6.
- Trimm JR, Hung L, Rahimtoola SH. Artificial heart valves. In: Oakley C, Warnes CA, eds. *Heart Disease in Pregnancy*. 2nd ed. Blackwell Publishing; p.104-21.
- Bates SM, Greer IA, Hirsch J, Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126:627S-644S.
- Van Driel D, Wesseling J, Huurme K, Geven-Boere LM, Rosendaal FR, Veer E, et al. Adherence to a guideline for coumarins in pregnancy. *Pharm World Sci* 2004;26:297-300.
- Bergqvist D. Update on in hospital VTE prophylaxis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33(3):343-50.
- Casele HL. The use of unfractionated heparin and low molecular weight heparins in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2006;49(4):895-905.
- Clark NP, Delate T, Cleary SJ, Witt DM. Unfractionated heparin dose requirements targeting intermediate intensity antifactor Xa concentration during pregnancy. *Pharmacotherapy* 2010;30(4):369-74.
- Hirsh J, Bauer K, Donati M, Gould M, Samama M, Weitz J. Parenteral anticoagulants. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:141-59.
- Gurbuz AT, Elliott WG, Zia AA. Heparin-induced thrombocytopenia in the cardiovascular patient: diagnostic and treatment guidelines. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:138-49.
- Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;76:2121-31.
- Thielmann M, Bunschowski M, Tossios P, Selleng S, Marggraf G, Greinacher A, et al. Perioperative thrombocytopenia in cardiac surgical patients-incidence of heparin-induced thrombocytopenia, morbidities and mortality. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010, 37(6):1391-5.
- Hammon J Wi. Extracorporeal Circulation: The Response of Humoral and Cellular Elements of Blood to Extracorporeal Circulation. Cohn Lh, ed. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, 2008:370-89. Chapter 12B.
- Koster A, Dyke CM, Aldea G, Smedira NG, McCarthy HL, Aronson S, et al. Bivalirudin during cardiopulmonary bypass in patients with previous or acute heparin-induced thrombocytopenia and heparin antibodies: Results of the Choose-on Trial. *Ann Thorac Surg* 2007;83:572-7.
- Weitz JI. Low molecular weight heparins. *NEJM* 1997;337:688-698.
- Duhl AJ, Paidas MJ, Ural SH, Branch W, Casele H, Cox-Gill J, et al. Antithrombotic therapy and pregnancy: consensus report and recommendations for prevention and treatment of venous thromboembolism and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:457e1-457e21.
- Knol HM, Schultinge L, Veeger NJ, Kluin-Nelemans HC, Erwich JJ, Meijer K. The risk of postpartum hemorrhage in women using high dose of low-molecular-weight heparins during pregnancy. *Thromb Res* 2012 Sep;130(3):334-8.
- Silver RM. New anticoagulants and pregnancy. *Obstet Gynecol* 2008; 112(2):part 2.
- Libby E. Pregnancy and thromboembolic disease. *Thrombosis Research* 2008;123, 55- 557.
- James AH. Pregnancy and thrombotic risk. *Crit Care Med* 2010;38(2)(Suppl): S57- S63.

Sorumlu Yazar: Dr. Aslıhan KÜÇÜKER

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği Üniversiteler Mahallesi- 06800 ANKARA

Tel: 0505 243 36 82

E-mail: asliastan@yahoo.com