



عنوان دوره آموزشی:

آمبولی ریه و DVT

تاریخ نگارش:

بهار ۱۳۹۶

الله
الرحمن الرحيم

گروه هدف

رشته شغلی ماما

اهداف آموزشی

آشنایی با انواع اختلالات ترومبوآمبولیک در بارداری و پس از زایمان

تشخیص و درمان اختلالات ترومبوآمبولیک در بارداری و پس از زایمان

آشنایی با اصول کلی پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی در بارداری و پس از زایمان

آشنایی با اصول تجویز داروهای ضد انعقاد در بارداری و پس از زایمان

مدت دوره: ۱۵ ساعت

روش و نحوه اجرای آموزش: کتابخوانی

نحوه ارزشیابی: آزمون چهار گزینه‌ای

مقدمه:

یکی از مهمترین معیارها برای تعیین سطح سلامت هر کشور آمار مرگ و میر مادران باردار و جنین و نوزادانشان می باشد که وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی به عنوان متولی اعتلای سطح سلامت جامعه بسیار به آن حساس می باشد. بارداری و بخصوص دوره پس از زایمان از عوامل بسیار مشهور و شناخته شده برای بروز ترومبوآمبولی می باشند و همچنین در سالهای اخیر موارد مرگ مادران به دلیل آمبولی در کشور رو به افزایش بوده که بسیاری از آنها قابل اجتناب بوده است.

در این میان نقش ماماهاى محترم در اداره صحیح این بیماریها، به عنوان فردی که در تمام مراحل بارداری و زایمان مسئولیت مراقبت از مادران عزیز و نوزادان را بر عهده دارند، بر هیچکس پوشیده نیست.

لذا این بسته آموزشی با هدف آشنایی ارائه دهندگان خدمت با این عارضه و نحوه پیشگیری آن تهیه شد. امید است هر یک از ماماها بتوانیم با توانمند سازی و ارتقای دانش علمی و عملی خود در اعتلای سطح سلامت کشور عزیزمان بخصوص مادران عزیز و نوزادانشان سهیم باشیم.

فهرست

۷.....	فصل اول.....
۷.....	ترومبوز وریدی.....
۱۹.....	فصل دوم.....
۱۹.....	آمبولی ریه.....
۲۶.....	فصل سوم.....
۲۶.....	ترومبوفیلی ها.....
۴۲.....	فصل چهارم.....
۴۲.....	دستور العمل پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی (VTE).....
۴۲.....	در بارداری و پس از زایمان.....
۵۸.....	رفرنس ها:.....

اهداف یادگیری

- از فراگیر انتظار می‌رود پس از اتمام دوره آموزشی، قادر به انجام موارد زیر باشد :
- ترومبوز وریدی عمقی و سطحی را توضیح دهد.
- انواع روشهای تشخیصی در موارد ترومبوز وریدی عمقی و سطحی را بیان کند.
- علل ایجاد آمبولی ریه و انواع روشهای تشخیصی آن را بیان کند.
- اصول پیشگیری از ترومبوآمبولی در دوران بارداری و زایمان را توضیح دهد.
- دستورالعمل استفاده از داروهای ضد انعقاد را بیان کند.

فصل اول

ترومبوز وریدی

حاملگی و دوره نفاس یکی از پرخطرترین زمانها برای ایجاد ترومبوز وریدی و آمبولی ریوی در زنانی است که از سایر لحاظ سالم هستند. در واقع چنین برآورد شده است که در زنان حامله در مقایسه با زنان هم سن و سال غیر حامله، خطر ترومبوز آمبولیسم وریدی ۵ برابر بیشتر است. میزان بروز تمام انواع ترومبوز آمبولیسم (ترومبوز وریدی عمقی یا آمبولی ریه) حدود ۱ مورد در هر ۱۰۰۰ حاملگی است. تقریباً نیمی از این موارد قبل از زایمان و نیمی دیگر بعد از زایمان شناسایی می شوند. استاز احتمالاً قوی ترین حادثه زمینه ساز ترومبوز وریدی عمقی است و از زمانی که تحرک هر چه سریعتر بعد از زایمان در سطح گسترده توصیه می شود، شیوع بیماری دوره نفاس به شدت کاهش یافته است. تقریباً در ۱۵ درصد موارد آمبولی ریوی به همراه ترومبوز وریدی عمقی و یا به صورت ایتدا به ساکن (de novo) رخ می دهد.

پاتوفیزیولوژی:

وضعیتهایی که زمینه پیدایش ترومبوز وریدی را مساعد می کنند شامل:

۱- استاز

۲- وارد شدن ترومای موضعی به دیواره عروق

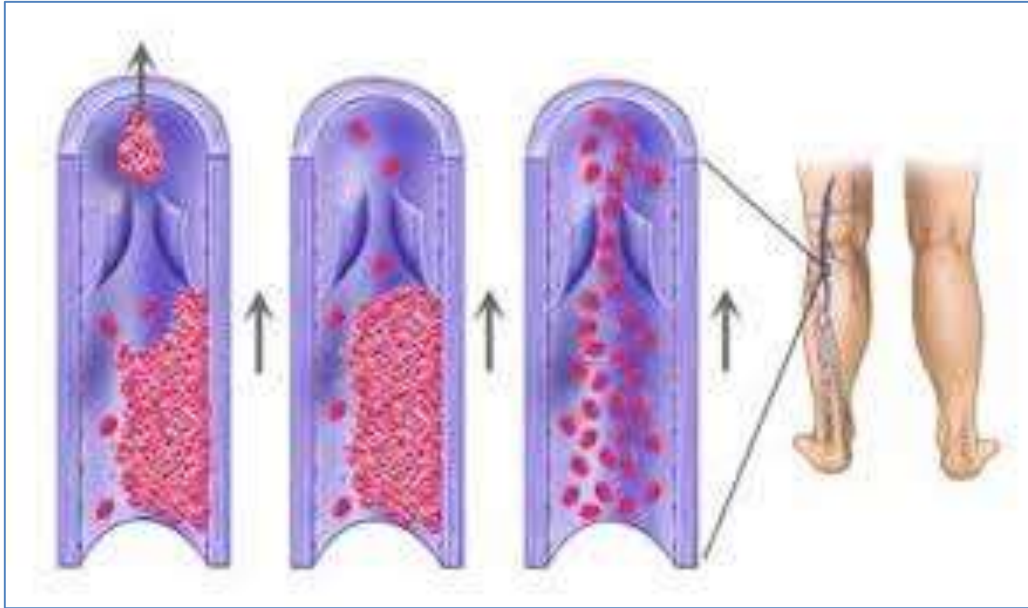
۳- افزایش قابلیت انعقادی

خطر هر یک از مسایل فوق در جریان حاملگی طبیعی افزایش می یابد. فشردگی وریدهای لگن و ورید اجوف تحتانی توسط رحم بزرگ سبب افزایش آسیب پذیری سیستم وریدی اندامهای تحتانی در برابر استاز می شود. این استاز ثابت ترین عامل خطر برای ترومبوز وریدی است. استاز وریدی و زایمان ممکن است در آسیب سلولهای آندوتلیال نیز دخالت داشته باشند. علاوه بر این در پره اکلامپسی فعال شدن اندوتلیوم رخ می دهد. در نهایت افزایش چشمگیر ساخت اکثر فاکتورهای انعقادی در دوران حاملگی در جهت تسریع انعقاد عمل می کند.

❖ چندین عامل خطر مستقل با بروز ترومبوز آمبولیسم در دوران حاملگی در ارتباط هستند که شامل:

۱. پره اکلامپسی شدید
۲. زایمان سزارین
۳. دیابت
۴. حاملگی چندقلویی
۵. سابقه ترومبوآمبولیسم
۶. سن ۳۵ سال به بالا
۷. مصرف کنتراست‌تیوهای خوراکی
۸. جراحی‌های ارتوپدیک
۹. هیپرتانسیون
۱۰. سرطان
۱۱. چاقی
۱۲. استعمال دخانیات
۱۳. ترومبوز وریدی سطحی
۱۴. پاراپلژی
۱۵. دهیدراتاسیون
۱۶. بیماری‌های عفونی و التهابی
۱۷. سندرم نفروتیک و بی حرکتی مانند مسافرت‌های طولانی مدت یا استراحت طولانی مدت در بستر

همچنین خطر ترومبوز در دوران حاملگی در زنانی که دارای عوامل خطر ژنتیکی همزمان هستند، افزایش می‌یابد. چنین برآورد می‌شود که تقریباً در نیمی از بیماران مبتلا به ترومبوز یک اختلال قابل شناسایی وجود دارد. علاوه بر این تقریباً ۶۰-۵۰ درصد بیماران که در آنان نوعی اساس ارثی برای ترومبوز یا ترومبوفیلی وجود دارد، در صورتی که یکی دیگر از عوامل خطر وجود نداشته باشد، حادثه ترومبوتیک رخ نمی‌دهد.



ترومبوز وریدی عمقی

علائم و نشانه های ترومبوز وریدی عمقی (DVT) که اندامهای تحتانی را درگیر می کند، بسته به میزان انسداد و شدت پاسخ التهابی بسیار متغیر است. ترومبوفلیت کلاسیک دوره نفاس که اندامهای تحتانی را درگیر می کند، به طور ناگهانی آغاز می شود و با درد شدید و ادم ساق پا و ران همراه است. ترومبوز به طور تپیک در سمت چپ رخ می دهد. بخش عظیم سیستم وریدی عمقی را از پا تا ناحیه ایلیوفمورال درگیر می کند. گاهی اوقات اسپاسم شریانی رفلکسی سبب ایجاد اندامی سرد و رنگ پریده می شود و با کاهش نبضهای اندام همراه است که اصطلاحاً phlegmasia alba dolens یا پای شیرینی نامیده می شود.



با احتمال بیشتر ممکن است حجم لخته قابل توجه بوده اما واکنش ناچیزی به شکل درد، گرما یا تورم وجود داشته باشد. نکته مهم این است که درد پشت ساق پا چه به صورت خود به خود و چه در پاسخ به فشار دادن و یا در اثر کشش تاندون آشیل (نشانه هومان: Homan sign)، ممکن است در اثر ترومبوز و یا کشش یا کوفتگی عضله به وجود آید. مورد آخر، در دوره نفاس در نتیجه تماس نامناسب بین پشت ساق و حفاظهای تخت زایمان شایع است.

تشخیص:

تشخیص بالینی ترومبوز وریدی عمقی دشوار است و با توجه به این مشکل و نیز با توجه به مشکلات قابل توجهی که در اثر عدم تشخیص ترومبوآمبولیسم وریدی و یا در اثر درمان غیرضروری به وجود می آیند، تشخیص عینی (objective) ضرورت دارد.

ونوگرافی:

اگر چه هنوز هم روش استاندارد برای تایید تشخیص DVT ونوگرافی است، تماس جنین با اشعه در ارتباط با ونوگرافی یک طرفه، در مواردی که از پوشش محافظ استفاده نمی شود، حدود ۳۰۰ میلی راد است. روشهای غیر تهاجمی عمده‌تاً جایگزین این تست برای تایید تشخیص بالینی شده اند. ونوگرافی عوارض قابل توجهی دارد و خود این روش ممکن است سبب القای ترومبوز شود. علاوه بر این ونوگرافی روشی وقت گیر و طاقت فرسا است.

پلتیسموگرافی:

این روش، یکی دیگر از تستهای فوق العاده دقیق برای بررسی ترومبوز در عروق ایلیاک تحتانی، فمورال و پوپلیتال است. پلتیسموگرافی امپدانس بر پایه این استوار است که تغییرات بازگشت وریدی در پشت ساق پا که در اثر پر و خالی شدن کیسه پنوماتیک ساق (فشار سنج مخصوص ساق پا) به وجود می آیند، تغییراتی را در مقاومت الکتریکی به وجود می آورند که در سطح پوست بازتاب پیدا می کنند. این تغییرات زمانی رخ می دهند که وریدهای پوپلیتال یا وریدهای پروگزیمال مسدود می شوند. حساسیت پلتیسموگرافی امپدانس در تشخیص لخته

های موجود در وریدهای کوچک پشت ساق پا، فقط ۵۰ درصد است. علاوه بر این در دوران حاملگی به علت کاهش بازگشت وریدی اندامهای تحتانی، میزان نتایج مثبت کاذب افزایش پیدا می کند. با توجه به این محدودیتها امروزه بندرت از این روش استفاده می شود.

سونوگرافی توام با فشار (compression):

سونوگرافی فشاری (compression) یک تکنیک غیر تهاجمی که اغلب همراه با سونوگرافی داپلر رنگی و دوپلکس، مورد استفاده قرار می گیرد و تست اصلی است که در حال حاضر برای شناسایی DVT پروگزیمال به کار می رود. در این روش تشخیص بر این اساس استوار است که ورید ترومبوزه فشارپذیر نیست و الگوی اکویی تیپیکی را نشان می دهد.

نکته مهم این است که سونوگرافی وریدی طبیعی، الزاماً آمبولی ریه رد نمی کند، چون ممکن است ترومبوز از قبل آمبولیزه شده و یا از وریدهای عمقی لگن که با سونوگرافی قابل ارزیابی نیستند، منشاء گرفته باشند. در زنان حامله ترومبوز همراه با آمبولی ریه اغلب از وریدهای ایلپاک منشا می گیرد. به طور اختصاصی در زنان غیرحامله ترومبوزهای ایزوله پشت ساق پا تقریباً در ۲۰-۳۰ درصد موارد به وریدهای پروگزیمال گسترش پیدا می کنند. این گسترش در عرض ۱-۲ هفته بعد از تظاهر بالینی رخ می دهد و معمولاً با سونوگرافی کمپرسیونی سریال تشخیص داده می شود. مشخص نیست که آیا در دوران حاملگی نیز ترومبوز وریدهای عمقی پشت ساق پا از همین سیر طبیعی پیروی می کند یا نه. علاوه بر این در آن دسته از زنان حامله که ممکن است دچار ترومبوز ایزوله ورید ایلپاک باشند و ضایعه آنان بخوبی قابل تصویربرداری نباشد، بی خطری این راهکار مورد بررسی قرار نگرفته است.

تستهای دیمر D:

این محصولات اختصاصی تجزیه فیبرین هنگامی تولید می شوند که فیبرینولیزین سبب تجزیه فیبرین می شود. (مانندت حالتی که در ترومبوآمبولیسم رخ می دهد). این سنجش اکثراً به بخشی از الگوریتم های تشخیصی

ترومبوآمبولیسم وریدی در بیماران غیرحامله تبدیل شده است. کاربرد غربالگری تست دایمر D در دوران حاملگی هنوز به اثبات نرسیده است. بر اساس حساسیت روش سنجش، میزان سرمی دایمر D با افزایش سن حاملگی افزایش پیدا می کند و ممکن است در صورت بروز عوارض حاملگی مانند دکولمان جفت، پره اکلامپسی و سندرم سپسیس، بالا باشد.

تصویربرداری با رزونانس مغناطیسی (MRI):

صرفاً در موارد خاصی انجام می گیرد که یافته های سونوگرافیک دوپلر یا منفی هستند، اما شک بالینی قوی وجود دارد. این تکنیک امکان تفکیک عالی جزئیات آناتومیک بالای رباط اینگوینال را فراهم می کند و از تصویرهای مرحله ای می توان برای تشخیص وجود یا فقدان جریان وریدی لگنی استفاده کرد.

مزیت دیگر این روش در بیماران که به DVT مبتلا نیستند، اغلب وضعیتهای غیر ترومبوتیکی اثبات می شوند که یافته های بالینی را که در ابتدا موید ترومبوز وریدی بوده اند، توضیح می دهد. از این بیماریها می توان به سلولیت، ادم، هماتوم و فلبیت سطحی اشاره کرد.

از CT اسکن نیز برای ارزیابی اندامهای تحتانی استفاده می شود. این تکنیک در سطح گسترده در دسترس است. اما به مواد حاجب و پرتو یونیزان نیاز دارد. مقدار تماس جنین با اشعه قابل اغماض است، مگر اینکه از وریدهای لگن تصویربرداری شده باشد.

ترومبوز وریدی سطحی:

ترومبوزهایی که کاملاً محدود به وریدهای سطحی سیستم سافنوس هستند باید از DVT افتراق داده شوند و با آنالژی، حمایت الاستیک و استراحت تحت درمان قرار گیرند. اگر این ترومبوزها به سرعت فروکش نکنند و یا شک به درگیری وریدهای عمقی وجود داشته باشد، ابزارهای تشخیصی مناسب به کار گرفته می شوند و اگر درگیری

وریدهای عمقی تایید شود، هپارین تجویز می شود. ترومبوفلبیت سطحی به طور تیپیک در ارتباط با واریکوزیته های سطحی و یا به عنوان عارضه کاتتریزاسیون داخل وریدی رخ می دهد.

تدابیر درمانی

درمان DVT شامل تجویز داروهای ضد انعقادی، محدودیت فعالیت و آنالژی است. در تمام زنان چه در دوران حاملگی و چه بعد از زایمان ابتدا درمان ضد انعقادی با هپارین تجزیه نشده یا هپارین دارای وزن مولکولی کم انجام می شود. در دوره حاملگی درمان با هپارین ادامه می یابد و در دوره بعد از زایمان وارفارین تجویز می شود.

در اکثر موارد با این درمانها درد بلافاصله تسکین می یابد بعد از اینکه علایم به طور کامل فروکش کردند تحرک تدریجی با استفاده از جورابهای الاستیک مناسب آغاز می شود و درمان ضد انعقادی ادامه می یابد. برطرف شدن این مرحله معمولا ۱۰-۷ روز طول می کشد.

هپارین

در دوران حاملگی درمان ترومبوآمبولیسم با بولوس داخل وریدی هپارین آغاز می شود و سپس انفوزیون پیوسته برای رسیدن به وضعیت ضد انعقادی کامل تنظیم می شود. تعدادی پروتکل برای انجام این کار وجود دارند.

تجویز داروهای ضد انعقاد داخل وریدی باید حداقل به مدت ۵ تا ۷ روز ادامه یابد و بعد از درمان به هپارین زیرجلدی تبدیل شود. تزریقات با فواصل ۸ ساعت انجام می شوند تا زمان ترومبوپلاستین پاریسل در کل مدت تجویز دارو در حد ۲/۵- ۱/۵ برابر مقدار کنترل حفظ شود. درمان حداقل تا بعد از ۳ ماه از حادثه حاد ادامه می یابد. اگر زنی در این مقطع زمانی همچنان حامله باشد، مشخص نیست که از میان ادامه دوز درمانی یا دوز پروفیلاکتیک داروهای ضد انعقادی کدام یک در مدت باقیمانده حاملگی بهتر است.

عوارض درمان ضد انعقادی:

سه عارضه اصلی در ارتباط با درمان ضد انعقادی شامل ترومبوسیتوپنی، استئوپروز و خونریزی هستند. ترومبوسیتوپنی و استئوپنی عوارض منحصر به هپارین محسوب می شوند و می توان با استفاده از هپارینهای دارای وزن مولکولی کم خطر آنها را کاهش داد. وخیمترین عارضه، خونریزی است که در صورت وجود سابقه اخیر جراحی یا پارگی (مثلا در اثر زایمان) با احتمال بیشتری رخ می دهد. همچنین در صورتی که دوز هپارین بیش از حد باشد، خونریزی مشکل ساز محتملتر خواهد بود.

ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین:

دو نوع ترومبوسیتوپنی در ارتباط با هپارین وجود دارند:

۱- شایعترین شکل ترومبوسیتوپنی القا شده در اثر هپارین (که معمولا HIT نامیده می شود)، نوعی ترومبوسیتوپنی غیر ایمنی، خوش خیم و برگشت پذیر است که در چند روز اول درمان رخ می دهد و در عرض ۶ روز بدون قطع درمان برطرف می شود.

۲- شکل شدیدتر HIT، حاصل واکنش ایمنی با دخالت آنتی بادیهای IgG است که علیه کمپلکسهای فاکتور ۴ پلاکتی و هپارین عمل می کنند. در شدیدترین حالت، HIT بطور متناقض سبب ترومبوز می شود که شایعترین تظاهر به حساب می آید. اگر ترومبوسیتوپنی شدید باشد، باید درمان با هپارین متوقف گردد و روش دیگری برای درمان ضد انعقادی آغاز شود.

استئوپروز ناشی از هپارین:

در موارد تجویز طولانی مدت هپارین (معمولا به مدت ۷ هفته یا بیشتر) استئوپروز ایجاد می شود و این پدیده در افراد سیگاری شایعتر است. مشخص نشده است که آیا این روند به طور کامل برگشت پذیر است یا اینکه نوعی ارتباط دوز-پاسخ در این زمینه وجود دارد.

❖ به منظور پرهیز از استئوپروز شدید، زنان تحت درمان با هپارین باید به مصرف مکمل کلسیم و ویتامین D

تشویق شوند.

درمان ضد انعقادی و سقط:

اثر هپارین بر میزان خونریزی در هنگام زایمان، به تعدادی از متغیرها به شرح زیر بستگی دارد:

۱- دوز، مسیر (route) و زمان تجویز

۲- شدت (وسعت) انسیزیونها و پارگیها

۳- شدت انقباضات میومتر در دوره بعد از زایمان

۴- وجود یا فقدان سایر اختلالات انعقادی

در نتیجه تجویز هپارین با مقاصد درمانی عموماً در زمان لیبر و زایمان متوقف می شود. اگر رحم کاملاً منقبض شده باشد و ترومای بسیار اندکی به بخش تحتانی دستگاه تناسلی وارد شده باشد، می توان در عرض چند ساعت تجویز هپارین را مجدداً از سر گرفت. در غیر اینصورت ممکن است تاخیر ۲-۱ روزه عاقلانه باشد. سولفات پروتامین که به آهستگی از طریق داخل وریدی تجویز می شود عموماً با سرعت و به طور موثر اثر هپارین را خنثی می کند. سولفات پروتامین نباید بیش از مقدار مورد نیاز برای خنثی سازی اثر هپارین تجویز شود، چون خود این ماده نیز دارای نوعی اثر ضد انعقادی است. اگر به زنی که در عرض ۲۴-۴۸ ساعت قبلی تحت زایمان سزارین قرار گرفته است هپارین با دوز درمانی معمولی تجویز شود، ممکن است خونریزی جدی و خطرناک رخ دهد.

❖ پروتکل انفوزیون مداوم هپارین به بیماران دچار ترومبوآمبولی ویدی

دوز اولیه هپارین:

الف- ۸۰ واحد بر کیلوگرم push داخل وریدی (حداکثر ۱۰۰۰۰ واحد) و سپس انفوزیون ۱۸ واحد بر کیلوگرم در

ساعت (حداکثر ۲۲۰ واحد در ساعت

ب- تعدیل میزان انفوزیون- بر اساس زمان ترومبوپلاستین پاریسیل (PTT):

تغییر سرعت قطرات	نوع مداخله	PTT (ثانیه)
افزایش به میزان ۴ واحد بر کیلوگرم در ساعت	۸۰ واحد بر کیلوگرم به صورت بولوس	کمتر از ۴۵
افزایش به میزان ۲ واحد بر کیلوگرم در ساعت	۴۰ واحد بر کیلوگرم به صورت بولوس	۴۵-۵۴
هیچ	هیچ	۵۵-۸۴
کاهش به میزان ۲ واحد بر کیلوگرم در ساعت	هیچ	۸۵-۱۰۰
کاهش به میزان ۲ واحد بر کیلوگرم در ساعت	توقف انفوزیون به مدت ۶۰ دقیقه	بیشتر از ۱۰۰

- میزان PTT هدف، ۸۴-۵۵ ثانیه است

هپارین دارای وزن مولکولی کم

هپارین دارای وزن مولکولی کم از خانواده مشتقات هپارین تجزیه نشده است که متوسط وزن مولکولی آنها ۵۰۰۰-۴۰۰۰ دالتون (در مقایسه با حدود ۱۶۰۰۰ - ۱۲۰۰۰ دالتون در مورد هپارین مرسوم) است. هپارین دارای وزن مولکولی کم نیز همانند هپارین استاندارد از جفت عبور نمی کند.

در سال ۲۰۰۲ کارخانه سازنده Lovenox هشدار داد که مصرف این دارو در دوران حاملگی با ناهنجاریهای مادرزادی و افزایش خطر خونریزی همراه بوده است. ACOG بعد از بازنگریهای وسیع خود چنین نتیجه گیری کرد که این خطرها نادر بوده اند، میزان بروز آنها بیش از حد مورد انتظار نبوده است و هیچ گونه ارتباط علت و معلولی در این زمینه تایید نشده است. همچنین این کمیته چنین نتیجه گیری کرد که انوکسپارین (enoxaparin) و دالتپارین (dalteparin) را می توان به صورت بی خطر در دوران حاملگی تجویز کرد.

یکی از خطرهای مطرح این است که از هپارینهای دارای وزن مولکولی کم نباید در بیماران دارای دریچه مصنوعی قلب استفاده شود، چون گزارشهایی در مورد ترومبوز دریچه ای ارابه شده اند. استفاده از این نوع هپارینها ممکن

است خطر همتومهای نخاعی مرتبط با آنالژی منطقه ای را افزایش دهد. در نهایت هنگامی که این داروها در فاصله ۲ ساعت با زایمان سزارین تجویز می شوند خطر همتوم زخم را افزایش می دهند.

وارفارین

درمان ضد انعقادی با مشتقات وارفارین، به طور کلی در دوران حاملگی کنتراندیکه است. این داروها به آسانی از جفت عبور می کنند و سبب مرگ جنین و ناهنجاریهای ناشی از خونریزی می شوند. با وجود این مصرف این داروها در حین شیردهی بی خطر است. ترومبوز وریدی بعد از زایمان را می توان با هپارین داخل وریدی و وارفارین خوراکی که همزمان آغاز می شوند، درمان کرد و معمولاً می توان هپارین را بعد از ۵ روز قطع کرد. مشخص شده است که متوسط دوز تام مورد نیاز وارفارین در دوره بعد از زایمان به طور چشمگیر بیشتر از زنان شاهد غیر حامله است (۴۵ در مقابل ۲۶ میلی گرم) و در زنان مذکور برای رسیدن به میزان هدف نسبت نرمالیزه بین المللی (INR) زمان طولانی تری مورد نیاز است (۷ در مقابل ۴ روز). بعد از زایمان اکثر زنان حداقل به مدت ۶ هفته تحت درمان ضد انعقادی با وارفارین قرار می گیرند.

فصل دوم

آمبولی ریه

آمبولی ریه

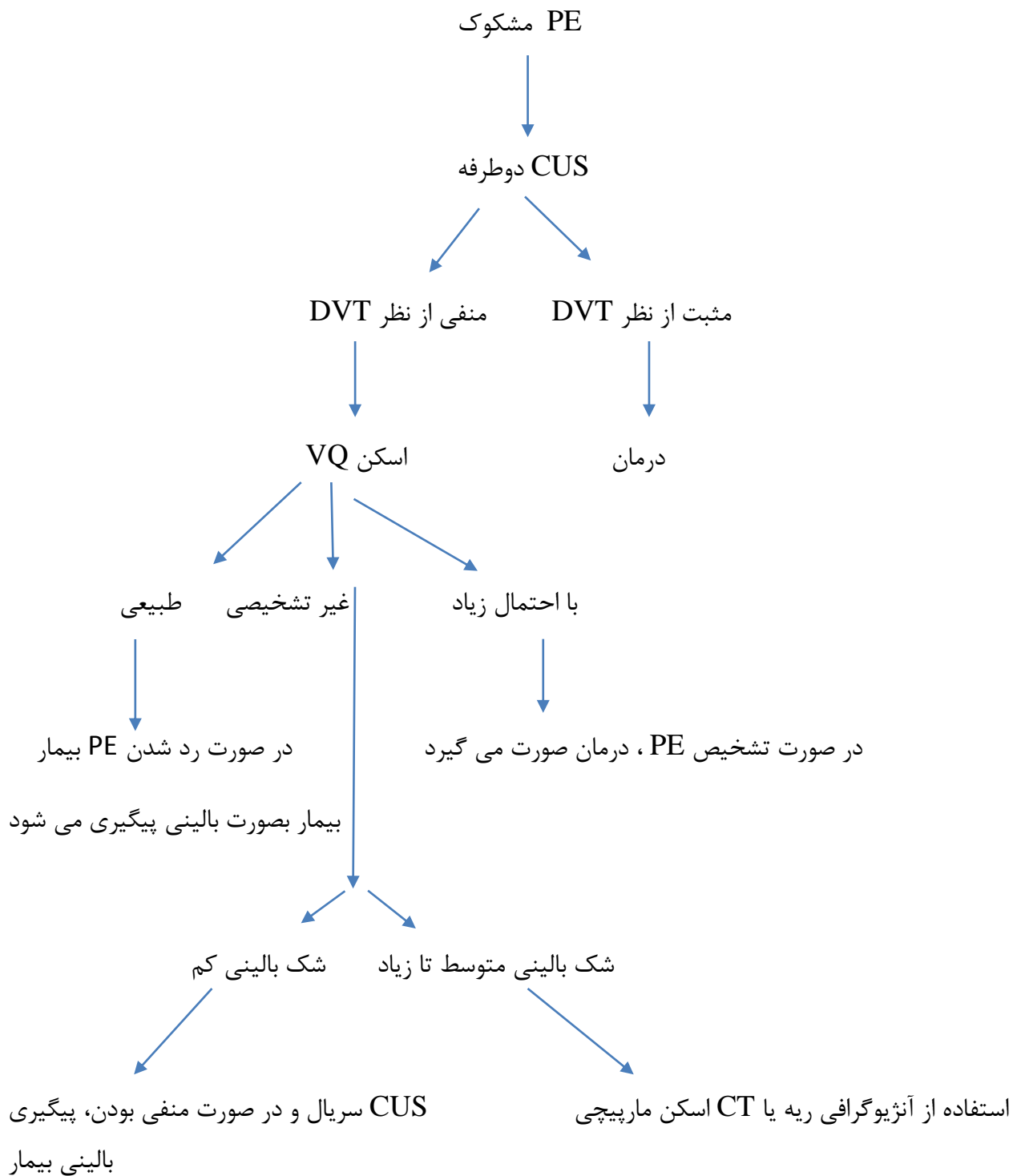
اگرچه آمبولی ریه علت ۱۰ درصد موارد مرگ و میر مادری است، این بیماری در دوران حاملگی و بعد از زایمان نسبتاً ناشایع است. میزان بروز آمبولی ریه به طور متوسط تقریباً ۱ مورد در هر ۷۰۰۰ حاملگی است و شیوع آن در دورانهای قبل و بعد از حاملگی تقریباً برابر است. تقریباً در ۷۰ درصد موارد، شواهد بالینی DVT پاها مقدم بر آمبولی ریه وجود دارند. در سایر موارد به ویژه در آن دسته از آمبولیها که از وریدهای ایلیاک عمق لگن منشأ می گیرند، بیمار معمولاً تا ایجاد علائم آمبولی بدون علامت است.



علائم بالینی شایعتر شامل: تنگی نفس، درد قفسه سینه، سرفه، سنکوپ، تاکی پنه، تشویش (apprehension)، تامی کاردی و هموپتیزی می باشند. نشانه های فیزیکی همراه با آمبولی ریه ممکن است شامل تشدید صدای بسته شدن دریچه ریوی، رال یا فریکشن راب باشند. در الکتروکاردیوگرافی ممکن است انحراف محور به راست آشکار بوده یا نباشد. حتی در آمبولی حجیم ریه، ممکن است علائم، نشانه ها و داده های آزمایشگاهی حمایت کننده از تشخیص به طور چشمگیر غیر اختصاصی باشند.

تشخیص

تشخیص آمبولی ریه نیز همانند ترومبوز وریدی عمقی ابتدا مستلزم وجود شک زیاد و سپس انجام تستهای عینی است. الگوریتم ارزیابی موارد مشکوک به آمبولی ریه در دوران حاملگی در شکل زیر نشان داده شده است:



اگر شک زمینه ای در مورد سایر تشخیصها وجود داشته باشد، رادیوگرافی قفسه سینه انجام می گیرد. در بسیاری از مراکز، CT اسپیرال جایگزین روش پرزحمت تر اسکن تهویه-پرفوزیون ریه شده است.

اسکن تهویه - پرفوزیون سینتی گرافی ریه:

این روش کمترین خاصیت تهاجمی را دارد، نسبتاً دقیق است و بسرعت به انجام می رسد. در صورتی که نتیجه سونوگرافی کمپرسیونی منفی باشد، می توان از سینتی گرافی V/Q استفاده کرد. در اسکنهای تهویه - پرفوزیون از دوز اندک ماده رادیواکتیو استفاده می شود، (معمولاً ${}^mT^{99}$ که به صورت داخل وریدی تجویز می شود)، میزان تماس جنین با اشعه قابل چشم پوشی است. با این اسکن ممکن است تشخیص قطعی امکان پذیر نباشد. چون بسیاری از بیماریهای دیگر مانند پنومونی یا برونکواسپاسم موضعی می توانند سبب نقایص پرفوزیون شوند. اسکنهای تهویه با ${}^{133}Xe$ یا برونکواسپاسم موضعی می توانند سبب نقایص پرفوزیون شوند اسکن در همراهی با بررسی وضعیت بالینی، فقط در تعداد اندکی از بیماران تشخیص غیرتهاجمی یا رد کردن آمبولی ریه را امکان پذیر می سازد.

توموگرافی کامپیوتری ماریپیچی:

توموگرافی کامپیوتری (CT) حلقوی یا CT ماریپیچی، تصویربرداری سریع از شرابین ریوی اصلی را امکان پذیر می سازد. میزان تماس جنین با اشعه در CT ماریپیچی استاندارد single-detector (یعنی با ثبت کننده واحد) کمتر از این میزان در اسکن V/Q ریه است.

آنژیوگرافی ریه:

اگر چه در حال حاضر آنژیوگرافی ریه قطعی ترین تیت برای تشخیص آمبولی ریه است، این تست روشی تهاجمی محسوب می شود و مستلزم کاتتریزاسیون سمت راست قلب است. آنژیوگرافی روشی وقت گیر و ناراحت کننده است و ممکن است با آلرژی ناشی از ماده رنگی و نیز نارسایی کلیوی همراه باشد. میزان مرگ و میر مرتبط با این روش، حدود ۱ در ۲۰۰ است.

تدابیر درمانی

درمان آمبولی ریوی، مشابه درمان ترومبوز وریدی عمقی است. تجویز هپارین با دوز loading داخل وریدی ۸۰ واحد بر کیلوگرم و سپس به صورت انفوزیون مداوم صورت می گیرد و پس از دوز بولوس اولیه ۱۰۰۰۰-۵۰۰۰ واحد داخل وریدی درمان با ۱۰۰۰ واحد در ساعت آغاز می شود. دوزاژ در حدی حفظ می شود که aPTT به دو برابر برسد. در بیماران غیرحامله یکی از علل شایع مرگ، آمبولی راجعه ریوی است. برای جلوگیری از این مسئله تجویز چند ماهه داروهای ضد انعقاد با دوز درمانی توصیه می شود. در زنانی که در دوره بعد از زایمان دچار ترومبوآمبولیسم شده اند و یا در زنانی که در دوره قبل از زایمان هپارین دریافت کرده و اکنون زایمان کرده اند، معمولاً درمان ضد انعقادی با وارفارین جایگزین هپارین می شود.

زنانی که کاملاً به تازگی دچار آمبولی ریه شده اند و باید تحت سزارین قرار گیرند، مشکل بسیار حادی را بوجود می آورند. از بین بردن وضعیت ضد انعقادی، ممکن است باعث بروز یک آمبولی دیگر شود و جراحی در وضعیت کامل، به کرات سبب خونریزیهای مخاطره آمیز و بروز هماتومهای مشکل آفرین می شود. در این موارد باید قبل از جراحی مبادرت به قرار دادن فیلتر در ورید اجوف شود.

فیلترهای ورید اجوف:

در بیماران مبتلا به ترومبوز وریدی عمقی، برای پیشگیری از آمبولی ریه قرار دادن روتین فیلتر مزیت بیشتری بر تجویز صرف هپارین ندارد. در موارد بسیار نامعمول که در آنها درمان با هپارین در جلوگیری از آمبولی راجعه ریوی از منشا لگن یا پاها (ساق پاها) با شکست مواجه می شود، ممکن است استفاده از فیلتر ورید اجوف اندیکاسیون پیدا کند. این وسیله از طریق ورید ژوگولر یا ورید فمورال جاگذاری می شود.

از فیلترهای قابل خارج سازی می توان برای محافظت کوتاه مدت در برابر آمبولی استفاده کرد. این وسایل را می توان قبل از اندوتلیالیزه شدن در عرض ۱۰ روز خارج کرد و یا به صورت دائمی در محل باقی گذاشت.

ترومبولیز:

در مقایسه با هپارین، داروهای ترومبولیتیک سبب لیز سریعتر لخته های ریوی و بهبود سریعتر هیپرتانسیون ریوی می شوند.

آمبولکتومی:

در زمینه آمبولکتومی اورژانسی در دوران حاملگی و بلافاصله بعد از زایمان، خطر ناشی از جراحی در مادر قابل قبول است اما میزان مرده زایی به حدود ۲۰-۴۰ درصد می رسد. به نظر می رسد استفاده از فیلترهای ورید اجوف ظاهراً بی خطرترین روش کوتاه مدت برای درمان آمبولیهای ریوی حجیم در دوران حاملگی است.

ترومبوآمبولیسم قبل از حاملگی:

درمان بهینه زنان دارای شواهد قطعی ترومبوآمبولیسم قبلی، مشخص نیست. برای سالها روش برخورد عملی شامل تجویز ۷۵۰۰-۵۰۰۰ واحد هپارین ۲-۳ بار در روز به صورت زیرجلدی بوده است. همچنین تزریق زیرجلدی ۴۰ میلی گرم انوکسپارین روزانه نیز می تواند به کار رود.

درمان ضد انعقادی و زایمان:

جدی ترین عارضه در هر یک از رژیمهای هپارینی خونریزی است و این خطر در صورتی که فرد به تازگی جراحی شده یا دچار پارگی شده باشد، مثلاً در اثر زایمان واژینال یا سزارین، بیشتر است. آثار درمان ضد انعقادی بر میزان خونریزی هنگام زایمان به تعدادی از متغیرها به شرح زیر بستگی دارند:

۱- دوز، روش و زمان تجویز هپارین

۲- وسعت انسزیونها و پارگیها

۳- شدت انقباضات و رتراکسیون میومتر بعد از زایمان

۴- حضور سایر نقایص انعقادی

به طور کلی درمان با هپارین باید در زمان لیبر و زایمان متوقف شود. اگر رحم به خوبی منقبض شده باشد و ترومای بسیار ناچیزی در دستگاه تناسلی تحتانی وجود داشته باشد می توان درمان با هپارین را در عرض چند ساعت دوباره آغاز کرد. در غیر اینصورت تاخیر ۱-۲ روزه ممکن است منطقی باشد. تجویز داخل وریدی آرام سولفات پروتامین نباید در مقادیر بیش از حد مورد نیاز برای خنثی کردن هپارین تجویز شود. چون دارای اثر ضد انعقادی است.

زنی که اخیرا دچار آمبولی ریه شده است و باید تحت سزارین قرار گیرد پزشک را با مشکل جدی روبه رو می کند. خنثی کردن وضعیت ضد انعقادی ممکن است آمبولی دیگری را به دنبال داشته باشد و جراحی بیمار در حالی که کاملا تحت درمان ضد انعقادی قرار گرفته است اغلب به خونریزی خطرناک یا تشکیل هماتومهای مشکل زا منجر می شود. در این شرایط باید قبل از جراحی قرار دادن فیلتر ورید اجوف مد نظر قرار گیرد.

در موارد تجویز هپارین با دوزهای معمول در زنانی که در طی ۴۸-۷۲ ساعت قبل تحت سزارین قرار گرفته اند احتمال خونریزی خطرناک وجود دارد.

فصل سوم

ترومبوفیلی ها

ترومبوفیلیها:

تعدادی از نقایص مجزای پروتئینهای درگیر در مهار انعقاد یا سیستم فیبرینولیتیک که مجموعاً ترومبوفیلی نامیده می شوند، می توانند منجر به افزایش توانایی انعقاد و ترومبوآمبولیسم وریدی راجعه شوند.

ترومبوفیلیهای ارثی:

چند پروتئین تنظیم کننده مهم وجود دارند که به عنوان مهار کننده در مناطق استراتژیک آبشار انعقادی عمل می کنند. کمبود ارثی یا اکتسابی این پروتئینهای مهاری، که مجموعاً ترومبوفیلی نامیده می شود، می تواند به افزایش خاصیت انعقادی و ترومبوآمبولیسم وریدی راجعه منجر شود. اگرچه این اختلالات در مجموع در ۱۵ درصد جمعیت سفید اروپایی وجود دارند، اختلالات مذکور عامل بیش از نیمی از تمام حوادث ترومبوآمبولیک در دوران حاملگی هستند.

سندرم آنتی فسفولیپید نوعی نقص انعقادی اکتسابی است، در حالی که کمبود آنتی ترومبین، کمبود پروتئین C، کمبود پروتئین S، جهش فاکتور پنج لیدن، جهش پروترومبین G20210A و هیپرهوموسیستئینمی ارثی هستند. اخیراً توجه زیادی به سمت ارتباط احتمالی بین برخی از عوارض حاملگی و این اختلالات انعقادی معطوف شده است. بسیاری از ترومبوفیلیها به درجاتی با پره اکلامپسی و اکلامپسی و به ویژه سندرم HELLP محدودیت رشد جنین، دکولمان جفت، سقط راجعه و مرده زایی ارتباط دارند.

آنتی بادیهای آنتی فسفولیپید، اتوآنتی بادیهای هستند که تقریباً در ۲ درصد از بیماران مبتلا به ترومبوز وریدی غیرترومباتیک یافت می شوند. این آنتی بادیهای آنتی فسفولیپید ممکن است در ارتباط با لوپوس اریتماتوی سیستمیک نیز یافت شوند. در بیمارانی که میزان این آنتی بادیها در آنان متوسط تا بالا است، ممکن است سندرم آنتی فسفولیپید وجود داشته باشد که با تعدادی از ویژگیهای بالینی شامل ترومبوآمبولیسم شریانی و وریدی همراه است؛ با وجود این، در سندرم آنتی فسفولیپید در اکثر مواقع اندامهای تحتانی درگیر می شوند. این سندرم باید در زنان مبتلا به ترومبوز مناطق نامعمول مانند وریدهای مزانتریک، طحالی، ساب کلاوین و مغزی مورد توجه

قرار گیرد. آنتی بادیهای آنتی فسفولیپید، عامل زمینه‌ساز ترومبوز شریانی نیز هستند. در واقع آنتی بادیهای آنتی فسفولیپید مسئول ۵ درصد موارد سکته‌های مغزی شریانی در زنان جوانی که از سایر جهات سالم هستند محسوب می‌شوند. ترومبوز ممکن است در محل‌های نسبتاً نامعمول مانند شریانهای شبکیه، ساب کلاین، براکیال یا شریانهای انگشت رخ بدهد.

کمبود آنتی ترومبین:

عملکرد اصلی آنزیم ترومبین، تشکیل لخته است. یکی از مهمترین مهار کننده‌های این روند آنتی ترومبین است. کمبود آنتی ترومبین ممکن است در اثر جهشهای متعددی که تقریباً همیشه اتوزوم غالب هستند، به وجود آید. کمبود هوموزیگوت آنتی ترومبین کشنده است.

اگرچه این کمبود نادر است و فقط ۱ نفر از هر ۵۰۰۰ نفر به کمبود آنتی ترومبین دچار هستند، کمبود آنتی ترومبین ترومبوژنیک‌ترین کوآگولوپاتی ارثی محسوب می‌شود. در واقع در افراد مبتلا خطر تمام عمر ترومبوز ۹۰-۵۰ درصد، خطر ایجاد ترومبوز در دوران حاملگی ۶۰-۵۰ درصد و میزان خطر ترومبوز در دوره نفاس ۳۳ درصد است. زنان حامله مبتلا به کمبود آنتی ترومبین، صرف نظر از ابتلا یا عدم ابتلای قبلی به ترومبوز، با دوز تعدیل شده هپارین پروفیلاکتیک درمان می‌شوند.

کمبود پروتئین C:

هنگامی که ترومبین به ترومبومدولین موجود در روی سلولهای اندوتلیال عروق کوچک متصل می‌شود، فعالیت‌های پیش انعقادی آن خنثی می‌شوند. ترومبین، همچنین پروتئین C (نوعی ضدانعقاد طبیعی) را فعال می‌کند که حضور پروتئین S، از طریق غیرفعال کردن فاکتورهای Va و VIIIa تشکیل ترومبین را کنترل می‌کند. بیش از ۱۶۰ جهش مختلف در ژن پروتئین C توصیف شده‌اند. شیوع کمبود پروتئین C، ۵-۲ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر، و وراثت آن به صورت اتوزوم غالب است. خطر ترومبوآمبولیسم در زنان حامله ۳۰-۳ درصد است، که در اکثر موارد

در دوره نفاس رخ می‌دهد. تقریباً نیمی از افراد هتروزیگوت، تا دوره بزرگسالی به دوره‌های ترومبوز وریدی دچار می‌شوند.

کمبود پروتئین S:

پروتئین C، این عامل ضدانعقادی در گردش را فعال می‌کند تا تشکیل پروترومبین را کاهش دهد. برای تشخیص کمبود پروتئین S، از سنجش میزان پروتئین آزاد میزان عملکردی و میزان تام آن (که به صورت آنتی ژنیک تعیین می‌شوند)، استفاده می‌شود. هر سه این مقادیر در حاملگی طبیعی کاهش چشمگیری می‌یابند و این کاهش در برخی موارد به ۵۰ درصد می‌رسد. یکی از چند جهش اتوزوم غالب با شیوع تجمعی ۰/۸ در ۱۰۰۰، سبب کمبود پروتئین S می‌شوند. سه نوع کمبود پروتئین S وجود دارند که با کاهش متناسب میزان پروتئین آزاد، عملکردی یا تام هستند. بنابراین چون هر سه این مقادیر از قبل کاهش یافته‌اند، تشخیص در دوران حاملگی دشوار است. خطر تمام عمر ترومبوآمبولیسم در بیماران مبتلا به کمبود پروتئین S، تقریباً ۵۰ درصد است. این خطر در دوران حاملگی به ۶ درصد نیز می‌رسد و همانند کمبود پروتئین C، این خطر در دوران نفاس از این حد نیز بیشتر و در حد ۲۲ درصد است. کمبود هوموزیگوت پروتئین C یا S در نوزادان، معمولاً با نوعی فنوتیپ بالینی شدید به نام پورپورای فولمینانت (purpura fulminants) همراه است که با ترومبوزهای گسترده در گردش خون کوچک (میکروسیرکولاسیون) با فاصله کمی بعد از زایمان مشخص می‌شود.

درمان کمبود پروتئین C یا S:

در مورد اینکه در آن دسته از زنان حامله دارای سابقه ترومبوز که دچار کمبود پروتئین C یا کمبود پروتئین S هستند، ضرورت درمان پروفیلاکتیک با دوز کم یا دوز تعدیل شده هپارین مشخص نیست. اما می‌توان از دوره قبل از زایمان هپارین زیرجلدی تجویز شود و وارفارین در دوره بعد از زایمان به مدت ۶ هفته تجویز گردد.

جهش فاکتور پنج لیدن (مقاومت به پروتئین C فعال):

جهش فاکتور پنج لیدن (Leiden) شایعترین سندرم ترومبوفیلی شناخته شده است. این سندرم با مقاومت پلازما در مقابل آثار ضدانعقادی پروتئین C فعال مشخص می‌شود. شایعترین علت این سندرم جهش فاکتور پنج لیدن است (بر اساس هری که این سندرم در آنجا توصیف شده نامگذاری شده است). جهش missense (اشتباه معنی) در ژن فاکتور پنج، منجر به جانشینی گلوتامین به جای آرژینین در موقعیت ۵۰۶ در پلی پپتید فاکتور پنج می‌شود که خاصیت مقاومت در مقابل تجزیه توسط پروتئین C را به آن اعطا می‌کند. پروتئین فاکتور پنج غیرطبیعی مهار نشده، فعالیت پیش انعقادی خود را حفظ می‌کند و زمینه را برای ترومبوز مستعد می‌سازد.

جهش هتروزیگوت در فاکتور پنج لیدن، در ۲۰-۴۰ درصد از بیماران غیرحامله مبتلا به بیماری ترومبوآمبولیک یافت می‌شود. وراثت هوموزیگوت دو رونوشت ناهنجار نادر است و خطر ترومبوز را بیش از ۱۰۰ برابر افزایش می‌دهد. مقاومت در مقابل پروتئین C فعال، با بیواسی اندازه‌گیری می‌شود. بعد از سه ماهه اول در نتیجه تغییر در پروتئینهای انعقادی دیگر، مقاومت به طور طبیعی افزایش می‌یابد. بنابراین در دوران حاملگی آنالیز DNA از نظر جهش فاکتور پنج لیدن به جای تست فوق به کار می‌رود. سندرم آنتی فسفولیپید و کمبودهای ژنتیکی دیگر در مولکول فاکتور پنج نیز می‌توانند سبب مقاومت به پروتئین C فعال شوند.

شبکه واحدهای طب مادری - جنینی، مطالعه مشاهده‌ای آینده‌نگری را در مورد جهش فاکتور پنج لیدن تقریباً در ۵۲۰۰ زن حامله انجام داده است. در این مطالعه، میزان بروز ناقلان هتروزیگوت ۲/۷ درصد بود. از سه مورد آمبولی ریه و یک مورد ترومبوز وریدی عمقی (۰/۸ در هر ۱۰۰۰ حاملگی)، هیچ یک مربوط به این ناقلان نبودند. در این زنان هتروزیگوت، هیچ گونه افزایش خطر پره اکلامپسی، دکولمان جفت و یا محدودیت رشد جنین وجود نداشت. محققان چنین نتیجه‌گیری کردند که غربالگری پره‌ناتال همگانی از نظر جهش لیدن و نیز پروفیلاکسی ناقلان فاقد سابقه ترومبوآمبولیسم، اندیکاسیون ندارد. زنانی که از نظر جهش فاکتور پنج لیدن هوموزیگوت هستند، باید در دوران حاملگی تحت درمان پروفیلاکتیک با دوز تعدیل شده هپارین قرار گیرند.

جهش پروترومبین G20210A:

این جهش اشتباه معنی (missense) در ژن پروترومبین، منجر به تجمع بیش از حد ترومبین می‌شود که بعداً ممکن است به ترومبین تبدیل شود. این جهش که تقریباً در ۲ درصد جمعیت سفیدپوست یافت می‌شود، در افراد غیرسفیدپوست بسیار نادر است. در این جهش، خطر تمام عمر ترومبوآمبولیسم ۲-۳ برابر می‌شود. مطالعات مورد - شاهدهی نشان داده‌اند که خطر نسبی ترومبوآمبولیسم در دوران حاملگی ۱۵-۳ برابر افزایش می‌یابد. زنان هموزیگوت تحت پروفیلاکسی با دوز تعدیل شده هپارین قرار می‌گیرند.

هنگامی که جهش G20210A به صورت همزمان با جهش فاکتور پنچ لیدن به ارث می‌رسد، خطر ترومبوآمبولیسم افزایش می‌یابد. خطر عود در افراد هتروزیگوت دوگانه در مقایسه با افراد مبتلا به جهش منفرد لیدن، ۲/۶ برابر افزایش پیدا می‌کند. ناقلان هر دو جهش، بعد از اولین اپیزود ترومبوز، کاندیدای درمان ضدانعقادی مادام‌العمر هستند.

هیپرهوموسیستئینمی:

هوموسیستئین که یک اسید آمینه حاوی تیول است، در اثر دمتیلاسیون اسید آمینه ضروری متیونین ساخته می‌شود. هوموسیستئین در ساخت پروتئین به کار نمی‌رود، بلکه در دو مسیر فیزیولوژیک اصلی دخالت دارد. در یکی از این مسیرها هوموسیستئین در حضور ویتامین B₆ با اسید آمینه سرین متراکم می‌شود و در نهایت سیستین را تشکیل می‌دهد که دفع ترکیبات حاوی گوگرد را امکان‌پذیر می‌سازد. در مسیر دوم هوموسیستئین در واکنشی که به دهنده‌های متیل (از مسیر اسید فولیک) نیاز دارد، مجدداً به متیونین متیله می‌شود. در این روند از ویتامین B₁₂ و متیلن تتراهیدروفولات (MTHF) به عنوان کوفاکتور استفاده می‌شود.

شایعترین علت افزایش میزان هوموسیستئین، جهش حساس به حرارت C667T در آنزیم ۵ و ۱۰-متیلن تتراهیدروفولات ردوکتاز است که تولید MTHF را مختل می‌کند. کمبود یکی از چند آنزیم دخالت‌کننده در متابولیسم متیونین و کمبود غذایی قابل اصلاح اسید فولیک، ویتامین B₆ یا ویتامین B₁₂ نیز ممکن است سبب

افزایش میزان هوموسیستئین شوند. این اختلال به صورت اتوزوم مغلوب به ارث می رسد و میزان شیوع حالت هوموزیگوت را در زنان حامله طبیعی ۸ درصد گزارش کرده اند.

غلظت بالای هوموسیستئین، فاکتور پنج را در سلولهای اندوتلیال فعال می کند و این فاکتور سبب مهار فعالیت پروتئین C و افزایش خطر ترومبوز می شود. در دوران حاملگی، خطر ترومبوز ۲-۳ برابر افزایش می یابد. وراثت همزمان هیپرهوموسیستئینی با هر یک از جهشهای فاکتور پنج لیدن یا پروتئین G20210A این خطر را بیش از پیش افزایش می دهد. همچنین هیپرهوموسیستئینی خطر تمام عمر آترواسکلروز پیش از موعد و نقایص لوله عصبی جنین را افزایش می دهد. با توجه به افزایش میزان ناشتای هوموسیستئین، هیپرهوموسیستئینی تشخیص داده می شود. در دوران حاملگی طبیعی، غلظت متوسط کاهش می یابد و از میزان ناشتای بیش از ۱۲ میکرومول در لیتر به عنوان آستانه تعریف هیپرهوموسیستئینی در دوران حاملگی استفاده می شود. پروفیلاکسی با دوز کم در زنان دارای سابقه ترومبوآمبولیسم وریدی توصیه می شود.

چگونگی بررسی ترومبوفیلیهای ارثی:

تست آزمایشگاهی در صورت امکان باید مدتی بعد از حادثه ترومبوتیک (پس از ۶ هفته) انجام شود و بیمار در هنگام بررسی آزمایشگاهی نباید حامله و یا در حال درمان با داروهای ضدانعقادی یا هورمونی باشد.

* اگر غربالگری در حاملگی مورد نیاز باشد، مقادیر حد مرزی آنتی ژن پروتئین S آزاد در سه ماهه های دوم و سوم به ترتیب کمتر از ۳۰ درصد و کمتر از ۲۴ درصد خواهند بود.

جدول: روش بررسی از نظر ترومبوفیلیهای ارثی

ترومبوفیلی	روش تست	آیا تست در حاملگی قابل اعتماد است؟	آیا تست در جریان ترمبوز حاد قابل اعتماد است؟	آیا تست در موارد درمان ضدانعقادی قابل اعتماد است؟
جهش فاکتور پنج لیدن	بررسی مقاومت به پروتئین C فعال (تست نسل دوم)، در صورت غیرطبیعی بودن، آنالیز DNA	بله	بله	بله
جهش G20210A ژن پروترومبین	آنالیز DNA	بله	بله	بله
کمبود پروتئین C	فعالیت پروتئین C (کمتر از ۶۰ درصد)	بله	خیر	بله
کمبود پروتئین S	بررسی عملکرد (کمتر از ۲۵ درصد)	خیر	خیر	خیر
کمبود آنٹی ترومبین	فعالیت آنٹی ترومبین (کمتر از ۶۰ درصد)	بله	خیر	خیر

پیشگیری از ترومبوآمبولیسم:

تصمیم‌گیری در مورد درمان بیماران با عوامل ضدانعقادی در دوران حاملگی یا بعد از زایمان، تحت تاثیر سابقه ترومبوآمبولیسم وریدی، شدت ترومبوفیلی ارثی و عوامل خطر اضافی قرار دارد.

سندرم آنتی بادی آنتی فسفولیپید:

آنتی بادیهای آنتی فسفولیپید، آنتی بادیهایی هستند که در مقابل فسفولیپیدهای دارای بار منفی عمل می‌کنند و شامل آنتی کوآگولان لوپوسی و آنتی بادیهای آنتی کاردیولیپین هستند. سندرم آنتی بادی آنتی فسفولیپید نوعی بیماری خود ایمن است که با ترومبوز راجعه شریانی یا وریدی (یا هر دو) ترومبوسیتوپنی و مرگ جنین، به ویژه مرده‌زایی در طی نیمه دوم حاملگی، مشخص می‌شود. ارتباط پر قدرتی بین حضور آنتی کوآگولان لوپوسی و آنتی بادیهای آنتی کاردیولیپین با واسکولوپاتی دسیدوایی، انفارکتوس جفت، محدودیت رشد جنین، شروع زودهنگام پره اکلامپسی و مرگ راجعه جنین وجود دارد. در بعضی از این زنان، همانند زنان مبتلا به لوپوس، میزان بروز ترومبوزهای شریانی و وریدی، ترومبوز مغزی، کم خونی همولیتیک، ترومبوسیتوپنی و هیپرتانسیون ریوی نیز افزایش می‌یابد. این سندرم ممکن است به تنهایی (اولیه) و یا در ارتباط با لوپوس اریتماتوی سیستمیک یا سایر اختلالات خودایمن (ثانویه) رخ بدهد.

آنتی کوآگولان لوپوسی برخلاف آنچه از نام آن برمی‌آید در محیط بدن (*in vivo*) به شدت ترومبوتیک است. علت این نامگذاری، مشاهده طولانی شدن تمام تستهای انعقادی وابسته به فسفولیپید شامل زمان پروترومبین، زمان ترومبوپلاستین پارسیل و زمان *Russel viper venom* بوده است. در این میان، تست *Russel viper venom* رقیق و روش خنثی سازی پلاکت از همه اختصاصی‌تر هستند. در حال حاضر توافقی در مورد بهترین تست غربالگری وجود ندارد، اما اگر هر یک از این تستها بعد از افزودن پلاسما طبیعی مثبت شوند، تشخیص به تایید می‌رسد.

آنتی بادی آنتی کاردیولیپین به صورت سرولوژیک و با استفاده از *ELISA* شناسایی می‌شود. مقادیر به صورت واحد گزارش و به صورت منفی (یا کم)، متوسط یا کاملاً مثبت بیان می‌شوند. آنتی بادیهای کاردیولیپین ممکن است از

گروههای IgM, IgG و IgA (به تنهایی یا همراه با هم) باشند. در اکثر مواقع آنتی بادیهای آنتی کاردیولیپین IgM که به تنهایی یافت می‌شوند، توسط عفونتها یا داروها تحریک می‌شوند و بی‌ضرر هستند. تقریباً در ۵ درصد تمام بیماران حامله غربالگری شده که از سایر جهات سالم هستند، آنتی بادیهای آنتی فسفولیپید غیراختصاصی با تیترهای کم وجود دارند و همین امر در مورد افراد غیرحامله طبیعی نیز صدق می‌کند.

تشخیص

چون فقط حدود ۲۰ درصد از بیماران مبتلا به سندرم آنتی بادی آنتی فسفولیپید صرفاً از نظر واکنش آنتی کوآگلان لوپوسی مثبت هستند، باید هم تست انعقادی برای شناسایی آنتی کوآگلان لوپوسی و هم تست آنتی کاردیولیپین ELISA انجام شوند. معیارهای بالینی و آزمایشگاهی برای تشخیص سندرم آنتی بادی آنتی فسفولیپید، در جدول ذیل خلاصه شده‌اند.

*اندیکاسیونهای بررسی از نظر آنتی بادیهای آنتی فسفولیپید

۱. یک یا بیش از یک مورد مرگ غیرقابل توجیه جنین طبیعی از نظر مورفولوژیک، در هفته ۱۰ حاملگی یا بعد از آن
۲. یک یا بیش از یک مورد زایمان پیش از موعد نوزاد طبیعی از نظر مورفولوژیک در هفته ۳۴ حاملگی یا قبل از آن معمولاً به علت پره اکلامپسی، اکلامپسی یا نارسایی جفت
۳. سه یا بیش از سه سقط خودبخود متوالی غیرقابل توجیه، قبل از هفته ۱۰ حاملگی
۴. ترومبوز شریانی یا وریدی غیرقابل توجیه، یا ترومبوز عروق کوچک (در غیاب التهاب دیواره عروقی)

جدول: معیارهای بالینی و آزمایشگاهی برای تشخیص سندرم آنتی فسفولیپید

معیار	تعریف
الف- بالینی مامایی	(۱) سه یا بیش از سه سقط خودبخود قبل از هفته ده حاملگی؛ (۲) یک یا بیش از یک مورد مرگ غیرقابل توجیه جنین در هفته ده حاملگی یا بعد از آن؛ (۳) پره اکلامپسی شدید یا نارسایی جفت، که سبب الزام زایمان قبل از هفته ۳۴ حاملگی شده باشد.
ترومبوز عروقی	(۱) ترومبوز وریدی غیرقابل توجیه؛ (۲) ترومبوز شریانی غیرقابل توجیه؛ (۳) ترومبوز عروق کوچک در هر بافت یا عضو بدون شواهد چشمگیر التهاب دیواره عروقی
ب- آزمایشگاهی آنتی کاردیولیپین	آنتی بادی آنتی کاردیولیپین ایزوتیپ IgG یا IgM با تیتراهای متوسط تا بالا، در دو یا بیش از دو نوبت حداقل با فاصله ۶ هفته که با روش استاندارد شده ELISA اندازه گیری شده باشد.
آنتی کوآگولان لوپوسی	وجود آنتی کوآگولان لوپوسی در پلاسما، در دو یا بیش از دو نوبت حداقل با فاصله ۶ هفته که با مراحل زیر و بر اساس دستورالعملهای جامعه بین‌المللی ترومبوز و هموستاز کشف شده است: (۱) کشف طولانی شدن غربالگری انعقادی وابسته به فسفولیپید (مانند زمان ترومبوپلاستین پراسیل فعال، زمان انعقاد کائولین، شکل رقیق شده تست زمان سم مار راسل، شکل رقیق شده تست زمان پروترومبین)؛ (۲) ناتوانی در اصلاح تست غربالگری طولانی شده از طریق مخلوط کردن نمونه با پلاسمای طبیعی کم پلاکت؛ (۳) کوتاهتر شدن یا اصلاح تست غربالگری طولانی شده از طریق افزودن مقادیر زیاد فسفولیپیدها؛ (۴) رد کردن سایر اختلالات انعقادی (مانند مهار کننده فاکتور VIII، هپارین)، در صورت وجود اندیکاسیون بالینی

* اگر حداقل یکی از معیارهای بالینی و یکی از معیارهای آزمایشگاهی وجود داشته باشد گفته می‌شود سندرم آنتی فسفولیپید قطعی وجود دارد.

تدابیر درمانی:

طرح توصیه شده درمانی در زنان دارای آنتی بادیهیهای آنتی فسفولیپید، در جدول زیر خلاصه شده است. تعدادی از درمانها در زنان دارای آنتی بادیهیهای آنتی فسفولیپید ارزیابی شده‌اند و تصور می‌شود که این درمانها هم از طریق اثر بر سیستم ایمنی و هم از طریق اثر بر سیستم انعقادی، اعمال نامطلوب این آنتی بادیهیها را خنثی می‌کنند. موثرترین درمان، هپارین دارای وزن مولکولی کم (۱۰,۰۰۰-۷۵۰۰ واحد دو بار در روز به صورت زیر جلدی) همراه با دوز کم آسپیرین (۶۰-۸۰ میلی‌گرم یک بار در روز) است. منطق درمان با هپارین جلوگیری از اپیزودهای ترومبوتیک است. تصور می‌شود که درمان با هپارین مانع ایجاد ترومبوز در سطح مشترک دسیدوایی - تروفوبلاستی جفت می‌شود. با وجود این، درمان با هپارین با تعدادی از عوارض شامل خونریزی، ترومبوسیتوپنی، استئوپنی و استئوپروز همراه است.

آسپیرین با دوز کم، تبدیل اسید آراشیدونیک به ترومبوکسان A_2 را مهار می‌کند، در حالی که ظاهراً تاثیری بر تولید پروستاگلینین ندارد. تصور بر این است که آسپیرین میزان ترومبوکسان A_2 را که سبب چسبندگی پلاکتی و انقباض عروقی می‌شود کاهش می‌دهد و در عین حال بر روی پروستاگلینین که اثر معکوس دارد فاقد تاثیر است. چنین به نظر می‌رسد که مصرف آسپیرین با دوز کم بجز خطر اندک خونریزی از عروق کوچک در طی اعمال جراحی، عارضه جانبی عمده‌ای ندارد.

گلوکوکورتیکوئیدها:

از گلوکوکورتیکوئیدها به طور گسترده برای درمان سندرم آنتی بادی آنتی فسفولیپید «اولیه» استفاده نمی‌شود. در موارد سندرم آنتی بادی آنتی فسفولیپید ثانویه (مانند لوپوس اریتماتوز) باید دوز پردنیزون در کمترین میزان لازم

برای پیشگیری از شعله‌ور شدن بیماری در دوران حاملگی نگه داشته شود. درمان استروئیدی عوارض جانبی چشمگیری از جمله استئوپنی، استئوپروز و شکستگیهای پاتولوژیک، اختلال در بهبود زخم و القای دیابت حاملگی و دیابت آشکار به همراه دارد. به نظر نمی‌رسد که آزاتیوپرین و سیکلوسپورین، سبب افزایش کارایی درمانهای استاندارد شوند. به دلیل آثار بالقوه تراژون متوترکسات و سیکلوسپورین، مصرف آنها در دوران حاملگی کنتراندیکه است.

درمان با ایمونوگلوبولین:

از این درمان هنگامی استفاده می‌شود که سایر درمانهای خط اول شکست خورده‌اند (به ویژه هنگامی که پره اکلامپسی و محدودیت رشد جنین با این شکستهای قبلی همراه بوده‌اند). ایمونوگلوبولین به صورت داخل وریدی با دوز ۰/۴ گرم بر کیلوگرم روزانه به مدت ۵ روز تجویز می‌شود (دوز تام ۲ گرم بر کیلوگرم). این درمان به صورت ماهانه تکرار می‌شود و یا به صورت دوز واحد ۱ گرم بر کیلوگرم در هر ماه تجویز می‌شود. تجویز این دارو در هر دوره ۵ روزه، ۸۰۰۰-۵۰۰۰ دلار هزینه دربردارد و ممکن است سبب واکنشهای آنافیلاکتیک شود.

نتایج درمان

اگرچه با بعضی از درمانها که قبلاً ذکر شدند بهبود پیامدهای حاملگی گزارش شده است، باید توجه داشت که محدودیت رشد جنین پره اکلامپسی همچنان شایع هستند. دوز کم آسپرین و درمان کورتیکواستروئیدی همواره موفقیت‌آمیز نیستند و بعضی از زنان مبتلا به لوپوس و دارای آنتی بادیهی آنتی فسفولیپیدی، بدون درمان به پیامدهای طبیعی حاملگی دست می‌یابند. گزارش شده است که ۷۲ درصد از زنان دارای سابقه قبلی مرگ جنین که در آنان میزان آنتی بادی آنتی فسفولیپیدی IgG بیش از ۴۰ واحد است، علی‌رغم درمان با پردنیزون یا آسپرین (یا هر دو) دچار مرگ راجعه جنین شده‌اند.

جدول: تعدادی از درمانهای پیشنهاد شده برای زنان دارای آنتی بادیهای آنتی فسفولیپید

ویژگی	درمان
الف) سندرم آنتی فسفولیپید (APS) همراه با سابقه مرگ جنین یا سقط راجعه	هپارین با دوز پروفیلاکتیک (۲۰۰۰۰-۱۵۰۰۰ واحد هپارین تجزیه نشده یا معادل آن در روز) به صورت زیرجلدی در دوزهای منقسم و تجویز روزانه دوز کم آسپرین تجویز مکمل کلسیم و ویتامین D
همراه با سابقه ترومبوز یا سکته مغزی	هپارین برای دستیابی به وضعیت ضدانعقادی کامل یا هپارین با دوز پروفیلاکتیک (۲۰,۰۰۰-۱۵,۰۰۰ واحد هپارین تجزیه نشده یا معادل آن در روز) به صورت زیرجلدی دو دوزهای منقسم به اضافه تجویز روزانه دوز کم آسپیرین تجویز مکمل کلسیم و ویتامین D
همراه با سابقه سقط یا ترومبوز	درمان بهینه نامشخص است؛ گزینه‌ها شامل عدم درمان، درمان هر روزه با دوز کم آسپیرین، و درمان هر روزه با دوز پروفیلاکتیک هپارین و دوز کم آسپیرین هستند.
ب) آنتی بادیهای آنتی فسفولیپید بدون APS آنتی کوآگولان لوپوسی (LA) و یا تیترا متوسط تا بالای آنتی کاردیولپین (aCL) ایزوتیپ IgG	افراد غیرحامله ^۲ : درمان بهینه نامشخص است؛ گزینه‌ها شامل عدم درمان یا درمان هر روزه با دوز کم آسپیرین هستند. افراد حامله ^۳ : درمان بهینه نامشخص است؛ گزینه‌ها شامل عدم درمان، درمان هر روزه با دوز کم آسپیرین، و درمان هر روزه با دوز پروفیلاکتیک هپارین و دوز کم آسپیرین هستند.

افراد غیر حامله: درمان بهینه نامشخص است؛ گزینه‌ها شامل عدم درمان یا درمان هر روزه با دوز کم آسپرین هستند.	میزان کم IgGaCL وجود صرف IgMaCL، وجود صرف IgAaCL؛ بدون LA.
افراد حامله: درمان بهینه نامشخص است؛ گزینه‌ها شامل عدم درمان یا درمان هر روزه با دوز کم آسپرین هستند.	آنتی بادیهای آنتی فسفولیپید غیر از LA یا aCL

۱. داروهای گفته شده، نباید در صورت وجود کنترااندیکاسیون مصرف شوند.
۲. در تمام موارد باید با بیمار در مورد ترومبوز و ترومبوآمبولیسم مشاوره شود.
۳. پایش دقیق مادر و جنین از نظر مسایل مامایی، در تمام موارد ضرورت دارد.

ترومبوفیلیا و سایر عوارض حاملگی:

بسیاری از ترومبوفیلیاها به درجات متغیری با مسایل زیر ارتباط دارند:

- پره اکلامپسی
- اکلامپسی
- سندرم HELLP
- محدودیت رشد جنین
- دکولمان جفت
- سقط راجعه
- همچنین در برخی از ترومبوفیلیاها در جفت نیز یافته هایی به صورت ترومبوز بین پرزی یا ترومبوز شریانهای مارپیچی دیده می شوند.

جدول: ترومبوفیلیهای ارثی و میزان خطر نسبی پیامدهای نامطلوب حاملگی

سقط راجعه	مرده زایی	محدودیت رشد جنین	انفارکتوس/ دکولمان جفت	پره اکلامپسی شدید	ترومبوفیلی
۱-۳	۱-۵	۱-۲	۰-۴	۱-۵	فاکتور پنچ لیدن
۱-۲	؟	۴-۵	۷-۹	۲-۳	پروترومبین
؟	۱-۵	؟	۳-۴	۳-۴	آنتی ترومبین
؟	۱-۳	؟	؟	۶-۷	پروتئین C
۱-۳	۳-۱۶	۷-۸	۱-۲	۷-۱۰	پروتئین S
۱-۴	۰/۸-۵	۳-۴	۱-۴	۲-۳	هیپرهوموسیستئینمی

فصل چهارم

دستور العمل پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی

(VTE)

در بارداری و پس از زایمان

در سالهای اخیر موارد مرگ مادران به دلیل آمبولی در کشور رو به افزایش بوده که بسیاری از آنها قابل اجتناب بوده است. در این دستور عمل، ارائه دهندگان خدمت با این عارضه و نحوه پیشگیری آن آشنا خواهند شد و در انتهای مجموعه چند نکته مهم در مورد مباحث درمانی ذکر شده است.

*/اهمیت موضوع

بارداری و بخصوص دوره پس از زایمان از عوامل بسیار مشهور و شناخته شده برای بروز ترومبوآمبولی می‌باشند. احتمال بروز این عارضه در زنان باردار و یا زایمان کرده ۴ تا ۵۰ برابر بیشتر از زنان دیگر در همان گروه سنی گزارش شده است. بسیاری از موارد ترومبوآمبولی وریدی در بارداری، طی سه ماهه اول رخ می‌دهد و با اضافه شدن سن بارداری بیشتر شده و پس از زایمان به حداکثر می‌رسد.

تعاریف:

ترومبوز ورید عمقی (DVT) Deep venous thrombosis:

تشکیل لخته در سیاهرگهای عمقی

آمبولی ریوی (PE) Pulmonary Embolism:

کنده یا رها شدن لخته از سیاهرگهای عمقی و رسیدن آن به ریه از طریق جریان خون

DVT/PE:

وضعیتی که شامل هر دو حالت DVT و PE است یعنی ایجاد لخته در سیاهرگهای عمقی و رسیدن آن به ریه

ترومبوآمبولی وریدی Venous thromboembolism:

کنده یا رها شدن لخته از سیاهرگهای عمقی و حرکت در جریان خون

مهمترین دلایل VTE عبارتست از استاز وریدی، صدمات عروقی و افزایش قابلیت انعقادپذیری که به Virchow's (triad معروف است. هر سه این عوامل در بارداری و زایمان تشدید می‌شوند.

ترومبوفیلی Thrombophilia:

چند پروتئین تنظیمی مهم در آبشار انعقادی بعنوان مهار کننده عمل می‌کنند. کمبود ارثی یا اکتسابی این پروتئینهای مهاری مجموعاً ترومبوفیلی نامیده می‌شود که ممکن است سبب افزایش انعقادپذیری و ترومبوآمبولی وریدی شود.

ترومبوفیلی ارثی: کمبود پروتئینهای C یا S، فاکتور ۵ لیدن از نوع هموزیگوت یا هتروزیگوت، کمبود آنتی ترومبین،

ژن پروترومبین G20210A از نوع هموزیگوت یا هتروزیگوت

ترومبوفیلی اکتسابی (سندرم آنتی فسفولیپید): عبارتست از وجود حداقل یک معیار آزمایشگاهی بصورت پایدار

همراه با حداقل یک معیار بالینی به شرح زیر:

- معیارهای آزمایشگاهی: لوپوس آنتی کوآگولان - آنتی بادی آنتی کاردیولیپین (IgM و یا IgG) - آنتی بتا دو گلیکوپروتئین یک (IgM و یا IgG)

- معیارهای بالینی: یک یا بیشتر اپیزود ترومبوز وریدی، شریانی یا عروق کوچک در هر یک از اعضا یا بافتها - زایمان پره ترم قبل از ۲۴ هفته به علت پراکلامپسی شدید یا نارسایی جفت - حداقل سه مورد سقط پشت سر هم قبل از هفته ۱۰ بارداری - حداقل یک مورد مرگ غیرقابل توجیه جنین بعد از هفته ۱۰ بارداری

راهنمای استفاده از دستور عمل

۱. توصیه‌های این دستور عمل در حد Minimum Recommendation هستند و با توجه به وضعیت بالینی هر بیمار باید در مورد دوز یا مدت بیشتر تجویز دارو یا سایر مراقبتها تصمیم‌گیری شود.

۲. عوامل خطر ابتلا به ترومبوآمبولی و امتیاز هر یک از آنها در جدول شماره ۲ نوشته شده است. پس از اخذ تاریخچه مراجعه کننده باید عوامل خطر مربوط به هر بیمار ارزیابی و جمع امتیاز آنها تعیین شود.

۳. در مورد تجویز دارو یا سایر توصیه‌ها با توجه به جمع امتیاز هر بیمار و مقطعی که در آن قرار دارد به شرح زیر تصمیم‌گیری شود:

- در مقطع بارداری با توجه به جدول شماره ۳

- در مقطع پس از زایمان (طبیعی یا سزارین)، با توجه به جدول شماره ۴

اصول کلی پیشگیری از VTE در بارداری و پس از زایمان:

۱. تمام زنان باید از نظر خطر ترومبوآمبولی یک بار پیش از بارداری، یک بار در طی بارداری (ترجیحاً اولین ویزیت) و در هر بار پذیرش در بیمارستان بررسی شوند و اقدامات لازم برای آنها انجام شود.

۲. به تمام مادران در هنگام بارداری و پس از زایمان صرف نظر از مصرف یا عدم مصرف داروی ضد انعقاد باید در مورد علائم DVT (درد، تورم، حساسیت در لمس، اختلاف در قطر ساقها و رانها و قرمزی) و مراجعه به موقع آموزش داده شود و توصیه شود که تحریک و مصرف کافی مایعات داشته باشند.

۳. تمام مادران بستری، بخصوص در زمان پس از زایمان باید تشویق شوند تمرینات (Exercises) ساده‌ای را که باعث افزایش جریان خون می‌شوند بر روی تخت انجام دهند.

۴. داروهای ضد انعقاد (برای پیشگیری) که در این دستور عمل ذکر شده‌اند به شرح زیر می‌باشند. مقدار و نحوه تجویز آنها به تفکیک رژیمهای مختلف در جدول شماره ۷ ذکر شده است.

- هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) Low Molecular Weight Heparin –

- هپارین تجزیه نشده (UFH) Unfractionated Heparin-

- آنتاگونیست ویتامین K (VKA) Vitamin K Antagonist

۵. در زنان باردار برای پیشگیری و درمان VTE، توصیه می‌شود تا حد امکان به جای UFH از LMWH استفاده شود.

۶. قبل از شروع داروهای ضد انعقاد آزمایشات زیر انجام شود:

CBC-PT-INR-Cr-a PTT- Liver Function Tests

۷. موارد منع مصرف هپارین با وزن مولکولی کم (LMWH) به این شرح هستند:

- خونریزی فعال در طی بارداری و یا پس از زایمان
- احتمال خونریزیهای شدید (جفت سرراهی)
- بیماریهای خونی مثل وون ویل براند یا هموفیلی یا اختلالات انعقادی اکتسابی
- ترومبوسیتوپنی (شمارش پلاکت کمتر از ۷۵ هزار)
- سکته مغزی حاد در ۴ هفته اخیر (ایسکمیک یا هموراژیک)
- بیماریهای شدید کلیوی (GFR کمتر از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه)
- بیماریهای شدید کبدی (PT بیشتر از حد طبیعی یا واریسهای شناخته شده)
- فشار خون بالای کنترل نشده (فشار خون سیستولیک بالاتر از ۲۰۰ یا فشار خون دیاستولیک بیشتر از ۱۲۰ میلیمتر جیوه)

۸. در صورتی که بیماران با وجود شرایط منع مصرف LMWH از نظر ترومبوآمبولی پرخطر بوده و نیاز به دریافت داروی ضد انعقاد داشته باشند باید علاوه بر پیشگیری مکانیکی و اقدامات حمایتی (انجام تمرینات ساد روی تخت و ...) برای تجویز UFH با متخصص هماتولوژی یا داخلی مشاوره شوند.

۹. مقدار LMWH بر اساس وزن بیمار (وزن هنگام بستری یا آخرین وزن) محاسبه و تعیین می شود. به جدول شماره ۶ و ۷ مراجعه شود.

۱۰. در زنان مبتلا به اختلال کلیوی - دوز LMWH باید کاهش یابد.

۱۱. برای داروی LMWH با دوز پروفیلاکسی، پایش سطوح anti-Xa ضروری نیست به جز موارد ابتلا به اختلال

کلیوی یا بیماران خیلی چاق یا خیلی لاغر

۱۲. در صورت تجویز UFH باید از روز ۴ تا ۱۴ هر ۲ تا ۳ روز یک بار شمارش پلاکت انجام شود. در صورت عدم

تغییر در تعداد پلاکتها سنجشهای بعدی اندیکاسیون ندارد.

۱۳. هنگام مصرف داروی ضد انعقاد، به محض ابتلا به هماتوم یا مشکوک شدن به عارضه ترومبوسیتوپنی ناشی از هپارین (Heparin Induced Thrombocytopenia-HIT) باید مشاوره با متخصص هماتولوژی یا داخلی انجام شود.

۱۴. در مورد زنان پرخطر که در دوره غیر بارداری به هر دلیل داروی ضد انعقاد دریافت می‌کنند و تصمیم به بارداری دارند یا در حال حاضر باردار هستند برای تعویض یا تنظیم دوز دارو و سایر مراقبت‌ها حتماً با متخصص مربوطه (هماتولوژی، قلب، داخلی یا ...) مشاوره شود.

۱۵. طی بارداری، داروی وارفارین فقط در شرایط محدودی که مصرف سایر ضد انعقادها مناسب نیست تجویز می‌شود مانند بعضی بیماران که دریچه قلبی مصنوعی دارند.

۱۶. زنانی که در دوره بارداری داروی ضد انعقاد دریافت کرده‌اند تا ۶ هفته پس از زایمان باید داروی ضد انعقاد (تزریقی یا خوراکی) برای آنان ادامه یابد و سپس از نظر خطر ترومبوآمبولی مجدداً ارزیابی شده و در مورد ادامه دریافت دارو برای آنان تصمیم‌گیری شود.

۱۷. در مورد زنانی که UFH یا LMWH با دوز پیشگیری دریافت می‌کنند برای کاهش خطر خونریزی هنگام زایمان یا سزارین ضمن مشورت با متخصص بیهوشی، فواصل زمانی نیز رعایت شود.

جدول شماره ۱- فواصل زمانی برای روشهای بی دردی هم زمان با تجویز داروهای ضد انعقاد (دوز پیشگیری)

حداقل فاصله زمانی (به ساعت)		
UFH	LMWH	
۴	۱۲	فاصله بین تزریق آخرین دوز دارو و انجام بیحسی اسپینال یا اپیدورال
۳	۴	فاصله بین خروج کانتر اپیدورال و تزریق اولین دوز دارو پس از سزارین
۶	۱۲	فاصله بین تزریق آخرین دوز دارو (قبل از سزارین) و خروج کانتر اپیدورال
۴-۶		فاصله بین زایمان طبیعی و تزریق اولین دوز دارو پس از زایمان
۶-۱۲		فاصله بین سزارین و تزریق اولین دوز دارو پس از سزارین

جدول شماره ۲- ارزیابی عوامل خطر ایجاد ترومبوآمبولی وریدی (VTE) در بارداری و پس از زایمان

امتیاز	عوامل خطر
	الف - عوامل خطر مرتبط با شرایط طبی
۴	سابقه VTE قبلی (به جز موارد VTE به علت جراحی بزرگ)
۴	ترومبوفیلی اکتسابی (سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی): حداقل یک معیار آزمایشگاهی و حداقل یک معیار بالینی
۳	سابقه VTE قبلی به علت جراحی بزرگ
۳	هر یک از مشکلات طبی: سرطان، بیماری قلبی، لوپوس فعال، پلی آرتریت التهابی یا بیماری التهابی روده، سندرم نفروتیک، دیابت ملیتوس نوع یک با نفروپاتی، بیماری سیکل سل، اعتیاد تزریقی وریدی کنونی
۳	ترومبوفیلی ارثی پر خطر (کمبود آنتی ترومبین، کمبود پروتئین C یا S، ترومبوفیلی کم خطر هموزیگوت یا همراه)
۱	ترومبوفیلی ارثی کم خطر (فاکتور لیدن هتروزیگوت، جهش ژن پروترومبین G20210A)
۱	تاریخچه خانوادگی VTE (بدون زمینه یا وابسته به استروژن) در بستگان درجه اول
۱	وجود آنتی فسفولیپید آنتی بادی (فقط معیار آزمایشگاهی، بدون وجود معیار بالینی)
	ب - عوامل خطر مرتبط با شرایط عمومی
۲	چاقی (BMI مساوی یا بیشتر از ۴۰) قبل یا اوایل بارداری
۱	چاقی (BMI مساوی یا بیشتر از ۳۰ و کمتر از ۴۰) قبل یا اوایل بارداری
۱	سن بیشتر از ۳۵ سال
۱	سابقه سه بار یا بیشتر زایمان ($para \geq 3$) صرف نظر از بارداری فعلی
۱	استعمال سیگار

۱	وجود وریدهای واریسی واضح (علامتدار یا بالای زانو یا همراه با قلبیت، ادم، تغییرات پوستی)
ج - عوامل خطر مامایی و زایمان	
۲	سزارین اورژانس (در لیبر)
۱	سزارین غیر اورژانس (الکتیو)
۱	پره اکلامپسی کنونی
۱	بارداری با روشهای کمک باروری IVF/ART (فقط در دوره بارداری در نظر گرفته شود)
۱	دو یا چند قلوئی
۱	زایمان با ابزار
۱	لیبر طولانی (بیشتر از ۲۴ ساعت بستری)
۱	خونریزی پس از زایمان بیشتر از یک لیتر/ تزریق خون به هر تعداد واحد
۱	زایمان زودرس (کمتر از ۳۷ هفته) در بارداری کنونی
۱	مرده زایی در بارداری کنونی
د - عوامل خطر موقت	
۴	سندرم هیپراستیمولیشن تخمدان (فقط در سه ماهه اول در نظر گرفته شود)
۳	جراحی در دوران بارداری یا پس از زایمان (آپاندکتومی، بستن لوله‌ها، ...) به جز ترمیم فوری پریینه
۳	استفراغ شدید بارداری (به حدی که باعث از دست دادن وزن، دهیدراتاسیون، کتوز، آکالوز به دلیل از دست دادن اسید کلریدریک و هیپوکالمی شود)
۱	عفونت سیستمیک (نیازمند تجویز آنتی بیوتیک یا بستری) مانند پنومونی، پیلونفریت، عفونت زخم بعد از زایمان)
۱	بستری در بیمارستان یا بی حرکتی (مساوی یا بیشتر از ۳ روز استراحت در بستر)، دهیدراتاسیون

جدول شماره ۳- اقدامات توصیه شده بعد از ارزیابی عوامل خطر در مقطع بارداری

نتیجه ارزیابی	اقدام
مجموع امتیاز = ۴ یا بیشتر	تجویز داروی ضد انعقاد با دوز پروفیلاکسی از ابتدای بارداری توجه: در موارد سابقه VTE یا ابتلا به ترومبوفیلی ارثی یا اکتسابی با توجه به اینکه مقدار تجویز دارو ممکن است بیشتر باشد باید با متخصص هماتولوژی یا داخلی نیز مشاوره انجام شود.
مجموع امتیاز = ۳	تجویز داروی ضد انعقاد با دوز پروفیلاکسی از هفته ۲۸ بارداری

*نکات مهم

۱- در مورد برخی عوامل خطر حتی اگر به تنهایی وجود داشته باشند به شرح زیر اقدام شود:

- زنانی که به علت استفراغ شدید بارداری بستری می‌شوند باید دارو بصورت پروفیلاکسی برای آنان تجویز و پس از بهبودی، دارو قطع شود.
 - زنان مبتلا به سندرم هیپراستیمولیشن تخمدان باید تا پایان سه ماهه اول، دارو بصورت پروفیلاکسی برای آنان تجویز شود.
 - در صورت انجام عمل جراحی در بارداری تجویز دارو بصورت پروفیلاکسی حداقل تا زمان ترخیص یا تحرک کامل بیمار باید ادامه یابد (منظور از تحرک کامل یا Mobility این است که فرد در زمان بیداری، بیش از ۵۰ درصد اوقات در حال حرکت بوده و در بستر نباشد)
 - در تمام مادران بستری در حین بارداری، صرف نظر از مصرف یا عدم مصرف داروی ضد انعقاد، در صورت امکان پیشگیری مکانیکی توصیه می‌شود.
- ۲- در صورت مسافرت زمینی بیشتر از ۴ ساعت توصیه می‌شود مادر حتی الامکان از جوراب الاستیک استفاده نماید و حداقل هر ۲ ساعت یک بار از اتومبیل پیاده شده و کمی راه برود.

۳- به تمام مادران باردار، صرف نظر از مصرف یا عدم مصرف داروی ضد انعقاد، باید در مورد علائم DVT (درد، تورم، حساسیت در لمس، اختلاف در قطر ساقها و رانها و قرمزی)، مراجعه به موقع، توصیه به تحریک و مصرف کافی مایعات آموزش داده شود.

جدول شماره ۴- اقدامات توصیه شده بعد از ارزیابی عوامل خطر در مقطع پس از زایمان (طبیعی یا سزارین)

نتیجه ارزیابی	اقدام
مجموع امتیاز = ۳ یا بیشتر	تجویز داروی ضد انعقاد با دوز پروفیلاکسی تا ۱۰ روز پس از زایمان توجه: در موارد سابقه VTE یا ابتلا به ترومبوفیلی ارثی یا اکتسابی با توجه به اینکه مدت یا مقدار تجویز دارو ممکن است بیشتر باشد باید با متخصص هماتولوژی یا داخلی نیز مشاوره انجام شود
مجموع امتیاز = ۲	تجویز داروی ضد انعقاد با دوز پروفیلاکسی حداقل تا ترخیص یا زمان تحرک کامل بیمار توجه: منظور از تحرک کامل یا Mobility این است که فرد در زمان بیداری، بیش از ۵۰ درصد اوقات در حال حرکت بوده و در بستر نباشد.

***نکات مهم:**

۱- در موارد زیر تجویز داروی ضد انعقاد می‌بایست تا ۶ هفته پس از زایمان ادامه یابد.

- سابقه VTE
- ترومبوفیلی ارثی از نوع پرخطر بدون علامت که خود سابقه VTE ندارند.

- ترومبوفیلی اکتسابی (سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی): یعنی وجود حداقل یک معیار آزمایشگاهی و حداقل یک معیار بالینی

- ترومبوفیلی ارثی از نوع کم خطر که خود سابقه VTE ندارند ولی سابقه VTE در بستگان درجه اول وجود دارد

۲- در شرایط زیر برای ادامه دارو تا ۶ هفته (یا زمانی که عامل خطر برطرف شده) بطور فردی تصمیم‌گیری شود.

- بیمار از ابتدا یا مدتی از بارداری داروی ضد انعقاد دریافت کرده.

- یک یا چند عامل خطر بطور دائمی (بیشتر از ۱۰ روز) وجود دارد مانند عفونت زخم یا جراحی یا بستری طولانی

۳- در تمام مادران بستری برای سزارین، در صورت امکان پیشگیری مکانیکی قبل و بعد از عمل توصیه می‌شود.

۴- در مادران خیلی چاق با معیار $BMI > 40$ تا ده روز پس از زایمان (طبیعی یا سزارین) تجویز دارو بصورت پروفیلاکسی توصیه می‌شود.

۵- در صورت مسافرت زمینی بیشتر از ۴ ساعت توصیه می‌شود مادر حتی الامکان از جوراب الاستیک استفاده نماید و حداقل هر ۲ ساعت یکبار از اتومبیل پیاده شده و کمی راه برود.

۶- به تمام مادران در هنگام ترخیص، صرف نظر از مصرف یا عدم مصرف داروی ضد انعقاد، باید در مورد علائم DVT (درد، تورم، حساسیت در لمس، اختلاف در قطر ساقها و رانها و قرمزی)، مراجعه به موقع، توصیه به تحرک و مصرف کافی مایعات آموزش داده شود.

جدول شماره ۵- داروهای ضد انعقاد متداول

(VKA)	(UFH)	(LMWH)			
Vitamin K Antagonist	Unfractionated Heparin	Low Molecular Weight Heparin			
Warfarin Sodium	Heparin Sodium	Nadroparin*	Tinzaparin*	Enoxaparin	Dalteparin

* تا زمان تدوین دستور عمل، این داروها در کشور موجود نبوده است.

جدول شماره ۶- مقدار و نحوه تجویز داروهای ضد انعقاد به تفکیک رژیمهای مختلف

مقدار و نحوه تجویز	نوع دوز	نام دارو
انوکسپارین هر ۲۴ ساعت ۴۰ میلیگرم زیر جلدی یا دالتاپارین هر ۲۴ ساعت ۵۰۰۰ واحد زیر جلدی یا تینزپارین هر ۲۴ ساعت ۴۵۰۰ واحد زیر جلدی یا نادرپارین هر ۲۴ ساعت ۲۸۵۰ واحد زیر جلدی نکته: در مورد زنان کمتر از ۵۰ یا بیشتر از ۹۰ کیلوگرم، به جدول شماره ۷ مراجعه شود.	Prophylactic-dose (Weight = 50 - 90 kg)	(LMWH)
انوکسپارین هر ۱۲ ساعت ۴۰ میلیگرم زیر جلدی یا دالتاپارین هر ۱۲ ساعت ۵۰۰۰ واحد زیر جلدی	Intermediate-dose	Low Molecular Weight Heparin
انوکسپارین ۱ میلیگرم به ازای هر کیلوگرم وزن هر ۱۲ ساعت یا دالتاپارین ۱۰۰ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن هر ۱۲ ساعت یا تینزپارین ۱۷۵ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن یک بار در روز	Adjusted-dose	
هیپارین UFH هر ۱۲ ساعت ۵۰۰۰ واحد زیر جلدی	Prophylactic-dose	(UFH)
هیپارین UFH هر ۱۲ ساعت زیر جلدی مقدار دارو: به اندازه‌ای که نتیجه Midinterval aPTT (۶ ساعت پس از تزریق) در محدوده درمانی حفظ شود	Adjusted-dose	Unfractionated Heparin
هیپارین LMWH یا UFH همزمان با وارفارین تا زمانی که INR در حد ۲-۳ برسد و بعد از آن وارفارین تا ۶ هفته ادامه یابد.	Postpartum anticoagulation	(VKA) Vitamin K Antagonist

جدول شماره ۷- دوز پیشگیری داروی ضد انعقاد LMWH بر حسب مقادیر وزنی

Weight	Enoxaparin	Dalteparin	Tinzaparin (75 u/kg/day)
<50kg	20 mg daily	2500 units daily	3500 units daily
50-90kg	40 mg daily	5000 units daily	4500 units daily
91-130kg	60 mg daily	7500 units daily	7000 units daily
131-170kg	80 mg daily	10000 units daily	9000 units daily
> 170 kg	0.6 mg/kg/day*	75 u/kg/day	75 u/kg/day*
High prophylactic dose for women weighing 50 - 90 kg	40 mg 12 hourly	5000 units 12 hourly	4500 units 12 hourly

*may be given in 2 divided doses

***برخی ملاحظات مهم درمانی هنگام استفاده از داروهای ضد انعقاد

الف- پیش از بارداری

زنانی که به مدت طولانی تحت درمان با آنتاگونیست ویتامین K (وارفارین) هستند و قصد بارداری دارند، به محض مشکوک شدن به بارداری و انجام آزمایش در صورت اطمینان از بارداری (یا بطور ایده ال ۲ هفته بعد از تاخیر قاعدگی بلافاصله آنتاگونیست ویتامین K به سایر داروهای ضد انعقاد تبدیل شود. به جز در برخی بیماران با دریچه مصنوعی قلب که طبق نظر متخصص مربوطه می تواند آنتاگونیست ویتامین K ادامه یابد.

ب- بارداری و زایمان

۱. توصیه می شود برای زنانی که داروی ضد انعقاد جهت درمان VTE دریافت می کنند و باردار می شوند در سه ماهه اول، دوم و سوم به جای آنتاگونیست ویتامین K از LMWH استفاده شود.
۲. توصیه می شود برای زنانی که دچار VTE حاد هستند از داروی LMWH (دوز Adjusted) بصورت زیر جلدی استفاده شود.
۳. برای زنان بارداری که دچار VTE حاد هستند درمان با آنتاگونیست ویتامین k توصیه نمی شود.
۴. توصیه می شود برای زنان بارداری که دچار VTE حاد هستند درمان با داروهای ضد انعقاد تا زمان زایمان و حداقل تا ۶ هفته پس از زایمان انجام شود (بطوری که کل دوره درمان از ۳ ماه کمتر نباشد)
۵. توصیه می شود برای زنان بارداری که داروی LMWH (دوز Adjusted) دریافت می کنند حداقل ۲۴ ساعت قبل از زمان پیش بینی شده برای ختم بارداری (سزارین با آنستزی اپیدورال یا اسپینال، القای زایمان، شروع دردهای زودرس زایمان و ...) دارو قطع می شود. بدیهی است القای زایمان و همچنین انجام سزارین باید در شرایط کلینیکی مناسب انجام شود.
۶. اگر در حال دریافت داروی ضد انعقاد (UFH یا LMWH) بیشتر از دوز پیشگیری، زایمان اورژانس اندیکاسیون داشته باشد برای خنثی کردن اثر آن می توان تجویز پروتامین سولفات را مد نظر قرار داد.
۷. پیشنهاد می شود برای زنان باردار استفاده از Fodaparinux و سرکوب کننده های ترومبین بصورت تزریقی، به مواردی که به دلیل واکنش های آلرژیک شدید به هپارین (مثل HIT) نمی توانند Danaparoid دریافت کنند محدود شود.
۸. توصیه می شود در دوران بارداری استفاده از ترومبین مستقیم خوراکی (مثل dabigatran) و آنتی Xa (مثل rivaroxaban, apixaban) اجتناب شود.

ج- هنگام شیردهی

۱. استفاده از وارفارین UFH یا acenocumarol (sinthrome) در دوران شیردهی بلامانع است.
۲. استفاده از LMWH، danaparoid، r-hirudin در دوران شیردهی بلامانع است.

۳. استفاده از آسپرین Low dose (به دلیل اندیکاسیون عروقی) در دوران شیردهی بلامانع است.

۴. در زنان شیرده پیشنهاد می‌شود به جای fondaparinux از ضد انعقاد جایگزین استفاده شود.

۴. در زنان شیرده توصیه می‌شود به جای سرکوب کننده ترومبین خوراکی مستقیم (مثل dabigartan) و سرکوب

کننده‌های فاکتور Xa (مثل rivaroxaban, apixaban) از ضد انعقاد جایگزین استفاده شود.

***آموزش به بیمارانی که از داروهای ضد انعقاد استفاده می‌کنند:**

۱. به محض شروع درد زایمان یا خونریزی، دوز بعدی دارو را تزریق نکنید.

۲. به دلیل تداخلات دارویی، از مصرف داروهای دیگر همزمان با داروهای ضد انعقاد بدون مشورت و تجویز پزشک خودداری نمایید.

۳. از انجام فعالیتهای منجر به آسیب پرهیز نموده و از مسواک نرم استفاده کنید.

۴. قبل از شروع هر نوع درمان یا انجام اعمال جراحی پزشک یا دندانپزشک را در جریان رژیم دارویی قرار دهید.

۵. در صورت بروز کبودی و سایر علائم افزایش خونریزی و یا سایر اختلالات شدید فوراً به پزشک اطلاع دهید.

***در مورد آنتاگونیست ویتامین K (وارفارین) علاوه بر نکات زیر نیز آموزش داده شود:**

۱. در صورت فراموش کردن یک نوبت مصرف دارو به محض به یاد آوردن آن را مصرف کنید.

۲. در صورت عدم مصرف تا روز بعد از دو برابر کردن مقدار مصرف بعدی خودداری کنید.

۳. کارت هویت پزشکی خود را که امکان خونریزی خطرناک در آن قید شده باشد به همراه داشته باشید.

۴. از مصرف زیاد سبزیجات یا غذاهایی که حاوی مقادیر زیاد ویتامین K هستند خودداری کنید.

رفرنس ها:

۱- بارداری و زایمان ویلیامز - ۲۰۱۴

۲- مامایی مایلز

۲- دستور عمل کشوری پیشگیری از ترومبوآمبولی وریدی - ۱۳۹۵