

İki gebe hastada gelişen mekanik kalp kapağı trombozunun düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi ile takibi: Olgu sunumu

Mechanical heart valve thrombosis in two pregnant patients followed up with low-molecular weight heparin therapy: A case report

Mete Hıdıroğlu, Aslıhan Küçük, Erhan Renan Uçaroğlu, Ayşegül Kunt, Levent Çetin, Erol Şener

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

Mekanik kalp kapağı olan hastalarda tromboembolik olayları önlemek için, ömür boyu antikoagülan tedavi zorunludur. Ancak mekanik kalp kapağı olan gebe hastaların tedavisinde hangi antikoagülan tedavi protokolünün en iyi olduğu hala tartışmalıdır. Bu yazıda, gebelik döneminde düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile takip edilen ve mekanik kapaklarda tromboz gelişen iki gebe hasta sunuldu. Gebelik döneminde fetal yan etkilerden korunmak amacıyla oral antikoagülanlar kesilerek DMAH tedavisine geçirilen bu hastalar, gebelik dönemlerinin 10. haftası ve altıncı ayında gelişen mekanik kalp kapak trombozu nedeniyle acil olarak ameliyata alındı. Fetüs ve bebek kaybı gelişmesine rağmen, hastalar ameliyat sonrası dönemde iyileşti ve şifa ile taburcu edildi.

Anahtar sözcükler: Gebelik; protez kalp kapakları; tromboz.

Mekanik kalp kapağı olan hastalarda, protez kapaklarda tromboz oluşmaması için hastaların ömür boyu antikoagülan ilaç kullanmaları zorunludur. Gebelik, tromboemboliye eğilim yaratan bir fizyolojik süreç olup bu dönemde mekanik kalp kapaklarını artmış tromboz eğiliminden korumak hayati önem taşır. Günümüzde bu konuda farklı görüşler bulunmaktadır. Oral antikoagülanlar, standart heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH)'lerin gebelik boyunca farklı dönemlerde kullanılmasını öneren farklı tedavi stratejileri önerilmiş^[1] olmasına rağmen her üç ilacın da anneye ve

Life-long anticoagulation therapy is mandatory for patients with mechanical heart valves in order to prevent thromboembolic events. However, controversy still exists concerning which anticoagulant therapy protocol is best for pregnant patients with mechanical heart valves. In this article, we present two pregnant cases of mechanical heart valve thrombosis who were followed up with low-molecular weight heparin (LMWH) therapy. The patients, who were switched from anticoagulants to LMWH to prevent fetal side effects during pregnancy, underwent emergency surgery due to mechanical heart valve thrombosis in the 10th week and sixth month of pregnancy, respectively. Although fetal and baby loss occurred, the patients recovered in the postoperative period and were discharged uneventfully.

Key words: Pregnancy; prosthetic heart valves; thrombosis.

fetüse olan potansiyel zararları nedeniyle ideal bir tedavi protokolü oluşturulamamıştır.

Bu yazıda, gebelik döneminde DMAH'ye geçilerek tromboprofilaksi tercih edilen ancak mekanik kapaklarda tromboz gelişen iki olgu sunuldu.

OLGU SUNUMU

Olgu 1- On haftalık gebe ve protez mitral kapağı olan 30 yaşında hasta nefes darlığı yakınması ile acil servise başvurdu. Son 4-5 gündür nefes darlığı başlayan hastanın fizik muayenesinde mekanik kapak sesi



Available online at
www.tgkdc.dergisi.org
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2012.117
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 8 Ocak 2010 *Kabul tarihi:* 3 Mart 2010

Yazışma adresi: Dr. Aslıhan Küçük, Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, 06800 Bilkent, Ankara, Türkiye.

Tel: 0312 - 291 25 25 e-posta: aslastan@yahoo.com

mekanik olarak duyulmuyordu. Kalp sesleri aritmik ve taşikardik idi ve tüm odaklarda 3/6 sistolik üfürüm duyuluyordu. Her iki akciğer bazallerinde krepitan raller ve 5-6 cm hepatomegalisi vardı. Boyu 163 cm, kilosu ise 56 kg idi.

Hastanın öyküsünden yedi yıl önce mitral kapak replasmanı (31 no ATS mekanik kapak) yapıldığı ve gebelik nedeniyle doktor kontrolünde warfarini bırakıp, son iki aydır DMAH (Clexane 0.4cc 2x1) kullandığı öğrenildi. INR (international normalized ratio) 1.2, aPTT (activated partial thromboplastin time) 28.5 sn, protrombin zamanı 13.9 sn idi. Telekardiyografide özellikle bazallerde olmak üzere tüm akciğer parankiminde konjesyon görüntüsü vardı. Transtorasik ekokardiyografide mitral kapak pozisyonunda disfonksiyone protez kapak, 1-2. derece mitral yetmezliği (santral), 1-2. derece aort yetersizliği, 3. derece triküspit yetersizliği, pulmoner arter basıncı 75 mmHg, ejeksiyon fraksiyonu (EF) %60 saptandı. Disfonksiyone protez kapak nedeniyle acil ameliyat kararı verildi. Kadın doğum kliniğine danışıldı ve gebelik için küretaj kararı verildi. Küretaj işlemi uygulandıktan hemen sonra hasta mekanik kapak trombozu tanısıyla ameliyata alındı.

Ameliyatta eski insizyon skarının üzerinden median sternotomi yapıldı. Mediastinal yapışıklıklar giderilerek standart kanülasyon ile kardiyopulmoner baypasa (KPB) girildi. Sol atriyum içinde bol miktarda taze trombüs materyali, mitral protez kapak üstünde kapak hareketlerini ileri derecede kısıtlayan bol miktarda organize trombüs ve pannus olduğu görüldü. Sol atriyum apendiksinde trombüs materyali olduğu için apendiks içten dikildi. Mitral kapak konumundaki protez kapak rezeke edilerek çıkarıldı ve 29 no St. Jude medical (SJM) kapak replase edildi. Triküspit kapak modifiye De Vega anüloplasti ile onarıldı. Yoğun bakımda hemodinamik olarak stabil seyreden hasta ameliyat sonrası ikinci günde servise çıkarıldı. Takiplerinde sorunu olmayan hasta doğum kontrolü önerilerek sorunsuz bir şekilde taburcu edildi.

Olgu 2- Otuç üç yaşındaki altı aylık gebe hasta nefes darlığı şikayetiyle acil servisimize başvurdu. Hastanın fizik muayenesinde genel durumu orta idi. Kalp sesleri ritmik ancak metalik kapak sesi duyulmadı. Solunum sıkıntısı olan hastanın dinlemekle her iki akciğerinde yaygın ince ral ve ronküs vardı ayrıca hastada pretibial ödem de vardı.

Hastanın öyküsünden, altı yıl önce mitral kapak replasmanı (25 no ATS) yapıldığı, hastanın gebe kalmak amacıyla doktor kontrolü altında gebeliğinden bir ay önce warfarin tedavisini kesip DMAH tedavisine geçtiği, boyu 153 cm, kilosu 55 kg olan hastanın

clexan 2x0.6 cc/gün kullandığı, gebeliğinin ilk altı ayının sorunsuz geçtiği, kontrolleri esnasında yirmi gün önceki transtorasik ekokardiyografisinin normal olarak değerlendirildiği, ancak son bir haftadır nefes darlığı yakınması olması üzerine hastanemize yönlendirildiği öğrenildi.

Telekardiyografisinde konjesyon bulguları vardı. INR 0.9, aPTT 26.6 sn, protrombin zamanı 10.5 sn idi. Transtorasik ekokardiyografide disfonksiyone mekanik mitral kapak, paravalvüler 1-2. derece mitral yetmezlik, 1-2. derece triküspit yetmezlik, pulmoner arter basıncı 60 mmHg, aort darlığı (max gradient 56 mmHg) ve EF %68 olarak saptandı. Mitral pozisyonda disfonksiyone mekanik protez kapak nedeniyle acil ameliyat için yatırıldı. Akut akciğer ödemi tablosunda olan hasta altı aylık gebeliği için kadın doğum ve anesteziyoloji hekimlerince konsülte edilerek fetüsü korumaya yönelik uygulamalarla acil olarak ameliyata alındı.

Hastanın durumu sınırda olduğu için öncelikle lokal anestezi altında sağ femoral arter ve ven hazırlandı. Femoral arter ve ven kanülasyonu ile KPB'ye girildi. Bu esnada anestezi indüksiyonu verilerek hasta entübe edildi. Eski insizyon skarı üzerinden açılarak perikardiyal yapışıklıklar giderildi. Sol atriyum açıldı, mitral konumdaki protez kapak üzerinde bol miktarda organize trombüs mevcuttu. Protez kapak (25 no ATS) çıkartıldı. Daha sonra aortotomi yapıldı. Aort kapak ileri derecede darlık gösteriyordu, kapakçıklar kalınlaşmıştı, tamire uygun olmadığı için çıkarıldı. Mitral pozisyona 25# St. Jude mekanik protez kapak, aortik pozisyona da 19# St. Jude mekanik protez kapak replase edildi. Yoğun bakım takibinde kardiyak sorunu olmayan hasta ameliyat sonrası ikinci gün servise çıkarıldı.

Hasta ameliyat sonrası Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tarafından değerlendirildi. Bebeğin kaybedildiği anlaşıldı ve elektif şartlarda doğum planlandı. Hastaya, doğum planlandığı için warfarin başlanmadı ve heparin infüzyonu verildi. Genel durumu düzeldikten sonra ameliyat sonrası yedinci günde hastaya uterotonik ilaç (Synpitan) infüzyonu başlandı ve vajinal doğum gerçekleşti. Hastaya ameliyat sonrası sekizinci günde warfarin başlandı. INR seviyesi yükselene kadar heparin infüzyona devam edildi ve hasta iyi durumda taburcu edildi.

TARTIŞMA

Mekanik kalp kapağı olan hastaların, tromboembolik olayları azaltmak için ömür boyu antikoagülan ilaç kullanmaları zorunludur. Gebelik, mekanik kalp kapağı trombozu riskini artırır ve efektif antikoagülasyon

zorunludur. Ancak hem oral antikoagülanların hem de heparin ve DMAH'lerin anne ve bebek için potansiyel tehlikeleri mevcuttur. Warfarin türevleri anne ve kapağı koruyup fetüse teratojenik bir risk taşıırken, heparin türevleri anne ve kapağı riske atmaktadır.^[1]

Mekanik kalp kapağı olan gebe hastaların takibinde ideal bir tedavi rejimi henüz belirlenmemiş olup, yapılan çalışmalarda farklı tedavi stratejileri ortaya konmuştur. İlk trimesterde (6-12. haftalarda) ve doğuma yakın dönemde warfarin derivelerinin standart heparin ile değiştirilmesi; gebelik boyunca warfarin derivelerinin verilmesi ve doğuma yakın subkutan standart heparine geçilmesi; ve gebelik boyunca standart heparin verilmesi, önerilen tedavi rejimleridir. Bu üç protokolün de anne ve bebek için farklı antikoagülasyon ilişkili komplikasyonları olabildiği için, standart bir tedavi şeklinden bahsedilememektedir.^[1]

Gebelikte warfarin kullanımı warfarin embriyopatisi, spontan abortus, erken doğum, ölü doğum ve fetal kanama ile ilişkilidir.^[2] Kalp kapağı olan hastalarda gebelik süresince warfarinin fetüse olan negatif etkisinin doz bağımlı olduğunu bildiren yayınlar artmaktadır. İlk trimesterden itibaren warfarin düzeyinin ≤ 5 mg olarak kullanılması önerilen bir protokoldür.^[3,4] Yapılan çalışmalarda, 5 mg üzerindeki warfarin dozlarında, doza bağlı olmak üzere fetal komplikasyon riskinin arttığı bildirilmiştir. Fetal komplikasyon olarak sıklıkla spontan abortus görülmüştür, ancak warfarin embriyopatisi insidansı yüksek değildir.^[4] Amerikan Kalp Derneği (AHA)'nın 2008 Kılavuz'unda warfarinin gebeliğin ilk altı haftasında güvenli olduğu, 6-12. haftalarda kullanıldığında embriyopati riski olduğu bildirilmiştir ve bu dönemde warfarin almamayı seçen annelere standart heparin veya DMAH ile tromboprolaksiye devam edilmesi önerilmektedir.^[2]

Standart heparin, plasentayı geçmediği için fetal kanama veya teratojenite etkisi olmamasına rağmen, uteroplental bileşkede kanama görülebilmektedir ve tromboembolik komplikasyon insidansı yüksektir (%12-24). Heparin ilk trimesterde kullanıldığında, maternal tromboemboli ve maternal ölüm oranları iki kattan fazla artmaktadır.^[2]

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin kapak hastası gebelerdeki etkinliğini ve güvenilirliğini gösteren yeterli veri yoktur.^[1] 2001'de üretici firma ve Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration; FDA) tarafından DMAH'lerin kapak hastası gebelerdeki güvenilirliğiyle ilgili şüpheler nedeniyle uyarı yapılmış ve 2004'te bu grup hastalarda yeterli çalışma olmadığı özellikle vurgulanmıştır.^[2] Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin prostetik kalp kapağı olan has-

talarda gebelik döneminde kullanımı onaylanmamış olduğu için ve subkutan standart heparin de benzer şekilde yüksek risk taşıdığı için, hastayla tartışılacak stratejiler ilk trimesterde heparin, 36. haftaya kadar oral antikoagülanlar ve sonrasında doğuma kadar heparin kullanımı veya tüm gebelik boyunca, 36. haftaya kadar oral antikoagülan kullanımı olarak önerilmiştir.^[5] Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin bu hastalarda kullanımıyla ilgili olumlu ve olumsuz olgu bildirimleri olup, güvenilirliğiyle ilgili şüphelerin giderilebilmesi için daha fazla bilimsel kanıt gereksinim vardır.

Mekanik kalp kapağı olan gebe hastalarda eğer DMAH'ler kullanılacaksa, terapötik doza ulaşmak için injeksiyondan 4-6 saat sonrasında plazma anti-Xa seviyelerinin 0.7-1.2 ünite/ml olması gereklidir. Anti-Xa seviyelerinin ölçülemeyeceği kapak hastası gebelerde DMAH kullanılmaması önerilmektedir.^[2]

Mitral pozisyonda mekanik kalp kapağı olan ve gebelik döneminde DMAH tedavisine geçen bu iki hastada protez kapaklarda tromboz geliştiği için hastalar acil olarak ameliyata alındı. Bu hastalarda anti-Xa seviyelerinin monitörizasyonu ile ilgili bir bilgi olmadığı için, antikoagülasyon dozunun terapötik seviyelerde olup olmadığı hakkında yorum yapılamamaktadır, ancak anti-Xa seviyelerinin büyük merkezler de dahil olmak üzere birçok sağlık merkezinde henüz çalışılmadığı da göz önünde bulundurulmalıdır. Fetüsü warfarinin potansiyel teratojen etkisinden korumak amaçlı olarak DMAH tedavisine geçilmiş olmasına rağmen, anne ve mekanik kalp kapakları korunamamış olduğu için sonuçta fetüsler de korunamamıştır.

Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: a systematic review of the literature. Arch Intern Med 2000;160:191-6.
2. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, et al. 2008 focused update incorporated into the ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management

- of patients with valvular heart disease). Endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:e1-142.
3. Akhtar RP, Abid AR, Zafar H, Cheema MA, Khan JS. Anticoagulation in pregnancy with mechanical heart valves: 10-year experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007;15:497-501.
 4. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637-41.
 5. Butchart EG, Gohlke-Bärwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J* 2005;26:2463-71.