

Mekanik kalp kapağı olan gebelerde klinik sonuçlar

Clinical outcomes of pregnant women with mechanical heart valves

Aslıhan Küçüker,¹ Elif Gül Yapar Eyi,² Şeref Alp Küçüker,¹ Okan Yurdakök,³ Mete Hıdıroğlu,¹
Zeki Çatav,³ Ayşe Gül Kunt,¹ Mustafa Paç,³ Erol Şener¹

Araştırma yapılan kurum:

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

Yazar adresleri:

¹Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

²Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

³Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Amaç: Bu çalışmada, mekanik kalp kapağı olan kadın hastaların gebelik öyküleri sorgulanarak, bu hastalara ideal yaklaşım stratejisi konusunda bir sonuca ulaşılması amaçlandı.

Çalışma planı: Doğurganlık yaşında mekanik kalp kapağı takılmış olan 63 kadın hasta (ort. yaş 36.8 yıl; dağılım 22-48 yıl) çalışmaya dahil edildi. Kapak ameliyatı sonrası gebelik öyküleri sorgulandı. Yirmi dört hastada toplam 36 gebelik tespit edildi. Kendiliğinden veya medikal düşük, ölü doğum, canlı doğum, embriyopati, mekanik kapak trombozu veya herhangi bir tromboembolik olay kaydedildi. Bu hastalardaki gebelik süreci ve kullanılan antikoagülan ilaçlar ayrıntılı olarak sorgulandı.

Bulgular: Toplam 36 gebeliğin klinik sonuçları şöyledi: 10 canlı doğum (9 sağlıklı ve 1 varfarin embriyopatisi), ilk trimesterde gelişen 24 düşük (19 medikal düşük, 5 kendiliğinden düşük) ve iki ölü doğum. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) kullanan üç hastada mekanik kalp kapağı trombozu nedeniyle acil ameliyat gerekli oldu. Bu hastalar tıbbi tahliye ve ölü doğum ile sağ kaldı. Sağlıklı doğum yapan hastalardan dördü gebelik boyunca DMAH; beşi ilk trimesterde DMAH, 12-36 haftalar arası varfarin, sonrasında doğuma kadar DMAH kullanmıştı. İlk trimesterde ≥ 5 mg varfarin kullanan bir hastada varfarin embriyopatisi gelişti.

Sonuç: Bu pilot çalışma sonuçları, mekanik kalp kapağı olan hastalarda ilginç olarak yüksek sayıda gebelik oluştuğunu ortaya koymaktadır. Mekanik kalp kapağı olan gebe kadınlara uygulanan genel yaklaşımın gebeliğin sonlandırılmasının olduğu görülmektedir; ancak sağlıklı doğumlar da mümkündür. Gebeliğini devam ettirmek isteyen kadınlarda kullanılan antikoagülasyon rejimleri ve sonuçları farklılık göstermekle beraber, birinin diğerine üstünlüğünü gösterecek bir bulguya henüz ulaşılamamıştır. Ancak, bu çalışma halen devam etmekte olan bir çalışma olup, daha fazla sayıda hasta ile görüşülerek, daha net ve güvenilir bir bilgiye ulaşılması amaçlanmaktadır.

Anahtar sözcükler: Antikoagülasyon; mekanik kalp kapağı; gebelik.

Background: This study aims to investigate the pregnancy histories of women with mechanical heart valves and to establish a conclusion for an optimal management strategy for these patients.

Methods: Sixty-three female patients (mean age 36.8 years; range 22 to 48 years) who underwent mechanical heart valve prosthesis during the child-bearing age were included. Their gestational history following valve surgery was questioned. A total of 36 pregnancies in 24 patients were noted. Spontaneous or medical abortion, stillbirths, live births, embriopathies and mechanical valve thrombosis or any thromboembolic events were recorded. The pregnancy period and anticoagulation regimen used were thoroughly questioned in these patients.

Results: Clinical outcomes of a total of 36 pregnancies were as follows: 10 live births (9 healthy and 1 with warfarin embriopathy), 24 abortion in the first trimester (19 medical and 5 spontaneous) and two stillbirths. Three patients on low molecular weight heparin (LMWH) suffered from mechanical valve thrombosis and required emergency surgery. These patients survived but ended-up with medical abortion and stillbirth. Among the patients who had healthy births, four had LMWH throughout the pregnancy, five had LMWH in the first trimester, warfarin between 12 and 36 weeks followed by LMWH until delivery. Warfarin embriopathy occurred in one patient who received warfarin ≥ 5 mg during the first trimester.

Conclusion: This pilot study results demonstrate surprisingly high rates of gestation among patients with mechanical heart valve prosthesis bearing women. Termination of the pregnancy seems to be the most frequent approach to pregnant women with mechanical heart valve, although healthy births are also possible. For women wishing to continue their pregnancy, anticoagulation regimens and outcomes are diverse and inconclusive to suggest the superiority of one among others. However, this ongoing study aims to reach more precise and reliable information about medication by interviewing with more patients.

Keywords: Anticoagulation; mechanical heart valve; pregnancy.



Available online at
www.tgkdc.dergisi.org
doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2014.9335
QR (Quick Response) Code

Geliş tarihi: 01 Ekim 2013 *Kabul tarihi:* 07 Aralık 2013

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

Tel: 312 - 291 25 25 e-posta: asliastan@yahoo.com

Mekanik protez kalp kapağı takılmış olan tüm hastaların ömür boyu antikoagülan ilaç kullanmaları zorunludur. Bilindiği gibi bu hastalarda varfarin kullanımını tüm dünyada kabul gören standart yaklaşım şekli olmuştur, çünkü varfarin tromboembolik olayları önlemede etkili koruma sağlamaktadır. Mekanik kalp kapağı taşıyan hastalar gebe kaldığında da antikoagülasyona devam etmek zorundadır. Gebelik zaten fizyolojik olarak tromboemboliye eğilimi artıran bir süreç olduğu için, mekanik kalp kapağı taşıyan gebe hastalarda efektif antikoagülasyon sağlanması çok kritiktir. Ancak varfarinin bebeği etkileyebilecek ciddi yan etkilere sahip olduğu bilindiği için, bu durumda hangi antikoagülan ilacın kullanılacağı ciddi bir sorundur. Oral antikoagülanlar (varfarin), standart heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) elimizde mevcut olan kullanabileceğimiz antikoagülan ajanlardır. Heparin türevlerinin kullanımı da tartışmalıdır çünkü daha iyi fetal sonuçlara sahip olmasına rağmen mekanik kalp kapaklı anneyi tromboembolik komplikasyonlardan korumada yetersiz kalabilmektedir.^[1,2] Oral antikoagülanların da heparin türevlerinin de riskleri olduğu için, hem anne hem de bebek için belirlenebilmiş etkili ve güvenli bir antikoagülasyon rejimi bulunmamaktadır. Bu nedenle bu hastaların nasıl tedavi edilebileceği zor bir ikilemdir ve mutlaka hasta ve hasta yakınlarına ayrıntılı bilgi verilerek birlikte karar verilmelidir.

Hem anne ve kapağı etkili şekilde koruyan hem de bebeğe zarar vermeyen bir tedavi seçeneği olmadığı için bu hastaların takibinde standart bir tedavi protokolü oluşturulamamıştır. Büyük kontrollü çalışmalar bu hasta grubunda etik nedenlerle yapılamadığı için olgu sunumları ile küçük hasta gruplarını içeren çalışmalar incelenerek yapılan sistematik derleme çalışmaları ile bilimsel sonuçlara varılmaya çalışılmıştır.^[3] Bu çalışmada, ideal bir tedavi seçeneğinden bahsedilemeyen bu özel hasta grubu, geçirdikleri gebelik öyküleri, gebelik süresince kullandıkları ilaçlar ve gebeliğin sonlanım noktası (küretaj, sağlıklı doğum, anomali) açısından sorgulanmıştır. Böylece mekanik kalp kapağı olan hastalar gebe kaldıklarında uygulanabilecek en uygun tedavi rejimi ve ülkemizde bu hastaların takibinin nasıl yapıldığıyla ilgili bir sonuç elde edilmesi amaçlanmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi Yüksek Riskli Gebelikler Kliniği ve Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi'ne başvurmuş olan, farklı merkezlerde ve farklı zaman dilimlerinde mekanik kalp kapağı takılmış olan kadın hastalar seçilerek retrospektif olarak incelendi ve hastaların klinik bilgilerine ulaşıldı. Mekanik kapak takılmış olan kadın hastalar olması

dışında bir seçim kriteri uygulanmadı. Ulaşılabilen hastalarla görüşülerek, hasta bilgileri alındıktan sonra çalışma grubumuza uygun olup olmadıklarına karar verildi. Metalik protez kapak takılmış olan 94 hastayla telefonla veya poliklinik şartlarında ya da hastanemiz kalp ve damar kliniği servisinde görüşüldü. Bu hastaların ameliyat oldukları tarih doğurganlık yaşlarında (dağılım 23-62 yıl) olabileceği için, hasta atlamamak adına yaş grubu geniş tutuldu. Yirmi dokuz hasta kapak ameliyatını kırk yaşından sonra geçirdiği için iki hastada da biyoprotez kapak olduğu için çalışmaya dahil edilmedi. Mekanik protez kapak ameliyatlarını 40 yaşından önce geçirdikleri teyit edilen 63 kadın hasta (ort. yaş 36.8 yıl; dağılım 22-48 yıl), ameliyat sonrası gebelik öyküleri açısından ayrıntılı olarak sorgulandı. Hastalara, mekanik kalp kapağı ameliyatından sonra gebe kalıp kalmadıkları sorularak, gebe kalan hastalarda küretaj, spontan düşük, ölü doğum, canlı doğum, embriyopati ve doğum sırasında komplikasyon olup olmadığı öğrenildi. Gebelik sürecinde kullanılan medikasyon dozları, kullanım şekilleri ve süreleri ayrıntılı olarak incelendi. Çalışmaya dahil edilen 63 hastanın 24'ünde, kalp ameliyatı sonrası dönemde toplam 36 gebelik olduğu tespit edildi. Bu hastaların ameliyat öncesinde olduğunu ifade ettikleri 13 gebelik çalışma dışı bırakılarak kayda alınmadı. Doğum yapmak isteyen genç kadınlara biyolojik kapak takılması önerilmesine rağmen, bizim hasta grubumuz, daha önce mekanik kalp kapağı replasmanı yapılmış ve sonrasında gebelik geçiren hastaları içermektedir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 63 hastanın 10'unda aort kapak replasmanı (AKR), 37'sinde mitral kapak replasmanı (MKR) ve 16'sında çift kapak replasmanı yapıldı. Hastaların 24'ünde (%38.09) ameliyat sonrasında toplam 36 gebelik (%57.14) olduğu tespit edildi. Yirmi dört hastanın 17'sinde MKR, dördünde AKR ve üçünde çift kapak replasmanı (AKR + MKR) yapıldı. Retrospektif çalışma tasarımı nedeniyle, hastaların çoğunda epikriz raporu görülemediği için kapağın modeliyle ilgili net bilgiye ulaşılamadı.

Otuz altı gebeliğin sonuçları şöyle tespit edildi: 10 canlı doğum (dokuzu sağlıklı doğum-bunlardan biri 28 haftalık erken doğum; biri varfarin embriyopatisi), 24 gebelikte ilk trimesterde düşük (19 medikal düşük, 5 kendiliğinden düşük) ve iki gebelikte altıncı ayda fetal ölüm, sonrasında ölü doğum olduğu ifade edildi. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi ile takip edilen üç gebe hastanın, biri 10 haftalık iken, diğeri ikinci trimesterin sonunda ve üçüncüsü ise 28. gebelik haftasında gelişen mekanik kapak trombozu nedeniyle acil şartlarda ameliyat edildi, bu hastalar şifa ile taburcu edilmesine rağmen, sırasıyla birinci ve ikinci hastalarda gebelik

Tablo 1. Mekanik kalp kapağı taşıyan hastalarda saptanan 36 gebeliğin sonuçları

| Gebelik seyri | Gebelik sayısı | Yüzde |
|--------------------------|----------------|-------|
| Canlı doğum | 10 | 27.7 |
| Sağlıklı doğum | 9 | 25 |
| Kendiliğinden düşük | 5 | 13.8 |
| Medikal düşük | 19 | 52.7 |
| Fetal ölüm | 2 | 5.5 |
| Kapak trombozu | 3 | 8.3 |
| Diğer tromboembolik olay | 2 | 5.5 |
| Varfarin embriyopatisi | 1 | 2.7 |

medikal düşük ve ölü doğum ile sonuçlandı, üçüncü hastadaki gebelik eş zamanlı sezaryen ve kapak cerrahisi ameliyatı ile 28. haftada erken doğum ile sonuçlandı. Bir hastanın, yaklaşık iki buçuk aylık gebeyken ve DMAH tedavisi alırken serebrovasküler olay geçirdiği, kapakta pıhtı saptanmadığı ancak tromboembolik olay nedeniyle medikal küretaj yapıldığı öğrenildi. İlk üç ay DMAH, sonrasında varfarinle devam eden bir hastada beşinci ayda kapakçıkta pıhtı olduğu için hastaneye yatırıldığı ve heparin uygulandığı, gebeliğin devam ettiği ve sağlıklı doğum yaptığı öğrenildi. Bentall işlemi ile AKR yapılan ve 6-12. haftalar arasında DMAH ile takip edilen ve sağlıklı doğum yapan bir hastada anti-Xa monitörizasyonuna göre doz ayarlaması kliniğimizde yapıldı. Tüm gebelik sonuçları Tablo 1'de özetlenmiştir.

Kapağın mitral veya aortik pozisyonunda olmasına göre bu gebelik sonuçlarını incelediğimizde, çalışmaya dahil edilen 37 MKR'li hastanın 17'sinde toplam 26 gebelik saptandığı, bu gebeliklerden 13'ünün medikal düşük, üçünün kendiliğinden düşük, yedisinin sağlıklı doğum, ikisinin fetal ölüm ve ölü doğum, birinin varfarin embriyopatisi ile sonlandığı görüldü. Bu gebeliklerden beşinde tromboembolik olay gözlemlendi ve üçü mekanik kapak trombozu nedeniyle tekrar ameliyat ile sonlandı. Bir hastada tromboembolik olay (serebrovasküler olay) nedeniyle medikal düşük yapıldı, bir diğer

hasta da beşinci ayda kapakta pıhtı nedeniyle hastaneye yatırılarak heparin tedavisi uygulandı ve tedavisi sağlıklı doğumla sonuçlandı. Düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulanırken mekanik kapak trombozu gelişen bir hastada gebelik fetal ölüm ile sonuçlandı. İlk gebeliğinde serebrovasküler olay geçiren başka bir hastanın ikinci gebeliğinde, ilk üç ay DMAH, sonrasında varfarin tedavisi altındayken, altıncı ayda fetal ölüm olduğu öğrenildi. Mekanik kapak trombozu gelişen 28 haftalık gebe bir hastada öncelikle sezaryen ile sağlıklı doğum, sonrasında mitral kapak redo cerrahisi uygulandı.

Çalışmaya dahil edilen ve AKR yapılmış olan 10 hastanın dördünde toplam beş gebelik saptandı ve bu gebelikler toplam üç medikal düşük ve iki sağlıklı doğum ile sonlandı.

Çift kapak replasmanı yapılmış olan 16 hasta içerisinde üç hastada beş gebelik tespit edildi, iki spontan düşük ve üç medikal düşük olduğu tespit edildi. Mekanik kalp kapağı protezinin aortik-mitral pozisyonunda olmasına göre gebelik sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tespit edilen 10 canlı doğumun dokuzu sağlıklı, biri varfarin embriyopatisi ile sonuçlandı. Sağlıklı doğum olduğu saptanan dokuz gebelikte kullanılan ilaçlar sorgulandığında, dört hastanın gebelik boyunca DMAH kullanıldığı, beş hastada ise ilk trimesterde DMAH, 12-36. haftalar arasında varfarin ve sonrasında doğuma kadar DMAH kullanıldı. Gebeliği boyunca 5 mg ve üstünde varfarin kullanan bir hastada varfarin embriyopatisi oluştuğu tespit edildi.

Otuz altı gebeliğin 19'una (%52.7) medikal düşük önerilerek elektif şartlarda tıbbi tahliye yapıldığı, beşinde (%12.9) ise varfarin kullanımı devam ederken kendiliğinden düşük geliştiği saptandı.

TARTIŞMA

Mekanik kalp kapağı protezi olan gebe hastalardaki antikoagülan tedavi seçimi, elimizde mevcut olan tüm

Tablo 2. Gebelik sonuçları ve mekanik kapak pozisyonu ilişkisi

| Gebelik seyri | AKR (n=10) | | MKR (n=37) | | AKR + MKR (n=16) | |
|--------------------------|------------|-------|------------|-------|------------------|-------|
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde |
| Sağlıklı doğum | 2 | 20 | 7 | 18.9 | 0 | 0 |
| Kendiliğinden düşük | 0 | 0 | 3 | 8.1 | 2 | 12.5 |
| Medikal düşük | 3 | 30 | 13 | 35.1 | 3 | 18.75 |
| Fetal ölüm | 0 | 0 | 2 | 5.4 | 0 | 0 |
| Kapak trombozu | 0 | 0 | 2 | 5.4 | 0 | 0 |
| Diğer tromboembolik olay | 0 | 0 | 2 | 5.4 | 0 | 0 |
| Varfarin embriyopatisi | 0 | 0 | 1 | 2.7 | 0 | 0 |

AKR: Aort kapak replasmanı; MKR: Mitral kapak replasmanı, AKR + MKR: Çift kapak replasmanı.

antikoagülan ilaçların anneye veya bebeğe olabilecek potansiyel zararları nedeniyle komplike bir durumdur. Bilindiği gibi mekanik kalp kapağı olan tüm hastalarda kapak trombozu ve diğer tromboembolik olayları önlemek için ömür boyu antikoagülasyon kullanımı zorunlu olup, oral antikoagülanlar etkin koruma sağladığı için standart tedavi olmuştur. Ancak bu hastalarda gebelik oluştuğunda oral antikoagülanlar fetal anomali oluşmasına neden olabildikleri için kullanılmalarından sakınılmaktadır. Ancak bu noktada sorun, oral antikoagülanların yerini tutabilecek, aynı şekilde etkili koruma sağlayan bir ilacın olmamasıdır. Diğer antikoagülan ajanlar olan standart heparin ve DMAH'ler elde var olan diğer seçeneklerdir, ancak bunların mekanik kapaklardaki koruyucu etkileri tartışmalıdır.^[1,2] Dolayısıyla bu hasta grubunun takibinde bu ilaçların tek başına veya gebeliğin farklı dönemlerinde kombine kullanımını öneren farklı tedavi şemaları önerilmiştir.^[1-4]

Oral antikoagülanlar, anneyi ve kapağı korumada en güvendiğimiz ilaçlardır ancak bu ilaçlar bebekte embriyopati oluşturma potansiyeline sahiptir. Plasentayı geçebilir ve ilk trimesterde kullanıldığında klasik olarak varfarin embriyopatisi denilen fetal anomalilere yol açabilir. Fasiyal anormallikler, optik atrofi, parmak anomalileri veya mental bozukluklar görülebilir.^[1] Ayrıca fetüs immatür karaciğer enzim sistemi ve K vitamini bağımlı pıhtılaşma faktörleri düşüklüğü nedeniyle plasentayı geçebilen varfarin ile fazlasıyla antikoagüle olabilir.^[4] Özellikle gebeliğin 6. ve 12. haftalarında varfarin kullanılması embriyopati ile ilişkilendirilmiş olup, bu dönemde varfarin kesilerek heparine geçilmesinin fetopatik etkileri azalttığı, ancak tromboembolik komplikasyonlarda artışla ilişkili olduğu bildirilmiştir.^[3-5] Ancak sadece 6-12. haftalarda heparine geçildiğinde bile maternal tromboembolik olaylarda artış saptandığı vurgulanmıştır.^[3] Literatürde varfarin embriyopatisi sıklığı %0'dan^[6] %29.6'ya^[7] kadar değişen oranlarda verilmiştir. Fetal komplikasyonlar ve varfarin dozu arasında yakın ilişki olduğunu ve varfarinin istenmeyen etkilerinin doz bağımlı olarak ortaya çıktığını gösteren çalışmalar da yapılmıştır. İlk olarak Vitale ve ark.,^[4] 5 mg'ın üstündeki günlük varfarin dozlarında, 5 mg ve altındaki dozlara göre fetal komplikasyon oranında ciddi artış gözlediklerini bildirmişlerdir. Fetal komplikasyon olarak en sık kendiliğinden düşük (%37.9) görülmüş olup, varfarin embriyopatisi insidansı %3.4 olarak bildirilmiştir.^[4] De Santo ve ark.^[8] da benzer olarak, antikoagülasyon protokolü olarak varfarin kullanmışlar ve terapötik INR düzeyini sağlayan günlük varfarin dozu 5 mg'ı geçmediğinde, fetal olayların kabul edilebilir sınırlarda kaldığını bildirmişlerdir. Gelanie ve ark.^[9] 245 hastada 250 gebelik takip etmiş ve bir gruba gebelik boyunca varfarin verirken diğer grupta

ilk trimesterde subkutan heparine dönmüşler, fetal embriyopati gözlemezken, heparin grubunda kapak trombozuna bağlı maternal ölüm bildirmişlerdir. Benzer şekilde Akhtar ve ark.,^[1] gebelikte varfarinin efektif olduğu sonucuna varmışlar ve tüm gebelik boyunca, doğuma yaklaşıncaya kadar, varfarin kullanımını önermişlerdir. Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology; ESC) Kılavuzunda, gebelikte kalp hastalığı olan kadınlarda, varfarin dozu <5 mg ise tüm gebelik boyunca oral antikoagülasyon kullanılabilirliği önerilmiştir.^[10] Kılavuzda ayrıca fetal etkilerle ilgili var olan şüpheler nedeniyle bu önerilerin erken yapıldığını savunanların olduğu da bildirilmiştir.^[5] Bizim çalışmamızda da varfarin embriyopatisi saptanan bir hastanın gebeliği boyunca 5 mg üzerinde varfarin kullandığı tespit edildi. Ancak gebeliği boyunca 5 mg ve altında varfarinle takip edilen başka bir hasta saptanmadı.

Heparin ve DMAH'ler plasentayı geçemedikleri için gebelerde kullanılabilen antikoagülan ilaçlardır. Ancak bu ilaçlar mekanik kalp kapağı olan gebe hastalarda, fetal riskleri elimine ederken, mekanik kalp kapağını korumakta yetersiz kalarak anne için (dolayısıyla bebek için de) hayati riski olan tromboembolik komplikasyonlara yol açabilmektedir. Gebelik boyunca subkutan heparin, varfarin veya ilk trimesterde heparin-sonrasında varfarin tedavisinin sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında Sbarouni ve ark.,^[11] varfarin tedavisini embriyopati ile ilişkili bulmazken, heparin tedavisini daha fazla tromboembolik ve kanama komplikasyonlarıyla ilişkili bulmuşlardır. Meschengieser ve ark.,^[12] oral antikoagülanların anne için subkutan heparinden daha güvenli olduğu, gebelik sonuçlarında da heparinin oral antikoagülanlara göre açık bir avantaj sağlamadığı sonucuna varmışlardır. Yine 6-12. haftalar arasında ayarlanmış doz subkutan heparin tedavisi ve diğer haftalarda acenokumarol verilen ve Salazar ve ark.^[13] tarafından yapılan bir çalışma, gebelikte subkutan heparin tedavisinin mekanik kalp kapağını trombozdan korumadığı sonucuna varılarak durdurulmuştur. Ayrıca bu çalışmada, heparinin, oral antikoagülasyona göre fetal kayıp açısından belli bir üstünlük sağlamadığı sonucuna da varılmıştır. Heparinin tromboembolik olaylardan korumadığına dair çok sayıda olgu sunumları da bildirilmiştir.^[14] Vural ve ark.,^[15] heparinin yeterli aPTT seviyelerine rağmen varfarine göre tromboembolik olayları önlemede yetersiz kalabileceğini ve antikoagülasyon kesilen hastalarda postpartum dönemde de artmış prostetik kapak trombozu riski olduğunu bildirmişlerdir. Suri ve ark.,^[16] ilginç olarak unfraksiyone heparin tedavisi uygulanan hastalarda kanama komplikasyonlarını daha fazla gördüklerini bildirmişlerdir.

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin mekanik kalp kapağı taşıyan hastaların gebeliklerinde uzun süreli kullanımı da tartışmalı olup, son yıllarda bu konuyla ilgili yayınlarda artış olmuştur.^[3,17-20] Tüm gebelik boyunca DMAH kullanıldığında herhangi bir tromboembolik komplikasyon oranı %12.3 kapak trombozu oranı ise %8.6 olarak bildirilirken,^[17] bir başka çalışmada maternal tromboembolik olay oranı %4^[18] olarak bildirilmiştir. Saeed ve ark.^[19] ise 15 gebelik sonucunu araştırdıkları çalışmalarında hiç kapak trombozu gözlemediklerini bildirmişlerdir. Bizim kendi kliniğimizde de gebeliğinde DMAH ile takip edilirken prostetik kapak trombozu gelişen ve acil şartlarda ameliyat edilerek kapak replasmanı yapılan iki hasta yayınlanmıştır.^[20]

Bu hastaların takibinde eğer DMAH kullanılacaksa en önemli nokta, anti-faktör Xa monitörizasyonunun yapılmasıdır. Bunun nedeni, gebelikte DMAH klirensi ve dağılımının artması, dolayısıyla plazma konsantrasyonlarının daha düşük olması ve buna bağlı olarak kiloya göre doz ayarlamasının yetersiz kalmasıdır. Efektif antikoagülasyonun sağlanması için anti-faktör Xa seviyelerinin ölçümü ile doz ayarlamasının yapılması gereklidir.^[21] Anti-Xa seviyesi ölçümü için enjeksiyondan hemen önce veya enjeksiyondan dört saat sonra ölçüm yapılması önerilmektedir. Yinon ve ark.^[18] DMAH enjeksiyonundan dört saat sonra ölçülen anti-Xa seviyelerinin 1.0-1.2 U/ml olacak şekilde takibini önerirken, Barbour ve ark.^[22] DMAH tedavisinin sadece pik anti-Xa seviyesinin (enjeksiyondan 4 saat sonra) ölçümü ile monitörizasyonunun yetersiz olabileceğini bildirmişlerdir. Basude ve ark.,^[23] 15 hastada 32 gebeliği retrospektif olarak incelemiş, dört hastaya DMAH, 22 hastaya varfarin ve altı hastaya kombinasyon tedavisi uygulayarak takip etmişler ve DMAH uygulanan tüm hastalar ile kombinasyon tedavisi uygulanan hastaların yarısında, kapak trombozu, maternal ölüm ve postpartum hemorajiyi içeren ciddi aksi maternal olaylar geliştiğini bildirmişlerdir. Yakın anti-Xa takibi ile iyi sonuçlar bildiren çalışmalar^[24] var olmasına rağmen, DMAH'lerin bu hastalarda güvenilirliğiyle ilgili daha fazla bilimsel kanıtı ihtiyacı vardır.

Prostetik kalp kapağı olan hastaların, özellikle doğuştan lezyonlar nedeniyle aort kapak protezi takılmış olan hastaların, kardiyak mortalite, antikoagülasyonla ilişkili mortalite ve tromboembolik riskler artmış olmasına rağmen, genellikle gebeliği iyi tolere ettikleri bildirilmiştir.^[25] Bizim çalışmamızda da sağlıklı doğum yapan iki hastada AKR, kapak trombozu gelişen iki hastada da mitral protez kapak olması bu sonucu desteklemektedir. Suri ve ark.,^[16] takip ettikleri 70 gebelikte %72 canlı doğum, %19.1 kendiliğinden düşük ve %1.4 terapötik düşük gözlediklerini bildirmişlerdir. Ancak bu

noktada Chan ve ark.^[3] derleme çalışmalarında ulaştıkları bir sonucun da altını çizmek gereklidir: mekanik kalp kapağı olan bir kadında gebelik masum olmayıp, %1-4'lük bir maternal mortalite riski taşımaktadır. Kapağın mitral pozisyonda olması, kapağın tipi (birinci jenerasyon kapaklar), atriyal fibrilasyon, aritmilerin varlığı, sol atriyum boyutu, önceden tromboz öyküsü olması ve mekanik kapak sayısı mekanik kapak replasmanı sonrası artmış tromboemboli insidansı için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.^[3,4,7] Ülkemizde bu konuyla ilgili yapılan az sayıdaki çalışmalardan birinde, 40 hastada takip edilen 64 gebelikte iki anne ölümü gözlemlendiği bildirilmiştir.^[26]

Bu çalışmada, az sayıda hasta grubunda bile yarı yarıya gebelik tespit edilmesi, aslında mekanik kalp kapağı taşıyan kadınlarda gebelik oluşumunun tahminimizden sık olduğunu ortaya koymaktadır. Bu hastalar ayrıntılı sorgulandığında gebelik öykülerine ulaşılabilmektedir. Çalışmaya dahil edilen hasta grubunda %57.1 oranında gebelik tespit edilmiş olması, bu hasta grubunun gebelik oluşum riskleri ve gebelikten korunmalarının gerekliliği konusunda yeterince bilgilendirilmediklerini de ortaya koymaktadır. Bu noktada tabii ki biz kalp cerrahlarına büyük sorumluluk düşmektedir. Oranlara baktığımızda, ülkemizde bu hastalara çoğunlukla medikal düşük önerilmesine bir eğilim olduğu dikkati çekmektedir. Bu az sayıda hastada bu kadar fazla sayıda medikal düşük gerekmesi de olayın masum olmadığını, aslında çok önemli bir sorun ile karşı karşıya olduğunu göstermektedir. Bu işlem hastaları enfektif endokardit, kanama ve kapak trombozu gibi risklere son derece açık hale getirebilmektedir. Bu grup içerisinde aslında gebelik istemeyen, ama biraz da bizim bu riskleri yeterince anlatmadığımız için yeterli koruma önlemleri almayan önemli bir hasta grubu da vardır. Bu çalışma doğurganlık çağındaki kalp kapak hastalarına çok daha ciddi biçimde gebelikten korunmayı anlatmamız gerektiğini de göstermektedir. Bu noktada hastalarla yapılan görüşmelerden akılda kalan önemli bir ayrıntıyı vurgulamak gereklidir, bu hastaların bir bölümü, bebek sahibi olma şansları olup olmaması açısından yeterince bilgilendirilmediklerini, hatta bazıları gebeliğin devamı veya sağlıklı bebek olma ihtimalinden haberdar olmadıklarını ifade etmişlerdir. Bu da biz hekimlerin, karar aşamasında, hastalara gebeliğin devamı halinde anneyi ve bebeği bekleyen riskleri ayrıntılı anlatarak seçimi hasta ve yakınlarıyla birlikte yapmamızın en doğru yaklaşım olduğunu düşündürmektedir.

Bu çalışma mekanik kalp kapak protezi takılmış olan kadın hastaların gebelik sıklıklarını ve gebeliklerinde kullandıkları ilaçlar ve gebeliklerinin nasıl seyrettiğini tespit etmeyi amaçlamıştır. Bu amaçla retrospektif

olarak hastaların bilgilerine ulaşılarak hastalarla gebelikleri konusunda görüşülmüştür. Bu çalışma yalnızca hayatta kalan ve gebelik geçiren protez kapak hastalarıyla yapılmış olup, mekanik kalp kapağı olan ve gebelik sırasında çeşitli komplikasyonlara bağlı olarak kaybedilen hastalar bu çalışmaya dahil edilmemiştir. Çok yoğun çaba harcamamıza rağmen genel hasta kayıt sistemlerimizin yetersizliği ya da hastaların çok sık adres ve telefon değiştirmeleri veya bu bilgileri daha ilk aşamada doğru vermemeleri nedeniyle yüzlerce telefon görüşmesi sonuçsuz kalmıştır. Bu nedenle ulaşılabilen hasta sayısı az, ancak saptanan gebelik sayısı fazladır. Yine de ulaşabildiğimiz 63 hastada saptanan 36 gebelikte 10 canlı doğum oransal olarak %27.7 yapmaktadır ve bu önemli bir orandır. Devam ettirilen gebelik sayısı fazla olmadığı için, bu hasta grubundaki gebelik takibinde ideal tedavi rejiminin belirlenmesi için hasta sayımız yetersizdir. İleri çalışmalarla bu bilgilere ulaşılması amaçlanmaktadır. Gebe hastalarda farklı prospektif çalışmalar planlanmadığı için, ancak retrospektif çalışma dizaynı ile hasta bilgilerine ulaşılmıştır.

Sonuç olarak, bütün bu çalışmalara bakıldığında, bu hastalara standart bir yaklaşımdan bahsedilemediği görülmektedir. Yine de daha fazla kabul gören yaklaşım, 6-12. haftalar arasında heparin veya antifaktör-Xa düzeyi takibi ile DMAH verilmesi, öncesi ve sonrasında varfarinle devam edilmesi ve doğuma iki hafta kala tekrar heparine dönülmesi gibi görünmektedir. Bizim çalışmamızda, hastaların hemen hemen yarısının bu protokol ile diğer yarısının da gebelik boyunca DMAH protokolü ile gözlendiği tespit edilmiştir. Ancak gebelik boyunca DMAH kullanan üç hastayı kapak trombozu nedeniyle ameliyat ettiğimizi de göz ardı etmemek gerekir. Bu çalışmada, ülkemizde bu hastalara hekimlerin yaklaşımında terapötik düşük önerilmesine bir eğilim olduğu sonucuna da ulaşılmıştır. Bu bilgiler ışığında, hasta ve hasta yakınlarına tedavi seçenekleri, sağlıklı doğum olabilmesine rağmen kullanılacak ilaçların fetal ve maternal riskleri hakkında ayrıntılı bilgi verilmesi ve bu önemli kararın aileye bırakılmasının en doğru yaklaşım olacağı kanaatindeyiz.

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. 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.
2. Malik HT, Sepehrpour AH, Shipolini AR, McCormack DJ. Is there a suitable method of anticoagulation in pregnant patients with mechanical prosthetic heart valves? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2012;15:484-8.
3. 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.
4. Vitale N, De Feo M, Cotrufo M. Anticoagulation for prosthetic heart valves during pregnancy: the importance of warfarin daily dose. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:656.
5. Elkayam U, Goland S. The search for a safe and effective anticoagulation regimen in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1116-8.
6. Al-Lawati AA, Venkitraman M, Al-Delaime T, Valliathu J. Pregnancy and mechanical heart valves replacement; dilemma of anticoagulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;22:223-7.
7. Bates SM, Greer IA, Pabinger I, Sofaer S, Hirsh J; American College of Chest Physicians. Venous thromboembolism, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133:844S-886S.
8. De Santo LS, Romano G, Della Corte A, Tizzano F, Petraio A, Amarelli C, et al. Mitral mechanical replacement in young rheumatic women: analysis of long-term survival, valve-related complications, and pregnancy outcomes over a 3707-patient-year follow-up. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:13-9.
9. Geelani MA, Singh S, Verma A, Nagesh A, Betigeri V, Nigam M. Anticoagulation in patients with mechanical valves during pregnancy. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2005;13:30-3.
10. European Society of Gynecology (ESG); Association for European Paediatric Cardiology (AEPC); German Society for Gender Medicine (DGesGM), Regitz-Zagrosek V, Blomstrom Lundqvist C, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM, et al. ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy: the Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:3147-97.
11. Sbarouni E, Oakley CM. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J* 1994;71:196-201.
12. Meschengieser SS, Fondevila CG, Santarelli MT, Lazzari MA. Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses. *Heart* 1999;82:23-6.
13. Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J, Mutchinick O. Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1698-703.

14. Ferraris VA, Klingman RR, Dunn L, Fein S, Eglowstein M, Samelson R. Home heparin therapy used in a pregnant patient with a mechanical heart valve prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1168-70.
15. Vural KM, Ozatik MA, Uncu H, Emir M, Yurdagök O, Sener E, et al. Pregnancy after mechanical mitral valve replacement. *J Heart Valve Dis* 2003;12:370-6.
16. Suri V, Keepanasseril A, Aggarwal N, Chopra S, Bagga R, Sikka P, et al. Mechanical valve prosthesis and anticoagulation regimens in pregnancy: a tertiary centre experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;159:320-3.
17. Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost* 2004;92:747-51.
18. Yinon Y, Siu SC, Warshafsky C, Maxwell C, McLeod A, Colman JM, et al. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol* 2009;104:1259-63.
19. Saeed CR, Frank JB, Pravin M, Aziz RH, Serasheini M, Dominique TG. A prospective trial showing the safety of adjusted-dose enoxaparin for thromboprophylaxis of pregnant women with mechanical prosthetic heart valves. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011;17:313-9.
20. Hıdıroğlu M, Kūçūker A, Uçarođlu ER, Kunt A, Çetin L, Şener E. İki gebe hastada gelişen mekanik kalp kapağı trombozunun düşük moleköl ağırlıklı heparin tedavisi ile takibi:Olgu sunumu. *Turk Gogus Kalp Dama* 2012;20:611-4.
21. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:403-10.
22. Barbour LA, Oja JL, Schultz LK. A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1024-9.
23. Basude S, Hein C, Curtis SL, Clark A, Trinder J. Low-molecular-weight heparin or warfarin for anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valves: what are the risks? A retrospective observational study. *BJOG* 2012;119:1008-13.
24. Quinn J, Von Klemperer K, Brooks R, Peebles D, Walker F, Cohen H. Use of high intensity adjusted dose low molecular weight heparin in women with mechanical heart valves during pregnancy: a single-center experience. *Haematologica* 2009;94:1608-12.
25. Sillesen M, Hjortdal V, Vejlsturp N, Sørensen K. Pregnancy with prosthetic heart valves - 30 years' nationwide experience in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:448-54.
26. Ayhan A, Yapar EG, Yüce K, Kişnişci HA, Nazli N, Ozmen F. Pregnancy and its complications after cardiac valve replacement. *Int J Gynaecol Obstet* 1991;35:117-22.