

MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH MECHANICAL HEART VALVES

Aslıhan KÜÇÜKER

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

Geliş Tarihi: 03.01.2013 Kabul Tarihi: 09.02.2013

Özet

Mekanik kalp kapağı olan tüm hastaların, trombo embolik olayları engellemek için ömür boyu antikoagülan ilaç kullanmaları zorunludur ve günümüzde tüm dünyada kabul gören tedavi şekli oral antikoagülanların kullanımınıdır. Bu hastalar gebe kaldığında da antikoagülasyona devam edilmesi şarttır. Ancak oral antikoagülanların bilinen fetal yan etkilerinden ötürü, kullanılmasından kaçınılmaktadır. Elimizde mevcut alternatif ilaçlar standart heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinler olup, bunların da mekanik kapağı trombozdan yeterince korumadığı düşünülmektedir. Bu noktada hekim ve hasta olarak zor bir durumda kalmaktayız çünkü her tedavi seçeneği anne veya bebek için risk taşımaktadır. Her ikisini de koruyacak riskten bağımsız güvenli bir ilaç seçeneği olmadığı için, farklı tedavi protokolleri önerilmiştir. Bu yazının amacı bu zor hasta grubuna yaklaşımı literatür bilgileri ışığında ayrıntılı olarak inceleyerek nasıl bir tedavi şekli izleyeceğimiz konusunda bir fikir oluşturmamıza yardımcı olabilmektir.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, mekanik kalp kapağı, antikoagülasyon

Abstract

Lifelong anticoagulation is mandatory for patients with mechanical heart valves and oral anticoagulation is the accepted treatment modality worldwide. When these patients become pregnant, oral anticoagulation still needs to be continued. However, oral anticoagulant drugs have known fetal side effects. The possible alternative drugs are standard heparin and low molecular weight heparins, but they may not protect the mechanical heart valve from thrombosis. This situation carries both the physician and the patient to a difficult dilemma because every medication has its own risks. Because of the absence of a risk-free medication protecting both the mother and the baby, differing medication protocols have been suggested. The aim of this review is to analyze the literature data to achieve how we can manage this difficult patient group.

Keywords: Pregnancy, mechanical heart valve, anticoagulation

Mekanik kalp kapağı olan tüm hastaların, tromboembolik olayları engellemek için ömür boyu antikoagülan ilaç kullanmaları zorunludur. Bu hastalar gebe kaldığında da antikoagülasyona devam edilmesi şarttır. Hem anneyi koruyacak hem bebeğe zarar vermeyecek etkinlikte bir antikoagülan ilaç maalesef henüz yoktur. Günümüzde mekanik kalp kapağı olan hastalarda ömür boyu varfarin kullanımı, tüm dünyada kabul gören standart tedavi şekli olmuştur. Ne yazık ki varfarin bebeği etkileyebilecek ciddi yan etkilere sahip olduğu için bu hastalar gebe kaldığında kullanımı tartışmalıdır. Alternatif ilaç seçeneklerinin, mekanik kalp kapaklı anneyi trombozdan korumada yetersiz kalabildiği bilindiği için, kullanımı da tartışmalıdır. Bu noktada doktor ve hastayı çözülmesi zor bir denklem bekler. Hem anne hem bebek için en etkili ve güvenli antikoagülasyon rejimi hala belirlenememiştir.

Kalp kapak protezleri metalik veya biyolojik olmak üzere iki tiptir. Biyoprotez kapak takılan hastalarda genellikle sadece ameliyat sonrası ilk 3-6 ay varfarin verilir. Sonrasında ömür boyu antikoagülasyon gerekli değildir. Tersine metalik kapak takılan tüm hastaların

ömür boyu antikoagülan tedavi alması zorunlu ve hayati öneme sahiptir. Ancak biyoprotez kapakların dezavantajı, ömürlerinin metalik kapaklara kıyasla daha kısa olması ve bu nedenle ileride ikinci bir kalp ameliyatı gerektirebilmesidir. Genelde biyoprotez kapakların ömrü 10 yıl kadardır. Bu nedenle, ileri yaşlı, varfarin kullanması kontrendike olan veya gebelik düşüncesi olan genç kadın hastalar gibi bazı endikasyonlar dışında, metalik kapaklar tercih edilmektedir. Klinik uygulamada, doğurganlık çağında olup kalp kapak hastalığı nedeniyle açık kalp ameliyatı yapılacak olan genç yaşta kadın hastalara mekanik ve biyolojik kapaklar hakkında mutlaka bilgi vermekteyiz ve kapak tipine bu bilgilendirmeden sonra hasta karar vermektedir. Bazı hastalar tekrar kalp ameliyatı olma ihtimalini göze almak istemez ve ömür boyu ilaç kullanmaları gerekse dahi metal kapak tercih eder. Mekanik kapak takılmış ve sonrasında gebe kalmış hastalarda, varfarin kullanımı bebeğe teratojen etki potansiyeline sahip olduğu için, antikoagülasyon rejiminin nasıl olması gerektiğiyle ilgili farklı yaklaşımlar önerilmektedir.

Mekanik protez kapakların trombozdan korunması için önerilen üç antikoagülan ilaç seçeneği vardır: oral antikoagülanlar (varfarin), standart heparin (fraksiyone edilmemiş) ve düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH). Ancak her üç ilacın da anneye veya bebeğe olabilecek potansiyel zararları mevcuttur. Varfarin, anne ve kapağı korurken fetusa teratojenik risk taşır; heparin türevleri plasentayı geçmediği için teratojenik değildir ancak annede kanama ve kapakta tromboz riski taşır(1). Hem anne hem de bebek açısından riski olmayan bir tedavi seçeneği maalesef yoktur. Bu nedenle bu hastaların takibinde standart bir tedavi protokolü belirlenmemiştir. Literatürde bu ilaçların tüm gebelik boyunca tek başına veya gebeliğin farklı dönemlerinde değiştirilerek kullanılmasını öneren çeşitli yayınlar mevcut olmasına rağmen ortak bir yaklaşım henüz oluşturulamamıştır. Bu hasta grubunda büyük kontrollü çalışmaların eksikliği nedeniyle, olgu sunumları ile küçük hasta gruplarındaki yayınlar taranıp bir araya getirilerek yapılan sistematik derlemelerle ancak bilimsel sonuçlara varmak mümkün olabilmektedir. Dolayısıyla bu hasta grubunda hangi tedavi stratejisinin en güvenli olacağı konusunda bir fikir birliği henüz yoktur. Bu takibi zor hastalarla ilgili fikir edinebilmek için, yapılmış olan çalışmaları ayrıntılı olarak incelemek gereklidir.

Bu hasta grubunun takibinde ideal bir tedavi rejimi olmadığı için, kombinasyon tedavileri önerilmiştir. Gebeliğin farklı dönemlerinde bu ilaçları değiştirerek kullanan farklı tedavi kombinasyonları önerilmiştir. Bu konuda, Chan ve ark. tarafından yapılan(2) ve 1966-1997 arasındaki döneme ait literatürün tarandığı en geniş derlemeden özellikle bahsetmek gerekir. Bu çalışmada literatürde üç farklı antikoagülasyon rejimi önerilmektedir.

1. Gebelik sürecinin genelinde varfarin kullanılması ancak ilk trimesterin ikinci yarısında (6-12. haftalarda) ve doğuma yakın dönemde varfarin yerine unfraksiyone heparin kullanılması;
2. Gebelik boyunca varfarin kullanılması yalnızca doğuma yakın dönemde subkutan unfraksiyone heparine geçilmesi;
3. Gebelik boyunca unfraksiyone heparin verilmesi.

Bu tedavi protokollerine ek olarak literatürde, anti-faktör Xa monitorizasyonu yapılması şartıyla tüm gebelik boyunca DMAH kullanılması(3) veya 6-12. haftalarda DMAH verilerek diğer gebelik haftalarında varfarinle devam edilmesi(4) yaklaşımları da mevcuttur. Hangi protokolün daha iyi olduğuna karar vermek için bu çalışmaların sonuçlarını ayrıntılı olarak incelemek gereklidir.

Öncelikle Chan'ın çalışmasını incelersek, sayılan tedavi protokollerinin sonuçları maternal (major kanama, tromboembolik olaylar, ölüm) ve fetal (spontan abortus, fetal anomali, fetal kayıp) sonuçları temel alınarak incelenmiştir. Özetle sonuçlar şu şekilde verilmiştir: Rejim 1'de spontan abortus oranı %24.7, konjenital fetal anomaliler %6.4 ve fetal kayıp %33.6

iken, Rejim 2'de spontan abortus oranı %24.8, konjenital fetal anomaliler %3.4 ve fetal kayıp %26.5, Rejim 3'de ise spontan abortus oranı %23.8, konjenital fetal anomaliler %0 ve fetal kayıp %42.9 bulunmuştur(2). Bu çalışmada oral antikoagülan, unfraksiyone heparine değiştirildiğinde maternal tromboembolik olay riskinin arttığı ortaya konmuştur. Rejim 1'de diğer zamanlarda maternal tromboembolik olay oranı %3.9 iken, heparin verilen 6-12 haftalarda tromboembolik komplikasyonların %9.2'ye çıktığı saptanmıştır. Sadece heparinin kullanıldığı Rejim 3'te ise tromboemboli oranı %33.3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın tartışma kısmında, mekanik kalp kapağı taşıyan hastalarda gebeliğin çok masum olmadığı ve tahminen %1-4 oranında maternal mortalite riski taşıdığı belirtilmiştir(2).

Kullanılabilecek antikoagülan ajanlar ve ilgili çalışmalardan ayrı ayrı bahsetmek belki bu karışık konunun anlaşılmasını kolaylaştırabilir. Öncelikli olarak oral antikoagülanlara bakarsak, anne ve kapağı korumasına rağmen bebekte embriyopati oluşturma potansiyeline sahip olduğu için kullanımı tartışmalıdır. Oral antikoagülanlar plasentayı geçebilir ve ilk trimesterde kullanıldığında karakteristik bir embriyopati ile daha az sıklıkta santral sinir sistemi anormallikleri oluşturabildiği bilinmektedir. Varfarinin ilk trimesterde kullanımı klasik olarak varfarin embriyopatisi denilen fetal anomalilere yol açabilir. Varfarin embriyopatisi ilk olarak 1965'te Hall tarafından tanımlanmıştır(5). Fasial anormallikler (nazal hipoplazi), kesikli (stippled) epifiz, optik atrofi, parmak anomalileri, epitelyal değişiklikler veya mental bozukluklar olarak görülebilir(6-8). Chan'ın çalışmasında gebelik boyunca varfarin kullanımında embriyopati insidansı %6.4 olarak verilmiştir(2). Ayrıca vitamin K bağımlı koagülasyon faktörleri plasentayı geçemediği için, anne terapötik aralıkta olsa bile fetüs, immatür karaciğer enzim sistemi ve K vitaminine bağımlı pihtilaşma faktörleri düşüklüğü nedeniyle fazlasıyla antikoagüle olabilir ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde hemoraji sebebiyle nörolojik komplikasyon riski vardır(9,10). Özellikle gebeliğin 6. ve 12. haftalarında varfarin kullanılması embriyopati ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(8). Bu nedenle, birçok çalışmada, gebeliğin 6-12. haftaları arasında varfarin yerine heparine geçilmesi önerilmektedir(11-13). Özellikle 6-9. Haftaların riskli olduğunu söyleyen çalışmalar da vardır(9,14). Bu noktada, fetal komplikasyonların varfarin dozuna bağlı olarak ortaya çıktığını bildiren çalışmalardan özellikle bahsetmek gerekir. Vitale ve ark, günlük 5 mg'ın üstündeki varfarin dozlarında, 5 mg'ın altındaki dozlara göre fetal komplikasyon oranında ciddi artış gözlediklerini bildirmişlerdir(10). Bu çalışmada 43 hastada 58 gebelik incelenmiş, varfarin tüm gebelik boyunca verilerek gebeler takip edilmiştir. Gebelik boyunca varfarin dozu 5 mg üstünde olan hastalarda 22 fetal komplikasyon gelişirken, 5 mg veya altında olan hastalarda sadece 5 fetal komplikasyon gözlenmiştir. Fetal komplikasyon olarak en sık spontan abortus görülmüş olup, varfarin embriyopati insidansının (%3.4) yüksek olmadığı vurgulanmıştır. De Santo ve ark(15), antikoagülasyon protokolü olarak

varfarin kullandıkları 37 hastada 48 gebelik takip etmiş ve terapötik INR düzeyini sağlayan günlük varfarin dozu 5 mg'ı geçmediğinde, fetal olayların kabul edilebilir sınırlarda kaldığını bildirmiştir. Bu hastalardan sadece 2'sinin unfraksiyone subkutan heparin tedavisi tercih ettiği ve her iki hastanın da kapak trombozu nedeniyle cerrahi tedaviye ihtiyaç duyduğu ve perioperatif abortus yapılması gerektiği belirtilmiştir. Gelanie ve ark(16) 245 hastada 250 gebelik takip etmiş ve bir gruba gebelik boyunca varfarin verirken diğer gruba ilk trimesterde subkutan heparin vermişlerdir. İki grupta da fetal embriyopati gözlemezken, heparin grubunda kapak trombozuna bağlı maternal ölüm bildirmişlerdir. Benzer şekilde Akhtar ve ark(6) 33 hastada 53 gebelik takip etmiş, bunlardan 10 gebelikte ilk trimesterde 6-8 saatte bir subkutan heparin, sonrasında varfarin verip son 15 günde tekrar subkutan heparine dönerek tedavi ederken, 43 gebelikte ise varfarini gebelik boyunca vererek son 15 günde yine subkutan heparine dönmüşlerdir. İlk grupta 2 hastada kapak trombozu gözlemişler(2/10) ve gebelik boyunca varfarin kullanımının daha güvenli olduğu sonucuna varmışlardır. Yazarlar tüm gebelik boyunca varfarin, doğuma yaklaşınca subkutan heparin kullanımını önermektedirler.

Diğer alternatif antikoagülan ajan olan heparinin bu hastalardaki kullanımını incelersek heparin, plasentayı geçmediği için gerekli durumlarda gebelerde tercih edilen antikoagülan ilaç olmasına karşın, mekanik kalp kapağı olan gebe hastalarda durum farklıdır çünkü kapak trombozuna karşı yeterli koruma sağlayıp sağlamadığı tartışmalıdır. Heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinler plasentayı geçmez, dolayısıyla bebeğe zarar vermediği için rahatlıkla kullanılabilir diye düşünürken, aslında mekanik kalp kapağını korumakta yetersiz kalabilmekte ve hem anne hem bebek için hayati riske sahip tromboembolik komplikasyonlara yol açabilmektedirler. Fetal riskler elimine edilirken, maternal mortalite ve morbiditeyi artıran tromboze kapakların bildirildiği olgu sunumları heparine karşı şüpheleri artırmaktadır(17). Tüm gebelik boyunca subkutan heparin, varfarin veya ilk trimesterde heparin sonrasında varfarin tedavisinin uygulandığı Sbarouni ve ark. (18) tarafından yapılan çalışmada, varfarin tedavisi embriyopati ile ilişkili bulunmazken, heparin tedavisi daha fazla tromboembolik ve kanama komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur. Meschengieser ve ark(19), 59 hastada 92 gebelik takip etmiş ve gebelik boyunca varfarini ilk trimesterde heparin verilmesiyle karşılaştırmışlar ve oral antikoagülanların anne için subkutan heparinden daha güvenli olduğu, gebelik sonuçlarında heparinin oral antikoagülanlara göre açık bir avantaj sağlamadığı sonucuna varmışlardır.

Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin (DMAH) bu hastalarda kullanımını da tartışmalıdır. Mekanik kalp kapağı olan hastaların gebeliklerinde uzun süreli DMAH uygulanmasının güvenilirliğiyle ilgili yeterli veri olmadığı ifade edilmekle birlikte(1,2,20), son yıllarda DMAH kullanımıyla ilgili yayınlarda artış olmuştur(20-25). 2001'de, enoksaparin üretici firması ve

FDA tarafından bu hasta grubunda DMAH kullanımıyla ilgili bir uyarı yapılması ve 2004'te FDA tarafından gebe kapak hastalarında tromboproflakside DMAH kullanımının henüz yeterince çalışılmadığı duyurulması bu ilaçların kullanımıyla ilgili şüpheleri ve tartışmaları artırmıştır(26-28). Önemli bir nokta, DMAH'la takip edilen gebelerde anti faktör-Xa düzeyinin ölçümüyle doz ayarlaması yapılması gereklidir. Gebelikte DMAH klirensi ve dağılımı arttığı için plasma konsantrasyonları daha düşük olmaktadır, bu nedenle kiloya göre doz ayarlaması yetersiz kalır. Efektif antikoagülasyonun sağlanması için anti Xa seviyelerinin ölçülmesi gereklidir(2). DMAH enjeksiyonundan 4 saat sonra ölçülen anti-Xa seviyelerinin 1.0-1.2 U/ml olacak şekilde takip edildiği bildirilmiştir(20).

Tüm gebelik boyunca DMAH kullanılan 17 hastada 23 gebelik takip eden Yinon ve ark (20), maternal tromboembolik olay oranını %4 olarak bildirmiştir. Diğer kardiyak komplikasyonlar (aritmî, pulmoner ödem, endokardit) %22, postpartum hemoraji oranı yüksek olup %13 olarak verilmiştir. Fetal olaylar da (prematürite, gestasyonel yaşa göre küçük olma, fetal ölü doğum, neonatal ölüm) ilginç olarak yüksek oranda (%43) gözlenmiştir. Mekanik kapak tromboz oranını Rowan ve ark.(30) %7, benzer olarak Oran ve ark %8.6 olarak vermiş, herhangi bir tromboembolik komplikasyon oranı %12.3 olarak bildirilmişlerdir(31). Standart doz DMAH kullanımı morbidite ve mortaliteyle ilişkili olduğu için, ayarlanmış dozda DMAH (adjusted dose) kullanımının önemi vurgulanmaktadır. Quinn ve ark, 12 gebelik takip etmiş ve hedef anti Xa düzeylerini 1.0-1.2 IU/ml olarak vermişlerdir(21). McLintock ve ark(22), gebelikte terapötik doz enoksaparin ve 100-150 mg aspirin kullanımının düşük kapak trombozu ve iyi fetal sonuçlarla ilişkili olduğunu bildirmiştir. Yakın monitorizasyonun gerekliliği de vurgulanmıştır. Anti-Xa seviyelerinin aylık monitorizasyonu, pre-doz hedef seviyenin 0.4-0.7 IU/ml ve doz yapıldıktan 4 saat sonrasında 0.7-1.2 IU/ml düzeylerinde tutulmasını önermişlerdir. Eğer anti-Xa düzeylerinde düşüklük veya yükseklik saptanırsa, 10 mg/kg'lık doz değişimleri yapılması önerilmiştir(22). 23 gebelikte 6-12. haftalarda nadroparin, sonrasında varfarin ve aspirin kullanan hastaları, tüm gebelik süresince varfarin kullanan 8 hasta ile karşılaştıran Lee ve ark(4), kapak trombozu oranlarını benzer bulurken, canlı ve sağlıklı doğum oranlarını nadroparin tedavisi alan grupta anlamlı yüksek, fetal kayıp oranlarını ise anlamlı düşük olarak bildirmişlerdir.

Ancak DMAH+aspirin tedavisi altında, aylık yeterli anti faktör Xa düzeylerine rağmen akut prostetik kapak trombozu gelişen olgular da bildirilmişlerdir (23). Bizim kliniğimizde de, gebeliğinde DMAH ile takip edilirken prostetik kapak trombozu gelişen iki hasta acil şartlarda opere edilerek tekrar kapak replasmanı yapılmıştır(24). Benzer şekilde, unfraksiyone heparin alan 8 haftalık gebe bir hasta ve gebeliği boyunca günde tek doz 0.8 ml enoksaparin tedavisi alan bir hastada sezaryandan 2 gün sonra gelişen protez kapak trombozu olguları bildirilmiştir(25). Ayrıca, daha önceden sistemik

embolizasyon öyküsü gibi tromboz için yüksek riskli hastalarda ek olarak 80-325 mg aspirin verilmesi de önerilmektedir(28). Düşük molekül ağırlıklı heparinlerin bu hastalarda kullanımıyla ilgili olumlu ve olumsuz yayınlar mevcut olup, güvenilirliğiyle ilgili şüphelerin giderilebilmesi için daha fazla bilimsel kanıtı ihtiyaç olduğu açıktır.

Doğum için birçok çalışmada gebeliğin son iki haftasında heparin tedavisine geçilmesi tercih edilmektedir(32). Antifaktör-Xa seviyesinin 0.55 U/ml üzerinde veya eğer antifaktör Xa seviyeleri ölçülemiyorsa, aPTT düzeyi 2.0 veya üzerinde tutulacak şekilde yakın takip önerilmektedir. Doğum başladığında heparin kesilmeli ve doğumdan 4-6 saat sonra tekrar başlanmalı, 24 saat sonrasında da oral antikoagülasyon tekrar başlanmalıdır. Eğer oral antikoagülasyon tedavi alırken preterm doğum eylemi başlarsa, INR 2.0'ye düşürüldükten sonra sezaryen uygulanması önerilmektedir. Fötal intrakraniyal kanama riski nedeniyle oral antikoagülasyon altında vaginal doğumdan kaçınılmalıdır. Eğer doğum sırasında hasta oral antikoagülasyon kullanmıyorsa, ciddi prostetik kapak disfonksiyonu yoksa, sol ventrikül disfonksiyonu veya aortik dilatasyon gibi ek başka bir kardiyak problem yoksa ve epidural anestezi verilebilecekse vajinal doğum önerilmektedir(33). Farklı olarak, Vitale ve ark. 38. haftaya kadar varfarin vererek, iki gün varfarini kestikten sonra sezaryen planladıklarını bildirmişlerdir (10).

Yapılan bu çalışmalardan çıkan sonuç, bu hastalara yaklaşımda ideal diyebileceğimiz garantili bir tedavi seçeneği olmadığıdır. Anne ve bebeği için mevcut tedavi protokollerinde genel yaklaşım, 6-12. haftalar arasında heparin veya antifaktör-Xa düzeyi takibi ile DMAH verilmesi, sonrasında varfarinle devam edilmesi ve doğuma iki hafta kala tekrar heparine dönülmesi şeklinde gibi görünmektedir. Böylece hem varfarin embriyopatisi riski azaltılmaya, hem de gebeliğin diğer haftalarında anne ve mekanik kapağa daha etkili koruma sağlanmaya çalışılmaktadır. Bu noktada, varfarinin gebelikteki farmakokinetiği ile ilgili farklı bir görüş bildiren yeni ve ilginç bir literatürden de bahsetmek gerekir. Walfisch ve ark(34), varfarinin uzun yarı ömrü olduğuna dikkat çekerek (terminal eliminasyon yaklaşık 1 hafta, ortalama efektif yarı ömrü 40 saat), şimdiki kadar yapılmış olan tüm çalışmalar ve kılavuzlarda bunun göz ardı edildiğini ve varfarini heparinle değiştirme işinin 6. haftada yapıldığında varfarin embriyopatisini engellemek için geç kalmabileceği, bu nedenle heparine değiştirme işinin daha erken gestasyonel yaşlarda yapılması gerektiğini öne sürmüşlerdir.

Bütün bu bilgiler ışığında açıkça görülmektedir ki, gebelik boyunca hangi antikoagülasyon rejiminin kullanılacağı zor ve hala çözülmemiş bir ikilemdir. Bu zor klinik duruma ideal bir yaklaşımdan da bahsetmek zordur. Kadın hastayı korumak amaçlı sen anne olamazsın mı denilmeli, hamile ise terapötik abortus önerilmeli mi, veya riskler aile ile açıkça konuşularak karar aileye mi bırakılmalı, cevap klinisyenden klinisyene değişebildiği gibi, hastadan hastaya da değişebilir. Çözülmesi zor bir düğüm gibi görünse de bu hayati yol ayrımında

kişisel tercihim, hastaya ve aileye gebeliğin seyrini öngöremediğimizin açıkça anlatılması, anne için de bebek için de tehlikeli olabilecek bir yol olduğu, ancak sağlıklı doğumların da mümkün olduğunun anlaşılır bir şekilde ifade edilmesi ve kararı aileye bırakmak şeklindedir. Bu hastaların takibinde kalp-damar cerrahı, obstetrisyen ve kardiyologdan oluşan multidisipliner ve titiz yaklaşımın gebelik sonuçlarını iyileştirebileceğine inanıyorum.

Kaynaklar

1. Leyh RG, Fischer S, Ruhparwar A, Haverich A. Anticoagulation for prosthetic heart valves during pregnancy: is low-molecular-weight heparin an alternative? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:577-9.
2. Chan W.S, Anand S, Ginsberg J.S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves, a systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191-6.
3. 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. *Clinical and Applied Thrombosis/Haemostasis* 2011;17(4):313-9.
4. Lee JH, Park NH, Keum DY, Choi SY, Kwon KY, Cho CH. Low molecular weight heparin treatment in pregnant women with a mechanical heart valve prosthesis. *J Korean Med Sci* 2007;22:258-6.
5. Hall JG. Embryopathy associated with oral anticoagulant therapy. *Birth Defects* 1965;12:133-40.
6. 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.
7. Danik S, Fuster V. Anticoagulation in pregnant women with prosthetic heart valves (Review). *Mt Sinai J Med* 2004;71:322-9.
8. Hung L, Rahimtoola SH. Prosthetic heart valves and pregnancy. *Circulation* 2003;107:1240-6.
9. Khamooshi AJ, Kashfi F, Hoseini S, Tabatabaei MB, Javadpour H, Noohi F. Anticoagulation for prosthetic heart valves in pregnancy. Is there an answer? *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2007; 15:493-6.
10. Vitale N, Feo MD, De Santo LC, Pollice A, Tedesco N, Cotrufo M. Anticoagulation for prosthetic heart valves during pregnancy: the importance of warfarin daily dose. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637-41.
11. Caruso A, De Carolis S, Ferrazzani S, Paradisi G, Pomini F, Pompei A. Pregnancy outcome in women with cardiac valve prosthesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;54:7-11.
12. Chen WWC, Chan SC, Lee PK, Wang RY, Wong VC. Pregnancy in patients with prosthetic heart valves: an experience with 45 pregnancies. *QJM* 1982;203:358-65.
13. Lecuru F, Desnos M, Taurelle R. Anticoagulant therapy in pregnancy: report of 54 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:217-21.

14. Salazar E,Zajarias A,Gutierrez N,Iturbe I. The problem of cardiac valve prostheses, anticoagulants and pregnancy. *Circulation* 1984;70(3 Pt 2):I169-77.

15. De Santo LS,Romano G,Corte AD,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.

16. Geelanie 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.

17. Watson WJ,Freeman J,O'Brien C,Benson M.Embolic stroke in a pregnant patient with a mechanical heart valve on optimal heparin therapy.*Am J Perinatol* 1996;36:371-2.

18. Sbarouni E,Oakley CM.Outcome of pregnancy in women with valve prostheses.*Br Heart J* 1994;71:196-201.

19. Meschengieser SS,Fondevila CG,Santarelli MT,Lazzari MA.Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses.*Heart* 1999;82:23-6.

20. 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. *M J Cardiol* 2009;104:1259-63.

21.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.

22.McLintock C,McCowan LME,North RA.Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *BJOG* 2009;116:1585-92.

23. Curtis SL,Trinder J,Stuart AG.Acute thrombosis of a prosthetic mitral valve in pregnancy in spite of adjusted-dose low molecular weight heparin and aspirin.*J Heart Valve Dis* 2008;17(1):133-4.

24. Hıdıroğlu M,Küçükler A,Uçarođlu ER,Kunt A,Çetin L,Şener E. İki gebe hastada gelişen mekanik kalp kapağı trombozunun düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi ile takibi:Olđu sunumu. *TKDCD* 2012;20(3):611-4.

25. İnanç MT,Dođdu O,Kaya MG,Dođan A.Gebelerde mekanik kapak trombozu:İki olđu sunumu. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009;37(1):57-60.

26. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K,Leon AC,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. *Circulation* 2008;118:e523-e661.

27. Hirsh J,Fuster V,Ansell J,Halperin JL. American Heart Association/American College of Cardiology

Foundation guide to warfarin therapy. *Circulation* 2003;107:1692-1711.

28. Ginsberg JS,Chan WS,Bates SM,Kaatz S. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves. *Arch Intern Med* 2003;163:694-8.

29. Elkayam U,Bitar F.Valvular heart disease and pregnancy:part II:prothetic valves.*J Am Coll Cardiol* 2005;46:403-10.

30. Rowan JA,McCowan LM,Raudkivi PJ,North RA.Enoxaparin treatment in women with mechanical heart valves during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:633-7.

31. 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.

32. Hanania G,Thomas D,Michel PL,Garbarz E,Age C,Millaire A,et al.Pregnancy and prosthetic heart valves:a French cooperative retrospective study of 155 cases. *Eur Heart J* 1994;15(12):1651-8.

33. Butchart EG,Gohlke-Barwolf C,Antunes MJ,Tornos P,De Caterina R,Cormier B, et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *European Heart Journal* 2005;26:2463-71.

34. Walfisch A,Koren G.The 'warfarin window' in pregnancy:the importance of half-life.*J Obstet Gynaecol Can* 2010;32(10):988-9.

Sorumlu yazar:

Dr. Aslıhan KÜÇÜKER

Bilkent Çamlık Sitesi

E-3 Blok, No 27

06533, Bilkent, ANKARA

Tel: +90 505 2433682

Fax: +90(312) 2912705

E-mail: asliastan@yahoo.com