

Gebelikte Antikoagülan Kullanımı: Tromboze Çift Mekanik Kapaklı Bir Olgu Nedeniyle Değerlendirme

ANTICOAGULANT THERAPY IN PREGNANCY: A REVIEW ON THE OCCASION OF A
PATIENT WITH THROMBOSED DOUBLE MECHANICAL VALVE

Mehmet Salih BİLAL*, Barbaros KINOĞLU**, Tamer TURAN***, Sevda BİLAL****,
Tayyar SARIOĞLU*****, Rüstem OLGA*****, Aydın AYTAÇ*****

* Doç.Dr.I.Ü.Kardiyoloji Enstitüsü,
** Yrd.Doç.Dr.I.Ü.Kardiyoloji Enstitüsü,
*** Dr.I.Ü.Kardiyoloji Enstitüsü,
**** Uzm.Dr.I.Ü.Kardiyoloji Enstitüsü,
*****Prof.Dr.I.Ü.Kardiyoloji Enstitüsü, İSTANBUL

ÖZET

Mekanik kapak protezi taşıyan gebe kadınlarda, anne ve fetus açısından ideal bir antikoagülan tedavi protokolü henüz mevcut değildir. Bu vaka takdiminde, kliniğimizde aort ve mitral kapak trombozu nedeniyle acil operasyona alınan, 4 aylık gebe hastamız münasebetiyle, gebelikte uygulanan antikoagülasyon protokollerinin güvenliği ve komplikasyonları tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik, Mekanik kalp kapağı,
Antikoagülan tedavi

T Klin Kardiyoloji 1996, 9:145-148

Özellikle 1970'li yıllardan sonra kapak cerrahisinde önemli ilerlemeler olmuş ve protez kapak yerleştirilen hasta sayısındaki artma, beraberinde, doğurganlık çağındaki prostetik kapaklı kadın hasta sayısında da artışı getirmiştir. Özellikle mekanik kapak protezi taşıyan hastalarda tromboembolik olayların sık olması nedeniyle, kesintisiz bir antikoagülan tedavi esastır. Mekanik kapak takılmış gebelerde vvarfarin kullanımına bağlı, fetal ölüm ve doğumsal defektlerin sıklığında artma gibi önemli sorunlar ortaya çıkmaktadır. (1-3).

Normal bir gebelikte plazma fibrinojen ve pıhtılaşma faktörlerinin artması tromboembolik olaylara eğilimi artırır (4). Gebe ölümleri arasında en sık rastlanan gebelik dışı neden tromboembolik komplikasyonlardır (5). Kliniğimizde 1991 yılında mekanik aort ve mitral kapak yerleştirilmesi ameliyatı yapılan ve dört yıl sonra, oniki haftalık gebeyken protez kapakların trombozu ile gelen bir olgumuzu sunmak ve vaka münasebetiyle protez kapaklı gebelerde antikoagülasyon protokolünü tartışmak istiyoruz.

Geliş Tarihi: 16.08.1996

Yazışma Adresi: Dr.Mehmet Salih BİLAL
I.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü
Kalp Damar Cerrahisi ABD
Haseki Cad. No:29
Aksaray, İSTANBUL

SUMMARY

An ideal anticoagulant therapy has not been found for pregnant woman with a mechanical heart valve prosthesis yet. We discussed about the anticoagulant regimens' safety and complications in association with this pregnant woman who underwent emergency operation because of acute thrombosis of the mitral and aortic mechanical prosthesis.

Key Words: Pregnancy, Mechanical heart valve,
Anticoagulant therapy

T Klin J Cardiol 1996, 9:145-148

OLGU

25 yaşındaki bayan hasta, oniki yaşındayken akut romatizmal ateş geçirmiş ve 1991 yılında kliniğimizde önemli aort ve mitral kapak yetersizliği teşhisi ile ameliyata alınarak mekanik aort (no.21 St.Jude) ve mitral (no.27 St.Jude) kapak protezi yerleştirilmişti.

Postoperatif protrombin zamanı (PT) kontrolüne göre düzenli vvarfarin kullanılmaktayken, gebe kalma isteği üzerine, kardiyolog kontrolünde vvarfarin kesilerek hamilelik süresince heparin -Ca (2x10.000 ünite dozu cilt altı) kullanmaya başlamıştı.

Oniki haftalık gebeyken nefes darlığı ve halsizlik şikayeleri ile acil polikliniğimize başvuran hasta ortopneik, hipotansif (TA: 75/50 mmHg) ve taşikardik (Nb: 130/dk) idi. Her iki akciğer alanında yaygın krepitan railer mevcuttu. Protez kapak sesleri duyulmuyordu. Karaciğer kot kavsi altında 2 cm ele geliyordu. Kalp ritmi sinüzal idi. Telekardiografide kalp-göğüs oranı kalp lehine artmıştı ve her iki akciğer alanında yaygın opasiteler vardı. Ekokardiografide, protez mitral kapağın trombüsle kaplı ve yaprakçıkların hareket etmediği görüldü. Protez aort kapak ise trombüsle kaplı ve yaprakçık hareketleri kısıtlıydı. Durumunun giderek kötüleşmesi üzerine, anne acil şartlarda operasyona alındı.

Anestezi sırasında hipotansiyonun derinleşmesi ve ventriküler taşikardi gelişmesi üzerine, acil olarak sağ femoral arter ve venden kanülasyon yapılarak kardiopul-

moner bypass başlatıldı. Hasta 28°C'ye kadar soğutuldu. Koroner arterlere tromboembolizasyonu önlemek için retrograd yol ile koroner sinüs aracılığıyla aralıklı 28°C'de kan kardioplejisi uygulandı. Sağ atriotomi yapıldıktan sonra triküspit kapak yaprakçıklarının tamamen yapışık olduğu ve ortada 1 cm''lik bir açıklık bulunduğu görüldü. Transseptal insizyonla sol atriuma girildi. Protez mitral kapak yaprakları taze ve eski trombüsler nedeniyle hareketsiz hale gelmişti. Sol atrium içerisinde mitral protezin ventrikül tarafındaki trombüslerin tamamen temizlenmesi mümkün olmadığından kapağın değiştirilmesine karar verildi. Aort protezindeki trombüsler daha azdı. Aortotomi aracılığıyla kapağın üst yüzündeki trombüsler temizlendikten sonra mitral anulus içerisinde alt yüzdeki trombüsler çıkarıldı. No: 27 St.Jude protez mitral kapak, teflon destekli 2/0 ti-cron tek tek suturlarla yerleştirildi. Stenotik triküspit kapağa kommisurotomi yapılarak kardiopulmoner bypasstan çıkıldı. Parmakla yapılan triküspit kapak kontrolünde orta derecede kaçak bulunması üzerine, tekrar kardiopulmoner bypassa geçilerek, çalışan kalpte, 270 teflon destekli ticron tek tek suturlarla mekanik kapak protezi (no: 29 St.Jude) yerleştirildi.

Postoperatif dönemde sinüs ritminde ve inotropik gereksinimi olmaksızın problemsiz seyreden hastada, postoperatif dördüncü günde, vaginal kanama ve inguinal kramp tarzında ağrılar başladı. Yapılan kadın doğum konsültasyonunda bu durum spontan abortus olarak değerlendirilerek, plasenta ve fetal artıklar küretajla temizlendi. Abortus materyalinin yapılan patolojik incelemesinde fetusun organ matürasyonunun yaşına göre uygun olduğu, ancak plasentada geniş nekrozlar, kanama alanları, fibrozis ve mikrokalsifikasyonlar bulunduğu tespit edildi.

Postoperatif dönemde yapılan biokimyasal ve hematolojik testler normal sınırlarda kaldı. Postoperatif birinci günde warfarin ve heparin (4x5000 ünite IV) başlandı. Sorunsuz bir postoperatif dönemden sonra hasta asetilsalisilik asit (1x160 mg), warfarin (protrombin zamanı normalin 2.5 misli olacak şekilde) ve digoxin 1x1 tb. tedavisi ile taburcu edildi. Hasta, halen ameliyattan iki yıl sonra, asemptomatik ve ilaçsız olarak fonksiyonel kapasitesi class I durumdadır.

TARTIŞMA

Gebelikte plazma fibrinojen seviyesi yaklaşık %50 oranında artar. Diğer pıhtılaşma faktörleri de, özellikle protrombin, FV, FVII, FIX, FX, FXII anlamlı derecede artış gösterdiğinden bir hiperkoagübilite durumu söz konusudur (4). Bu durum, mekanik kalp kapağı taşıyan gebelerde, tromboemboli ve kapak trombozu açısından risk oluşturur. Bu nedenle hamilelik ilerledikçe antikoagülasyon ihtiyacı artar (4).

Mekanik kapak replasmanının en önemli komplikasyonu, tromboemboli ve kapak trombozudur. Bir warfarin derivativesi olan cumarin bu komplikasyonları önlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır (6). Maternal cumarin kullanımı, bu ilaçların plasental bariyeri kolayca geç-

bimleri nedeni ile fetusta tehlikeli kanama ve ölüme neden olabilmektedir (7). Annede protrombin zamanı güvenli sınırlarda olsa bile tehlikeli fetal kanamalar gelişebilmektedir (8). Gebelik sırasında Kumadin kullanan hastalarda fetal ölüm ya da doğumsal defekt sıklığı artmıştır. Spontan abortus oranı çeşitli çalışmalarda %29-44 arasında değişmektedir (2,9). Fetusun warfarin derivativesine maruz kalması "Kumadin embriyopatisi" olarak bilinen ve en sık rastlanan komponentleri; nasal hipoplazi ve epifizyal çizgilenme olan malformasyonların gelişimine neden olabilir. Değişik gebelik haftalarında Kumadin kullanımına bağlı optik atrofi, mikrosefali ve mental retardasyon tanımlanmıştır (3,8). Literatürde Kumadin embriyopatisinin gelişme sıklığı %7,9 ile %16 arasında bildirilmektedir (3). Ancak tüm bu komplikasyonlara rağmen, gebelik süresince sadece warfarin kullanımını savunan yazarlar da vardır (10).

Warfarin derivativesinin bu olumsuz etkilerinden dolayı, gebelerde antiplatelet ajanlar kullanılmış ve değişik hatta çelişkili sonuçlar alınmıştır. Biale ve ark. mekanik kapaklı 4 gebede, gebeliğin 17-34. haftaları arasında 300 mg/gün dipyridamol ve 1.5 gr. aspirin kullanarak olumlu sonuçlar almışlardır (11). Tagucci bu ilaçlarla tedavi ettiği 11 hastanın hiçbirinde komplikasyona rastlamamıştır (12). Ancak Salazar ve ark. tarafından yapılan bir diğer çalışmada bu ajanlar ile spontan abortus oranı %10 gibi düşük bulunmasına karşılık, annede kapak trombozu ve serebral emboli oranının %25 kadar yüksek olduğu ve bu ajanların yeterli bir antikoagülasyon sağlamadığı ifade edilmiştir (7). Kanımızca da kapak replasmanları sonrasında sadece antiplatelet ajanların kullanımını yeterli değildir.

Heparin, yüksek molekül ağırlığı nedeniyle plasentadan geçemez. Teratojen olmadığından bu hastalarda etkin bir alternatif tedavi yoludur (13). Hamilelikte değişik protokollerle uygulanaşına dair yayınlar mevcuttur. Günde iki kez 10.000 ünite IV veya cilt altı verilen heparinin genellikle yeterli olmasına rağmen ACT (activated clotting time) veya aktive parsiyel tromboplastin zamanının (aPTT) yakından takip edilmesi gereklidir. Heparin tedavisi esnasında aPTT'nin normalin 1.5-2 misli kadar uzamış olması yeterlidir. Uzun süreli heparin tedavilerinde cilt altı yolun tercih edilmesi daha uygundur. Ayrıca, uzun süreli heparin tedavisinin kemiklerde demineralizasyon, osteoporoz ve trombositopeniye yol açtığı unutulmamalıdır. Bu nedenle heparin tedavisi Kumadin kullanımının risk yarattığı dönemlerde tercih edilmelidir. Ayrıca heparin alan hastalarda da kapak trombozu geliştiğine dair seyrek de olsa yayınlar mevcuttur (14,21). Literatürde bir hastada hamileliğin 6-20. haftaları arasında 3x5000 ünite heparin kullanımını takiben kapak trombozu gelişmiş ve hasta opere edilerek mitral kapak protezi değiştirilmiştir. Ameliyat sonrası dönemde, hastaya IV yoldan devamlı ilaç verebilmek için, Hickman kateteri takılmış, kateterin kullanımı ve heparin tedavisinin portable bir perfüzör ile sürdürülmesi konusunda hasta bilgilendirilerek taburcu edilmiştir. Hasta aynı zamanda gelişebilecek komplikasyonlara karşı da eğitilmiştir. PTT'nin kontrol değerinin 1.8-2.3 katı olacak şekil-

de ayarlandığı bu hastada doğum başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir (22).

İlk trimesterde heparin, sonra cumarin kullanan gebelerde, genellikle kapak trombozu ve tromboembolik olaylara pek rastlanmamakta, embriyopati görülmemekte ancak %50'ye varan sıklıkta spontan abortus olmaktadır. Abortus nedeni olarakta plasental kanamaların başta geldiği söylenebilir.

Düşük molekül ağırlıklı heparinler, antikoagülan etkilerinin Kumadinden daha güvenli izlenebilmeleri, uzun yarı ömürleri, plasentadan geçememeleri gibi özellikleriyle gebelerde derin ven trombozu tedavisinde güvenle kullanılmışlardır (23). Ancak mekanik kapak taşıyan gebelerde kullanımlarına ait bir literatüre rastlanmamıştır. Kanımızca burada antikoagülasyon düzeyinin monitorizasyonunun eksikliği sorun teşkil edebilir.

Mekanik kapak trombozu oldukça fatal bir komplikasyon olarak ele alınabilir. Trombüsün kapakta yerleşmesi sonucu gelişen kapak disfonksiyonu akut, subakut veya kronik tarzda ortaya çıkabilir. Trombozlu vakaların yarısından azında olaya sistemik tromboembolizm de eşlik etmektedir. Tromboz komplikasyonuna aortik ve mitral kapaklarda yaklaşık eşit sıklıkta rastlanır. Trombolitik tedavinin özellikle triküspit pozisyonundaki mekanik kapak trombozlarının tedavisinde etkin olarak kullanıldığına dair literatürler mevcuttur (24). Ancak sol kalp kapaklarının trombozunda da makul sayılabilecek sistemik tromboembolizm riskiyle (%15'in altında) kullanılabilmesi, cerrahi tedaviye güçlü bir alternatif oluşturmaktadır. Trombolitik tedavi sonrası tekrarlayan trombozlar görülebilir. Özellikle fibröz pannus gelişen hastalarda yeterli açılma sağlanamamakta, bu durumda cerrahi tedavi ile trombüsün temizlenmesi ya da kapağın değiştirilmesi gerekmektedir (24). Kliniğimizde trombolitik tedaviyle kapak açıklığının sağlandığı iki gebe hastanın birinde spontan abortus meydana gelirken, diğerinde trombolitik tedaviden 2 ay sonra hamileliğin 7. ayında fetus kaybedildi.

Gebelikte kalp cerrahisi önceleri kapalı mitral komisürotomi ile sınırlı iken, 1965'lerden itibaren kardiopulmoner bypass feniklerinin gelişmesiyle açık prosedürler başlamıştır. Literatürde gebelikte kapak replasmanı yapılmış birçok vaka mevcuttur (20-25).

Belirgin sol atrium büyümesi olmayan ve atrial fibrilasyon gelişmemiş vakalarda bioprotezler antikoagülasyon gerektirmezler. Ancak çok genç yaşlarda, 4-5 yıl gibi kısa sürelerde bioprotez dejenerasyonunun meydana gelebileceği unutulmamalıdır. Ayrıca gebeliğin bizzat bioprotez dejenerasyonunu hızlandırdığına dair literatürler mevcuttur (7). Bu nedenlerle çocukluk ve genç kızlık dönemlerinde, bioprotez kullanımını sakıncalı bulmaktayız. Homogreftlerin ise, daha uzun ömürlü olmaları ve antikoagülasyon gerektirmemeleri yönünden, özellikle, aort kapak replasmanına gidecek bayanlardaki üstünlüğü tartışmasızdır. Ross prosedürü ile pulmoner oto greftin aort kapağa yerleştirilmesi ve pulmoner kapağa homogreft kullanımı, iyi bir seçenek olarak bahsedilebilir. Ancak ideal olan, mümkün olan tüm vakalarda, plasti

yöntemleriyle, kapak replasmanından kaçınılmaktadır.

Sonuç olarak, ilk olarak 1972 yılında Hirs tarafından ortaya atılan ve yaygın kabul gören, bizim de benimsediğimiz gebelikteki antikoagülasyon protokölünü özetlersek:

1) Mekanik kapak protezli, doğurganlık çağındaki bayan hastalar, bu konuda ayrıntılı olarak bilgilendirmeli, anne ve bebek açısından taşıyan riskler iyice anlatılmalıdır. Gebeliğin ancak doktor kontrolü ve danışmanlığında mümkün olabileceği belirtilmelidir.

2) Mekanik kapak protezli gebe hastalar kesintisiz antikoagülan tedavi almak zorundadırlar. Mümkünse 6. haftadan önce (ideali döllenme öncesinde) heparin başlanmalı ve warfarin kesilmelidir. 12. haftaya kadar sık sık aPTT takibiyle hastanede ya da evde heparin uygulanabilir. Portable perfüzör ile evde heparin verilmesi ideal olmakla birlikte, günde üç defa cilt altı yoluyla verilmesi de yeterlidir.

3) İlk trimesterden sora hasta warfarine döner. 37. haftaya kadar PT uygun sınırlarda tutularak bu tedaviye devam edilir.

4) 37. haftadan itibaren doğum olayının başlamasına kadar, tekrar cilt altı heparin kullanılır. Annede hemorajik komplikasyonlar yoksa, doğumdan 4-8 saat kadar sonra cilt altı heparin tedavisine yeniden başlanır. Warfarin de birlikte başlanır ve PT istenilen düzeye gelince heparin kesilir (26).

Eğer warfarin kullanımı sırasında travay başlamışsa bebekte vaginal doğum sırasında intraserebral kanama riski yüksek olduğundan sezaryan endikasyonu vardır. Bu durumda bebeğe ayrıca kas içine K vitamini de uygulanır.

KAYNAKLAR

1. Iberra-Perez C, Arevalo-Toledo N, Alvarez-De la Cadena O, Noriega-Guerra L. The course of pregnancy with artificial heart valves. Am J Med 1976; 61:504.
2. Lutz DJ, Noller KL, Spittel J, Danielson GK, Fish CR. Pregnancy and its complication following cardiac valve prosthesis. Am J Obstet Gyneacol 1978; 131:460.
3. Hall JG, Panli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. Am J Med 1980; 68:122.
4. Howie PW. The coagulation and fibrinolytic systems, and their disorders in obstetrics and gynecology. Dewhurst's Textbook of Obs. and Gyneacol. for Postgraduates. London, Blackwell S. Publications 1988; 542-3.
5. Werharmacher W. Thromboembolism risks in pregnancy. Thrombosis on haemorrhagic disease 1985; 205.
6. Edmuns HL. Thromboembolic complications of current cardiac valvular prosthesis. Ann Thorac Surg 1982; 34:96.
7. Salazar E, Alejandro Z, Narcisa G, Ignacio T. The problem of cardiac valve prosthesis, anticoagulants and pregnancy. Circulation 1984; 70:169-77.
8. Stevenson RE, Burton OM, Ferlauto GJ, Tayler HA. Hazards of oral anticoagulation during pregnancy. JAMA 1980; 243:1549.
9. Harrison EC, Roschke EJ. Pregnancy in patients with cardiac valve prosthesis. Clin Obstet Gyneacol 1975; 18:107.

10. Pavancumar D, Venguepal D, Kaul U, Fyer KS, Das B, Sampathkumar A, et al. Pregnancy in patient with prosthetic cardiac valve. A 10 years experience. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 22(1):19.
11. Biale Y, Conter A, Lewenthal H, Gueron M. The course of pregnancy in patient with artificial heart valves treated with dipyridamole. *Int J Gyneacol Obstet* 1980; 18:128.
12. Taguchi K. Pregnancy in patient with a prosthetic heart valve. *Surg Gyneacol Obstet* 1977; 145:208.
13. Eriksson M, Catz CS, Yaffe SJ. Drug and pregnancy. *Clin Obstet Gynaecol* 1968; 11:910.
14. Bennet GG, Oakley CM. Pregnancy in a patient with a mitral valve prosthesis. *Lancet* 1968; 1:616.
15. Lewis BS, Agethangelov E, Dos Santos LA, Antunes MJ. Real time 2-dimentional echocardiographic visualization of thrombus on an Björk-Shiley mitralvalve prosthesis. Emergency cesarian section and mitral valve replacement in early pregnancy. *Am J Cardiol* 1983; 51:908.
16. Cohn LH, Modge GH, Prolter F, Collins JJ. Five to eight-year follow up of patients undergoing porcine heart-valve replacement. *N Eng J Med* 1981; 304:258.
17. Oakley C, Doherty P. Pregnancy in patients after valve replacement. *Br Heart J* 1976; 38:1140.
18. Ueland K. Cardiac surgery and pregnancy. *Am J Obst-Gyneacol*, 1965; 92:148.
19. Horthorne J, Buckley M, Grower J, et al. Valve replacement during pregnancy. *Ann Int Med* 1967; 67:1032.
20. Kahler R. Cardiac Disease, Medical complications during pregnancy. Edited by G Burrow, T Ferris. Philadelphia: Saunders, 1975: 105.
21. Nazarian M, McCollugh G, Fiedler D, et al. Bacterial endocarditis in pregnancy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 71:880.
22. Victor A, Robert R, Dunn L, et al. Home heparin therapy used in a pregnant patient with a mechanical heart valve prosthesis. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:1168-70.
23. Cosmi B, Hirs J. Low-molecular weight heparins. *Current Opinion in Cardiology* 1994; 9:612-18.
24. Hancock W. Artificial valve disease. *Hurst's The Heart, USA*, Mc Graw-Hill Inc 1994; 1540-42.
25. Casanegrel P, Aviles G, Maturera G, et al. Cardiovascular management of pregnant women with a heart prosthesis. *Am J Cardiol* 1975; 36:802.
26. Hirs J, Code JF, Gallus AS. Anticoagulants in pregnancy, A preview of indications and complications. *Am Heart J* 1972; 83:301.