

Tromboze Triküspid Kapaklı Gebe Bir Hastada rt-PA İle Tromboliz Sağlanması

Doç. Dr. Rasim ENAR, Uz. Dr. Murat ERSANLI, Uz. Dr. Serdar KÜÇÜKOĞLU, Dr. Aida BAVÇIÇ, Uz. Dr. Haşım MUTLU, Prof. Dr. Nuran YAZICIOĞLU

İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü Kardiyoloji Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Protez kapak trombozu vakalarında ilerleyici kapak obstrüksiyonunun rutin tedavisi yakın zamana kadar reoperasyonla kapak debridmanı veya kapak replasmanı idi. Son zamanlarda özellikle triküspid kapak trombozlarında trombolitik ajanlarla da olumlu sonuçlar alınmaktadır. Kliniğimizde, Kasım 1993'te tromboze tek diskli triküspid kapağı olan 4 aylık gebe kadın hastaya, gebeliği dolayısı ile fibrine spesifik ikinci jenerasyon fibrinolitik ajan olan rt-PA, 100 mgr'lık toplam dozda ve iki saatlik infüzyonla verildi. İnfüzyon bitiminden itibaren hastanın semptomları geriledi, triküspid kapak gradienti ortalama 7-12 mm Hg'den 2 mm Hg'ye düştü. 14. günde asemptomatik olarak taburcu edildi. Tedaviden 85 gün sonra plasenta dekolmanını takiben sectio ile alınan 6 aylık prematüre çocuk 24 saat sonra kaybedildi. Otopsi sonucunda ölüm, yapılan fibrinolitik tedaviden bağımsız, plasenta dekolmanı ve erken dönem prematürelilik ile bağlantılı olarak yorumlandı.

Nadir olarak rastlanan bu olgu ile tromboze triküspid protez kapaklarda trombolitik tedavinin cerrahi tedaviye göre daha avantajlı bir tedavi yöntemi olduğu sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: *Protez kapakta tromboz, rt-PA*

Protez kalp kapaklarının en önemli komplikasyonları tromboz, sistemik emboli ve antikoagülan tedaviye bağlı olarak gelişen hemorajidir. Bu kapaklarda yıllık tromboz oranı %0.03 ile 4.3 arasında değişmektedir (1). Günümüze dek, özellikle acil olarak ve ağır bir klinik tablo ile başvuran olgularda kapak debridman veya replasman operasyonu yapılmakta idi (2). Bu operasyonlar yüksek maliyetli ve riskli olup beraberinde %4.5 ile 20 arasında değişen mortalite taşımaktadır (1,2,3).

Alındığı tarih: 30 Mart, revizyon 10 Haziran 1994
Yazışma Adresi: Doç. Dr. Rasim Enar, İ.Ü. Kardiyoloji Enstitüsü İstanbul

İlk kez 1971'de Luluaga ve ark. triküspid kapaktaki tromboze Starr-Edwards kapağına trombolitik tedavi yapmışlardır (1,3,4). Bunu takiben 1974'te Bailie ve ark. (1) sol taraftaki tromboze mekanik aort kapağına uyguladıkları fibrinolitik tedavide başarılı sonuç almışlardır. Literatürde tromboze mekanik kapaklarda fibrinolitik tedavinin uygulandığı 69 vaka kaydedilmiştir (1).

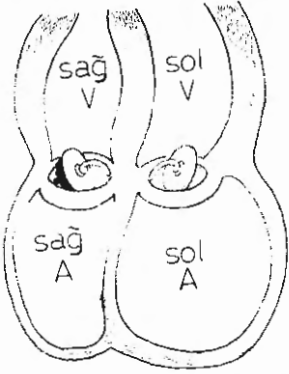
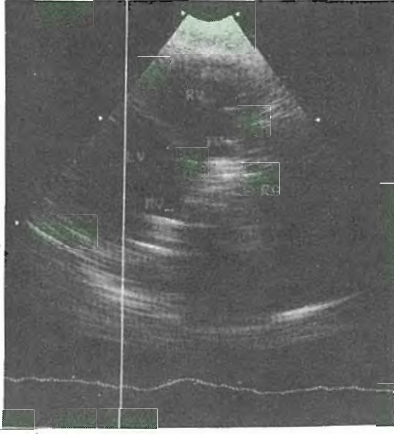
Tromboze kapak olgularında sağ protez kapaklarda sistemik emboli riski, sol protez kapaklara göre daha azdır. Bu nedenledir ki sağ protez kapak trombozu olgularında ikinci jenerasyon trombolitik ajanlarla fibrinolitik tedavi uygulaması cerrahiye-alternatif bir tedavi yöntemi halini almıştır (5,6,7).

Bu yazımızda, Kasım 1993'te, gebeliğinin 4. ayında tromboze triküspid protez kapak ile kliniğimize başvuran ve fibrinolitik tedavi ile başarılı sonuç alınan bir olgumuzu, gerek nadir olması ve gerekse fibrinolitik tedavinin gebelerde cerrahiye göre daha avantajlı bir tedavi yöntemi olduğunu düşündüğümüz için sunmak istedik.

OLGU BİLDİRİSİ

21 yaşında, evli ve 4 aylık gebe olan hasta küçükliğünde geçirilmiş romatizmal ateş tanımıyordu. İlk kez 4 yıl önce nefes darlığı, çarpıntı şikayetleri ile başvurduğu merkezde mitral darlığı, mitral yetersizliği ve triküspid yetersizliği tanısı konulan hastaya 17 yaşında iken mitral ve triküspid kapak replasmanı (her iki kapak da tek diskli Medtronic Hall No. 29) yapılmış.

Operasyonu takiben antikoagülan tedavisini düzenli kullanan hastanın gebeliğin ilk ayında antikoagülan tedavisi kesilmiş ve 2 x 0.3 mgr deri altı düşük molekülülü heparin (Fraxiparine) tedavisine başlanmış. Takip edildiği kadın doğum kliniğinde hastada Toxoplazma IgM antijeni pozitif bulunarak kendisine toxoplazmozis tedavisi başlan-

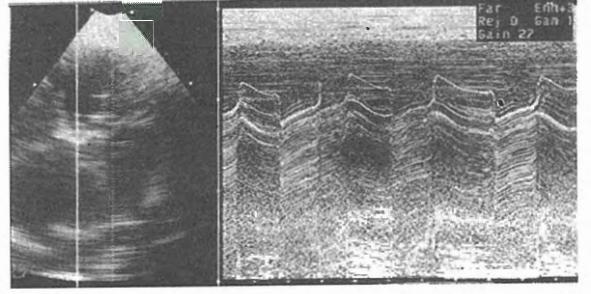


Şekil 1 a,b. Triküspid kapağın hareketlerini engelleyen trombusün apikal dört boşluk görünümü ve şeması.

mış. Gebeliğinin 4. ayında giderek artan yorgunluk ve nefes darlığı ile başvurduğu merkezde yapılan ekokardiyografik incelemede, disfonksiyone, sıkı-dar protez triküspid kapak saptanmış ve kendisine medikal abortus önerilmiş. Abortusu kabul etmeyen hasta bu şikayetlerle 22.11.1993'te kliniğimize başvurdu.

Geliş fizik muayenesinde 70-80/dak düzensiz nabız, 110/70 mm Hg arteriyel basınç, jugüler dolgunluk (++), oskültasyonda apekte belirgin prostetik mitral kapak sesi, sternum sol hattı boyunca 2/6'lık diyastolik üfürüm, hepatojugüler reflü (+) tespit edildi. Protez triküspid kapak sesi alınmıyordu. Ekokardiyografik incelemede protez mitral kapak normal hareketli idi. Protez triküspid kapağın hareketi gözlenmedi. Kapak yarı açık hareketsiz olarak duruyordu. kapak ile anulus arasında trombus gözlenmekte idi (Şekil 1 a,b). Doppler incelemede triküspid kapakta 7 mm Hg ortalama, 14 mm Hg zirve gradient ve (++) yetersizlik akımı vardı.

Gözlem altına alındıktan sonra kısa süreli bir senkop atağı olan hastaya gelişinde santral venöz basınç kateteri takılarak (CVP: 220 mmH20) triküspid kapak üzerinden 10 mg bolus, takiben 40 mg/saat hızla 2 saatlik perfüzyon ile toplam 100mg rt-PA (doku tipi plasminojen aktivatörü) perfüzyonu yapıldı. Perfüzyon bitiminde santral venöz basıncı 150 mm H20'ya düşen hastada aktive parsiyel tromboplastin zamanı kontrolünde heparin perfüzyonuna baş-



Şekil 2. Tromboliz sonrası triküspid kapağın hareketlerinin iki boyutlu ve M-mode görüntüsü.

landı. rt-PA perfüzyonunun 80. dakikasında protez triküspid kapağın metalik sesi duyulmaya başlandı. Ponsiyon yerindeki küçük bir hematoma dışında komplikasyon göstermeyen hastanın santral venöz basınç kateteri 48 saat sonra çıkarıldı. Bu dönemde jinekologlar tarafından yapılan muayene ve ultrason tetkikinde fötüs gelişiminin normal olduğu ve intraüterin hemoraji olmadığı saptandı.

Trombotik tedaviyi takiben yapılan ekokardiyografide triküspid kapak giderek hareket kazandı, trombus küçüldü. Çıkmadan önce yapılan ekokardiyografisinde ise triküspid kapak normal hareketli idi, trombus görülmedi, kapakta 2 mmHg ortalama gradient vardı, yetersizlik akımı yoktu (Şekil. 2).

Gebeliğinin 4. ayı olduğu için oral antikoagülan tedaviye başlanan hasta 14. günde taburcu edildi. Taburcu olduktan bir ay sonra yapılan kontrolünde oskültasyonda her iki protez kapak sesleri normal duyulmakta ve intrauterin fötüs gelişimi normal seyretmekte idi.

Tedaviden 85 gün sonra, 15.2.1994'te gelişen plasenta dekolmanını takiben sectio ile alınan 6 aylık prematüre çocuk 24 saat sonra kaybedildi. Fötüs otopsisinde preterm normal fetal gelişim, akciğerlerde hiyalen membran hastalığı, iç organlarda ileri derecede hiperemi, intraserebral hemorajik odaklar saptandı. Plasenta dekolmanının rt-PA infüzyonundan bağımsız olarak muhtemelen oral antikoagülan tedaviden kaynaklandığı düşünüldü. Otopsi bulguları patoloğlar tarafından oral antikoagülan tedavi, erken prematür dönemdeki hipoksi ve yapılan resüsitasyona bağılantılı olarak yorumlandı.

TARTIŞMA

Protez kalp kapaklarında antikoagülan tedavi ve kapak dizaynındaki ilerlemelere karşın tromboembolik komplikasyonlar halen önemini korumaktadır (2). Burada antikoagülan tedavinin uygulanmaması veya aksatılması, atrial fibrilasyon en önemli predispozan faktörleri teşkil etmektedir (2). Antiagregan ajanların protez kapaklarda trombus gelişimini yeterince önleyemedikleri gösterilmiştir. Björk ve Henze, Björk-

Shiley tipi protez kapak taşıyan ve salisilat+ dipridamol kullanan 64 hastanın 4'ünde, 216 oral antiokagulan kullananımsa yalnızca, o da düzensiz ilaç kullanan, ikisinde trombotik kapak obstrüksiyonu saptamışlardır (8).

Protez kapak trombozu ciddi ve ölümcül bir komplikasyondur. Yıllık insidansı %0.1 ile %0.5 arasındadır (9). Mitral ve aort kapak protezlerinde %1-6 oranında rastlanmaktadır (7). 1982'de Wright ve ark. toplam 803 Björk-Shiley tipi protez kapaklı hasta serisinde yaptıkları araştırmalarında, protez aort kapaklarda %1.8, mitral kapaklarda ise %4.3 oranında tromboz gelişimi saptamışlardır (6,8). Düşük basınçlı sağ kaviterler arasındaki triküspid kapakta ise haliyle daha yoğun bir insidans olan % 4 ile 20 oranını bulmuşlardır (6,7,10).

Tek diskli protez kapaklarda (tilting disk valve) tromboz gelişimi, kafesli top kapaklara göre 5 misli fazla ve daha erken dönemde olmaktadır (11). Kafesli top kapaklarda ise tromboz gelişimi geç dönemde gözlenmekte ve daha çok pannus oluşumunu izlemektedir. Mekanik kapaklar içinde en düşük tromboz gelişme hızı, çift yapraklı kapaklarda (bileaflet valve) olmaktadır (1,11).

Yakın zamana kadar tromboza bağlı ilerleyici kapak obstrüksiyonunun rutin tedavisi, acil cerrahi kapak reoperasyonu idi (8,9). Protez kapak debridmanı veya replasmanı yapılan bu operasyonlarda düşük risk gruplarında mortalite %2-4 arasında iken, NYHA'ya göre fonksiyonel kapasitesi 4 olan ve acil cerrahi koşullarında ameliyat edilen mitral kapaklarda veya ileri yaşta olanlar gibi yüksek risk gruplarında ise mortalite % 25 ile 40 arasındadır (9).

Trombolizisi sağlamak ve kapak fonksiyonunu yeniden kazandırmak için fibrinolitik tedavi uygulamasını ilk kez 1971'de Luagana ve ark. (1,3,4), bir tromboze Starr-Edwards triküspid kapağına streptokinaz uygulayarak yapmışlardır. Sol tromboze prostetik kapaklar için ilk uygulama ise, 1974'te Bailie ve ark. (1) tarafından yapılmıştır. Protez kapaktaki trombüsün yavaş organizasyonu, kapak disfonksiyonu başladıktan sonra da trombolitik tedavinin uygulanmasına imkan vermektedir. Literatürde şimdiye kadar 69 vaka yayınlanmış (Tablo 1), çoğunlukla farmakolojik ajan olarak streptokinaz ve ürokinaz kul-

Tablo 1. Tromboze protez kapaklarda trombolitik tedavi olguları

Araştırmacı	Hasta sayısı	Protez cinsi	Protez yeri	Trombolitik ajan
Luluaga (1) 1971	1	SE	T	SK
Baille (4) 1974	1	C	Ao	SK
Moisson (14) 1979	1	SE	M	SK
Witchitz (12) 1980	12	BS,SE	Ao,M	SK,UK
Ledain (4) 1986	26	BS,SJ,OS	Ao,M	SK,UK
Kurzrok (7) 1987	3	SJ,BS	T,M	SK
Cambier (13) 1987	1	SJ	T	rt-PA
Graver (4) 1988	1	ST	M	SK
Tischler (6) 1990	1	ST	T	rt-PA
Cohen (5) 1990	1	ST	T	rt-PA
Silber (1) 1978-1991	10	ST	Ao,M	SK,UK

Ao: aort, BS: Björk Shiley, C: Cutter, M: mitral, OS: Kaster-omniscience, SE: Starr-Edwards, SK: streptokinaz, SJ: St. Jude, T: triküspid, UK: ürokinaz.

lanılmıştır (1,4,9). % 20 ile 40 olguda tedavi başarısız olmuş, % 0-20 olguda sistemik emboli ve %5-10 olguda kanama gelişmiş ve %13-18 düzeyinde bir mortalite saptanmıştır (9).

Witchitz ve ark. (12) aort ve mitral kapakta Björk-Shiley ve Starr-Edwards taşıyan 12 hastaya, toplam 13 kez fibrinolitik tedavi uygulamışlar, 1 hasta uygulama sırasında kaybedilmiş, 5 hasta 3 gün ile 6 ay arasında değişen bir süre içinde reopere edilmiş, 1 hasta da fibrinolitik tedavi sırasında serebral emboli gelişmiştir. Gebe bir kadında ise intraüterin kanama komplikasyonu gözlenmiştir. Toplam mortalite % 40 olarak tespit edilmiştir (4,12).

Graver ve ark. (4), 1988'de yaptıkları bir derlemede 6 merkezde 58 mitral ve aort protez kapak hastasına uygulanan trombolitik tedaviden %62.1 başarı elde edildiğini bildirmişlerdir. Bu merkezlerde %5.2 olguda yeniden fibrinolitik tedavi gereksinimi ortaya çıkmış, %10.3 oranında ölüm, %22.4 oranında reoperasyon endikasyonu ve bu operasyonlarda da % 31 mortalite saptanmıştır. %18 olguda sistemik emboli bulunmasına rağmen, irreversibl serebral emboli gelişmemiştir.

Silber ve ark. (1) ise 1978 ve 1991 tarihleri arasında aort ve mitral yerleşimli iki yapraklı bir protez kapak olan St-Jude protez kapaklı 988 hastanın 17'sinde tromboz saptamışlar, bu hastaların 16'sının oral antikoagülan seviyesinin tedavi düzeyinin altında olduğunu tespit etmişlerdir. 10'u trombolitik ajan, 2'si heparin ile tedavi edilen olguların 10'unda başarılı sonuç alınmış ve trombolitik tedavinin St Jude tipi kapak trombozlarında ilk alternatif tedavi yolu olduğu saptanmıştır. Tromboze olan tek yapraklı protez kapaklarda, obstrüksiyonu yapan trombus diğer tip kapaklara göre daha büyüktür. Bu tür kapakların trombolizisinde emboli yönünden emniyet marjı, kafesli top ve iki yapraklı protez kapak trombolizisine göre daha düşüktür (1,11).

Sonuç olarak özellikle tek yapraklı sol protez kapak trombozunda uygulanan trombolitik tedavi, kritik durumda olan ve operasyonu kaldıramayan hastalarda kullanılmaktadır (4). Bu uygulama daha sonra ortaya çıkabilecek bir operasyon olasılığını tamamen uzaklaştırmamakta, ancak hastanın operasyon sırasındaki riskini azaltmaktadır (2,4). Kritik kapak obstrüksiyonunun olmadığı, sistemik embolizm saptanan hastalarda ise cerrahi tedavi ön planda tutulmaktadır (2,4). İki yapraklı kapakların trombozunda ise fibrinolitik tedavi ilk seçilecek tedavi yöntemi olarak düşünülmektedir (1,5,6).

Son zamanlarda kullanılmaya başlanan doku tipi plasminojen aktivatörü rt-PA'nın da etkili bir tedavi ajanı olduğu saptanmıştır (1,5,6). Tischler ve ark. (6) triküspide yer alan protez St-Jude kapaktaki subakut bir trombozda, 3 saatte 100 mg'lık rt-PA uygulaması ile obstrüksiyonun tamamen kaybolduğunu saptamışlardır. Cambier ve ark. ise (13), tromboze protez triküspid kapakta, 8 saatte 50 mg'lık rt-PA infüzyonu ile başarılı sonuç almışlardır. Cohen ve ark. da (5) menstürasyon gören ve triküspide St-Jude protez kapak trombozu olan bir kadın hastada miyokard infarktüsü protokolü doğrultusunda uyguladıkları, 10 mg bolusu takiben 40 mg/saat toplam 100 mg'lık rt-PA infüzyonu ile komplikasyonsuz olarak trombozu eritmişlerdir. Uzun süreli infüzyonlar yüksek kanama riski ile seyretmekte (6), ancak buna karşılık emboli riskini azaltmaktadır (1).

İlk kez 1975'te Moisson ve arkadaşlarının (14) tromboze mitral kapaklı gebe bir hastaya streptokinaz ile

fibrinolitik tedavi uyguladıkları bilinmekle beraber, literatürde gebe tromboze protez kapaklı olgularda fibrinolitik tedavi uygulaması çok nadirdir. Protez kapak taşıyan gebelerde uygulanan Warfarin tedavisinin yılda % 1-5 oranında kanama riski taşıdığı bilinmektedir (15). Oral antikoagülanlar plasenta bariyerini aşabilmekte ve bu nedenle organogenezis döneminde kanamalara neden olabilmektedir. Ancak gebeliğin daha sonraki dönemlerinde de hem anne hem de fetus açısından önem taşıyan kanama riski devam etmektedir (16).

Bu nedenle özellikle organogenezis döneminde heparin kullanımı tercih edilmelidir (15). Düşük molekül ağırlıklı heparinler ise yüksek anti-faktör 10A aktivitesi taşırlar, ancak parsiyel tromboplastin zamanı üzerine etkisizdirler. Bu özellikleri nedeniyle sistemik kanamalara neden olma riskleri daha düşüktür (15). Ancak bunun yanında, yapılan bazı hayvan deneylerinde antikoagülan etkilerinin yetersiz olduğu gözlenmiştir (17). Bütün bu nedenlerden dolayı triküspid kapak replasmanı endikasyonu olan anne adaylarında tedavi yöntemi olarak kapak replasmanı veya biyoprotez tercih edilmektedir (11).

Triküspit kapağına mekanik protez takılmış olan hastamızda düşük molekül ağırlıklı heparin tedavisi uygulanmakta iken, gebeliğinin 4. ayında triküspit kapakta tromboz tespit edildi. İleri derecede triküspid yetersizliği bulgularının yanısıra senkop atağı geçirmesi, medikal abortusu kabul etmemesi ve acil klinik tablosu nedeni ile hastaya trombolitik tedavi endikasyonu konuldu. Klinik olarak başarılı olan trombolitik tedavi ekokardiyografi ile de doğrulandı. Takiben yapılan obstetrik kontrollerinde, fetus gelişiminin normal olduğu ve intrauterin kanama bulunmadığı saptandı. Ancak, tedaviden 85 gün sonra gelişen plasenta dekolmanını takiben sectio ile alınan 7 aylık fetus 24 saat sonra kaybedildi. Fetusun otopsi bulguları, rt-PA infüzyonunda bağımsız olarak, büyük olasılıkla antikoagülan alımından kaynaklanan plasenta dekolmanı ve erken prematür dönemdeki fetal strese bağlandı.

Sonuç olarak, tromboze protez kapaklı gebe kadın hastalarda fötusun gelişimi de göz önüne alınarak, özellikle rt-PA ile olmak üzere, uygulanan fibrinolitik tedavinin cerrahiye göre daha ön planda yer alabilecek bir tedavi yöntemi olduğu düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Silber H, Khan S, Matloff JM, Chaux A, De Robertis M, Gray R: The St Jude valve, Thrombolysis as the first line of therapy for cardiac valve thrombosis. *Circulation* 87:30,1993
2. Ledain LD, Ohayon JP, Colle JP, Lorient-Roudaut FM, Roudaut RP, Besse PM: Acute thrombotic obstruction with disc valve prostheses: diagnostic considerations and fibrinolytic treatment. *JACC* 7:743, 1986
3. Luluaga IT, Carrera D, D'Oliveira J et al: Successful thrombolytic therapy in acute tricuspid valve obstruction. *Lancet* 1:1067, 1971
4. Graver ML, Gelber PM, Tyras DH: The risks and benefits of thrombolytic therapy in acute aortic and mitral prosthetic valve dysfunction: report of a case and review of the literature. *ann Thorac Surg* 46:85, 1988
5. Cohen ML, Barzilai B, Gutierrez F, Jaffe AS, Eisenberg P: Treatment of prosthetic tricuspid valve thrombosis with low dose tissue plasminojen activator. *Am Heart J* 120:978, 1990
6. Tischler MD, Lee R, Kirshenbaum JM: Successful treatment of prosthetic tricuspid valve thrombosis with short course recombinant tissue-type plasminojen activator. *am Heart J* 120: 975, 1990
7. Kurzrok S, Singh AK, Most AS, Williams DO: Thrombolytic therapy for prosthetic cardiac valve thrombosis. *JACC* 9:592, 1987
8. Wright JO, Hiratzka LF, Brandt B, Doty DB: Thrombosis of the Björk-Shiley prosthesis: illustrative cases and review of the literature. *Thorac Cardiovasc Surg* 84:138, 1982
9. Mc Kay CR: Prosthetic heart valve thrombosis "What can be done with regard to treatment?" *Circulation* 87:294, 1993
10. Fyfe DA, Taylor AB, Kline CH, Sade RM, Gilette PC: Doppler echocardiographic evaluation of streptokinase lysis of thrombosed right sided St. Jude medical valves in patients with congenital heart defect. *Am Heart J* 121:1156, 1991
11. Kaiser GC, Fiore AC: Acquired disease of tricuspid valve. RD Baue et al (eds). Glenn's thoracic and cardiovascular surgery. Fifth edition. Connecticut, Appleton and Lange, 1991. p.1673
12. Witchitz S, Veyrat C, Moisson P: Fibrinolytic treatment of thrombus on prosthetic heart valves. *Br Heart J* 44:545, 1980
13. Cambier P, Mombaerts P, De Gest H, Collen D, Van De Werf F: Treatment of prosthetic tricuspid valve thrombosis with tissue-type plasminogen activator. *Eur Heart J* 8:906, 1987
14. Moisson p, Cornier E, Rozenztajn L, Catinat J: Thrombose d'une prothese valvulaire mitrale chez une femme enceinte: traitement par la streptokinase. *Coeur Med interne* 3:435, 1979
15. Mc Anulty J, Metcalfe J, Ueland K: Heart disease and pregnancy. RD Schlant et al (eds). Hurst's the heart: arteries and veins. 8th ed. New York, Mc Graw-Hill, Inc, 1994. p.2053
16. Iturbe-Alessio I, Fonseca MC, Mutchnik O, Santos MA, Zajarias A, Salazar E: Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves. *N Eng J Med* 315: 1350, 1986
17. Verstraete M: Heparin. RO Messerli et al. (eds) Cardiovascular Drug Therapy. Philadelphia, WB Saunders Company, 1990. p. 1457