

GEBELİKTE KAPAK HASTALIKLARI

Huriye Ayşe PARLAKGÜMÜŞ, Tayfun BAĞIŞ, Bülent HAYDARDEDEOĞLU

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Gebelikte, doğum ve doğum sonrası süreçte önemli kardiyovasküler değişiklikler meydana gelmektedir. Kan hacmi ve eritrosit kitlesi artar, fizyolojik bir anemi meydana gelir, kan basıncı azalır. Kardiyak debi ve atım hacmi artar. Sağlıklı bir gebede bu değişiklikler iyi tolere edilirken, kardiyak hastalığı olan gebelerde hastalık ağırlaşabilir, anne ve fetus için risk teşkil edebilir. Gebelik öncesi klinik seyri normal olan bir kapak hastalığı gebeliğin eklenmesi ile birlikte ağırlaşıp gebeliğin sonlandırılması gerekebilir. Bu hastalarda gebeliğin varlığı yapılacak tedaviyi de etkilemektedir. Hastanın tanı ve tedavisinde izlenecek yol kişiye özel belirlenmelidir. Ancak anne sağlığı her zaman fetusunkinin üzerinde tutulmalı, anne doğabilecek riskler açısından bilgilendirilmeli ve tedavi seçeneklerinin kendisi ile tartışılmalıdır. Anneye uygulanacak tedavi fetusu da etkileyebileceği için tedavi seçeneklerinin buna göre düzenlenmesi gerekir. Kapak hastalığı olanlar, gebelik öncesi detaylı bir muayene, gebelik riskleri hakkında detaylı bir bilgilendirme ve takip için üçüncü basamak merkezlere yönlendirme ile sağlıklı bir şekilde doğum yapabilirler. Gebelikteki yönetim, kontrendike olan ilaçların güvenli olanlarla değiştirilmesi, yüklenmeye yol açacak durumların kontrol altına alınması, yakın izlem ve kapak hastalığını ağırlaştırıcı durumların agresif tedavisini içerir. Gebelik öncesi ekokardiyografi ile pulmoner basınçlar ve kapaklar dâhil tüm kardiyak hemodinami belirlenmeli, bu gebeler her trimesterde, semptomlarda değişiklik olduğunda tekrar değerlendirilmelidir. Gebelik iyi tolere edilse bile enfeksiyon, anemi, aritmi, pulmoner emboli, ağrı ve anksiyete ile hastalar dekompanse olabilir. Dolayısıyla bu durumlarda agresif tedavi gerekir. Kalp hastalıklı kadınlara en iyi bakımı verebilmek için maternal kardiyovasküler fizyoloji iyi bilinmeli, literatür hakkında güncel bilgilere sahip olunmalı, izlem, eylem ve doğum sırasında multidisipliner bir yaklaşım sergilenmelidir.

Anahtar kelimeler: gebelik, kapak hastalıkları, komplikasyon

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Cilt: 8 Sayı: 2 Sayfa: 83- 92

SUMMARY

VALVULAR DISEASES IN PREGNANCY

Important cardiovascular changes occur during pregnancy, labor and the postpartum period. Blood volume and erythrocyte mass increase, physiological anemia occurs and blood pressure decreases. Cardiac flow rate and stroke volume increase. Although healthy pregnant women can tolerate these changes, pregnant women with cardiac disease may get worse and the changes may cause risk for both the women and their fetuses. A valve disease with a favorable outlook before pregnancy may get worse when pregnancy is superimposed and pregnancy may have to be terminated. In such cases pregnancy plays an important part in selection of the type of treatment. Diagnostic methods and treatment alternatives should be appropriate for individual patients. Health professionals should give priority to maternal health rather than fetal health, mothers should be informed about possible risks and treatment alternatives should be discussed

Yazışma adresi: Uzm. Dr. Huriye Ayşe Parlakgümüş, Başkent Üniversitesi Seyhan Uygulama Hastanesi, Cemal Paşa mah. 01110 Adana
Tel.: (0322) 456 24 82

e-posta: ayseparlakgumus@yahoo.de

Alındığı tarih: 31.08.2009, revizyon sonrası alınma: 03.02.2010, kabul tarihi: 25.03.2010, online yayım tarihi: 14.03.2011

with them. Any treatment given to mothers may affect their fetuses and treatment should be selected accordingly. Mothers with a valve disease should undergo a thorough examination, should be informed about the risks of pregnancy and should be referred to tertiary health care centers before pregnancy and thereby they can give birth without problems. Management of valve diseases in pregnancy involves replacement of contraindicated drugs with safe ones, controlling conditions likely to cause cardiac loading, close follow-up and aggressive treatment of conditions aggravating the disease. Echocardiography should be performed to determine pulmonary pressure and all cardiac hemodynamics including the valves and when there are changes in symptoms, the patients should be evaluated in each trimester. Even if pregnancy is tolerated well, infections, anemia, arrhythmia, pulmonary embolus, pain and anxiety may worsen the condition. In these cases aggressive treatment is required. Physicians should know the maternal cardiovascular physiology well, should be equipped with latest relevant knowledge and should adopt a multidisciplinary approach during follow-up and labor.

Key words: complication, pregnancy, valvular disease

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2011; Vol: 8 Issue:2 Pages: 83- 92

GİRİŞ

Genç kadınlarda kapak hastalıkları genellikle doğumsaldır veya geçirilmiş endokardit veya romatizmal kalp hastalıklarına bağlıdır. Bu hastalarda maternal ve fetal riskler artmıştır. Sonuçlar kapak hastalığının tipine, ağırlığına, fonksiyonel kapasiteye, sol ventrikül fonksiyonuna ve pulmoner basınca bağlıdır^(1,2). Bu hastalar, gebelik öncesi detaylı bir muayene, kapak hastalığı ağır olan hastaların gebelik riskleri hakkında detaylı bilgilendirilmesi ve takip için üçüncü basamak merkezlere yönlendirilmesi ile sağlıklı bir şekilde doğum yapabilirler. Kapak hastalığı olan gebelerde yakın izlem yapılmalı, gebelik öncesi kullanılan ilaçlar güvenli olanlarla değiştirilmeli, yüklenmeye yol açacak durumlar kontrol altına alınmalıdır. Kapak hastalığını ağırlaştırıcı durumların agresif tedavisi gerekmektedir. Optimal maternal ve fetal sonuçlar için eylem ve doğum sırasında multidisipliner yaklaşım gerektirir.

GEBELİKTEKİ HEMODİNAMİK DEĞİŞİKLİKLER

Gebelik, doğum ve doğum sonrası süreçte önemli kardiyovasküler değişiklikler olmaktadır. Normal bir kadında bunlar iyi tolere edilirken kardiyak hastalığı olan gebelerde kardiyak hastalığı ağırlaştırabilir, anne ve fetus için risk teşkil edebilir⁽³⁾.

Büyümekte olan fetus uterin kan akımında son trimesterde 10 kata kadar varan bir artışa yol açar⁽⁴⁾. Bunun sonucu olarak maternal hemodinamide ciddi değişiklikler olur. Kan hacmindeki artış, beşinci hafta

gibi erken bir dönemde başlar, yirmi-yirmi dört haftada maksimuma ulaşır ve daha sonra plato yapar⁽⁴⁾. Gebeliğin sonunda kan hacmi gebelik öncesine göre %30- 50 daha fazladır. Bu artış çoğul gebeliklerde daha fazladır. Eritrosit kitlesi ise gebelik öncesine kıyasla %20-30 artar. Kan hacmi ile eritrosit kütlesi artışları arasındaki orantısızlık gebeliğin fizyolojik anemisine neden olur. Hem sistemik vasküler direnç, hem de kan basıncı azalır ve istirahat nabız sayısı dakikada 10-20 artar. Kardiyak debi ise %30-50 artar. Kan hacmindeki artış ön yükün artmasına ve sistemik vasküler dirençteki azalma ise ardyükün azalmasına neden olur. Bu iki olaya ve kalp hızındaki artışa bağlı olarak ise kardiyak debi artar. Atım hacmi ise ilk iki trimesterde artarken, üçüncü trimesterde uterusun vena kava üzerine uyguladığı basıya bağlı olarak azalır.

Eylem ve doğum esnasında uterus kasılmaları ile kardiyak debi ve kan basıncı artar. Ağrı ve anksiete ise gebelikte artmış olan kan basıncı ve kalp hızını daha da arttırır. Erken puerperal dönemde ise plasentanın ayrılması ile düşük basınçlı vasküler yatak kaybolur, vena kava üzerindeki bası kalkar ve uterus kasılmaları ile dolaşıma katılan kan hacmi artar. Buna bağlı olarak ön yük ve kardiyak debi artar. Riskli hastalarda, pulmoner ödem bu dönemde gelişir. Hemodinamik değişiklikler genellikle postpartum 2-6 haftada normale döner.

Gebelikte görülen hemodinamik değişiklikler kalp hastalığını taklit edebilir. Normal gebelikte yorgunluk, dispne ve azalmış egzersiz kapasitesine rastlanır. Gebelikte periferik ödem ve jugüler venöz distansiyon görülür. Bütün kadınlarda gebelik sırasında midsistolik üfürümler duyulabilir. Diyastolik veya sürekli üfürümlerde, şiddetli sistolik üfürümlerde, belirti veya anormal EKG varlığında

ekokardiografi gerekir⁽⁵⁾. Sağlıklı gebe kadınlarda sağ ve sol ventrikülün diyastol ve sistol sonu boyutlarında değişiklikler ve hafif yetersizlikler görülebilir⁽⁶⁾.

GEBELİKTE KAPAK HASTALIKLARININ SONUÇLARI

Gebelikte klinik olarak önemli maternal kalp hastalıkları %1'den az olmasına rağmen⁽⁷⁾, mevcut olduklarında kötü maternal, fetal ve neonatal sonuçlar ile ilişkilidirler⁽⁸⁾. Gebelik öncesi klinik seyri normal olan bir kapak hastalığı gebeliğin eklenmesi ile birlikte ağırlaşabilir ve gebeliğin sonlandırılması gerekebilir. Yine bu hastalarda gebeliğin varlığı yapılacak tedaviyi de etkilemektedir⁽⁹⁾. Hastanın tanı ve tedavisinde izlenecek yol kişiye özel belirlenmelidir. Ancak belli bazı prensiplere uyulmalıdır: 1) Anne sağlığı her zaman fetüsünün üzerinde tutulmalıdır. 2) Annenin doğabilecek riskler açısından bilgilendirilmesi ve tedavi seçeneklerinin kendisi ile tartışılması gerekir. 3) Anneye uygulanacak tedavi fetüsü de etkileyebileceği için tedavi seçeneklerinin buna göre düzenlenmesi gerekir.

GEBELİKTE RİSK SINIFLANDIRMASI

Gebelikte düşük riskli kabul edilen kardiyak hastalıklar atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, patent duktus arteriosus, düşük gradiyentli (<50 mm Hg) asemptomatik aort stenozu, mitral kapak prolapsusu, mitral yetmezlik, hafif veya orta mitral darlık (mitral kapak alanı >1,5 cm²), hafif veya orta pulmoner stenoz, kardiyak disfonksiyonu olmayan onarılmış asiyantotik kalp hastalıklarıdır.

Orta risk grubu ise büyük soldan sağa şantlar, aort koarktasyonu, aort kökü normal olan Marfan sendromu, orta veya ciddi mitral darlık, hafif veya orta aort stenozu, ağır pulmoner stenozdur.

Yüksek risk grubunu Eisenmenger sendromu, ciddi pulmoner hipertansiyon, kompleks siyanotik kalp hastalığı (Fallot tetralojisi, Ebstein anomalisi, trunkus arteriosus, büyük arterlerin transpozisyonu, triküspid atrezi), aort kapağı veya kökü tutulumu bulunan Marfan sendromu, ciddi aort stenozu, orta veya ciddi sol ventrikül disfonksiyonunun (ejeksiyon fraksiyonu <40%) eşlik ettiği aort veya mitral kapak hastalığı (darlık veya yemezlik), miyokardial enfarktüs, aort diseksiyonu, pulmoner

hipertansiyon ve peripartum kardiyomyopati oluşturur⁽¹⁰⁾.

Yüksek riskli hastalara gebelik önerilmez. Bu hastaların gebeliğin sağlıklarına verebileceği zararı iyi anlaması gerekmektedir. Gebe kaldıkları takdirde her hasta hastalığın şiddetine, semptomların ağırlığına göre kişiye özel olarak değerlendirilmelidir.

DEĞERLENDİRME

Klinik olarak önemli kapak hastalığı olan gebenin ideal olarak değerlendirmesi gebelik öncesi başlamalıdır. Ekokardiografi, göğüs filmi ve elektrokardiogramı (EKG) da içeren tam bir kardiyak değerlendirme yapılmalıdır. EKG'de uterusun diyaframı yukarı itmesine bağlı olarak kardiyak aksta sola kayma görülebilir. Ekokardiografi ile pulmoner basınçlar ve kapaklar dâhil tüm kardiyak hemodinami belirlenmelidir.

Kapak hastalığı olan gebeler her trimesterde, semptomlarda değişiklik olduğunda tekrar değerlendirilmelidir⁽⁵⁾. Gebelik iyi tolere edilse bile enfeksiyon, anemi, aritmi, pulmoner emboli, ağrı ve anksiyete ile hastalar dekompanse olabilir. Dolayısıyla bu durumlarda agresif tedavi gerekir.

KAPAK HASTALIĞI OLAN GEBELERDE TAKİP

Kalp hastalığı olan gebelerde egzersiz kısıtlanır. Diüretik tedavi hacim yükünü azaltmak gereken durumlarda verilir. Diüretik ve vazodilatörler ardyükü azaltırlar. Tercih edilen vazodilatörler kalsiyum kanal blokörleri ve nitratlardır. β -blokörler ise kalp hızındaki artışları kontrol altına alırlar ve diastolik doluş zamanını uzatarak semptomları düzeltirler⁽¹¹⁻¹³⁾. Atriyal flutter ve fibrilasyon gelişen gebelerde antiaritmik tedavi olarak procainamide⁽¹⁴⁾ ve quinidine^(15,16) tercih edilir. Atrial fibrilasyon var ise emboli riskini azaltmak için antikoagulan tedavi gereklidir^(17,18).

KAPAK HASTALIĞI OLAN GEBELERDE DOĞUM ŞEKLİ

Mitral kapak alanı 1,5cm²'nin üzerinde olan mitral darlıklı hastalarda, aort darlığı olanlarda, mitral yetersizliği ve mitral kapak prolapsı olan vakalarda vajinal doğum

önerilir. Etkin ağrı kontrolü sağlayabilmek için epidural anestezi kullanılmalıdır. İkinci evrede annenin ıkmaması ile sistemik vasküler direnç artacağı ve venöz dönüş azalacağı için bu evreyi kısaltmak amacı ile asiste vajinal doğum tercih edilir. Sezaryen doğumda kan kaybı ve hemodinamik parametrelerdeki değişiklikler daha fazla olduğu için, sezaryen sadece obstetrik endikasyonlar nedeni ile yapılır. Mitral darlığı ağır olan vakalarda doğum sırasında yakın hemodinamik monitorizasyon yapabilmek için pulmoner arter kateteri yerleştirmek gerekebilir⁽¹⁹⁾. Doğumdan hemen sonra pulmoner konjesyon, ödem ve atriyel aritmiler gelişebilir. Dolayısıyla hemodinamik monitorizasyona 24 saat daha devam etmek gerekir.

ENDOKARDİT PROFİLAKSİSİ

Gebelikte endokardit profilaksisi American Heart Association (AHA) tarafından 1997’de oluşturulan önerilere dayanmaktadır. Bu öneriler şu anda yenilenmektedir. Romatizmal kapak hastalığı olan hastalar bakteriyel endokardit açısından orta riskli grupta yer alırlar. Mekanik kapağı olan veya daha önce enfektif endokardit geçirmiş olanlar, cerrahi ile oluşturulmuş pulmoner şantları olan hastalar, konjenital kalp malformasyonları olan hastalar (özellikle biküspit aort kapağı ve romatizmal kapak hastalığı gibi kazanılmış kapak disfonksiyonu olanlar), kapak onarımı geçirmiş hastalar, hipertrofik kardiyomyopatisi olanlar, mitral kapak prolapsı olan hastalardan kapak yetmezliğine bağlı üfürüm duyulanlar ve ekokardiyografide kalınlaşmış kapakları olanlar ise yüksek riskli grupta yer alırlar. Bu hastalara ve düşük sosyoekonomik düzeyden gelen orta riskli hastalara profilaksi verilmesi önerilmektedir⁽⁹⁾(Tablo I). Profilakside yüksek riskli

hastalara ampisilin 2 g IM/IV ve gentamisin 1.5 mg/kg (120 mg’ı geçmeyecek şekilde) işlemin ilk 30 dakikasında ve 6 saat sonra ampisilin 1 gr IM/IV veya amoksisilin 1 gr oral verilir. Orta riskli hastalara ise amoksisilin 2 gr oral ya da ampisilin 2 gr IM/IV işlemin ilk 30 dakikasında verilir. Ampisiline veya amoksisilin alerjisi olan hastalarda vankomisin önerilir (Tablo II).

Tablo 1: *Enfektif endokardit profilaksisi gereken hastalar.*

- Protetik kalp kapağı olan ve enfektif endokardit geçirmiş olan hastalar.
- Kompleks siyanotik kalp hastalığı olan gebeler (tek ventrikül varlığı, büyük arterlerin transpozisyonu, Fallot tetralojisi).
- Cerrahi ile oluşturulmuş pulmoner şantları olan hastalar.
- Konjenital kalp malformasyonları olan hastalar (özellikle biküspit aort kapağı ve romatizmal kapak hastalığı gibi kazanılmış kapak disfonksiyonu olan hastalar).
- Kapak onarımı geçirmiş hastalar
- Hipertrofik kardiyomyopatisi olanlar.
- MVP’si olan hastalardan kapak yetmezliğine bağlı üfürüm duyulanlar ve ekokardiyografide kalınlaşmış kapakları olanlar.

ACC/AHA 2006 önerilerine göre vajinal histerektomi, vajinal doğum, sezaryen ve dokuların enfekte olmadığı ise üretral kateterizasyon, dilatasyon ve küretaj, terapötik abortus, sterilizasyon işlemleri , RIA takılması ve çekilmesi esnasında profilaksiye gerek yoktur.

KAPAK HASTALIĞI OLAN GEBELERDE KÖTÜ MATERNAL VE FETAL SONUÇLAR

Kanada’da doğumsal veya kazanılmış kalp hastalığı olan 562 kadının 599 gebeliğinde yapılan bir çalışmada kötü maternal ve fetal sonuçlar incelenmiştir⁽⁵⁾. Bu çalışmaya alınan kadınların %40’nun primer bir kapak hastalığı vardır. Kötü maternal kardiyak olaylar (pulmoner ödem, tedaviye gerek duyan bradiaritmi ve

Tablo II: *Genitoüriner girişimler için endokardit profilaksisi.*

Durum	Ajan	Rejim
Yüksek riskli hastalar	Ampisilin+gentamisin	Ampisilin 2 gr IM/IV + gentamisin 1.5 mg/kg (120 mg’ı geçmeyecek şekilde)işlemin ilk 30 dakikasında ve 6 saat sonra Ampisilin 1 gr IM/IV veya amoksisilin 1 gr po.
Ampisiline alerjisi olan yüksek riskli hastalar	Vankomisin + gentamisin	Vankomisin 1 gr IV 1-2 saatte+ gentamisin 1.5 mg/kg (120 mg’ı geçmeyecek şekilde) işlemin ilk 30 dakikasında
Orta riskli hastalar	Amoksisilin veya ampisilin	Amoksisilin 2 gr po. veya ampisilin 2 gr IM/IV işleme başlamadan 1 saat önce, işlemin ilk 30 dakikasında
Ampisiline alerjisi olan orta riskli hastalar	Vankomisin	Vankomisin 1 gr IV 1-2 saatte. İşlemin ilk 30 dakikasında işlemi tamamlayın.

taşiaritmiler, kardiyak arrest ve ölüm) tamamlanmış gebeliklerin %13'de görülmüştür. Kötü sonuçlar azalmış sol ventrikül sistolik fonksiyonu (EF < %40), sol kalp obstrüksiyonu (kapak alanı 1,5cm²'nin altında aort darlığı veya 2cm²'nin altında mitral darlık), geçirilmiş kardiyak olaylar (kalp yetmezliği, geçici iskemik atak veya felç), ve fonksiyonel sınıf II⁽²⁰⁾ ve üstü ile ilişkili bulunmuştur. Bu sonuçlar hiçbir risk faktörü olmayan hastaların %4'de; bir risk faktörü olanların %27'de ve iki veya daha fazla risk faktörü olanların %62'de tespit edilmiştir. Ölen üç kadından her birinin iki veya daha fazla risk faktörü taşıdığı bildirilmiştir. Yine bu çalışmaya göre anormal fonksiyonel kapasite, fonksiyonel sınıf II ve üzeri kalp hastalığı ve sol kalp obstrüksiyonu prematür doğum, intrauterin büyüme kısıtlılığı, respiratuar distres sendromu, intraventriküler kanama ve ölüm gibi fetal komplikasyonların da belirleyicisidir. Kötü perinatal sonuçların diğer belirleyicileri ise gebelikte antikoagülan kullanımı, sigara içme ve çoğul gebelik olarak bildirilmiştir. Fetal mortalite bu risk faktörlerinden bir veya daha fazlasını taşıyanlarda %4, risk faktörü taşımayanlarda ise %2'dir. Yine fetal sonuçlar benzer risk faktörleri taşıyan hastalar incelendiğinde 35 yaşının üzerindekielerde ve 20 yaşının altındakilerde daha kötüdür⁽⁵⁾.

Kapak hastalıklı 64 kadının incelendiği bir çalışmada ise kalp yetmezliği ve aritmi gibi kötü sonuçlar ciddi mitral veya aort darlığı olan (kapak alanı <1,5 cm²) hastalarda gözlenmiştir. Prematür doğum, intrauterin büyüme kısıtlılığı ve düşük doğum ağırlığı bu gruptaki kadınların bebeklerinde daha fazladır⁽²¹⁾.

Eğer maternal kalp hastalığı doğumsal ise fetüsta da doğumsal kalp hastalığı açısından artmış risk vardır⁽²²⁾.

SIK RASTLANAN KAPAK HASTALIKLARI

1. Mitral darlık

Romatizmal mitral darlık gebe kadınlarda en sık rastlanan kapak hastalığıdır. Tek başına veya aort ve triküspit hastalığı ile birlikte olabilir⁽²¹⁾. Gebelikteki sıvı retansiyonu ve buna bağlı artmış hacim yükü kardiyak debiyi, sol atriyum hacmini ve basıncını, pulmoner venöz doluş basınçlarını ve dispneyi artırır. Egzersiz toleransını azaltır. Anne kalp hızındaki artış diyastol doluş zamanını azaltarak sol atriyum basıncını daha da artırır. Bu hastaların %25'de gebelikte klinik

durumda bozulma olmaktadır. Minimal semptomu olan kadınlarda mortalite %1'den daha azdır⁽²³⁾. Fonksiyonel kapasitede önemli bozulma olanlarda bu rakam %5 civarındadır. Atrial fibrilasyon eklenen olgularda ise %17'ye kadar çıkmaktadır⁽⁹⁾. Kalp hızı ve kalp debisindeki artıştan dolayı, özellikle de sol ventrikül doluş süresi azaldıkça, ölümcül olabilen pulmoner ödem tablosu gelişebilir. Pulmoner konjesyon bulguları en çok 20 hafta ile term arasında belirginleşir.

Mitral darlığı olan kadınlarda yapılan bir çalışmada kötü sonuçlar azalmış mitral kapak alanı (<1,5 cm²) ve gebelik öncesi anormal fonksiyonel sınıf olarak bulunmuştur⁽²³⁾. Maternal fonksiyonel sınıf kötüleştikçe fetal mortalite de artmaktadır. Anne fonksiyonel sınıf IV olduğunda fetal mortalite %30'dur⁽²⁵⁾.

Gebelikte semptomları hafif veya orta olan kadınlarda ilaç tedavisi hacim yükünü azaltmaya yöneliktir ve diüretik tedavi, tuz ve egzersizin kısıtlanmasından oluşur. Diüretik tedavi uteroplasental akımı azaltabilir dolayısıyla dikkatle kullanılmalıdır. β-blokörler kalp hızındaki artışları kontrol altına alırlar ve diyastolik doluş zamanını uzatarak semptomları düzeltirler⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Metoprolol ve atenolol gibi kardiyoselektif β-blokörler tercih edilmelidir. Artan sol ventrikül hacmi atriyal flutter ve fibrilasyona neden olabilir. Atriyal fibrilasyonun gelişmesi kardiyoversiyon dâhil acil tedavi gerektirir. β-blokörler ve digoxin hızın kontrolü için kullanılırlar. Eğer baskılayıcı antiaritmik tedavi gerekiyorsa procainamide⁽¹⁴⁾ ve quinidine^(15,16) en çok tecrübenin olduğu ilaçlardır. Mitral darlığı ve atrial fibrilasyonu olanlarda sistemik emboli atma riskinin olması nedeni ile antikoagülan tedavi gereklidir^(17,18).

Ağır semptomları olan fonksiyonel sınıf III, IV veya ciddi mitral darlığı olan hastalardan (kapak alanı <1 cm²) gebelikten önce mitral valvuloplasti veya kapak cerrahisi geçirmiş olanlar tıbbi olarak tedavi edilenlere kıyasla gebeliği daha iyi tolere ederler⁽²⁶⁾. Gebelikte ağır semptomlar ile başvuran hastalarda ikinci trimesterde perkütan mitral valvuloplasti yapılanların maternal ve fetal sonuçları oldukça iyidir⁽²⁷⁾. İlk trimesterde işlem yapmaktan kaçınarak radyasyonun fetüs üzerindeki riski azaltılabilir⁽²⁸⁾. Radyasyona maruz kalan kadınların karınları kurşun gömlek ile korunmalı ve bu hastalar olası riskler hakkında bilgilendirilmelidirler. Mitral valvuloplasti radyasyon riskinden kaçınmak amacı ile transözefageal ekokardiografi rehberliği altında da yapılabilir. Açık kalp cerrahisi ağır mitral darlığı olan hastalarda gebelikte yapılabilir. Maternal sonuçlar gebe

olmayanlarınkilere benzerdir ancak bu vakaların %10-30'da fetal kayıp gözlenir⁽²⁹⁾. Dolayısıyla bu yöntem son tercih olarak kullanılmalıdır.

Mitral kapak alanı 1,5 cm²'nin üzerinde ise ve hasta semptomatik değilse vajinal doğum kontrendike değildir. Etkin ağrı kontrolü sağlayabilmek için epidural anestezi kullanılmalıdır. İkinci evrede annenin ıkmaması ile sistemik vasküler direnç artacağı ve venöz dönüş azalacağı için bu evreyi kısaltmak amacı ile asiste vajinal doğum tercih edilir. Sezaryen doğumda kan kaybı ve hemodinamik parametrelerdeki değişiklikler daha fazla olduğu için, sezaryen sadece obstetrik endikasyonlar nedeni ile yapılır. Mitral darlığı ağır olan vakalarda doğum sırasında yakın hemodinamik monitorizasyon yapabilmek için pulmoner arter kateteri yerleştirmek gerekebilir⁽³⁰⁾. Doğumdan hemen sonra pulmoner konjesyon, ödem ve atrial aritmiler gelişebilir. Dolayısıyla hemodinamik monitorizasyona 24 saat daha devam etmek gerekir.

2. Mitral yetersizliği

Genç kadınlarda mitral yetersizliği genellikle mitral kapak prolapsı ile ilişkilidir ve gebelik esnasında sistemik kan basıncı azaldığı için iyi tolere edilir⁽³¹⁾. Mitral kapak prolapsı olan hastalarda gebelik sonuçları mükemmeldir. Gebelikte kan hacmi ve kardiyak debideki artış yetmezlik olan kapaktaki önyükü artırırken sistemik vasküler rezistanstaki azalma geriye kaçan kan akımını azaltır. Bu sebeple, ağır yetmezlikler bile gebelikte oldukça iyi tolere edilir. Hastalar 3. trimesterde kalp yetmezliği geliştirme riski taşırlar. Ardyükü azaltmak için diüretikler ve vazodilatörler gerekir. Anjiotensin reseptör antagonistleri, ACE inhibitörleri gebelikte kontrendike olduğundan ve ilk iki trimesterde hidralazin kullanılmadığından gebelikte kullanılabilir yegâne vazodilatörler kalsiyum kanal blokörleri ve nitratlardır.

Gebelikte cerrahiden kaçınılmalıdır. Ancak tedaviye yanıt vermeyen kalp yetmezliği vakalarında ve akut korda yırtılmasında cerrahi düşünülebilir. Mümkün ise onarım yapılmalıdır. Ancak mitral yetersizliğine bağlı sol ventrikül disfonksiyonu, hasta opere olsa bile, cerrahi sonrası genellikle düzelmez⁽³²⁾.

Vajinal doğum, kalp yetmezliği mevcut olsa bile, kontrendike değildir. Hemodinamik izlem sadece ağır vakalarda gerekir.

3. Mitral kapak prolapsı

Gebelikteki sıklığı %1,2 olarak bildirilmiştir⁽³³⁾.

Gebelikte gelişebilecek komplikasyonlar arasında mitral valv prolapsı (MVP) zemininde gelişen ve genellikle ilerleme hızı yavaş olan mitral yetersizliği ile ilişkili hemodinamik sorunlar, infektif endokardite bağlı ek doku hasarı, mekanik komplikasyonlar, septik embolizasyon, aritmiler, antiaritmik ve vazodilatör ajanların teratojenik etkileri vardır. Komplikasyonsuz MVP olgularında risk artışı mitral yetersizliğin derecesi ile ilişkilidir. Ancak MY derecesi ileri olan, infektif endokardit ve ciddi aritmi riski taşıyan olgularda yakın takip gereklidir.

Vajinal doğum kontrendike değildir. Sol ventrikül fonksiyonu bozulmuş olan olgularda sezaryenden sonra venöz dönüşteki ani artışa bağlı olarak pulmoner ödem gelişebileceği için dikkatli olunmalıdır⁽³⁴⁾.

4. Aort darlığı

Mitral darlığına göre daha nadirdir. Genellikle doğumsaldır⁽³⁵⁾. Fonksiyonel kapasitesi iyi olan kadınlarda doğum güvenlidir. Darlığın ağırlığı, ortalama kapak alanı veya kapaktan geçen pik akım gradienti ile değerlendirilir. Ağır aort darlığı vakaları gebeliğin gerektirdiği kan akımı artışı karşılayamayacakları için bu hastaların gebelikten önce opere olmaları önerilir⁽³⁶⁾. Bu hastalarda mortalite %17'ye kadar çıkabilmektedir. Hasta 1. trimesterin sonuna ulaşmadan semptomatik hale gelir ise terminasyon önerilir. Terminasyon sonrası bile mortalite oranları %40 civarındadır⁽⁹⁾. Orta derecede darlık olan vakalarda ise yaklaşım konservatiftir. Nadir vakalarda, eğer kalp yetmezliği var ise, perkütan balon aortik valvulotomi gerekebilir. Bu işlemlerin anne ve bebek için tehlikeli olduğu ve geçici bir çözüm sağladıkları unutulmamalıdır.

Tercih edilen doğum şekli epidural anestezi ile normal doğum şeklindedir. İkinci evrenin kısaltılmasından fayda görürler.

5. Aort yetersizliği

Genç kadınlarda aort yetersizliği Marfan sendromunda görülen aort kökü genişlemesine, biküspid aort kapağına ve geçirilmiş endokardite bağlıdır. Gebeliğe bağlı azalmış sistemik vasküler direnç geri kaçan kan miktarını azaltır. İzole aort yetmezliği vazodilatörler ve diüretikler ile kontrol altına alınabilir⁽⁷⁾. Sol ventrikül disfonksiyonu olan veya fonksiyonel kapasitesi kötü olan gebelerin gidişatları kötü görünmektedir. Ancak bunu destekleyecek az sayıda veri vardır. Marfan sendromuna bağlı ağır aort yetmezliği olan kadınlarda gebelik öncesi detaylı bir değerlendirme yapılmalıdır.

Cerrahi sadece fonksiyonel sınıf III - IV hastalara ve medikal tedaviye yanıtızsızlık var ise uygulanır.

6. Pulmoner darlık

Pulmoner darlık izole olarak veya Fallot tetralojisi gibi konjenital anomalilerin parçası olarak görülebilir. Hemodinamiyi değiştirecek başka bir anomali olmadığı sürece iyi tolere edilir. Eğer gerekli ise perkütan balon valvulotomi yapılabilir

7. Pulmoner yetersizlik

Pulmoner yetmezlik genellikle Fallot tetralojisi nedene ile opere olmuş hastalarda görülür. Bu hastalarda aritmi riski yüksektir. Pulmoner yetersizlik hasta asemptomatikse, sağ ventrikül dilate değilse ve fonksiyonu normal ise iyi tolere edilir. Semptomları olan, sağ ventrikül genişlemesi ve disfonksiyonu olan hastalar gebelik öncesi cerrahiden fayda görürler^(37,38). Gebelikte ortaya çıkan semptomlar diüretik ve antiaritmik tedaviye yanıt verirler.

8. Triküspit kapak hastalığı

Doğumsal veya edinilmiş olabilir. Romatizmal kaynaklı olanlar genellikle mitral ve aort kapağı tutulumu ile birlikte olur. İzole triküspit yetersizliği bir sorun teşkil etmez. Başka kapakların tutulumu varlığında tedavi diğer lezyonları değerlendirerek yapılır⁽⁹⁾.

KAPAK PROTEZİ OLAN KADINLARDA GEBELİK

Kapak replasmanı geçirmiş olan tüm hastalara gebe olduklarını öğrendiklerinde kardiyovasküler muayene ve ekokardiografi yapılmalıdır. Bu muayenede yapay kapak fonksiyonu, kapak onarımının yeterliliği, ventrikül fonksiyonu, diğer kapakların durumu ve muayene sıklığı belirlenmelidir. Hastanın kullandığı ilaçlar tekrar gözden geçirilmelidir. Eğer kapak onarımını takiben hafif bir yetersizlik varsa gebelik sırasında belli aralıklarla ekokardiografi yapılarak sol ventrikül fonksiyonu üzerindeki etkisi belirlenmelidir. Diüretikler ve vazodilatörler gerekebilir. Fetüs üzerindeki olumsuz etkilerinden dolayı hidralazin ACE inhibitörlerine tercih edilmelidir⁽³⁹⁾. Eğer yetmezlik artarsa, sol ventrikül fonksiyonu bozulursa, hasta semptomatik hale gelirse annenin çıkarları fetüsün-

kilerin üzerinde tutulmalı ve cerrahi tedavi yapılmalıdır. Eğer fetüsün gelişimi yeterli ise sezaryen kardiyak cerrahi ile aynı seansta yapılabilir⁽⁴⁰⁾.

Biyoprotezler antikoagülasyona ihtiyaç gerektirmezler ancak mekanik protezlere kıyasla daha dayanıksızdırlar. Prostetik kalp kapağı olan 232 hastanın incelendiği bir çalışmada mekanik kapakların tromboemboli ve 10 yıllık mortalite oranlarının biyoprotezlere kıyasla daha fazla olduğu ancak bu hastalarda kapak kaybının ve buna bağlı tekrar operasyon ve operasyona bağlı mortalitenin daha az olduğu bildirilmiştir⁽⁴¹⁾. Gebelik mekanik protezlerin, homografların ve biyoprotezlerin kayıp hızını etkilemiyor görünmektedir⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Kapak onarımı gerekiyorsa gebelikten önce yapılmalıdır ve biyoprotezler tercih edilmelidir. Biyoprotez sonrası iyileşme 3 ay kadar sürdüğünden bu hastalar 3 ay warfarin almalı ve gebe kalmamalıdır. Biyoprotezi olan ancak geçirilmiş emboli, atrial fibrilasyon ve sol atriyum dilate olan hastalarda ilk trimesterde ve gebeliğin son 2 haftasında heparin, diğer zamanlarda ise warfarin kullanmak gereklidir. Biyoprotezi olan hastalar gebelik istiyorsa klinik ve ekokardiografik incelemeye tabi tutulmalıdır. Kalp yetersizliği ve prostetik kapakta bir bozukluk saptanırsa gebelik kesinlikle önerilmemelidir⁽⁴⁴⁾.

Kapak replasmanı geçirmiş kadınlarda; antikoagülasyona rağmen; kapak trombozuna bağlı maternal mortalite %1-4 arasındadır. Tüm gebelik boyunca prokoagülan faktör düzeylerinde artma, antikoagülan faktör düzeylerinde azalma ve direnç gelişmesi ve fibrinolizde azalma neticesinde tromboza yakınlık artar⁽⁴⁵⁾.

İlk trimesterde antikoagülasyon açısından fikir birliği yoktur. Prostetik kalp kapağı olan gebelerde trombozu en etkin engelleyen ilaç warfarindir^(36,45). Warfarin plasentayı geçer ve spontan abortus, embriyopati, prematürite ve intrakranial kanamaya bağlı ölü doğum riskini artırır. En sık nazal kemik hipoplazisi, kondrodisplazia punktata, yarı damak ve dudak yapar. Günlük ≤ 5 mg K vitamini antagonisti alan kadınlarda embriyopati riski oldukça azdır (%5 civarında). Bu risk 6-12. haftalarda heparine geçilmesi ile sıfıra iner ancak tromboz riski artar. Anne için de en güvenli yöntem ilk trimesterde de warfarin kullanılmasıdır. Gebelikte intravasküler hacim ve vücut ağırlığı değiştiği için ilaç konsantrasyonları değişir. Hem warfarin hem de anfraksiyone heparin ile antikoagülasyonun etkinliği takip edilmelidir. Hedef INR gebelikte de aynıdır.

Heparin plasentadan geçmez dolayısıyla fetal kanama ve teratojenite açısından risk taşımaz. Yan etkileri osteoporoz ve trombositopenidir. Kullanımını kısıtlayan en önemli faktör yetersiz antikoagülasyon ve tromboemboli riskidir. İlk trimesterde heparin kullanımına bağlı tromboz riski %25'lere kadar varmaktadır⁽⁴⁵⁾. aPTT normalin 2-3 katı olacak şekilde heparinizasyon yapılması önerilmektedir. İntravenöz heparin kullanımının subkütana üstün olduğunu kanıtlayan bir veri şu an için yoktur. İntravenöz heparin hastanede kullanılması gerektiğinden dolayı kullanışlı değildir. Ancak gebeliğin son 2 haftasında kullanılması gerektiğini savunanlar vardır. Subkütan heparin dozuna 12 saatte bir 17.500-20.000 ünite ile başlanmalı ve 6 saat sonrasında aPTT kontrolü yaparak doz ayarlanmalıdır. Haftada bir aPTT kontrolü yapılmalıdır^(36,45). 36. haftada hastalar heparin tedavisine geçmeli ve antifaktör Xa aktivitesi kullanarak yakın monitorizasyon yapılmalıdır. Hedef 0,55mU/ml.'dir. Eğer antifaktör Xa aktivitesi çalışmıyorsa aPTT 2 olacak şekilde doz ayarlanmalıdır.

Anfraksiyone heparin tedavisini gebelikte yönetmek güçtür ve tromboemboli riskini anlamlı şekilde arttırır. Yakın bir zamanda 976 mekanik kalp kapağı olan hastanın 1234 gebeliğinde yapılan bir çalışmada tedavi dozları monitorize edildiği halde anfraksiyone heparin kullanımı ile tromboz riskinin anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir. Warfarin kullanımı %3,9 tromboemboli ve %1,8 ölüm oranı ile çok daha güvenilir bulunmuştur. Ancak warfarin kullanan hastalarda fetal kayıp %30'dur. Bu gruptaki hastaların %2,5'da majör kanama (özellikle doğum sırasında) bildirilmiştir⁽⁴⁶⁾. Kapak protezi olan hastalarda ikinci ve üçüncü trimesterde warfarin kullanılması konusunda fikir birliği vardır. 36. gebelik haftasında yenidoğanda intrakranial kanama riskini azaltmak için subkutan veya intravenöz heparine geçilmesi veya elektif sezaryen planlanması önerilir.

Düşük moleküler ağırlıklı heparin daha stabil bir antikoagülasyon sağladığı için anfraksiyone heparine tercih edilir. Gebelikte venöz tromboembolideki güvenilirliği kanıtlanmıştır⁽⁴⁷⁾, ancak mekanik kapaklı az sayıda hastada kullanılmıştır. Trombositopeni⁽⁴⁸⁾ ve osteopeni⁽⁴⁹⁾ riski anfraksiyone heparine kıyasla daha azdır ve fetüs içinde güvenilir görünmektedir⁽⁵⁰⁾. Yeterli sayıda çalışma olmadığı için şu anda mekanik kapaklı hastalara önerilmemektedir^(20,51).

Eğer tüm bu önlemlere rağmen kapak trombozu

olursa annenin çıkarları bebeğinkinin üzerinde tutulmalı ve acil operasyon planlanmalıdır. Hastalar, stabilse, eylem başladığında oral antikoagülasyon almıyorsa, başka bir kapak veya sol ventrikül disfonksiyonu, aort dilatasyonu gibi ek kardiyovasküler hastalık yok ise epidural anestezi altında normal doğum yapabilir. İkinci evrenin kısaltılmasından fayda görürler. Hemodinamik monitorizasyon, sadece ağır kapak darlığı olanlarda veya yakın zamanda kalp yetmezliği geliştirmiş olanlarda önerilir. Sezaryen normal doğumun stresinden kaçınılmasına yardımcı olur. Ancak anestezi ve asiste ventilasyonun hemodinamik etkileri ve artmış tromboz riski göz önünde bulundurulmalıdır. Doğum şekline obstetrisyenler, kardiyologlar, anestezi uzmanları ve hasta tarafından karar verilmeli, planlı doğum yapılmalıdır. Antikoagülan tedavi alan hastalarda heparin sezaryenden 4 saat önce veya doğumun başlangıcında kesilmeli, vajinal veya cerrahi doğumdan 12 saat sonra başlanmalıdır. Fetüsün pıhtılaşma sisteminin matür olmaması nedeni ile warfarin kesildikten 7-10 gün sonra etkisi kaybolur. Eğer hasta oral antikoagülasyonda iken eylem başlar ise fetal intrakranial kanama riskini azaltmak için INR 2'nin altına indiğinde elektif sezaryen planlanmalıdır. Daha önce endokardit geçirmiş yüksek riskli hastalara ve mekanik kalp kapağı olanlara infektif endokardit profilaksisi verilmelidir.

Heparin ve warfarin kullanan hastalar emzirebilirler.

ÖNERİLER

Kapak hastalığı olan kadınlarda sol ventrikül ve kapak disfonksiyonu tespit edebilmek için gebelik öncesi ekokardiografi yapılması gerekir. Eğer fonksiyonel kapasite normal değilse, sol ventrikül disfonksiyonu, kapak tıkanıklığı, kalp yetmezliği veya emboli hikâyesi varsa hasta kendisini bekleyen riskler hakkında bilgilendirilmelidir. Birden fazla risk faktörü olan kadınlarda gebelik önerilmez. Hasta her trimesterde kardiyolog tarafından görülmelidir. Yapay kapağı olan hastalar antikoagülasyonun gerekliliği ve riskleri açısından bilgilendirilmelidir.

Kapak hastaları, gebelik öncesi detaylı bir muayene, kapak hastalığı ağır olan hastaların gebelik riskleri hakkında detaylı bilgilendirilmesi ve takip için üçüncü basamak merkezlere yönlendirilmesi ile sağlıklı bir şekilde doğum yapabilirler.

KAYNAKLAR

1. Martínez-Díaz JL. Valvular heart disease in pregnancy: a review of the literature. *Bol Asoc Med P R*. 2008; 100(4): 55- 9.
2. Lung B. The valve patient and pregnancy. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008; 6(9): 1249- 58.
3. Koldaş L. Gebelikte kardiyovasküler fizyoloji. *T Klin J Cardiol* 2001; 14: 201.
4. Van Oppen ACA, Van Der Tweel I, Alsbach GPJ, Heethaar RM, Bruinse HW. A longitudinal study of maternal hemodynamics during normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 40- 6.
5. Mishra M, Chambers JB, Jakson G. Murmurs in pregnancy: an audit of echocardiography. *BMJ* 1992; 304: 1413- 4.
6. Campos O, Andrade JL, Bocanegra J, et al. Physiologic multivalvular regurgitation during pregnancy: a longitudinal Doppler echocardiographic study. *Int J Cardiol* 1993; 40: 265- 72.
7. Siu SC, Sermer M, Colman JM, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcomes in women with heart disease. *Circulation* 2001; 104: 515- 21.
8. Siu SC, Colman JM, Sorensen S, et al. Adverse neonatal and cardiac outcomes are more common in pregnant women with cardiac disease. *Circulation* 2002; 105: 2179- 84.
9. Karpuz H, Hacıoğlu Y. Romatizmal kalp hastalığı ve gebelik. *T Klin J Cardiol* 2001; 14: 213- 26.
10. Siu SC, Sermer M, Harrison DA, Grigoriadis E, Liu G, Sorensen S, Smallhorn JF, Farine D, Amankwah KS, Spears JC, Colman JM. Risk and predictors for pregnancy-related complications in women with heart disease. *Circulation*. 1997; 96(9): 2789- 94.
11. Ashcom TL, Johns JP, Bailey SR, Rubal BJ. Effects of chronic beta-blockade on and exercise hemodynamics in mitral stenosis. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1995; 35: 110- 5.
12. Stoll BC, Ashcom TL, Johns JP, Johnson JE, Rubal BJ. Effects of atenolol on rest exercise hemodynamics in patients mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 482- 4.
13. al Kasab SM, Sabag T, al Zaibag M, et al. B-Adrenergic receptor blockade in the management of pregnant women with mitral stenosis. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 37- 40.
14. Allen NM, Page RL. Procainamide administration during pregnancy. *Clin Pharm* 1993; 12: 58- 60.
15. Chow T, Galvin J, McGovern B. Antiarrhythmic drug therapy in pregnancy and lactation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 58-I-62-I.
16. Joglar JA, Page RL. Treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf* 1999; 20: 85- 94.
17. Chan WS. What is the optimal management of pregnant women with valvular heart disease in pregnancy? *Haemostasis* 1999; 29: Suppl S1: 105- 6.
18. Robin F, Lecuru F, Desfeux P, Boucaya V, Taurelle R. Anticoagulant therapy in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83: 171- 7.
19. Clark SL, Phelan JP, Greenspoon J, Aldahl D, Horenstein J. Labor and delivery in the presence of mitral stenosis: central hemodynamic observations. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 984- 8.
20. ACC/AHA guidelines for the management of patients with valvular heart disease: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Valvular Heart Disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1486- 588.
21. Hameed A, Karaalp IS, Tummala PP, al. The effect of valvular heart disease maternal and fetal outcome of pregnancy. *Am Coll Cardiol* 2001; 37: 893- 9.
22. Lao T, Sermer M, MaGee L, Farine Colman JM. Congenital aortic stenosis pregnancy - a reappraisal. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 540- 5.
23. Clark S. Cardiac disease in pregnancy. *Crit Care Clin* 1991; 7: 777- 97.
24. Barbosa P, Lopes A, Feotpsa G, et al. Prognostic factors of rheumatic mitral stenosis during pregnancy and puerperium. *Arq Bras Cardiol* 2000; 75: 220- 4.
25. Brady K, Duff P. Rheumatic heart disease in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1989; 21-40. Stephen SJ. Changing patterns of mitral stenosis in childhood and pregnancy in Sri Lanka. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1276- 84.
26. Stephen SJ. Changing patterns of mitral stenosis in childhood and pregnancy in Sri Lanka. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 1276- 84.
27. Fawzy ME, Kinsara AJ, Stefadouros M, et al. Long-term outcome of mitral balloon valvotomy in pregnant women. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 153- 7.
28. Dekaban A. Abnormalities in children exposed to x-radiation during various stages of gestation: tentative timetable of radiation injury to the human fetus. *J Nucl Med* 1968; 9: 471- 7.
29. Bernal JM, Miralles PJ. Cardiac surgery with cardiopulmonary bypass during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1986; 41: 1- 6.
30. Clark SL, Phelan JP, Greenspoon J, Aldahl D, Horenstein J. Labor and delivery in the presence of mitral stenosis: central hemodynamic observations. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 984- 8.
31. Otto CM. Evaluation and management of chronic mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2001; 345: 740- 6.
32. Tribouilloy CM, Enriquez-Sarano M, Schaff HV, et al. Impact of preoperative symptoms on survival after surgical correction

- of organic mitral regurgitation: rationale for optimizing surgical indications. *Circulation* 1999; 99: 400- 5.
33. Braunwald E. Valvular heart disease In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds. *Heart Disease: A textbook of Cardiovascular medicine*. 6th ed. Philadelphia: Saunders, 2001; 1643- 722.
 34. Özkan M. Mitral valv prolapsusu ve gebelik. *T Klin J Cardiol* 2001; 14: 223- 6.
 35. Carabello BA. Evaluation and management of patients with aortic stenosis. *Circulation* 2002; 105: 1746- 50. Clark S. Cardiac disease in pregnancy. *Crit Care Clin* 1991; 7: 777- 97.
 36. Elkayam U, Gleicher N. *Cardiac problems in pregnancy: diagnosis and management of maternal and fetal disease*. New York: Wiley-Liss, 1998.
 37. Pary AJ, Westaby S. Cardiopulmonary bypass during pregnancy. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1865- 9.
 38. Sullivan HJ. Valvular heart surgery during pregnancy. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 59- 75.
 39. Nightingale SL. Warnings on use of ACE inhibitors in the second and third trimester of pregnancy. *JAMA* 1992; 267: 2445.
 40. Butchart EG, Gohlke-Bärwolf C, Antunes MJ, Tornos P, De Caterina R, Cormier B, et al. Recommendations for the management of patients after heart valve surgery. *Eur Heart J*. 2005 Nov; 26(22): 2463- 71.
 41. North RA, Sadler L, Stewart AW, McCowan LM, Kerr AR, White HD. Longterm survival and valve-related complications in young women with cardiac valve replacements. *Circulation* 1999; 99: 2669- 76.
 42. Jamieson WR, Miller DC, Akins CW, et al. Pregnancy and bioprostheses: influence on structural valve deterioration. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: S282- S287.
 43. Salazar E, Espinola N, Roman L, Casanova JM. Effect of pregnancy on the duration of bovine pericardial bioprostheses. *Am Heart J* 1999; 137: 714- 20.
 44. Mutlu H, Ökçün B. Prostetik kalp kapağı olanlarda gebelik. *T Klin J Cardiol* 2001; 14: 219- 22.
 45. Betocchi S, Losi MA, Chiariello M *Cardiology*. In: Crawford MH, DiMarco JP, eds. *Pregnancy and Anticoagulants*. In: Crawford MA et al. ed. *Cardiology*. 2nd ed. London: Mosby; 2004. p1200.
 46. 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.
 47. Laurent P, Dussarat G, Bonal J, et al. Low molecular weight heparins: a guide to their optimum use in pregnancy. *Drugs* 2002; 62: 463- 77.
 48. Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; 332: 1330- 5.
 49. Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, et al. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone densitometry. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 862- 9.
 50. Sanson BJ, Lensing AW, Prins MH, et al. Safety of low-molecular-weight heparin in pregnancy: a systematic review. *Thromb Haemost* 1999; 81: 668- 72.
 51. Gohlke-Barwolf C, Acar J, Oakley C, et al. Guidelines for prevention of thromboembolic events in valvular heart disease. *Eur Heart J* 1995; 16: 1320- 30.