

مقدمه

روماتیسم قلبی^۱ شایع‌ترین علت بیماریهای دریچه‌ای قلب شناخته شده است. بر اساس نتایج تحقیقی در ایران، شیوع آن ۸ در هزار ذکر گردیده است (۱). هر ساله بیش از ۶۰۰۰ نفر در انگلستان و ۶۰۰۰ بیمار در امریکا تحت عمل تعویض دریچه قلب قرار می‌گیرند (۲). طی آمارهای جهانی ۱-۰/۵٪ از زنان در سنین باروری ممکن است بیماری قلبی داشته باشند و تعدادی از زنان در سنین باروری دارای دریچه مصنوعی به جای دریچه آسیب دیده میترا، آئورت یا سه‌لته^۲ هستند. گزارشات متعددی در مورد نتایج بارداری متعاقب تعویض دریچه وجود دارد و در عین حال بارداری موفق حتی بدنبال تعویض سه دریچه نیز گزارش شده است (۳).

در حال حاضر سه نوع دریچه مصنوعی شامل مکانیکی یا فلزی، بیولوژیک^۳ یا حیوانی و هموگرافت^۴ یا انسانی در دسترس می‌باشد. عوارضی مانند ترومبوز دریچه و آمبولی سیستمیک (۱۰-۱۵٪) در حین حاملگی در بیماران با دریچه مصنوعی مکانیکی نسبت به دریچه‌های بیولوژیک و هموگرافت بالاتر است که در ۴۰٪ موارد منجر به مرگ مادر می‌گردد؛ که البته دریچه‌های مصنوعی جدید میزان خطر کمتری دارند (۴،۵).

بیماران دارای دریچه بیولوژیک نیاز به مصرف داروهای ضدانعقادی ندارند اما زنان دارای دریچه مصنوعی مکانیکی قلب، نیاز به مصرف داروهای ضدانعقادی حتی در تمام طول حاملگی خود دارند که می‌تواند برای مادر و جنین مسئله‌ساز باشد.

در مورد رژیم ایده آل داروهای ضدانعقاد در طی حاملگی هنوز بحث بسیاری وجود دارد. انجمن قلب

اروپا و امریکا^۵ مصرف وارفارین در سراسر حاملگی تا ۳۵ هفته و ادامه حاملگی تا زایمان با هپارین تزریقی را توصیه می‌کنند (۶،۷). میزان مصرف وارفارین بر اساس نوع دریچه مصنوعی (نسل قدیم، نسل جدید) و محل جایگزینی آن یعنی آئورت یا میترا، متفاوت می‌باشد و بر حسب آزمایش I.N.R.^۶ تعیین می‌شود که میزان این نسبت باید بین ۲-۴/۵ باشد. وارفارین به دلیل دارا بودن وزن مولکولی پائین به راحتی از سد جفت عبور کرده و امکان ایجاد عوارضی نظیر خونریزی داخل برخی از اعضای جنین مانند مغز می‌شود (۶، ۷). Hanania و همکاران مصرف هپارین را که از سد جفت عبور نمی‌کند در سه ماهه اول و ادامه حاملگی را با وارفارین و شروع مجدد هپارین در زمان زایمان را توصیه می‌کنند (۸). میزان مصرفی هپارین تزریقی بر اساس آزمایش PTT^۷ می‌باشد که باید در حد ۳/۵-۲ برابر حد معمول باشد که البته خطر گرفتگی دریچه در این روش درمانی بیشتر است (۴، ۵).

با توجه به شیوع بالای بیماری روماتیسم در کشورهای جهان سوم و به منظور دستیابی به نتایج حاملگی در بیماران قلبی با دریچه مصنوعی مکانیکی، مطالعه حاضر در بیمارستان قلب شهید رجایی (یکی از بزرگترین مراکز قلب و عروق ایران) در سال ۱۳۸۱-۱۳۸۰ انجام گرفت.

مواد و روشها

در طی سالهای ۱۳۸۱-۱۳۸۰، پرونده ۱۵۲۰ زن در سنین باروری (۴۵-۱۲ سال) بررسی شد که در بین سالهای ۱۳۵۷-۱۳۷۷ تحت عمل جراحی تعویض دریچه قلب در بیمارستان قلب شهید رجایی قرار گرفته بودند و با ۴۱۰ نفر از آنان تماس حاصل گردید. ۸۰ نفر از این زنان با دریچه مصنوعی مکانیکی سابقه ۱۴۴ مورد حاملگی را

5-European Society of Cardiology and American Heart Association

6- International Normalized Ratio

7- Activated Partial Thromboplastin Time

1- Rheumatic Heart Disease

2- Tricuspid

3- Bioprosthetic

4-Homograft

درمان با وارفارین و میزان سقط و ناهنجاری‌های جنینی

دکتر طباطبائی و ...

ذکر نمودند. از این تعداد حاملگی، ۱۸ مورد حاملگی به‌دستور پزشک معالج یا به اختیار زن منجر به سقط انتخابی شده بود، که از مطالعه حذف گردیدند. اطلاعات درمورد دوران حاملگی و تا ۴۰ روز بعد از زایمان بوسیله مصاحبه تلفنی با بیماران و یا به صورت حضوری در درمانگاه (در مورد بیماران فوت شده از همراهان بیماران) و اطلاعات در مورد نوع عمل جراحی و نوع دريچه از پرونده بیماران بدست آمد و در پرسشنامه که شامل سئوال‌هایی در مورد مشخصات دموگرافیک، وضعیت باروری قبل از عمل جراحی و

تعویض دریچه آئورت و میترال قرار گرفته بودند. تحصیلات ۷۲/۵٪ زنان زیر دیپلم، ۲۳/۷٪ دیپلم و ۳/۸٪ بالای دیپلم بود. ۹۵٪ زنان خانه‌دار و ۵٪ معلم یا بهیار بودند. ۳۶/۳٪ زنان در زمان عمل جراحی قلب مجرد بودند. ۳۷/۵٪ زنان قبل از عمل تعویض دریچه قلبی حاملگی نداشتند؛ ولی ۶۳/۵٪ آنان دارای ۷-۱ (۱/۲۵±۲/۴۴) فرزند قبل از عمل جراحی تعویض دریچه قلبی بودند. نتایج حاملگی و عوارض مادری- جنینی در جداول شماره ۱ و ۲ آمده است.
از میان ۱۲۶ حاملگی، ۴۸ مورد (۳۳/۰۹٪) حاملگی‌ها

جدول ۱- نتایج حاملگی (عوارض جنینی) در بیماران با دریچه مکانیکی قلب تحت درمان با وارفارین

مراجعه‌کننده به بیمارستان قلب شهید رجائی طی سالهای ۱۳۷۷-۱۳۵۷

نتایج حاملگی (عوارض جنینی)	تعداد	درصد
سقط	۶۳	۵۰٪
نوزاد سالم	۴۸	۳۸/۱٪
نوزاد ناهنجار	۴	۳/۲٪
مرگ داخل رحمی	۴	۳/۲٪
زایمان زودرس و مرگ نوزاد	۲	۱/۶٪
مرگ مادر در حین حاملگی	۵	۳/۹٪
کل حاملگی‌ها در ۸۰ مادر بیمار	۱۲۶*	۱۰۰٪

* تعداد کل حاملگی‌ها ۱۴۴ مورد بوده است که ۱۸ مورد آن بدلیل سقط اختیاری حذف شده است.

بعد از آن، نتایج حاملگی و عوارض حاملگی بود ثبت گردید. میزان مصرف وارفارین روزانه بیماران بر حسب نوع دریچه و محل آن بر اساس آزمایش I.N.R (۴/۵ - ۲) بوده است. توصیف متغیرها توسط نرم افزار SPSS صورت گرفت.

نتایج

طیف سنی زنان در زمان عمل جراحی تعویض دریچه ۴۵-۱۲ سال (۲۴/۱۱±۷/۱۳) بود. ۴۷ نفر (۵۸/۷٪) تحت عمل جراحی تعویض دریچه میترال، ۱۳ نفر (۱۶/۳٪) تعویض دریچه آئورت و ۲۰ نفر (۲۵٪) ایشان تحت عمل

منجر به تولد نوزاد سالم و ۶۳ مورد (۵۰٪) حاملگی‌ها منجر به سقط، ۲۶/۹۸٪ سقط خودبخودی، ۲۱/۴۲٪ سقط القایی و ۱/۵۸٪ سقط فراموش شده منجر گردید. ۴ مورد نقص جنینی شامل استرابیسم^۱ (n=۱)، هیدروسفالی^۲ (n=۲)، نقص انگشتان دست به صورت سه انگشتی (n=۱) مشاهده شد. در دو مورد از بارداری‌ها، زایمان زودرس منجر به مرگ نوزاد شد. میانگین وزن نوزادان ۶۸۹g±۲۸۱۴ (کمترین ۱۰۹۰g و بیشترین ۴۵۰۰g) بود. ۴۷ مورد زایمانها طبیعی و ۱۱ مورد به روش سزارین بوده است. ۵ مورد از مرگ

1- Strabism
2- Hydrocephalus

جدول شماره ۲- نتایج حاملگی (عوارض مادری) در بیماران با دریچه مصنوعی مکانیکی تحت درمان با وارفارین
مراجعه کننده به بیمارستان قلب شهید رجائی طی سال‌های ۱۳۷۷-۱۳۵۷

درصد	تعداد	نتایج حاملگی (عوارض مادری)
٪۸۹/۷	۱۱۳	حاملگی بدون عارضه برای مادر
٪۳/۹۵	۵	مرگ مادر در حین حاملگی
٪۸	۱	مرگ مادر در دوره نفاس (بدلیل گرفتگی دریچه)
٪۶	۲	سکته مغزی
٪۶	۲	بالا رفتن فشار خون و ادم
٪۶	۲	افزایش فشار خون و تنگی نفس
٪۸	۱	گرفتگی دریچه در دوره نفاس
٪۱۰۰	۱۲۶*	تعداد کل حاملگی‌ها در ۸۰ مادر بیمار

* تعداد کل حاملگی‌ها ۱۴۴ مورد بوده است که ۱۸ مورد آن بدلیل سقط اختیاری حذف شده است.

که می‌تواند منجر به آمبولی سیستمیک، ترومبوز دریچه (گرفتگی دریچه به علت لخته) و در نتیجه عمل مجدد تعویض دریچه حین حاملگی و حتی مرگ مادر (٪۴۰) شود. تبدیل وارفارین به هپارین طی سه ماهه اول حاملگی با افزایش خطر ترومبوآمبولی و گرفتگی دریچه و عمل مجدد همراه می‌باشد. Bloomfield خطر گرفتگی دریچه را در مواردی که در سه ماهه اول حاملگی وارفارین جایگزین هپارین می‌شود ۲۴٪-۱۲ گزارش کرده است (۲). Sbarouni و همکاران گزارش کردند از میان ۱۳۳ حاملگی زنان با دریچه مصنوعی مکانیکی ۱۳ مورد منجر به ترومبوز دریچه مصنوعی گردیده است (۱۰). در مطالعه حاضر ۲ مورد از بیماران دچار گرفتگی دریچه شده بودند که متأسفانه یک مورد (۱۵ روز پس از زایمان) بعد از تعویض مجدد دریچه و مورد دیگر بعد از چهل روز از زایمان فوت کرد.

مصرف وارفارین علاوه بر عوارض خونریزی‌دهنده مانند سقط خودبه‌خودی، مرده‌زائی، نوزاد با وزن کم موجب ناهنجاری‌های جنینی در ۵ تا ۹٪ موارد

مادران در حاملگی و یک مورد ۱۵ روز پس از زایمان به دلیل گرفتگی دریچه و آمبولی سیستمیک رخ داده بود (٪۴/۷۶).

به طور کلی ٪۸۹/۶۸ حاملگی‌ها بدون عارضه برای مادر بوده و در ٪۵/۵۶ موارد منجر به عوارضی مانند سکته مغزی، فشارخون و ادم، تنگی نفس، تپش قلب، گرفتگی دریچه منجر به عمل مجدد، شده است.

بحث

همه بیماران دارای دریچه مکانیکی قلب نیاز طولانی مدت به مصرف داروهای ضد انعقاد برای جلوگیری از عوارض ترومبوآمبولی دارند. اینکه مصرف این داروها در حاملگی باعث افزایش خطر سقط، عوارض خونریزی‌دهنده و نواقص جنینی می‌شوند، هنوز قابل بحث می‌باشد و معمولاً به علت خطر بالای عوارض، زنان با دریچه مصنوعی مکانیکی را از حاملگی برحذر می‌دارند (۳،۷،۹).

به علت وجود حالت افزایش انعقاد پذیری خون در حین حاملگی خطر ترومبوز دریچه مصنوعی افزایش می‌یابد

در مطالعه حاضر نیز ۵۰٪ حاملگی‌ها منجر به سقط شده بود. Al-Lawati و همکاران به بررسی ۶۳ حاملگی در ۲۱ زن با دریچه مصنوعی پرداختند. آنان هیچ‌گونه عوارض جنینی و مرگ مادر را گزارش نکرده‌اند و مصرف وارفارین را در تمام مدت حاملگی توصیه می‌نمایند (۱۵). ولی در مطالعه ما ۵ مورد مرگ مادر در حین حاملگی و ۱ مورد پس از ۱۵ روز از زایمان رخ داده بود.

Sadler و همکاران چنین نتیجه‌گیری می‌کنند که ارتباطی بین میزان از دست دادن محصول حاملگی در زنان دارای دریچه مصنوعی قلب با مصرف وارفارین طی حاملگی وجود دارد. در تبدیل وارفارین به هپارین ۲۹٪ موارد خطر عوارض ترومبوآمبولی دریچه مشاهده شد و در مقایسه، حاملگی در زنان دارای دریچه مصنوعی بیولوژیک یا هموگرافت با موفقیت بیشتری همراه بوده است (۱۶).

عوارض مادری-جنینی حاملگی در بیماران با دریچه مصنوعی قلب تحت درمان با داروهای ضد انعقاد به نسبت جامعه معمول بیش از حد می‌باشد. توصیه می‌گردد که اگر میزان ضد انعقاد مورد نیاز با دوز کمتر از 0.5 mg وارفارین ایجاد شود این دارو در سراسر حاملگی ادامه پیدا کند و فقط قبل از زایمان با هپارین جایگزین شود (۱۷). مصرف وارفارین برای حفظ سلامتی مادر بهتر است و در زمانی که میزان مصرف وارفارین کمتر از 5 mg باشد کمترین خطر را هم برای جنین خواهد داشت (۵).

به طور کلی پیشنهاد می‌شود با افزایش سطح بهداشت جامعه از بروز تب روماتیسمی که منجر به بیماری دریچه‌ای می‌گردد پیشگیری شود. در مورد خانمهایی که در سنین باروری هستند تا حد امکان تحت عمل ترمیم دریچه قلبی قرار گیرند و در صورت نیاز به تعویض دریچه از دریچه‌های بیولوژیک که نیاز به مصرف داروهای ضد انعقاد ندارد استفاده شود.

می‌شود، که به دلیل عبور وارفارین از جفت و نارسا شدن کبد جنین می‌باشد و به دوز درمانی وارفارین نیز بستگی دارد (۴).

در صورتی که وارفارین در سه ماهه اول بارداری مصرف شود این میزان می‌تواند به ۵۲-۱۵٪ برسد. دو مورد از عوارضی که بروز آن با مصرف دارو ثابت شده، علائم هیپوپلازی بینی و تصویر نقطه نقطه مهره‌ها و اپی‌فیز استخوان ران می‌باشد. سایر ناهنجاریهای جنینی^۱ مانند هیدروسفالی، میکروسفالی^۲، تاخیر در رشد، عقب افتادگی رشد جنینی، ناهنجاریهای چشمی مثل کوری، ناهنجاریهای استخوان‌های دست گزارش شده‌است (۷،۹،۱۱، ۴). Bloomfield خطر ناهنجاریهای جنینی وابسته به وارفارین را ۱۰-۴٪ برآورد کرده و آن را وابسته به میزان مصرف وارفارین می‌داند (۲).

Vitale و همکاران به بررسی ۵۸ حاملگی در بیماران با دریچه مصنوعی پرداختند. آنان ارتباطی بین دوز وارفارین و عوارض جنینی بدست آوردند. ۲۷ مورد عوارض جنینی شامل سقط خود به خودی، ناهنجاری جنینی وابسته به وارفارین، مرده زائی، بیماری مادرزادی قلب و عقب افتادگی رشد جنینی بود؛ که ۲۲ مورد در بیماران با دوز وارفارین بیش از 0.5 mg مشاهده شد و فقط در ۵ مورد بیمارانی که کمتر از 0.5 mg وارفارین مصرف می‌کردند عوارض جنینی دیده شده بود (۱۲). در مطالعه ما ناهنجاری جنینی وابسته به وارفارین در ۴ نوزاد مشاهده شد که البته دوز مصرفی مادران این چهار نوزاد بیش از 0.5 mg در روز بوده است.

Hall و همکاران، ۸۶ مورد زایمان ترم از میان ۱۳۵ حاملگی را در بیماران با دریچه مصنوعی قلبی گزارش کرده‌اند (۱۳). Lee و همکاران ۵۰٪ سقط خودبه خودی را در مواردی که هپارین به جای وارفارین مصرف شده بود گزارش کرده‌اند (۱۴).

1- Embryopathy

2- Microcephaly

تشکر و قدردانی

نویسندگان، بدینوسیله تشکر و قدردانی خود را از همکاران بخش پذیرش به ویژه آقای شاعری که در امر استخراج اطلاعات از پرونده بیماران کمال همکاری را نمودند اعلام می‌دارد.

در مورد خانم‌های بیماری که تحت عمل تعویض دریچه مصنوعی مکانیکی قرار می‌گیرند، آگاهی‌های لازم در مورد بهداشت باروری، روشهای مناسب پیشگیری از حاملگی داده شود و در صورت بروز حاملگی، این زنان باید تحت نظر متخصصان قلب و عروق، جراح قلب و زنان و زایمان باشند، تا ضمن حفظ سلامتی مادر، سلامتی نسل آینده نیز به خطر نیفتد.

References

- 1- Roodpeyma S.H. Rheumatic fever in Iranian children. *Med J I.R.I.* 1995;9(3):179-182.
- 2- Bloomfield P. Choice of heart valve prosthesis. *Heart.* 2002;87:583-589 .
- 3- Cunningham F., Macdonald P., Gant N., et al. *Williams Obstetrics.* 20th Edition, Prentice Hall. 1997;pp:1088-1092.
- 4- Braunwald E. Heart disease, a textbook of Cardiovascular Medicine. Vol(1), 6th Edition, W.B. Saunders, U.S.A. 2001;pp:2172-2186.
- 5- Hanania G. Management of anticoagulations during pregnancy. *Heart.* 2001;86:125-126.
- 6- Bonow R.O., Curobelo B., Deleon A.C., et al. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1486-1588.
- 7- Elkayam U. Pregnancy through a prosthetic heart valve. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33: 1642-1645.
- 8- Hanania G., Thomas D., Michel P.L., et al. Grossesses chez les porteuses de protheses valvulaires: etude cooperative retrospective francaise (155 case). *Arch Mal Coeur.* 1994; 87:429-437.
- 9- Hung L., Rahimtoola., ShH. Prosthetic heart valves and pregnancy. *Circulation.* 2003;107:1240.
- 10- Sbarouni E., Oakley C.M. Outcome of pregnancy in women with valve prostheses. *Br Heart J.* 1994;71:196-201.
- 11- Elkayam U., Khan S.S. Pregnancy in the patient with artificial heart valve. *Cardiac problems in pregnancy.* 3th Edition, New York, Wiley-Liss, 1998;pp:61-78.
- 12- Vitale N., Defeo M., De Santo L.S., et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J AM Coll Cardiol.* 1999;33:1637-1641.
- 13- Hall J.G., Pauli R.M., Wilson K.M. Maternal and fetal sequelae and anticoagulation during pregnancy. *Am J Med.* 1980;68:122-140.
- 14- Lee L.H., Liavw P.C.Y., Ng A.S.H. LMWH for thromboprophylaxis during pregnancy in two patients with mechanical heart valve replacement. *Thromb Haemost.* 1996;76:627-31.
- 15- AL-Lawati A.M., Venkitraman M., AL-Delaime T., et al. Pregnancy and mechanical heart valves replacement: dilemma of anti coagulation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002; 22:223-227.
- 16- Sadler L., Mccowan L., White H., et al. Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves. *BJOG.* 2000;10(2):245-253.
- 17- Vitale N., Defeo M., Cotrufo M. Anticoagulation for prosthetic heart valves during pregnancy: The importance of warfarin daily dose. *Eur J Cardio Thorac Surg* 2002;22:656-657.