

# میزان سقط و عوارض مادری- جنینی در بیماران قلبی دارای دریچه مصنوعی تحت درمان با وارفارین

محمدباقر طباطبایی (M.D.)<sup>۱</sup>، فهیمه کشفی (M.Sc.)<sup>۲</sup>، امیر جمشید خاموشی (M.D.)<sup>۳</sup>، سعید حسینی (M.D.)<sup>۴</sup>، مجید ملکی (M.D.)<sup>۴</sup>، فریدون نوحی (M.D.)<sup>۴</sup>.

۱- دانشیار، گروه جراحی قلب و عروق، بیمارستان قلب شهید رجایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی ایران، تهران، ایران.

۲- کارشناس ارشد مامایی، بیمارستان قلب شهید رجایی، تهران، ایران.

۳- استادیار، گروه جراحی قلب و عروق، بیمارستان قلب شهید رجایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی ایران، تهران، ایران.

۴- استاد، گروه داخلی قلب و عروق، بیمارستان قلب شهید رجایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی ایران، تهران، ایران.

## چکیده

وجود دریچه مصنوعی قلب در بیماران، موجب عوارض ترومبوآمبولی می‌شود که برای کاهش این موارد باید داروهای ضد انعقاد را در سراسر زندگی خود مصرف کنند. در بیماران حامله که دریچه مصنوعی مکانیکی دارند علاوه بر عوارض ترومبوآمبولی، داروهای ضد انعقادی باعث عوارضی مانند ناهنجاری جنینی، سقط، سکنه مغزی و گرفتگی دریچه مصنوعی در مادران می‌شود؛ که عمدتاً به دنبال این عوارض میزان مرگ و میر افزایش می‌یابد. به منظور تعیین نتایج حاملگی در بیماران دارای دریچه مصنوعی مکانیکی در بیمارستان قلب شهید رجایی مطالعه حاضر انجام گرفت. این مطالعه بر روی ۸۰ زن که بین ۱۲-۴۵ سال سن داشتند و بین سال‌های ۱۳۷۷-۱۳۵۷ در بیمارستان قلب شهید رجایی تحت عمل جراحی تعویض دریچه قلبی قرار گرفته بودند، انجام شد. در این بیماران که در تمام مدت حاملگی خود وارفارین مصرف کرده بودند ۱۴۴ مورد حاملگی و از این میان ۱۸ مورد سقط اختیاری رخ داده بود. ۵۸/۷٪ زنان تحت عمل تعویض دریچه میترال، ۱۶/۳٪ تحت تعویض دریچه آئورت و ۲۵٪ تحت تعویض دریچه آئورت و میترال قرار گرفته بودند. بطور کلی ۸۹/۶۸٪ حاملگی‌ها عارضه‌ای برای مادر نداشت و ۵/۵۶٪ حاملگی‌ها منجر به عوارضی مانند سکنه مغزی، فشار خون، ادم، تنگی نفس و گرفتگی دریچه منجر به عمل مجدد و ۴/۷۶٪ منجر به مرگ مادر شده بود. در مجموع حاملگی‌ها منجر به ۳۸/۰۹٪ تولد نوزاد سالم، ۵۰٪ سقط، ۳/۱۸٪ نوزاد ناهنجار و ۸/۷۳٪ منجر به مرده‌زائی و مرگ نوزاد به دنبال زایمان زودرس و مرگ مادر در حین حاملگی شده بود. براساس نتایج حاصل از این مطالعه احتمال داده می‌شود که عوارض مادری- جنینی حاملگی در بیماران قلبی دارای دریچه مصنوعی قلب تحت درمان با داروهای ضدانعقاد به نسبت جامعه معمول بیشتر باشد که جهت مشخص شدن این موضوع لازم است بررسی‌های کاملتر و بیشتری در طولانی مدت انجام شود. در مجموع بیشترین میزان از دست دادن محصول حاملگی در بیماران با دریچه مصنوعی قلب در ارتباط با مصرف وارفارین در زمان بارداری می‌باشد ولی در مواردی که میزان مصرفی وارفارین کمتر از ۵mg در روز است تبدیل آن به هپارین جایز نمی‌باشد؛ زیرا وارفارین با دوز کم، خطر کمتری برای مادر و جنین دارد.

**کل واژگان:** حاملگی، دریچه مصنوعی مکانیکی قلب، سقط، عوارض جنینی، عوارض مادری، و داروهای ضد انعقاد.

**آدرس مکاتبه:** دکتر محمدباقر طباطبائی، گروه جراحی قلب و عروق، بیمارستان قلب شهید رجایی، جنب پارک ملت، خیابان ولی عصر، تهران، ایران.

پست الکترونیک: mbtaba@rhc.ac.ir

## مقدمه

روماتیسم قلبی<sup>۱</sup> 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 سه‌لتی<sup>۲</sup> 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<sup>۳</sup> یا حیوانی و هموگرافت<sup>۴</sup> 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<sup>۵</sup> 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.<sup>۶</sup> 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، ۸). 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<sup>۷</sup> 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

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 میترا ل 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 ۱-۷ (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

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

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

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<sup>۱</sup> (n=۱)، هیدروسفالی<sup>۲</sup> (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

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 (۲ - ۴/۵) بوده است. توصیف متغیرها توسط نرم افزار SPSS صورت گرفت.

### نتایج

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

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

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<sup>۱</sup> مانند هیدروسفالی، میکروسفالی<sup>۲</sup>، تاخیر در رشد، عقب افتادگی رشد جنینی، ناهنجاری‌های چشمی مثل کوری، ناهنجاری‌های استخوان‌های دست گزارش شده‌است (۴، ۷، ۹، ۱۱). 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 دريچه مصنوعي 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 ۵mg مشاهده شد و فقط در ۵ مورد بیمارانی که کمتر از ۵mg 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 ۵mg در روز بوده است.

Hall و همکاران، ۸۶ مورد زایمان ترم از میان ۱۳۵ حاملگی را در بیماران با دريچه مصنوعي 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).

در مطالعه حاضر نیز ۵۰٪ حاملگی‌ها منجر به سقط شده بود. Al-Lawati و همکاران به بررسی ۶۳ حاملگی در ۲۱ زن با دريچه مصنوعي 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 دريچه مصنوعي قلب با مصرف وارفارین طی حاملگی وجود دارد. در تبدیل وارفارین به هپارین ۲۹٪ موارد خطر عوارض ترومبوآمبولی دريچه مشاهده شد و در مقایسه، حاملگی در زنان دارای دريچه مصنوعي بیولوژیک یا هموگرافت با موفقیت بیشتری همراه بوده است (۱۶).

عوارض مادری-جنینی حاملگی در بیماران با دريچه مصنوعي 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 ۵mg 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 ۵mg 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 دريچه‌ای می‌گردد پیشگیری شود. در مورد خانمهایی که در سنین باروری هستند تا حد امکان تحت عمل ترمیم دريچه قلبی قرار گیرند و در صورت نیاز به تعویض دريچه از دريچه‌های بیولوژیک که نیاز به مصرف داروهای ضد انعقاد ندارد استفاده شود.

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.* 20<sup>th</sup> Edition, Prentice Hall. 1997;pp:1088-1092.
- 4- Braunwald E. Heart disease, a textbook of Cardiovascular Medicine. Vol(1), 6<sup>th</sup> 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.* 3<sup>th</sup> 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.