



Case Report

Terapi Antikoagulan pada Kehamilan Trimester Pertama pada Pasien dengan Riwayat Penggantian Katup Mitral Mekanik

Maria Gita Dwi Wahyuni¹, Aruman Yudanto Aribowo Binarso Mochtar²

¹Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

²Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro / RSUP Dr. Kariadi Semarang

Abstrak

p-ISSN: 2301-4369 e-ISSN: 2685-7898
<https://doi.org/10.36408/mhjcm.v7i1.435>

Diajukan: 19 Februari 2019

Diterima: 13 April 2019

Afiliasi Penulis:

Program Studi Jantung dan Pembuluh Darah,
Fakultas Kedokteran,
Universitas Diponegoro
Semarang

Korespondensi Penulis:

Maria Gita Dwi Wahyuni
Jl. Dr. Sutomo No. 16, Semarang,
Jawa Tengah 50244,
Indonesia

E-mail:

dwiwahyunimaria@gmail.com

Penggantian katup jantung mekanik memerlukan terapi antikoagulan seumur hidup. Sementara itu, risiko trombosis pada katup mekanik diketahui meningkat pada saat kehamilan. Risiko ini menurun dengan terapi antikoagulan pada dosis yang adekuat. *Guideline* merekomendasikan penggunaan antagonis vitamin K (VKA) seperti warfarin. Namun warfarin memiliki efek teratogenik sehingga kadangkala terapi antikoagulan dialihkan ke heparin karena preparat ini tidak menembus sawar plasenta. Namun penggunaan heparin diketahui kurang efektif dibandingkan warfarin sehingga memungkinkan meningkatnya risiko kejadian trombosis. *Guideline* menyebutkan dosis warfarin <5 mg/24 jam sebagai alternatif terapi pada trimester pertama. Kasus ini memaparkan pasien dalam kondisi hamil trimester pertama dengan riwayat penggantian katup mitral mekanik. Antikoagulan VKA dipilih untuk tetap diberikan pada kehamilan trimester pertama dengan dosis <5 mg/24 jam disertai pemeriksaan INR setiap dua minggu untuk mencapai target adekuat (2,5–3,5 menurut AHA 2014). Kondisi janin diketahui baik yang dipantau melalui pemeriksaan USG fetal yang dilakukan berkala.

Simpulan : Kehamilan paska MVR meningkatkan risiko trombosis dan secara mutlak memerlukan terapi antikoagulan dengan dosis adekuat. Terapi VKA pada berbagai kajian sistematik diketahui aman dilanjutkan pada kehamilan trimester pertama, jika diberikan dengan dosis <5 mg/24 jam.

Kata kunci : Kehamilan trimester pertama, bedah jantung penggantian katup mitral mekanik, antikoagulan, warfarin, heparin, LMWH

Anticoagulant therapy at first trimester pregnancy in a patient with mechanical heart valve

Abstract

Heart valve replacement with a mechanical valve requires lifelong anticoagulation. The risk of valve thrombosis is markedly increased during pregnancy. The risk is lower with adequate dosing of anticoagulant therapy. Guidelines currently recommend using a vitamin K antagonist (VKA) such as warfarin. Given the teratogenic effects of VKAs, it is often favorable to switch to heparin derived therapies in pregnant patients since they do not cross the placenta. However, these therapies are known to be less effective anticoagulants subjecting the pregnant patient to a higher chance of a thrombotic event. Guidelines currently recommend pregnant women requiring more than 5 mg a day of warfarin be switched to alternative therapy during the first trimester. This case report highlights a patient who was in her first pregnancy after mechanical mitral valve replacement, she continued to use warfarin in her first trimester with daily dose 3 mg/24 hours. Vitamin K antagonist prefer to be given in first trimester of pregnancy with daily dose less than 5 mg and with monitoring of International Normalized Ratio 2.5–3.5 (AHA Guideline 2014). Fetus condition is observed in good condition with fetal ultrasonography.

Conclusion : Pregnant women with a mitral valve replacement (MVR) are at a heightened risk of a thrombotic event, and their absolute need for adequate anticoagulation. Vitamin K antagonist based on many systematic reviews is safe for first trimester of pregnancy if prescribed with daily dose less than 5 mg.

Keywords : First trimester of pregnancy, mitral valve replacement, anticoagulant, warfarin, heparin, low molecular weight heparin

PENDAHULUAN

Penyakit jantung katup masih banyak dijumpai pada masyarakat Indonesia, walaupun angka yang tepat belum dilaporkan. Meskipun beberapa penelitian yang pernah dilakukan menunjukkan bahwa prevalensi penyakit jantung rematik berkisar antara 0,3 sampai 0,8 per 1.000 anak sekolah.¹ Tatalaksana definitif dari kelainan ini adalah koreksi terhadap deformitas struktural katup, baik dengan intervensi bedah maupun non bedah.² Keterlambatan intervensi akan mengakibatkan luaran yang buruk dengan penurunan kualitas hidup, serta peningkatan angka kesakitan dan kematian. Penyakit jantung rematik paling sering mengenai katup mitral, diikuti oleh kelainan katup aorta. Tidak jarang terjadi kelainan kombinasi beberapa katup.³ Di Indonesia operasi penggantian katup jantung makin sering dilakukan sekitar tahun '80an dan jumlahnya semakin meningkat hingga saat ini.⁴ Distribusi operasi bedah jantung RSUP Dr. Kariadi Semarang periode Januari 2011 – Januari 2013 berdasarkan jenis operasi didapatkan jumlah tindakan *mitral valve replacement* (MVR) sejumlah 52 dari 195 (27%) yaitu kedua terbanyak setelah tindakan *coronary artery bypass graft* (CABG) sejumlah 58 dari 195 (29%).⁵ Daya tahan katup jantung mekanik adalah sekitar 10–15 tahun tergantung jenisnya maka penggunaan antikoagulan oral seumur hidup pada katup jantung mekanik memiliki konsekuensi khusus yang harus disadari oleh dokter dan pasien.^{2,6}

Keluhan klinis penyakit jantung rematik biasanya timbul pada wanita pada dekade ketiga, yang merupakan periode reproduksi. Data epidemiologi mengenai kehamilan paska MVR dimuat dalam ROPAC

Registry, disebutkan sejumlah 2.966 kehamilan pada wanita dengan kelainan struktural jantung, sejumlah 212 diantaranya telah menjalani penggantian katup mekanik, khususnya MVR sejumlah 129 (0,04%).⁷ Oleh karena itu, penyakit jantung katup dalam kondisi kehamilan menjadi masalah penting dalam penanganan penderita penyakit katup jantung pada umumnya. Penggunaan obat antikoagulan oral pada wanita usia reproduksi juga memerlukan perhatian khusus, mengingat efeknya yang tidak baik bagi janin.⁸ Meskipun kasusnya jarang, kehamilan dengan riwayat bedah jantung penggantian katup mitral berhubungan dengan peningkatan risiko dari komplikasi fetomaternal sehingga manajemen antikoagulan pada kondisi ini merupakan suatu tantangan tersendiri. Demikian pula pengelolaan sampai pada proses persalinan dengan mempertimbangkan keselamatan ibu dan bayi. Perhatian terutama mengenai penggunaan antikoagulan pada masa kehamilan adalah teratogenesitasnya pada janin, dengan demikian diperlukan pertimbangan yang tepat mengenai usia gestasi dan pencegahan terhadap komplikasi berat trombotik pada katup mekanik.^{6,9} Dalam ROPAC *Registry*, trombotik katup terjadi pada 4,7% dari 202 kehamilan dan mortalitasnya sebesar 20%.⁷ Pada studi yang dilakukan di *United Kingdom*, mortalitas maternal terkait komplikasi trombotik atau disfungsi katup terjadi pada 9% dan morbiditas berat pada 41% (16% komplikasi trombo-emboli).¹⁰ Risiko trombotik katup relatif rendah dengan VKA selama kehamilan (0–4%).^{7,11,12,18,20} Laporan kasus ini mengeksplorasi mengenai tatakelola pada kondisi kehamilan trimester pertama dengan riwayat penggantian katup mitral mekanik dalam terapi warfarin.

LAPORAN KASUS

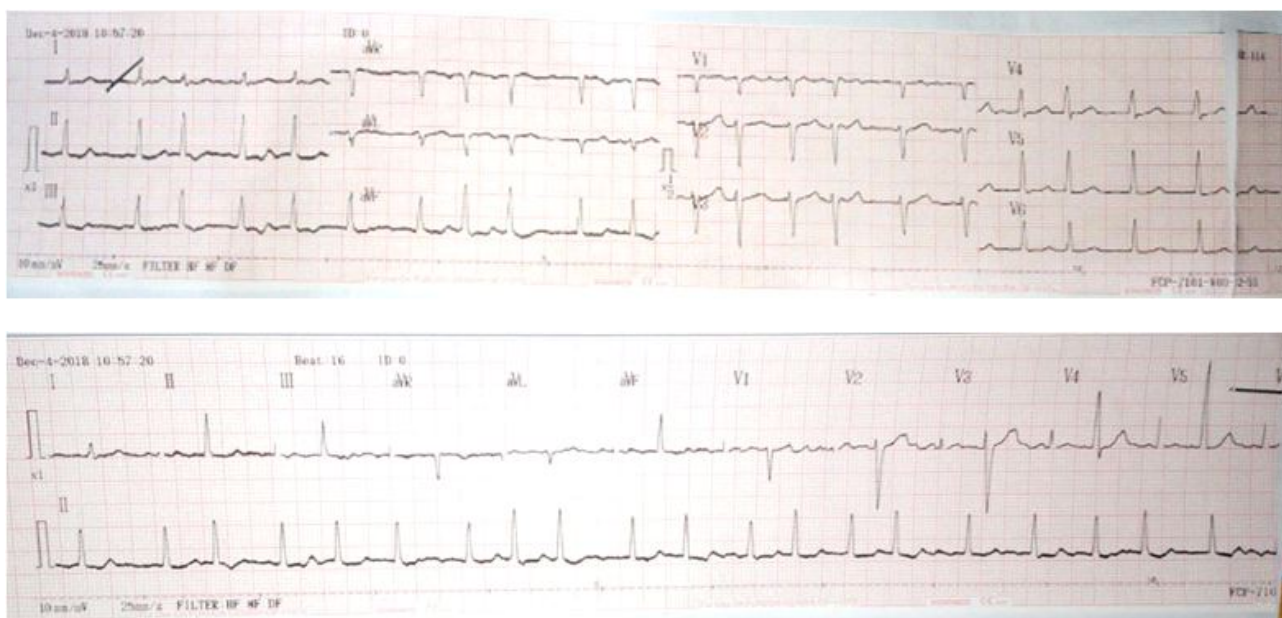
Pasien wanita berusia 31 tahun datang pada bulan Desember 2018 untuk kontrol rutin ke poli jantung dengan riwayat bedah jantung penggantian katup mitral mekanik dan *tricuspid valve repair*. Pasien menjalani bedah jantung tersebut pada bulan April 2017 atas indikasi gagal jantung dengan kelas fungsional berdasarkan *New York Heart Association class III* dengan etiologi regurgitasi mitral berat, regurgitasi trikuspid sedang, atrial fibrilasi dengan respons ventrikel normal, dan hipertensi pulmonal ringan. Pasien mengkonsumsi warfarin dengan dosis 3 mg/24 jam dan bisoprolol 2,5 mg/24 jam peroral. Pasien rutin kontrol dengan data dua bulan terakhir *International Normalized Ratio* (INR) yaitu 1.3 pada November 2018 dan 1.86 pada Desember 2018. Pasien datang saat ini dengan kehamilan pada usia gestasi 9 minggu (G3P2A0 hamil 9 minggu 2 hari). Pasien dalam kondisi hemodinamik stabil, tidak ada keluhan sesak napas atau mudah lelah saat aktivitas. Pasien kemudian dikelola bersama oleh bagian kardiologi serta bagian obstetri dan ginekologi.

Pada pemeriksaan fisik didapatkan bunyi jantung I-II *irregularly irregular*, dengan *mechanical sound* (+), sementara pemeriksaan fisik paru didapatkan suara dasar vesikuler, tidak didapatkan rhonki atau *wheezing*. Pada pemeriksaan ekstremitas, didapatkan akral hangat, tidak ada edema pada tungkai bawah kanan dan kiri. Pemeriksaan penunjang elektrokardiografi menunjukkan irama atrial fibrilasi dengan respons ventrikel cepat dengan laju nadi 110 kali/menit, normoaksis. Terapi yang diberikan adalah warfarin dengan dosis 3 mg/24 jam disertai dengan edukasi pada pasien mengenai adanya kemungkinan komplikasi

teratogenik terhadap janin, meskipun demikian pengobatan tetap dilanjutkan atas pertimbangan pencegahan dari tromboemboli pada katup mekanik mitral sehingga antikoagulan akan tetap diberikan seumur hidup. Pemantauan nilai INR dievaluasi setiap 2 minggu dengan target terapi 2,5–3. Warfarin diberikan dengan dosis <5 mg.

Pemeriksaan ekokardiografi dilakukan untuk mengevaluasi katup mekanik mitral, didapatkan hasil dilatasi pada atrium kiri dan kanan, serta ventrikel kanan, fungsi sistolik ventrikel kiri normal dengan fraksi ejeksi 54% (Biplane), fungsi sistolik ventrikel kanan menurun dengan TAPSE 11 mm, kondisi *mechanical prosthetic mitral valve* normal dengan *peak velocity* 1,27 m/s, *mean gradient* 3 mmHg, VTIMPMV/VTILVO 0,7, EOA 2,2 cm², *Pressure half time* 9,5 ms, terdapat regurgitasi trikuspid derajat sedang dengan *vena contracta* 0,3 cm, TR Vmax 3,1 m/s, TR max PG 39 mmHg, dan regurgitasi pulmonal ringan. Terdapat kesan *intermediate probability for pulmonary hypertension* dengan RAP 8 mmHg dan RVSP 47 mmHg.

Pada pemeriksaan status obstetri, didapatkan tinggi fundus uteri belum teraba, Ballotment (+), janin tunggal, hidup, intrauterus, letak *mobile*. Pemeriksaan laboratorium darah rutin didapatkan dalam batas normal: Hemoglobin 13 g/dL, Ht 38,6%, Eritrosit $4,4 \times 10^6/\mu\text{L}$, MCV 87,9 fL, MCH 29,6 pg, MCHC 33,7 g/dL, Leukosit $9.700/\mu\text{L}$, Trombosit $312.000/\mu\text{L}$, RDW 12,7%, MPV 8,7 fL. Pemeriksaan kimia klinik didapatkan sebagai berikut: GDS 152 mg/dL, Natrium 135 mmol/L, Kalium 4 mmol/L, Chlorida 99 mmol/L, HBsAg non reaktif, Free T4 17.11 pmol, INR 1.89, Anti HIV screening non reaktif, VDRL negatif, TPHA negatif. Dari pemeriksaan ultrasonografi tampak bangunan uterus dan *gestasional sac* di dalamnya, tampak janin dengan



Gambar 1. Elektrokardiogram : atrial fibrilasi dengan respons ventrikel cepat (110 kali/menit), normoaksis

Crown-Rump Length (CRL) 1,9 cm – 8W3D, dan adneksa dalam batas normal.

Pasien kontrol kembali pada Januari 2019 dalam kondisi hemodinamik dan status obstetri yang baik. Terapi Warfarin diteruskan dengan dosis < 5 mg/24 jam dengan pemantauan INR dengan target 2,5–3. Pasien disarankan untuk kontrol rutin sebulan sekali di bagian obstetri untuk mengevaluasi kondisi janin serta di bagian kardiologi untuk mengobservasi kondisi jantung, kemudian memeriksakan INR secara berkala setiap sebulan sekali. Dari hasil konferensi medis yang dilakukan bulan Desember 2018 maka pemeriksaan penunjang lanjutan yang direncanakan terhadap pasien yaitu ultrasonografi fetal pada 14 Februari 2019 dan ekokardiografi pada 25 April 2019 untuk mengevaluasi kondisi katup meknaik mitral. Sementara itu, penggunaan warfarin direncanakan dilanjutkan sampai usia gestasi 36 minggu, kemudian dialihkan ke *unfractionated heparin* (UFH) sambil mengobservasi persiapan persalinan.

PEMBAHASAN

Tatakelola pasien hamil dengan riwayat penggantian katup mekanik merupakan masalah yang kompleks disebabkan komplikasi yang mungkin terjadi selama tahap manapun terkait dengan peningkatan beban hemodinamik yang diakibatkan oleh kehamilan atau sebagai akibat kelainan jantung yang biasa terjadi pada pasien dengan kondisi ini. Penggunaan berbagai obat pada kehamilan, khususnya antikoagulan, dapat menimbulkan komplikasi teratogenik atau kehilangan janin. Di lain pihak, komplikasi tromboemboli pada ibu juga meningkat dikarenakan kondisi hiperkoagulabilitas pada masa kehamilan.¹³ Selain peningkatan risiko tromboemboli, komplikasi lain seperti perdarahan terkait penggunaan antikoagulan serta risiko gagal jantung juga meningkat pada kasus ini. Kehamilan pada kondisi ini merupakan kehamilan risiko tinggi sehingga diperlukan tatakelola komprehensif dari berbagai multidisiplin pada fasilitas kesehatan yang memadai.¹⁴

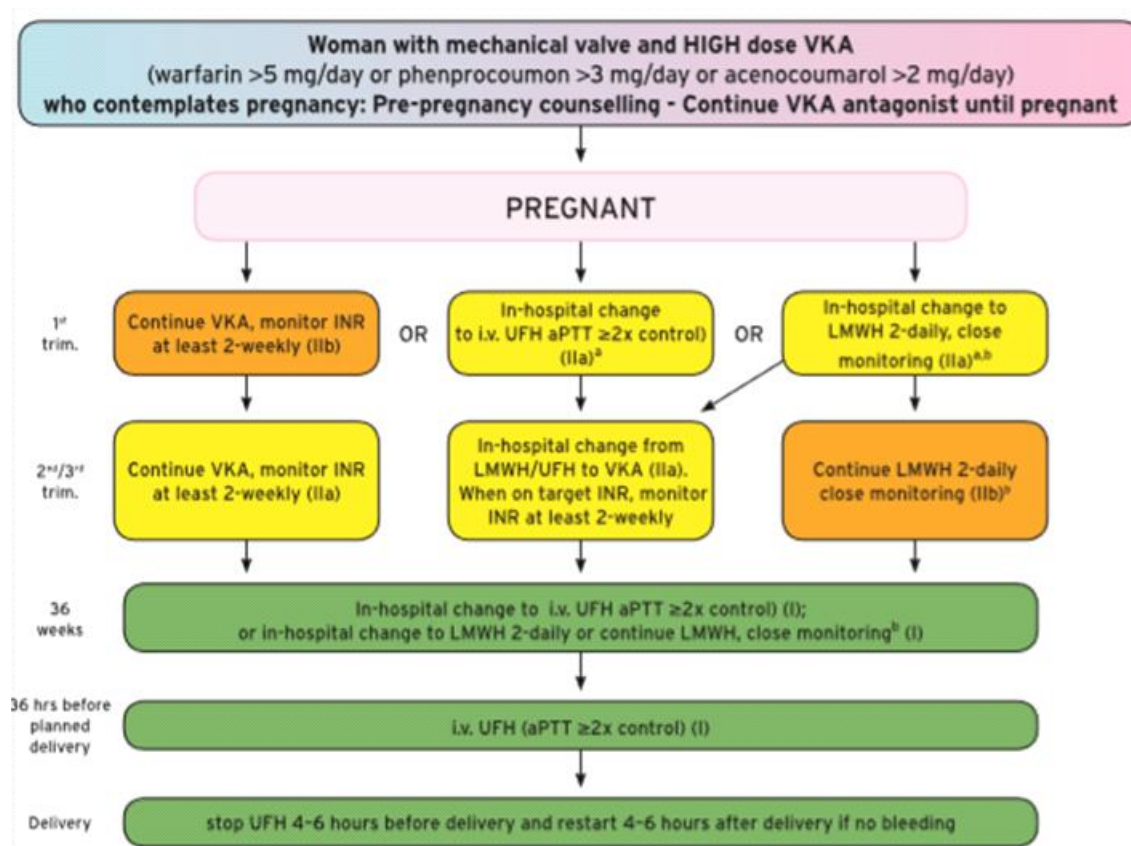
Manajemen antikoagulan pada pasien hamil dengan riwayat penggantian katup mekanik dilakukan dengan penuh kehati-hatian untuk menemukan keseimbangan antara proteksi yang adekuat terhadap kejadian tromboemboli, namun tanpa menimbulkan efek berbahaya terhadap janin di dalam kandungan. Sementara ini belum ada uji klinis terkontrol mengenai terapi antikoagulan dalam kehamilan sehingga tidak ada terapi “optimal” yang direkomendasikan.¹⁵ Berbagai literatur terkini kebanyakan hanya berbasis studi retrospektif serial dengan jumlah sampel yang kecil. Penggunaan antagonis vitamin K (Vitamin K *Antagonist* / VKA) merupakan terapi standar untuk pencegahan trombosis pada katup dan kejadian emboli pada populasi umum yang menggunakan katup jantung mekanik.^{16,17}

Bagaimanapun, VKA dapat menembus sawar plasenta dan memiliki efek teratogenik termasuk menimbulkan kelainan kongenital seperti hipoplasia regio midfasial dan kalsifikasi pada epifisis (*stippling of epiphyses*), bersamaan dengan abnormalitas sistem saraf pusat seperti hidrosefalus dan atrofi optik. Lahir mati dan keguguran juga dapat terjadi.¹⁸ Meskipun warfarin dapat menimbulkan risiko pada janin sepanjang kehamilan, namun janin paling rentan terhadap efek teratogenik selama trimester pertama. Serial kasus membuktikan kejadian embriopati sekitar 5–7% pada paparan warfarin di trimester pertama. Beberapa literatur menyatakan bahwa efek ini tergantung pada dosis paparan terhadap warfarin dimana disebutkan bahwa dosis harian < 5 mg terbukti menurunkan secara bermakna risiko toksisitas fetal.^{19,20} Vitale *et al.* menyebutkan bahwa 88% pasien hamil dengan dosis warfarin > 5 mg/hari menunjukkan komplikasi fetal dengan insidensi embriopati sebesar 9%. Sebagai perbandingan, pasien hamil dengan dosis warfarin < 5 mg/hari memiliki kemungkinan komplikasi fetal sebesar 15% dan tidak didapatkan embriopati terkait warfarin.¹⁹

McLintock *et al.* melaporkan beberapa studi dimana keterkaitan dosis warfarin dengan efek embriopati masih belum jelas. Walaupun hanya berdasarkan kasus dengan jumlah sampel kecil, terdapat lima kasus dimana embriopati terjadi pada dosis warfarin 5 mg/24 jam atau < 5 mg/24 jam, sementara terdapat 7 kasus embriopati pada dosis warfarin > 5 mg/24 jam.^{21–25} Van Heigen juga melaporkan tidak ada perbedaan bermakna dalam hal kehilangan janin atau keguguran antara warfarin dosis tinggi (>5 mg/24 jam) dan dosis rendah (5mg/24 jam atau <5 mg/24jam).⁷

Meskipun efek teratogenik terberat terjadi pada trimester pertama, fetopati terkait warfarin dilaporkan sepanjang 3 trimester pada pasien dengan penggunaan warfarin. Vitale *et al.* melaporkan keguguran (usia gestasi <20 minggu) dan kejadian lahir mati (usia gestasi >20 minggu) sebesar 63,6% dan 15%, pada pemakaian warfarin dengan dosis >5 mg/24 jam. Sebagai pembandingan pada dosis harian 5 mg atau <5 mg, diketahui kejadian lahir mati dan keguguran sebesar 5,2% dan 0%.¹⁹ Soma-Pillay *et al.* melaporkan peningkatan risiko keguguran dan lahir mati pada peningkatan dosis warfarin.²²

Literatur merekomendasikan untuk mengalihkan antikoagulan ke LMWH pada permulaan kehamilan sampai akhir trimester pertama (usia gestasi 12 minggu). LMWH dipilih sepanjang trimester pertama sebab tidak melewati sawar plasenta. Namun, LMWH tidak seefektif VKA dalam hal pencegahan tromboemboli, sehingga terdapat peningkatan risiko komplikasi maternal. UFH merupakan pilihan lain namun masih inferior dibandingkan VKA dan pasien memerlukan perawatan inap. Ginsberg *et al.* melaporkan insidensi tromboemboli



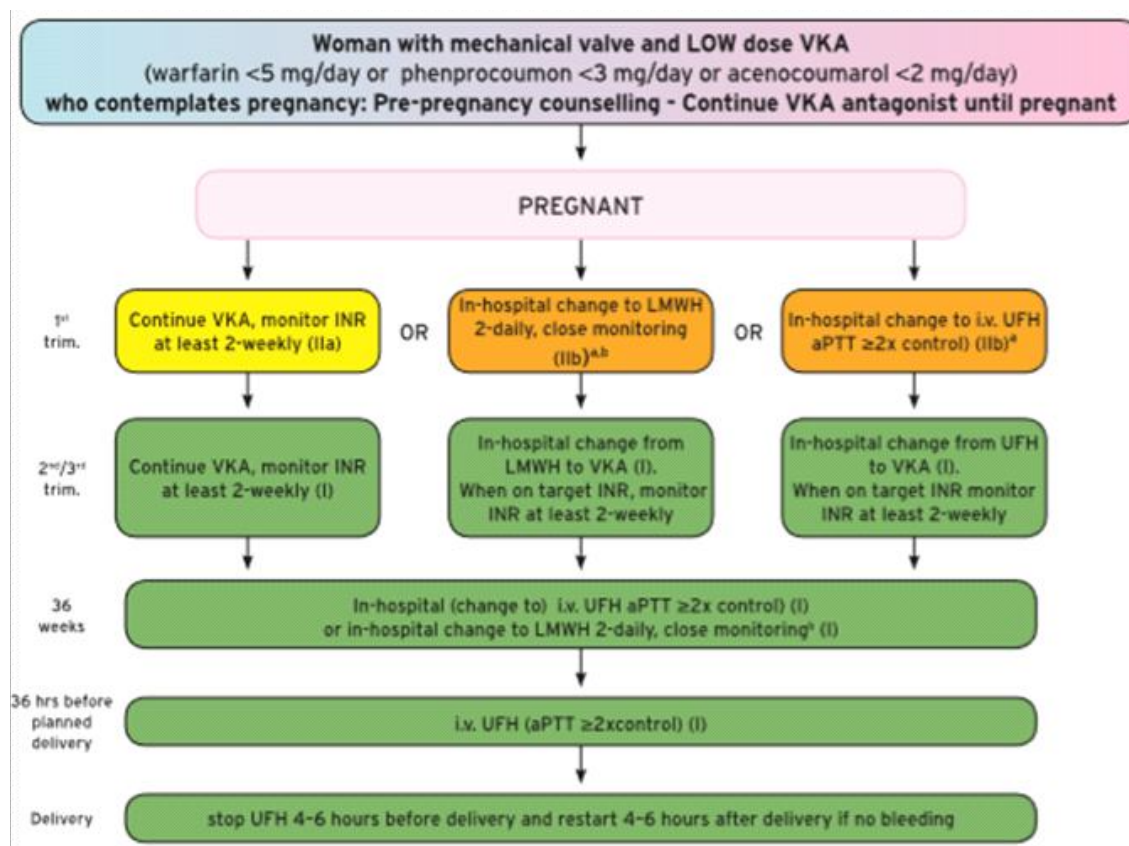
Sumber : ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2018

Gambar 2. Bagan Alur Terapi Antikoagulan pada Terapi VKA Dosis Tinggi saat Kehamilan dengan Riwayat Penggantian Katup Jantung Mekanik

pada kehamilan dengan riwayat penggantian katup jantung mekanik sebesar 3,9% pada pemakaian warfarin selama kehamilan, dibandingkan 9,2% pada pemakaian UFH selama trimester pertama dilanjutkan warfarin, dan 33% pada yang diterapi UFH sepanjang kehamilan. Kematian maternal yang terjadi pada ketiga kelompok tersebut sebesar 2, 4, and 15% yang dikaitkan dengan trombosis katup jantung.²⁶ Meschengieser *et al.* melakukan studi kohort prospektif melibatkan 92 pasien dalam kehamilan dengan riwayat penggantian katup jantung mekanik. Studi ini membandingkan antikoagulan oral sepanjang kehamilan dengan penggunaan injeksi heparin subkutan pada trimester pertama dengan dosis 12.500 unit setiap 12 jam. Didapatkan kejadian trombosis 4,92% dengan heparin dan 0,33% dengan warfarin.²⁷ Review lain oleh McIntock *et al.* melaporkan kejadian trombosis pada pemakaian LMWH sebesar 6,9% namun studi ini jumlah sampelnya kecil yaitu <5 kasus kehamilan.²⁸ Studi yang lebih besar diperlukan untuk memahami risiko kejadian trombosis pada pasien dengan kondisi hamil. Kajian sistematis terkini mengkonfirmasi risiko trombosis yang rendah pada penggunaan antikoagulan oral sepanjang

kehamilan (2,4%, 7/287 kehamilan) dibandingkan dengan UFH pada trimester pertama (10,3%, 16/156 kehamilan).²⁹

Terapi UFH sepanjang kehamilan dihubungkan dengan trombositopenia dan osteoporosis. Pasien dengan penggunaan LMWH, diperlukan monitoring terhadap level antifaktor Xa untuk memastikan efek terapeutik dari antikoagulan. Walaupun masih terjadi, risiko trombosis dikatakan rendah jika dilakukan titrasi dosis sesuai dengan level anti-Xa.²⁹⁻³³ Hal ini berhubungan dengan guideline terkini dari American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA). Manufaktur merekomendasikan baik level tertinggi (*peak level*) maupun level terendah (*trough level*) yang harus diperiksa. Dalam kajian literatur, direkomendasikan bahwa level tertinggi anti-Xa diukur 4-6 jam setelah pemakaian dengan target anti-Xa pada level 1,0-1,2 IU/ml. Sementara itu, level terendah anti-Xa 0,6-0,7 IU/ml. Level tertinggi anti-Xa tidak boleh melebihi 1,5 IU/ml.³⁴ Level tertinggi dan terendah, keduanya diperlukan untuk memastikan terapi yang optimal. Banyak peneliti telah memeriksa kedua level tersebut dan menemukan sebagian besar pasien memiliki



Sumber : ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2018

Gambar 3. Bagan Alur Terapi Antikoagulan pada Terapi VKA Dosis Rendah saat Kehamilan dengan Riwayat Penggantian Katup Jantung Mekanik

Target INR for mechanical prostheses		
Prosthesis thrombogenicity	Patient-related risk factors*	
	None	≥1
Low ^a	2.5	3.0
Medium ^c	3.0	3.5
High ^d	3.5	4.0

Sumber : ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2018

Gambar 4. Target INR pada Katup Jantung Mekanik

level terendah yang subterapeutik. Elkayam and Goland memeriksa anti-Xa pada level tertinggi dan terendah pada 30 pasien hamil yang antikoagulannya dialihkan ke LMWH sepanjang kehamilan. Delapan pasien tercatat dalam terapi antikoagulan untuk katup jantung mekanik. Keseluruhan diperiksa 187 pasang level tertinggi dan level terendah. Level tertinggi yang sesuai rekomendasi (0,7–1,2 IU/ml) tercapai hanya pada 66% pengukuran, dan 80% level terendah ditemukan pada nilai subterapeutik (<0,6 IU/ml).⁷ Tidak ada komplikasi

dilaporkan pada pasien dengan katup jantung mekanik. Quinn *et al.* memeriksa dosis LMWH pada 12 pasien dengan kasus kehamilan disertai riwayat penggantian katup jantung mekanik. Selama inisiasi terapi, pasien diberikan dua kali injeksi LMWH dengan dosis 1 mg/kg dengan pemantauan berkala terhadap anti-Xa. Didapatkan rerata peningkatan dosis LMWH sebesar 54,4% dari dosis dasar yang dibutuhkan untuk mencapai level terapi anti-Xa.³² Penulis lainnya mencatat level terendah anti-Xa yang subterapeutik pada pemakaian

Tabel 1. Rekomendasi Tatakelola Penyakit Jantung : Penggantian Katup Mekanik pada Kehamilan

Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that the valve prosthesis for a woman contemplating pregnancy is chosen in consultation with a pregnancy heart team.	I	C
It is recommended to manage pregnancy in women with mechanical valves in a centre with a pregnancy heart team.	I	C
If delivery starts while on a VKA or in less than 2 weeks after discontinuation of a VKA, caesarean section is recommended.	I	C
It is recommended to discontinue VKAs and start adjusted-dose intravenous UFH (aPTT $\geq 2\times$ control) or adjusted-dose LMWH ^c (see separate recommendations) at the 36th week of gestation.	I	C
In pregnant women on LMWH or UFH, it is recommended to perform weekly anti-Xa level monitoring or aPTT monitoring with dose adjustment (within 36 h).	I	C
In pregnant women on a VKA, it is recommended to perform INR monitoring weekly or every 2 weeks.	I	C
In pregnant women with LMWH, it is recommended to target anti-Xa levels 4–6 h post-dose at 0.8–1.2 U/ml (aortic valve prosthesis) or 1.0–1.2 IU/ml (mitral and right-sided valve prostheses).	I	C
It is recommended to replace LMWH with intravenous UFH (aPTT $\geq 2\times$ control) at least 36 h before planned delivery. UFH should be continued until 4–6 h before planned delivery and restarted 4–6 h after delivery if there are no bleeding complications.	I	C
It is recommended to anticipate the timing of delivery to ensure safe and effective peripartum anticoagulation.	I	C
Immediate echocardiography is recommended in women with mechanical valves presenting with dyspnoea and/or an embolic event.	I	C
It is recommended to implement changes in the anticoagulation regimen during pregnancy in hospital.	I	C
During the second and third trimesters until the 36th week, VKAs are recommended in women needing a low dose. ^d	I	C
A bioprostheses should be considered in young women contemplating pregnancy.	IIa	C
During the second and third trimesters until the 36th week, VKAs should be considered in women needing a high dose. ^e	IIa	C
Continuation of VKAs should be considered during the first trimester if the warfarin dose required for therapeutic anticoagulation is <5 mg/day (or phenprocoumon <3 mg/day or acenocoumarol <2 mg/day) after patient information and consent.	IIa	C
Discontinuation of VKAs between weeks 6 and 12, and replacement with adjusted-dose intravenous UFH (aPTT $\geq 2\times$ control) or adjusted-dose LMWH ^f twice daily (see separate recommendations), should be considered in patients with a warfarin dose >5 mg/day (or phenprocoumon >3 mg/day or acenocoumarol >2 mg/day).	IIa	C
During the second and third trimesters, LMWH ^f with anti-Xa level monitoring and dose adjustment (see separate recommendations) may be considered in women who need a high dose of VKA ^g after patient information and consent.	IIb	C
In pregnant women with LMWH, in addition to monitoring peak anti-Xa levels, monitoring pre-dose levels targeted at ≥ 0.6 IU/ml may be considered.	IIb	C
LMWH is not recommended when weekly anti-Xa level monitoring and dose-adjustment is not available.	III	C

aPTT = activated partial thromboplastin time; INR = international normalized ratio; LMWH = low molecular weight heparin; UFH = unfractionated heparin; VKA = vitamin K antagonist.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cThe starting dose for LMWH is 1 mg/kg body weight for enoxaparin and 100 IU/kg for dalteparin, twice daily subcutaneously.

^dLow-dose VKA: warfarin <5 mg/day (or phenprocoumon <3 mg/day or acenocoumarol <2 mg/day).

^eHigh-dose VKA: warfarin >5 mg/day (or phenprocoumon >3 mg/day or acenocoumarol >2 mg/day).

Sumber : ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy, 2018

LMWH sebagai antikoagulan pada kehamilan.^{35,36} Kondisi ini dikaitkan dengan peningkatan risiko kejadian tromboemboli.¹⁵ Meskipun data-data ini menunjukkan kebutuhan berkala untuk melakukan monitoring rutin terhadap level tertinggi dan level terendah dari anti-Xa, masih diperlukan studi prospektif lainnya. Sampai saat ini, guideline ACC/AHA tidak menyebutkan petunjuk pengukuran level tertinggi dan terendah dari anti-Xa. Meskipun level anti-Xa termonitor, belum ada data yang membuktikan bahwa pendekatan ini mempengaruhi

efek terapi antikoagulan yang konsisten sehingga mencegah trombosis dan perdarahan.^{33,35,36}

Guideline ESC 2018 menyebutkan antikoagulan oral sepanjang kehamilan dengan pengawasan INR yang ketat merupakan regimen paling aman bagi wanita hamil.^{26,29,37} Sayangnya, belum ada studi acak yang membandingkan beberapa regimen antikoagulan dalam satu penelitian. Keunggulan antara UFH atau LMWH pada trimester pertama belum terbukti, meskipun beberapa literatur menyebutkan LMWH lebih tinggi

Tabel 2. Guideline ACC/AHA mengenai Antikoagulan pada Kehamilan dengan Katup Jantung Mekanik

Class I	Class IIa	Class IIb	Class III
A therapeutic INR of 2-3 (INR of 2.5-3.5 for mitral valves) for all patients prescribed a VKA	Continue VKA during first trimester in pregnant patients if dose to achieve therapeutic INR is 5 mg per day or less with full disclosure of risks	If daily warfarin dose less than or equal to 5 mg a day to achieve therapeutic INR, adjusted LMWH at least two times a day with target anti-Xa level of 0.8 IU/ml to 1.2 IU/ml 4 to 6 hours after administration may be used during first trimester of pregnancy	LMWH should not be administered unless anti-Xa levels are monitored 4 to 6 hours after administration.
In pregnant patients, warfarin may be used to achieve therapeutic INR in second and third trimesters	LMWH at least two times a day with target anti-Xa level of 0.8 IU/ml to 1.2 IU/ml 4 to 6 hours after administration during first trimester if daily warfarin dose greater than 5 mg per day for therapeutic INR	Dose adjusted continuous intravenous UFH with aPTT at least 2 times greater than control for pregnant patients with warfarin dose less than or equal to 5 mg a day for therapeutic INR during the first trimester	—
Discontinue VKA and initiate IV UFH with activated partial thromboplastin time (aPTT) greater than two times the control before planned vaginal delivery	Adjusted continuous intravenous UFH with aPTT at least 2 times greater than control for pregnant patient if daily warfarin dose greater than 5 mg a day for therapeutic INR	—	—
Add low-dose aspirin (75 mg to 100 mg) during second and third trimesters	—	—	—

Class I: treatment should be performed or administered. Class IIa: it is reasonable to perform procedure or administer treatment. Additional studies with focused objectives needed. Class IIb: procedure or treatment may be considered. Additional studies with broad objectives needed. Class III: procedure or treatment should not be performed or administered since it is not helpful and may be harmful.

Sumber : ACC/AHA Guideline for the management of patients with valvular heart disease, 2014

efikasinya.²⁹ Pada penggunaan oral antikoagulan, direkomendasikan untuk dilakukan pemantauan INR setiap minggu sesuai dengan jenis dan lokasi katup mekanik. Pada penggunaan UFH, ketika tercapai aPTT stabil maka dimonitor seminggu sekali 4-6 jam setelah pemberian dosis pertama dengan pemanjangan ≥ 2 dari kontrol.³⁷

Pemantauan pada kasus kehamilan risiko tinggi sebaiknya dilakukan oleh tim ahli pada RS yang memadai. Efektivitas antikoagulan harus dimonitor setiap satu sampai dua minggu sesuai dengan regimen yang dipilih, termasuk pemeriksaan ekokardiografi sebulan sekali. Target INR ditentukan berdasarkan pertimbangan faktor risiko pada pasien seperti *Mitral valve replacement* (MRV) atau *tricuspid valve replacement* (TVR), riwayat tromboemboli, fibrilasi atrium, stenosis mitral derajat apapun, atau LVEF <35%. Hal lain yang dipertimbangkan adalah trombogenesis katup mekaniknya apakah tergolong ringan (jenis *Carbomedics*, *Medtronic Hall*, *ATS*, or *Medtronic Open-Pivot*, *St Jude Medical*, *On-X*, or *Sorin Bicarbon*), sedang (*bileaflet valves* jenis lainnya namun tidak ada data yang lengkap), atau tinggi (*Lillehei-Kaster*, *Omniscience*, *Starr-Edwards* (*ball-cage*), *Bjo"rkShiley*, *tilting disc valve*, dan katup mekanik pulmonal lainnya). Target INR dapat dilihat pada Gambar 4.³⁷

Rekomendasi dari Guideline ESC mengenai antikoagulan oral menyebutkan penggunaan VKA direkomendasikan pada trimester kedua dan ketiga sampai usia kehamilan 36 minggu jika dibutuhkan dosis tinggi (Kelas rekomendasi IIa, *level of evidence* / LOE C)

dengan perubahan antikoagulan dianjurkan untuk dilakukan dalam perawatan di RS (Kelas rekomendasi I, LOE C). Melanjutkan terapi dengan VKA harus dipertimbangkan pada trimester pertama kehamilan jika dosis terapeutik warfarin yang dibutuhkan <5 mg/24 jam didahului persetujuan medis oleh pasien (Kelas rekomendasi IIa, LOE C). Pada terapi VKA, pemeriksaan INR direkomendasikan setiap satu atau dua minggu (Kelas rekomendasi I, LOE C). Penghentian antikoagulan oral pada usia gestasi 6-12 minggu diikuti pengalihan ke UFH (target aPTT ≥ 2 kali kontrol) atau LMWH (dosis dua kali perhari sesuai dengan berat badan dan target level anti-Xa) harus dipertimbangkan pada pasien dengan dosis warfarin >5 mg/24 jam (Kelas rekomendasi IIa, LOE C). Terapi LMWH pada kehamilan trimester kedua dan ketiga dengan monitoring level anti-Xa dan titrasi dosis mungkin dipertimbangkan pada kebutuhan VKA dosis tinggi setelah pasien memberikan persetujuan medis (Kelas rekomendasi IIb, LOE C). Monitoring level tertinggi anti-Xa, monitoring *pre-dose level* $\geq 0,6$ IU/ml (Kelas rekomendasi IIb, LOE C), sementara target anti-Xa 4-6 jam setelah pemberian dosis terapi adalah 1,0-1,2 IU/ml khusus pada kasus MVR (Kelas rekomendasi I, LOE C). LMWH tidak direkomendasikan jika pemantauan mingguan terhadap level anti-Xa dan titrasi dosis tidak tersedia (Kelas rekomendasi III, LOE C). Dibutuhkan pengelolaan dalam bentuk tim / *pregnancy heart team* (Kelas rekomendasi I, LOE C) (Lihat Tabel 1).³⁷

Guideline terkini ACC/AHA yang dipublikasikan tahun 2014 merekomendasikan antikoagulan pada

pasien dengan katup jantung mekanik dan menyebutkan secara khusus manajemen pada kasus kehamilan. Rekomendasi kelas I adalah sebagai berikut : Untuk semua pasien yang mendapatkan VKA, misalnya warfarin, indeks terapeutik INR yang direkomendasikan adalah 2–3 (INR 2,5–3,5 untuk katup mitral). Pada pasien hamil, warfarin dapat digunakan untuk mencapai target INR pada trimester kedua dan ketiga. Direkomendasikan juga untuk menghentikan warfarin dan menginisiasi UFH intravena dengan aPTT >2 kali *baseline* sebelum merencanakan persalinan pervaginam.^{17,38} Tidak ada rekomendasi kelas I yang tersedia untuk antikoagulan pada trimester pertama (Lihat Tabel I).

Perencanaan persalinan direkomendasikan pada seluruh pasien kecuali terdapat indikasi obstetri untuk dilakukan seksio sesaria. Direkomendasikan bahwa terapi VKA dialihkan ke LMWH atau UFH pada 34–36 minggu dengan induksi persalinan atau seksio sesaria pada usia gestasi sekitar 38 minggu. UFH sebaiknya dimulai mendekati 24 jam persalinan dengan aPTT 2–3 kali *baseline*. UFH intravena sebaiknya dihentikan pada saat persalinan atau 6 jam sebelum anestesi dengan konfirmasi aPTT sudah kembali ke nilai *baseline*. UFH diinisiasi kembali 4–6 jam paska persalinan pervaginam atau 6–12 jam paska seksio sesaria dengan UFH intravena dosis 500 IU/jam dan dosis dititrasi dalam 24–48 jam selanjutnya sesuai dengan nilai aPTT. Warfarin harus diinisiasi kembali pada hari pertama paska persalinan pervaginam tanpa komplikasi atau pada 2–3 hari jika dilakukan seksio sesaria atau didapatkan komplikasi perdarahan.²⁸

Saat ini, tidak ada indikasi untuk penggunaan *direct anticoagulants* (DOACs) sebagai terapi pada pasien dengan katup jantung mekanik. Studi-studi sebelumnya menunjukkan peningkatan risiko trombotik dan perdarahan pada pemakaian DOAC.^{39,40} Saat ini DOACs tidak direkomendasikan untuk digunakan pada pasien hamil karena kemungkinannya melewati sawar plasenta. Diperlukan studi lanjutan untuk memahami efek dari pengobatan ini.⁴¹

Pada pasien hamil dengan kejadian trombotik meskipun sudah mendapatkan terapi antikoagulan yang adekuat, sejauh ini belum ada pilihan yang jelas untuk terapinya. Intervensi bedah tidak direkomendasikan. Namun, terdapat pilihan terapi untuk mengelola trombotik selama kehamilan yaitu menggunakan trombolitik seperti streptokinase atau urokinase sampai 72 jam dengan tidak ada efek negatif terhadap janin, bagaimanapun datanya masih sangat terbatas.⁴²

SIMPULAN

Antikoagulan merupakan kebutuhan pada kehamilan dengan riwayat penggantian katup jantung mekanik. Bagaimanapun, pasien dan juga dokter berhadapan dengan risiko yang besar bagi ibu maupun janin yang

dikandung. Sebelum dilakukan pemilihan antikoagulan, pasien dan keluarga harus diedukasi mengenai segala risiko yang mungkin terjadi. Berdasarkan literatur dan *guideline* terkini, terapi VKA dapat dilanjutkan selama kehamilan jika dosisnya <5 mg/24 jam. Karena jumlah dosis berhubungan dengan jumlah obat yang dibutuhkan untuk mencapai target INR, tidak ada kepastian bahwa dosis yang lebih tinggi diperlukan selama kehamilan. Akan sulit memutuskan jika diperlukan dosis harian >5 mg. Pasien dalam kasus ini mendapatkan dosis harian awal 2 mg/24 jam kemudian dengan INR terbaru pada level 1,89 diputuskan untuk menaikkan dosis warfarin menjadi 3 mg/24 jam. Dalam kehamilan trimester pertama ini diputuskan untuk melanjutkan antikoagulan dengan warfarin dengan dosis harian <5 mg (Rekomendasi kelas IIa, LOE C) dan pemantauan INR berkala dengan target 2,5–3,5 untuk katup mitral (Rekomendasi kelas I, LOE C). Pada pasien ini INR dicek tiap sebulan dengan pertimbangan masalah sosial pada pasien yaitu kesulitan untuk rutin periksa karena tempat tinggal yang jauh (pasien tinggal di Grobogan). Sejauh ini tidak ada komplikasi perdarahan ataupun kemungkinan trombotik pada pasien. Kondisi janin juga saat ini dalam keadaan baik. Pasien masih dalam observasi rutin bulanan di poli jantung dan obstetri untuk mengevaluasi kondisi ibu dan janin, telah direncanakan untuk dilakukan ultrasonografi fetal pada 14 Februari 2019 dan ekokardiografi pada 25 April 2019 untuk mengevaluasi kondisi katup mekanik mitral. Sementara itu, penggunaan warfarin direncanakan dilanjutkan sampai usia gestasi 36 minggu, kemudian dialihkan ke *unfractionated heparin* (UFH) intravena dengan target aPTT >2 kali nilai kontrol sambil melakukan perencanaan persalinan (Rekomendasi Kelas I, LOE C).

DAFTAR PUSTAKA

1. Soesanto AM. Penyakit Jantung Katup di Indonesia : masalah yang hampir terlupakan. Jurnal Kardiologi Indonesia Vol. 33, No. 4 Oktober – Desember 2012
2. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, Bonis MD, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). European Heart Journal (2017) 38, 2739–2791.
3. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Republik Indonesia. Laporan Nasional Riskesdas 2007. [Internet]. 2007 [cited 2013 Feb 7]. Available from: <http://labmandat.litbang.depkes.go.id/menu-download/menu-downloadlaporan>.
4. Ahmad S, Hartono B. Profil Kesehatan Indonesia 2005. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia; 2007.
5. Rr. Retno Suminar, Widya Istanto Nurcahyo, Akhmad Ismail. Angka Kematian Operasi Jantung RSUP Dr. Kariadi Semarang Periode Januari 2011 – Januari 2013.
6. Roudaut R, Serri K, Lafitte S. Trombosis of prosthetic heart

- valves: diagnosis and therapeutic considerations. *Heart* 2007; 93:137–42
7. Van Hagen IM, Roos-Hesselink JW, Ruys TP, Merz WM, Goland S, Gabriel H, Lelonek M, Trojnarowska O, Al Mahmeed WA, Balint HO, Ashour Z, Baumgartner H, Boersma E, Johnson MR, Hall R. Pregnancy in women with a mechanical heart valve: Data of the European Society of Cardiology Registry of Pregnancy and Cardiac Disease (ROPAC). *Circulation* 2015;132:132–142.
8. Naqvi TZ, Foster E. Anticoagulation during pregnancy. *Curr Womens Health Rep*. 2002 Apr;2(2):95–104.
9. Elkayam U, Bitar F. Valvular heart disease and pregnancy: part II: Prosthetic valves. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:403–410
10. Vause S, Clarke B, Tower CL, Hay C, Knight M. Pregnancy outcomes in women with mechanical prosthetic heart valves: A prospective descriptive population based study using the United Kingdom Obstetric Surveillance System (UKOSS) data collection system. *BJOG* 2017;124:141–11419.
11. Sillesen M, Hjortdal V, Vejstrup N, Sorensen K. Pregnancy with prosthetic heart valves – 30 years' nationwide experience in Denmark. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:448–454
12. Chan WS, Anand S, Ginsberg JS. Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves: A systematic review of the literature. *Arch Intern Med* 2000;160:191–196
13. Srivastava AR1, Modi P, Sahi S, Niwariya Y, Singh H, Banerjee A. Anticoagulation for pregnant patients with mechanical heart valves. *Ann Card Anaesth*. 2007 Jul;10(2):95–107
14. Ezemba NI, Eze JC, Onah HE, Anisiuba BC, Aghaji MA, Ezike HA. Pregnancy after heart valve replacement—case report. *Afr J Med Med Sci*. 2004 Sep;33(3):271–4
15. C. McLintock, “Anticoagulant therapy in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves: no easy option,” *Trombosis Research*, vol. 127, no. 3, pp. S56–S60, 2011
16. J. Hirsh, V. Fuster, J. Ansell, and J. L. Halperin, “American Heart Association/American College of Cardiology foundation guide to warfarin therapy,” *Circulation*, vol. 107, no. 12, pp. 1692–1711, 2003
17. R. A. Nishimura, C. M. Otto, R. O. Bonow *et al.*, “2017 AHA/ACC focused update of the 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol.135, no. 2, pp. 252–289, 2017
18. J. M. Castellano, R. L. Narayan, P. Vaishnava, and V. Fuster, “Anticoagulation during pregnancy in patients with a prosthetic heart valve,” *Nature Reviews Cardiology*, vol. 9, no. 7, pp. 415–424, 2012
19. N. Vitale, M. De Feo, L. S. De Santo, A. Pollice, N. Tedesco, and M. Cotrufo, “Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 33, no. 6, pp. 1637–1641, 1999
20. Z. Xu, J. Fan, X. Luo *et al.*, “Anticoagulation regimens during pregnancy in patients with mechanical heart valves: a systematic review and meta-analysis,” *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 32, no. 10, pp. 1248.e1–1248.e9, 2016
21. C. McLintock, “Thromboembolism in pregnancy : challenges and controversies in the prevention of pregnancy-associated venous thromboembolism and management of anticoagulation in women with mechanical prosthetic heart valves,” *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, vol. 28, no. 4, pp. 519–536, 2014
22. P. Soma-Pillay, Z. Nene, T. M. Mathivha, and A. P. Macdonald, “The effect of warfarin dosage on maternal and fetal outcomes in pregnant women with prosthetic heart valves,” *Obstetric Medicine*, vol. 4, no. 1, pp. 24–27, 2011
23. Y. Yinon, S. C. Siu, C. Warshafsky *et al.*, “Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves,” *American Journal of Cardiology*, vol. 104, no. 9, pp. 1259–1263, 2009
24. B. Mazibuko, H. Ramnarain, and J. Moodley, “An audit of pregnant women with prosthetic heart valves at a tertiary hospital in South Africa: a five-year experience,” *Cardiovascular Journal of Africa*, vol. 23, no. 4, pp. 216–221, 2012
25. M. Cotrufo, M. DeFeo, L. S. DeSanto *et al.*, “Risk of warfarin during pregnancy with mechanical valve prostheses,” *Obstetrics & Gynecology*, vol. 99, no. 1, pp. 35–40, 2002
26. J. S. Ginsberg, W. S. Chan, S. M. Bates, and S. Kaatz, “Anticoagulation of pregnant women with mechanical heart valves,” *Archives of Internal Medicine*, vol. 163, no. 6, pp. 694–698, 2003
27. S. S. Meschengieser, C. G. Fondevila, M. T. Santarelli, and M. A. Lazzari, “Anticoagulation in pregnant women with mechanical heart valve prostheses,” *Heart*, vol. 82, no. 1, pp. 23–26, 1999
28. C. McLintock, L. M. E. McCowan, and R. A. North, “Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin,” *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, vol. 116, no. 12, pp. 1585–1592, 2009
29. Abildgaard U, Sandset PM, Hammerstrom J, Gjestvang FT, Tveit A. Management of pregnant women with mechanical heart valve prosthesis: thromboprophylaxis with low molecular weight heparin. *Thromb Res* 2009;124:262–267
30. Oran B, Lee-Parritz A, Ansell J. Low molecular weight heparin for the prophylaxis of thromboembolism in women with prosthetic mechanical heart valves during pregnancy. *Thromb Haemost* 2004;92:747–751
31. McLintock C, McCowan LM, North RA. Maternal complications and pregnancy outcome in women with mechanical prosthetic heart valves treated with enoxaparin. *BJOG* 2009;116:1585–1592
32. Quinn J, VonKlempner K, Brooks R, Peebles D, Walker F, Cohen H. Use of high intensity adjusted dose low molecular weight heparin in women with mechanical heart valves during pregnancy: a single-center experience. *Haematologica* 2009; 94:1608–1612
33. Yinon Y, Siu SC, Warshafsky C, Maxwell C, McLeod A, Colman JM, Sermer M, Silversides CK. Use of low molecular weight heparin in pregnant women with mechanical heart valves. *Am J Cardiol* 2009;104:1259–1263
34. U. Elkayam and S. Goland, “The search for a safe and effective anticoagulation regimen in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves,” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 59, no. 12, pp. 1116–1118, 2012
35. L. A. Barbour, J. L. Oja, and L. K. Schultz, “A prospective trial that demonstrates that dalteparin requirements increase in pregnancy to maintain therapeutic levels of anticoagulation,” *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 191, no. 3, pp. 1024–1029, 2004
36. E. Friedrich and A. B. Hameed, “Fluctuations in anti-factor Xa levels with therapeutic enoxaparin anticoagulation in pregnancy,” *Journal of Perinatology*, vol. 30, no. 4, pp. 253–257, 2009
37. Regitz-Zagrosek R, Lundqvist CB, Borghi C, Cifkova R, Ferreira R, Foidart JM. *et al.* ESC Guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy The Task Force on the Management of Cardiovascular Diseases during Pregnancy of the European Society of Cardiology (ESC), *European Heart Journal* (2018) 39, 3165–3241
38. R. A. Nishimura, C. M. Otto, R. O. Bonow *et al.*, “2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart

- disease are port of the American College of Cardiology/ American Heart Association task force on practice guidelines, "Circulation, vol. 63, no. 23, pp. 2440–2492, 2014
39. A. Shazly and A. Afifi, "RE-ALIGN: first trial of novel oral anticoagulant in patients with mechanical heart valves the search continues," *Global Cardiology Science and Practice*, vol. 2014, no. 1, pp. 88–89, 2014
 40. C.B. Granger, J.W. Eikelboom, S.J. Connolly *et al.*, "Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves," *New England Journal of Medicine*, vol. 369, no. 13, pp. 1206–1214, 2013
 41. J. I. Weitz, "Expanding use of new oral anticoagulants," *F1000 Prime Reports*, vol. 6, p. 93, 2014
 42. P. G. Pieper, A. Balci, and A. P. Van Dijk, "Pregnancy in women with prosthetic heart valves," *Netherlands Heart Journal*, vol. 16, no. 12, pp. 406–411, 2008