

Plasenta ilişkili gebelik komplikasyonları ve trombofili

Dr. Kadir Acar

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

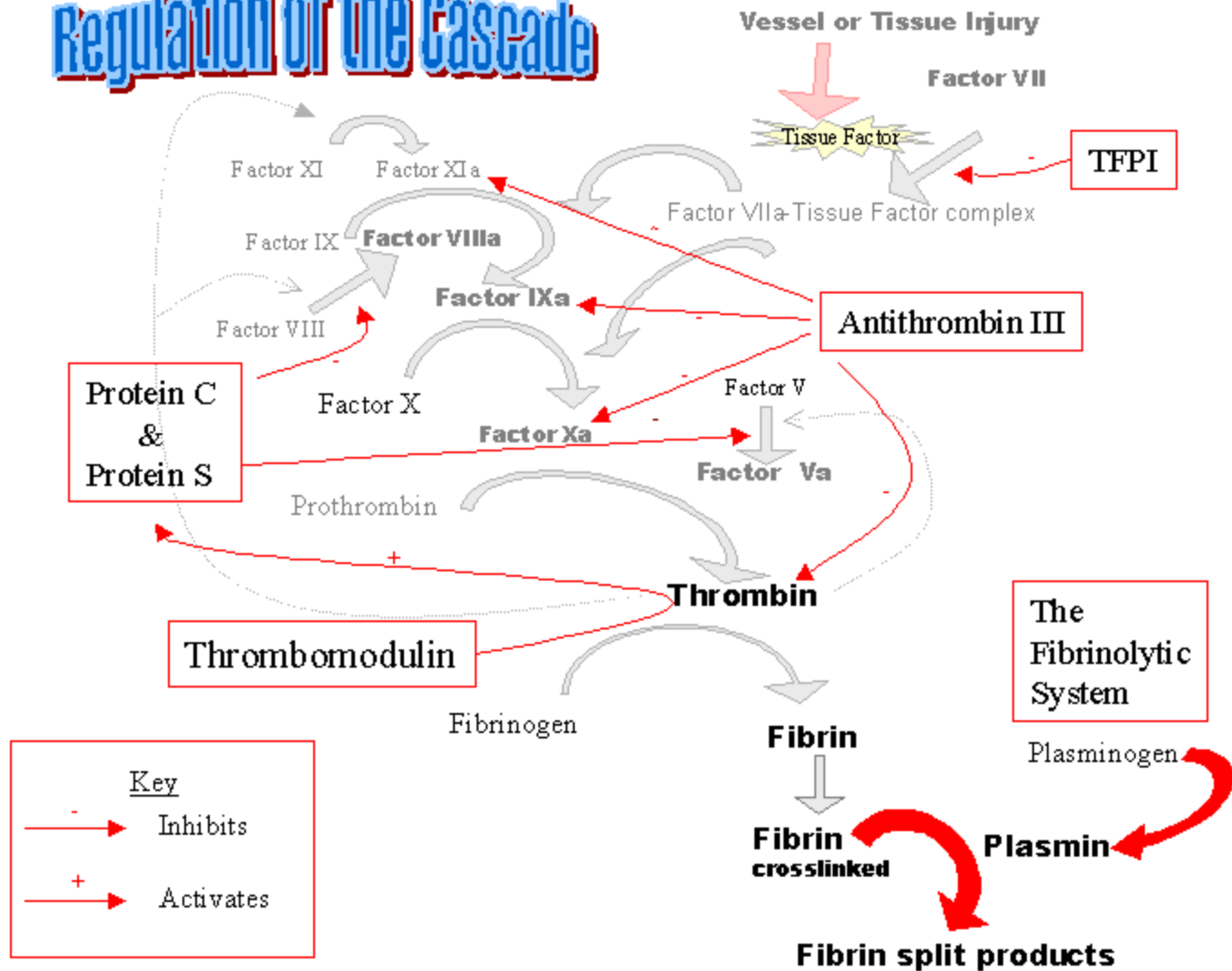
Erişkin Hematoloji BD.

Trombofili nedir?

- Trombofili tromboza eğilim oluşturan durumları tanımlamakta kullanılan bir terimdir.
- Trombofili tromboza eğilim oluşturan hemostatik mekanizmalardaki bozukluklar olarak adlandırılabilir.

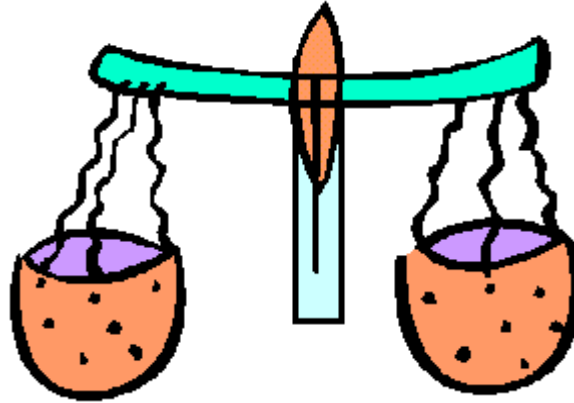
- Koagulasyon sistemi aktive olduğunda bunu kontrol edecek olan
 - doğal antikoagulan proteinlerin eksikliği
 - veya
 - bunların genetik kodlamasındaki değişiklikler nedeniyle oluşan yapısal bozukluklar hiperkoagulabiliteye yol açar.

Regulation of the Cascade



Koagulasyon sisteminin kontrolü

- Koagulasyon sistemi koagulasyon proteinlerinin, doğal antikoagulanların (PC, PS ve AT) ve fibrinolitik sürecin aktivasyonu ile kontrol edilir.
- Hemostazın sağlanmasındaki bu dengede herhangi biri lehine bozulma olduğunda **kanama** veya **pıhtılaşma** eğilimi oluşur.



Trombofili nedenleri nelerdir?

- Kalıtsal nedenler
- Kazanılmış nedenler

Kalıtsal trombofili nedenleri

- Antitrombin III eksikliği (1965)
- Protein C eksikliği (1981)
- Protein S eksikliği (1984)
- Faktör V Leiden (aktive protin C direnci) (1993)
- Protrombin gen mutasyonu (1996)
- Homozigot MTHFR gen mutasyonu
- Faktör VIII yüksekliği
- ...

Kazanılmış trombofili nedenleri

- Antifosfolipid sendromu
- Kazanılmış aktive PC direnci
- Hiperhomosisteinemi
- ...

	Toplumda ki sıklığı (%)	Trombozda ki sıklığı (%)
Antitrombin III eksikliği	0.02	0.5-1
Protein C eksikliği	0.3	3
Protein S eksikliği	0.1	1-2
Faktör V Leiden mutasyonu	3-6 (2-15)	20-50
Protrombin gen mutasyonu	1-2	6
Homozigot MTHFR gen mutasyonu	10-20	?

- Preeklamsi, Fetal büyüme geriliği (FGR) ve abruption plasenta gibi komplikasyonlarda plasentada iskemik lezyonlar – infarktların eşlik ettiği komplikasyonlar olarak biliniyor
- antifosfolipid sendromunda da benzer şekilde plasental infarktlar gözlenmiş

Trombofili ve Gebelik

- Hipotez
 - Trombofili;
 - Koagulasyon aktivasyonu
 - Plasental mikro-vasküler fibrin birikimi = trombozlar
 - Plasental kan akımının azalması ve infarktler
 - Endotel fonksiyonlarında bozulma
 - Trofoblastlarda büyüme ve farklılaşmayı etkileyerek
 - maternal sirkülasyona trofoblast invazyonunda bozulma
 - Plasental yetmezlik riskini artırabilir

Many A. Obstet Gynecol 2001;98:1041-1044.
Gris JC. Thromb Haemost 1999;81:891-899.

Trombofili ve gebelik komplikasyonları

- Sonuç olarak ta Trombofilinin plasenta ilişkili
 - Preeklampsi
 - Fetal büyüme geriliği, intrauterin büyüme geriliği
 - Abrution plasenta
 - Gebelik kaybı

gibi plasenta ilişkili gebelik komplikasyonları ile ilişkili olabileceği ileri sürülmüş

Kupfermanc MJ. N Engl J Med. 1999;340:9-13.

Kupfermanc MJ. Acta Obstet Gynecol Scand. 2000;79:963-967.

Severe Preeclampsia and High Frequency of Genetic Thrombophilic Mutations

M. J. KUPFERMINC, MD, G. FAIT, MD, A. MANY, MD, D. GORDON, MD,
A. ELDOR, MD, AND J. B. LESSING, MD

Table 2. Prevalence of Inherited and Acquired Thrombophilias in Study Women and Women With Normal Pregnancies

Thrombophilia	Study women n = 63 (%)	Women with normal pregnancies n = 126 (%)	Odds ratio (95% CI)	P
Factor V +/+ and +/-	15 (24)	8 (6.3)	4.6 (1.8, 11.6)	.001
MTHFR +/+	15 (24)	12 (10)	3.0 (1.3, 6.8)	.008
PT +/-	5 (8)	4 (3)	2.6 (0.7, 10.2)	.14
All genetic mutations	35 (56)	24 (19)	5.3 (2.7, 10.3)	.001
PS	5 (8)	1 (0.8)	10.7 (1.2, 94.3)	.008
PC	0	0	NA	NA
AT III	0	0	NA	NA
ACA	2 (3)	0	NA	.11*
All thrombophilias	42 (67)	25 (19.8)	8.0 (4.1, 15.9)	.001

CI = confidence interval; +/+ = homozygote; +/- = heterozygote; MTHFR = methylenetetrahydrofolate reductase mutation; PT = prothrombin mutation; PS = protein S deficiency; PC = protein C deficiency; NA = nonapplicable; AT III = antithrombin-III deficiency; ACA = anticardiolipin antibodies.

* = Fisher exact test.

- Trombofili ve ciddi PE arasında ilişki olduğunu
- Ciddi PE hastalarında trombofili taraması yapılmasını öneriyorlar

Thrombophilia Is Significantly Associated With Severe Preeclampsia

Results of a Large-Scale, Case-Controlled Study

Giorgio Mello, Elena Parretti, Luca Marozio, Cristina Pizzi, Andrea Lojacono, Tiziana Frusca, Fabio Facchinetti, Chiara Benedetto

TABLE 1. Prevalence of Inherited or Acquired Thrombophilia in Severe PE

Thrombophilic Defect	Patients With Severe PE (n=406)	Controls (n=406)	Odds Ratio (95% CI)	<i>P</i>
Factor V Leiden ^{+/+} or ^{+/-}	68 (16.7%)	15 (3.7%)	5.2 (2.9–9.8)	0.000001
Factor II G20210A ^{+/-}	44 (10.8%)	8 (2.0%)	6.0 (2.7–14.1)	0.000001
MTHFR ^{+/+}	49 (12.1%)	3 (3.2%)	4.1 (2.1–4.2)	0.000037
Hyperhomocysteinemia	49 (12.1%)	21 (5.2%)	2.5 (1.4–4.4)	0.00073
PS, PC, or AT deficiencies	3 (0.7%)	2 (0.5%)	1.2 (0.6–2.5)	0.95
Antiphospholipid antibodies	52 (12.8%)	15 (3.7%)	3.8 (2.1–7.2)	0.000044
Combined defects	59 (14.5%)	4 (1.0%)	17.1 (5.9–55.9)	0.000001
Any defect	206 (50.7%)	70 (17.2%)	4.9 (3.5–6.9)	0.000001

PS indicates protein S; PC, protein C; AT, antithrombin.

χ^2 test, 2-way, and Fisher's exact test were used when needed.

**TABLE 3. Factors Associated With Severe PE
(multivariate analysis)**

Risk Factors	Adjusted Odds Ratio	95% CI
Prepregnancy BMI >25	1.8	(0.8–4.4)
Family history of PE (mother or sister)	4.2	(1.4–10.9)
Family history of thromboembolism	5.1	(2.1–12.8)
Factor V Leiden ^{+/+} or ^{+/-}	5.7	(1.6–15.8)
Factor II G20210A ^{+/-}	2.8	(1.5–8.8)
Hyperhomocysteinemia	3.9	(1.7–13.7)
Antiphospholipid antibodies	1.5	(0.5–10.5)
Combined thrombophilic defects	8.8	(2.5–22.1)

- sonuç olarak ta ciddi komplikasyonları olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir (%50,7 vs %17.2).
- Buna karşılık ılımlı PE bulunan gebelerde bu anlamlı bir ilişki gösterilememiştir (%16.7 vs %14.9).

Inherited thrombophilia and preeclampsia within a multicenter cohort: the Montreal Preeclampsia Study

Susan R. Kahn, MD, MSc; Robert Platt, PhD; Helen McNamara, MD, MSc; Rima Rozen, MD, PhD; Moy Fong Chen, MD; Jacques Genest Jr, MD; Lise Goulet, MD, PhD; John Lydon, PhD; Louise Seguin, MD, MPH; Clement Dassa, PhD; André Masse, MD; Guylaine Asselin, MD; Alice Benjamin, MD; Louise Miner, MD; Antoinette Ghanem, RN, MSc; Michael S. Kramer, MD

TABLE 4
DNA mutations associated with inherited thrombophilia and hyperhomocysteinemia in patients with preeclampsia and control subjects

Variable	Patients (n = 113)	Control subjects (n = 443)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR ^a (95% CI)	Patients with early-onset or severe preeclampsia (n = 51)	Crude OR ^b (95% CI)
DNA polymorphism ^c						
Factor V Leiden or prothrombin G20210A or MTHFR C677T (homozygous)	16 (14.3%)	91 (20.6%)	0.6 (0.4-1.1)	0.6 (0.3-1.3)	6 (11.8%)	0.5 (0.2-1.2)
Factor V Leiden ^d	6 (5.4%)	22 (5.0%)	1.1 (0.4-2.7)	1.0 (0.4-3.1)	3 (5.9%)	1.2 (0.3-4.1)
Prothrombin G20210A ^e	3 (2.7%)	8 (1.8%)	1.5 (0.4-5.7)	1.8 (0.3-4.7)	1 (2.0%)	1.1 (0.1-8.8)
MTHFR C677T (homozygous)	8 (7.1%)	64 (14.5%)	0.5 (0.2-1.0)	0.5 (0.2-1.1)	2 (3.9%)	0.2 (0.1-1.0)
Homocysteine ^f						
Homocysteine levels > 75th percentile	19 (17.0%)	113 (25.7%)	0.6 (0.3-1.0)	0.8 (0.4-1.4)	11 (21.6%)	0.7 (0.3-1.3)

Kahn SR Am J Obstet Gynecol 2009;200:151.e1-151.e9

- PE gebelerde plasenta perfüzyonun da azalmaya ait bulgulara daha sık olarak (%63.2 vs %46.2) saptanmış olmasına karşın
- trombofilik mutasyonyonlara daha sık rastlanmamış (%14.3 vs %20.6)

Inherited thrombophilias and adverse pregnancy outcomes: a case-control study in an Australian population

JOANNE M. SAID^{1,2}, JOHN R. HIGGINS^{1,2,3}, ERIC K. MOSES^{1,2,4}, SUSAN P. WALKER^{2,5}, PAUL T. MONAGLE^{6,7} & SHAUN P. BRENNECKE^{1,2}

Table 2. The prevalence of inherited thrombophilia polymorphisms amongst case and control women included in this study.

Thrombophilia	Prevalence amongst cases (n=115)		Prevalence amongst controls (n=115)	
	n	Percentage	n	Percentage
Factor V Leiden heterozygous	8	7.0	3 n.s.	2.6
Prothrombin gene mutation	6	5.2	7 n.s.	6.0
<i>MTHFR</i> 677 homozygous	12	10.4	13 n.s.	11.3
<i>MTHFR</i> 677 heterozygous	46	40.0	49 n.s.	42.6
<i>MTHFR</i> 1298 homozygous	11	9.6	13 n.s.	11.3
<i>MTHFR</i> 1298 heterozygous	49	42.6	54 n.s.	47.0
Thrombomodulin homozygous	4	3.5	4 n.s.	3.5
Thrombomodulin heterozygous	35	30.4	27 n.s.	23.5

n.s. indicates that the differences are not statistically significant.

- Kalıtsal trombofili prevelansı gebelik komplikasyonları (preeklamsi, fetal büyüme geriliği ve abruptio plasenta) ve kontrol grubunda benzer olarak bulunmuş
- Plasenta ilişkili gebelik komplikasyonları ile trombofili ilişkisi olmadığı vurgulanmıştır

Ciddi PE - Trommbofili

- Meta-analizde ciddi PE ve trombofili ilişkisi değerlendirilmiş ve

FVL - PE

1.1.2 Pre-eclampsia

Said 2010	5	93	98	1633	16.5%	0.89 [0.35, 2.24]
Clark 2008	3	141	63	3731	7.4%	1.27 [0.39, 4.08]
Dudding 2008	17	243	204	4206	34.1%	1.48 [0.88, 2.46]
Karakantza 2008	0	13	8	379	1.0%	1.62 [0.09, 29.52]
Rodger 2007 (1)	4	128	76	2783	10.7%	1.15 [0.41, 3.19]
Lindqvist 2006	5	257	34	2137	11.8%	1.23 [0.48, 3.17]
Dizon-Townson 2005	5	134	141	4751	12.3%	1.27 [0.51, 3.14]
Salomon 2004	1	38	28	605	5.3%	0.56 [0.07, 4.21]
Murphy 2000	0	13	12	548	1.0%	1.59 [0.09, 28.26]
Subtotal (95% CI)		1060		20773	100.0%	1.23 [0.89, 1.70]

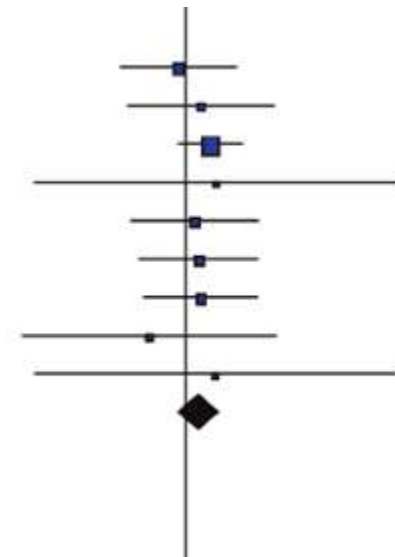
Total events

40

664

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.64$, $\text{df} = 8$ ($P = 0.99$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 1.24$ ($P = 0.22$)



PGM - PE

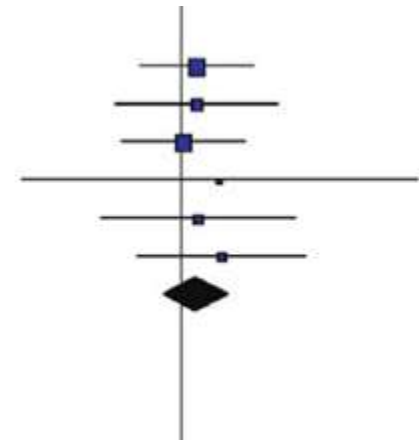
2.1.2 Pre-eclampsia

Silver 2010	6	157	123	4010	30.9%	1.26 [0.54, 2.90]
Said 2010	3	41	100	1685	15.3%	1.25 [0.38, 4.12]
Dudding 2008	5	239	85	4176	31.2%	1.03 [0.41, 2.56]
Karakantza 2008	0	12	8	380	1.9%	1.75 [0.10, 32.09]
Rodger 2007 (1)	2	60	75	2851	10.4%	1.28 [0.31, 5.32]
Salomon 2004	3	40	26	603	10.4%	1.80 [0.52, 6.22]
Subtotal (95% CI)		549		13705	100.0%	1.25 [0.79, 1.99]

Total events 19 417

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.56$, $\text{df} = 5$ ($P = 0.99$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 0.95$ ($P = 0.34$)



- FVL-PE ilişkisi kurulamamış
 - %3.8 vs %3.2
- PGM-PE ilişkisi kurulamamış
 - %3.5 vs %3.0
- Meta-analiz sonucunda trombofilik mutasyonlar ile PE arasında ilişki kurulamamış

Trombofili ve IUGR

- IUGR olanlarda trombofilik faktörlere bakılmış ve
- FVL %13 vs %2.2
- PGM %12 vs %2.2
- Trombofili ile iugr arasında ilişki olduğunu öne sürmüşler

de Vries JJ Br J Obstet Gynecol 1997;104(11):1248-54
Martinelli P Haematologica 2001;86:428-431

- IUGR olan 493 hasta ve 472 kontrol grubu
 - MTHFR (OR 1.55)
 - FVL (OR 1.18)
 - PGM (OR 0.92)
- IUGR ile trombofili arasında ilişki tespit edilememiş

- Prospektif olarak daha nullipar hastalarda dopler ile uterin, plasental ve umbilikal arterde kan akımı direnci bakılmış
- Kalıtsal ve kazanılmış trombofili taraması yapılmış
- PE olan ve olmayan trombofilik hastalar karşılaştırılmış
 - %5.2 vs %4.3 benzer bulunmuş
 - 31. haftada IUGR (%7.9 vs %11.1) fark saptanmamış

FVL ve PGM - IUGR

- Meta-analizde IUGR ve trombofili ilişkisi değerlendirilmiş ve

IUGR - FVL

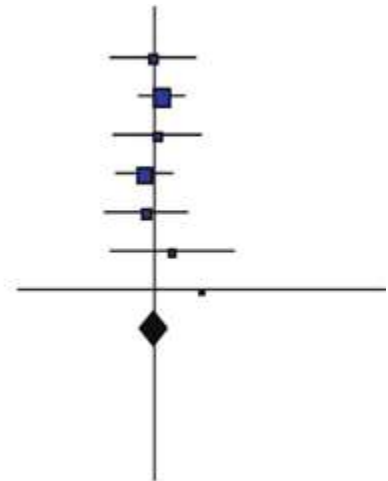
1.1.3 SGA

Said 2010	10	93	179	1633	11.1%	0.98 [0.50, 1.92]
Dudding 2008	33	587	368	7282	33.5%	1.12 [0.78, 1.61]
Rodger 2007 (1)	9	128	188	2783	9.9%	1.04 [0.52, 2.09]
Lindqvist 2006	23	257	221	2137	27.9%	0.85 [0.54, 1.34]
Dizon-Townson 2005	10	124	403	4428	13.1%	0.88 [0.46, 1.69]
Salomon 2004	5	38	62	603	4.1%	1.32 [0.50, 3.51]
Murphy 2000	0	13	9	548	0.3%	2.10 [0.12, 38.02]
Subtotal (95% CI)		1240		19414	100.0%	1.00 [0.80, 1.25]

Total events 90 1430

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 1.59$, $\text{df} = 6$ ($P = 0.95$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 0.01$ ($P = 0.99$)



Rodger MA PLoSMedicine 2010;7:1-12

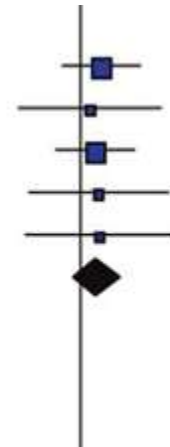
IUGR - PGM

2.1.3 SGA

Silver 2010	17	157	338	4010	33.4%	1.32 [0.79, 2.21]
Said 2010	5	41	184	1685	11.3%	1.13 [0.44, 2.92]
Dudding 2008	16	591	162	7251	35.0%	1.22 [0.72, 2.05]
Rodger 2007 (1)	5	60	190	2851	10.6%	1.27 [0.50, 3.22]
Salomon 2004	5	39	62	602	9.7%	1.28 [0.48, 3.40]
Subtotal (95% CI)		888		16399	100.0%	1.25 [0.92, 1.70]
Total events	48		936			

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.10$, $\text{df} = 4$ ($P = 1.00$); $I^2 = 0\%$

Test for overall effect: $Z = 1.46$ ($P = 0.15$)



- Meta-analiz sonuçları FVL ve PGM IUGR riskini artırmadığı göstermiştir.

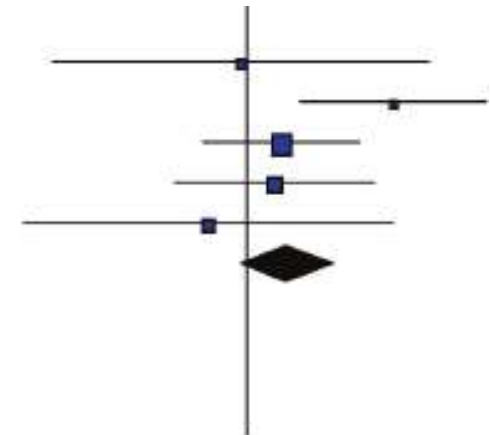
Abruption placentae FVL

1.1.4 Placental Abruptio

Said 2010	0	93	9	1633	11.3%	0.91 [0.05, 15.83]
Karakantza 2008	3	13	12	379	6.8%	9.18 [2.23, 37.68]
Rodger 2007 (1)	3	128	39	2783	36.9%	1.69 [0.51, 5.54]
Lindqvist 2006	2	257	11	2137	25.8%	1.52 [0.33, 6.88]
Dizon-Townson 2005	0	134	31	4751	19.1%	0.55 [0.03, 9.15]
Subtotal (95% CI)		625		11683	100.0%	1.85 [0.92, 3.70]
Total events	8		102			

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 5.98$, $\text{df} = 4$ ($P = 0.20$); $I^2 = 33\%$ (0 - 75%)

Test for overall effect: $Z = 1.72$ ($P = 0.08$)

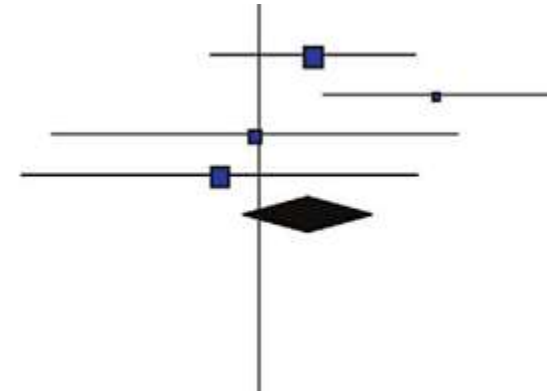


Abortio placentae PGM

2.1.4 Placental Abruption

Silver 2010	2	157	24	4010	37.4%	2.14 [0.50, 9.15]
Said 2010	2	41	7	1685	6.6%	12.29 [2.47, 61.08]
Karakantza 2008	0	12	15	380	20.6%	0.94 [0.05, 16.67]
Rodger 2007 (1)	0	60	40	2851	35.3%	0.57 [0.03, 9.44]
Subtotal (95% CI)		270		8926	100.0%	2.02 [0.81, 5.02]
Total events	4		86			

Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 5.94$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.11$); $I^2 = 49\%$ (0 - 83%)
Test for overall effect: $Z = 1.50$ ($P = 0.13$)



- Meta-analiz sonuçları FVL ve PGM abruption plasenta riskini artırmadığı zayıfta olsa artırabileceğini,
- ancak daha ileri çalışmalara gerek olduğunu belirtmişlerdir.

Genetic Thrombophilias and Intrauterine Growth Restriction

A Meta-analysis

Francesca Facco, MD, Whitney You, MD, and William Grobman, MD, MBA

- Meta-analizlerde, erken dönem, özellikle retrospektif çalışmalarda Trombofilik faktörlerle PE, IUGR ve abruption plasenta arasında ilişki olabileceği belirtilmesine karşın
- son dönem yayınlarında ve prospektif çalışmalar da bu ilişki gösterilemediği vurgulanmış.
- “Publication Bias”

Facco F Obstet Gynecol 2009;113:1206-16

Low-Molecular-Weight Heparin Lowers the Recurrence Rate of Preeclampsia and Restores the Physiological Vascular Changes in Angiotensin-Converting Enzyme DD Women

Giorgio Mello, Elena Parretti, Cinzia Fatini, Chiara Riviello, Francesca Gensini, Mauro Marchionni, Gian Franco Scarselli, Gian Franco Gensini, Rosanna Abbate

- LMWH tedavisinin uetroplasental kan akımındaki direnci düşürdüğü ve
- PE'nin tekrarlama riskini azalttığını belirmişler

Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial

E. REY,* P. GARNEAU,† M. DAVID,‡ R. GAUTHIER,§ L. LEDUC,§ N. MICHON,* F. MORIN,* C. DEMERS,¶ S. R. KAHN,** L. A. MAGEE†† and M. RODGER‡‡

Table 3 Main pregnancy outcomes

	Dalteparin <i>n</i> = 55	No Dalteparin <i>n</i> = 55	OR or mean difference (95% CI)
Primary composite outcome*	3 (5.5%)	13 (23.6%)	0.15 (0.03–0.70)†
Severe pre-eclampsia	1 (1.8%)	8 (14.5%)	
Birthweight ≤ 5th percentile‡	2 (3.8%)	4 (7.7%)	
Major <i>abruptio placentae</i>	0 (0%)	2 (3.6%)	
Secondary outcomes			
Non-severe pre-eclampsia	2 (3.6%)	3 (5.5%)	0.65 (0.11–4.08)
Birthweight 6–10 percentile‡	2 (3.8%)	8 (15.4%)	0.22 (0.04–1.07)
Gestational age at delivery (weeks)	36.2 (4.9)	35.8 (5.5)	0.38 (–1.59–2.35)
Fetal loss before 20 weeks	2 (3.6%)	2 (3.6%)	1.0 (0.17–7.36)
Fetal loss after 20 weeks	1 (1.8%)	2 (3.6%)	0.49 (0.04–5.58)

Data are number (%) or mean (SD). *One woman may have more than one event among the three complications. †Adjusted OR for aspirin use and ethnicity; OR = 0.17, 95% CI 0.04–0.63 after the interim analysis. ‡Available only in newborns delivered after 22 weeks of gestation (*n* = 53 in the dalteparin group and *n* = 52 in the no dalteparin group).

- Daha önce gebelik komplikasyonu olan trombofilik hastalarda LMWH ile yapılan ilk randomize çalışma
- Hesaplanan hasta sayısına ulaşılamadan çalışma sonlandırılmış ve
- 69 tane hasta çeşitli nedenlerde çalışma dışı bırakılmış

Abrution plasenta LMWH

- Ocak 2000-Ocak 2009, prospektif bir çalışma
- Gebelik kaybının eşlik etmediği abruption plasta olgularında LMWH (enoxaparin) ile yapılan tedavinin etkin olduğunu
- %12.5 vs %31.2 ($p < 0.01$)
- Abrution plasenta gelişimini önlemek için LMWH kullanılabileceğini ve bununda erken gebelik döneminde başlanması gerektiğini vurgulamışlar

Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia

Michael Kupferminc, Eli Rimon, Ariel Many, Sharon Maslovitz, Joseph B. Lessing and Ronni Gamzu

Table 1 Adverse outcomes in the study and control groups before treatment

	LMWH (study group, <i>n</i> = 32)	No treatment (control group, <i>n</i> = 40)	<i>P</i> -value
Severe preeclampsia	10 (31%)	12 (30%)	NS
FGR ≤ 5th percentile	9 (28%)	11 (27.5%)	NS
Stillbirth > 20 weeks	6 (19%)	8 (20%)	NS
Placental abruption	7 (22%)	9 (22.5%)	NS

FGR, fetal growth restriction; LMWH, low molecular weight heparin.

Table 2 Placental findings in the study and control groups

	LMWH (study group, <i>n</i> = 32)	No treatment (control group, <i>n</i> = 40)	<i>P</i> -value
Villous infarcts ^a	16 (50%)	22 (55%)	NS
Multiple infarcts ^a	8 (25%)	10 (25%)	NS
Fibrinoid necrosis ^a	6 (19%)	8 (20%)	NS
Vessel thrombosis ^a	7 (22%)	6 (15%)	NS
Placental abruption ^a	7 (22%)	9 (22.5%)	NS
Spiral artery thrombosis ^a	8 (25%)	7 (17.5%)	NS
Perivillous fibrin deposition ^a	6 (19%)	7 (17.5%)	NS

LMWH, low molecular weight heparin. ^aIn many patients combined placental findings were found.

Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia

Michael Kupferminc, Eli Rimon, Ariel Many, Sharon Maslovitz, Joseph B. Lessing and Ronni Gamzu

Table 3 Adverse outcomes in the study and control groups after treatment

	LMWH (study group, <i>n</i> = 32)	No treatment (control group, <i>n</i> = 40)	RR (95% CI)	<i>P</i> -value
Severe preeclampsia	1 (3.13%)	8 (20%)	1.21 (1.025 – 1.43)	0.037
FGR ≤ 5th percentile	2 (6.25%)	9 (22.5%)	1.21 (1.001 – 1.46)	0.09
Stillbirth > 20 weeks	0	1 (2.5%)		0.5
Placental abruption	0	6 (15%)		0.03
Total adverse outcome	3 (9.4%)	24 (60%)	2.26 (1.5 – 3.36)	0.0001

CI, confidence interval; FGR, fetal growth restriction; LMWH, low molecular weight heparin; RR, relative risk.

Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia: the FRUIT-RCT

J. I. P. DE VRIES,* M. G. VAN PAMPUS,† W. M. HAGUE,‡ P. D. BEZEMER,§ J. H. JOOSTEN*
and ON BEHALF OF FRUIT INVESTIGATORS

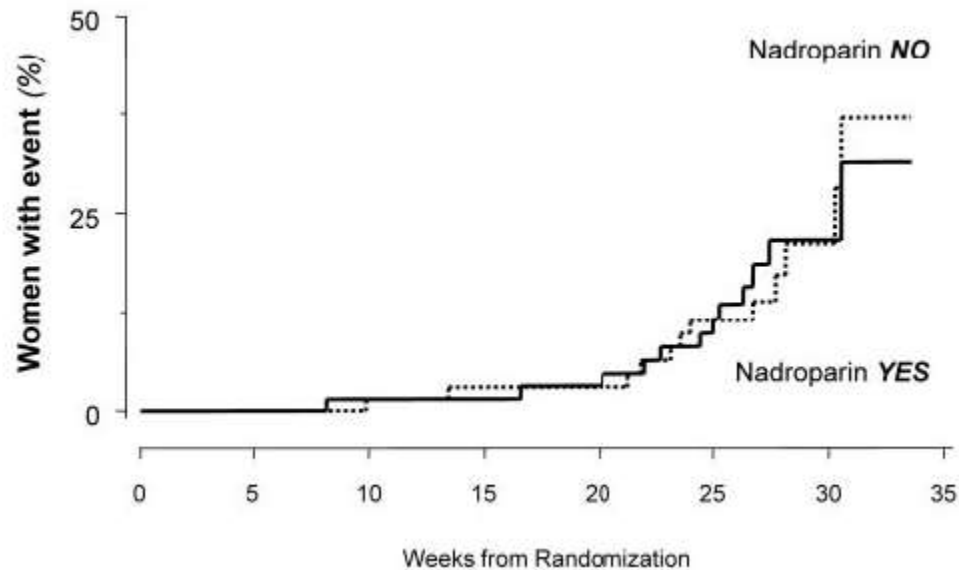
- LMWH + aspirin tedavisinin PE ve SGA riskini azalttığı belirtilmiş

HAPPY alışması

- Plazenta ilişkili gebelik komplikasyonu (preeklampsi, eklampsi, HELLP, FGR, intrauterin fetal lm, abruption plasenta) olan hastalarda
- okmerkezli, prospektif, randomize bir alıřma
- LMWH (Nadroparin)

Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial

*Ida Martinelli,¹ *Piero Ruggenenti,^{2,3} Irene Cetin,⁴ Giorgio Pardi,⁵ Annalisa Perna,² Patrizia Vergani,⁶ Barbara Acaia,⁵ Fabio Facchinetti,⁷ Giovanni Battista La Sala,⁸ Maddalena Bozzo,⁹ Stefania Rampello,¹⁰ Luca Marozio,¹¹ Olimpia Diadei,² Giulia Gherardi,² Sergio Carminati,² Giuseppe Remuzzi,^{2,3} and Pier Mannuccio Mannucci,¹² for the HAPPY Study Group



Martinelli I Blood 2012;119:3269-75

- Plasenta ilişkili komplikasyonların önlenmesinde LMWH tedavisi rutin de önerilmiyor

Sonuç

- Plasenta ilişkili gebelik komplikasyonları ile trombofili arasında ilişki net olarak kurulamamıştır
 - Genellikle ilk dönem yayınlarında ve retrospektik çalışmalarda bir ilişki kurulmaya çalışılsa da bu prospektif çalışmalarda gösterilememiştir.
 - “Publication bias”

Sonuç

- LMWH tedavisi ile hem trombofilik hem de trombofilik olmayan hastalarda plasenta ilişkili komplikasyonların azaltılabileceği belirten çalışmalar mevcut ancak bu da Martinelli'nin çalışmasıyla birlikte oldukça tartışmalı hale gelmiştir
- Daha fazla kanıt ihtiyacı var