# Düşük Molekül Ağırlıklı Heparinlerin Plasenta İlişkili Gebelik Komplikasyonlarını Engellemedeki Rolü

Görkem Arıca[1], İsmail Yılmaz[1], Dilek Buldum[1], Tansu Bahar Gürbüz[1], Ayşegül Özel[1], Ebru Alıcı Davutoğlu[1]

[1] İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Perinatoloji Bilim Dalı

## ÖZET

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), gebelikte tromboprofilaksi ve tromboz tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antikoagülandır. Laboratuvar çalışmaları, DMAH'ın antikoagülan etkisinden bağımsız olarak desidualizasyonu desteklediğini, trofoblast apoptozunu azalttığını, trofoblast proliferasyonunu ve invazyonunu artırdığını ve plasental inflamasyonu baskıladığını göstermiştir. Bu bulgular, DMAH'ın preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) ve plasenta dekolmanı gibi plasenta ilişkili gebelik komplikasyonlarının önlenmesinde kullanılabileceği hipotezini doğurmuştur. Desidualizasyon ve trofoblast invazyonu üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle antifosfolipid antikor sendromu (AFAS) ve tekrarlayan gebelik kayıplarında (TGK) canlı doğum oranlarını artırmak amacıyla kullanımı denenmiştir. Preeklampsi profilaksisinde tek merkezli çalışmalarda bildirilen olumlu sonuçlar, çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarda ve bireysel hasta verisi meta-analizinde doğrulanmamıştır. DMAH'ın FGK'nın önlenmesinde veya tanı konmuş erken başlangıçlı FGK'nın tedavisinde gebelik süresini uzattığı ya da perinatal sonuçları iyileştirdiği gösterilememiştir. Plasenta dekolmanı öyküsü olan kadınlarda olası fayda bildirilse de veriler tek merkezli bir çalışmaya ve küçük bir alt grup analizine dayanmaktadır ve rutin kullanımı destekleyecek düzeyde kanıt bulunmamaktadır. Açıklanamayan veya kalıtsal trombofili ile ilişkili TGK'da DMAH canlı doğum oranını artırmamaktadır. Buna karşın klasik obstetrik AFAS'ta profilaktik dozda heparin ve düşük doz aspirin kombinasyonu, düşük kesinlikte kanıta dayanmakla birlikte kılavuzlarda standart tedavi olarak önerilmektedir. Sonuç olarak, heparinin laboratuvar ortamında gösterilen antikoagülan olmayan etkileri AFAS dışındaki plasenta ilişkili gebelik komplikasyonlarında klinik yarara dönüştürülememiştir ve bu endikasyonlarda rutin DMAH kullanımını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Yarar sağlayabilecek alt grupların belirlenmesi için iyi tasarlanmış, çok merkezli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

## GİRİŞ

Heparin ilk kez 1916 yılında McLean tarafından tanımlanmış ve yıllar sonra antikoagülan etkinliğinin antitrombin III (AT) olarak adlandırılan bir plazma kofaktörüne bağlı gerçekleştiği keşfedilmiştir (1,2). Anfraksiyone heparin (AH) ortalama molekül ağırlığı 15 kilodalton (kDa) (3-30 kDa arasında), yarılanma ömrü 1.5 saat olan doğal bir glikozaminoglikan bileşiğidir (3). İntravenöz (IV) ve subkutan (SC) yolla uygulanır. Heparin doz ayarlaması ve etkinliğinin monitörizasyonunda, heparinin trombin, faktör Xa ve faktör IXa üzerindeki inhibisyonuna sensitif aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) kullanılır. Bolus IV heparin dozunu takiben yaklaşık 6 saat sonra aPTT ölçümü yapılmalı ve elde edilen sonuca göre takip eden dozlar ayarlanmalıdır.

Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ise anfraksiyone heparin'in kimyasal ve enzimatik depolimerizasyonu ile elde edilen glikozaminoglikan yapısında bir moleküldür. Molekül ağırlığı 4-6 kDA'dır. Her iki molekül de faktör II (trombin) ve faktör Xa inhibisyonunu antitrombin III'e bağlanıp aktivasyonunu sağlamak suretiyle gerçekleştirir (4). Heparin bu etkinliği AT üzerindeki özgün bir pentasakkarit bölgeye bağlanıp konformasyonel bir değişikliğe yol açarak gösterir. Aynı zamanda vasküler endotel hücrelerinden doku faktörü yolağı inhibitörü sentezini uyararak doku faktörü VIIa kompleksinin prokoagülan etkisini azaltır ve bu yolla da antitrombotik etkinliğe katkı sağlarlar (5). DMAH düşük molekül ağırlığı nedeniyle faktör II'ye, trombositlere ve plazmada dolaşan heparin bağlayıcı proteinlere daha düşük afinite ile bağlanır (6). Bu nedenle AH'ye göre plazma klirensi daha düşüktür, yarı-ömrü ve biyoyararlanımı daha yüksektir. DMAH'in yarılanma ömrü yaklaşık 4 saattir. Kullanımında aPTT gibi laboratuvar parametrelerinin takibi gerekmez. Doz aralığının daha uzun olması ve laboratuvar parametrelerinin monitörizasyonuna ihtiyaç duyulmaması nedeniyle klinik pratikte DMAH anfraksiyone heparin'e kıyasla çok daha sık tercih edilmektedir. Faktör II ve platelet faktör 4'e daha düşük afiniteyle bağlanması nedeniyle de olası kanama ve trombositopeni risklerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (3).

Heparin ile ilişkili komplikasyonlar arasında alerjik reaksiyonlar, osteoporoz, heparin ilişkili trombositopeni (HİT) ve artmış kanama riski bulunmaktadır. Heparin uygulamasına bağlı enjeksiyon alanında alerjik reaksiyon görülme riski %1.8 (%95 CI 1.34-2.37) olarak bildirilmektedir (7). Heparin osteoblast formasyonunu baskılayarak ve osteoklastik aktiviteyi aktive ederek kemik kaybına yol açabilir (8,9). Gebelik süresince 6 hafta üzerinde terapötik dozda AH kullanan kadınların yaklaşık %20'sinde kemik kaybı saptandı, kırık riski %2 olarak bildirildi (10). Gebelikte profilaktik dozda DMAH kullanan kadınlarda yürütülen iki farklı çalışmada, DMAH kullanan ve kullanmayan hasta grubu arasında kemik mineral yoğunluğu ve kırık riski arasında anlamlı fark saptanmadı (11,12). Gebelikte HİT çok nadir görülen bir komplikasyon olup geniş hasta sayılarına ulaşan retrospektif serilerde sıklığı %1'den daha az olarak bildirilmektedir (13). DMAH, AH'e kıyasla platelet faktör 4'e daha az bağlanmakta ve daha az antikor oluşumuna neden olmaktadır, bu nedenle DMAH kullanımında HİT gelişme riski AH'den daha azdır (14). Gebelikte heparin kullanımı kanama riskinde artışa sebep olabilse de profilaktik dozda DMAH kullanımında risk oldukça düşük olup terapötik dozlarda kanama riski artmaktadır. 2019 yılında yayınlanan derlemede gebeliğinde DMAH kullanan kadınlarda postpartum kanama riski anlamlı olarak artmakla birlikte (RR 1.45, %95 CI 1.02-2.05) doğumda kaybedilen kan miktarı ve transfüzyon ihtiyacında belirgin fark saptanmadı (15). 2017 yılında yayınlanan Cochrane derlemesinde DMAH için ciddi kanama riski %1.5 iken AH için %2 olarak bildirilmektedir (16).

## Heparinin İmplantasyon, Plasentasyon ve Trofoblast Üzerine Etkileri

AH ve DMAH gebelikte tromboprofilaksi veya tromboz oluşumu sonrası tedavi amacı ile kullanılmaktadır. Ancak laboratuvar çalışmaları heparinin antikoagülan etkinliği dışında doğrudan trofoblastlar ve desidua üzerine etkinlik gösterdiğini ortaya koymuştur. Heparin desidual endometrial stromal hücrelerde FOXO1 replikasyonunu indükleyerek süperoksit dismutaz 2 (SOD2) ekspresyonunu artırır ve serbest oksijen radikallerine bağlı oksidasyonu azaltarak sağlıklı desidualizasyona katkı sağlar (17).

Heparinin villöz trofoblastlar üzerine etkilerini araştıran bir laboratuvar çalışmasında, heparin eklenen hücre kültürlerinde canlı trofoblast sayısının belirgin olarak arttığı, proinflamatuar sitokinler olan TNF-α ve IFN- γ kaynaklı hücre apoptozunun azaldığı, proapoptotik Bim ekspresyonunun azaldığı ve antiapoptotik Bcl-2 ekspresyonunun arttığı gösterildi (18). Bir başka laboratuvar çalışmasında DMAH'ın (tinzaparin ve enoksaparin) ekstravillöz trofoblastlarda matrix metalloproteinaz-2'nin (MMP-2) proteolitik aktivitesini artırarak invazyon kapasitesini artırdığı ve trofoblast farklılaşmasında ve invazyonunda görev yapan heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü (HB-EGF) sekresyonunu artırdığı bildirildi (19). Bir başka çalışmada DMAH'ın trofoblastların proliferasyonu ve invazyonu üzerindeki aktivasyonunun HB-EGF kullanımı ile belirgin olarak arttığı bildirildi (20). DMAH aynı zamanda inflamasyon ile ilişkili NLRP3'ü inhibe edip caspase-1 ve IL-1β seviyelerini düşürerek plasental inflamasyonu azaltıcı etki göstermiştir (21).

Trofoblast farklılaşmasını, proliferasyonunu ve invazyonunu artırmanın yanı sıra DMAH kullanımı proanjiyogenik proteinlerin (anjiopoietin-2, VEGF R3, vb) bulunduğu mikroveziküllerin miktarını artırır (22). Trofoblastlar üzerindeki olumlu etkilerinin aksine, yüksek doz DMAH'ın ilk trimestere ait plasental dokulardan ve preeklemptik hastalara ait plasental dokulardan elde edilen doku kültürlerinde sFLT-1 salınımını artırarak antianjiogenik etki gösterdiği gösterildi (23).

## Öneriler

- Heparinin laboratuvar ortamında trofoblast ve desidua üzerinde gösterilen etkileri, klinik gebelik sonuçlarında yarar sağladığına dair kanıt olarak yorumlanmamalıdır.
- Yalnızca trofoblast invazyonunu artırmak, plasental dolaşımı iyileştirmek veya inflamasyonu azaltmak amacıyla DMAH başlanması önerilmez.

# HEPARİNİN PLASENTA İLİŞKİLİ GEBELİK KOMPLİKASYONLARI VE TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARINDA KLİNİK KULLANIMININ ETKİLERİ

Heparinlerin laboratuvar ortamında trofoblastlar üzerindeki proliferatif, antiinflamatuar ve proanjiojenik etkinlikleri nedeniyle klinik olarak preeklampsi, fetal gelişim kısıtlılığı (FGK) ve plasenta dekolmanı profilaksisinde, antifosfolipid antikor sendromunda ve tekrarlayan gebelik kayıplarında kullanımı denenmiştir.

## Preeklampsi Profilaksisi

DMAH'ın preeklampsi profilaksisindeki etkinliği üzerine yapılan tek merkezli ve çok merkezli randomize kontrollü klinik çalışmaların sonuçları tutarlı veriler sunmamaktadır. Fransa'dan Gris ve arkadaşları tarafından yürütülen tek merkezli prospektif randomize kontrollü NOH-AP (Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae) çalışmasında plasenta dekolmanı öyküsü olan antifosfolipid antikoru negatif 160 gebe, iki gruba ayrılıp 80 gebeye enoksaparin verilip 80 gebe ilaçsız takip edildi (24). Enoksaparin verilen grupta preeklampsi gelişme sıklığı (6, (%7.5)) kontrol grubuna kıyasla (18, (%22.5)) anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.009, HR [%95 CI]: 0.30 [0.12-0.76]). Plasenta dekolmanı gelişme sıklığındaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0.34, HR [%95 CI]: 0.32 [0.03–3.07]). Aynı grup tarafından 2011 yılında yayınlanan randomize kontrollü NOH-PE (Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia) çalışmasında önceki gebeliğinde şiddetli preeklampsi öyküsü olan antifosfolipid antikoru negatif 224 gebe iki gruba ayrılarak 112 gebeye enoksaparin ve 100 mg aspirin verilmiş olup 112 gebe yalnızca aspirin verilerek takip edildi (25). Enoksaparin+aspirin verilen grupta preeklampsi gelişme sıklığı (6, (%5.8)) kontrol grubuna kıyasla

(17, (%16.7)) anlamlı olarak düşük bulundu (p=0.014, HR [%95 CI]: 0.31 [0.12-0.79]).

Çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar incelendiğinde 2009 ile 2014 yılları arasında yapılan 6 randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. Rey ve arkadaşlarının 2009 yılında Kanada'da yürüttüğü önceki gebeliğinde preeklampsi, FGK, fetal kayıp ve plasenta dekolmanı öyküsü olan antifosfolipid antikoru negatif 110 gebeyi içine alan çalışmada dalteparin verilen grupta olumsuz gebelik sonuçlarının (şiddetli preeklampsi, düşük doğum ağırlığı ve plasenta dekolmanı) anlamlı ölçüde azaldığı bildirildi (OR 0.15, %95 CI 0.03–0.70, p=0.016) (26). 2010 yılında yayınlanan ALIFE (Aspirin plus Heparin or Aspirin Alone in Women with Recurrent Miscarriage) çalışmasında iki veya üstünde açıklanamayan düşük öyküsü olan 364 gebe 3 gruba ayrılarak plasebo, aspirin ve aspirin+nadroparin verildi. Her üç grup arasında preeklampsi gelişim riski açısından anlamlı fark saptanmadığı bildirildi (RD 1.5, %95 CI:-3.4–6.3, p=0.84) (27). 2011 yılında yayınlanan HABENOX (Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia) çalışmasında üç veya üstünde ilk trimester, iki veya üstünde ikinci trimester veya bir adet üçüncü trimesterde kayıp ve ilk trimester düşük öyküsü olan 207 gebe 3 gruba ayrılarak enoksaparin+plasebo, aspirin ve aspirin+enoksaparin verildi. Üç grup arasında preeklampsi gelişim sıklığı benzer bulundu. (p=0.83) (28). 2012 yılında yayınlanan FRUIT-RCT (Low-molecular-weight heparin added to aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with inheritable thrombophilia) çalışmasında önceki gebeliğinde FGK ve gebeliğin hipertansif hastalığı kaynaklı 34. gebelik haftasından önce doğum öyküsü ve kalıtsal trombofilisi olan antifosfolipid antikorları negatif 139 kadın iki gruba ayrılarak 12. gebelik haftasından önce aspirin veya aspirin+dalteparin verildi. Erken başlangıçlı preeklampsi gelişme riski belirgin olarak azalırken (RD:8.7 %95 CI (1.9-15.5), p=0.012) gebelik haftasından bağımsız gebeliğin hipertansif hastalığı gelişim sıklığı benzer bulundu (RD:3.1 %95 CI (-10.5-+16.7), p=0.642) (29). 2012 yılında yayınlanan HAPPY (Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial) çalışmasında önceki gebeliğinde FGK, preeklampsi, HELLP sendromu, intrauterin kayıp veya plasenta dekolmanı öyküsü olan 128 kadın 12. gebelik haftasından önce iki gruba ayrılarak randomize edildi. Bir gruba nadroparin verilirken diğer grup ilaçsız takip edildi. Preeklampsi gelişme riski her iki grup arasında benzer bulundu (RD:3.3 %95 CI (-5.9-+13.1), p=0.44) (30). En yakın tarihli TIPPS (Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia) çalışmasında venöz tromboemboli riskini artıran trombofili taşıyıcılığı veya önceki gebelikte plasenta ilişkili gebelik komplikasyonu bulunan 289 kadın dalteparin verilerek veya ilaçsız takip edildi. Preeklampsi (RD:2.0 %95 CI (-2.8-+6.8), p=0.42) ve şiddetli preeklampsi (RD:2.0 %95 CI (-2.4-+6.4), p=0.38) gelişim riski her iki grupta benzer bulundu (31).

Konu ile ilgili meta-analizler değerlendirildiğinde, Rodger ve ark. tarafından 2016 tarihinde yayınlanan, randomize kontrollü çalışmaların verilerinin incelendiği meta-analizde DMAH kullanımının preeklampsi (RD:-6.2 %95 CI (-13.1-+0.6), p=0.08) ve şiddetli preeklampsi (RD:-5 %95 CI (-11.2-+1.3), p=0.12) gelişme riskinde anlamlı azalmaya neden olmadığı bildirildi (32).

Chen ve ark. tarafından 2024 yılında yayınlanan yalnızca trombofili taşıyıcılığı olmayan hastaların dahil edildiği çalışmaları değerlendirdikleri meta-analizde, DMAH'ın aspirin ile birlikte kullanıldığında preeklampsi gelişim riskini anlamlı olarak azalttığını (RR=0.59; %95 CI=0.43–0.81; p=0.001), aspirin eklenmeden kullanıldığında ise preeklampsi gelişim riskinde azalmaya neden olmadığı (RR=1.52; %95 CI=0.67–3.46; p=0.32) bildirildi (33).

Elde edilen farklı sonuçların olası nedenleri arasında hasta seçimindeki kriterlere ait farklılıklar, DMAH'ın başlandığı gebelik haftasındaki heterojenite, kullanım süresindeki farklılıklar ve aspirin ile eş zamanlı kullanımı gibi etkenler olduğu görülmektedir. Ayrıca hücre kültürü ve doku modellerinde kullanılan konsantrasyonların profilaktik dozda DMAH alan gebelerde plasental düzeyde ulaşılan konsantrasyonları ne ölçüde yansıttığı bilinmemektedir. Mevcut bilgilerin tutarsızlığı nedeniyle preeklampsi profilaksisi amacı ile rutin DMAH kullanımını destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. DMAH'ın yüksek riskli hastalarda preeklampsi gelişim riskini azaltmadaki etkinliğinin belirlenmesi için, hasta gruplarının daha katı kriterlerle belirlendiği

randomize kontrollü çalışmalardan gelecek sonuçlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ulusal ve uluslararası cemiyetlerin yayınladığı kılavuzlarda da preeklampsi profilaksisi amacı ile rutin DMAH kullanımı önerilmemektedir. ACOG'un güncel önerilerinde preeklampsiyi önlemek amacıyla DMAH kullanımına yer verilmemektedir (34). Benzer şekilde, Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) de preeklampsi profilaksisinde temel yaklaşımın düşük doz aspirin olduğunu vurgulamakta ve DMAH'ı rutin profilaktik tedavi seçenekleri arasında önermemektedir (35). Birleşik Krallık kaynaklı rehberler de benzer doğrultudadır. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) hipertansif gebelik hastalıkları kılavuzu, yüksek riskli gebelerde düşük doz aspirin kullanımını önermekte, ancak preeklampsi profilaksisi amacıyla DMAH kullanımını desteklememektedir (36).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tarafından yayımlanan güncel öneriler de preeklampsi profilaksisinde antiplatelet tedaviye odaklanmaktadır. WHO, yüksek riskli gebelerde düşük doz aspirin kullanımını önermekte, FIGO ise erken gebelik haftalarında başlanan aspirin profilaksisinin etkinliğini vurgulamaktadır (37,38). Her iki kuruluşun önerilerinde de DMAH'ın preeklampsi profilaksisinde rutin kullanımına ilişkin bir öneri bulunmamaktadır.

## Öneriler

- Preeklampsi öyküsü, birinci trimester taramasında preeklampsi gelişimi açısından yüksek risk veya anormal uterin arter Doppler bulgusu tek başına DMAH endikasyonu değildir.

- Preeklampsi gelişimi açısından yüksek riskli gebelerde 12–16. gebelik haftaları arasında profilaksi amacıyla yalnızca düşük doz aspirin başlanmalı ve yüksek riskli gebelik izlemi uygulanmalıdır.

- Aspirine rutin olarak DMAH eklenmesi önerilmez. Bu kombinasyon lehine olan sonuçlar ağırlıklı olarak tek merkezli çalışmalardan elde edilmiştir.

## Fetal Gelişim Kısıtlılığı Profilaksisi ve Tedavisi

Fetal gelişim kısıtlılığı (FGK), patofizyolojisi, klinik seyri ve yönetimindeki farklılıklar nedeniyle 32. gebelik haftası sınır alınarak erken ve geç başlangıçlı olmak üzere iki alt gruba ayrılmaktadır (39). Erken başlangıçlı FGK'da temel patoloji, spiral arterlerin yetersiz trofoblastik invazyonuna bağlı anormal plasentasyon sonucu gelişen kronik oksijen ve besin yetersizliğidir. Bu tablo sıklıkla erken başlangıçlı preeklampsi ile birliktelik gösterir. Geç başlangıçlı FGK ise genellikle belirgin bir plasentasyon bozukluğu olmaksızın ortaya çıkar. Bu tablonun, fetusun son trimesterde artan oksijen ve besin gereksiniminin plasentanın fonksiyonel rezervi tarafından karşılanamaması sonucu geliştiği öne sürülmektedir. Erken başlangıçlı FGK'nın etiyolojisinde yer alan yetersiz trofoblast invazyonu ve plasental vasküler lezyonlar, heparinin antikoagülan etkisinin yanı sıra trofoblastlar üzerindeki proliferatif, antiinflamatuar ve proanjiyojenik etkileri ile birlikte değerlendirildiğinde, heparinin FGK profilaksisi ve tedavisinde kullanılabileceği hipotezinin temelini oluşturmuştur.

Çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar incelendiğinde, FRUIT-RCT çalışmasında aspirin+dalteparin ve yalnızca aspirin grupları arasında 10. persentil altında SGA sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0.165) (29). HAPPY çalışmasında FGK, 10. persentil altında doğum ağırlığı ile birlikte ultrasonografide abdominal çevre ölçümü persentilinde %40'tan fazla azalma olarak tanımlandı ve nadroparin verilen grup ile yalnızca tıbbi izlem uygulanan grup arasında FGK gelişme sıklığı benzer bulundu (RD:-2.8 %95 CI (-13.6-+8.0), p=0.58) (30). TIPPS çalışmasında 10. persentil altında SGA (RD:-2.2 %95 CI (-8.2-+3.8), p=0.47) ve 5. persentil altında SGA (RD:-0.7 %95 CI (-3.7-+2.3), p=0.68) gelişme sıklıkları dalteparin verilen ve verilmeyen gruplarda benzer bulundu (31). Groom ve arkadaşlarının 2010-2015 yılları arasında Yeni Zelanda, Avustralya ve Hollanda'da 5 merkezde yürüttüğü EPPI (Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history) çalışmasında, son gebeliğinde 36. gebelik haftasından önce doğum ile sonuçlanan preeklampsi veya 10. persentil altında SGA öyküsü ya da gebelik haftasından bağımsız olarak 3. persentil ve altında SGA öyküsü olan 156 gebe çalışmaya dahil edildi (40). Gebeler 6-16. gebelik haftaları arasında randomize edilerek standart yüksek riskli

gebelik takibine (100 mg aspirin ve preeklampsi öyküsü olanlarda 1000-1500 mg kalsiyum) ek olarak 36. gebelik haftasına kadar 40 mg enoksaparin verilen grup ve yalnızca standart takip uygulanan grup olarak iki gruba ayrıldı. 16. gebelik haftasından önce düşük ile sonuçlanan 7 gebe dışlanarak 149 gebe analiz edildi ve enoksaparin eklenen grup ile standart takip uygulanan grup arasında 3. persentil altında SGA (OR 1.19, %95 CI 0.40-3.52) ve 10. persentil altında SGA (OR 1.17, %95 CI 0.56-2.47) sıklıkları benzer bulundu. Llurba ve arkadaşlarının İspanya'da yürüttüğü çok merkezli HOPPE (Early Prophylactic Enoxaparin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction) çalışmasında, trombofili taşıyıcılığı olmayan, önceki gebeliğinde plasenta ilişkili gebelik komplikasyonu öyküsü olan veya ilk trimester uterin arter Doppler incelemesinde anormal bulgu saptanan 278 gebe, günlük 40 mg (90 kg üzerindeki gebelerde 60 mg) enoksaparin verilen (n=144) ve ilaçsız izlenen (n=134) iki gruba ayrıldı (41). FGK (OR: 1.13, %95 CI: 0.55–2.35, p=0.73) gelişme sıklığı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı.

Rodger ve arkadaşlarının bireysel hasta verisi meta-analizinde, çok merkezli randomize kontrollü çalışmalar değerlendirildiğinde DMAH kullanımının 10. persentil altında SGA (RD:-3.2 %95 CI (-9.6-+3.1), p=0.32) ve 3. persentil altında SGA (RD:1.4 %95 CI (-1.3-+4.1), p=0.32) gelişim riski üzerine anlamlı etkisi saptanmadı (32). Chen ve ark. tarafından yayınlanan yalnızca trombofili taşıyıcılığı olmayan hastaların dahil edildiği çalışmaları değerlendirdikleri meta-analizde, DMAH'ın aspirin ile birlikte kullanıldığı çalışmalar değerlendirildiğinde FGK gelişim riskini anlamlı olarak azalttığını (RR=0.71; %95 CI=0.55–0.91; p=0.007) bildirdi (33).

Tanı konmuş FGK'da tedavi amaçlı DMAH kullanımını değerlendiren çalışmalar incelendiğinde, Hansen ve arkadaşlarının 2011-2016 yılları arasında Danimarka'da yürüttüğü randomize kontrollü çalışmada, 32. gebelik haftasından önce tahmini fetal ağırlığı 2.3 persentilin altında saptanan 53 tekil gebe, 37. gebelik haftasına kadar günlük 4500 IU tinzaparin verilen veya tedavisiz izlenen iki gruba ayrıldı (42). Tinzaparin grubunda ortalama doğum ağırlığı ve doğumdaki gebelik haftası daha yüksek olmakla birlikte, gebelik haftası ve cinsiyete göre beklenen doğum ağırlığına oranlandığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (fark: %2.5, %95 CI (-5.1-+10.0), p=0.51). Fetal büyüme hızı da iki grupta benzer bulundu (fark: 5 g/hafta, %95 CI (-19-+29), p=0.67). En yakın tarihli, İspanya'da yürütülen çok merkezli, üçlü kör, plasebo kontrollü TRACIP (Treatment of early intrauterine growth restriction with low molecular weight heparin) çalışmasında, 20-32. gebelik haftaları arasında Delphi kriterlerine göre erken başlangıçlı plasental FGK tanısı alan 49 tekil gebe tanı anından doğuma kadar günlük 3500 IU bemiparin veya plasebo verilerek randomize edildi ve bemiparin tedavisinin gebelik süresini uzatmadığı bildirildi (p=0.667) (43).

SMFM, Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) ve FIGO tarafından yayınlanan kılavuzlarda DMAH'ın FGK önlenmesi ve tedavisi amacıyla kullanımı önerilmemektedir (44–46). SOGC'nin FGK için yayınladığı kılavuzda DMAH'ın aspirin ile kombine edilmesinin yalnızca yüksek riskli hasta grubunda erken başlangıçlı preeklampsi ile ilişkili FGK'nın önlenmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir (47). Özetle DMAH'ın FGK'nın önlenmesi ve tedavisi amacı ile kullanımını destekleyecek yüksek kanıt düzeyinde veri bulunmamaktadır.

## Öneriler

- Önceki gebelikte FGK öyküsü nedeniyle DMAH profilaksisi önerilmez.
- Tanı konmuş FGK'da fetal büyümeyi artırmak veya gebeliği uzatmak amacıyla DMAH tedavisi önerilmez.
- FGK yönetimindeki temel yaklaşım seri büyüme değerlendirmesi, Doppler incelemeleri, fetal iyilik halinin izlenmesi ve uygun doğum zamanlamasıdır.

## Plasenta Dekolmanı Profilaksisi

Plasenta dekolmanı, normal yerleşimli plasentanın doğumdan önce kısmen veya tamamen ayrılması olarak tanımlanır, gebeliklerin yaklaşık %0.4–1'inde görülür ve maternal ve perinatal morbidite ve mortalitenin önemli nedenlerinden biridir (48). Dekolman öyküsü olan kadınlarda sonraki gebelikte tekrarlama riski %5–15 arasında bildirilmekte olup iki dekolman öyküsü sonrasında bu oran %20–25'e

ulaşmaktadır (48). Klinik olarak akut bir obstetrik acil durum şeklinde ortaya çıkmakla birlikte, dekolmanın önemli bir kısmının spiral arterlerin yetersiz remodelizasyonu, uteroplasental hipoperfüzyon, desidual vaskülopati ve plasental infarktlar ile karakterize, gebeliğin erken dönemlerinde başlayan kronik bir sürecin son basamağı olduğu düşünülmektedir. İlk gebeliğinde dekolman gelişen kadınlarda sonraki gebelikte preeklampsi ve SGA riskinin de belirgin olarak artması, dekolmanın preeklampsi ve FGK ile birlikte "iskemik plasental hastalık" spektrumunda değerlendirilmesine yol açmıştır (49). Bunun yanı sıra kalıtsal trombofililer ile dekolman arasında ilişki bildirilmiş olup, bir sistematik derlemede faktör V Leiden heterozigot taşıyıcılığı (OR 4.70, %95 CI 1.13–19.59) ve protrombin G20210A heterozigot taşıyıcılığı (OR 7.71, %95 CI 3.01–19.76) ile dekolman riskinin arttığı gösterilmiştir (50). Bu patofizyolojik zemin, heparinin plasental tromboz ve infarkt gelişimini engelleyerek ve trofoblastlar üzerindeki proliferatif ve antiinflamatuar etkileri aracılığıyla dekolman tekrarını azaltabileceği hipotezini doğurmuştur. Öte yandan dekolmanın doğası gereği bir kanama komplikasyonu olması, antikoagülan kullanımının güvenliğine ilişkin kaygılara neden olmuş; bu nedenle TIPPS çalışmasında dalteparinin dekolman sıklığını artırabileceği varsayımıyla dekolman çalışmanın primer olarak değerlendirilen sonuçları arasına dahil edilmemiştir (31).

Dekolman öyküsü olan kadınlarda DMAH'ın etkinliğini doğrudan araştıran tek randomize kontrollü çalışma, Gris ve arkadaşlarının Fransa'da yürüttüğü tek merkezli, açık etiketli NOH-AP çalışmasıdır (24). Bu çalışmada ilk gebeliğinde fetal kayıp olmaksızın plasenta dekolmanı öyküsü olan, antifosfolipid antikorları negatif 160 kadın, ikinci gebeliklerinde gebelik testinin pozitifleştiği andan itibaren günlük 4000 IU enoksaparin verilen (n=80) veya ilaçsız izlenen (n=80) iki gruba randomize edildi. Plasenta dekolmanı, preeklampsi, 5. persentil altında doğum ağırlığı veya 20. gebelik haftasından sonra fetal kayıptan oluşan olumsuz gebelik sonuçları enoksaparin grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu (%12.5'e karşı %31.3, p=0.004; düzeltilmiş HR [%95 CI]: 0.37 [0.18–0.77], p=0.011) ve bir olumsuz gebelik sonucunun önlenmesi için tedavi edilmesi gereken hasta sayısı 5 olarak hesaplandı. Ancak bu etki esas olarak preeklampsi (%7.5'e karşı %22.5) ve şiddetli preeklampsi (%2.5'e karşı %15) sıklığındaki azalmadan kaynaklandı; dekolman tekrarı enoksaparin grubunda sayısal olarak daha az görülmekle birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (%1.3'e karşı %3.8; HR [%95 CI]: 0.32 [0.03–3.07], p=0.34). Median 33 hafta süren enoksaparin kullanımı sırasında heparin ilişkili trombositopeni, majör kanama veya postpartum kanama sıklığında artış gözlenmedi. Bununla birlikte çalışmanın tek merkezli ve açık etiketli olması, izlem sırasında kontrol grubunda düşük doz aspirin başlanma sıklığının daha yüksek olması (33'e karşı 15 hasta) ve çalışma popülasyonunun seçimi ile plasental patolojik doğrulamaya ilişkin belirsizlikler, sonuçların genellenebilirliğini sınırlayan faktörler olarak bildirildi (24,51).

Konu ile ilgili meta-analizler değerlendirildiğinde, Rodger ve arkadaşlarının 8 randomize kontrollü çalışmadan 963 kadının verilerini içeren bireysel hasta verisi meta-analizinde DMAH'ın plasenta ilişkili gebelik komplikasyonlarının tekrarını genel olarak azaltmadığı gösterildi, ancak alt grup analizlerinde yararın gözlendiği tek grubun önceki gebeliğinde plasenta dekolmanı öyküsü olan kadınlar olduğu bildirildi (32). Dekolman öyküsü olan kadınlarda erken başlangıçlı veya şiddetli preeklampsi, 5. persentil altında SGA, dekolman veya 20. gebelik haftası sonrası gebelik kaybından oluşan olumsuz gebelik sonuçları, DMAH grubunda anlamlı olarak daha düşük bulundu (%8'e karşı %25; RD:-16.7 %95 CI (-23.0-(-10.4)), p<0.0001). Tek merkezli çalışmalar ile çok merkezli çalışmalar arasında belirgin heterojenite saptanan bu meta-analizde, yalnızca çok merkezli çalışmalar değerlendirildiğinde de dekolman öyküsü olan kadınlarda sağlanan fayda korundu (%6'ya karşı %19; RD:-12.9 %95 CI (-22.1-(-3.7)), p=0.006). Yazarlar, dekolmanın bir kanama komplikasyonu olmasına karşın DMAH'ın kanamadan önce gelişen plasental infarktları önleyerek dekolman riskini azaltabileceğini öne sürmüş, ancak az sayıda hastayı içeren bu alt grup bulgusunun rutin klinik uygulamaya geçmeden önce çok merkezli çalışmalarla doğrulanması gerektiğini vurgulamıştır.

Güvenlik açısından değerlendirildiğinde, Cruz-Lemini ve arkadaşlarının 2022 yılında yayınladığı ve yüksek riskli gebelerde DMAH kullanımını değerlendiren 15 randomize kontrollü çalışmayı içeren meta-analizde, DMAH kullanan ve kullanmayan gebeler arasında plasenta dekolmanı sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı

(14 çalışma; OR 1.12, %95 CI 0.69–1.82, p=0.65) (52). Bu veriler profilaktik dozda DMAH kullanımının dekolman riskini artırmadığını, ancak genel yüksek riskli popülasyonda dekolmanı önlemede de etkin olmadığını düşündürmektedir.

Ulusal ve uluslararası cemiyetlerin yayınladığı kılavuzlarda plasenta dekolmanı öyküsü olan kadınlarda tekrarı önlemek amacıyla rutin DMAH kullanımına yönelik bir öneri bulunmamaktadır. Özetle, dekolman öyküsü olan kadınlarda DMAH'ın olası yararına işaret eden veriler tek merkezli bir pilot çalışma ile bireysel hasta verisi meta-analizindeki küçük bir alt gruba dayanmaktadır. Bu nedenle DMAH'ın plasenta dekolmanının önlenmesi amacıyla rutin olarak kullanımını destekleyecek yüksek kanıt düzeyinde veri bulunmamaktadır. Bu hasta grubunda DMAH'ın etkinliğinin netleştirilmesi için çok merkezli, yeterli güce sahip randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## Öneriler

- Önceki gebelikte plasenta dekolmanı öyküsü tek başına rutin DMAH endikasyonu değildir. Pilot çalışmalar ve alt grup analizlerinde bildirilen olası yarar, rutin kullanımı desteklemek için yeterli değildir.
- Profilaktik DMAH çalışmalarında dekolman sıklığının artmamış olması, aktif dekolman veya aktif vajinal kanama varlığında DMAH kullanımının güvenli olduğu anlamına gelmez. Bu durumlarda DMAH kesilmelidir.

## Antifosfolipid Antikor Sendromu

Antifosfolipid antikor sendromu (AFAS), persistan antifosfolipid antikorlarının (aPL; lupus antikoagülanı, antikardiyolipin antikorları ve anti-β2 glikoprotein I antikorları) varlığında arteriyel veya venöz tromboz ve/veya gebelik morbiditesi ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Revize Sapporo (Sidney) sınıflama kriterlerinde obstetrik klinik kriterler; 10. gebelik haftası ve sonrasında morfolojik olarak normal fetusun açıklanamayan ölümü, şiddetli preeklampsi, eklampsi veya plasental yetmezlik nedeniyle 34. gebelik haftasından önce doğum ve 10. gebelik haftasından önce üç veya daha fazla ardışık açıklanamayan spontan düşük olarak tanımlanmış; laboratuvar kriteri için antikorların en az 12 hafta arayla iki kez pozitif saptanması şart koşulmuştur (53). 2023 yılında yayınlanan ACR/EULAR sınıflama kriterleri ise klinik ve laboratuvar alanlarında ağırlıklandırılmış bir puanlama sistemi getirmiş ve obstetrik alanda 34. gebelik haftasından önce ağır özellikli preeklampsi ve plasental yetmezliği, erken gebelik kayıplarına kıyasla daha yüksek puanla değerlendirmiştir (54).

Başlangıçta AFAS ile ilişkili gebelik kayıplarının uteroplasental dolaşımda gelişen tromboza bağlı olduğu düşünülmüş ve heparinin yararlı etkisi bu hipotezi destekler şekilde yorumlanmıştır. Ancak günümüzde aPL'nin, özellikle trofoblastta yapısal olarak eksprese edilen β2 glikoprotein I'e bağlanan antikorların, trofoblast proliferasyonunu, invazyonunu ve farklılaşmasını doğrudan bozduğu; trofoblastlarda inflamatuar sitokin salınımını tetiklediği ve temel patolojinin trombotik olmaktan çok inflamatuar olduğu kabul edilmektedir (55). Deneysel çalışmalar heparinin AFAS'taki koruyucu etkisinin önemli bir kısmının antikoagülan etkisinden bağımsız olduğunu göstermektedir. Girardi ve arkadaşlarının fare modelinde yürüttüğü çalışmada hem AH'nin hem de DMAH'ın kompleman aktivasyonunu inhibe ederek aPL ilişkili fetal kaybı önlediği, buna karşın antikoagülan etkinliği olan ancak kompleman aktivasyonunu engellemeyen fondaparinuks ve hirudinin gebelik kaybını önlemediği gösterildi (56).

AFAS ve tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda heparin ve aspirin kombinasyonunu yalnızca aspirin ile karşılaştıran ilk randomize çalışmalarda AH kullanılmıştır. Kutteh'in 1996 yılında ABD'de yürüttüğü ve aPL pozitif, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan 50 kadını içeren çalışmada canlı doğum oranı AH+aspirin grubunda %80, yalnızca aspirin grubunda %44 olarak bildirildi (57). Rai ve arkadaşlarının Birleşik Krallık'ta yürüttüğü ve 90 kadını içeren çalışmada da AH+aspirin grubunda canlı doğum oranı yalnızca aspirin grubuna kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu (%71'e karşı %42; OR 3.37, %95 CI 1.40–8.10) (58). DMAH ile yürütülen çalışmaların sonuçları ise daha tutarsızdır. Farquharson ve arkadaşlarının AFAS ve

tekrarlayan düşük öyküsü olan 98 kadında günlük 5000 IU dalteparin+75 mg aspirin ile yalnızca aspirini karşılaştırdığı randomize kontrollü çalışmasında canlı doğum oranları benzer bulundu (%78'e karşı %72; OR 1.39, %95 CI 0.55–3.47) (59). Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü ile birlikte aPL, antinükleer antikor pozitifliği veya kalıtsal trombofilisi olan 88 kadının randomize edildiği HepASA çalışmasında, olguların %47.7'sinde aPL pozitifliği bulunmakla birlikte DMAH+aspirin ve yalnızca aspirin grupları arasında canlı doğum oranı açısından anlamlı fark saptanmadı (%77.8'e karşı %79.1, p=0.71), aPL pozitifliğinin tedavi yanıtını etkilemediği bildirildi (11). Buna karşın Çin'de tek merkezde yürütülen ve 1015 kadını içeren Bao ve arkadaşlarının çalışmasında DMAH+aspirin grubunda canlı doğum oranı yalnızca aspirin grubuna kıyasla belirgin olarak yüksek bulundu (%90.3'e karşı %70.1) (60).

Hamulyák ve arkadaşlarının 2020 yılında yayınladığı ve persistan aPL pozitifliği ile tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan 1672 kadını içeren 11 çalışmanın değerlendirildiği Cochrane derlemesinde, heparin+aspirin kombinasyonunun yalnızca aspirine kıyasla canlı doğum oranını artırabileceği (RR 1.27, %95 CI 1.09–1.49; 5 çalışma, 1295 kadın) ve gebelik kaybı riskini azaltabileceği (RR 0.48, %95 CI 0.32–0.71) bildirildi (61). Heparin tipine göre yapılan analizde DMAH+aspirin (RR 1.20, %95 CI 1.04–1.38; 3 çalışma, 1155 kadın) ve AH+aspirin (RR 1.74, %95 CI 1.28–2.35; 2 çalışma, 140 kadın) kombinasyonlarının her ikisinin de yalnızca aspirine kıyasla canlı doğum oranını artırdığı görüldü. Tek başına aspirinin plaseboya kıyasla canlı doğum oranı üzerine etkisi ise belirsiz bulundu (RR 0.94, %95 CI 0.71–1.25). Bununla birlikte derlemedeki kanıt kesinliği, çalışmaların küçük örneklem büyüklüğü ve yüksek yanlılık riski nedeniyle düşük veya çok düşük olarak değerlendirilmiş ve DMAH lehine gözlenen etkinin büyük ölçüde tek bir büyük tek merkezli çalışmadan kaynaklandığı vurgulanmıştır. Ayrıca erken dönem çalışmalara düşük titrede antikardiyolipin pozitifliği olan ve gerçek AFAS tanı kriterlerini karşılamayan hastaların dahil edilmiş olmasının çalışmalar arasındaki farklılıklara katkıda bulunduğu düşünülmektedir.

Tekrarlayan gebelik kaybı olmaksızın, önceki gebeliğinde plasental yetmezlik veya erken başlangıçlı ağır preeklampsi gibi plasenta ilişkili gebelik komplikasyonu öyküsü olan AFAS'lı kadınlarda DMAH'ın etkinliğine ilişkin veriler çok daha sınırlıdır. FRUIT çalışmasının aPL pozitif kolunda önceki gebeliğinde 34. gebelik haftasından önce hipertansif hastalık nedeniyle doğum öyküsü olan 32 kadın dalteparin+aspirin ve yalnızca aspirin gruplarına randomize edildi ve iki grup arasında 34. gebelik haftasından önce gelişen hipertansif hastalık sıklığı açısından anlamlı fark saptanmadı (0/16'ya karşı 1/16) (62). Jansen ve arkadaşlarının 2026 yılında yayınladığı sistematik derlemede bu hasta grubuna ait yalnızca iki randomize kontrollü çalışmadan (TIPPS ve FRUIT) toplam 53 hastanın verisine ulaşılabilmiş, verilerin birleştirilmesine olanak vermeyecek kadar sınırlı olduğu ve tekrarlayan düşük öyküsü olmayan, plasenta ilişkili gebelik komplikasyonu öyküsü olan AFAS'lı kadınlarda DMAH'ın yararını gösteren yüksek kaliteli kanıt bulunmadığı sonucuna varılmıştır (63).

Ulusal ve uluslararası cemiyetlerin yayınladığı kılavuzlar, düşük kesinlikte kanıta dayanmakla birlikte obstetrik AFAS'ta heparin ve düşük doz aspirin kombinasyonunu standart yaklaşım olarak önermektedir. European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) kılavuzu, 10. gebelik haftasından önce üç veya daha fazla tekrarlayan spontan düşük veya 10. gebelik haftası ve sonrasında fetal kayıp öyküsü olan AFAS'lı kadınlarda gebelik süresince profilaktik dozda heparin ve düşük doz aspirin kombinasyonunu; şiddetli preeklampsi veya plasental yetmezlik nedeniyle 34. gebelik haftasından önce doğum öyküsü olan kadınlarda ise bireysel risk profiline göre yalnızca düşük doz aspirin veya düşük doz aspirin ile profilaktik dozda heparin kombinasyonunu önermektedir (64). Aynı kılavuz standart tedaviye rağmen gebelik komplikasyonlarının tekrarladığı olgularda heparin dozunun terapötik doza yükseltilmesi, hidroksiklorokin veya ilk trimesterde düşük doz prednizolon eklenmesinin değerlendirilebileceğini bildirmektedir. American College of Rheumatology (ACR) kılavuzu, obstetrik AFAS tanı kriterlerini karşılayan kadınlarda gebelik süresince düşük doz aspirin ve profilaktik dozda heparin kombinasyonunu ve postpartum dönemde 6–12 hafta süreyle profilaktik antikoagülasyonu güçlü öneri düzeyinde önermektedir (65). ACOG da trombozu olmayan AFAS'lı kadınlarda gebelik ve postpartum 6 hafta süresince profilaktik dozda heparin ve düşük doz aspirin kullanımının değerlendirilmesini önermektedir (66).

European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) kılavuzu, üç veya daha fazla gebelik kaybı ve yüksek titrede aPL pozitifliği olan kadınlarda gebelik öncesi dönemde başlanan düşük doz aspirin ile gebelik testi pozitifleştiğinde başlanan profilaktik dozda heparinin değerlendirilmesini önermektedir (67). American Society for Reproductive Medicine (ASRM) de AFAS kriterlerini karşılayan tekrarlayan gebelik kaybı olgularında gebelik öncesi veya gebeliğin saptanmasıyla birlikte düşük doz aspirin ile profilaktik dozda heparin tedavisini önermektedir (68). Özetle, klasik obstetrik AFAS'ta, özellikle tekrarlayan erken gebelik kayıpları ve fetal kayıp öyküsünde, profilaktik dozda heparin ile düşük doz aspirin kombinasyonu tüm kılavuzlarda önerilen standart tedavi olmayı sürdürmekle birlikte, yalnızca plasental yetmezlik veya erken başlangıçlı ağır preeklampsi öyküsü olan AFAS'lı kadınlarda aspirine DMAH eklenmesinin yararı belirsizliğini korumaktadır.

## Öneriler

- Tromboz öyküsü olmayan, tekrarlayan erken gebelik kaybı veya 10. gebelik haftasından sonra fetal ölüm öyküsü olan obstetrik AFAS'lı kadınlarda düşük doz aspirin ve profilaktik doz heparin kombinasyonu önerilir. Aspirin gebelik öncesinde veya gebelik tanısıyla, heparin gebeliğin doğrulanmasıyla başlanmalıdır.
- Yalnızca ağır preeklampsi veya plasental yetmezlik nedeniyle 34. gebelik haftasından önce doğum öyküsü olan AFAS'lı kadınlarda aspirine DMAH eklenmesi, kılavuzlar arasındaki farklılıklar ve sınırlı kanıt göz önünde bulundurularak bireyselleştirilmelidir.
- Klinik kriterleri karşılamayan izole antifosfolipid antikor pozitifliği DMAH endikasyonu değildir.
- Tedaviye dirençli olgular ve trombotik AFAS'ta antenatal ve postpartum antikoagülasyon, hematoloji/romatoloji ile birlikte multidisipliner olarak planlanmalıdır.

## Tekrarlayan Gebelik Kayıpları

Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), ESHRE ve ASRM tarafından iki veya daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanmakta ve üreme çağındaki kadınların yaklaşık %1–2'sini etkilemektedir (67,68). Etiyolojide AFAS, uterin anomaliler, parental kromozomal anomaliler ve endokrin bozukluklar yer almakla birlikte olguların yaklaşık yarısında belirgin bir neden saptanamamaktadır. Heparinin TGK'da kullanımı başlangıçta trombofili ve plasental tromboz hipotezine dayanmış, ancak heparinin desidualizasyonu desteklediği, trofoblast apoptozunu azalttığı ve trofoblast invazyonunu artırdığı yönündeki laboratuvar bulguları (17–20), antikoagülan etkiden bağımsız mekanizmalarla da gebelik kaybını önleyebileceği düşüncesini güçlendirmiştir. Buna karşın bazı laboratuvar çalışmalarında terapötik konsantrasyonlarda DMAH'ın ekstravillöz trofoblast farklılaşmasını inhibe ettiği ve AH ile DMAH'ın trofoblast üzerindeki etkilerinin farklı olduğu bildirilmiştir (69).

Açıklanamayan TGK öyküsü olan kadınlarda DMAH'ın etkinliğini araştıran çok sayıda randomize kontrollü çalışma yürütülmüştür. ALIFE çalışmasında iki veya daha fazla açıklanamayan düşük öyküsü olan 364 kadın, 80 mg aspirin ile birlikte canlı gebeliğin tespit edilmesini takiben başlanan günlük 2850 IU nadroparin, yalnızca aspirin veya plasebo gruplarına randomize edildi (27). Canlı doğum oranları kombinasyon grubunda %54.5, yalnızca aspirin grubunda %50.8, plasebo grubunda %57.0 olarak bulundu ve gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (kombinasyon ve plasebo arasındaki fark: -2.6 %95 CI (-15.0-+9.9)). Gebe kalan 299 kadın değerlendirildiğinde de canlı doğum oranları benzer bulundu (%69.1, %61.6 ve %67.0). İskoçya'da yürütülen SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) çalışmasında tekrarlayan düşük öyküsü olan 294 kadın, yoğun gebelik izlemine ek olarak günlük 40 mg enoksaparin ve 75 mg aspirin verilen veya yalnızca yoğun izlem uygulanan gruplara randomize edildi ve gebelik kaybı oranları benzer bulundu (%22'ye karşı %20; OR 0.91, %95 CI 0.52–1.59) (70). HABENOX çalışmasında 207 kadın enoksaparin+plasebo, enoksaparin+aspirin veya yalnızca aspirin gruplarına randomize edildi; canlı doğum oranları sırasıyla %71, %65 ve %61 olarak bulundu ve yalnızca aspirin grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı (RR 1.17, %95 CI 0.92–1.48 ve RR 1.08, %95 CI 0.83–1.39) (28). Pasquier ve arkadaşlarının Fransa'da yürüttüğü çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada 15. gebelik haftasından önce iki veya daha fazla ardışık açıklanamayan düşük öyküsü olan, AFAS ve kalıtsal trombofili taramaları negatif 256

kadın 35. gebelik haftasına kadar günlük 40 mg enoksaparin veya plasebo verilerek randomize edildi; canlı doğum oranı enoksaparin grubunda %66.6, plasebo grubunda %72.9 olarak bulundu (fark:-6.0 %95 CI (-17.1-+5.1), p=0.34) (71). Almanya ve Avusturya'da yürütülen çok merkezli ETHIG II çalışmasında açıklanamayan TGK öyküsü olan 449 kadın, multivitamin desteğine ek olarak günlük 5000 IU dalteparin verilen veya yalnızca multivitamin verilen gruplara randomize edildi ve 24. gebelik haftasında devam eden gebelik ile canlı doğum oranlarının iki grupta benzer olduğu bildirildi (72). de Jong ve arkadaşlarının 9 randomize kontrollü çalışmadan 1228 kadını değerlendirdiği Cochrane derlemesinde de kalıtsal trombofili varlığından bağımsız olarak açıklanamayan TGK öyküsü olan kadınlarda aspirin, DMAH veya kombinasyonlarının canlı doğum oranını artırmadığı sonucuna varıldı (73).

Kalıtsal trombofili ve TGK birlikteliğinde DMAH'ın etkinliğini araştıran en kapsamlı çalışma, Quenby ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınladığı uluslararası, çok merkezli ALIFE2 çalışmasıdır (74). Bu çalışmada iki veya daha fazla gebelik kaybı öyküsü olan ve doğrulanmış kalıtsal trombofilisi bulunan 326 gebe, standart gebelik izlemine ek olarak profilaktik dozda DMAH verilen (n=164) veya yalnızca standart izlem uygulanan (n=162) gruplara randomize edildi. Canlı doğum oranları iki grupta benzer bulundu (%71.6'ya karşı %70.9; düzeltilmiş OR 1.08, %95 CI 0.65–1.78). Advers olay sıklığı da gruplar arasında benzer olarak bildirildi (%23.8'e karşı %22.8). Chen ve arkadaşlarının kalıtsal trombofilisi olan kadınlarda DMAH kullanımını değerlendirdiği meta-analizde, randomize kontrollü çalışmaların verileri birleştirildiğinde DMAH'ın canlı doğum oranını artırmadığı (RR 1.12, %95 CI 0.93–1.34, p=0.23), ancak olumsuz gebelik sonuçlarını azalttığı (RR 0.76, %95 CI 0.61–0.95, p=0.02) bildirildi (75). Beksaç ve arkadaşlarının plasental inflamasyon ile ilişkili metabolik ve/veya immünolojik risk faktörleri olan 300 gebede düşük doz DMAH profilaksisini değerlendirdiği retrospektif kohort çalışmasında, multigravidalarda canlı doğum oranlarının önceki gebeliklere kıyasla anlamlı olarak arttığı bildirildi; ancak çalışmanın kontrol grubu içermeyen, önceki gebeliklerle karşılaştırmaya dayanan tasarımı nedeniyle sonuçlar dikkatli yorumlanmalıdır (76).

Ulusal ve uluslararası cemiyetlerin yayınladığı kılavuzlarda, AFAS dışındaki TGK olgularında DMAH kullanımı önerilmemektedir. ESHRE kılavuzu, açıklanamayan TGK ve kalıtsal trombofilisi olan TGK olgularında, venöz tromboemboli profilaksisi endikasyonu olmadıkça veya araştırma kapsamı dışında heparin ve/veya düşük doz aspirin kullanımını önermemektedir (67). ASRM'nin 2026 yılında yayınladığı komite görüşünde TGK olgularında rutin trombofili taramasının yapılmaması gerektiği ve yüksek kaliteli kanıtların canlı doğum ve düşük oranları üzerinde yarar göstermemesi nedeniyle kalıtsal trombofili veya açıklanamayan TGK olgularında antikoagülan tedavinin önerilmediği vurgulanmaktadır (68). RCOG kılavuzu da açıklanamayan tekrarlayan düşüklerde canlı doğum oranını artırmak amacıyla heparin ve/veya aspirin kullanımını önermemekte, AFAS ve tekrarlayan düşük öyküsü olan kadınlarda ise aspirin ve heparin kombinasyonunu önermektedir (77). Özetle, heparinin laboratuvar ortamında trofoblast ve desidua üzerindeki olumlu etkilerine karşın, iyi tasarlanmış randomize kontrollü çalışmalar açıklanamayan TGK ve kalıtsal trombofili ile ilişkili TGK olgularında DMAH'ın canlı doğum oranını artırmadığını göstermektedir ve bu hasta gruplarında DMAH kullanımı yalnızca venöz tromboemboli profilaksisi endikasyonu varlığında değerlendirilmelidir.

## Öneriler

- Açıklanamayan TGK'da canlı doğum oranını artırmak amacıyla DMAH veya aspirin önerilmez.
- Kalıtsal trombofili ile ilişkili TGK'da canlı doğum oranını artırmak amacıyla DMAH önerilmez.
- Yalnızca gebelik kaybını açıklamak veya heparin başlama kararı vermek amacıyla rutin kalıtsal trombofili taraması yapılmamalıdır.
- Maternal VTE riski nedeniyle gereken antikoagülasyon ve preeklampsi riski nedeniyle gereken aspirin profilaksisi, TGK'dan bağımsız olarak kendi endikasyonlarına göre değerlendirilmelidir.

## SONUÇ

- DMAH, laboratuvar ortamında antikoagülan etkisinin yanı sıra desidualizasyonu destekleyerek, trofoblast apoptozunu azaltarak, trofoblast proliferasyonunu ve invazyonunu artırarak ve plasental inflamasyonu baskılayarak plasentasyon üzerinde olumlu etkiler göstermektedir. Ancak yüksek dozlarda sFlt-1 salınımını artırarak antianjiyojenik etki gösterebilmesi ve terapötik konsantrasyonlarda ekstravillöz trofoblast farklılaşmasını baskılayabilmesi, laboratuvar bulgularının tek yönlü olmadığını göstermektedir. Heparinin laboratuvar ortamında trofoblast ve desidua üzerinde gösterilen etkileri, klinik gebelik sonuçlarında yarar sağladığına dair kanıt olarak yorumlanmamalıdır. Yalnızca trofoblast invazyonunu artırmak, plasental dolaşımı iyileştirmek veya inflamasyonu azaltmak amacıyla DMAH başlanması önerilmez.
- Profilaktik dozda DMAH gebelikte güvenli bir ajandır; HİT, osteoporotik kırık ve majör kanama riski düşük olmakla birlikte postpartum kanama riskinde hafif artış bildirilmiştir.
- Preeklampsi: Tek merkezli çalışmalarda gözlenen olumlu sonuçlar çok merkezli randomize kontrollü çalışmalarda ve bireysel hasta verisi meta-analizinde doğrulanmamıştır. Trombofili taşıyıcılığı olmayan yüksek riskli gebelerde aspirin ile birlikte kullanımında olası yarar bildirilmekle birlikte, preeklampsi profilaksisi amacıyla rutin DMAH kullanımı önerilmemektedir. Yüksek riskli gebelerde profilakside standart yaklaşım düşük doz aspirindir.
- Fetal gelişim kısıtlılığı: DMAH'ın ne FGK'nın önlenmesinde ne de tanı konmuş erken başlangıçlı FGK'nın tedavisinde gebelik süresini uzattığı veya perinatal sonuçları iyileştirdiği gösterilememiştir. Bu nedenle FGK'nın önlenmesi ve tedavisi amacı ile DMAH kullanımı önerilmemektedir.
- Plasenta dekolmanı: Plasenta dekolmanı öyküsü olan kadınlarda tekrarı önlemek amacıyla rutin DMAH kullanımı önerilmez. Olası faydaya ilişkin mevcut veriler tek merkezli bir çalışma ve küçük bir alt grup analizi ile sınırlıdır.
- Antifosfolipid antikor sendromu: Heparinin AFAS'taki koruyucu etkisinin önemli bir kısmı kompleman aktivasyonunun inhibisyonu gibi antikoagülan etkiden bağımsız mekanizmalarla ilişkilidir. Klasik obstetrik AFAS'ta (10. gebelik haftasından önce üç veya daha fazla ardışık düşük veya 10. gebelik haftası ve sonrasında fetal kayıp) gebelik süresince profilaktik dozda heparin ve düşük doz aspirin kombinasyonu önerilmektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı olmaksızın yalnızca plasental yetmezlik veya erken başlangıçlı ağır preeklampsi öyküsü olan AFAS'lı kadınlarda aspirine DMAH eklenmesinin yararı belirsizdir ve kullanım kararı bireyselleştirilmiş risk değerlendirmesi ile verilmelidir.
- Tekrarlayan gebelik kayıpları: Açıklanamayan TGK'da ve kalıtsal trombofili ile ilişkili TGK'da canlı doğum oranını artırmak amacıyla DMAH kullanımı önerilmemektedir.
- Venöz tromboemboli profilaksisi veya tedavisi endikasyonu bulunan gebelerde DMAH kullanımı bu önerilerin kapsamı dışındadır.

## REFERANSLAR

1. McLean J. The thromboplastic action of cephalin. Am J Physiol 1916; 41:250–257
2. Brinkhous KM, Smith HP, Warner ED, et al. The inhibition of blood clotting: an unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin into thrombin. Am J Physiol 1939; 125:683–687
3. Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Ohman EM, Dalen JE. Heparin and low molecular-weight heparin: mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. Chest 1998;114: 480S–510
4. Rosenberg RD, Bauer KA. The heparin-antithrombin system: a natural anticoagulant mechanism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al, eds. Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice. 3rd ed. Philadelphia, PA: JB Lippincott, 1994; 837–860
5. Altman R, Scazziota A, Rouvier J. Efficacy of unfractionated heparin, low molecular weight heparin, and both combined for releasing total and free tissue factor pathway inhibitor. Haemostasis 1998; 28:229–235
6. Young E, Cosmi B, Weitz J, Hirsh J. Comparison of the non- specific binding of unfractionated heparin and low molecular weight heparin (enoxaparin) to plasma proteins. Thromb Haemost 1993;70:625–30.
7. Greer IA, Nelson Piercy C (2005) Low molecular weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolismin pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. Blood. 106:401-407.

8. Shaughnessy SG, Young E, Deschamps P, et al. The effects of low molecular weight and standard heparin on calcium loss from the fetal rat calvaria. Blood 1995; 86:1368–1373

9. Bhandari M, Hirsh J, Weitz J, et al. The effects of standard and low molecular weight heparin on bone nodule formation in vitro. Thromb Haemost 1998; 80:413–417.

10. Douketis JD, Ginsberg JS, Burrows RF, et al. The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density. A prospective matched cohort study. Thromb Haemost. 1996;75:254–257.

11. Laskin CA, Spitzer KA, Clark CA, Crowther MR, Ginsberg JS, Hawker GA, Kingdom JC, Barrett J, Gent M. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. J Rheumatol. 2009 Feb;36(2):279-87.

12. Galambosi P, Hiilesmaa V, Ulander VM, Laitinen L, Tiitinen A, Kaaja R. Prolonged low-molecular-weight heparin use during pregnancy and subsequent bone mineral density. Thromb Res. 2016 Jul;143:122-6.

13. Sagaram D, Siddiq Z, Eisenberger AB, Ananth CV, Wright JD, D'Alton ME, Friedman AM. Heparin-Induced Thrombocytopenia during Obstetric Hospital Admissions. Am J Perinatol. 2018 Jul;35(9):898-903.

14. Walenga JM, Prechel M, Jeske WP, Bakhos M. Unfractionated heparin compared with low-molecular-weight heparin as related to heparin-induced thrombocytopenia. Curr Opin Pulm Med. 2005 Sep;11(5):385-91.

15. Sirico, A., Saccone, G., Maruotti, G. M., Grandone, E., Sarno, L., Berghella, et al. (2019). Low molecular weight heparin use during pregnancy and risk of postpartum hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, *32*(11), 1893–1900.

16. Robertson L, Jones LE. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Feb 9;2(2):CD001100.

17. Tamaru S, Kajihara T, Mizuno Y, Takano N, Tochigi H, Sato T, Ishihara O. Heparin prevents oxidative stress-induced apoptosis in human decidualized endometrial stromal cells. Med Mol Morphol. 2019 Dec;52(4):209-216.

18. Hills FA, Abrahams VM, González-Timón B, Francis J, Cloke B, Hinkson L, Rai R, Mor G, Regan L, Sullivan M, Lam EW, Brosens JJ. Heparin prevents programmed cell death in human trophoblast. Mol Hum Reprod. 2006 Apr;12(4):237-43.

19. D'Ippolito S, Di Nicuolo F, Marana R, Castellani R, Stinson J, Tersigni C, Scambia G, Di Simone N. Emerging nonanticoagulant role of low molecular weight heparins on extravillous trophoblast functions and on heparin binding-epidermal growth factor and cystein-rich angiogenic inducer 61 expression. Fertil Steril. 2012 Oct;98(4):1028-36.e1-2.

20. Chen Y, Wu XX, Tan JP, Liu ML, Liu YL, Zhang JP. Effects of low molecular weight heparin and heparin-binding epidermal growth factor on human trophoblast in first trimester. Fertil Steril. 2012 Mar;97(3):764-70.

21. Singh KK, Gupta A, Forstner D, Guettler J, Ahrens MS, Prakasan Sheeja A, Fatima S, Shamkeeva S, Lia M, Dathan-Stumpf A, Hoffmann N, Shahzad K, Stepan H, Gauster M, Isermann B, Kohli S. LMWH prevents thromboinflammation in the placenta via HBEGF-AKT signaling. Blood Adv. 2024 Sep 24;8(18):4756-4766.

22. Shomer E, Katzenell S, Zipori Y, Rebibo-Sabbah A, Brenner B, Aharon A. Microvesicles of pregnant women receiving low molecular weight heparin improve trophoblast function. Thromb Res. 2016 Jan;137:141-147.

23. Drewlo S, Levytska K, Sobel M, Baczyk D, Lye SJ, Kingdom JC. Heparin promotes soluble VEGF receptor expression in human placental villi to impair endothelial VEGF signaling. J Thromb Haemost. 2011 Dec;9(12):2486-97.

24. Gris JC, Chauleur C, Faillie JL, Baer G, Marès P, Fabbro-Peray P, Quéré I, Lefrant JY, Haddad B, Dauzat M. Enoxaparin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with abruptio placentae. The pilot randomised controlled NOH-AP trial. Thromb Haemost. 2010 Oct;104(4):771-9.

25. Gris JC, Chauleur C, Molinari N, Marès P, Fabbro-Peray P, Quéré I, Lefrant JY, Haddad B, Dauzat M. Addition of enoxaparin to aspirin for the secondary prevention of placental vascular complications in women with severe pre-eclampsia. The pilot randomised controlled NOH-PE trial. Thromb Haemost. 2011 Dec;106(6):1053-61.

26. Rey E, Garneau P, David M, Gauthier R, Leduc L, Michon N, Morin F, Demers C, Kahn SR, Magee LA, Rodger M. Dalteparin for the prevention of recurrence of placental-mediated complications of pregnancy in women without thrombophilia: a pilot randomized controlled trial. J Thromb Haemost. 2009 Jan;7(1):58-64.

27. Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyák K, Mol BW, Folkeringa N, Nahuis M, Papatsonis DN, Büller HR, van der Veen F, Middeldorp S. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. N Engl J Med. 2010 Apr 29;362(17):1586-96.

28. Visser J, Ulander VM, Helmerhorst FM, Lampinen K, Morin-Papunen L, Bloemenkamp KW, Kaaja RJ. Thromboprophylaxis for recurrent miscarriage in women with or without thrombophilia. HABENOX: a randomised multicentre trial. Thromb Haemost. 2011 Feb;105(2):295-301.

29. de Vries JI, van Pampus MG, Hague WM, Bezemer PD, Joosten JH; FRUIT Investigators. 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 Thromb Haemost. 2012 Jan;10(1):64-72.

30. Martinelli I, Ruggenenti P, Cetin I, Pardi G, Perna A, Vergani P, Acaia B, Facchinetti F, La Sala GB, Bozzo M, Rampello S, Marozio L, Diadei O, Gherardi G, Carminati S, Remuzzi G, Mannucci PM; HAPPY Study Group. Heparin in pregnant women with previous placenta-mediated pregnancy complications: a prospective, randomized, multicenter, controlled clinical trial. Blood. 2012 Apr 5;119(14):3269-75.

31. Rodger MA, Hague WM, Kingdom J, Kahn SR, Karovitch A, Sermer M, Clement AM, Coat S, Chan WS, Said J, Rey E, Robinson S, Khurana R, Demers C, Kovacs MJ, Solymoss S, Hinshaw K, Dwyer J, Smith G, McDonald S, Newstead-Angel J, McLeod A, Khandelwal M, Silver RM, Le Gal G, Greer IA, Keely E, Rosene-Montella K, Walker M, Wells PS; TIPPS Investigators. Antepartum dalteparin versus no antepartum dalteparin for the prevention of pregnancy complications in pregnant women with thrombophilia (TIPPS): a multinational open-label randomised trial. Lancet. 2014 Nov 8;384(9955):1673-83.

32. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, Martinelli I, Rey É, Schleussner E, Middeldorp S, Kaaja R, Langlois NJ, Ramsay T, Mallick R, Bates SM, Abheiden CNH, Perna A, Petroff D, de Jong P, van Hoorn ME, Bezemer PD, Mayhew AD; Low-Molecular-Weight Heparin for Placenta-Mediated Pregnancy Complications Study Group. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. Lancet. 2016 Nov 26;388(10060):2629-2641.

33. Chen J, Huai J, Yang H. Low-molecular-weight heparin for the prevention of preeclampsia in high-risk pregnancies without thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2024 Jan 17;24(1):68.

34. American College of Obstetricians and Gynecologists. Low-Dose Aspirin Use During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(1):e44–e52.

35. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Ghartey, J., Combs, C.A. and SMFM Patient Safety and Quality Committee (2026), Society for Maternal-Fetal Medicine Special Statement: Updated checklists for preeclampsia risk-factor screening to guide recommendations for prophylactic low-dose aspirin. Pregnancy, 2: e70212

36. National Institute for Health and Care Excellence. Hypertension in pregnancy: diagnosis and management [Internet]. London: NICE; 2019 [updated 2023 Apr 17; cited 2026 Sep 25]. (NICE guideline [NG133]).

37. World Health Organization. WHO recommendations on antiplatelet agents for the prevention of pre-eclampsia. Geneva: WHO; 2021.

38. Poon LC, Shennan A, Hyett JA, Kapur A, Hadar E, Divakar H, McAuliffe F, da Silva Costa F, von Dadelszen P, McIntyre HD, Kihara AB, Di Renzo GC, Romero R, D'Alton M, Berghella V, Nicolaides KH, Hod M. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatik guide for first-trimester screening and prevention. Int J Gynaecol Obstet. 2019 May;145 Suppl 1(Suppl 1):1-33. doi: 10.1002/ijgo.12802. Erratum in: Int J Gynaecol Obstet. 2019 Sep;146(3):390-391.

39. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN, Silver RM, Wynia K, Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Sep;48(3):333-339.

40. Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, Lee AC, Said JM, Kane SC, Walker SP, van Mens TE, Hannan NJ, Tong S, Chamley LW, Stone PR, McLintock C; Enoxaparin for Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction Trial Investigator Group. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial. Am J Obstet Gynecol. 2017 Mar;216(3):296.e1-296.e14.

41. Llurba E, Bella M, Burgos J, Mazarico E, Gómez-Roig MD, De Diego R, Martínez-Astorquiza T, Alijotas-Reig J, Sánchez-Durán MÁ, Sánchez O, Carreras E, Cabero L. Early Prophylactic Enoxaparin for the Prevention of Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction: A Randomized Trial. Fetal Diagn Ther. 2020;47(11):824-833.

42. Hansen AT, Sandager P, Ramsing M, Petersen OB, Salvig JD, Juul S, Uldbjerg N, Hvas AM. Tinzaparin for the treatment of foetal growth retardation: an open-labelled randomized clinical trial. Thromb Res. 2018;170:38-44.

43. González A, Peguero A, Meler E, Camprubí-Camprubí M, Rovira C, Gomez-Roig MD, Oros D, Ibáñez-Burillo P, Schoorlemmer J, Masoller N, Tàssies MD, Figueras F, Mazarico E. Treatment of early-onset fetal growth restriction with low molecular weight heparin does not prolong gestation: a randomized clinical trial. Am J Obstet Gynecol. 2025 Jun;232(6):552.e1-552.e10.

44. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Martins JG, Biggio JR, Abuhamad A. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #52: Diagnosis and management of fetal growth restriction: (Replaces Clinical Guideline Number 3, April 2012). Am J Obstet Gynecol. 2020 Oct;223(4):B2-B17.

45. Morris RK, Johnstone E, Lees C, Morton V, Smith G; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Investigation and Care of a Small-for-Gestational-Age Fetus and a Growth Restricted Fetus (Green-top Guideline No. 31). BJOG. 2024 Aug;131(9):e31-e80.

46. Melamed N, Baschat A, Yinon Y, Athanasiadis A, Mecacci F, Figueras F, Berghella V, Nazareth A, Tahlak M, McIntyre HD, Da Silva Costa F, Kihara AB, Hadar E, McAuliffe F, Hanson M, Ma RC, Gooden R, Sheiner E, Kapur A, Divakar H, Ayres-de-Campos D, Hiersch L, Poon LC, Kingdom J, Romero R, Hod M. FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) initiative

on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. Int J Gynaecol Obstet. 2021 Mar;152 Suppl 1(Suppl 1):3-57.

47. Kingdom J, Ashwal E, Lausman A, Liauw J, Soliman N, Figueiro-Filho E, Nash C, Bujold E, Melamed N. Guideline No. 442: Fetal Growth Restriction: Screening, Diagnosis, and Management in Singleton Pregnancies. J Obstet Gynaecol Can. 2023 Oct;45(10):102154.

48. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. Acta Obstet Gynecol Scand. 2011;90(2):140-149.

49. Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, Kirby RS, Getahun D, Vintzileos AM. Recurrence of ischemic placental disease. Obstet Gynecol. 2007;110(1):128-133.

50. Robertson L, Wu O, Langhorne P, Twaddle S, Clark P, Lowe GD, Walker ID, Greaves M, Brenkel I, Regan L, Greer IA; Thrombosis: Risk and Economic Assessment of Thrombophilia Screening (TREATS) Study. Thrombophilia in pregnancy: a systematic review. Br J Haematol. 2006;132(2):171-196.

51. Kingdom JC, Drewlo S. Is heparin a placental anticoagulant in high-risk pregnancies? Blood. 2011;118(18):4780-4788.

52. Cruz-Lemini M, Vázquez JC, Ullmo J, Llurba E. Low-molecular-weight heparin for prevention of preeclampsia and other placenta-mediated complications: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2022;226(2S):S1126-S1144.e17.

53. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4(2):295-306.

54. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, et al; ACR/EULAR APS Classification Criteria Collaborators. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. Arthritis Rheumatol. 2023;75(10):1687-1702.

55. Gysler SM, Mulla MJ, Stuhlman M, Sfakianaki AK, Paidas MJ, Stanwood NL, Gariepy A, Brosens JJ, Chamley LW, Abrahams VM. Vitamin D reverses aPL-induced inflammation and LMWH-induced sFlt-1 release by human trophoblast. Am J Reprod Immunol. 2015;73(3):242-250.

56. Girardi G, Redecha P, Salmon JE. Heparin prevents antiphospholipid antibody-induced fetal loss by inhibiting complement activation. Nat Med. 2004;10(11):1222-1226.

57. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-dose aspirin alone. Am J Obstet Gynecol. 1996;174(5):1584-1589.

58. Rai R, Cohen H, Dave M, Regan L. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). BMJ. 1997;314(7076):253-257.

59. Farquharson RG, Quenby S, Greaves M. Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized, controlled trial of treatment. Obstet Gynecol. 2002;100(3):408-413.

60. Bao SH, Sheng SL, Liao H, Zhou Q, Frempong ST, Tu WY. Use of D-dimer measurement to guide anticoagulant treatment in recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. Am J Reprod Immunol. 2017;78(6):e12770.

61. Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. Cochrane Database Syst Rev. 2020;5(5):CD012852.

62. van Hoorn ME, Hague WM, van Pampus MG, Bezemer D, de Vries JI; FRUIT Investigators. Low-molecular-weight heparin and aspirin in the prevention of recurrent early-onset pre-eclampsia in women with antiphospholipid antibodies: the FRUIT-RCT. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;197:168-173.

63. Jansen VLBI, Wiegers HMG, Salet DM, van Mens TE, Middeldorp S. Heparin to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications in women with antiphospholipid syndrome: a systematic review. Res Pract Thromb Haemost. 2026;10:e106634.

64. Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, Amoura Z, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults. Ann Rheum Dis. 2019;78(10):1296-1304.

65. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of reproductive health in rheumatic and musculoskeletal diseases. Arthritis Rheumatol. 2020;72(4):529-556.

66. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol. 2012;120(6):1514-1521.

67. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S, Middeldorp S, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Hum Reprod Open. 2023;2023(1):hoad002.

68. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2026;125:1023-1041.

69. Quenby S, Mountfield S, Cartwright JE, Whitley GS, Vince G. Effects of low-molecular-weight and unfractionated heparin on trophoblast function. Obstet Gynecol. 2004;104(2):354-361.

70. Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, Whyte S, Greer IA; Scottish Pregnancy Intervention Study (SPIN) investigators. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. Blood. 2010;115(21):4162-4167.

71. Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, Chauleur C, Bretelle F, Marhic G, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. Blood. 2015;125(14):2200-2205.

72. Schleussner E, Kamin G, Seliger G, Rogenhofer N, Ebner S, Toth B, et al; ETHIG II group. Low-molecular-weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss: a multicenter trial with a minimization randomization scheme. Ann Intern Med. 2015;162(9):601-609.

73. de Jong PG, Kaandorp S, Di Nisio M, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. Cochrane Database Syst Rev. 2014;(7):CD004734.

74. Quenby S, Booth K, Hiller L, Coomarasamy A, de Jong PG, Hamulyák EN, et al; ALIFE2 Block Writing Committee and ALIFE2 Investigators. Heparin for women with recurrent miscarriage and inherited thrombophilia (ALIFE2): an international open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2023;402(10395):54-61.

75. Chen Y, Wang T, Liu X, Ye C, Xing D, Wu R, Li F, Chen L. Low molecular weight heparin and pregnancy outcomes in women with inherited thrombophilia: a systematic review and meta-analysis. J Obstet Gynaecol Res. 2022;48(8):2134-2150.

76. Beksac MS, Tanacan A, Ozten G, Cakar AN. Low-dose low-molecular-weight heparin prophylaxis against obstetrical complications in pregnancies with metabolic and immunological disorder-associated placental inflammation. J Matern Fetal Neonatal Med. 2022;35(8):1546-1553.

77. Regan L, Rai R, Saravelos S, Li TC; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Recurrent Miscarriage Green-top Guideline No. 17. BJOG. 2023;130(12):e9-e39.

Tablo 1. DMAH'ın plasenta ilişkili gebelik komplikasyonları, antifosfolipid antikor sendromu ve tekrarlayan gebelik kayıplarındaki etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar

| Çalışma, yıl (kaynak) | Tasarım | n | Hasta grubu | Müdahale / karşılaştırma | Başlıca sonuç | DMAH yararı |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Preeklampsi ve diğer plasenta ilişkili gebelik komplikasyonlarının önlenmesi** | | | | | | |
| NOH-AP, 2010 (24) | Tek merkezli | 160 | Plasenta dekolmanı öyküsü, aPL negatif | Enoksaparin 4000 IU / ilaçsız izlem | Preeklampsi %7.5'e karşı %22.5 (HR 0.30, %95 CI 0.12–0.76); birleşik olumsuz sonuç %12.5'e karşı %31.3; dekolman tekrarı %1.3'e karşı %3.8 (p=0.34) | Var |
| NOH-PE, 2011 (25) | Tek merkezli | 224 | Şiddetli preeklampsi öyküsü, aPL negatif | Enoksaparin 4000 IU+aspirin 100 mg / aspirin 100 mg | Olumsuz gebelik sonuçları %8.9'a karşı %25 (HR 0.32, %95 CI 0.16–0.66); preeklampsi %5.8'e karşı %16.7 (HR 0.31, %95 CI 0.12–0.79) | Var |
| Rey ve ark., 2009 (26) | Çok merkezli | 116 (110 analiz) | Şiddetli preeklampsi, doğum ağırlığı ≤5. persentil, açıklanamayan intrauterin ölüm veya dekolman öyküsü; trombofili saptanmayan | Dalteparin 5000 IU (kiloya göre ayarlı) / ilaçsız izlem | Olumsuz gebelik sonuçları %5.5'e karşı %23.6 (düzeltilmiş OR 0.15, %95 CI 0.03–0.70, p=0.016) | Var |
| FRUIT, 2012 (29) | Çok merkezli | 139 | Kalıtsal trombofili ve 34. haftadan önce hipertansif hastalık/FGK nedeniyle doğum öyküsü | Dalteparin 5000 IU+aspirin 80 mg / aspirin 80 mg (12. haftadan önce) | 34. haftadan önce hipertansif hastalık azaldı (RD %8.7, %95 CI 1.9–15.5, p=0.012); gebelik haftasından bağımsız hipertansif hastalık benzer | Kısmi |
| HAPPY, 2012 (30) | Çok merkezli | 135 (128 analiz) | Preeklampsi, HELLP, FGK, intrauterin kayıp veya dekolman öyküsü; aPL negatif | Nadroparin 3800 IU / tıbbi izlem | Olumsuz gebelik sonuçları %20.6'ya karşı %18.5 (RD 2.2, p=0.76); preeklampsi (RD 3.3, p=0.44) ve FGK (RD -2.8, p=0.58) benzer | Yok |
| TIPPS, 2014 (31) | Çok merkezli (5 ülke, 36 merkez) | 289 | Trombofili ile birlikte VTE riski veya plasenta ilişkili komplikasyon öyküsü | Dalteparin 5000 IU (20. haftadan sonra günde iki kez) / ilaçsız izlem | Olumsuz gebelik sonuçları %17.1'e karşı %18.9 (RD -1.8, %95 CI -10.6–+7.1); preeklampsi (p=0.42), şiddetli preeklampsi (p=0.38) ve SGA (p=0.47) benzer | Yok |
| EPPI, 2017 (40) | Çok merkezli (3 ülke, 5 merkez) | 156 (149 analiz) | 36. haftadan önce doğumla sonuçlanan preeklampsi veya SGA <10. persentil ya da herhangi bir haftada SGA ≤3. persentil öyküsü | Enoksaparin 40 mg+standart bakım (aspirin 100 mg±kalsiyum) / standart bakım | Preeklampsi ve/veya SGA <5. persentil: %25'e karşı %22.1 (OR 1.19, %95 CI 0.53–2.64); SGA <10. persentil %31.9'a karşı %29.9 (OR 1.17, %95 CI 0.56–2.47); SGA <3. persentil %12.5'e karşı %13.0 (OR 1.19, %95 CI 0.40–3.52) | Yok |
| HOPPE, 2020 (41) | Çok merkezli | 278 | Trombofilisi olmayan; plasenta ilişkili komplikasyon öyküsü, anormal ilk trimester uterin arter Doppleri veya pozitif ilk trimester preeklampsi taraması | Enoksaparin 40 mg (90 kg üzerinde 60 mg; 36. haftaya kadar) / ilaçsız izlem | Olumsuz gebelik sonuçları (preeklampsi, FGK, dekolman, intrauterin ölüm) %34.7'ye karşı %32 (OR 1.13, %95 CI 0.68–1.85, p=0.64); FGK %12.5'e karşı %11.2 (OR 1.13, %95 CI 0.55–2.35, p=0.73); antepartum kanama/dekolman %11.8'e karşı %5.2 (OR 2.43, %95 CI 0.97–6.06) | Yok |
| **Tanı konmuş FGK'nın tedavisi** | | | | | | |
| Hansen ve ark., 2018 (42) | Çok merkezli (3 merkez) | 53 | 32. haftadan önce tahmini fetal ağırlık <2.3 persentil | Tinzaparin 4500 IU (37. haftaya kadar) / tedavisiz izlem | Beklenen doğum ağırlığına oran farkı %2.5 (%95 CI -5.1–+10.0, p=0.51); fetal büyüme hızı 124'e karşı 119 g/hafta (fark 5, %95 CI -19–+29, p=0.67) | Yok |

| Çalışma, yıl (kaynak) | Tasarım | n | Hasta grubu | Müdahale / karşılaştırma | Başlıca sonuç | DMAH yararı |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TRACIP, 2025 (43) | Çok merkezli (2 merkez), üçlü kör, plasebo kontrollü | 49 | 20–32. haftada erken başlangıçlı plasental FGK (Delphi kriterleri) | Bemiparin 3500 IU / plasebo | Gebelik süresindeki uzama ortanca 42 güne karşı 41.5 gün (p=0.667) | Yok |
| **Antifosfolipid antikor sendromu** | | | | | | |
| Kutteh, 1996 (57) | Tek merkezli, yarı randomize | 50 | aPL pozitif, üç veya daha fazla ardışık düşük | AH 5000 IU (günde iki kez)+aspirin 81 mg / aspirin 81 mg | Canlı doğum %80'e karşı %44 (20/25'e karşı 11/25) | Var (AH) |
| Rai ve ark., 1997 (58) | Tek merkezli | 90 | aPL pozitif, tekrarlayan düşük öyküsü | AH 5000 IU (günde iki kez)+aspirin 75 mg / aspirin 75 mg | Canlı doğum %71'e karşı %42 (OR 3.37, %95 CI 1.40–8.10) | Var (AH) |
| Farquharson ve ark., 2002 (59) | Tek merkezli | 98 | AFAS ve tekrarlayan düşük öyküsü | Dalteparin 5000 IU+aspirin 75 mg / aspirin | Canlı doğum %78'e karşı %72 (OR 1.39, %95 CI 0.55–3.47) | Yok |
| HepASA, 2009 (11) | Açık etiketli | 88 | TGK ile birlikte aPL, ANA veya kalıtsal trombofili (aPL pozitif %47.7) | DMAH+aspirin / aspirin | Canlı doğum %77.8'e karşı %79.1 (p=0.71) | Yok |
| Bao ve ark., 2017 (60) | Tek merkezli | 1015 | aPL pozitif, iki veya daha fazla ardışık düşük | Nadroparin 4100 IU+aspirin 75 mg / aspirin 75 mg | Canlı doğum %90.3'e karşı %70.1 | Var |
| FRUIT aPL kolu, 2016 (62) | Çok merkezli | 32 | aPL pozitif, 34. haftadan önce hipertansif hastalık nedeniyle doğum öyküsü | Dalteparin+aspirin / aspirin | 34. haftadan önce hipertansif hastalık 0/16'ya karşı 1/16 | Yok |
| **Tekrarlayan gebelik kayıpları** | | | | | | |
| ALIFE, 2010 (27) | Çok merkezli | 364 | İki veya daha fazla açıklanamayan düşük | Nadroparin 2850 IU+aspirin 80 mg / aspirin / plasebo | Canlı doğum %54.5, %50.8 ve %57.0; preeklampsi benzer | Yok |
| SPIN, 2010 (70) | Çok merkezli | 294 | Tekrarlayan düşük öyküsü | Enoksaparin 40 mg+aspirin 75 mg+yoğun izlem / yoğun izlem | Gebelik kaybı %22'ye karşı %20 (OR 0.91, %95 CI 0.52–1.59) | Yok |
| HABENOX, 2011 (28) | Çok merkezli | 207 | Tekrarlayan düşük (trombofili olan veya olmayan) | Enoksaparin+plasebo / enoksaparin+aspirin / aspirin | Canlı doğum %71, %65 ve %61 (RR 1.17 ve 1.08; anlamlı değil) | Yok |
| Pasquier ve ark., 2015 (71) | Çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü | 256 | 15. haftadan önce iki veya daha fazla ardışık açıklanamayan düşük; AFAS ve trombofili negatif | Enoksaparin 40 mg / plasebo | Canlı doğum %66.6'ya karşı %72.9 (p=0.34) | Yok |
| ETHIG II, 2015 (72) | Çok merkezli (Almanya, Avusturya) | 449 | Açıklanamayan TGK (iki veya daha fazla erken ya da bir veya daha fazla geç kayıp) | Dalteparin 5000 IU (24. haftaya kadar)+multivitamin / multivitamin | Canlı doğum %86.0'ya karşı %86.7 (fark -0.7, %95 CI -7–+6) | Yok |
| ALIFE2, 2023 (74) | Çok merkezli | 326 | İki veya daha fazla gebelik kaybı ve doğrulanmış kalıtsal trombofili | Profilaktik doz DMAH+standart izlem / standart izlem | Canlı doğum %71.6'ya karşı %70.9 (düzeltilmiş OR 1.08, %95 CI 0.65–1.78) | Yok |

AH: anfraksiyone heparin; aPL: antifosfolipid antikorları; AFAS: antifosfolipid antikor sendromu; ANA: antinükleer antikor; CI: güven aralığı; DMAH: düşük molekül ağırlıklı heparin; FGK: fetal gelişim kısıtlılığı; HR: hazard oranı; OR: odds oranı; RD: risk farkı; RR: rölatif risk; SGA: gebelik haftasına göre küçük; TGK: tekrarlayan gebelik kaybı; VTE: venöz tromboemboli. Yüzdeler DMAH (veya heparin) grubuna karşı kontrol grubu sırasıyla verilmiştir. Kaynak numaraları ana metindeki numaralandırmaya göredir.