

T.C
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. G. Füsun VAROL

ANTENATAL DÖNEMDE ENOKSAPARİN
KULLANILAN GEBELİKLERİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Nazlı SARIKUŞ

EDİRNE-2022

TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum asistanlığında ve tezimin hazırlanması sürecindeki yardımlarıyla tez danışmanım sayın Prof. Dr. G. Füsün VAROL'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimimde bilgi ve deneyimleriyle büyük katkısı olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Cenk SAYIN'a ve Prof. Dr. Koray ELTER başta olmak üzere, Doç. Dr. Cihan İNAN'a ve Dr. Öğr. Üyesi Sinan ATEŞ'e, çalışırken çok eğlendiğim ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, yardıma ihtiyacım olan bütün durumlarda yardımını esirgemeyen Uzm. Dr. Esra ALTAN ERBİLEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her döneminde, her koşulda, verdiğim tüm kararlarda beni destekleyen aileme sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLİ HEPARİNLERİN	
GENEL ÖZELLİKLERİ	4
FETAL BÜYÜME KISITLAMASI (FBK).....	5
PREEKLAMPSİ	10
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	15
BULGULAR	18
TARTIŞMA	32
SONUÇLAR	35
ÖZET	37
SUMMARY	39
KAYNAKLAR.....	41
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

CPR	Cerebro-placental ratio (Serebro-plasental oran)
DMAH	Düşük moleküler ağırlıklı heparin
EFW	Estimated fetal weight (Tahmini fetal ağırlık)
FGR	Fetal growth restriction (Fetal büyüme kısıtlılığı)
GA	Gestational Age (Gebelik yaşı)
HCG	Human chorionic gonadotropin
HLA	Human leucocyte antigen
ISSHP	The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (Uluslararası Gebelik Hipertansiyonu Araştırmaları Derneği)
MCA	Middle cerebral artery (Orta serebral arter)
PAPP-A	Pregnancy associated plasma protein-A
PIGF	Placental growth factor (Plasental büyüme faktörü)
sFLT-1	Soluble fms-like tyrosine kinase-1
SGA	Small gestational age (Gebelik haftasına göre küçük fetüs)
SLE	Sistemik lupus eritematozus

UA	Umblikal arter
UA-PI	Umblikal arter pulsatil indeks
UFH	Unfraksiyone Heparin (Fraksiyone olmayan Heparin)
USG	Ultrasonografi
Ut-PI	Uterin arter pulsatil indeks
VEGF	Vascular endothelial growth factor (Vasküler endotelyal büyüme faktörü)
VKİ	Vücut kitle indeksi
VTE	Venöz tromboemboli
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

GİRİŞ VE AMAÇ

Riskli gebeliklerin maternal-fetal morbidite ve mortalitesi yüksektir ve ortaya çıkabilecek olumsuz sonuçları önlemeye yönelik adımlar mevcuttur. Preeklampsi ve fetal büyüme kısıtlaması (FBK) gibi riskli gebeliklerin etiyolojileri multifaktöriyel olsa da plasental vasküler bozukluklar bu gebelik gruplarında göz önünde bulundurulması gereken esas nedenler arasındadır. Placenta aracılı komplikasyonlarda uteroplacental dolaşımda sıklıkla tromboz gözlendiğinden, antikoagülan tedaviler potansiyel olarak plasental perfüzyonu iyileştirebilir. Düşük molekül ağırlıklı heparinin (DMAH) antitrombotik etkilerine bağlı olarak plasental iyileşme ile birlikte preeklampsi ve FBK'ye yol açan mekanizmaları inhibe etme potansiyeline sahip olabileceği düşünülmektedir (1). Bu doğrultuda DMAH'nin yüksek riskli popülasyonda olumsuz sonuçların önlenmesine katkısı olabileceği son birkaç onyılıda üzerinde çalışmaların olduğu bir konudur. DMAH kategorisindeki ilaçların yüksek riskli grupta etkinliğinin farklı olması ile ilgili sonuçlar da yayımlanmıştır (2). Halen DMAH kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalar ve meta-analizler yüksek riskli gebeliklerde enoksaparin kullanımının gebelik sonuçlarını iyileştirip iyileştirmediğine dair kanıtları yetersiz bulmaktadır. DMAH'ın fetal sonuçları iyileştirici etkisine yönelik devam eden çalışmalar mevcuttur. Bunun yanında önleyici basamaklar için yapılan çalışmalarda ilk trimesterde aspirin kullanımının preeklampsi ve FBK oluşma riski yüksek grupta gebelik sonuçlarını iyileştirdiğine dair sonuçlar yayımlanmıştır (3,4).

Yaptığımız çalışmada amacımız FBK ve preeklampsi başta olmak üzere yüksek riskli gebeliklerde antenatal dönemde kullanılan enoksaparinin etkinliğini değerlendirmektir. Bu doğrultuda ilaç kullanan gruplarda doğum ağırlıkları, doğum haftaları, Apgar skorları,

doğum şekli ve tercih edilen anestezi yöntemleri araştırıldı ve ilaç kullanmayan grup ile arasında benzerlik ve farklılıkların ortaya konması amaçlandı. Hali hazırda devam eden, enoksaparin kullanımının riskli popülasyondaki etkinliğinin değerlendirilmesine yönelik daha fazla çalışma yayımlandığında olumsuz perinatal sonuçların önüne geçebilecek tedaviler konusunda daha net bilgilere ulaşabileceğiz.



GENEL BİLGİLER

Gebelikte uteroplazental arterlerde fetüs ihtiyaçlarının karşılanmasına yardımcı olmak amaçlı maternal vasküler direnci azaltan ve uteroplazental perfüzyonu artıran, gebeliğe özgü değişiklikler meydana gelir. Patolojik bir durum olarak azalmış endovasküler trofoblast invazyonu ve uteroplazental arter remodellingi fetal büyüme kısıtlaması (FBK) ve preeklampsinin ortaya çıkmasında temel özelliklerdir. Plasentadaki anormal gelişmeler preeklampsi ve FBK'nin yanında plasenta dekolmanı veya intrauterin fetal ölüme de neden olabilir (5). Sonuçta düşük Apgar skoru, doğum asfiksisi, sezaryen ile doğum oranının artması, doğum sonrası yenidoğan yoğun bakım ünitelerine yatış gibi sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu sonuçlar aslında plasental perfüzyonu azaltan plasental tromboz nedeniyle plasentanın fizyolojik olarak istenen şekilde gelişememesinden kaynaklanır (6-8). Olumsuz perinatal sonuçları önlemek amacıyla ilk yapılması gereken, plasental trombozu öngörmek ve bu duruma yönelik önlem almak olmalıdır. Plasental trombozun fetal etkilerinin yanı sıra gebelikte istenmeyen maternal sonuçlar ortaya çıkabilir. Çünkü gebelik; hiperkoagülabileiteye eğilimin söz konusu olduğu, venöz stazın artması ve genişleyen uterusun vena kava inferiora ve pelvik venlere yaptığı bası nedeniyle tromboembolizme yatkınlığın arttığı bir durumdur. Gebelikte ayrıca hemostazdan sorumlu koagülasyon faktörlerinin de seviyelerinde değişiklikler oluşur. Faktör VII, faktör VIII, faktör X, von willebrand faktör, fibrinojen, plasminojen aktivatör inhibitör 1 ve 2 gibi prokoagülanlar artarken, faktör V, faktör II ve faktör XI değişmez. Antikoagülanlardan protein S seviyesi azalır, protein C ve antitrombin seviyelerinde ise değişiklik meydana gelmez (9). Koagülasyon faktörlerinde oluşun

değişiklikler tromboza eğilimi artırır. Hem koagülasyon faktörlerindeki değişimler hem de gebelikteki anatomik ve fizyolojik etkenler gebede oluşabilecek tromboemboli riskini artırmaktadır. Sonuçta gebe kadınlar venöz tromboembolizm (VTE) açısından aynı yaştaki gebe olmayan kadınlara göre 5-6 kat daha fazla risk taşırlar. Gebelikte VTE insidansı 1-2/1000 olduğu tahmin edilmektedir (10). Hiperkoagülasyon doğumdan sonra 6-8 haftaya kadar devam eder. Postpartum VTE riski de 20 kata kadar artmış olarak bulunmuştur (11). Hem VTE hem de plasental tromboza bağlı ortaya çıkan FBK ve preeklampsi gibi maternal ve fetal ciddi komplikasyon yaratabilecek durumlara yönelik risk faktörleri ve tedavi protokolleri oluşturulmuştur. Bu amaçla antikoagülasyon iyi bir seçenek gibi görünmektedir.

Venöz tromboemboli tedavisinde düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) veya fraksiyone olmayan (unfraksiyone) heparin (UFH) kullanılan ilaçlar arasındadır. Bu ilaçlar plasentayı geçmez ve fetus için güvenlidir, ancak UFH ile uzun süreli tedavide, intravenöz kullanım, antikoagülan aktivitesinin izlenme gerekliliği, heparine bağlı trombositopeni ve osteoporoz gibi potansiyel yan etkiler olması nedeniyle, gebelikte VTE'nin önlenmesi ve tedavisinde pratik avantajları ve daha düşük yan etkileri nedeniyle DMAH tercih edilmektedir.

DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLIL HEPARİNLERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Ortalama molekül ağırlığı 5000 dalton olan DMAH, unfraksiyone heparinin depolimerizasyonu ile elde edilir (12). DMAH antitrombin III aktivasyonu ile Faktör- Xa' yı inaktive ederek antikoagülan etkisini gösterir. Faktör Xa inaktivasyonu, protrombinin trombine dönüşümünün olmadığı, dolayısıyla trombüs oluşumu için fibrinojenin fibrine dönüştürülmediği anlamına gelir. DMAH'lerin trombin üzerine etkisi azdır. DMAH'ler düşük dozda subkutan (sc) biyoyararlanımı %100 olup plazma proteinlerine daha az bağlandığı için UFH ile karşılaştırıldığında uygulanan doza göre yanıt ilişkisi daha belirgindir. Eliminasyon yarı ömrü subkutan uygulama ile 3-6 saattir ve standart heparinin aksine dozdan bağımsızdır.

Profilaksi amacıyla DMAH sabit dozda uygulanırken, tedavide dozlar vücut ağırlığına göre düzenlenir (Tablo 1.). Laboratuvar izlemi çoğunlukla gerekli değildir fakat böbrek yetmezliği ve obezite olgularında izlem yapılmalıdır. Bu amaçla anti-faktör Xa testi izlem için kullanılabilir. Tedavinin kiloya göre ayarlanarak subkutan uygulanması ile ortalama 4 saatte anti-faktör Xa aktivitesi tepe değerine ulaşır. Her bir molekül kendine özel moleküler ve yapısal farklılıklar göstermesi nedeniyle tedavide anti-Xa aktivitelerine bakarak DMAH'ler

arasında değişim yapmak uygun değildir. Günde tek doz uygulama ile hedef anti-Xa aktivitesi tinzaparin için 0.85 IU/ml, dalteparin için 1.05 IU/ml. dir. Öte yandan profilaktik enoksaparin dozları için de hedef anti-Xa seviyesi 0.2-0.5 IU/mL'dir. Günde iki kez enoksaparin tedavisinde hedef anti-Xa seviyesi 0.6-1.0 IU/mL ve günde bir kez uygulamada ise >1.0 IU/mL'dir (13).

Tablo 1. Gebelikte kullanılan düşük molekül ağırlıklı heparinler

TEDAVİ ŞEKLİ	DOZ
PROFİLAKTİK DMAH	Enoxaparin, 40 mg sc günde bir defa Dalteparin, 5,000 ünite sc günde bir defa Tinzaparin, 4,500 ünite sc günde bir defa
TERAPÖTİK DMAH	Enoxaparin, 1 mg/kg 12 saatte bir Dalteparin, 200 ünite/kg günde bir defa (Dalteparin, 100 ünite/kg 12 saatte bir) Tinzaparin, 175 ünite/kg günde bir defa

FETAL BÜYÜME KISITLAMASI (FBK)

Tanım

Fetal büyüme kısıtlaması (FBK), eskiden beri gestasyonel yaşa göre 10.persantilin altında olan tahmini fetal ağırlığa sahip fetüsleri tanımlamak için kullanılmaktadır. Bu tanımın tek başına kullanılması 10. persentilin altına düşmeyen fakat fetüs için büyüme kısıtlaması olarak adlandırılan vakaların gözden kaçırılmasına neden olabilir. Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization-WHO)'ne göre ise tahmini fetal ağırlığın 3. persentil altında olması olarak tanımlanmaktadır. FBK'nin tanımının yapılması ve bu duruma sahip fetüslere tanı konmasında Delphi konsensüs kriterleri son dönemlerde kabul edilen kriterler olmuştur. Bu kriterler aynı zamanda erken başlangıçlı (<32 hafta) ve geç başlangıçlı (≥32 hafta) FBK ayrımının yapılmasında da önem arz etmektedir. Yine bu kriterlerin kullanımı için uzman görüş birliği de sağlanmıştır (14,15).

Etiyoloji

Fetal büyüme kısıtlaması multifaktöriyel bir durumdur. Etiyolojide maternal, fetal ve uteroplental nedenler söz konusudur. Etiyolojide yer alan primer patofizyolojik mekanizmalar farklı olmasına rağmen esas sonuç uteroplental perfüzyondaki yetersizlik ve

buna bağılı bozulan fetal beslenmedir. Tablo 2’de nedenler ve risk faktörleri gösterilmiştir (16).

Tablo 2. Fetal Büyüme Kısıtlaması Risk Faktörleri ve Nedenleri

Fetal genetik ve yapısal anomaliler	Fetal büyüme kısıtlamasının %5-10’unu oluşturur. Genetik anomaliler sıklıkla anöploidi (triploidi dahil), tek gen mutasyonları, parsiyel delesyon ve duplikasyonlar ve ring (halka) kromozomlar olarak görülür. Trizomi 13 ve 18’li fetüslerin en az %50’sinde gelişme geriliği görülür. 20. Gebelik haftasından önce ortaya çıkan simetrik FBK’de en sık anöploidi nedeni Trizomi 18’dir. FBK ile ilişkili önemli sendromlardan bazıları ise Russell- Silver, Smith-Lemli-Opitz, Prader-Willi sendromları olarak sayılabilir. Bu sendromlar çoğunlukla asimetrik fetal büyüme ve ek fetal anomalilerle birlikte. Konjenital anomalileri olan fetüsler, sıklıkla birlikte var olan sitogenetik bozukluklarla ilişkili olan büyüme bozukluğuna sahip olabilir. FBK sıklığı, anomalilerin hem tipi hem de sayısı ile ilişkilidir.
Fetal enfeksiyon	Fetal büyüme kısıtlamasının %5 ila %10’unu oluşturur. Sitomegalovirüs ve toksoplazmozis, gelişmiş ülkelerdeki FBK’nin en yaygın enfeksiyöz etiyolojileridir. FBK’ye neden olabilecek diğer virüsler ve parazitler arasında kızamıkçık, suçiçeği, sıtma (çoğunlukla endemik alanlarda), frengi ve Herpes simpleks bulunur.
Çoğul gebelik	Çoğul gebeliklerde fetal büyüme, fetüs sayısı ile doğrudan ilişkilidir. Çoğul gebeliklerdeki FBK’nin, ortamın birden fazla fetüsün beslenme ihtiyacını karşılayamamasından ve çoğul gebeliklerde daha sık görülen gebelik komplikasyonlarından (örn. Preeklampsi, ikizden ikize transfüzyon sendromu) kaynaklandığı düşünülmektedir. Potansiyel olarak yetersiz perfüzyonla ilişkili plasental ve umbilikal kord anomalileri de (örn. Velamentöz kord insersiyonu) çoğul gebeliklerde daha yaygındır. İkiz gebelikte bir fetüsün kaybı, hayatta kalan ikizde FBK riskini artırır.
Gebelik dönemi arasında sürenin kısa olması	

Tablo 2 (devam). Fetal Büyüme Kısıtlaması Risk Faktörleri ve Nedenleri

Maternal genetik faktörler	Doğumda büyüme kısıtlılığı olan annelerin gebeliklerinde FBK riskinde iki kat artış vardır. Ayrıca öncesinde FBK'li bir bebek doğuran annelerin sonraki gebeliklerinde FBK riski artar.
Teratojenler	Varfarin, valproik asit gibi antiepileptikler, antineoplastik ajanlar ve folik asit antagonistleri dahil olmak üzere çeşitli teratojenlere maruz kalma, spesifik dismorfik özelliklere sahip FBK'ye neden olabilir.
Yardımcı Üreme Teknikleri	Yardımcı üreme teknikleri ile sağlanan tekil gebelikler, spontan gebeliklere kıyasla FBK'de daha yüksek bir prevalansa sahiptir
Maternal tıbbi ve genetik koşullar	Azalan oksijenizasyon ve/veya utero-plasental-fetal kan akışı FBK ile ilişkilendirilmiştir. Bu tıbbi ve genetik koşullardan en önemlileri sıralanmıştır: ➤ Preeklampsi ➤ Plasental abrupsiyon ➤ Kronik hipertansiyon ➤ Kronik böbrek hastalığı ➤ Pregestasyonel diyabet ➤ SLE ve AFAS ➤ Siyanotik kalp hastalığı ➤ Kronik akciğer hastalığı ➤ Şiddetli kronik anemi ➤ Orak hücre hastalığı ➤ Uterin malformasyonları ➤ Alkol, sigara, uyuşturucu kullanımı ➤ Pelvise gebelik öncesi radyasyon tedavisi ➤ Ağır ilk trimester antepartum kanaması ➤ Önceki gebelikte ölü doğum öyküsü (plasental yetmezlik)
Down sendromu taramasında kullanılan parametrelerdeki anormal biyokimyasal belirteçler	Düşük PAPP-A ve HCG değerleri ile yüksek alfa-fetoprotein (AFP) değerleri FBK ile ilişkili bulunmuştur.
İskemik plasental hastalık	İskemik plasental hastalık klinik olarak FBK, preeklampsi, plasental dekolman, ölü doğum, büyüme kısıtlılığı veya bu bozuklukların bir kombinasyonu şeklinde ortaya çıkabilir ve sıklıkla tekrarlayıcıdır.

Sınıflandırma

Fetal büyüme kısıtlanmasının yanlış pozitif veya yanlış negatif tanımlanmasını engellemek amaçlı Delphi konsensüs kriterleri göz önüne alınarak FBK, 32 hafta öncesinde veya sonrasındaki belirli ultrasonografik ölçümlere göre değerlendirilir (14,15). Bu tanımlamada önemli unsur fetüste konjenital anomalilerin ekarte edilmesidir. FBK sınıflandırması Tablo 3'te belirtilmiştir.

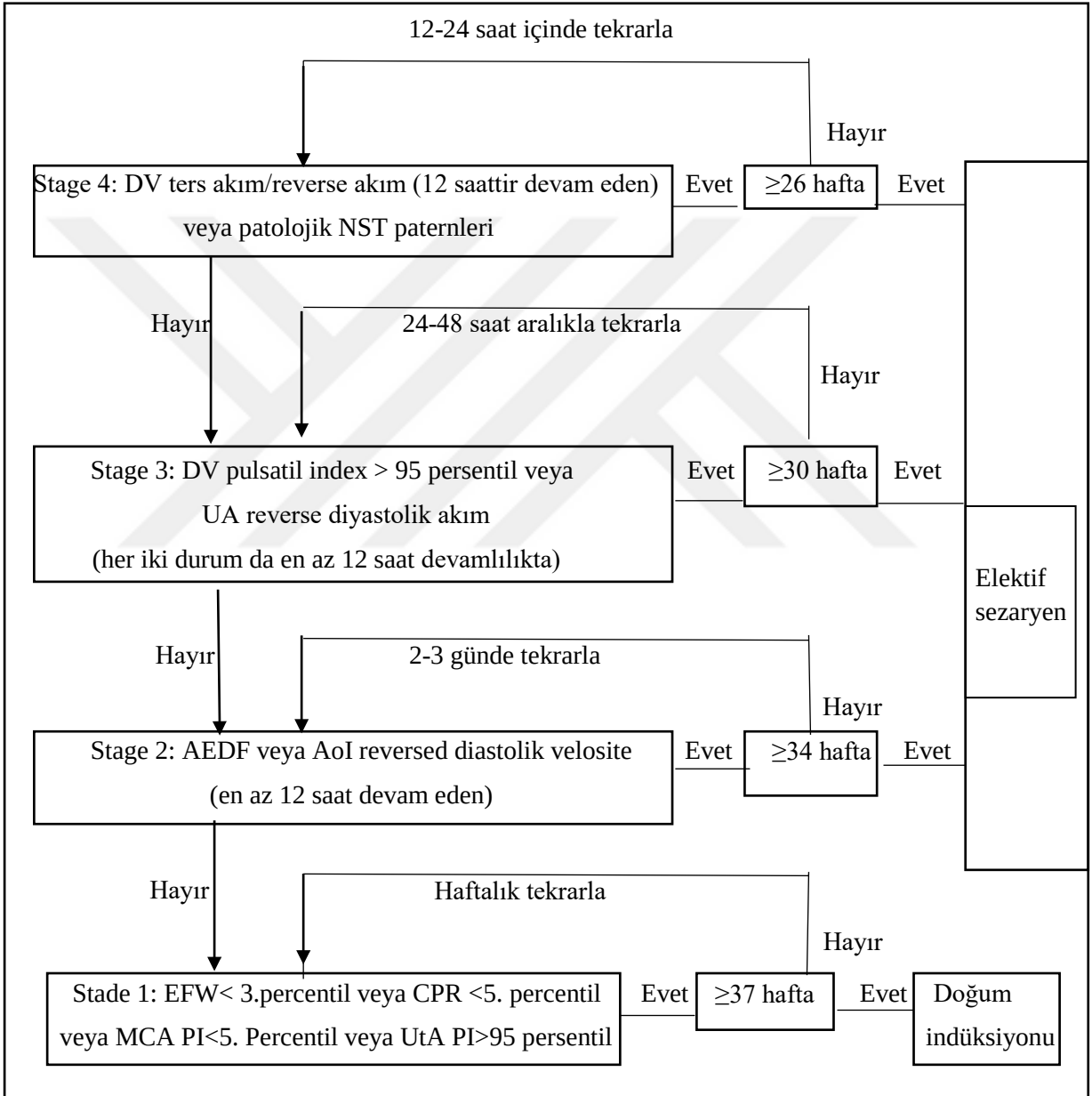
Tablo 3. Fetal büyüme kısıtlaması sınıflandırması

Erken FBK: GA < 32 hafta, konjenital anomalilerin yokluğunda	Geç FBK: GA ≥ 32 hafta, konjenital anomalilerin yokluğunda
*AC/EFW < 3. persentil veya UA-AEDF	*AC/EFW < 3. persentil
Veya	Veya aşağıdakilerden 2 veya fazlası
1. AC/EFW < 10. persentil ile birlikte	1. AC/EFW < 10. persentil
*. UtA-PI > 95. persentil ve/veya	2. AC/EFW büyüme yüzdelerinde > 2 persentil
*. UA-PI > 95. Persentil	3. CPR < 5. persentil veya UA-PI > 95. persentil

AC:Abdominal circulation (Abdominal çevre); EFW:Estimated fetal weight (Tahmini fetal ağırlık); AEDF: End diastolik akım yokluğu; UtA-PI:Uterin arter PI; UA-PI: Umblikal arter PI; CPR:Cerebroplacental ratio (Serebroplasental oran).

Erken başlangıçlı durum FBK'lerin %30'unu oluştururken genel prevalans %0.5-1 arasındadır. %70'lik kısım geç başlangıçlı FBK'lilerden oluşur ve prevalans %5-10 olarak erken tipe göre daha yaygındır. Erken başlangıçlı FBK daha şiddetlidir ve geç başlangıçlıya göre anormal umblikal arter doppler ile ilişkili olması daha olasıdır. Gestasyonel hipertansiyon erken başlangıçlı FBK'de daha sıktır. Perinatal mortalite de yine erken başlangıçlı FBK'de daha fazla görülür. Altta yatan plasental patoloji çoğunlukla erken başlangıçlı preeklampsi (maternal vasküler malperfüzyon) vakalarında gözlenene benzerdir. Bu durum da erken başlangıçlı FBK ile preeklampsi arasındaki ilişkiyi açıklar. Geç başlangıçlı FBK'de umblikal arter doppler çoğunlukla doğal olup esas olarak orta serebral arterde değişiklikler görülür (17). Orta serebral arter pulsatilite indeksi (MCA-PI) ile umblikal arter doppler pulsatilite indeksinin (UA-PI) birbirine oranı serebroplasental oranı

(cerebroplacental ratio-CPR) verir. CPR için birden fazla eşik değeri bildirilmiştir (<1, <1.05, ≤1.08, <5.persentil) (18,19). CPR düşük olmasının geç başlangıçlı FBK’lerde olumsuz neonatal sonuçlarla ilişkisi olduğu ortaya konmuştur.



Şekil 1. Fetal büyüme kısıtlılığında doğum zamanlaması (20)

PREEKLAMPSİ

Tanım

Preeklampsia önceleri 20. gebelik haftasından sonra proteinürinin eşlik ettiği hipertansiyon olarak tanımlanmıştı. Son dönemlerde preeklampsia tanımı, Uluslararası Gebelikte Hipertansiyon Araştırmaları Derneği (The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy-ISSHP) tarafından önerildiği şekilde kabul görmektedir (21). Buna göre preeklampsia, önceden normotansif kadınlarda 20. gebelik haftası ve sonrasında, 4 saat aralıkla en az iki kez yapılan ölçümde tansiyonun sistolik ≥ 140 mm Hg ve/veya diyastolik ≥ 90 mm Hg varlığına ilaveten aşağıdakilerden bir veya daha fazlasının görülmesi preeklampsia tanısını koydurur.

1. Proteinüri (spot idrarda protein/kreatinin oranı ≥ 30 mg/mol ; ≥ 300 mg/24 saat veya dipstick idrar testinde $\geq +2$ protein);
2. Akut renal hasar (kreatinin >97.3 μ mol/L veya >1.1 mg/dL); karaciğer tutulumu (sağ üst kadranda veya epigastrik ağrının eşlik ettiği)(yüksek transaminaz değerleri: normal değerlerin 2 kat ve üzerinde artması, örneğin ALT veya AST >40 IU/L); nörolojik komplikasyonlar (eklampsia, mental durum değişikliği, körlük, felç, şiddetli baş ağrıları ve görsel skotomlar); hematolojik komplikasyonlar (trombositopeni-PLT <100 000/ μ L, yaygın damar içi pıhtılaşma, hemoliz) veya pulmoner ödem
3. Uteroplasental disfonksiyon (fetal büyüme kısıtlaması, anormal umbilikal arter doppler ultrasonografisi veya ölü doğum gibi).

Kronik hipertansif gebeler gebelikleri süresince preeklampsia riski altındadır. Superempoze preeklampsia adı verilen bu süreçte preeklampside görülen maternal organ işlev bozukluklarından bir veya daha fazlası görülür. Kan basıncındaki artış, superempoze preeklampsia tanısı için tek başına yeterli değildir. Önceden proteinüri olmadan kan basıncında artış ile birlikte proteinürinin ortaya çıkması superempoze preeklampsiyi düşündürür (22).

Patogenez

Preeklampsia patogenezinde birden fazla faktör olsa da temel olarak plasentanın anormal gelişimi esastır. Preeklampsinin gelişiminde plasenta varlığı gerekli iken fetüs varlığı mutlak gerekli değildir. Preeklampsia çoğunlukla doğumdan günler veya haftalar sonra ortadan kaybolur fakat nadir de olsa doğumdan 6 veya 8 hafta sonra da ortaya çıkabilir. Bu geç dönem görülen durumda yer alan faktörler belirsizdir, ancak antianjiyogenik faktörlerin vücuttan geç uzaklaştırılması, doğum sonrası kompleman sistem aktivasyonu veya ekstravasküler sıvının

intravasküler alana mobilizasyonu nedenler arasında sayılabilir. Temel olarak preeklampside spiral arter remodellinginde ve trofoblast invazyonunda birbiri ile ilişkili ancak iki ayrı süreçteki kusurların varlığı gebelikteki hipertansif bozuklukların ve fetal büyüme kısıtlamasının ortaya çıkmasında karakteristik rol oynar (23,24). Spiral arter remodellingi ilk trimester sonlarında başlayıp tahmini olarak 18-20. gebelik haftalarında tamamlanır. Spiral arterlerin trofoblast istilasının tamamlandığı gestasyonel yaş belirsizdir. Normal gebeliklerde, gebeliğin ilk dönemlerinde plasental sitotrofoblast hücreleri, desidua ve miyometriyumda göç ederek maternal spiral arterlerin endotel ve tunica muskularisini etkileyerek, fetüs ve plasentaya kan akışının sağlanmasına aracılık eder. Preeklampside spiral arterlerin desidual kısmına sitotrofoblast hücreleri infiltrate olur fakat bu hücreler miyometriyuma nüfuz edemez. Spiral arterler büyük ve kıvrımlı damarlara dönüşemez ve dar kalır. Sonuçta da plasental hipoperfüzyon meydana gelir. Plasentasyondaki bu olumsuz koşul preeklampsinin yanında ikinci trimester fetal ölüm, ablasyo placentae, fetal büyüme kısıtlaması, preterm doğum ve preterm prematür membran rüptürü dahil olmak üzere istenmeyen multiple perinatal sonuçlarla ilişkilendirilmiştir (25).

Plasental hipoperfüzyon preeklampsinin hem nedeni hem de sonucu gibi görülmektedir. Preeklampsinin yüksek rakımlarda (>3100 metre) ikamet eden kadınlarda daha sık görülmesi, vasküler yetmezliğin olduğu tıbbi durumlarda (örneğin hipertansiyon, diyabet, sistemik lupus eritematosus, böbrek hastalığı, edinilmiş ve kalıtsal trombofililer) anormal plasental gelişim ve preeklampsi riskinin artması; ve plasental kan akışını uygun şekilde artırmadan placentae hacmini artıran gebelik durumlarının (örn. mol hidatiform, hidrops fetalis, diyabetes mellitus, çoğul gebelik) iskemi ile sonuçlanıp preeklampsi ile ilişkili olması, zayıf plasental perfüzyon, anormal plasentasyon ve preeklampsi arasındaki nedensel ilişkiyi desteklenmektedir (26,27). Preeklampsideki anormal ve yetersiz uterin kan akımı, gestasyonel yaş arttıkça fetüse ve plasentaya giden normal kan akışını karşılayamadığından, gebeliğin ilerleyen haftalarında hipoperfüzyon daha belirgin hale gelir (28).

Preeklampsi üzerine yapılan çalışmalarda, başarısız desidualizasyonun down regüle edilmiş sitotrofoblast invazyonuna yol açabileceği öne sürülmüştür (29). Preeklampsili kadınlarda desidual hücreler sFLT-1'i aşırı eksprese eder, bu da implantasyonda anti-angiyojenik faktörlerin yetersiz baskılanmasının yüzeysel implantasyona yol açabileceğini düşündürür (30). Preeklampsinin oluşumundaki endometriyal öncülleri daha iyi anlamak için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Preeklampitik gebelerde organ reddinde ortaya çıkan durumlara benzer immünolojik anormallikler gözlenmiştir (31). Ekstravillöz trofoblast hücreleri (EVT); HLA-C, HLA-E ve HLA-G gibi HLA sınıf I antijenlerini ifade eder. Naturel killer hücreler (NK) HLA Sınıf I molekülleri tanıdığı bilinen çeşitli reseptörleri (CD94, KIR(Killer cell immunglobulin-like receptor) ve ILT (Immun globulin-like transkript)) eksprese eder ve EVT hücreleri ile birlikte maternal desiduaya sızar. NK ve EVT hücreleri arasındaki etkileşimin plasental implantasyonu düzenlediği varsayılmıştır. İnflamatuvar immün yanıtı azaltarak fetüsün korunmasında önemli rol oynayabilen özel bir CD4 T hücre alt kümesi olan düzenleyici T hücreleri (T-reg'ler), preeklampsili hastalarda sistemik dolaşım ve plasenta yatağında azalmış olarak bulunmaktadır. Preeklampside, NK hücrelerin artmış aktivitesi, azalmış T-regler ve immün yanıtın diğer araçları yoluyla plasentanın anormal implantasyonunun indüklendiğine inanılmaktadır (32).

Preeklampsia patogeneğinde endotelial disfonksiyon önemli bir rol oynamaktadır ve klinik çoğunlukla bu çerçevede oluşmaktadır. Örneğin hipertansiyon damar tonusunun endotelial kontrolünün bozukluğundan kaynaklanırken proteinüri ve ödem artan vasküler geçirgenlikten kaynaklanmaktadır. Preeklampsideki koagülopati de prokoagülanların anormal endotelial ekspresyonunun sonucuyla oluşmaktadır. Baş ağrısı, nöbetler, görsel semptomlar, epigastrik ve sağ üst kadranda ağrısı ve fetal büyüme kısıtlaması, karaciğer, böbrek, beyin ve plasenta gibi hedef organların damarlarında endotelial disfonksiyonun sekelleridir (33,34). Normal gebelikte plasenta tarafından çeşitli proanjiyogenik (vasküler endotelial growth factor- VEGF, plasental growth factor- PlGF) ve anti-anjiyogenik faktörler (Soluble fms-like tyrosine kinase-1: sFlt-1) salınır. Normal plasental gelişim için bu faktörlerin dengede olması önemlidir. Anti-anjiyogenik faktörlerin üretiminin artmasıyla denge bozulur ve sonuçta sistemik endotelial disfonksiyonu ve buna bağlı klinik tablo ortaya çıkar. VEGF, anjiyogenezin oluşmasında anahtar rolü olan endotelial spesifik bir ajandır. Aktiviteleri, başlıca iki yüksek afiniteli reseptör olan VEGFR-1 ve VEGFR-2 ile etkileşim sonucu ortaya çıkar. Plasental büyüme faktörü (PlGF), ağırlıklı olarak plasentada üretilen VEGF ailesinin bir üyesidir ve VEGFR-1 reseptörüne afinitesi vardır (35,36). sFlt-1, dolaşımdaki VEGF ile PlGF'nin proanjiyogenik biyolojik aktivitesini bu moleküllere bağlanarak ve endojen reseptörleri ile etkileşimlerini engelleyerek antagonize eder. Normotansif gebelerle karşılaştırıldığında, preeklampitik gebelerde dolaşımdaki sFlt-1 seviyeleri artar ve serbest VEGF ve PlGF seviyeleri azalır. Yapılan çalışmalarda, preeklampitik gebelerde hastalığın kliniğinin başlangıcından önce PlGF ve VEGF seviyelerinde azalma olduğu gösterilmiştir

(37-39). Başka bir çalışmada, sVEGFR-1 konsantrasyonunun, preeklampsinin klinik semptomlarının şiddeti ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır. sVEGFR-1 konsantrasyonları, şiddetli veya erken (<34 hafta) preeklampsili kadınlarda hafif veya geç preeklampsili kadınlara göre daha yüksek olup, sVEGFR-1 seviyeleri hastalığın kliniğinin başlangıcından 2-5 hafta önce normotansif gebelere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (40). Hem sFlt1 hem de PlGF'de oluşan değişiklikler, preeklampsideki olumsuz neonatal ve maternal sonuçlarla ilişkilidir. Artan sFlt-1'in tetikleyicisi bilinmemekle birlikte en olası durum plasental iskemidir (41). Plasental sitotrofoblastlar hipoksi durumuna sFlt-1 üretimini artırmada rol oynar. Yapılan çok sayıda çalışma ile birlikte preeklampsiyi önlemeye yönelik yeni görüşler de ortaya konulmaktadır. Serumdaki sFlt-1/PlGF oranının ölçümü, şüpheli preeklampsili kadınlarda preeklampsiyi ekarte etmek için faydalı bir test gibi görünmektedir (42). Ayrıca plazma sFlt-1/PlGF oranının yüksek olması, şiddetli preeklampsisi nedeniyle iki hafta içinde doğum gerektirebilecek yüksek riskli gebeleri de belirleyebilir (43). Aspirin tedavisinin, ilk trimesterde PlGF düzeyleri düşük olan bireylerde gebelik sonuçları açısından etkili olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (44).

Preeklampsisi risk faktörleri

Preeklampsisi patogenezinde yer alan faktörlerin bir kısmının laboratuvar sonuçları preeklampsisi riskini öngörmesinin yanında çok sayıda etken de preeklampsisi riskleri arasındadır (Tablo 4).

Tablo 4. Preeklampsia risk faktörleri (45)

Nulliparite
Önceki gebeliklerde preeklampsia öyküsü varlığı
Maternal yaş <18 veya >40
Ailede preeklampsia öyküsü varlığı
Kronik hipertansiyon
Kronik renal hasar
Otoimmün hastalıklar (örneğin, AFAS, SLE)
Çoğul gebelik
Diabetes mellitus (gestasyonel ve pregestasyonel)
Obezite
Kontrolsüz hipertiroidizm
Önceki gebelikte FBK, plasental dekolman veya intrauterin fetal ölüm
Hidrops fetalis
İn vitro fertilizasyon (IVF)
Annenin SGA veya FBK olarak doğması
Obstrüktif uyku apnesi
Gebelik arasındaki süre (Önceki gebelik normotansif ise gebelik arasındaki sürenin uzaması; önceki gebelik hipertansif ise aradaki sürenin kısa olması riski artırır.)
Posttravmatik stres bozukluğu

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi 27.06.2022 tarihli 15/11 karar numaralı etik kurul onayı (Ek-1) sonrası yapılan tek merkezli retrospektif kohort çalışmamıza, Ocak 2015 ile Aralık 2019 tarihlerini kapsayan süre aralığında Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda doğumu gerçekleştirilen 375 gebe dahil edilmiştir.

Çalışma grubu antenatal enoksaparin kullanan tekiz 102 gebeden, kontrol grupları ise antenatal enoksaparin kullanmayan 273 tekiz gebeden oluşmaktaydı.

Arşiv taramasından edinilen bilgilerde kişilerin verdikleri anamnezler yetersiz olduğundan ve gerekli belgelere ulaşamadığından çalışma grubunda yer alan trombofiliye sahip gebelerde mutasyonların homozigot ve/veya heterozigot olma durumu netleştirilemedi.

Gebelerde VKİ (vücut kitle indeksi) kg/m^2 cinsinden hesaplandı. Çalışmamızdaki obez gebeler, obezite sınıflandırmasında sınıf III'te yer alıyordu ve VKİ değerleri 40.6 ile 63.2 (min-max) arasındaydı. (VKİ (kg/m^2) 30.0-34.9 sınıf I; 35-39.9 sınıf II; ≥ 40 sınıf III olarak sınıflandırılır.)

Enoksaparin ilk trimesterden itibaren 40 mg dozunda (Clexane 4000anti-Xa IU/0.4ml) subkutan (sc) enjeksiyon olarak günde tek doz, obezite grubunda enoksaparin 60 mg (Clexane 6000anti-Xa IU/0.6 ml) sc enjeksiyon yoluyla günde tek doz kullanıldı. FBK ve preeklampsisi dışında enoksaparin kullanılan gebelerde ilaç kullanım endikasyonumuz erken dönemde FBK ve preeklampsiyi önlemenin amaçlanması yanında gebelerin VTE'ye yatkınlığının artmasına neden olan faktörleri içeriyor olmalarıydı.

Kontrol grubu 273 tekiz gebeden oluşmaktaydı ve kendi içinde 3 kategoriye ayrıldı: antenatal dönemde enoksaparin kullanmayıp FBK nedeniyle doğumu gerçekleştirilen gebeler ((E-) FBK); antenatal dönemde enoksaparin kullanmayıp preeklampsi endikasyonu ile doğumu gerçekleştirilen gebeler ((E-) PE); maternal ve fetal yüksek risk faktörü olmayan sağlıklı gebeler (SG) olarak sınıflandırıldı. Sağlıklı gebelerin olduğu bu grupta vitamin ve mineral takviyeleri dışında ilaç kullanım öyküsü bulunmuyordu. Çalışma grubundaki gebeler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Perinatoloji Bilim Dalı tarafından gebeliğin ilk üç ayından itibaren takip edilmişti. Kontrol grubundaki gebeler ise tarafımızca takip edilen veya doğum amacıyla son trimesterde yönlendirilen gebelerden oluşmaktaydı. Kullanılacak bilgiler gebelik dosyaları taranarak Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi arşivinden elde edildi.

Çalışmamızda karşılaştırma yapılacak gebeler çalışma ve kontrol grupları olarak 6 ayrı grupta ele alındı:

Grup 1: FBK ve PE dışındaki endikasyonlarla antenatal enoksaparin kullanan gebeler ((E+)DİĞER)

Grup 2: FBK endikasyonu ile enoksaparin kullanan gebeler ((E+)FBK)

Grup 3: Preeklampsi endikasyonu ile enoksaparin kullanan gebeler ((E+)PE)

Grup 4: FBK olan ve enoksaparin kullanmayan gebeler ((E-)FBK)

Grup 5: Enoksaparin kullanmayan preeklampşik gebeler ((E-)PE)

Grup 6: Maternal ve fetal risk faktörü olmayan, enoksaparin veya başka ilaç kullanmayan sağlıklı gebeler (SG)

Karşılaştırmalar (E+)FBK ile (E-) FBK arasında; (E+)PE ile (E-) PE arasında; (E+)DİĞER ile SG arasında yapıldı.

İNCELEME KRİTERLERİ

Gebeler, gram cinsinden bebek doğum ağırlıkları (DA), son adet tarihi (SAT) ve yapılan ultrasonografide (USG) ölçülen doğum haftaları, birinci ve beşinci dakika (dk) Apgar skoru, gelişen komplikasyonlar (postpartum kanama, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları), tercih edilen doğum yöntemi ve doğumdaki anestezi yöntemi (rejyonel veya genel), açısından değerlendirildi. Ayrıca FBK'li bebeklerde cinsiyet ve Apgar skoru karşılaştırıldı. Kullanılan

ultrasonografi cihazı VOLUSON 730 Expert idi.

DIŞLAMA KRİTERLERİ

Gebelik kolestazi, çoğul gebelik, DVT öyküsü, pulmoner emboli öyküsü, sinüs ven trombozu öyküsü, plasenta invazyon anomalisi, geçirilmiş uterin cerrahi ve atrial fibrilasyon nedenli enoksaparin kullanan gebeler çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmadaki hiçbir grupta fetal kromozomal anomalili bebek bulunmuyordu.

İSTATİKTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için R vers. 2.15.3 programı (R Core Team, 2013) kullanıldı. Çalışma verilerinin raporlanmasında maksimum, minimum, ortalama, standart sapma, medyan, sıklık ve yüzde değerleri kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup arasındaki değerlendirmelerinde Bağımsız gruplar t testi kullanıldı. Nitel değişkenler arasındaki karşılaştırmalarda Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmamız Ocak 2015 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda doğumu gerçekleştirilen 375 gebelik içermektedir. Antenatal dönemde enoksaparin kullanan (n= 102) (Tablo 5) ve kullanmayan (n=273) gruplar olarak iki ana başlıkta değerlendirilip kendi içlerinde alt başlıklara ayrıldı.

Çalışma grubu antenatal enoksaparin kullananlar %18.6 (n=19) FBK, %11.7 (n=12) PE, %20.5 (n=21) trombofili, (%4.9) (n=5) açıklanamayan tekrarlayan abortus, %10.7 (n=11) önceki gebeliklerinde viabilite haftasında gerçekleşen intrauterin fetal ölüm, %5.8 (n=6) maternal obezite, %0.98 (n=1) gestasyonel hipertansiyon ve %8.82 (n=9) kronik hipertansiyon, %0.98 (n=1) pregestasyonel diabetes mellitus, %3.92 (n=4) sistemik lupus eritematozus, %0.98 (n=1) antifosfolipit antikor sendromu, %8.82 (n=9) in vitro fertilizasyon ile sağlanan gebelik idi. İki gebelikte (%1.96) gestasyonel diyabetes mellitus ve gestasyonel hipertansiyon birlikteliği vardı. Doğum sonrası bu grupta preeklampsi (n:6, %8.4), HELLP (n:2, %2.8), preterm eylem (n:33, %46.4), erken membran rüptürü (n:13, %18.3) ve plasental dekolmanı (n:1, %1.4) gerçekleşti.

Trombofili gen mutasyonları taşıyan gebeliklerin, (%33.3) (n=7) FV Leiden mutasyonu, (%19.0) (n=4) MTHFR + beta fibrinojen mutasyon kombinasyonu, (%4.7) (n=1) Protein S mutasyonu, (%4.7) (n=1) MTHFR + PAİ + Glikoprotein IIIa mutasyon kombinasyonu, (%9.5) (n=2) PAİ mutasyonu, (%23.8) (n=5) MTHFR mutasyonu, (%4.7) (n=1) FV Leiden + PAİ mutasyon kombinasyonu n=1 (%4.7) mevcuttu. Verilen anamnezlerdeki ve hastaların

tarafımıza ulaştırdıkları belgelerdeki eksiklikler/yetersizlik nedeniyle mutasyonlardaki homozigot ve/veya heterozigot durumu netlik kazanamamıştır.

FBK'de enoksaparin başlama nedenleri olarak; n=3 (%15.7) önceki gebeliğinde FBKlı doğum öyküsü, n=1 (%5.2) intrauterin ölüm öyküsü, n=5 (%26.3) missed abortus öyküsü, n=2 (%10.5) düşük PAPP-A değeri mevcuttu. Bu gebeler ilk trimesterden itibaren enoksaparin kullandı. n=3 (%15.7) gebe uterin arter dopplerde diyastolik çentik(notch) görülmesi nedeniyle enoksaparin kullandı (18. ve 20. haftalarda). Kalan n= 5 (%26.3) gebe geç FBK olarak değerlendirilen gruptaydı ve EFW<3 percentil olması nedeni enoksaparin kullandı.

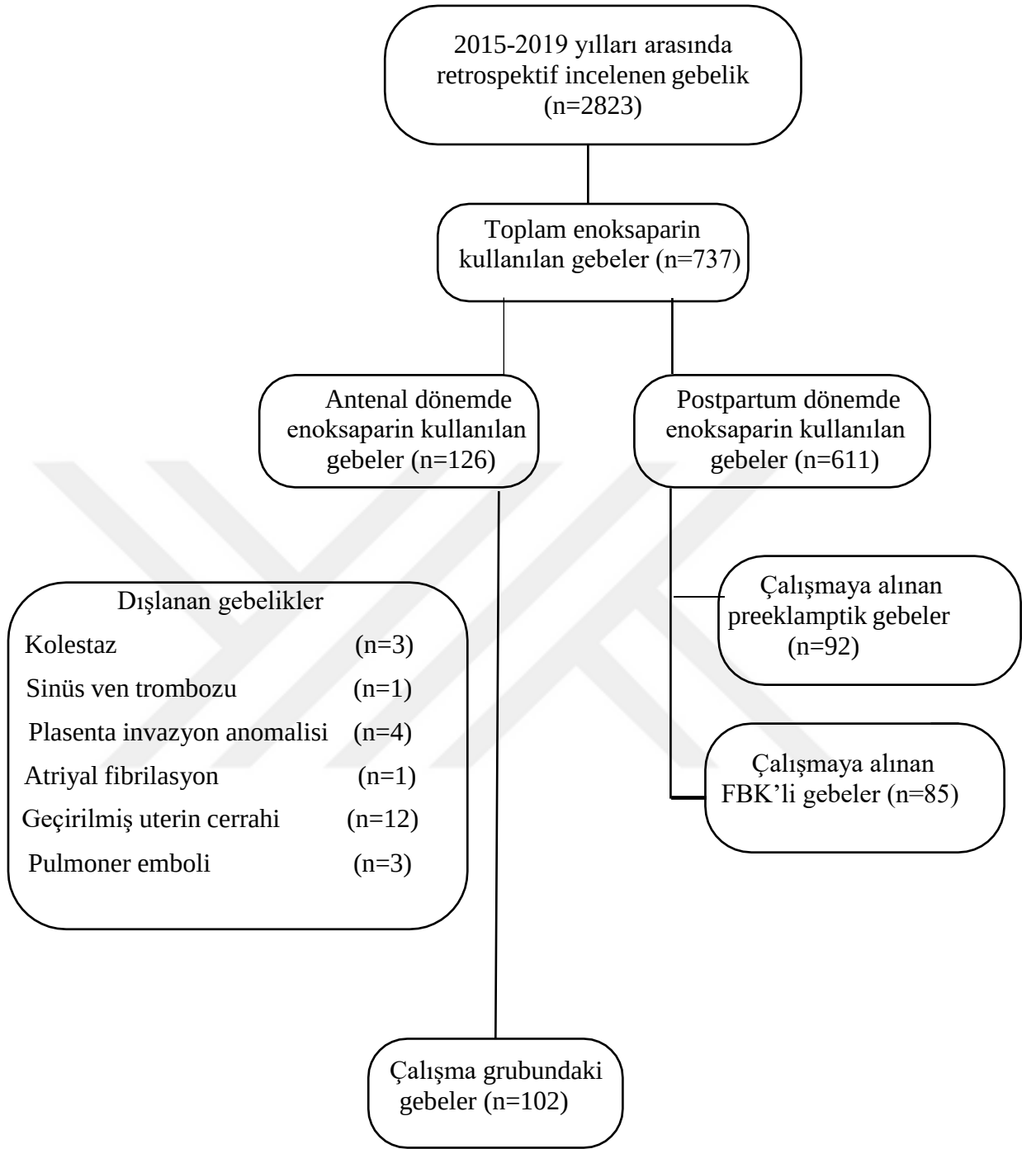
Preeklampsi grubunda, n=3 (%25) gebede önceki gebeliğinde preeklampsi öyküsü, n=1 (%8.3) gebe VKİ>35 kg/m², n=3 (%25) gebede hipertansiyon öyküsü, n=3 (%25) gebede maternal yaş ≥ 40 olması nedeni bu gebeler ilk trimesterde enoksaparin uygulanmaya başlandı. n=2 (%16.6) gebede uterin arterde diyastolik çentik varlığı nedeniyle II.düzye USG yapıldığında enoksaparin başlandı.

Tablo 5. Antenatal Enoksaparin Kullanılan Gebelerin Sayı ve Oranları

Trombofili	n=21 (%20.5)
• FV Leiden	n=7 (%33.3)
• MTHFR +B FİBRİNOJEN	n=4 (%19.04)
• PROTEİN S mutasyonu	n=1 (%4.76)
• MTHFR+PAİ+GP3A	n=1 (%4.76)
• PAİ mutasyonu	n=2 (%9.52)
• MTHFR	n=5 (%23.80)
• FV Leiden + PAİ	n=1 (%4.76)
Intrauterin fetal ölüm öyküsü	n=11 (%10.7)
Preeklampsi (PE)	n=12 (%11.7)
Obezite	n=6 (%5.88)
Hipertansiyon (HT)	n=9 (%8.82)
Gestasyonel HT	n=1 (%0.98)

Tablo 5 (devam). Antenatal Enoksaparin Kullanılan Gebelerin Sayı ve Oranları

Tekrarlayan gebelik kaybı	n=5 (%4.90)
Diyabetes mellitus (DM)	n=1 (%0.98)
Gestasyonel DM	n=1 (%0.98)
Fetal büyüme kısıtlılığı (FBK)	n=19 (%18.62)
SLE	n=4 (%3.92)
IVF	n=9 (%8.82)
AFAS	n=1 (%0.98)
GDM + GHT	n=2 (%1.96)



Şekil 2. Çalışmamızda izlenen akış şeması

ANTENATAL ENOKSAPARİN KULLANAN GEBELİKLERİN ÖZELLİKLERİ (TABLO 6)

Antenatal Enoksaparin kullanan grupta maternal yaş 31.5 ± 6.2 (19-43) idi.

Tablo 6. Enoksaparin kullanan gebeliklerin tanımlayıcı özellikleri

	FBK (E+)† n=19 (%18.6)	PE (E+)† n=12 (%11.7)	Trombofili (E+)† n=21 (%20.5)
Doğum haftası (SAT)			
Min-mak (Median)	29-39 (36)	26-37 (35)	27-40 (38)
Ort±SS	35.89±2.85	33.88±3.43	36.38 ± 3.30
Doğum haftası (USG)			
Min-mak (Median)	24-35 (33)	25-36 (33)	25-40 (37)
Ort±SS	29.85±3.35	32.82±3.7	35.61±3.48
Doğum ağırlığı (gram)			
Min-mak (Median)	730-2470 (1880)	760-3030 (2120)	1010-3830 (3040)
Ort±SS	1809.47±560.4	2074.58±806.79	2961.19±773.06
Apgar 1.dk			
Min-mak (Median)	1-9 (9)	4-9 (8)	6-9 (9)
Ort±SS	7.58±2.57	7.83±1.7	8.8±0.6
Apgar 5.dk			
Min-mak (Median)	3-10 (10)	7-10 (10)	8-10 (10)
Ort±SS	8.89±2.05	9.75±0.87	9.9±0.4
C/S n, (%)	16 (%84.2)	11 (%91.6)	19 (%90.4)
Anestezi: Spinal	5 (%31.2)	2 (%18.18)	7 (%36.8)
Genel	11 (%68.75)	9 (%81.8)	12 (63.15)
NSD n, (%)	3 (%15.7)	1 (%8.3)	2 (%9.5)

(E+)†: Enoksaparin kullanılan gebelikler; Ort±SS: ortalama±standart sapm; NSD: Normal spontan vajinal doğum; C/S: Cesarean section- Sezaryen doğum; SAT: Son adet tarihi; Min: Minimum; Mak: Maksimum.

Tablo 6 (devam). Enoksaparin kullanan gebeliklerin tanımlayıcı özellikleri

	Fetal ölüm öyküsü (E+)† n=11 (%10.7)	Kr.Hipertansiyon (E+)† n=9 (%8.82)	IVF (E+)† n=9(%8.82)
Maternal yaş			
Min-mak (Median)	30-41 (32)	23-41 (31)	25-41 (32.5)
Ort±SS	33.63±3,9	32.2 ± 7.2	33.3±5.9
Sigara n, (%)	1 (%9.09)	1 (%11.1)	0 (%0)
Ek hastalık n, (%)	1 (%9.09)	0 (%0)	1 (%11.1)
Özellik	GDM+GHT (n=1)		GDM (n=1)
Doğum haftası (SAT)			
Min-mak (Median)	31-38 (37)	26-39 (34)	28-39 (36)
Ort±SS	35,72±2,45	34.1±4.4	35±3.6
Doğum haftası (USG)			
Min-mak (Median)	31-38 (37)	24-38 (36)	25-38 (35)
Ort±SS	35.90±2.46	33.1±5.35	34±4.15
Doğum ağırlığı (gram)			
Min-mak (Median)	1710-3880 (3130)	590-3290 (2000)	710-3900 (2495)
Ort±SS	2891,81±626,41	2414.4±1097.8	2522.2±911.3
Apgar 1.dk			
Min-mak (Median)	9-9 (9)	1-9 (8)	7-9 (9)
Ort±SS	8,25±2.59	7.4±2.6	8.4±0.8
Apgar 5.dk			
Min-mak (Median)	8-10 (10)	5-10 (9)	8-10 (10)
Ort±SS	9.81±0.60	9.0±1.6	9.4±0.8
C/S n, (%)	10 (%90.9)	8 (%88.8)	8 (%88.8)
Anestezi: Spinal	4 (%40)	2 (%25)	0 (%0)
Genel	6 (%60)	6 (%75)	8 (%100)
NSVD n, (%)	1 (%9.09)	1 (%11.1)	1 (%11.1)

(E+)†: Enoksaparin kullanılan gebelikler; IVF: in vitro fertilizasyon; Kr: kronik.

Tablo 6 (devam). Enoksaparin kullanan gebeliklerin tanımlayıcı özellikleri

	Obezite (E+)† n=6 (%5.8)	TGK (E+)† n=5 (%4.9)	SLE (E+)† n=4 (%3.9)
Maternal yaş			
Min-mak (Median)	32-38 (32)	20-42 (34)	28-41 (34)
Ort±SS	31.1 ± 5.3	32±10.2	27.4±5.31
Sigara n, (%)	1 (%16.6)	0 (%0)	0 (%0)
Ek hastalık n, (%)	5 (%83.3)	1 (%20)	0 (%0)
Özellik	HT (n=4) Astım (n=1)	GHT+DM (n=1)	
Doğum haftası (SAT)			
Min-mak (Median)	35-40 (36)	37-38 (37)	35-36 (36)
Ort±SS	37.1±1.9	37.4±0.54	28.6±0.5
Doğum haftası (USG)			
Min-mak (Median)	35-39 (35.5)	34-39 (36)	34-38 (35.5)
Ort±SS	36.0±1.54	36.1±1.81	35.7±1.7
Doğum ağırlığı (gram)			
Min-mak (Median)	2180-3890 (2680)	2280-3700 (2600)	2150-3220 (2230)
Ort±SS	2910±592	2782±540.1	2016±487.3
Apgar 1.dk			
Min-mak (Median)	8-9 (9)	8-9 (9)	8-10 (9)
Ort±SS	9.0±0.6	8.8±0.4	7.2±4.0
Apgar 5.dk			
Min-mak (Median)	9-10 (10)	10-10 (10)	9-10 (10)
Ort±SS	9.9±0.4	10±0	7.8±4.3
C/S n, (%)	5 (%83.3)	3 (%60)	3 (%75)
Anestezi: Spinal	2 (%40)	0 (%0)	0 (%0)
Genel	3 (%60)	3 (%100)	3 (%100)
NSVD n, (%)	1 (%16.6)	2 (%40)	1 (%25)

(E+)† : Enoksaparin kullanılan gebelikler. TGK: Tekrarlayan gebelik kaybı; SLE:Sistemik lupus eritematozus.

ANTENATAL ENOKSAPARİN KULLANAN GRUPTA ÖNCEKİ GEBELİK ÖZELLİKLERİ:

Preeklampitik gebelerin (n=12), %41.6 (n=5)'sında önceki gebeliklerinde preeklamps öyküsü vardı.

Fetal büyüme kısıtlaması olan gebelerin (n=19) %26.3 (n=5)'ünde missed abortus öyküsü, %15.7 (n=3)'sinde FBK geçmişi vardı. Astım öyküsü (%5.2) bu grupta bir gebelikte mevcuttu.

İntrauterin fetal ölüm öyküsü olanların (n=11) özgeçmişlerinde bir gebede (%9.09) preeklamps, iki gebede (%18.1) missed abortus öyküsü dikkat çekici idi.

Kronik hipertansif grupta (n=9), bir hastada (%11.1) preeklamps öyküsü, n=2 hastada (%22.2) anembriyonik gebelik mevcuttu.

Obez gebe (n=6) grubunda %50 (n=3) hastada missed abortus, %16.6 (n=1) astım öyküsü vardı.

TGK grubundaki hastaların hepsinde (n=5) abortus insipiens öyküsü mevcuttu.

Enoksaparin kullanım süresi 3-36 hafta (min-mak), ortalama 25 haftadır. En az kullanım süresi, 32. haftada geç FBK tespit edilen hastada başlanan ve 34. gebelik haftasında doğumu gerçekleştirilen hasta idi. En uzun kullanım ise trombofili grubunda MTHFR, PAİ ve GP3A mutasyonu olan 40. gebelik haftasında doğumu gerçekleştirilen hasta idi.

ANTENATAL ENOKSAPARİN KULLANMAYAN KONTROL GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ

Kontrol grubunda değerlendirilen hasta sayısı 273'tü. Maternal yaş tüm kontrol grupları değerlendirildiğinde ortalama 28.2 ± 6.52 idi. Kontrol grubu kendi içinde 3 kategoriye ayrıldı ve aşağıdaki tabloda özellikleri belirtildi (Tablo 7).

Tablo 7. Kontrol grubunda Enoksaparin kullanmayan fetal büyüme kısıtlılığı (E-)FBK), preeklampsi (E-)PE) ve sağlıklı gebelerin tanımlayıcı özellikleri

	(E-)* FBK (n=85)	(E-)* PE (n= 92)	Sağlıklı gebe (n=96)
Maternal yaş			
Min-mak (Median)	16-45 (27)	17-44 (29)	15-41 (27)
Ort±SS	27.75±6.58	29.55±6.89	27.42±5.94
Sigara n, (%)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Ek hastalık n, (%)	2 (%2.3)	0 (%0)	8 (%8.33)
Özellik	FMF (n=1); GDM+GHT (n=1)		Hipotiroidi (n=5); Hipertiroidi (n=3)
Doğum haftası (SAT)			
Min-mak (Median)	28-39 (35)	27-40 (35)	38-41 (39)
Ort±SS	35.19±2.83	34.55±3.01	39.49±0.85
Doğum haftası (USG)			
Min-mak (Median)	25-35 (32)	25-39 (33)	36-40 (38)
Ort±SS	31.73±2.64	33.03±3.41	38.09±0.8
Doğum ağırlığı (gram)			
Min-mak (Median)	705-2880 (1880)	700-4000 (2045)	2780-4200 (3355)
Ort±SS	1808.88±545.25	2059.24±751.99	3389.58±307.74
Apgar 1.dk			
Min-mak (Median)	3-9 (9)	2-10 (9)	9-9 (9)
Ort±SS	8.21±1.26	7.89±1.72	9±0
Apgar 5.dk			
Min-mak (Median)	5-10 (10)	5-10 (10)	10-10 (10)
Ort±SS	9.44±0.89	9.17±1.36	10±0
C/S n, (%)	74 (%87.05)	87 (%94.56)	52 (%56.25)
Anestezi: Spinal	21 (%28.3)	21 (%24.1)	42 (%80.7)
Genel	53 (%71.6)	66 (%75.8)	10 (%19.2)
NSVD n, (%)	11 (%12.94)	5 (%5.43)	44 (%45.8)

(E+)FBK ile (E-)FBK karşılaştırıldığında (Tablo 8);

Bebek doğum ağırlığı (1809.47 ± 560.4 ; 1808.88 ± 545.25) değerlendirildiğinde istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Birinci dakika Apgar (7.58 ± 2.57 ; 8.21 ± 1.26) ve beşinci dakika Apgar (8.89 ± 2.05 ; 9.44 ± 0.89) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). SAT'a göre doğum haftası (35.89 ± 2.85 ; 35.19 ± 2.83) ve USG'ye göre doğum haftası (32.01 ± 3.34 ; 31.73 ± 2.64) kendi içinde karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Sigara kullanımı değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında sezaryen ile doğumda tercih edilen anestezi türü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında yaş dağılımı (29.42 ± 5.78 ; 27.75 ± 6.58) değerlendirmesinde istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Kız ile erkek cinsiyet karşılaştırıldığında her grupta da birinci ve beşinci dakika Apgar değerlerinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$).

(E+)PE grup ile (E-)PE grup karşılaştırıldığında (Tablo 9);

Bebek doğum ağırlıklarında (2074.58 ± 806.79 ; 2059.24 ± 751.99) gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Birinci dakika Apgar değeri (7.83 ± 1.7 ; 7.89 ± 1.72) ile beşinci dakika Apgar değeri (9.75 ± 0.87 ; 9.17 ± 1.36) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). SAT'a göre doğum haftası (33.88 ± 3.43 ; 34.55 ± 3.01) ve USG'ye göre doğum haftası (32.82 ± 3.7 ; 33.03 ± 3.41) karşılaştırmasında gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Sigara kullanımı değerlendirildiğinde de yine iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Parite değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında doğum şekli açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında sezaryen ile doğumda tercih edilen anestezi türü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0.05$). Gruplar arasında yaş (35.25 ± 4.96 ; 29.55 ± 6.89) ve gravida (2.33 ± 1.44 ; 1.61 ± 0.81) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (sırasıyla, $p = 0.007$, $p = 0.010$). (E+)PE'de yaş ve gravida değeri (E-)PE'den daha büyüktür.

(E+)DİĞER grubundaki gebeler ile enoksaparin kullanmayan sağlıklı gebeler (SG) karşılaştırıldığında (Tablo 10);

Bebek doğum ağırlığı (2798.66 ± 772.31 ; 3389.58 ± 307.74), SAT'a göre doğum haftası (36.44 ± 3.04 ; 39.49 ± 0.85), USG'ye göre doğum haftası (35.8 ± 3.34 ; 38.09 ± 0.8) karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (hepsinde $p < 0.001$). (E+)DİĞER grubu gebelerin değerleri sağlıklı gebe grubuna göre daha düşüktür.

Birinci dakika Apgar değerleri (8.63 ± 1.15 ; 9 ± 0) ile beşinci dakika Apgar değerleri (9.72 ± 0.8 ; 10 ± 0) karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p = 0.009$ ve $p = 0.004$). (E+)DİĞER grup gebelerin değerleri sağlıklı gebelere göre daha düşüktür.

Sigara kullanımı açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup ($p = 0.003$), (E+)DİĞER grubu gebelerde sigara kullanımı sağlıklı gruba göre daha yüksektir.

Parite değerlendirmesinde her iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Gruplar arasında yaş (31.48 ± 6.3 ; 27.42 ± 5.94) ve gravida (3.1 ± 1.72 ; 1.64 ± 0.74) bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu saptanmıştır (her iki karşılaştırmada da $p < 0.001$). (E+)DİĞER grup gebelerde yaş ve gravida değerleri SG'den daha büyüktür.

Gruplar arasındaki doğum şekli yüzdeleri değerlendirmesinde anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır ($p < 0.001$). (E+)DİĞER gebelerin olduğu grupta sezaryen ile doğum yüzdesi SG'ye göre daha yüksektir.

Gruplar arasında sezaryen ile doğumda tercih edilen anestezi türü yüzdeleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0.001$). (E+)DİĞER grupta genel anestezi yüzdesi sağlıklı gebe grubundan daha yüksektir.

Olguların tümüne ait genel veri dökümü EK-2'de verilmiştir.

Tablo 8. Antenatal dönemde enoxaparin kullanan FBK'li fetüse sahip gebeler ((E+)FBK)ve doğan bebekleri ile antenatal dönemde enoxaparin kullanmayan FBK'li fetüse sahip gebe ((E-)FBK) ve doğan bebeklerin karşılaştırılması

	(E+)†FBK (n=19) Ort±SS	(E-)*FBK (n=85) Ort±SS	P value
Yaş	29.42±5.78	27.75±6.58	0.310
Gravida	2.21±1.51	1.58±0.79	0.091
Ağırlık	1809.47±560.4	1808.88±545.25	0.997
SATW	35.89±2.85	35.19±2.83	0.334
USGW	32.01±3.34	31.73±2.64	0.698
Apgar 1	7.58±2.57	8.21±1.26	0.308
Apgar 5	8.89±2.05	9.44±0.89	0.274
Cinsiyet	n (%)	n (%)	0.872
Female	10 (52.9)	43 (50.6)	
Male	9 (47.4)	42 (49.4)	
Sigara	n (%)	n (%)	0.866
Hayır	11 (57.9)	51 (60)	
Evet	8 (42.1)	34 (40)	
Parite	n (%)	n (%)	0.005*
Primiparite	16 (84.2)	85 (100)	
Multiparite	3 (15.8)	0 (0)	
Doğum şekli	n (%)	n (%)	0.717
C/S	16 (84.2)	74 (87.1)	
NSVD	3 (15.8)	11 (12.9)	
Anestezi	n (%)	n (%)	0.771
Spinal	5 (31.3)	21 (28.4)	
Genel	11 (68.8)	53 (71.6)	

Tablo 9. Antenatal dönemde enoxaparin kullanan preeklampitik gebeler ((E+)PE) ve doğan bebekleri ile antenatal dönemde enoxaparin kullanmayan preeklampitik gebe ((E-)PE) ve doğan bebeklerin karşılaştırılması

	(E+)†PE (n=12) Ort±SS	(E-)*PE (n=92) Ort±SS	P value
Yaş	35.25±4.96	29.55±6.89	0.007*
Gravida	2.33±1.44	1.61±0.81	0.010*
Parite	1.08±1.08	0.59±0.81	0.059
Ağırlık	2074.58±806.79	2059.24±751.99	0.948
SATW	33.88±3.43	34.55±3.01	0.481
USGW	32.82±3.7	33.03±3.41	0.843
Apgar 1	7.83±1.7	7.89±1.72	0.913
Apgar 5	9.75±0.87	9.17±1.36	0.155
	n (%)	n (%)	
Yaş			0.036*
<18	0 (0)	1 (1.1)	
18-24	0 (0)	24 (26.1)	
25-29	1 (8.3)	22 (23.9)	
30-34	5 (41.7)	18 (19.6)	
35-39	3 (25)	20 (21.7)	
40-44	3 (25)	7 (7.6)	
≥45	0 (0)	0 (0)	
Sigara			0.096
Hayır	4 (33.3)	54 (58.7)	
Evet	8 (66.7)	38 (41.3)	
Parite			0.115
Primipar	11 (91.7)	92 (100)	
Multipar	1 (8.3)	0 (0)	
Doğum şekli			0.814
C/S	11 (91.7)	86 (93.5)	
NSVD	1 (8.3)	6 (6.5)	
Anestezi			0.647
Spinal	2 (18.2)	21 (24.4)	
Genel	9 (81.8)	65 (75.6)	

Tablo 10. FBK ve PE dışındaki Enoksaparin kullanan çalışma grubundaki gebeler ((E+) DİĞER) ile enoksaparin kullanmayan sağlıklı gebelerin karşılaştırılması

	(E+)†DİĞER (n=71) Ort±SS	SG (n=96) Ort±SS	P value
Yaş	31.48±6.3	27.42±5.94	<0.001
Gravida	3.1±1.72	1.64±0.74	<0.001
Parite	1.11±1.24	0.5±0.65	<0.001
Abort	0.97±1.28	0.15±0.43	<0.001
Ağırlık	2798.66±772.31	3389.58±307.74	<0.001
SAT	36.44±3.04	39.49±0.85	<0.001
USG	35.8±3.34	38.09±0.8	<0.001
Apgar 1	8.63±1.15	9±0	0.009
Apgar 5	9.72±0.8	10±0	0.004
Yaş	n (%)	n (%)	0.013*
<18	0 (0)	3 (3.1)	
18-24	10 (14.1)	27 (28.1)	
25-29	16 (22.5)	28 (29.2)	
30-34	23 (32.4)	25 (26)	
35-39	13 (18.3)	10 (10.4)	
40-44	9 (12.7)	3 (3.1)	
≥45	0 (0)	0 (0)	
Sigara			0.003*
Hayır	25 (35.2)	56 (58.3)	
Evet	46 (64.8)	40 (41.7)	
Parite			0.313
Primipar	68 (95.8)	95 (99)	
Multipar	3 (4.2)	1 (1)	
Doğum şekli			<0.001*
C/S	61 (85.9)	52 (54.2)	
NSVD	10 (14.1)	44 (35.8)	
Anestezi			<0.001*
Spinal	15 (24.6)	42 (80.8)	
Genel	46 (75.4)	10 (19.2)	

TARTIŞMA

Çalışmamız yüksek riskli gebeliklerde enoksaparin kullanımının perinatal sonuçlara etkisini değerlendirdi. (E+)PE ile (E-)PE gruplarını karşılaştırdığımızda bebek doğum ağırlıkları, SAT ve USG' ye göre doğum haftaları ve Apgar skorunda iki grup arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). (E+)FBK'li gebeler ile (E-)FBK'li gebeler arasında bebek doğum ağırlıkları, doğum haftaları ve Apgar skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Llurba ve ark. (1) 2020 yılında trombofili öyküsü olmayan, taramalarında ortaya çıkan veya özgeçmişinde preeklampsii öyküsü olan 224 gebenin olduğu bir çalışmada antenatal enoksaparin kullanmayan ve kullanan gebe grubunda maternal yaş arasında istatistiksel fark yoktu (33 (29–36); 33 (28–35) ($p= 0.22$). Doğum haftası enoksaparin kullanmayanlarda 38.24 (37.4–41), kullananlarda 38.4 (37.8–40) (OR:0.23 CL%95). Bebek ağırlığı enoksaparin kullanmayan gebelerde 2934 (2660–3310), kullananlarda ise 3030 (2655–3460) gramdı (OR:0.72 CL%95). Birinci dakika Apgar enoksaparin kullanmayanlarda 9(9–9), kullananlarda 9 (9–9) (OR:0.24 CL%95); beşinci dakika Apgar enoksaparin kullanmayanlarda 10(10-10), kullananlarda 10(10-10) (OR: 0.84 CL%95). Gruplar arasında perinatal sonuçlar göz önüne alındığında istatistiksel anlamlı fark saptanmadığı raporlandı.

Shirazi ve ark. (2) 2021 yılında yaptıkları çalışmada FBK olan 125 gebede enoksaparin kullanımı değerlendirdi. 64 gebe enoksaparin kullanan grupta, 61 gebe enoksaparin kullanmayan gruptaydı. Yapılan karşılaştırmada, doğum haftası ilaç

kullanan grupta 36.73 ± 2.71 , kullanmayan grupta 36.85 ± 2.17 idi ($p=0.70$). Bebek doğum ağırlığı enoksaparin kullanan grupta 2370.16 ± 580.72 , kullanmayan grupta 2456.07 ± 543.06 gramdı ($p=0.39$). Her iki parametre için de çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark olmadığı gösterildi. Bu çalışmada Apgar skoru 1.dk <7 olarak ele alınmış, 5.dk değerlendirmeye alınmadı. Her iki grupta da Apgar 1.dk <7 olan bebek doğumu olmadı. Çalışma sonucunda enoksaparinin iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu ancak başlangıç doppler bulguları bozulmuş hastalarda bile hamileliği uzatmadığı, bebek doğum ağırlığını artırmadı veya fetal sonuçları iyileştirmediği raporlandı.

Singh ve ark. (3) 60 gebe üzerinde enoksaparin etkinliğini değerlendirdi. Çalışmada tansiyon yüksekliği ile birlikte proteinüri varlığı olan, önceki gebeliğinde FBK, plasental dekolman, preeklampsi ve intrauterin fetal ölüm öyküsü olan gebeler dahil edildi. Çalışma ve kontrol gruplarında 30'ar gebe mevcuttu ve enoksaparin dozu 40 mg olarak uygulandı. Çalışma grubunda bebek doğum ağırlığı 2773 ± 400 , kontrol grubunda 2530 ± 500 gram ($p=0.03$). Doğum haftası çalışma grubunda 38.05, kontrol grubunda 37.58 idi ($p=0.3$). Apgar <7 durumunda birinci dakikada çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel fark mevcuttu ve $p=0.04$ idi. Beşinci dakikada ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.3$).

Kupferminc ve ark. (4) önceki gebeliğinde preeklampsi, FBK, plasenta dekolmanı ve intrauterin fetal ölüm öyküsü olan 72 kadın üzerinde yaptığı çalışmada enoksaparin kullanan 32 gebe ve kullanmayan 40 gebe araştırıldı. Buna göre kontrol grubundaki 17 kadın (%42), çalışma grubundaki 28 kadın (%87) en az 37 haftada doğum yaptı ($p<0.001$). Doğum haftası ve doğum ağırlığı, kontrol grubuna kıyasla çalışma grubunda anlamlı olarak daha yüksekti: 38.15-1.24 haftaya karşı 35.3-3.38 hafta ($p<0.001$) ve 2970-544'e karşı 2267-797 gram ($p<0.001$).

Çalışmamızdaki sonuçlara göre FBK grubunda kız ve erkek cinsiyet oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.8$). Spinillo ve ark. (46) yaptığı bir çalışmada FBK'lı 530 tekil gebelik ve 782 kontrol grubunu içeren tekil gebelik değerlendirildiğinde FBK, kız fetüslerde erkeklere oranla daha fazla idi (OR 1.39, %95 CL 1.06-1.82).

Fetal cinsiyetin gebelik sonuçlarıyla ilişkisine dair Liu ve ark. (47) 1 Ocak ve 31 Aralık 2011 tarihleri arasında 28 haftadan büyük dünyaya gelen 65.173 bebek üzerinde yaptıkları çalışmada kız bebeklerde preeklampsi ve FGR oranının erkeklere oranla daha fazla olduğunu raporlamıştır.

E+DİĞER (SLE, AFAS, IVF gebelik, trombofili, obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, intrauterin fetal ölüm öyküsü, tekrarlayan gebelik kaybı nedeniyle enoksaparin kullanan gebeler) grubunda enoksaparin kullanımında amaç fetal iyileşmeye yardımcı olmanın yanında VTE riskini de azalmaktı ve istenildiği gibi enoksaparin kullanan grupta VTE başvuran hasta olmadı. Sağlıklı gebeler ile karşılaştırılması sonrasında elde edilen verilere göre (E+)DİĞER çalışma grubunda doğum haftası, doğum ağırlığı, Apgar skoru sağlıklı gruba göre daha düşük seviyelerde idi ve istatistiksel anlamlılık mevcuttu ($p<0.05$). E+DİĞER grubundaki gebelerde preeklampsi (n:6, %8.4), HELLP (n:2, %2.8), preterm eylem (n:33, %46.4), erken membran rüptürü (n:13, %18.3) ve plasental dekolmanı (n:1, %1.4) gerçekleşti.

SONUÇ

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı bünyesinde antenatal dönemde enoksaparinin yüksek riskli popülasyonda kullanımına dair yapmış olduğumuz çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1- FBK gebe grubunda enoksaparin kullanan ve kullanmayan grup arasında doğum haftası, doğum ağırlığı, Apgar skoru, sigara kullanımı, doğum şekli ve doğumda tercih edilen anestezi türü açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Kız ve erkek fetüs sayıları ve Apgar skorları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

2- Preeklampsi grubunda enoksaparin kullanan ve kullanmayanlar arasında doğum haftası, doğum ağırlığı, Apgar skoru, sigara kullanımı, doğum şekli ve doğumda tercih edilen anestezi türü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

3- Sağlıklı grup ile E+DİĞER grubu karşılaştırılmasında doğum haftası, doğum ağırlığı, Apgar skoru, sigara kullanımı, doğum şekli ve doğumda tercih edilen anestezi türü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttu.

4- Çalışmaya dahil edilen gebelerin hiçbirinde enoksaparin kullanımına bağlı yan etkiler gerçekleşmedi. Gebeliklerinde ve postpartum dönemde VTE ile başvuran hasta olmadı. Doğum sonrası hemodinamik instabilite yaratan aktif kanama gerçekleşmedi. Hastaların hiçbirinde operasyon sahasında hematoma veya ilaç kullanımına bağlı enjeksiyon alanı komplikasyonları oluşmadı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak enoksaparinin antenatal kullanımı, özellikle fetal büyüme kısıtlaması ve preeklampitik gebelikler başta olmak üzere yüksek riskli gebeliklerde gebelik sonuçlarını iyileştirdiği kanısına varılamamıştır. Enoksaparin kullanılan çalışma grubundaki (E+)DİĞER grubunda ise ilaç kullanımının sağlıklı gebelik grubunun verilerine ulaşmada yetersiz kaldığı görülmüştür.



ÖZET

Çalışmamızın amacı antenatal dönemde yüksek riskli gebeliklerde antikoagülan amaçlı enoksaparin kullanımı ve sonuçlarını değerlendirmektir.

Ocak 2015 ile Aralık 2019 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda doğumu gerçekleştirilen 375 gebe dahil edilmiştir. Çalışma grubu enoksaparin kullanan 102 gebeden oluşuyordu. Bu grupta fetal büyüme kısıtlılığı, preeklampsi, trombofili, tekrarlayan gebelik kayıpları, sistemik lupus eritematozus, antifosfolipit antikor sendromu, obezite, gestasyonel diyabet, gestasyonel hipertansiyon, kronik hipertansiyon, in vitro fertilizasyon ile oluşan gebelik ve viabilite haftasında gerçekleşen intrauterin fetal ölüm öyküsü olan gebeler mevcuttu. Bu gebeliklere uygun 3 farklı kontrol grubu oluşturuldu: fetal büyüme kısıtlaması olup enoksaparin kullanmayanlar (E-FBK grubu) (Grup 4), preeklampsi olup enoksaparin kullanmayanlar (E-PE grubu) (Grup 5) ve sağlıklı grup (SG) (Grup 6). Karşılaştırmalar, çalışma grubundaki fetal büyüme kısıtlılığı olan gebeler ile kontrol grubundaki fetal büyüme kısıtlılığı olanlar arasında; çalışma grubundaki preeklampsi ile kontrol grubundaki preeklampsi arasında; çalışma grubundaki fetal büyüme kısıtlılığı ve preeklampsi dışındaki gebelerle (E+DİĞER) (Grup 1) sağlıklı gebeler (Grup 6) arasında yapıldı.

Çalışmada sonuç olarak hem enoksaparin kullanan ve kullanmayan fetal büyüme kısıtlılığı olan grup arasında hem de enoksaparin kullanan ve kullanmayan preeklampsili gebelerin karşılaştırmasında son adet tarihi ve ultrasonografiye göre doğum haftaları, bebek doğum ağırlıkları, 1. ve 5. dakika Apgar skorları ve doğum şekilleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. E+DİĞER grubu (Grup 1) ile sağlıklı gebe grubu karşılaştırıldığında ise son

adet tarihi ve ultrasonografiye göre doğum haftaları ve bebek doğum ağırlıkları arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (her ikisinde de $p<0.001$). Birinci ve beşinci dakika Apgar skorları arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (sırasıyla $p=0.009$ ve $p=0.004$). Bu istatistiksel anlamlılık enoksaparin kullanımına rağmen çalışma grubundaki (E+DiĞER grup) (Grup1) perinatal sonuçların sağlıklı gebe grubunun sonuçlarına ulaşamadığını göstermektedir. Doğum şekillerine bakıldığında ise çalışma grubundaki gebelerde sezaryen ile doğum oranı fazlaydı ve istatistiksel anlamlılık mevcuttu ($p<0.001$). Ayrıca Grup 1 gebelerde preeklampsi (%8.4), HELLP (%2.8), preterm eylem (%46.4), erken membran rüptürü (%18.3) ve plasental dekolman (%1.4) gerçekleşti. Tüm bu sonuçlara dayanarak enoksaparinin antenatal kullanımı, özellikle fetal büyüme kısıtlaması ve preeklamptik gebelikler başta olmak üzere yüksek riskli gebeliklerde gebelik sonuçlarını iyileştirdiği kanısına varılamamıştır.

Anahtar kelimeler: Fetal büyüme kısıtlaması, enoksaparin, preeklampsi

EVALUATION OF PREGNANCIES USING ENOXAPARIN IN THE ANTENATAL PERIOD

SUMMARY

The aim of our study was to evaluate the use of enoxaparin for anticoagulant purposes and its results in high-risk pregnancies in the antenatal period.

January 2015 and December 2019, 375 pregnant women who were gave birth in the Department of Obstetrics and Gynecology of Trakya University Health Research and Application Center were included. The study group consisted of 102 pregnant women using enoxaparin. In this group, pregnant women with a history of fetal growth restriction, preeclampsia, thrombophilia, recurrent pregnancy losses, sistemic lupus erithematozus, antiphospholipid antibody syndrome, obesity, gestational diabetes, gestational hypertension, chronic hypertension, in vitro fertilisation pregnancy and intrauterine fetal demise during viability week were present. 3 different control groups were created suitable for these pregnancies: fetal growth restriction and non-enoxaparin-using (E-FGR) (Group 4), preeclampsia and non-enoxaparin-using (Group 5) and healthy pregnancy group (Group 6). Comparisons between the fetal growth restriction in the study group and the fetal growth restriction in the control group; between preeclampsia in the study group and preeclampsia in the control group; the study was conducted between pregnant women in the study group except for fetal growth restriction and preeclampsia (Group 1), and healthy pregnant women.

In the study, both between the using enoxaparin fetal growth restriction and fetal growth restriction groups non-enoxaparin-using and in the comparison between pregnant women with preeclampsia using enoxaparin and not using enoxaparin, birth weeks according to first day of last period and ultrasonography, baby birth weights, 1. and 5. Minute Apgar scores

between, there was no statistically significant difference. When healthy group (Group 6) were compared with Group 1, there was a statistically significant difference between birth weeks and baby birth weights according to first day of last period and ultrasonography (both $p < 0.001$). There was also a statistically significant difference between the 1st and 5th Apgar scores (respectively $p = 0.009$ and $p = 0.004$). This statistical significance shows that, despite the use of enoxaparin, the perinatal results in the study group (Group 1) did not reach the results of the healthy group. When looking at the birth patterns, the cesarean delivery rate was higher in pregnant women in the study group and there was statistical significance ($p < 0.001$). Preeclampsia (8.4%), HELLP (2.8%), preterm labor (46.4%), premature rupture of membranes (18.3%) and placental abruption (1.4%) occurred in pregnant women in the same study group (Group 1). Based on all these results, it was not concluded that enoxaparin improves pregnancy outcomes in high-risk pregnancies, especially in pregnancies with fetal growth restriction and preeclampsia.

Key words: Fetal growth restriction, enoxaparin, preeclampsia

KAYNAKLAR

1. Llurba E, Bella M, Burgos J, Mazarico E, Gómez-Roig MD, De Diego R et al. Early prophylactic enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction: a randomized trial. *Fetal Diagn Ther* 2020;47(11):824-33.
2. Shirazi M, Naeiji Z, Sharbaf FR, Golshahi F, Fathi M, Nazari F et al. Therapeutic role of enoxaparin in intra-uterine growth restriction: a rando-mized clinical trial. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021;50(8):102070.
3. Singh S, Sinha R, Kaushik M. Prophylactic low molecular weight heparin improving perinatal outcome in non-thrombophilic placental-mediated complications. *J Obstet Gynecol India* 2016;66(6):436-40.
4. Kupferminc M, Rimon E, Many A, Maslovitz S, Lessing JB, Gamzu R. Low molecular weight heparin versus no treatment in women with previous severe pregnancy complications and placental findings without thrombophilia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2011;22(2):123-6.
5. Rodger MA, Paidas M, McLintock C, Middeldorp S, Kahn S, Martinelli I et al. Inherited thrombophilia and pregnancy complications revisited. *Obstet Gynecol* 2008;112(2 Pt 1):320-4.
6. Many A, Schreiber L, Rosner S, Lessing JB, Eldor A, Kupferminc MJ. Pathologic features of the placenta in women with severe pregnancy complications and thrombophilia. *Obstet Gynecol* 2001;98(6):1041-4.
7. Mousa HA, Alfievic Z. Do placental lesions reflect thrombophilia state in women with adverse pregnancy outcome? *Hum Reprod* 2000;15(8):1830-3.

8. Arias F, Romero R, Joist H, Kraus FT. Thrombophilia: a mechanism of disease in women with adverse pregnancy outcome and thrombotic lesions in the placenta. *J Matern Fetal Med* 1998;7(6):277-86.
9. Hellgren M. Hemostasis during normal pregnancy and puerperium. *Semin Thromb Hemost* 2003;29(2):125-30.
10. Jacobsen AF, Skjeldestad FE, Sandset PM. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium-a register-based case control study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(2):233.e1-7.
11. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143(10):697-706.
12. Chandarajoti K, Liu J, Pawlinski R. The design and synthesis of new synthetic low-molecular-weight heparins. *J Thromb Haemost* 2016;14(6):1135-45.
13. Wei MY, Ward SM. The anti-factor Xa range for low molecular weight heparin thromboprophylaxis. *Hematol Rep* 2015;7(4):5844.
14. Gordijn SJ, Beune IM, Thilaganathan B, Papageorghiou A, Baschat AA, Baker PN et al. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016;48(3):333–9.
15. Lees CC, Stampalija T, Baschat A, da Silva Costa F, Ferrazzi E, Figueras F et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020;56(2):298–312.
16. Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 1998;49 Suppl 2:1-6.
17. Crispi F, Dominguez C, Llurba E, Martin-Gallan P, Cabero L, Gratacos E. Placental angiogenic growth factors and uterine artery Doppler findings for characterization of different subsets in preeclampsia and in isolated intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(1):201-7.
18. Conde-Agudelo A, Villar J, Kennedy SH, Papageorghiou AT. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;52(4):430-41.

19. Vollgraff Heidweiller-Schreurs CA, De Boer MA, Heymans MW, Schoonmade LJ, Bossuyt PMM, Mol BWJ et al. Prognostic accuracy of cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2018;51(3):313-22.
20. Figueras F, Gratacós E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol. *Fetal Diagn Ther* 2014;36(2):86-98.
21. Abalos E, Cuesta C, Grosso AL, Chou D, Say L. Global and regional estimates of preeclampsia and eclampsia: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013;170(1):1-7.
22. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:291–310.
23. Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and preeclampsia. *Biol Reprod* 2003 ;69(1):1-7
24. Pijnenborg R, Vercruysse L, Hanssens M. The uterine spiral arteries in human pregnancy: facts and controversies. *Placenta* 2006;27(9-10):939-58.
25. Brosens I, Pijnenborg R, Vercruysse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol* 2011 ;204(3):193-201.
26. Palmer SK, Moore LG, Young D, Cregger B, Berman JC, Zamudio S. Altered blood pressure course during normal pregnancy and increased preeclampsia at high altitude (3100 meters) in Colorado. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(5):1161-8.
27. Dekker GA, Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42(3):422-35.
28. Gerretsen G, Huisjes HJ, Elema JD. Morphological changes of the spiral arteries in the placental bed in relation to pre-eclampsia and fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88(9):876-81.
29. Garrido-Gomez T, Dominguez F, Quiñonero A, Diaz-Gimeno P, Kapidzic M, Gormley M et al. Defective decidualization during and after severe preeclampsia reveals a possible maternal contribution to the etiology. *Proc Natl Acad Sci USA* 2017;114(40):E8468-77.
30. Sahu MB, Deepak V, Gonzales SK, Rimawi B, Watkins KK, Smith AK et al. Decidual cells from women with preeclampsia exhibit inadequate decidualization and reduced sFlt1 suppression. *Pregnancy Hypertens* 2019;15:64-71.

31. Gleicher N. Why much of the pathophysiology of preeclampsia-eclampsia must be of an autoimmune nature. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(1):5.e1-7.
32. Santner-Nanan B, Peek MJ, Khanam R, Richarts L, Zhu E, Fazekas de St Groth B et al. Systemic increase in the ratio between Foxp3+ and IL-17-producing CD4+ T cells in healthy pregnancy but not in preeclampsia. *J Immunol* 2009;183(11):7023-30.
33. Redman CW, Sacks GP, Sargent IL. Preeclampsia: an excessive maternal inflammatory response to pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;180(2 Pt 1):499-506.
34. Roberts JM, Taylor RN, Goldfien A. Clinical and biochemical evidence of endothelial cell dysfunction in the pregnancy syndrome preeclampsia. *Am J Hypertens* 1991;4(8):700-8.
35. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002;20(21):4368-80.
36. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev* 1997;18(1):4-25.
37. Tjoa ML, van Vugt JM, Mulders MA, Schutgens RB, Oudejans CB, van Wijk IJ. Plasma placenta growth factor levels in midtrimester pregnancies. *Obstet Gynecol* 2001;98(4):600-7.
38. Su YN, Lee CN, Cheng WF, Shau WY, Chow SN, Hsieh FJ. Decreased maternal serum placenta growth factor in early second trimester and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2001;97(6):898-904.
39. Thadhani R, Mutter WP, Wolf M, Levine RJ, Taylor RN, Sukhatme VP et al. First trimester placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase 1 and risk for preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):770-5.
40. Chaiworapongsa T, Romero R, Espinoza J, Bujold E, Mee Kim Y, Gonçalves LF et al. Evidence supporting a role for blockade of the vascular endothelial growth factor system in the pathophysiology of preeclampsia. Young Investigator Award. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(6):1541-7; discussion 1547-50.
41. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;294(2):H541-50.
42. Zeishler H, Llorba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia. *N Engl J Med* 2016;374(1):13-22.

43. Rana S, Powe CE, Salahuddin S, Verlohren S, Perschel FH, Levine RJ et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation* 2012;125(7):911-9.
44. Rolnik DL, Wright D, Poon LCY, Syngelaki A, O'Gorman N, de Paco Matallana C et al. ASPRE trial: performance of screening for preterm pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;50(4):492-5.
45. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. High Risk of Pre-eclampsia Identification Group. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ* 2016;353:i1753.
46. Spinillo A, Capuzzo E, Nicola S, Colonna L, Iasci A, Zara C. Interaction between fetal gender and risk factors for fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171(5):1273-7.
47. Yajun Liu, Guanghui Li & Weiyuan Zhang. Effect of fetal gender on pregnancy outcomes in Northern China, *J Matern-Fetal Neo M* 2017;30(7),858-63.



EKLER

EK 1: ETİK KURUL ONAYI

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI			
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU Edirne, Türkiye			
ARAŞTIRMA BAŞVURUSU ONAYIBAŞVURU BİLGİLERİ	PROTOKOL KODU	TÜTF-GOBAEK 2022/272	
	PROTOKOL ADI	Antenatal Dönemde Enoxaparin Kullanımının Değerlendirilmesi	
	SORUMLU ARAŞTIRICI ÜNVANI / ADI	Prof. Dr. Füsün VAROL	
	ARAŞTIRMA MERKEZİ		
	DESTEKLEYİCİ		
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	Tek Merkez Ulusal	Çok Merkez Uluslararası
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:15/11	Tarih:27.06.2022	
	Fakültemiz Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Füsün VAROL'un sorumluluğunda yapılması planlanan ve yukarıda başvuru bilgileri verilen Araş. Gör. Dr. Nazlı SARIKUŞ'un tez çalışmasının araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş; araştırmaya ilişkin giderlerin gönüllüye ve/veya bağlı bulunduğu sosyal güvenlik kurumuna ödetilmediği koşullarda ve veri toplanacak yerlerden gerekli izinler alındıktan sonra gerçekleştirilmesinde etik bilimsel standartlar açısından sakınca bulunmadığına mevcudun oy birliği ile karar verilmiştir.		
ETİK KURUL BİLGİLERİ			
ÇALIŞMA ESASI	Helsinki Bildirgesi, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu, TÜTF-GOBAEK Yönergesi		

ÜYELER						
Ünvan/Ad/ Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki(*)	Katılım (**)	İmza
Dr. Öğr. Üyesi Fatma Gülşüm ÖNAL Başkan	Tıp Tarihi ve Etik	T.Ü.T.F. Tıp Tarihi ve Etik A.D.	K	E H	E H	
Prof. Dr. Hakan GÜRKAN Başkan Yardımcısı	Tıbbi Genetik	T.Ü.T.F. Tıbbi Genetik A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Selçuk KORKMAZ Üye	Biyoistatistik	T.Ü.T.F. Biyoistatistik A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Mehmet Erdal VARDAR Üye	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Ruh Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Hasan ÜMİT Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sernaz TOPALOĞLU Üye	İç Hastalıkları	T.Ü.T.F. İç Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Sezgi SARIKAYA SOLAK Üye	Deri ve Zührevi Hastalıklar	T.Ü.T.F. Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Oktay KAYA Üye	Fizyoloji	T.Ü.T.F. Fizyoloji A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Galip EKUKLU Üye	Halk Sağlığı	T.Ü.T.F. Halk Sağlığı A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Filiz TÖTÜNCÜLER KÖKENLİ Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	T.Ü.T.F. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.	K	E H	E H	
Öğr. Gör. Dr. Sinan ATEŞ Üye	Kadın Hastalıkları ve Doğum	T.Ü.T.F. Kadın Hastalıkları ve Doğum A.D.	E	E H	E H	
Prof. Dr. Sevtap HEKİMOĞLU ŞAHİN Üye	Anestezi ve Reanimasyon	T.Ü.T.F. Anestezi ve Reanimasyon A.D.	K	E H	E H	
Doç. Dr. Doğan ALBAYRAK Üye	Genel Cerrahi	T.Ü.T.F. Genel Cerrahi A.D.	E	E H	E H	
Doç. Dr. Burhan Can ÇANAKÇI Üye	Endotonti	T.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E	E H	E H	
Doç. Dr. Hilal KEKLİCEK Üye	Protez-Ortez ve Biyomekani	T.Ü. Sağlık Bilimleri Fakültesi	K	E H	E H	
Avukat Emine NURLU Üye		T.Ü. Rektörlüğü	K	E H	E H	
Emekli Öğretmen Sinan SEÇKİN Üye	Emekli Öğretmen	Serbest Üye	E	E H	E H	

